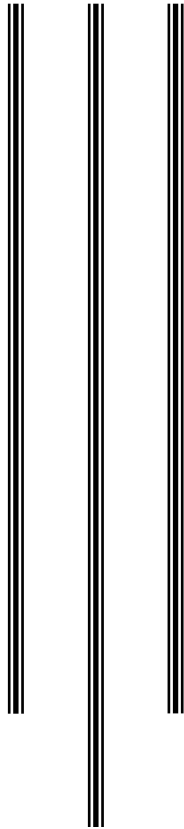




UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



**Efectos adversos secundarios al uso  
de fármacos antiepilépticos en  
pacientes pediátricos  
diagnosticados con epilepsia.**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN :**

**PEDIATRÍA**

**P R E S E N T A:**

**Dra. Madeleyne Aguilar Vite**

**TUTOR:**

**Dr. Daniel Álvarez Amado  
DR. EDUARDO BARRAGAN**



**CIUDAD DE MÉXICO**

**FEBRERO 2022**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



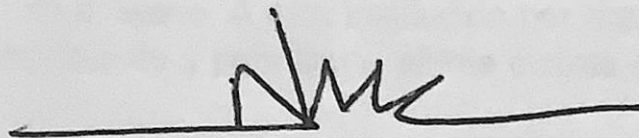
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**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.

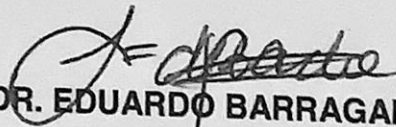
**DR. SARBELIO MORENO ESPINOZA**  
**DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO**



**DR. DANIEL EDUARDO ALVAREZ AMADO**

**DIRECTOR DE TESIS**

**MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEUROLOGÍA PEDIATRICA, HOSPITAL  
INFANTIL DE MÉXCO FEDERICO GÓMEZ**



**DR. EDUARDO BARRAGAN**

**JEFE DE SERVICIO NEUROLOGÍA PEDIATRICA, HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO  
FEDERICO GÓMEZ**

## **AGRADECIMIENTO**

En primer lugar, a mi Padre Juan Alberto por ser mi inspiración para siempre ser mejor, a mi Madre, Madeleyne por siempre ser mi apoyo y confidente incondicional. A mi neurólogo el Dr. José Mariel porque nunca olvidaré el día que me prometió que no importaba que sucediera él se comprometía conmigo para terminar este posgrado.

Sobre todo, quiero agradecer a todos los pacientes que día a día me permiten aprender algo nuevo de ellos, que me permiten en ellos ver realizado el sueño que hace casi tres años vi muy lejano. A esta institución por darme la oportunidad de desarrollarme profesionalmente y permitirme darme cuenta que el limite lo pongo únicamente yo.

## INDICE

INTRODUCCIÓN.....	4
ANTECEDENTES .....	5
MARCO TEÓRICO .....	11
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	17
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	18
JUSTIFICACIÓN .....	18
OBJETIVOS .....	19
HIPOTESIS .....	19
METODOLOGÍA DEL ESTUDIO .....	20
DESCRIPCIÓN DE VARIABLES .....	21
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	22
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....	22
CONSIDERACIONES ÉTICAS .....	22
RESULTADOS .....	23
DISCUSIÓN .....	25
CONCLUSIONES .....	26
ANEXOS .....	27
BIBLIOGRAFÍA .....	29

## 1. INTRODUCCIÓN

La epilepsia es uno de los desórdenes neurológicos más comunes presentes durante la infancia y los fármacos antiepilépticos representan el componente más importante de su tratamiento (1). El tratamiento está enfocado en la mejora de la calidad de vida y no solo en la supresión de las crisis, debiéndose minimizar los efectos secundarios provocados por los fármacos (1). Los últimos 15 años se han caracterizado por avances significativos en el desarrollo de nuevos agentes que han ayudado al acercamiento de esta meta (1). El conocimiento de las propiedades esenciales las indicaciones claves y las interacciones de cada fármaco antiepiléptico ayudarán a optimizar la eficacia de cada uno reduciendo sus efectos adversos (1).

Los intentos recientes por desarrollar mejores formas de escoger el fármaco antiepiléptico han tenido lugar en el énfasis de la inclusión del análisis de los efectos secundarios de los mismos, los médicos que tratan pacientes con epilepsia tratan de desarrollar métodos para elegir fármacos que tomen en cuenta información acerca de la eficacia, los efectos adversos, el costo y los problemas que se presentan en su administración (2).

La creciente lista de nuevos fármacos antiepilépticos ha incrementado también la necesidad de la comparación de riesgos, además los efectos secundarios dosis dependientes de los nuevos fármacos parecen ser menores. Los nuevos fármacos han introducido nuevos efectos secundarios que requieren adicionar vigilancia durante el uso crónico de los mismos. Los efectos adversos se han convertido en factores importantes a valorar en el costo total del tratamiento de la epilepsia (2).

## 2. ANTECEDENTES

Se denomina «crisis epiléptica» a la aparición transitoria de signos y/o síntomas provocados por una actividad neuronal anómala excesiva o simultánea en el cerebro. La epilepsia es un trastorno cerebral que se caracteriza por una predisposición continuada a la aparición de crisis epilépticas y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de esta enfermedad. La definición de epilepsia requiere la presencia de al menos una crisis epiléptica (3).

La epilepsia es una enfermedad cerebral que se define por cualquiera de las siguientes circunstancias: 1. Al menos dos crisis no provocadas (o reflejas) con >24 horas de separación o 2. Una crisis no provocada (o refleja) y una probabilidad de presentar nuevas crisis durante los 10 años siguientes similar al riesgo general de recurrencia (al menos el 60 %) tras la aparición de dos crisis no provocadas o 3. Diagnóstico de un síndrome de epilepsia (3).

### CLASIFICACION DE LA EPILEPSIA

La ILAE ha elaborado una clasificación revisada de los tipos de crisis; la clasificación es operacional y no está basada en los mecanismos fundamentales (1).

Las crisis están divididas en focales, generalizadas y de inicio desconocido, con subcategorías de motoras y no motoras, y para las crisis focales sin y con alteración del nivel de conciencia (3).

#### **Inicio focal**

Clónica

Conciencia preservada    Conciencia  
alterada

Espasmo epiléptico

Hiperquinética

#### **Inicio motor**

Mioclónica

Automatismos

Tónica

Atónica

#### **Inicio no motor**

Autonómica

Mioclónica palpebral

Detención del comportamiento

Cognitiva

Emocional

Sensorial

**Focal a bilateral**

**Tónica-clónica**

**Inicio generalizado**

**Motora**

Tónica clónica

Clónica

Mioclónica

Mioclónica-tónica-clónica

Mioclónica-atónica

Atónica

Espasmo epiléptico

**No motora**

Típica

Atípica

Mioclónica



## **Inicio desconocido**

### **Motor**

Tónica-clónica

Otro motor

### **No motor**

Detención del comportamiento

### **No clasificada**

La clasificación de la epilepsia es la herramienta clínica clave para evaluar a los pacientes que presentan crisis convulsivas, influye en todas las consultas clínicas pero su impacto se extiende más allá del dominio clínico a la investigación clínica y básica de la epilepsia y al desarrollo de terapias novedosas (4).

La clasificación sirve para para muchos propósitos: entre ellos proporciona un marco para comprender el tipo de crisis que presenta el paciente, los tipos de crisis epilépticas que tienen más probabilidades de ocurrir en ese individuo, los posibles desencadenantes de las crisis y a menudo su pronóstico. La clasificación también informa los riesgos de comorbilidades, incluidas las dificultades de aprendizaje, la discapacidad intelectual, las características psiquiátricas tales como el trastorno del espectro autista y el riesgo de mortalidad como la muerte súbita inesperada de la epilepsia (4).

Es de destacar que la clasificación a menudo guía la selección de terapias antiepilépticas. La clasificación de las epilepsias ha evolucionado dramáticamente desde su inicio en 1960, las numerosas iteraciones en la clasificación reflejan avances en la comprensión de los patrones fenotípicos y los mecanismos subyacentes basados en importantes contribuciones de la investigación clínica u

básica de todo el mundo (4). Estos conocimientos se incorporan en las muchas facetas de la atención clínica de los pacientes y conducen al progreso en el desarrollo de tratamientos innovadores, ya sean terapias farmacológicas o dietéticas (4).

La introducción de la fenitoína por Merrit y Putnam puede considerarse como el comienzo del desarrollo de los fármacos antiepilépticos modernos. De hecho, los estudios realizados por ellos son considerados como los “hitos monumentales” en la historia de la epilepsia, la farmacología y la neurología (Rowland, 1982). Es considerado de esta forma ya que la metodología aplicada para el desarrollo de la fenitoína aplico un paradigma que sigue siendo utilizado hasta la fecha (5).

A finales de 1936 Merrit y Putnam comenzaron a probar el compuesto en 200 pacientes con crisis convulsivas no controladas, en junio de 1938 se encontraban listos para presentar sus hallazgos en la sección sobre enfermedades nerviosas y mentales de la Asociación Médica Estadounidense. Con base en sus observaciones llegaron a la conclusión que la fenitoína era eficaz sobre el control de las convulsiones en la gran mayoría de los pacientes de un grupo seleccionado de pacientes que no estaban ayudados por otros métodos de terapia (5). De esta forma tomó solo dos años desde los primeros experimentos realizados en modelos de animales hasta la comercialización del fármaco, el programa de desarrollo clínico duró aproximadamente un año sin ningún estudio controlado, no se tiene con claridad conocimiento del número de pacientes expuestos al fármaco (5).

El descubrimiento de la fenitoína dejó un importante legado en el desarrollo de los fármacos anticonvulsivos, en primer lugar, demostró que contrario a las creencias aceptadas en ese momento, la actividad anticonvulsivante puede presentarse en ausencia de efectos sedantes, en segundo lugar, la prueba de estimulación eléctrica utilizada por Merrit y Putnam proporcionó una herramienta de detección para el descubrimiento de los FAES (5).

Cuando comenzaron a surgir los fármacos antiepilépticos de segunda generación, se esperaba que el problema de la epilepsia farmacorresistente pudiera abordarse

con eficiencia, desafortunadamente solo una pequeña porción de pacientes resistentes a los agentes antiguos logran la ausencia de convulsiones con agentes anticonvulsivos de segunda generación (Gazzola et al: 2007: Prunetti y Perucca, 2011) y los resultados de las crisis convulsivas en tratamiento con estos fármacos, en general no ha cambiado durante los últimos 30 años, sin embargo algunos de los fármacos de segunda generación tienen ventajas de tolerabilidad sobre agentes más antiguos, incluido el bajo potencial teratogénico, así como también un menor potencial para causar inducción enzimática e interacciones medicamentosas (6).

Los fármacos antiepilépticos son la primera línea de tratamiento en la epilepsia pediátrica para el control de las convulsiones. Estos están asociados con una amplia gama de efectos secundarios que impactan negativamente en la calidad de vida relacionada con la salud (6).

Se han desarrollado algunas escalas que intentan medir el impacto de los efectos secundarios en la calidad de vida de los pacientes pediátricos una de ellas es la escala de efectos secundarios de la Haya la cual consta de 20 ítems que evalúan la frecuencia de los efectos adversos más frecuentes que se presentan con los fármacos antiepilépticos, los cuales pueden ser resumidas en dos subescalas con una puntuación total que va de 20 a 80, ante una puntuación más alta indica una mayor carga de efectos adversos (6).

El segundo es el cuestionario relacionado con los efectos secundarios de la epilepsia pediátrica (ESEP) el cual se completa por los padres y por los pacientes, está conformado por 44 ítems, los cuales evalúan la frecuencia de los efectos adversos más comunes de los fármacos antiepilépticos, utilizando una escala de 6 puntos y se pueden agregar calificaciones de elementos para obtener una puntuación total de 0 a 220 (6).

### 3. MARCO TEORICO

Estudios en población adulta con epilepsia han demostrado mayor prevalencia de algunas comorbilidades tanto neurológicas como no neurológicas en esta población. Sin embargo en la población pediátrica los datos de la literatura en relación al tema, se limitan principalmente al estudio de epilepsia y su relación con algunas patologías específicas como trastorno por déficit atencional (TDA) y otras patologías que afectan la esfera cognitiva y de salud mental como por ejemplo los trastornos del ánimo (7).

La importancia de esta información radica no sólo en lo relativo a la planificación de las actividades sanitarias sino también en el manejo integral del paciente, permitiendo lograr un mejor control de su enfermedad y finalmente una mejor calidad de vida para los pacientes con epilepsia (7).

En el tipo de comorbilidad observada, destaca que más del 60% de éstas son de tipo neurológica y entre ellas las etiologías más frecuentes fueron: RDSM/RM, TDA, parálisis cerebral y retraso del lenguaje, constituyendo estas cuatro patologías el 75% de las comorbilidades neurológicas. En cuanto a las comorbilidades no neurológicas observadas más frecuentemente en la muestra correspondieron a patologías de los sistemas: cardiovascular y respiratorio, sistema digestivo, sistema osteomuscular, órganos de los sentidos y sistema genitourinario. Las comorbilidades psiquiátricas, aparecen en este grupo en sexto lugar de frecuencia (7).

Existen manifestaciones de los efectos tóxicos de los fármacos antiepilépticos con una versión modificada de la OMS que distingue los efectos adversos en 5 tipos, aquellos que son agudos, relacionados con las propiedades farmacológicas del fármaco (tipo A), idiosincrático (tipo B), crónico (tipo C), retrasado (tipo c), y secundaria a las interacciones farmacológicas (tipo E) (6).

Por ejemplo. El topiramato induce dificultades de lenguaje y se cataloga como una reacción de tipo A, este puede desarrollarse de forma insidiosa con el tiempo en algunos individuos, a un ritmo similar a la ganancia similar inducida por el valproato

de magnesio; un efecto prototipo tipo C. consideraciones similares se pueden aplicar a la ologohidrosis y la hipertermia causados por topiramato y zonizamida. Estos efectos se clasifican como tipo B porque parecen surgir en pocos individuos susceptibles. Aunque sus mecanismos subyacentes no se comprenden completamente, su apariencia podría estar relacionada con la inhibición de la anhidrasa carbónica, un mecanismo que claramente causa un efecto definido de tipo A como parestesias inducidas por topiramato (6).

Los efectos sedantes que van desde la somnolencia o cansancio hasta el letargo profundo son más frecuentes y severos con los medicamentos más antiguos como el fenobarbital, pirimidona, y benzodiazepinas. Las alteraciones de la coordinación incluyen mareo, inestabilidad vértigo, desequilibrio, ataxia, dificultad para caminar, nistagmo, diplopía, temblor. Todos los fármacos de primera generación particularmente la carbamazepina, la fenitoína, la pirimidona y las benzodiazepinas están asociados con riesgo sustancial de dificultades de coordinación. Sin embargo, estos efectos secundarios también surgen en los fármacos de segunda generación. El riesgo es particularmente alto para oxcarbazepina, lamotrigina, topiramato, pregabalina, mientras que no aumento significativamente para levetiracetam o gabapentina en ninguna dosis (6).

La disfunción cognitiva como los problemas de memoria y las dificultades para concentrarse se informan hasta en un 48% de pacientes con epilepsia en monoterapia antiepiléptica estable, sin embargo, los factores no relacionados con el tratamiento pueden contribuir a estas estimaciones incluidas la causa y duración de la epilepsia, tipo, frecuencia y gravedad de las crisis convulsivas, eventos post-ictales (6).

De los fármacos de primera generación barbitúricos, y benzodiazepinas son los que presentan los efectos más perjudiciales sobre la cognición, los que se acentúan típicamente en el contexto de la polifarmacia (6).

La reducción de los efectos adversos asociados a los fármacos antiepilépticos es un proceso de varias etapas que requiere la implementación de medidas preventivas, seguimiento estrecho e intervenciones tempranas según sea

necesario. Para que este enfoque tenga éxito es necesaria una alianza terapéutica entre el paciente y el clínico; los pacientes deben participar activamente en todos los aspectos de su cuidado incluido la selección del tratamiento más adecuado, la detección precoz de efectos secundarios y desde luego, las decisiones sobre acciones correctivas (6).

Los efectos tipo B son menos comunes que los tipo A estos surgen generalmente durante las primeras semanas de tratamiento y pueden revertirse después de la interrupción del fármaco, sin embargo podrían conllevar un importante riesgo de morbilidad e incluso de mortalidad. Dentro de esta categoría se incluyen los de tipo cutáneo, los hematológicos y los hepáticos así como también reacciones pancreáticas, se han observado erupciones maculopapulares en el 5 a 17% de los pacientes que comenzaron tratamiento con carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y lamotrigina, reacciones mucocutáneas graves como erupción por medicamentos con eosinofilia sistémica, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, las cuales afectan aproximadamente del 1 al 10 de cada 10000 nuevos usuarios de estos fármacos antiepilépticos (6).

Los efectos de tipo C incluyen aquellas reacciones crónicas relacionadas con exposición acumulada a los fármacos, estos pueden ser insidiosos, debido a su lento desarrollo progresivo, aunque algunos de estos efectos remiten después de suspender el fármaco otros pueden ser irreversibles. Los cambios en el peso corporal son un efecto típico de tipo C que puede plantear serios peligros para la salud, perjudicar la autoestima, la autoestima y dar lugar a la no adherencia o interrupción del tratamiento. La pérdida de peso puede ser causada por el topiramato, zosinamida, felbamato, estiripentol y rufinamida. Aunque potencialmente beneficioso en personas con sobrepeso u obesidad, la pérdida de peso puede ser problemática para pacientes nutricionalmente vulnerables; el aumento de peso es más comúnmente asociado con valproato, gabapentina, pregabalina, vigabatrina, y en menor medida carbamazepina y conlleva un mayor riesgo de hipertensión, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia y enfermedad cardiovascular (6)

Los efectos teratogénicos y cancerígenos se incluyen en la categoría de tipo D; exposición prenatal a fármacos antiepilépticos particularmente en el primer trimestre, se asocia con un aumento de dos a tres veces en frecuencia de las principales malformaciones congénitas. El riesgo es mayor con politerapia y varía entre antiepilépticos en los que el valproato y el fenobarbital conllevan un riesgo mayor que la carbamazepina y la lamotrigina. Para el valproato el riesgo está claramente relacionado con la dosis, mientras que para la carbamazepina el fenobarbital y la lamotrigina debido a la escasez de datos de exposición, el teratogénico potencial de los fármacos antiepilépticos más nuevos que no sean lamotrigina no está claro, aunque algunos datos indican un mayor riesgo con topiramato que con lamotrigina (6).

Las interacciones farmacológicas (reacciones tipo E) son frecuentes con el tratamiento de la epilepsia y suelen ser clínicamente relevantes por varias razones, en primer lugar, la mayor parte de los fármacos antiepilépticos tienen un índice terapéutico estrecho y pequeños cambios en la farmacocinética dan como resultado una eficacia reducida o aumento de los efectos tóxicos. En segundo lugar, muchos fármacos antiepilépticos afectan la actividad de las enzimas metabolizadoras de fármacos. En tercer lugar, la mayoría de los fármacos antiepilépticos son sustratos de las mismas enzimas porque estos medicamentos se toman durante muchos años la probabilidad de que en algún momento en la vida, las personas con epilepsia estarán expuestas a interacciones con otros medicamentos utilizados para el tratamiento intercurrente o concomitante de estos. Además, pueden surgir interacciones adversas entre medicamentos cuando se prescriben conjuntamente dos o más fármacos antiepilépticos que es común en pacientes cuya epilepsia es difícil de tratar, las interacciones farmacocinéticas adversas son particularmente frecuentes con los fármacos antiepilépticos de primera generación porque pueden inducir o inhibir la metabolización de fármacos (6).

La evaluación de los efectos adversos puede ser un desafío en niños pequeños particularmente aquellos con discapacidad intelectual asociada, sin embargo los niños pueden ser más vulnerables a efectos adversos que los adultos y el perfil de

efectos tóxicos de los fármacos antiepilépticos específicos pueden diferir entre niños y adultos en particular las dificultades de comportamiento como la hiperactividad, el insomnio, y la agresión inducidas por barbitúricos o las benzodiazepinas que ocurren con mayor frecuencia en los niños que en los adultos. Los niños también tienen un mayor riesgo de reacciones idiosincráticas. Los efectos también son más típicos en poblaciones pediátricas especialmente en lactantes menores de 2 años, no solo debido a los cambios relacionados con la edad que afectan la farmacocinética y la farmacodinamia, por ejemplo, la disminución de la función renal y metabólica, así como los mecanismos homeostáticos alterados y mayor sensibilidad a los fármacos activos del sistema nervioso central, pero también debido a posibles interacciones con fármacos para trastornos cómorbidos. En esta población los fármacos antiepilépticos pueden exacerbar las deficiencias cognitivas preexistentes mientras que las alteraciones de la coordinación pueden provocar caídas y fracturas (6).

El cuestionario relacionado con los efectos secundarios de la epilepsia pediátrica (ESEP) se desarrolló para evaluar sistemáticamente los efectos secundarios percibidos por los pacientes, este cuestionario ha demostrado una excelente psicometría y se ha utilizado en aplicaciones clínicas y de investigación (8)

Este cuestionario se puede utilizar para informar acerca de decisiones clínicas; sin embargo, no está claro cuál es el nivel de cambio significativo para un paciente, por lo tanto, establecer una diferencia mínimamente importante desde el punto de vista clínico para este cuestionario es el siguiente paso fundamental para refinar su utilidad. (8)

El estudio actual (ESEP) al proporcionar información clínica acerca de la cantidad mínima que el paciente y el cuidador percibe como significativo, a su vez, puede ayudar a los médicos a percibir si el fármaco antiepiléptico debe ajustarse o introducirse otras medidas correctivas. La evaluación clínica consistente de los efectos secundarios es un aspecto esencial del tratamiento de la epilepsia pediátrica a la luz de los datos que identifican los efectos secundarios como un predictor más



poderoso de la calidad de vida en pacientes con epilepsia que el control de las convulsiones (8).

En general el (ESEP) es una medida confiable y válida que puede utilizarse en la práctica clínica y en la investigación para evaluar cambios clínicamente significativos en los efectos secundarios informados. En el futuro también se podrá utilizar para identificar predictores de cambios clínicamente significativos en los efectos secundarios y evaluar la eficacia de las estrategias de intervención. Además, la investigación podría estudiar si los cambios clínicamente significativos en los efectos secundarios corresponden a otros índices de tratamiento significativos por ejemplo la calidad de vida, o el control de convulsiones (8).

La herramienta (ESEP) es una medida confiable y válida que evalúa los efectos secundarios de los fármacos antiepilépticos en niños en todo el espectro de la epilepsia. Este tiene propiedades psicométricas sólidas, incluida una buena consistencia interna entre sub-escalas, confiabilidad y validez de constructo. Una de las fortalezas principales del estudio del estudio es la diversidad de la población de pacientes con respecto al tipo de epilepsia, la cronicidad de la epilepsia, el tiempo de utilización del fármaco antiepiléptico y la amplitud de los fármacos antiepilépticos. Por lo tanto, esta herramienta se puede utilizar en la investigación y la práctica clínica (9).

Estas escalas son consistentes con los efectos secundarios más comunes de los fármacos antiepilépticos, y son bastante importantes para los pacientes y sus familias. Por ejemplo, los efectos secundarios cognitivos pueden conducir potencialmente a un aprendizaje y un rendimiento académico subóptimos y por lo tanto perjudicar la calidad de vida (9).

Aunque este estudio se validó en niños con epilepsia con una variedad de características clínicas, el estudio tiene limitaciones dado que no representa un inventario completo de todos los posibles efectos secundarios, por ejemplo, no se incluyen las reacciones adversas raras como el sarpullido o los cálculos renales, estos sin embargo darían lugar a que los cuidadores busquen atención médica (8).

#### **4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Se encuentra descrito que la cantidad de fármacos antiepilépticos aumenta la probabilidad de encontrar un aumento en los efectos adversos en pacientes con el diagnóstico de epilepsia. En la actualidad no existen estudios en nuestra región que establezcan dicha relación. El presente estudio pretende establecer una relación entre la cantidad de fármacos antiepilépticos y la severidad de los efectos adversos medidos a través de la escala Efectos Secundarios de Epilepsia Pediátrica (ESEP), la cual se aplicará a pacientes entre 3 a 12 años de edad con diagnóstico de epilepsia valorados en la consulta externa de neurología. El propósito del tratamiento de la epilepsia es mejorar la calidad de vida del niño, por lo tanto, es importante evaluar de forma individual los efectos de los fármacos prescritos.

Para los médicos preocupados por la epilepsia las variables más importantes son la frecuencia y la gravedad de las crisis convulsivas, así como también la gravedad de los efectos secundarios asociados a los fármacos antiepilépticos, por lo tanto ¿Cómo puede un médico determinar si se logra un equilibrio aceptable entre la supresión de las crisis epilépticas y la toxicidad? En la epilepsia infantil un inventario confiable y válido de la calidad de vida relacionada con la salud del niño proveerá respuestas útiles de ahí se deriva la importancia de evaluar dichos efectos.

## **5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la correlación entre el número de fármacos antiepilépticos y la severidad de los efectos adversos que se presentan en los pacientes bajo tratamiento?

## **6. JUSTIFICACIÓN**

La presente investigación tiene como propósito describir y enfatizar los efectos secundarios provocados por fármacos antiepilépticos que más frecuentemente pueden ser observados en los pacientes sometidos a un tratamiento.

El conocer los efectos secundarios ocasionados por fármacos antiepilépticos en los pacientes pediátricos es importante ya que muchos de los pacientes que reciben tratamiento con estos fármacos presentan otras comorbilidades asociadas, como lo son trastorno por déficit de atención, parálisis cerebral infantil y retraso del lenguaje.

Con base a lo anterior descrito sería importante conocer la cantidad de fármacos antiepilépticos con los que los pacientes ya diagnosticados con epilepsia han sido tratados desde el momento de su diagnóstico, así como también el número y la severidad de los efectos adversos que estos les han ocasionado.

La presencia potencial de efectos adversos en los niños es mayor que en los adultos porque los pacientes pediátricos cuentan con mecanismos de desintoxicación inmaduros y una mayor variabilidad en la dosificación debido a la amplia gama de peso y tamaño corporal, existen pocos datos disponibles que definan los efectos adversos en niños porque los ensayos clínicos para el uso pediátrico son generalmente pequeños.

## **7. OBJETIVOS**

### **7.1. GENERALES:**

- Analizar los efectos adversos secundarios al uso de Fármacos antiepilépticos en los pacientes con diagnóstico de epilepsia de entre 4 y 12 años de edad evaluados en la consulta externa de Neurología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

### **7.2. ESPECÍFICOS:**

- Correlacionar la cantidad de fármacos antiepilépticos con la severidad de los efectos adversos que se presentan en los pacientes valorados en la consulta externa de neurología con diagnóstico de epilepsia, mediante el cuestionario de Efectos Secundarios de Epilepsia Pediátrica (ESEP).

## **8. HIPÓTESIS**

Existe una correlación entre el número de fármacos antiepilépticos con los cuales los pacientes con diagnóstico de epilepsia se encuentran tratados y la severidad de los efectos adversos que se presentan en estos pacientes.

## **9. MÉTODOS**

- Diseño de estudio: Se trata de un estudio transversal, correlacional
- Universo de estudio: Pacientes evaluados en la consulta externa de neurología del Hospital Infantil de México Federico Gómez entre las edades de 4 a 12 años.
- Cálculo de tamaño de muestra: a conveniencia del investigador

### **9.1 CRITERIOS DE SELECCIÓN**

- Criterios de inclusión: Pacientes evaluados en la consulta externa de neurología con el diagnóstico de epilepsia.
- Cualquier sexo. Edad de 4 a 12 años
- Criterios de eliminación: No aplica

## 10. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

<i>Variable</i>	<i>Escala</i>	<i>Definición conceptual</i>	<i>Definición operacional</i>
<b>Cantidad de fármacos</b>	Numérica	Medicamento u otra sustancia que se usa para prevenir o interrumpir las crisis epilépticas o convulsiones	Número de fármacos tomados por el paciente, por interrogatorio
<b>Fármaco antiepiléptico</b>	Nominal	Medicamento u otra sustancia que se usa para prevenir o interrumpir las crisis epilépticas o convulsiones	Tipo de fármacos que toma el paciente, por interrogatorio
<b>Tipo de epilepsia</b>	Nominal	Grupos de trastornos caracterizados por problemas en el funcionamiento del cerebro	Se utilizará la clasificación de la liga internacional de la epilepsia
<b>Etiología de epilepsia</b>	Nominal	Causas que originan crisis epilépticas en pacientes valorados en la consulta de nuerología	Se utilizará la clasificación de la liga internacional de la epilepsia.
<b>Severidad de Efectos Adversos</b>	Nominal	Efectos no deseados de un medicamento catalogados como leves, moderados o severos	Valor obtenido a través de cuestionario Efectos Secundarios de Epilepsia Pediátrica (ESEP).

## 11. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizará el análisis estadístico a través del programa R. Se describirán las características de la población y se realizará la correlación por medio del método de Pearson. Se considerará estadísticamente significativa si la  $p < 0.05$ .

## 12. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Octubre 2019	Noviembre 2019	Diciembre 2019	Enero 2020	Febrero 2020	Marzo 2020	Abril 2020	Mayo 2020	Junio 2020	Julio-diciembre 2020	Enero-abril 2021	Junio 2021
Revisión de literatura	x	x	x	x								
Elaboración de protocolo			x	x	x							
Inclusión de pacientes						x	x					
Elaboración de base de datos								x	x	x		
Análisis e interpretación de resultados											x	
Redacción de manuscrito											x	
Entrega												x

## 13. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Dada la naturaleza retrospectiva del estudio y dado que se guardará la confidencialidad de los datos obtenidos del expediente clínico, no existe ningún conflicto ético ya que es de riesgo nulo para el paciente.

## 14. RESULTADOS

Se aplicaron un total de 35 encuestas, sin embargo 1 paciente no se incluyó para el análisis, al no encontrarse bajo tratamiento antiepiléptico, el paciente atribuyó los efectos secundarios al tratamiento con quimioterapia.

La muestra final estuvo conformada por 34 participantes, en la tabla 1 se muestra un resumen de las características demográficas de los participantes. Los participantes tardaron alrededor de 60 minutos en completar el cuestionario y el mismo se realizó por vía telefónica.

Tabla 1 Datos Demográficos (n=34)	
Edad promedio, mediana, rango intercuartil	8, (7), 5
Sexo, n (%)	
Femenino	15
Masculino	19
Farmacos antiepilépticos (FAES)	
1	16
2	12
3	2
4	3
5	1
FAES PREESCRITOS	
AVP	4
BIVARACETAM	2
LVZ	14
OXC	4
ETOSUXIMIDA	1
LACOSAMIDA	1
TPM	7
VPM	20
TRIHEXIFINIDILO	1
LMTG	2
ETIOLOGÍA DE LA EPILEPSIA	
AUTOINMUNE	1 (2.9%)
DESCONOCIDO	15 (44%)
ESTRUCTURAL	17 (50%)
GENÉTICO	1 (2.9%)



El cuestionario utilizado evaluó 5 aspectos importantes de la vida del paciente, los cuales permitieron al evaluador darse cuenta de los efectos secundarios que se pueden asociar únicamente a los fármacos antiepilépticos, y los dividió en las siguientes áreas: la cognitiva, la motora, la conductual, la neurológica y la de ganancia o pérdida ponderal

La esfera con mayor afectación es la cognitiva, seguida de la conductual, motora y neurológica; el aspecto con menor afectación es el incremento o pérdida de peso.

En la tabla 2 se muestran los efectos adversos mostrados por cada caso, lo cual permito valorar el índice de correlación de Spearman, misma que se muestra a continuación en la figura 1 con su significancia estadística

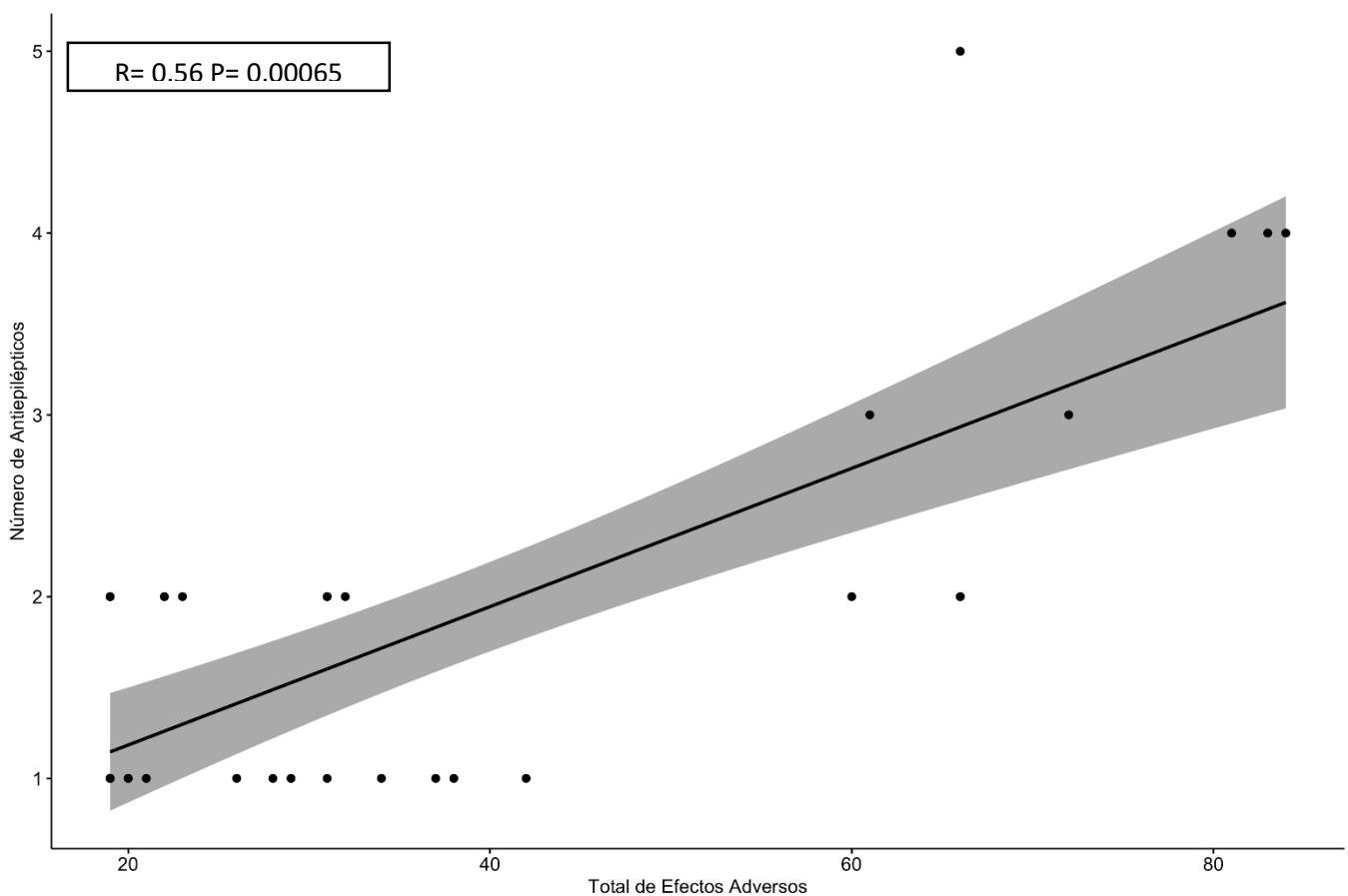


Figura 1.

## 15. DISCUSIÓN

La idea central de este trabajo de investigación surge de la suposición acerca de la cantidad de fármacos antiepilépticos prescritos y el número de efectos adversos que se pueden presentar en los pacientes, existe descrito en la literatura, como ya se ha mencionado anteriormente que los extremos de la vida, y en este caso nuestro objetivo de estudio, los pacientes pediátricos tienden a presentar una mayor susceptibilidad dado que los rangos terapéuticos de estos fármacos son más estrechos.

De acuerdo con los resultados obtenidos se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el número de fármacos antiepilépticos que el paciente consume y el número de efectos secundarios que el paciente presenta. El perfil de efectos adversos es uno de los principales determinantes que afectan la selección de los fármacos adecuados.

Un metanálisis (Vermeulen y Aldenkamp, 1995) concluyó que la polifarmacia muestra un impacto severo en la función cognitiva, en comparación con la monoterapia independientemente del tipo de fármaco antiepiléptico. Situación que también quedó demostrada en nuestro trabajo de investigación al quedar asentado que la esfera con mayor afectación al tener mayor número de fármacos antiepilépticos es la cognitiva. Posiblemente el hallazgo más notable es que aunque la gravedad de los efectos secundarios cognitivos generalmente se considera de leve a moderada para la mayor parte de los FAES (Vermeulen y Aldenkamm 1995) todos los FAES comúnmente utilizados tienen algún impacto en la función cognitiva y tal impacto puede amplificarse en condiciones específicas y volverse sustancial cuando están involucradas funciones cruciales como el aprendizaje en los niños o las capacidades de conducción en los adultos o cuando las funciones están dañadas tales como la función de la memoria en los ancianos (Trimble, 1987).

## 16. CONCLUSIONES

Dado el análisis realizado en los pacientes valorados en la consulta externa de neurología pediátrica del hospital Infantil de México Federico Gómez, se encontró una correlación positiva ( $R= 0.56$ ,  $p< 0.01$ ) entre el número de fármacos antiepilépticos utilizados por estos pacientes y los efectos secundarios que presentan, los cuales fueron reportados por los familiares de los pacientes.

El aspecto mayormente afectado es el cognitivo, seguido del conductual, motor y neurológico, de modo tal que identificarlo en los pacientes permitirá otorgar un tratamiento con mayor integralidad de los casos, con la finalidad de favorecer su integración familiar, social y escolar.

En promedio fueron utilizados 3 fármacos antiepilépticos para lograr un adecuado control de las crisis convulsivas y de estos el más utilizado fue el levetericetam.

El resultado obtenido coincide con lo reportado en la literatura ya que el aspecto identificado con mayor frecuencia es el cognitivo, seguido del conductual. No existe reporte al respecto de afectación motora y neurológica y que se considera crucial en el grupo de edad estudiado, ya que definirá la situación posterior de los pacientes.

En el futuro es probable que el instrumento ahora aplicado para la identificación de los efectos adversos de los antiepilépticos, pudiera ser una herramienta adicional al clínico para modificar el tratamiento establecido y no solo beneficiar al cuadro clínico, sino además contribuir de manera efectiva en el desarrollo pleno de los pacientes pediátricos.

## 17. ANEXOS

### HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

#### Carta de consentimiento informado para participación en protocolo de investigación

Nombre del estudio: \_\_\_\_\_

Lugar y fecha: \_\_\_\_\_

Número de registro institucional: \_\_\_\_\_

Justificación y objetivo del estudio: \_\_\_\_\_

Posibles riesgos y molestias: \_\_\_\_\_

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: \_\_\_\_\_

#### **Declaración de consentimiento:**

Después de haber leído y habiéndome explicado todas mis dudas acerca de este estudio:

No acepto que mi familiar o representado participe en el estudio.

Si acepto que mi familiar o representado participe y que se tome la muestra solo para este estudio.

#### **En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:**

Investigadora o Investigador Responsable: Dr. Daniel Álvarez Amado

Colaboradores: Dra. Angélica Lorena Sanchez, Dra. Madeleyne Aguilar Vite

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del participante

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

\_\_\_\_\_  
Testigo 1

Nombre, dirección, relación y firma

\_\_\_\_\_  
Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

## Epilepsia Pediátrica efectos secundarios Cuestionario (PESQ)

Por favor calificar la gravedad de los efectos secundarios que el paciente ha experimentado durante las últimas 4 semanas mediante la colocación de una "X" en la casilla correspondiente. No incluya los problemas relacionados con convulsiones o problemas a largo plazo. Cada línea debe tener una y sólo una marca.

<b>efecto secundario relacionado sólo con medicamentos para las convulsiones</b>	No presente (1)	Severidad baja (2)	gravedad moderada (3)	gravedad moderada (4)	Moderado-alta severidad (5)	alta severidad (6)
1. Pensamiento lento						
2. Los problemas de memoria						
3. Confusión						
4. Pobres resultados escolares						
5. Disminución de la concentración						
6. dificultades de atención						
7. caminar inestable						
8. La mala coordinación, torpeza						
9. La caída (no convulsivo)						
10. dificultades del habla						
11. Agresión						
12. Hiperactividad						
13. Cambio de la personalidad						
14. somnolencia, sueño						
15. Fatiga, cansancio						
16. El mareo, aturdimiento						
17. Dolores de cabeza						
18. Aumento del apetito						
19. ganancia de peso						

## 18. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Hadjiloizou SM, Bourgeois BF. Antiepileptic drug treatment in children. *Expert Rev Neurother.* 2007 Feb;7(2):179-93.
2. Greenwood RS. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Epilepsia.* 2000;41 Suppl 2:S42-52.
3. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017 Apr;58(4):512-521
4. Perucca E. Antiepileptic drugs: evolution of our knowledge and changes in drug trials. *Epileptic Disord.* 2019 Aug 1;21(4):319-329.
5. Moavero R, Pisani LR, Pisani F, Curatolo P. Safety and tolerability profile of new antiepileptic drug treatment in children with epilepsy. *Expert Opin Drug Saf.* 2018 Oct;17(10):1015-1028.
6. Perucca, P., & Gilliam, F. G. (2012). Adverse effects of antiepileptic drugs. *The Lancet Neurology*, 11(9), 792–802.
7. Eliana J, Marcelo D, Santiago P. Comorbilidad en niños con epilepsia. *Revista Chilena de Epilepsia*, año 10. Octubre 2010.
8. Diego M, Katherine W, Avani C. The Pediatric Epilepsy Side Effects Questionnaire: Establishing clinically meaningful change. *Epilepsy Behav.* Author manuscript; available in PMC 2016 April 01.
9. Diego M, Tracy A, Avani C. Development and validation of the Pediatric Epilepsy Side Effects Questionnaire *Neurology* August 8, 2012; 2012;79