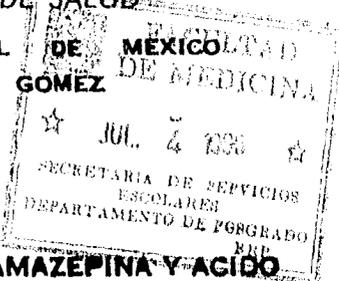




UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
SECRETARIA DE SALUD

HOSPITAL INFANTIL DE FEDERICO GOMEZ



INFLUENCIA DE CARBAMAZEPINA Y ACIDO VALPROICO SOBRE PARAMETROS INMUNOLOGICOS DE NIÑOS CON EPILEPSIA

T E S I S

PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA MEDICA

REALIZADA POR DRA. MARIA ANGELINA LACRUZ RENGEL



TUTOR DE TESIS: DRA. AMPARO FAURE FONTENLA

[Signature]

MEXICO, D. F.

FEBRERO 1996

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

*"Vivir no es sólo existir sino existir y crear.  
Saber, reír y llorar y no dormir sin soñar.  
Descansar es empezar a morir."*

*G. Marañón*

*Gracias a los niños mexicanos  
por haberme ofrecido la oportunidad  
de aprender haciendo.*

*Gracias al personal del laboratorio de  
Inmunología, en especial a la  
Q.F.B Leticia Barragán Tame  
por su invaluable colaboración  
y constante estímulo.*

*Gracias al personal del Servicio de  
Neurología Pediátrica por haberme  
dado el locus adecuado para el  
desarrollo de la investigación.*

## ÍNDICE

<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
Antecedentes	2
<b>II. JUSTIFICACIÓN</b>	<b>5</b>
<b>III. HIPÓTESIS</b>	<b>5</b>
<b>IV. OBJETIVOS</b>	<b>6</b>
<b>V. MATERIALES Y METODOLOGÍA</b>	<b>7</b>
Población	7
Criterios de inclusión	8
Criterios de exclusión	8
Criterios de eliminación	9
Procedimiento	9
<b>VI. RESULTADOS</b>	<b>12</b>
<b>VII. DISCUSION</b>	<b>20</b>
<b>VIII. CONCLUSIONES</b>	<b>22</b>
<b>IX. REFERENCIAS</b>	<b>23</b>
<b>X. ANEXOS</b>	<b>26</b>

## I. INTRODUCCIÓN.

Existen algunos trabajos en la literatura internacional que reportan alteraciones inmunológicas diversas en individuos que están sometidos a tratamientos prolongados con drogas anticonvulsivantes.<sup>1,2,3,4,5</sup>

La gran mayoría de estos trabajos han sido llevados a cabo en adultos, y se trata de cortes transversales de grupos de pacientes en tratamiento. Debido a ese diseño, no es posible aclarar si las alteraciones encontradas fueron realmente secundarias al uso de la droga, o eran características inmunológicas previas del individuo. En nuestro estudio se pretende captar las diferencias en los parámetros inmunológicos, en un seguimiento longitudinal que contempla el estado inicial, sin tratamiento, y lo que suceda después de un tiempo preestablecido de administración de una droga anticonvulsivante en el mismo paciente. Se desea establecer la incidencia de estos trastornos inmunológicos, el tipo, y su relación con varias drogas de uso habitual en nuestra población pediátrica.

## ANTECEDENTES.

La Inmunotoxicología es una disciplina de desarrollo reciente, que estudia entre otros, los efectos que sobre el sistema inmune ejercen las drogas de uso médico y sustancias químicas diversas.<sup>6</sup> En relación a los anticonvulsivantes, se han publicado algunos estudios en animales de experimentación y seres humanos adultos que dan a conocer alteraciones provocadas por estas drogas en distintas fases de la respuesta inmunológica.<sup>1,2,3,4,5,7</sup> Sería de gran importancia llegar a establecer el riesgo real de provocar situaciones de falla del sistema inmunológico como serían inmunodeficiencia, autoinmunidad y cáncer en relación a su administración. Ello conduciría en primera instancia, a recomendaciones de monitoreo inmunológico de fácil acceso que pudieran prevenir estas complicaciones.

Se han encontrado variaciones bien documentadas en los parámetros inmunológicos de pacientes tratados con carbamazepina y ácido valproico. Estos medicamentos fueron introducidos en 1980 para el manejo antiepiléptico en niños. Así en relación a la carbamazepina (CBZ) la experiencia mexicana en animales de laboratorio en el departamento de Investigación científica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Guadalajara<sup>7</sup> describe algunas modificaciones substanciales en ratones tratados con carbamazepina al ser estimulados con eritrocitos de carnero. Se reporta en ellos la disminución de la respuesta inmune celular e incremento de los linfocitos B provenientes del

bazo en relación a controles sin tratamiento.

Pacifi y cols <sup>6</sup>, estudian a 39 pacientes epilépticos adultos sometidos a monoterapia con carbamazepina, sin encontrar ningún efecto depresor sobre los niveles de inmunoglobulinas en el suero ni en la transformación blastoide de los linfocitos de sangre periférica a fitohemaglutinina. Por el contrario encuentran efectos estimuladores sobre la fagocitosis de leucocitos polimorfonucleares y en la actividad citotóxica natural de las células NK. Por otra parte, la experiencia de Bostantjoupoulou y cols <sup>9</sup> publicada en 1994 con 15 pacientes epilépticos adultos en tratamiento con carbamazepina muestra una disminución del índice CD4/CD8, además de decremento de la concentración sérica de C4 en contraposición con el incremento de niveles séricos de IgM e IgG.

En relación a los efectos inmunotóxicos promovidos por el ácido valproico existen muy pocos datos publicados: incremento de CD8, disminución del índice CD4/CD8, disminución de niveles séricos de C4 e incremento de los de IgM que los autores <sup>10</sup> consideraron como defecto en los mecanismos inmunes en pacientes epilépticos que son modificados por el tratamiento. Por otra parte el trabajo de Watt <sup>11</sup> reporta la aparición de neutropenia transitoria en una serie de 45 pacientes tratados con ácido valproico, de los cuales el 26% ofreció concentraciones in vitro de la droga de niveles mayores o iguales a 120 mg/ml. El mecanismo de esta neutropenia es desconocido, pero justifica

el monitoreo seriado de la biometría hemática en pacientes manejados con altas dosis de esta droga.

Entre los pocos trabajos realizados en niños, se encuentra el de Lenti y cols<sup>12</sup> que compara pacientes epilépticos tratados con carbamazepina o Valproato sódico contra pacientes sin tratamiento, y no encuentra diferencias significativas en cuanto a los niveles séricos de IgG, IgA e IgM, ni en las subpoblaciones de linfocitos T.

De los antecedentes anteriores se deduce que los trabajos realizados en esta área son escasos, especialmente en la población pediátrica. Además, las alteraciones inmunológicas reportadas en relación al uso de anticonvulsivantes son poco congruentes, incluso contradictorias en algunos trabajos, que se desarrollaron exclusivamente con diseños transversales. Debido a ello, pretendemos hacer el estudio inmunológico en un diseño diferente que capta las posibles alteraciones en un mismo paciente pediátrico en dos condiciones diferentes: sin tratamiento, al inicio de su enfermedad, y en un seguimiento posterior durante una monoterapia anticonvulsivante.

## **II. JUSTIFICACIÓN.**

1.- Ampliar el conocimiento sobre la acción de carbamazepina y ácido valproico en el sistema inmune del paciente pediátrico con epilepsia.

2.- Establecer medidas de seguimiento de fácil aplicación que detecten trastornos inmunológicos introducidos por el uso de ácido valproico y carbamazepina.

## **III. HIPÓTESIS.**

La administración de ácido valproico o carbamazepina en pacientes pediátricos epilépticos, provoca alteraciones cuantitativas en las inmunoglobulinas séricas, fracciones C3 y C4 del complemento y subpoblaciones CD3, CD4 y CD8 de linfocitos T.

#### **IV. OBJETIVOS.**

1.- Registrar cambios en la historia clínica inmunológica de pacientes pediátricos con epilepsia antes y después de introducción del tratamiento monoterápico con carbamazepina y ácido valproico.

2.- Comparar los niveles de Inmunoglobulinas, fracciones del Complemento y subpoblaciones de linfocitos T en pacientes pediátricos con epilepsia, antes y después de introducción de tratamiento monoterápico con ácido valproico o carbamazepina.

## V. MATERIALES Y METODOLOGÍA.

Definimos el presente estudio como prospectivo, longitudinal y Observacional.

**POBLACIÓN.** Constituida por pacientes pediátricos en edades comprendidas entre 1 y 15 años, captados y controlados por el servicio de Neurología Pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Se seleccionan los pacientes con diagnóstico de Epilepsia de fácil control que serán sometidos a tratamiento anticonvulsivante. Se define Epilepsia de fácil control como aquella que logra remisión clínica de las crisis en un 90% en el primer mes de tratamiento con monoterapia anticonvulsivante, sea ésta parcial o compleja, sintomática, criptogénica o idiopática.

### **GRUPOS DE ESTUDIO:**

De los pacientes con epilepsia de fácil control se obtuvieron dos grupos. Grupo 1, en tratamiento con carbamazepina y grupo 2 con ácido valproico. Se asigna el medicamento de acuerdo a las características clínicas de la epilepsia en cada paciente, conforme con las indicaciones de tratamiento de Fejerman y cols en 1988.<sup>13</sup>

Se consideran los siguientes criterios de Inclusión, Exclusión y eliminación

**CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- Paciente en edad pediátrica.
- Con diagnóstico de Epilepsia de fácil control.
- Controlado en el servicio de Neurología Infantil de México Federico Gómez

**CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

- Condición patológica, que conduzca a alteración de pruebas inmunológicas: Desnutrición (Relación Peso/talla menor a dos desviaciones standard según tabla de la OMS), presencia clínica de infección, reacción a vacunas.
- Administración de otros medicamentos modificadores de la función inmune.
- Padecimientos inflamatorios del sistema nervioso central.

**CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:**

- Paciente que interrumpa el tratamiento más de 15 días.
- Complicaciones graves provocada por drogas anticonvulsivantes.
- Pacientes con diagnóstico de Epilepsia de difícil control.
- Cambio frecuente de la droga anticonvulsivante o necesidad de asociación de otra droga para el control de la epilepsia.

**PROCEDIMIENTOS:**

Previo consentimiento escrito de los padres o tutores se aplica el siguiente plan a cada paciente:

**Desde el punto de vista neuropediátrico se realiza:**

- 1.- Historia clínica detallada que incluye examen físico completo.
- 2.- Estudios de gabinete: Tomografía Axial Computada de cráneo, Electroencefalograma.

3.- Monitoreo de la evolución clínica a intervalos establecidos previamente con vigilancia de efectos colaterales del medicamento. Se reporta por medio de una hoja de registro de signos y síntomas clínicos. Se complementa con el seguimiento de laboratorio que incluye biometría hemática, pruebas de función hepáticas y niveles séricos del anticonvulsivante usado, lo cual permite el ajuste dosis-respuesta del tratamiento.

4.- Vigilancia clínica de padecimientos intercurrentes durante el tiempo de desarrollo del protocolo.

**Desde el punto de vista inmunológico:**

1.- Se toman muestras de sangre por punción venosa periférica, y de saliva que se recolecta por vaciamiento directo en tubo limpio, a intervalos preestablecidos. Se incluye una muestra basal previa al inicio del tratamiento, y posteriormente al mes y 3er mes de administrado el medicamento, las que se harán coincidir con el monitoreo neuropediátrico ya referido.

2.- En el suero así obtenido se practican determinaciones de Inmunoglobulinas A, G y M totales, C3 y C4 por el método de nefelometría cinética (Técnica computada que mide la velocidad de aumento de la luz dispersa producida por las partículas suspendidas en la solución de complejos formados durante la reacción Ag-Ac). Igualmente se realizarán cuantificaciones de subpoblaciones

de linfocitos: CD3,CD4 y CD8, mediante el uso de anticuerpos monoclonales en técnica de inmunofluorescencia indirecta. Como parámetros de normalidad para la lectura de estos valores cuantitativos se toman las tablas de Feza y cols.<sup>14</sup> de valores normales para población de linfocitos por edad y las de Kanariou y Cols. para inmunoglobulinas.<sup>15</sup>

3.- Paralelamente se llevó un seguimiento clínico inmunológico que consistió en la vigilancia de aparición de problemas infecciosos, alergias, reacción a vacunas, etc.

## VI. RESULTADOS.

Se reunió un total de 23 pacientes, de los cuales 13 completaron su seguimiento hasta el tercer mes, que incluyó tres controles inmunológicos: uno basal (sin tratamiento), y otros al mes y tercer mes (de tratamiento). De ellos, 8 niños recibieron manejo con CBZ y 5 con AVP.

La condición clínica de todos los pacientes en su primera visita fue satisfactoria, con exámenes de laboratorio de inicio dentro de límites normales.

Durante el tratamiento se presentaron como padecimientos intercurrentes: infecciones de vías aéreas superiores a repetición en 10 de los 13 pacientes, 7 tratados con CBZ y 3 con AVP; dermatitis de contacto por cloro en una paciente femenina de 5 años que cede con manejo lubricante tópico; y una vulvovaginitis aguda en escolar femenina de 6 años que remite con medidas higiénicas generales.

Como efectos colaterales de las drogas hubo 2 niños con gastritis medicamentosa, tratado con AVP y CBZ respectivamente. Un lactante mayor en tratamiento con AVP presentó trombocitopenia asintomática a los 30 días de tratamiento, que se recuperó a los 90 días de reajustada la dosis del medicamento. Se registró igualmente somnolencia en un paciente manejado con AVP y trastornos de conducta (irritabilidad y agresividad) en dos pacientes manejados con CBZ, efectos que desaparecieron luego del primer

mes de tratamiento.

Desde el punto de vista neurológico todos los pacientes lograron control de más del 90% de sus crisis en el primer mes de tratamiento.

Los análisis de laboratorio ( Biometría hemática, Pruebas de función hepática, examen general de orina) no revelaron alteraciones, a excepción del paciente que presentó la trombocitopenia.

Los electroencefalogramas practicados a todos los pacientes corroboraron alteraciones de tipo epilépticas: irritación córtico y/o subcortical.

En relación a las pruebas inmunológicas, el análisis estadístico se llevo a cabo considerando el pequeño número de pacientes, de manera que se utilizó la prueba no paramétrica de Friedman con objeto de obtener la tendencia de los resultados.

**Inmunoglobulinas:** en ninguno de los dos grupos de tratamiento hubo alteraciones estadísticamente significativas en los niveles séricos de IgG, IgA e IgM. Sin embargo se pudo observar en un paciente en tratamiento con CBZ que presentó una disminución notable de las tres inmunoglobulinas: 53% de IgG. 85% de IgA y 61% de IgM (Cuadro 1).

**Complemento:** No se presentaron alteraciones significativas en C3 ni C4, en ningún paciente.

**Subpoblaciones de linfocitos T:** se observó un aumento constante de la población de linfocitos CD8(+) en los 9 niños que tuvieron tratamiento con CBZ (Cuadro 2). El análisis estadístico con la prueba de Friedman reveló una tendencia significativa al aumento (Figura 1). También se pudo constatar que la relación CD4/CD8 disminuyó en forma significativa (Figura 2). En los pacientes manejados con AVP no hubo modificaciones significativas de las subpoblaciones de linfocitos T. (Cuadros 3 y 5).

**CUADRO 1**  
**NIVELES DE INMUNOGLOBULINAS (mg/dl) EN PACIENTES**  
**PEDIÁTRICOS TRATADOS CON ÁCIDO VALPROICO**  
**Y CARBAMAZEPINA PRE Y POST TRATAMIENTO**

CBZ Paciente	IgG		IgA		IgM	
	Basal	3er mes	Basal	3er mes	Basal	3er mes
1	1120	1400	113	80.6	128	122
2	1200	999	150	63	141	116
3	987	826	126	110	222	202
4	813	1030	107	121	126	137
5	731	795	70.9	72.9	89.9	80.9
6	1750	1060	172	108	138	106
7	1290	1410	122	622	132	125
8	1680	774	167	24.9	146	56.5
<b>AVP</b>						
1	1060	1520	109	142	111	104
2	1030	1120	87.3	83.7	222	203
3	1680	1070	76.9	68.3	128	109
4	1280	1320	254	242	278	269
5	1250	806	122	150	109	80

Friedman (p > .05)

**CUADRO 2**  
**SUBPOBLACIÓN DE LINFOCITOS CD8 (+) EN PACIENTES TRATADOS**  
**CON CARBAMAZEPINA. VALORES PORCENTUALES, MEDIAS,**  
**MEDIANAS. PRE Y POST TRATAMIENTO**

Paciente	Basal %	1er mes %	3er mes %
1	18	29	26
2	15	33	23
3	13	18	25
4	13	16	18
5	12	22	28
6	23	30	42
7	25	21	37
8	31	25	34
<b>Media</b>	<b>20,25</b>	<b>24,25</b>	<b>29,12</b>
<b>Mediana</b>	<b>16,5</b>	<b>23,5</b>	<b>27</b>

Friedman ( $p < .05$ )

**CUADRO 3**  
**SUBPOBLACIÓN DE LINFOCITOS CD8 (+) EN PACIENTES TRATADOS**  
**CON ÁCIDO VALPROICO. VALORES PORCENTUALES**  
**PRE Y POST TRATAMIENTO**

Paciente	Basal %	1er mes %	3er mes %
1	19	17	15
2	16	34	25
3	27	24	29
4	25	24	28
5	26	26	35

Friedman ( $p > .05$ )

**CUADRO 4**  
**RELACIÓN DE SUBPOBLACIONES DE LINFOCITOS CD4/CD8 EN**  
**PACIENTES CON TRATAMIENTO CON CARBAMAZEPINA .**  
**VALORES ABSOLUTOS MEDIAS Y MEDIANAS.**  
**PRE Y POST TRATAMIENTO**

Paciente	Basal	1er mes	3er mes
1	2.77	1.48	1.76
2	2.86	1.3	1.9
3	3.53	3.1	2.0
4	4.92	3.81	3.72
5	2.55	2.13	1.35
6	1.76	0.83	0.8
7	1.72	1.52	1.21
8	1.38	1.24	0.52
<b>Media</b>	2.68	1.92	1.65
<b>Mediana</b>	2.66	1.50	1.55

Friedman ( $p < .05$ )

**CUADRO 5**  
**RELACIÓN DE SUBPOBLACIONES DE LINFOCITOS CD4/CD8 EN**  
**PACIENTES TRATADOS CON ÁCIDO VALPROICO. VALORES**  
**ABSOLUTOS PRE Y POST TRATAMIENTO**

Paciente	Basal	1er mes	3er mes
1	1.84	2.82	2.0
2	2.56	0.97	1.64
3	1.74	1.25	1.24
4	1.12	0.91	0.85
5	1.88	1.96	0.82

Friedman ( $p > .05$ )

Figura 1. Subpoblación de linfocitos CD8 en pacientes tratados con carbamazepina durante 3 meses. Medias y medianas.

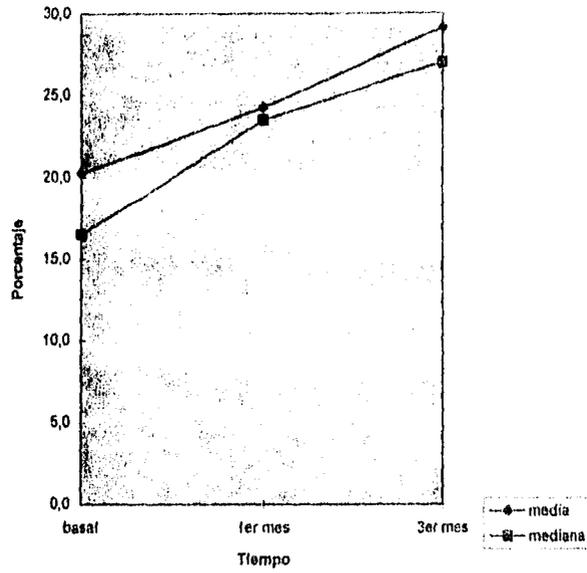
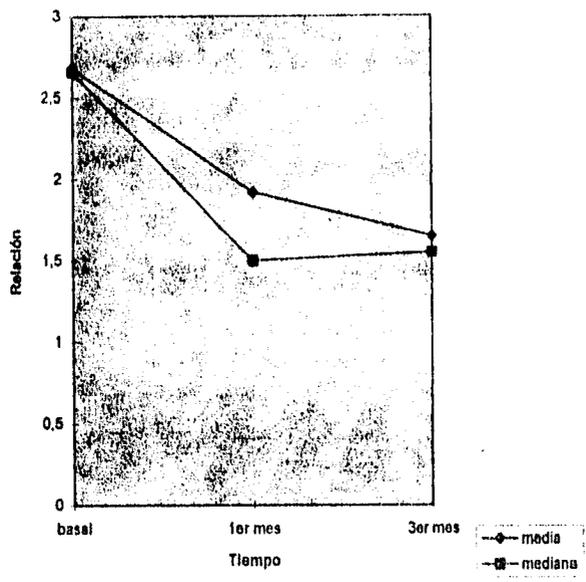


Figura 2. Relación de subpoblaciones de linfocitos CD4/CD8 en pacientes tratados con carbamazepina durante 3 meses. Medias y medianas



## VII. DISCUSION.

A pesar del pequeño número de pacientes, en nuestro trabajo se obtuvieron resultados muy constantes que muestran un efecto exclusivo de carbamazepina sobre la población de linfocitos CD8(+). En contraste los niños tratados con ácido valproico no mostraron ninguna alteración consistente de los indicadores inmunológicos estudiados.

La elevación de la población CD8(+) se reflejó a su vez en el descenso de la relación CD4/CD8 en los mismo 8 niños tratados con carbamazepina. Bostantjoupoulou et al.<sup>9</sup> encuentran también niveles bajos de la relación CD4/CD8 en adultos tratados con carbamazepina, pero lo atribuyen a un menor número de la subpoblación de linfocitos CD4.

En concordancia con los resultados reportados por Pacifici<sup>8</sup> en adultos y Lenti<sup>12</sup> en niños, que no muestran efecto de carbamazepina sobre las concentraciones de inmunoglobulinas G, M y A en estos grupos, nuestra muestra tampoco ofrece variaciones significativas en la cuantificación inicial de inmunoglobulinas ni en las posteriores a la introducción del fármaco. Sin embargo, en uno de los ocho pacientes se observó una depresión global de las inmunoglobulinas, secundaria a la administración de carbamazepina sin repercusiones clínicas aparentes durante el intervalo del estudio. Se puede considerar este hallazgo como una reacción individual de algunos pacientes al fármaco por mecanismos aún desconocidos.

En relación al ácido valproico Bostantjoupoulou<sup>9</sup> encuentra mayor número de linfocitos CD8(+), niveles mayores de IgM, y menores de complemento C4 en adultos. Por otra parte Lenti<sup>12</sup> no encontró modificaciones de las concentraciones de las inmunoglobulinas en niños tratados con esta droga. En nuestro trabajo, y tomando en cuenta lo reducido de la muestra los resultados no son concluyentes ya que se presentaron alteraciones variables en los diferentes niños, sin significancia estadística. Se debe tomar en cuenta que los trabajos anteriormente mencionados representan cortes transversales de la situación inmunológica de los pacientes. En cambio nuestros resultados muestran una condición inmunológica dinámica, debido al seguimiento longitudinal de los niños, lo que probablemente esté más cerca de la realidad. Debido al corto intervalo de tiempo del estudio (tres meses) no podemos asegurar que las patologías intercurrentes sean secundarias a las alteraciones en el perfil inmunológico producidas por la carbamazepina. Sin embargo, consideramos de gran interés la probable actividad estimuladora del medicamento sobre la subpoblación de linfocitos CD8(+) lo cual debe ser corroborado en un mayor número de pacientes.

Dentro de los efectos colaterales del ácido valproico se ha descrito la presencia de trombocitopenia como infrecuente. El mecanismo fisiopatológico aún no ha sido establecido pero llama la atención que en una serie tan pequeña como la nuestra, uno de los cinco pacientes presentó el fenómeno a los 30 días de tratamiento.

## VIII. CONCLUSIONES.

1.- En nuestra serie de pacientes pediátricos con epilepsia de fácil control tratados con carbamazepina durante tres meses, se observa una tendencia al incremento selectivo de la subpoblación de linfocitos CD8 y la disminución proporcional de la relación CD4/CD8.

2.- En los pacientes sometidos a tratamiento con ácido valproico de nuestro estudio no se observaron variaciones significativas en los indicadores inmunológicos estudiados.

## IX. REFERENCIAS

1. De Ponti F, Lecchini S, Consentino M, Castelletti CM, Malesci A. Immunological adverse effect of anticonvulsants what is their clinical relevance. *Drug-Safe* 1993; 8:235-250.
2. Fontana A. Immunological disorders: discussion in Oxley. Janz-Menardi Eds. *Chronic toxicity of Epileptic drugs*, NY Raven Press. 1983:279-283.
3. Gilhus EN, Stranford RE. The effect of Carbamazepine on serum immunoglobulin concentration. *Acta Neurológica Scandinava*. 1982; 66:172-179.
4. Okamoto Y, Shimizu K, Takamura K, Matsui Y, Hayakawa T. Effects of Anticonvulsants on cellular immunity. *No-To Shinkar*. 1989; 41: 299-304.
5. Trimble M, Cull C. Antiepileptic drugs, cognitive function and behavior in children. *Cleveland Clin J.Med* 1989;56:S140-146.
6. Loblay, R; Stacey N. *Inmunotoxicology* CRC. 10ª Edición. Interamericana. 1990.

7. Andrade Mena CE, Sardo Olmedo JA Ramirez Lizardo EJ. Effect of Carbamazepine on murine humoral and cellular immune responses. *Epilepsy* 1994; 35: 205-208.
8. Pacifici R, Paris L, Di Carlos S, Pichini S, Zuccaro P. Immunologic aspects of Carbamazepine treatment in Epileptic patients. *Epilepsia* 1991; 32:122-127.
9. Bostantjoupoulou S, Hatzizini O, Argyropoulou O, Andreadis S. Immunological parameters in patients with Epilepsy. *Funct-Neurol* 1994; 9:11-15.
10. Queiroz ML, Mullen PW. Effects of Sodium Valproate on the immune response. *Int J. Immunopharmacol* 1992; 14: 1133-1137.
11. Watts RG, et al. Valproic Acid induced cytopenias. *J. Pediatrics* 1990; 117:495.
12. Lenti C, Masserini C, Peruzzi C, Guareschi C: Effects of Carbamazepine and Valproate on immunological assessment in young epileptic patients. *Ital-J-neurolog.* 1991;12: 87-91.

13. Fejerman N, Fernandez Alvarez E. Neurologia Pediátrica. El Ateneo Editorial. Buenos Aires Argentina. 1988. Pág 5.1.
14. Feza M, Erkeller-Yuksel, MD, V. Deneys, MD, B. Yuksal, MD, Y. y cols. Age-related changes in human blood lymphocyte subpopulations. J. Pediatrics 1992;120: 216-222.
15. Kanariou, J. y cols. Age patterns of immunoglobulins G,A & M in healthy children and the influence of breast feeding and vaccination status. Pediatrics Allergy - Immunol 1995; 6: 24-29.

**x. ANEXOS**



Paciente: ..... Eclaci: .....  
Registro: ..... Dx: .....  
Paciente N°: .....

**Tx ACIDO VALPROICO (AVP)**

**ANTECEDENTES:**

- a) Heredo familiares neurológicos: .....
- Heredo familiares inmunológicos: .....
- Otros: .....
- b) Gestacionales: .....
- Trabajo de parto: .....
- Neonatales: .....
- c) Patológicos: .....

**INMUNIZACIONES**

BCG	Rn	DPT 1	Sarampión	Otras
	Esc	2		
		3		
		4		

**SEGUIMIENTO CLINICO**

1ª Consulta: .....

2ª Consulta: .....

3ª Consulta: .....

4ª Consulta: .....

5ª Consulta: .....

# Hoja de Recolección de datos

27

Paciente: ..... Edad: .....  
Registro: ..... Dx: .....  
Paciente N°: .....  
Tx CARBAMAZEPINA (CBZ)

## ANTECEDENTES:

- a) Heredo familiares neurológicos: .....
- Heredo familiares inmunológicos: .....
- Otras: .....
- b) Gestacionales: .....
- Trabajo de parto: .....
- Neonatales: .....
- c) Patalógicos: .....

## INMUNIZACIONES

BCG	Rn	DPT 1	Saramplón	Otras
	Esc	2		
		3		
		4		

## SEGUIMIENTO CLINICO

- 1ª Consulta: .....
- 2ª Consulta: .....
- 3ª Consulta: .....
- 4ª Consulta: .....
- 5ª Consulta: .....

SEGUIMIENTO CLINICO

Consulta	Fecha	Dosis	Niveles	Padecimientos Intercurrentes
Primera				
Segunda				
Tercera				
Cuarta				
Quinta				

EFFECTOS COLATERALES CLINICOS

Consulta	Somnolencia	Diplopia	Visión borrosa	Mareos	Ataxia	Nauseas	Vómito	Eritropenia	Leucopenia	Trombocitopenia	Ictericia	Oliguria	H/A	Dermatitis Ex	Fotosensibilizada	Alt. Pigm. Cuta	LES	Otros	
Primera																			
Segunda																			
Tercera																			
Cuarta																			
Quinta																			

CONTROL LABORATORIAL Y DE GABINETE

Consulta	Muestra Salva	Muestra Sérica
Primera		
Segunda		
Tercera		
Cuarta		
Quinta		

OBSERVACIONES:

.....

.....

.....

.....

# Hoja de Recolección de datos

Paciente: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_  
Registro: \_\_\_\_\_ Dx: \_\_\_\_\_  
Paciente Nº: \_\_\_\_\_  
**Tx ACIDO VALPROICO (AVP)**

## ANTECEDENTES:

- a) Heredo familiares neurológicos: \_\_\_\_\_  
Heredo familiares inmunológicos: \_\_\_\_\_  
Otros: \_\_\_\_\_
- b) Gestacionales: \_\_\_\_\_  
Trabajo de parto: \_\_\_\_\_  
Neonatales: \_\_\_\_\_
- c) Patológicos: \_\_\_\_\_

## INMUNIZACIONES

BCG	Rn	DPT	1	Sarampión	Otras
	Esc		2		
			3		
			4		

## SEGUIMIENTO CLINICO

- 1º Consulta: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
- 2º Consulta: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
- 3º Consulta: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
- 4º Consulta: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
- 5º Consulta: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

SEGUIMIENTO CLINICO

Consulta	Fecha	Dosis	Niveles	Padecimientos Intercurrentes
Primera				
Segunda				
Tercera				
Cuarta				
Quinta				

EFFECTOS COLATERALES CLINICOS

Consulta	Anorexia	Nauseas	Vomito	Sedación	Ataxia	Incoloración	Ictericia	Ganancia peso	Caída cabello	Pancreatitis	Neutropenia	Otros
Primera												
Segunda												
Tercera												
Cuarta												
Quinta												

CONTROL LABORATORIAL Y DE GABINETE

Consulta	Muestra Saliva	Muestra Sérica
Primera		
Segunda		
Tercera		
Cuarta		
Quinta		

OBSERVACIONES:

.....

.....

.....

## AUTORIZACION

Por la presente autorizo la incorporación de mi hijo  
\_\_\_\_\_ expediente clínico número \_\_\_\_\_  
al protocolo de estudio "INFLUENCIA DE ALGUNAS DROGAS  
ANTICONVULSIVANTES SOBRE PARAMETROS INMUNOLOGICOS DE NIÑOS  
CON EPILEPSIA".

Estoy en el conocimiento de que dicho estudio no  
representa perjuicio alguno a mi representado, como tampoco  
altera la evolución de su padecimiento, que requiere de  
seguimiento clínico y pruebas de laboratorio periódicas que  
se realizaran simultáneamente a las que de rutina se hacen  
para el control de la evolución de la Epilepsia.

NOMBRE: \_\_\_\_\_

PARENTESCO: \_\_\_\_\_

MEXICO, D.F.

DE 1995.

LA LEY DE NUESTRO  
PAIS ES LA SUPLENTE