



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS CON MEDICAMENTOS
ANTIEPILEPTICOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS HOSPITALIZADOS, CON
DIAGNÓSTICO DE EPILEPSIA EN MONO O BITERAPIA, EN EL SERVICIO DE
NEUROLOGÍA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DURANTE LOS
AÑOS 2016 Y 2017

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA
DR. EDUARDO LIQUIDANO PEREZ

TUTOR DE TESIS :
DRA. ERNESTINA HERNÁNDEZ GARCÍA

ASESORES METODOLÓGICOS:
**DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO**

CIUDAD DE MÉXICO 2020





Universidad Nacional
Autónoma de México



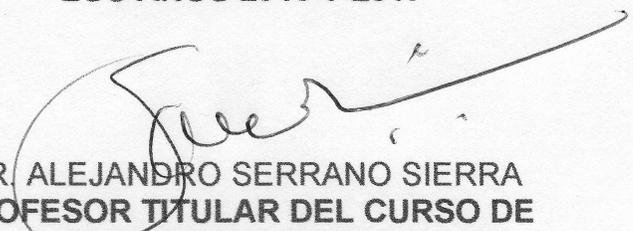
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

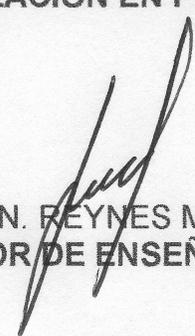
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

**INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS CON MEDICAMENTOS
ANTIEPILÉPTICOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS HOSPITALIZADOS, CON
DIAGNÓSTICO DE EPILEPSIA EN MONO O BITERAPIA, EN EL SERVICIO
DE NEUROLOGÍA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DURANTE
LOS AÑOS 2016 Y 2017**



**DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA**



**DR. JOSE N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

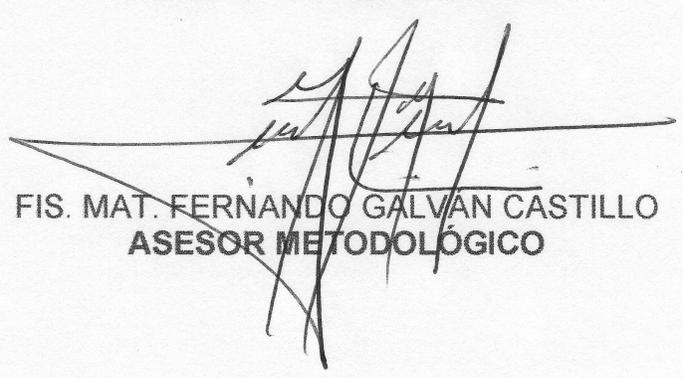


**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DRA. ERNESTINA HERNÁNDEZ GARCÍA
TUTOR DE TESIS**

Patricia Cravioto Quintana
**DRA PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
ASESOR METODOLOGICO**



**FIS. MAT. FERNANDO GALVAN CASTILLO
ASESOR METODOLOGICO**

Índice

| | |
|--|----|
| Marco teórico | 1 |
| Antecedentes | 1 |
| Interacciones farmacológicas | 1 |
| Impacto de las interacciones farmacológicas en la práctica clínica | 5 |
| Farmacoterapia de la epilepsia | 7 |
| Farmacovigilancia en epilepsia | 8 |
| Planteamiento del problema | 9 |
| Pregunta de investigación | 10 |
| Justificación | 10 |
| Objetivos | 10 |
| Objetivo general | 10 |
| Objetivos específicos | 11 |
| Material y métodos | 11 |
| Clasificación de la investigación | 11 |
| Universo de estudio | 11 |
| Población objetivo | 11 |
| Población accesible | 11 |
| Criterios de inclusión | 12 |
| Criterios de exclusión | 12 |
| Proceso | 12 |
| Recolección de datos | 13 |
| Análisis estadístico | 13 |

| | |
|---------------------------|----|
| Tamaño de la muestra | 14 |
| Resultados | 15 |
| Discusión | 29 |
| Conclusiones | 34 |
| Referencias | 36 |
| Cronograma de actividades | 40 |

Índice de cuadros

| | |
|---|----|
| Cuadro 1. Clasificación de las interacciones farmacológicas de Rawling y Thompson | 2 |
| Cuadro 2. Relación entre el tipo de epilepsia y la edad de las interacciones medicamentosas | 15 |
| Cuadro 3. Frecuencia del uso de los fármacos antiepilépticos por tipo de tratamiento recibido | 16 |
| Cuadro 4. Frecuencia de interacciones farmacológicas presentadas | 18 |
| Cuadro 5. Frecuencia de las interacciones farmacológicas por sexo | 19 |
| Cuadro 6. Frecuencia de interacciones medicamentosas por tipo de tratamiento | 20 |
| Cuadro 7. Distribución de las interacciones farmacológicas por fármaco antiepiléptico | 21 |
| Cuadro 8. Frecuencia de interacciones medicamentosas por grupo de edad. | 23 |
| Cuadro 9. Frecuencia de interacciones medicamentosas por tipo de crisis | 24 |
| Cuadro 10. Distribución de las interacciones medicamentosas por órganos y sistemas afectados | 25 |
| Cuadro 11. Distribución por fármaco, gravedad y sexo de las interacciones farmacológicas | 27 |
| Cuadro 12. Frecuencia de interacciones medicamentosas por gravedad | 28 |

MARCO TEÓRICO

Antecedentes

Los médicos dedicados a la práctica clínica cuentan con variadas herramientas disponibles para la atención de los padecimientos que aquejan a la población. Una de las múltiples estrategias son las intervenciones farmacológicas es decir, la administración de medicamentos con la intención de mejorar la calidad de vida de los pacientes, ya sea logrando la curación de la enfermedad, o cuando esto no es posible, controlando el malestar que genera y limitando su progresión.

Una de las obligaciones de los profesionales médicos y de los Sistemas Nacionales de Salud, es administrar la mejor terapia posible a los pacientes que en muchas ocasiones consiste en la administración simultánea de varios medicamentos, situación que incrementa el riesgo de la presencia de reacciones adversas secundarias a la administración concomitante de medicamentos y como consecuencia de alguna interacción farmacológica.¹

Interacciones Farmacológicas

Existen múltiples definiciones de interacción farmacológica (IF), para fines de este protocolo las consideraremos como la modificación de la acción de un medicamento por la administración simultánea de otro u otros medicamentos; así como sustancias fisiológicas y / o sustancias exógenas no medicamentosas en el organismo, es decir la presencia de un efecto terapéutico o tóxico de intensidad mayor o menor de lo previsto, resultado del efecto recíproco de ambos fármacos.²

El término “Reacción Adversa a Medicamentos” (RAM) se ha definido de manera común como: aquel efecto perjudicial y no deseado que se presenta a las dosis empleadas en pacientes para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función fisiológica. De acuerdo con la NOM-220-SSA1-2016 se define como la respuesta no deseada a un medicamento, en la cual la relación causal con éste es, al menos razonablemente atribuible.³

De esta forma se entiende que las IF son en realidad un tipo de RAM aunque las IF son cualidades inherentes al medicamento y las RAM son acontecimiento presentados de forma individual por cada paciente.⁴

Existen múltiples clasificaciones de las interacciones farmacológicas, ya sea por el mecanismo de acción del fármaco, por la dosis, o por la farmacodinamia o farmacocinética. Para fines del presente protocolo utilizaremos la clasificación de Rawlings y Thompson (Cuadro 1).⁴

Cuadro 1. Clasificación de las interacciones farmacológicas de Rawling y Thompson.

Dosis dependiente

Dosis independiente

Crónica o dosis y tiempo dependiente

Retrasada o tiempo - dependiente

Por fin del uso, suspensión o abstinencia

Por falla inesperada de la respuesta terapéutica.

Adaptado de 4. Castro-Pastrana LI, Gómez-Oliván LM

- a. Dosis dependiente: constituyen el 80% del total, se relacionan con la acción farmacológica conocida del producto. Pueden predecirse a partir del conocimiento de las acciones del medicamento implicado y comprenden:
 - 1. Efectos tóxicos por sobredosis: efecto no buscado, facultativo, pero inherente a la propia acción farmacológica del medicamento.
 - 2. Efectos secundarios: no relacionados con su acción farmacológica primaria, consecuencia indirecta, obligatoria de la acción de un medicamento.
- b. Dosis independiente: se presentan en una población susceptible, no dependen de la dosis ni guardan relación alguna con la acción farmacológica del producto. En su desarrollo los factores genéticos y ambientales son importantes y comprenden los efectos idiosincrásicos o de hipersensibilidad y los factores congénitos o adquiridos.
- c. Dosis y tiempo dependiente: pueden ser graves, frecuentes y se deben a tratamientos prolongados donde el medicamento aumenta la frecuencia o el riesgo de aparición de una enfermedad “espontánea” en los pacientes que lo utilizan como en el cáncer o cardiopatía isquémica.
- d. Tiempo dependiente: se consideran las retardadas y difíciles de diagnosticar, dentro de estas se encuentran la teratogénesis y la carcinogénesis; tal es el caso del metotrexato, cuyo uso en el embarazo puede causar teratogénesis.

- e. Por fin de uso, suspensión o abstinencia: incluyen reacciones como el síndrome de abstinencia; aunque su incidencia es baja se presentan cuando se suspende el medicamento después de un uso prolongado; como los opiáceos, bloqueadores beta adrenérgicos, antidepresivos, entre otros.
- f. Por falla terapéutica: generalmente se asocian con interacciones farmacológicas, son dosis dependientes, presentan una incidencia alta y se manifiestan como una falla (inesperada) de la farmacoterapia.⁴

Para atribuir a un medicamento la aparición de una reacción adversa debe existir una relación temporal con él, condición que no siempre es fácil de demostrar y es en este escenario donde el conocimiento y manejo de las IF adquiere gran importancia. Y son escasos los informes que describen el tiempo previsto de inicio de las RAM lo que dificulta aún más establecer la relación temporal.⁵

La repercusión clínica de las IF exige que los profesionales de la salud cuenten con conocimientos suficientemente extensos para poder predecir y prevenir los riesgos que una inadecuada asociación de medicamentos puede causar a los pacientes.⁶

Impacto de las interacciones farmacológicas en la práctica clínica

Es importante considerar que los problemas relacionados con los medicamentos, entre los que se incluyen las IF, no sólo son un indicador de calidad de la atención de los pacientes, también tienen implicaciones económicas que han sido objeto de múltiples investigaciones:

- En 1994 se gastaron 76,6 mil millones de dólares para tratar problemas relacionados con fármacos en USA y en el año 2000, 177,400 millones de dólares.⁷
- En un estudio prospectivo realizado en UK que incluía 18,820 pacientes, 6.5% de ellos ingresaron por RAM representando un costo para National Health Service de 466 millones de libras (706 millones de euros).⁸
- Lazarou y col. en 1998 en un metanálisis de 33 estudios de Estados Unidos entre 1966 y 1996 estimó que las IF constituyen el 15% de los ingresos hospitalarios (6.7% graves) con una incidencia de IF en niños hospitalizados entre 3.1 y 6.2%.⁹
- En el hospital pediátrico del Centro Hospitalario Pereira Rossell (HP-CHPR), durante los años 2000 y 2001, se reportan 70 eventos adversos a 69 medicamentos en 67 niños en dos de los servicios de hospitalización, estos niños representan el 0.8 % del total de egresos de dichas clínicas en el mismo periodo.⁹

Esta problemática no ha sido ignorada por el sistema de salud mexicano; ya que en México existe el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) que forma parte de la Comisión de Evidencia y Manejo de Riesgos (CEMAR) dentro de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) desde el 2001, cuyas principales funciones son:

1. Dirigir el desarrollo de la normatividad en la materia,
2. Sensibilizar a los diferentes sectores del Sistema Salud sobre la necesidad de apoyar la implementación y el desarrollo de un Sistema Nacional de Farmacovigilancia y
3. La concentración y análisis de los reportes de RAM.

El CNFV tiene como metas, motivar la cultura del reporte voluntario y apoyar en el establecimiento de métodos de FV para la detección de RAM en todos los centros de salud del país.¹⁰

La información se recolecta mediante un formato de reporte que establece la COFEPRIS de la Secretaría de Salud, el cual es analizado, utilizando algún algoritmo como el de Naranjo, para establecer la relación de causalidad, como lo indica la NOM-220-SSA1-2016.¹¹

Adicionalmente, se realizan esfuerzos para fortalecer las actividades de farmacovigilancia a través de un programa integral y estructurado derivado de un trabajo conjunto del CNFV y la COFEPRIS, el cual se enfoca en la identificación de riesgos (edad, sexo, carga genética, etc.) relacionados con grupos poblacionales específicos como es el caso de los pacientes pediátricos con

epilepsia. Sin embargo, la información relacionada a la epilepsia infantil es insuficiente.¹²

Farmacoterapia de la epilepsia

La epilepsia es un grave problema de salud pública debido a su alta tasa de incidencia y prevalencia en varios países; estudios epidemiológicos informan que entre el 0.5 y el 2% de la población mundial padece epilepsia, y se considera que entre el 1 y 3% de la población tendrá epilepsia durante su vida. En México la prevalencia de la epilepsia es de 10.8 a 20 por cada 100,000 habitantes, lo que sugiere que en México existen por lo menos un millón de personas con alguna forma de epilepsia. Al sumarse la discriminación y los prejuicios impuestos por la sociedad, esta enfermedad constituye un grave problema médico-social, con evidente repercusión en la vida social de los pacientes.¹³

En el Instituto Nacional de Pediatría, cerca del 47% de las consultas solicitadas al servicio de Neurología son debidas a epilepsia (archivo clínico del INP). Igualmente en el Hospital General de Zona No. 47 del IMSS, 13% de su consulta externa de pediatría es por esta enfermedad y se considera un problema prioritario de salud. Ambos estudios muestran que las características clínicas de los pacientes pediátricos con epilepsia son similares en este tipo de centros de atención pública a la salud. La edad de presentación de la primera crisis fue en los primeros cinco años de vida, siendo la epilepsia sintomática la más frecuente (60-70%). Las crisis generalizadas predominaron con relación a las crisis

parciales y aproximadamente en un 60-70% de los pacientes pediátricos, se logró el control de las crisis.¹⁴

El tratamiento farmacológico en los pacientes pediátricos con epilepsia se puede dividir en monoterapia antiepiléptica que son aquellos que toman un único fármaco (50-60%) y; politerapia antiepiléptica, los que toman 2 o más fármacos (40-50%). Entre 30 y 40% de los pacientes no logran el control de las crisis a pesar de estar en politerapia.¹⁵

Farmacovigilancia en epilepsia

La mayoría de los Fármacos Antiepilépticos (FAE) presentan efectos adversos, que van desde insomnio, mareos, molestias gastrointestinales o cefalea hasta evento graves como el síndrome DRESS, síndrome de Stevens Johnson, defectos de los campos visuales.¹⁶

En un estudio realizado en el INP en el 2002, los FAE más utilizados para el manejo del paciente hospitalizado fueron el Ácido Valproico (AVP), Carbamazepina (CBZ) y Fenitoína (DFH) en un esquema de monoterapia de AVP, los cuales fueron combinados para biterapia de AVP y CBZ.¹⁷

Algunos estudios comparan la frecuencia y gravedad de IF en pacientes en tratamiento con FAE en mono y politerapia con resultados controvertidos. Un estudio realizado en Nueva Deli, en el que se incluyeron 697 pacientes, encontró que la politerapia con una combinación de tres o más FAE se asoció con IF siendo menor el control de las crisis en comparación con la monoterapia y biterapia FAE; las IF no correlacionaron el tipo de crisis, el sexo y la edad de los

pacientes, pero se asociaron tanto con el número de FAE como con la frecuencia de las crisis epilépticas.¹⁸ En otro estudio se encontró que las IF no difirieron entre paciente en monoterapia y politerapia, sin correlación con la cantidad de FAE posiblemente como resultado de la individualización de los regímenes de tratamiento; lo que soporta la hipótesis de que las RAM están más determinados por la susceptibilidad individual que por el tipo de FAE utilizado.¹⁹

Aunque los medicamentos modernos han cambiado la forma de tratar y combatir las enfermedades y pese a todas las ventajas que ofrecen, cada vez hay más pruebas de que las RAM son una causa frecuente de discapacidad e incluso pueden causar la muerte, por ello es fundamental contar con mecanismos para evaluar y controlar el nivel de seguridad en la administración de los mismos.²⁰ Este trabajo propone realizar una investigación clínica en pacientes pediátricos con epilepsia en el área de hospitalización del INP, en donde dadas las características del tratamiento, existe una alta probabilidad de detectar IF.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el INP, hasta la mitad de los pacientes con diagnóstico de epilepsia reciben tratamiento con medicamentos antiepilépticos en mono o biterapia. La combinación de medicamentos incrementa el riesgo de presentar IF. A pesar de este elevado número de pacientes que consumen FAE, no se cuenta con datos certeros que permitan determinar la frecuencia y tipo de IF inducida por FAE en la población pediátrica atendida en el servicio de neurología del INP.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las IF que se presentan en pacientes pediátricos hospitalizados en el servicio de neurología del INP, con diagnóstico de epilepsia que reciben tratamiento en mono o biterapia con FAE?

¿Cuáles son las manifestaciones clínicas relacionadas con las IF que se presentan en pacientes pediátricos hospitalizados en el servicio de neurología del INP, con diagnóstico de epilepsia que reciben tratamiento en mono o biterapia con FAE?

JUSTIFICACIÓN

La seguridad del paciente toma relevancia, ya que pueden generar discapacidad transitoria o permanente.¹⁴ Por esto es fundamental reconocer, identificar y caracterizar las IF que se presentan con los tratamientos administrados. Específicamente en epilepsia, la información obtenida permitirá generar un perfil diferenciado de IF, incrementando la seguridad de los pacientes.

OBJETIVOS

Objetivo general

Caracterizar las reacciones adversas e interacciones farmacológicas de los FAE de mayor administración en el INP, que son administrados en mono o biterapia, en pacientes hospitalizados en el servicio de neurología del INP, con diagnóstico de epilepsia entre 1 de enero de 2016 y el 31 de diciembre de 2017.

Objetivos específicos

- Identificar el tipo de las IF de los FAE que se presentan en los pacientes hospitalizados servicio de neurología en el INP con diagnóstico de epilepsia en mono o biterapia.
- Identificar la frecuencia de las IF de los FAE que se presentan en la población objetivo.
- Clasificar las IF según la intensidad de la manifestación clínica de acuerdo a los criterios establecidos en la NOM-220-SSA1-2002.
- Clasificar las IF por órganos y sistemas afectados por los FAE para establecer los factores que predisponen a su aparición.

MATERIAL Y MÉTODOS

Clasificación de la investigación

Se trata de un estudio descriptivo, ambispectivo, observacional y longitudinal.

Universo de estudio

Población objetivo.

Pacientes menores de 18 años con diagnóstico de epilepsia, en tratamiento FAE en mono o biterapia.

Población accesible.

Pacientes atendidos en hospitalización en el servicio de neurología del Instituto Nacional de Pediatría de 1 enero de 2016 al 31 de diciembre de 2017

Criterios de inclusión.

Pacientes en tratamiento en mono o biterapia con AVP, CBZ , DFH, oxcarbazepina (OXC), levetiracetam (LEV), clobazam (CLB) y / o topiramato (TPM).

Contar con expediente y documentos fuente completos, que permitan el llenado del formato diseñado para este estudio.

Criterios de exclusión

Pacientes con falla orgánica múltiple atendidos en área crítica.

Incumplimiento del tratamiento antiepiléptico.

Proceso

Se obtuvieron de los expedientes los datos demográficos: edad, sexo, talla, medicamentos prescritos, dosis, inicio del tratamiento, así como el registro de la sospecha de la presencia de la reacción adversa y fueron recabados en el formato diseñado para este propósito.

Se buscó y registró intencionadamente la información relacionada con posibles IF presentadas durante la estancia hospitalaria siempre que los pacientes estuviesen tratados con uno o dos de los FAE mencionados en los criterios de inclusión, verificando que en el expediente exista información sobre el apego al tratamiento hasta el egreso; se caracterizaron las IF según lo descrito en las referencias y se clasificaron por la severidad, la causalidad y, por los órganos y sistemas afectados.

Recolección de datos

Capturamos a todos los pacientes hospitalizados en el INP, con diagnóstico de epilepsia en mono o biterapia con antiepilépticos, durante el periodo de 1 de enero de 2016 hasta 31 diciembre de 2017. Se recolectaron los datos de los pacientes desde la hospitalización hasta su egreso, se identificarán las sospechas de IF.

Las IF fueron clasificadas de acuerdo con lo establecido para las RAM en la norma NOM-220-SSA1-2016 como: definitiva, probable, posible o dudosa. Las manifestaciones clínicas se clasificaron de acuerdo con la severidad, como lo establece la misma norma en: leve, moderada y grave.

Análisis estadístico

Toda la información fue colectada en un formato elaborado específicamente para este trabajo y posteriormente registrada en una base de datos diseñada en una hoja de cálculo de Microsoft Excel 2016[®].

Se realizó un análisis descriptivo con mediana, cuartil 25 (p_{25}) y cuartil 75 (p_{75}) para las variables continuas, ya que no se presentó distribución normal. Las variables categóricas se presentan como frecuencias y proporciones.

Tamaño de la muestra

Se realizó el cálculo de tamaño de la muestra para estudios observacionales de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$N \equiv \frac{\frac{Z_1^2(1-p_1)}{p_1} + \frac{1-p_2}{p_2}}{[\ln(1-e)]^2}$$

Donde:

N = Tamaño de la muestra (número de casos)

Z_1^2 = Valor Z para el nivel de confianza de 95% a dos colas = 1.96

p_1 = Prevalencia del evento en la población expuesta a un factor de riesgo por estudiar = 0.3210

p_2 = Prevalencia del evento en la población no expuesta a un factor de riesgo por estudiar = 0.50

e = Precisión relativa = 0.25

Los valores de p_1 y p_2 fueron obtenidos de los resultados presentados por Gómez Oliván y cols.²¹ quienes reportan la frecuencia y prevalencia de las RAM hematológicas en pacientes pediátricos con epilepsia y tratamiento con AVP. Con estos datos, el tamaño de muestra calculado para este trabajo será de 110 pacientes (potencia del 95%). Se agregó 10% al tamaño de la muestra por posibles pérdidas, resultando en un total de 121 pacientes a incluir.

RESULTADOS

Se revisaron 158 expedientes de pacientes hospitalizados en tratamiento con los FAE descritos en la metodología, se excluyeron 2 pacientes por estar recibiendo tratamiento con más de dos FAE. La mediana de edad fue 27.6, p_{25} 7.1 y p_{75} 66.05 meses. De los 156 paciente incluidos, 34.6% fueron del sexo femenino, con mediana de edad 47.9 meses (p_{25} 24.2 y p_{75} 87.3 meses) y 65.4% fueron del sexo masculino con mediana de edad 17.3 (p_{25} 6.1 y p_{75} 56.8 meses).

De acuerdo con la clasificación 2017 de la epilepsia el tipo más frecuente de epilepsia fueron las crisis generalizadas motoras representando el 63.5%, seguida de las crisis focales con 32% y crisis no clasificadas en 4.5% de los casos. Esta relación se mantuvo al clasificar a los pacientes por grupo etéreo encontrando las crisis generalizadas como el tipo más frecuente en lactantes, preescolares, escolares y adolescentes en 57, 78.3, 63.6, y 53.8% respectivamente. El resto de las frecuencias se presentan en el cuadro 2.

Cuadro 2. Relación entre el tipo de epilepsia y la edad de las interacciones medicamentosas

| | Crisis focales n (%) | Crisis generalizadas n (%) | Crisis no clasificadas n (%) | Total n (%) |
|-------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|----------------|
| Lactante | 33 (38.4) | 49 (57) | 4 (4.6) | 86 (55.1) |
| Preescolar | 10 (21.7) | 36 (78.3) | 0 (0) | 46 (29.5) |
| Escolar | 1 (9) | 7 (63.6) | 3 (27.4) | 11 (7.1) |
| Adolescente | 6 (46.2) | 7 (53.8) | 0 (0) | 13 (8.3) |
| Total n (%) | 50 (32) | 99 (63.5) | 7 (4.5) | 156 (100) |

Los FAE utilizados en el tratamiento de los pacientes en orden de frecuencia fueron AVP, LEV, DFH, OXC, clonazepam (CZP), TPM, CBZ, vigabatrina (VGB) y CBL. El 53.2% de los pacientes recibieron tratamiento en monoterapia y el 46.8% restante con biterapia. La frecuencia con la que se administraron los FAE como monoterapia fue: AVP 53%, seguido de LEV 33.7%, DFH 8.4%, OXC 2.4% carbamazepina y CZP 1.2%; en biterapia fueron AVP 61.6%, LEV 15%, DFH 5.5%, CZP, OXC y TPM 4.1%, VGB 2.8% y CBZ y CBL 1.4% (Cuadro 3).

Cuadro 3. Frecuencia del uso de los fármacos antiepilépticos por tipo de tratamiento recibido

| Fármaco | Monoterapia Frecuencia (%) | Biterapia Frecuencia (%) | Global Frecuencia (%) |
|-----------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| Ácido valproico | 44(53) | 45 (61.6) | 89 (57.1) |
| Levetiracetam | 2 (2.4) | 11 (15.1) | 39 (25) |
| Fenitoína | 28 (33.7) | 4 (5.5) | 11 (7.1) |
| Oxcabazepina | 0 (0) | 3 (4.1) | 5 (3.2) |
| Clonazepam | 7(8.4) | 3 (4.1) | 4 (2.6) |
| Topiramato | 0 (0) | 3 (4.1) | 3 (1.9) |
| VGB | 0 (0) | 2 (2.7) | 2 (1.3) |
| Carbamazepina | 1(1.2) | 1 (1.4) | 2 (1.3) |
| Clobazam | 1(1.2) | 1 (1.4) | 1 (0.6) |

La IF en orden de frecuencia fueron: la somnolencia (30.8%), el efluvio telógeno (12.2%), la trombocitopenia (11.5%) y la hiperamonemia (7.7%), el resto de las IF se muestran en el cuadro 4. Las IF más frecuentes en niñas fueron la somnolencia (29.6%), la hiperamonemia (11.1%) y la trombocitopenia (9.3); en niños fueron la somnolencia (31.3%), la trombocitopenia (12.7%) y el efluvio telógeno (14.7%), el resto de las IF por sexo están enunciadas en el cuadro 5. La frecuencia de IF por tipo de tratamiento recibido, monoterapia o biterapia, por FAE, por edad y por tipo de epilepsia se describen en los cuadros 6 , 7, 8 y 9 respectivamente.

El sistema más afectado fue el sistema nervioso en 38.4%, seguido de las alteraciones metabólicas 21.8%, las dermatológicas 17.3%, las hematológicas 12.8%, las gastrointestinales 9%, y las inmunológicas 0.7%. Las IF agrupadas por aparatos y sistemas se describen en el cuadro 10.

Las alteraciones neurológicas en orden de frecuencia fueron somnolencia, irritabilidad, adinamia, espasmos, espasmos flexores, mareo, mioclonías y movimientos anormales. En el grupo de las alteraciones dermatológicas el efluvio telógeno fue el más frecuente seguido por el rash generalizado y con un solo caso edema facial, dermatitis, madarosis y síndrome de Stevens Johnson. En el sistema gastrointestinal la elevación de enzimas hepáticas fue la manifestación más frecuente, en el hematológico la trombocitopenia, y la única manifestación inmunológica fue fiebre. El resto de las IF agrupadas por órganos y sistemas afectados se encuentran en el cuadro 10.

Cuadro 4. Frecuencia de interacciones farmacológicas presentadas

| Interacción medicamentosa | Frecuencia (%) |
|--|----------------|
| Somnolencia | 48 (30.8) |
| Efluvio telógeno | 19 (12.2) |
| Trombocitopenia | 18 (11.5) |
| Hiperamonemia | 12 (7.7) |
| Niveles infraterapéuticos de ácido valproico | 8 (5.1) |
| Niveles supraterapéuticos de ácido valproico | 7 (4.5) |
| Elevación de enzimas hepáticas | 6 (3.9) |
| Niveles infraterapéuticos de DFH | 5 (3.2) |
| Irritabilidad | 5 (3.2) |
| Rash generalizado | 4 (2.6) |
| Adinamia | 2 (1.3) |
| Constipación | 2 (1.3) |
| Hiponatremia | 2 (1.3) |
| Anemia | 1 (0.6) |
| Anorexia | 1 (0.6) |
| Dermatitis | 1 (0.6) |
| Dolor abdominal | 1 (0.6) |
| Edema facial | 1 (0.6) |
| Espasmos | 1 (0.6) |
| Espasmos flexores | 1 (0.6) |
| Fiebre | 1 (0.6) |
| Hepatotoxicidad | 1 (0.6) |
| Ictericia | 1 (0.6) |
| Madarosis | 1 (0.6) |
| Mareo | 1 (0.6) |
| Mioclonías | 1 (0.6) |
| Movimiento anormales | 1 (0.6) |
| Neutropenia | 1 (0.6) |
| Sialorrea | 1 (0.6) |
| Síndrome de Stevens Johnson | 1 (0.6) |
| Vómito | 1 (0.6) |
| DFH, Fenitoína | |

Cuadro 5. Frecuencia de las interacciones farmacológicas por sexo

| Interacciones medicamentosas | Masculino Frecuencia (%) | Femenino Frecuencia (%) | Global Frecuencia |
|----------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|----------------------|
| Somnolencia | 32 (31.3) | 16 (29.6) | 48 |
| Efluvio telógeno | 15 (14.7) | 4 (7.5) | 19 |
| Trombocitopenia | 13 (12.7) | 5 (9.3) | 18 |
| Hiperamonemia | 6 (5.8) | 6 (11.1) | 12 |
| Niveles infraterapéuticos de AVP | 5 (4.9) | 3 (5.7) | 8 |
| Niveles supraterapéuticos de AVP | 5 (4.9) | 2 (3.8) | 7 |
| Elevación de enzimas hepáticas | 4 (3.9) | 2 (3.8) | 6 |
| Irritabilidad | 3 (2.9) | 2 (3.8) | 5 |
| Niveles infraterapéuticos de DFH | 4 (3.9) | 1(1.8) | 5 |
| Rash generalizado | 2 (2) | 2 (3.8) | 4 |
| Adinamia | 2 (2) | 0 (0) | 2 |
| Constipación | 1 (1) | 1(1.8) | 2 |
| Hiponatremia | 2 (2) | 0 (0) | 2 |
| Mioclónías | 0 (0) | 1(1.8) | 2 |
| Anemia | 0 (0) | 1(1.8) | 1 |
| Anorexia | 0 (0) | 1(1.8) | 1 |
| Dermatitis | 1 (1) | 0 (0) | 1 |
| Dolor abdominal | 0 (0) | 1(1.8) | 1 |
| Edema facial | 1 (1) | 0 (0) | 1 |
| Espasmos | 1 (1) | 0 (0) | 1 |
| Espasmos flexores | 1 (1) | 0 (0) | 1 |
| Fiebre | 0 (0) | 1(1.8) | 1 |
| Hepatotoxicidad | 1 (1) | 0 (0) | 1 |
| Ictericia | 0 (0) | 1(1.8) | 1 |
| Madarosis | 1 (1) | 0 (0) | 1 |
| Mareo | 0 (0) | 1(1.8) | 1 |
| Movimiento anormales | 1 (1) | 0 (0) | 1 |
| Neutropenia | 0 (0) | 1(1.8) | 1 |
| Sialorrea | 1 (1) | 0 (0) | 1 |
| Síndrome de Stevens Johnson | 0 (0) | 1(1.8) | 1 |
| Vómito | 0 (0) | 1(1.8) | 1 |

AVP, Ácido valproico. DFH, Fenitoína

Cuadro 6. Frecuencia de interacciones farmacológicas por tipo de tratamiento

| Interacción medicamentosa | Monoterapia n (%) | Biterapia n (%) | Total |
|--------------------------------------|----------------------|--------------------|-------|
| Somnolencia | 27 (32.5) | 21 (28.8) | 48 |
| Efluvio telógeno | 9 (10.1) | 10 (13.7) | 19 |
| Trombocitopenia | 14 (16.9) | 4 (5.5) | 18 |
| Hiperamonemia | 4 (4.8) | 8 (10.1) | 12 |
| Niveles infraterapéuticos de AVP | 1 (1.2) | 7 (9.6) | 8 |
| Niveles supraterapéuticos de AVP | 3 (3.6) | 4 (5.5) | 7 |
| Elevación de enzimas hepáticas | 2 (2.4) | 4 (5.5) | 6 |
| Irritabilidad | 3 (3.6) | 2 (2.7) | 5 |
| Niveles infraterapéuticos de DFH | 2 (2.4) | 3 (4.1) | 5 |
| Rash generalizado | 3 (3.6) | 1 (1.4) | 4 |
| Adinamia | 0 (0) | 2 (2.7) | 2 |
| Constipación | 2 (2.4) | 0 (0) | 2 |
| Hiponatremia | 2 (2.4) | 0 (0) | 2 |
| Anemia | 1 (1.2) | 0 (0) | 1 |
| Anorexia | 1 (1.2) | 0 (0) | 1 |
| Dermatitis | 1 (1.2) | 0 (0) | 1 |
| Dolor abdominal | 1 (1.2) | 0 (0) | 1 |
| Edema facial | 1 (1.2) | 0 (0) | 1 |
| Espasmos | 0 (0) | 1 (1.4) | 1 |
| Espasmos flexores | 1 (1.2) | 0 (0) | 1 |
| Fiebre | 1 (1.2) | 0 (0) | 1 |
| Hepatotoxicidad | 0 (0) | 1 (1.4) | 1 |
| Ictericia | 1 (1.2) | 0 (0) | 1 |
| Madarosis | 0 (0) | 1 (1.4) | 1 |
| Mareo | 1 (1.2) | 0 (0) | 1 |
| Mioclonías | 1 (1.2) | 0 (0) | 1 |
| Movimiento anormales | 0 (0) | 1 (1.4) | 1 |
| Neutropenia | 0 (0) | 1 (1.4) | 1 |
| Sialorrea | 0 (0) | 1 (1.4) | 1 |
| Síndrome de Stevens Johnson | 1 (1.2) | 0 (0) | 1 |
| Vómito | 0 (0) | 1 (1.4) | 1 |
| AVP, Ácido valproico. DFH, Fenitoína | | | |

Cuadro 7. Distribución de las interacciones farmacológicas por fármaco antiepiléptico

| Interacciones medicamentosas | AVP | CBZ | CLB | CAP | DFH | LEV | OXC | TPM |
|----------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|---------|-----------|
| | Frec. (%) | Frec(%) | Frec. (%) |
| Somnolencia | 17 (19) | 0 (0) | 0 (0) | 3 (75) | 1 (9.1) | 23 (58.9) | 2 (40) | 1 (33.3) |
| Efluvio telógeno | 13 (14.5) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (9.1) | 4 (10.2) | 0 (0) | 0 (0) |
| Trombocitopenia | 16 (17.8) | 1 (50) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (9.1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Hiperamonemia | 11 (12.3) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (9.1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Niveles infraterapéuticos de AVP | 8 (8.9) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Niveles supraterapéuticos de AVP | 6 (6.7) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (9.1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Elevación de enzimas hepáticas | 6 (6.6) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Irritabilidad | 1 (1.2) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 4 (10.2) | 0 (0) | 0 (0) |
| Niveles infraterapéuticos de DFH | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 5 (45.4) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Rash generalizado | 2 (2.2) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (2.6) | 1 (20) | 0 (0) |
| Adinamia | 1 (1.2) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (2.6) | 0 (0) | 0 (0) |
| Constipación | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (5.1) | 0 (0) | 0 (0) |
| Hiponatremia | 1 (1.2) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (20) | 0 (0) |
| Anemia | 1 (1.2) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Anorexia | 1 (1.2) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Dermatitis | 1 (1.2) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Dolor abdominal | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (2.6) | 0 (0) | 0 (0) |

Continuación cuadro 7. Distribución de las interacciones farmacológicas por fármaco antiepiléptico

| Interacciones medicamentosas | AVP | CBZ | CLB | CZP | DFH | LEV | OXC | TPM |
|------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|---------|-----------|
| | Frec. (%) | Frec(%) | Frec. (%) |
| Edema facial | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (2.6) | 0 (0) | 0 (0) |
| Espasmos | 0 (0) | 0 (0) | 1 (100) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Espasmos flexores | 1 (1.2) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Fiebre | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (2.6) | 0 (0) | 0 (0) |
| Hepatotoxicidad | 1 (1.2) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Ictericia | 1 (1.2) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Madarosis | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (33.3) |
| Mareo | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (2.6) | 0 (0) | 0 (0) |
| Mioclónías | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (9.1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Movimiento anormales | 1 (1.2) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Neutropenia | 0 (0) | 1 (50) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Sialorrea | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (25) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Síndrome de Stevens Johnson | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (20) | 0 (0) |
| Vómito | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (33.3) |

Frec. Frecuencia, AVP, ácido valproico. CBZ, carbamazepina. CLB clobazam. CZP clonazepam. LEV, levetiracetam. DFH, fenitoína. OXC, oxcarbazepina

Cuadro 8. Frecuencia de interacciones medicamentosas por grupo de edad.

| Interacción Medicamentosa | Lactante | Preescolar | Escolar | Adolescente | Total |
|----------------------------------|----------|------------|---------|-------------|-------|
| Somnolencia | 28 | 9 | 5 | 6 | 48 |
| Efluvio telógeno | 13 | 4 | 1 | 1 | 19 |
| Trombocitopenia | 10 | 4 | 2 | 2 | 18 |
| Hiperamonemia | 8 | 3 | 0 | 1 | 12 |
| Niveles infraterapéuticos de AVP | 5 | 2 | 1 | 0 | 8 |
| Niveles supraterapéuticos de AVP | 6 | 1 | 0 | 0 | 7 |
| Elevación de enzimas hepáticas | 2 | 4 | 0 | 0 | 6 |
| Irritabilidad | 3 | 1 | 0 | 1 | 5 |
| Niveles infraterapéuticos de DFH | 1 | 4 | 0 | 0 | 5 |
| Rash generalizado | 1 | 2 | 0 | 1 | 4 |
| Adinamia | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 |
| Constipación | 1 | 1 | 0 | 0 | 2 |
| Hiponatremia | 1 | 1 | 0 | 0 | 2 |
| Anemia | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Anorexia | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Dermatitis | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Dolor abdominal | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Edema facial | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Espasmos | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Espasmos flexores | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Fiebre | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Hepatotoxicidad | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Ictericia | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Madarosis | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Mareo | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Mioclónías | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Movimiento anormales | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Neutropenia | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Sialorrea | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Síndrome de Stevens.. | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Vómito | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |

AVP, Ácido valproico. DFH, Fenitoína

Cuadro 9. Frecuencia de interacciones medicamentosas por tipo de crisis

| Interacción medicamentosa | Crisis focales | Crisis generalizadas | Crisis no clasificadas | Total |
|----------------------------------|----------------|----------------------|------------------------|-------|
| Somnolencia | 16 | 29 | 3 | 48 |
| Efluvio telógeno | 8 | 10 | 1 | 19 |
| Trombocitopenia | 6 | 10 | 2 | 18 |
| Hiperamonemia | 5 | 7 | 0 | 12 |
| Niveles infraterapéuticos de AVP | 2 | 5 | 1 | 8 |
| Niveles supraterapéuticos de AVP | 1 | 6 | 0 | 7 |
| Elevación de enzimas hepáticas | 1 | 5 | 0 | 6 |
| Irritabilidad | 2 | 3 | 0 | 5 |
| Niveles infraterapéuticos de DFH | 2 | 3 | 0 | 5 |
| Rash generalizado | 3 | 1 | 0 | 4 |
| Adinamia | 0 | 2 | 0 | 2 |
| Constipación | 0 | 2 | 0 | 2 |
| Hiponatremia | 0 | 2 | 0 | 2 |
| Anemia | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Anorexia | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Dermatitis | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Dolor abdominal | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Edema facial | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Espasmos | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Espasmos flexores | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Fiebre | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Hepatotoxicidad | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Ictericia | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Madarosis | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Mareo | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Mioclónías | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Movimiento anormales | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Neutropenia | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Sialorrea | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Síndrome de Stevens Johnson | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Vómito | 0 | 1 | 0 | 1 |

AVP, Ácido valproico. DFH, Fenitoína

Cuadro 10. Distribución de las interacciones medicamentosas por órganos y sistemas afectados

| | Frecuencia (Porcentaje) |
|--|-------------------------|
| <i>Nervioso</i> | 60 (38.5) |
| Somnolencia | 48 (80) |
| Irritabilidad | 5 (8.3) |
| Adinamia | 2 (3.3) |
| Espasmos | 1 (1.7) |
| Espasmos flexores | 1 (1.7) |
| Mareo | 1 (1.7) |
| Mioclonías | 1 (1.7) |
| Movimiento anormales | 1 (1.7) |
| <i>Metabólico</i> | 34 (21.8) |
| Hiperamonemia | 12 (35.3) |
| Niveles infraterapéuticos de ácido valproico | 8 (23.5) |
| Niveles supraterapéuticos de ácido valproico | 7 (20.6) |
| Niveles infraterapéuticos de Fenitoína | 5 (14.7) |
| Hiponatremia | 2 (5.9) |
| <i>Dermatológico</i> | 27 (17.3) |
| Efluvio telógeno | 19 (70.4) |
| Rash generalizado | 4 (14.8) |
| Dermatitis | 1 (3.7) |
| Edema facial | 1(3.7) |
| Madarosis | 1 (3.7) |
| Síndrome de Stevens Johnson | 1 (3.7) |
| <i>Hematológico</i> | 20 (12.8) |
| Trombocitopenia | 18 (90) |
| Anemia | 1 (5) |
| Neutropenia | 1(5) |
| <i>Gastrointestinal</i> | 14 (8.9) |
| Elevación de enzimas hepáticas | 6 (42.9) |
| Constipación | 2 (14.3) |
| Anorexia | 1 (7.1) |
| Dolor abdominal | 1 (7.1) |
| Hepatotoxicidad | 1 (7.1) |
| Ictericia | 1 (7.1) |
| Sialorrea | 1 (7.1) |
| Vómito | 1 (7.1) |
| <i>Inmunológico</i> | 1 (0.7) |
| Fiebre | 1 (100) |

Cuando se agruparon las IF por severidad y FAE que las ocasionó se encontró que el AVP fue el que se relacionó con más IF, siendo clasificadas principalmente como graves, con una mayor frecuencia en el sexo masculino. El segundo lugar estuvo ocupado por el LEV que a diferencia del anterior presentó más IF leves con discreto predominio en el sexo masculino. Las demás IF distribuidas por FAE severidad y sexo se encuentran en los cuadros 11 y 12.

Al aplicar los criterios de Naranjo para establecer la causalidad, se encontró asociación probable en el 72.4%, posible 10.3%, dudosa 1.3%, y definitiva 16%. En la estratificación por severidad de las manifestaciones clínicas las IF leves fueron las más frecuentes representando el 55.8%, moderadas en 10.9%, y severas en 33.3%.

Cuadro 11. Distribución por fármaco, gravedad y sexo de las interacciones farmacológicas

| Fármaco | Leve n (%) | | Moderado n (%) | | Grave n (%) | | Global n (%) | | Total |
|-----------------|--------------|--------------|----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------|-------|
| | Fem | Masc | Fem | Masc | Fem | Masc | Fem | Masc | |
| Ácido valproico | 10 (26.3) | 28 (73.7) | 4 (50) | 4 (50) | 15 (34.8) | 28 (65.1) | 29 (32.6) | 60 (67.4) | 89 |
| Levetiracetam | 17 (47.2) | 19 (52.8) | 1 (33.3) | 2 (66.7) | 0 (0) | 0 (0) | 18 (46.2) | 21 (53.8) | 39 |
| Fenitoína | 0 (0) | 2 (100) | 2 (50) | 2 (50) | 0 (0) | 5 (100) | 2 (18.1) | 9 (81.9) | 11 |
| Oxcarbazepina | 1 (50) | 1 (50) | 0 (0) | 1 (100) | 1 (50) | 1 (50) | 2 (40) | 3 (60) | 5 |
| Clonazepam | 1 (25) | 3 (75) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (25) | 3 (75) | 4 |
| Topiramato | 1 (33.3) | 2 (66.7) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (33.3) | 2 (66.7) | 3 |
| Carbamazepina | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (50) | 1 (50) | 1 (50) | 1 (50) | 2 |
| Vigabatrina | 0 (0) | 2 (100) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (100) | 2 |
| Clobazam | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (100) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (100) | 1 |
| Total | 30 (30.5) | 57 (65.5) | 7 (41.2) | 10 (58.8) | 17 (32.7) | 35 (67.3) | 54 (34.6) | 102 (65.4) | 156 |

Fem, Femenino. Masc, Masculino.

Cuadro 12. Frecuencia de IF por severidad de la manifestación clínica

| Interacción medicamentosa | Leve | Moderada | Grave | Total |
|----------------------------------|------|----------|-------|-------|
| Somnolencia | 48 | 0 | 0 | 48 |
| Efluvio telógeno | 19 | 0 | 0 | 19 |
| Trombocitopenia | 0 | 4 | 14 | 18 |
| Hiperamonemia | 1 | 0 | 11 | 12 |
| Niveles infraterapéuticos de AVP | 1 | 1 | 6 | 8 |
| Niveles supraterapéuticos de AVP | 0 | 1 | 6 | 7 |
| Elevación de enzimas hepáticas | 0 | 0 | 6 | 6 |
| Irritabilidad | 4 | 1 | 0 | 5 |
| Niveles infraterapéuticos de DFH | 0 | 3 | 2 | 5 |
| Rash generalizado | 0 | 4 | 0 | 4 |
| Adinamia | 2 | 0 | 0 | 2 |
| Constipación | 1 | 1 | 0 | 2 |
| Hiponatremia | 0 | 0 | 2 | 2 |
| Anemia | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Anorexia | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Dermatitis | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Dolor abdominal | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Edema facial | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Espasmos | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Espasmos flexores | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Fiebre | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Hepatotoxicidad | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Ictericia | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Madarosis | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Mareo | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Mioclonías | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Movimiento anormales | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Neutropenia | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Sialorrea | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Síndrome de Stevens Johnson | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Vómito | 1 | 0 | 0 | 1 |

IF, Interacción farmacológica. AVP ácido valproico, DFH Fenitoína

DISCUSIÓN

De acuerdo con los requerimientos de los comités evaluadores de calidad en la atención, como la *Joint Commission International* o el Consejo de Salubridad General, todos los servicios de salud deberán implementar medidas que garanticen la seguridad del paciente. Por lo tanto la seguridad de los medicamentos es una parte esencial de la seguridad de los pacientes, de tal suerte que la detección y seguimiento de las IF forma parte esencial del quehacer diario de los sistemas de atención en salud.^{22,23} En el caso de los FAE, la detección, seguimiento y reporte de las IF, resulta particularmente importante pues, por sus mecanismos de acción presentan IF farmacocinéticas y farmacodinámicas que impactan negativamente el estado de salud de los pacientes, de formas tales que pueden poner en peligro la vida.

En nuestra casuística se encontró que los hombres presentan una mayor frecuencia de IF. Por un lado, este hallazgo puede explicarlo la epidemiología de la epilepsia; en la Encuesta Nacional de Salud Infantil de 2007, en los Estados Unidos, informó que 91 605 niños desde el nacimiento hasta los 17 años describe una incidencia más alta en hombres;²⁴ además una cohorte prospectiva realizada en Navarra, España de 76.236 encontró un discreto predominio en el sexo masculino.²⁵ Por otro lado no podemos descartar la existencia de un factor relacionado con el sexo, ya sea protector en el femenino o de riesgo en el masculino, que impacte en el desarrollo de IF.

En relación a la casuística que presentamos como institución, el tipo más frecuente de epilepsia fueron las crisis generalizadas representando el 63.5%, este hallazgo coincide con lo informado por Serrano Martín en un estudio epidemiológico realizado en un hospital de segundo nivel que incluyó a 171 pacientes, donde se encontró que las crisis generalizadas representaron el 45% de todos los tipos de epilepsia.²⁶ En contraste con Ramos-Lizana y cols,²⁷ quienes informaron en un estudio que incluyó prospectivamente a 151 pacientes menores de 14 años con diagnóstico de epilepsia, refieren que las crisis parciales fueron la causa más frecuente de epilepsia representando el 52% de todos los tipos de crisis epilépticas presentados. La ventaja de este último resulta en la inclusión prospectiva de los pacientes, además hay series de mayor tamaño que coinciden con el hecho de que las crisis parciales son las más frecuentes. Díaz-González²⁸ realizó un estudio descriptivo transversal que incluyó a 24,912 niños y adolescentes con una prevalencia de 7.86 por cada 1000 habitantes siendo las crisis parciales las más frecuentes. Tanto la serie de Ramos-Lizana²⁷ como la de Díaz-González²⁸ coinciden al clasificar las crisis por edad, siendo la variedad más frecuente de crisis las crisis parciales salvo en el grupo de preescolares donde las crisis generalizadas se encuentran en primer lugar, tal y como se presentó en nuestro estudio.

El FAE más utilizado en los pacientes incluidos, fue el AVP, esto se explica por que los pacientes incluidos en este estudio presentaron en su mayoría crisis generalizadas, dado que el consenso actual para el tratamiento de este tipo de epilepsia es el AVP en monoterapia.²⁹ El segundo FAE más utilizado es el LEV,

esto puede deberse al espectro de seguridad que ofrece este FAE, en los casos en que no hay evidencia suficiente que respalden la elección de un FAE sobre otro como tratamiento de primera línea y los médicos deben elegir un tratamiento basado principalmente en la farmacocinética, los efectos adversos y la consideración de las interacciones entre medicamentos y el LEV ha demostrado no sólo ser eficaz para el control de crisis generalizadas, sino también es muy seguro, lo que explica la alta frecuencia de su elección para el tratamiento de los pacientes hospitalizados en el Instituto Nacional de Pediatría.³⁰

Aunque existen muy pocos estudios comparativos entre monoterapia y politerapia, la experiencia clínica muestra que el tratamiento con un solo FAE es efectivo para controlar la epilepsia en la mayoría de los pacientes, facilita el cumplimiento y disminuye la probabilidad de IF,³¹ esta recomendación se ve reflejada en la forma de tratar a los pacientes en el servicio de neurología del INP, pues la monoterapia fue la modalidad más utilizada representando el 53.2% contra el 46.8% de paciente tratados en biterapia.

Debido a que los FAE presentan diferentes mecanismos de acción consecuentemente pueden causar efectos no deseados en diferentes aparatos y sistemas, sin embargo dado que su efecto clínico es la modificación de funciones neurológicas, las IF más frecuentes son las de tipo neurológico y psiquiátrico³² lo que concuerda con nuestros hallazgos en donde las IF neurológicas fueron las más frecuentes, independientemente del fármaco utilizado, el sexo, la edad del paciente y el tipo de epilepsia presentado. Las IF

neurológicas comunes a todos los FAE más frecuentes son la somnolencia, mareo y bradipsiquia, tal y como se muestra en este trabajo, en el que la somnolencia ocupó el primer lugar de las IF independientemente de la segregación de los casos por sexo, edad, tipo de tratamiento, y tipo de epilepsia; afortunadamente este tipo de IF suelen ser transitorias y no requieren de la suspensión del FAE.

De forma global la segunda IF más frecuente fue el efluvio telógeno, éste se produce por el rápido paso de la fase anágena a la telógena, pero no pone en riesgo la vida y suele ser de corta duración, aunque cuando impacta en la calidad de vida del paciente, ocasionalmente requiere de modificación del tratamiento de la epilepsia.³³ Las siguientes IF en frecuencia, trombocitopenia e hiperamonemia, son más específicas del AVP, siendo este el FAE más utilizado, lo cual explica la frecuencia de las IF.

Los FAE que desencadenaron con mayor frecuencia IF fueron el AVP, el LEV y la DFH, el hallazgo más llamativo es la diferencia en la severidad de las IF, siendo el AVP el relacionado con las más graves. Una explicación posible de este fenómeno es el hecho de que el AVP es un inhibidor de las enzimas hepáticas resultando en la disminución del metabolismo de otros fármacos y productos cuya principal vía de excreción es la hepática, lo que favorece la aparición de IF. A diferencia del AVP el LEV no es inhibidor ni inductor enzimático, lo que disminuye la probabilidad de desarrollar IF, y cuando éstas se presentan suelen ser de menor severidad.^{31,32}

Llama mucho la atención el pobre apego de los pacientes al seguimiento después de haber presentado una IF, lo que muestra que si bien es necesario llevar a cabo programas de Farmacovigilancia de los FAE para detectar oportunamente efectos indeseados de los medicamentos, no menos necesario es complementar estos esfuerzos con programas de seguimiento farmacoterapéutico. Los programas de seguimiento farmacoterapéutico permiten además de evaluar de forma precisa, eficaz, segura y en menor tiempo la farmacoterapia del paciente y determinar anticipadamente la probabilidad de aparición, severidad y causalidad de las IF incrementando la seguridad de los pacientes en la prescripción farmacológica.

CONCLUSIONES

En este trabajo se han cumplido cabalmente los objetivos planteados al lograr identificar el tipo, frecuencia y severidad por tipo de manifestaciones clínicas de las IF de los FAE utilizados en los pacientes atendidos en hospitalización del servicio de neurología del INP. Además logramos clasificar por aparatos y sistemas afectados y por causalidad las IF. Estos datos permitirán a los médicos que prescriben FAE mantenerse atentos a la aparición de IF y en consecuencia lograr ajustes en el tratamiento que mejoren la seguridad de la atención de los pacientes.

Además este trabajo apoya la importancia de llevar a cabo programas de Farmacovigilancia de los FAE para poder detectar oportunamente reacciones no deseadas al medicamento, que obstaculicen o deterioren el estado físico de los pacientes.

En todos los medicamentos, los beneficios vienen a compensar la posibilidad de efectos perniciosos. Es posible minimizar éstos con el uso racional de medicamentos seguros y eficaces procurando la toma de decisiones terapéuticas considere las expectativas y preocupaciones del paciente. Esto representará un impacto en:

1. La salud pública al promover la confianza de los pacientes en los medicamentos que están utilizando.
2. Lograr que se anticipen y gestionen los riesgos asociados al uso de fármacos.

3. Proporcionar a los directivos de salud la información necesaria para mejorar las recomendaciones sobre el uso de los medicamentos.
4. Formar a los profesionales de la salud para que sopesen la eficacia y los riesgos de los medicamentos al momento de la prescripción.

Esta tesis puede ser el primer paso para implementar programas integrales que permitan clasificar, reconocer e identificar de manera eficiente las interacciones que se presentan con los múltiples medicamentos, utilizados no sólo en el servicio de Neurología sino en la atención de todos los pacientes del INP que presentan problemas de salud y que requieren tratamiento a largo plazo.

REFERENCIAS

1. Comisión Federal para la Prevención de Riesgos Sanitario. Farmacovigilancia 4o Boletín informativo. México: COFEPRIS; 2010. Disponible en www.cofepris.gob.mx/AZ/Documents/fv4.pdf.
2. Girona Brumós L. Introducción a las interacciones Farmacológicas. 1a ed. Madrid: Sociedad española de Farmacia Hospitalaria;2013.
3. Santibáñez C, Roque J, Morales G, Corrales R. Características de las interacciones farmacológicas en una unidad de cuidados intensivos de pediatría. Rev Chil Pediatr. 2014;85(5):546-553
4. Castro-Pastrana LI, Gómez-Oliván LM, (Ed). Farmacovigilancia en México: de la teoría a la práctica. Toluca, México: Universidad Autónoma del Estado de México; 2010: p334.
5. Fontenele Lima RA, De Bortoli Cassiani SH. Interacciones Medicamentosas Potenciales En Pacientes De Una Unidad De Terapia Intensiva De Un Hospital Universitario. Rev Latino-am Enfermagem 2009;17(2):81-87
6. Jasso-Gutiérrez L, Castellanos-Solís EC, Santos-Preciado JI. Importancia de la farmacovigilancia en pediatría. Bol Med Hosp Infant Mex 2009; 66(3):213-228.
7. Ernst FR, Grizzle AJ. Drug-related morbidity and mortality: updating the cost-of-illness model. J Am Pharm Assoc (Wash) 2001; 41 (2):192-9.

8. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ y cols. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18.820 patients. Br Med J 2004; 329: 15-9.
9. Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C, Bonati M. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. Br J Clin Pharmacol. 2001;52(1):77-83.
10. <https://www.gob.mx/cofepris/acciones-y-programas/farmacovigilancia-73541>
Consultado 30 de abril de 2018
11. Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y Operación de la farmacovigilancia. Diario Oficial de la Federación. México., D.F. 14 de noviembre del 2004. Disponible en http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5490830&fecha=19/07/2017
12. COFEPRIS (Secretaría de Salud). Programa permanente de Farmacovigilancia de México. Boletín Informativo Farmacovigilancia; 2005;4:3-4.
13. Olmos-Hernández A, Ávila-Luna A, Arch-Tirado E, Bueno-Nava A, Espinosa-Molina G, Alfaro-Rodríguez A. La epilepsia como un problema de discapacidad. Invest Discapacidad . 2013;2(3):122-130
14. García Pedroza F, Millán R, Peñaloza Y. Epidemiología clínica de la epilepsia. Rev Mex Neurocién. 2010;11(1): 82-102

15. Kestel D, Acevedo C, Medina MT, Mesa T, Rodríguez J. Epilepsia en Latinoamérica. Documento técnico basado en las presentaciones del Taller Internacional efectuado en Santiago de Chile en agosto de 2013, y contribuciones posteriores. Disponible en www.paho.org. Consultado Abril 2018.
16. Taketomo CK. Manual de Prescripción Pediátrica. 18a Ed Lexi Comp. 2014 Agency for Healthcare and Research EEUU.
17. Ruiz-García M, Sosa-de-Martínez C, González-Astiazarán A, Rueda-Franco F. Clinical-etiological and Therapeutic Profile of 719 Mexican epileptic children. *Childs Nerv Syst.* 2002;18:593-8.
18. Joshi R, Tripathi M, Gupta P, Gulati S, Gupta YK. Adverse effects & drug load of antiepileptic drugs in patients with epilepsy: Monotherapy versus polytherapy. *Indian J Med Res.* 2017;145(3):317-326.
19. Canevini MP, De Sarro G, Galimberti CA, Gatti G, Licchetta L, Malerba A, et al. Relationship between adverse effects of antiepileptic drugs, number of coprescribed drugs, and drug load in a large cohort of consecutive patients with drug-refractory epilepsy. *Epilepsia.* 2010;51(5):797-804.
20. Brennan TA, Leape LL, Laird NM, et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients: results of the Harvard Medical Practice Study I. *N Engl J Med* 1991;324:370 -7.
21. Gómez Oliván LM, Martínez L, Chamorro G, Téllez AM. Factores que condicionan a las reacciones adversas del ácido valproico en el hospital

pediátrico en el Edo de Hidalgo México. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas 2005; 36:5-13.

22. Joint Commission International. JCI Accreditation Standards for Hospitals. 6a ed. Estados Unidos: Joint Commission International; 2017.

23. Consejo de Salubridad General. Modelo de Seguridad del Paciente del SiNaCEAM. Estándares para Implementar el Modelo en Hospitales. ed.2018. México: Consejo de Salubridad General; 2018. Disponible en: http://www.csg.gob.mx/descargas/pdf/certificacion-establecimientos/modelo_de_seguridad/hospitales/Estandares-Hospitales-Edicion2018.pdf

24. Russ SA, Larson K, Halfon N. A national profile of childhood epilepsy and seizure disorder. Pediatrics. 2012;129(2):256-64.

25. Durá Travéa T, Yoldi Petria MA, Gallinas Victoriano F. Incidence of epilepsy in 0-15 year-olds. Ann Ped. 2007;67(1):37-43

26. Serrano Martín J. Aspectos epidemiológicos de la epilepsia en un Hospital General de segundo nivel. Plast & Rest Neurol 2004;3 (1 y 2): 39-43

27. Ramos Lizana J, Carrasco Marina LI., Vázquez López M, Calvo Bonachera MD, Cassinello Garcia E. Epidemiología de la epilepsia en la edad pediátrica: Tipos de crisis epilépticas y síndromes epilépticos. An Esp Pediatr. 1996;45:256-260.

28. Díaz González D, Conde Pérez YA, Conde Pérez M, Navia Reyes IC, Conde Fernández BD. Epidemiología clínica de la epilepsia en niños y adolescentes del municipio Sancti Spíritus. *Gac Méd Espirit*. 2013;15(2):150-158
29. NICE Group. Epilepsies: diagnosis and management Clinical guideline. Disponible en: nice.org.uk/guidance/cg137
30. Shellhaas RA, Berg AT, Grinspan ZM, Wusthoff CJ, Millichap JJ, Loddenkemper T, et al. Initial Treatment for Nonsyndromic Early-Life Epilepsy: An Unexpected Consensus. *Pediatr Neurol*. 2017;75:73.
31. Rufo Campos M, Mauri Llerda JA, Mercadé Cerdá JM, Viteri Torres C. Tratamiento antiepiléptico crónico en la infancia y en el adulto. En: Sociedad Española de Neurología. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2012. Guía oficial de práctica clínica en epilepsia. Madrid: Luzán 5;2012:111-118
32. Targas Yacubian EM, Contreras-Caicedo G, Ríos-Pohl L. Tratamiento Farmacológico de las Epilepsias. Sao Paulo: Leitura Médica Ltda., 2014.
33. Carrillo Esper R, Carrillo Córdova JR, Carrillo Córdova LD. Efluvio telógeno. *Med Int Mex* 2011;27(3):294-298

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

| Actividad | Jul – Ago 2018 | Sep – Oct 2018 | Nov – Dic 2018 | Ene – Feb 2019 | Mar – Abr 2019 | May 2019 |
|---------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-------------|
| Búsqueda bibliográfica | X | | | | | |
| Marco teórico Antecedentes | X | | | | | |
| Planteamiento del Problema | X | | | | | |
| Justificación y Objetivos | X | | | | | |
| Material y métodos | X | | | | | |
| Análisis estadístico | X | | | | | |
| Entrega de protocolo | X | | | | | |
| Registro de la información | | X | X | | | |
| Procesamiento de la información | | | | X | | |
| Análisis de la información | | | | | X | |
| Presentación de la tesis | | | | | | X |