



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**PRESENTA:**

**DRA. RAMIREZ JUAREZ MARIA DEL RAYO**

**PARA LA OBTENCION DE TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE  
PEDIATRÍA MODALIDAD TESIS CON TITULO:**

“Informe preliminar de la descripción del perfil clínico en lactantes menores con epilepsia que presentan trombocitopenia manejados con ácido valproico en el Instituto Nacional de Pediatría en el año 2012”



**MEXICO DF A 24 ENERO 2014**



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).

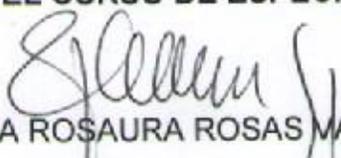
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

**TITULO DE TESIS:**

“Informe preliminar de la descripción del perfil clínico en lactantes menores con epilepsia que presentan trombocitopenia manejados con ácido valproico en el Instituto Nacional de Pediatría en el año 2012”

DR ALEJANDRO SERRANO SIERRA

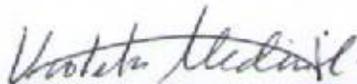
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA

  
DRA ROSAURA ROSAS MARGAS

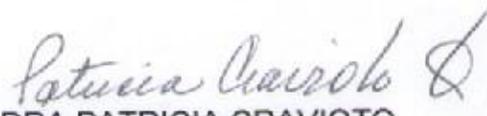
DIRECTORA DE ENSEÑANZA

  
DR LUIS MARTÍN GARRIDO GARCIA

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO

  
DRA VIOLETA CAROLINA MEDINA CRESPO

TUTOR DE TESIS

  
DRA PATRICIA CRAVIOTO

ASESOR METODOLOGICO

A mi tutora Dra. Violeta Carolina Medina Crespo por su gran apoyo, paciencia y confianza en mí.

A mi novio Dr. Andrés González Ortiz que me apoyo en todo momento en la realización de mi tesis.

A mi asesor metodológico Dra. Patricia Cravioto que me motivo en cada momento a seguir adelante orientándome y asesorándome a la realización de mi tesis.

A mis padres, hermanos y sobrinos porque siempre me apoyan en la realización de mis objetivos y metas propuestas.

A este Instituto Nacional de Pediatría que me abrió las puertas para mi formación en pediatría.

Y a Dios y mis creencias que me han llevado hasta este momento.

**ÍNDICE**

<b>RESUMEN.....</b>	<b>5</b>
<b>I.ANTECEDENTES.....</b>	<b>6</b>
• EPIDEMIOLOGIA.....	6
• FISIOPATOLOGIA.....	6
• ACIDO VALPROICO Y OTROS FARMACOS.....	7
• TROMBOCITOPENIA.....	9
• FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A TROMBOCITOPENIA.....	10
<b>II.JUSTIFICACION.....</b>	<b>13</b>
<b>III.HIPOTESIS.....</b>	<b>13</b>
<b>IV.OBJETIVOS.....</b>	<b>13</b>
<b>V.MATERIAL Y METODOS.....</b>	<b>14</b>
<b>VI.RESULTADOS.....</b>	<b>17</b>
<b>VII.DISCUSION.....</b>	<b>20</b>
<b>VI.BIBLIOGRAFIA Y ANEXOS.....</b>	<b>23</b>
<b>IX.ANEXOS.....</b>	<b>25</b>

## RESUMEN

Las complicaciones hematológicas del ácido valproico (AVP) se presentan en 1 a 24% de la población general.<sup>16,17</sup> La trombocitopenia es el efecto adverso hematológico más común asociado a la administración de AVP. En términos generales el ácido valproico es uno de los fármacos más utilizados para el control de crisis epilépticas. Encontramos pocas referencias en la literatura relacionadas con trombocitopenia y manejo con AVP en lactantes menores.

El presente trabajo fue un estudio descriptivo, transversal y retrospectivo de revisión de casos (informe preliminar) de 8 pacientes con epilepsia en el Instituto Nacional de Pediatría en el año 2012. En todos los casos los niveles séricos de AVP se tomaron al momento de la trombocitopenia.

Los niveles séricos del AVP no tuvieron relación con el grado de trombocitopenia. De acuerdo a lo publicado, nuestra serie tampoco mostró que la trombocitopenia por AVP estuviera relacionada con sangrado clínicamente evidente. A diferencia de lo referido por otros autores no se encontró en este estudio linfocitosis con excepción de un paciente con neumonía, lo que no concuerda con el probable mecanismo de autoinmunidad referido por la mayoría de los autores. Los niveles séricos no tuvieron ninguna relación con mono o politerapia para el riesgo de trombocitopenia ya que los fármacos que encontramos no tuvieron interacciones farmacológicas tóxicas conocidas con AVP y será importante el análisis de otros fármacos en lactantes menores en estudios posteriores.

Un hallazgo relevante en esta serie de 8 casos fue la asociación de acidosis tubular renal (ATR) y trombocitopenia con el uso de AVP que encontramos en 3 pacientes, esta asociación no está descrita en la literatura. Por lo anterior, recomendamos continuar la investigación para saber si la ATR tiene o no relación con AVP y trombocitopenia.

El número de pacientes en este trabajo no permite llegar aún a conclusiones definitivas con respecto a trombocitopenia y uso de AVP en lactantes menores.

## I. ANTECEDENTES

De acuerdo a la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) y a la Organización Mundial de la Salud (OMS), la epilepsia se define como una afección crónica de etiología diversa, caracterizada por crisis recurrentes, debidas a una descarga excesiva de las neuronas cerebrales, asociadas eventualmente a diversas manifestaciones clínicas. La epilepsia es el evento paroxístico más frecuente en la infancia y ocupa el segundo lugar entre las enfermedades neurológicas, precedida por el retraso mental<sup>2</sup>.

### EPIDEMIOLOGÍA

Según los criterios de la ILAE, la prevalencia de la epilepsia oscila entre 4 y 10 por cada 1,000 habitantes y la incidencia entre 20 y 70 por cada 100,000 habitantes por año. En general se acepta que el 5% de la población tendrá una crisis convulsiva a lo largo de su vida. La epilepsia como problema de salud tiene un importante impacto, se calcula que del 1 al 2% de la población mundial padece este problema; cerca del 80% de estos pacientes proceden de países en vías de desarrollo<sup>2</sup>. En México el número aproximado de personas que sufren alguna de las formas de crisis epilépticas es de 1.5 a 2 millones de habitantes; de esta población hasta el 76% tienen un inicio en la infancia. Así mismo, la frecuencia de epilepsia en niños es de 1.5-1.8%, predomina en lactantes y muestra una mortalidad del 10% en la experiencia del Hospital Infantil de México<sup>3</sup>.

La etiología más común en lactantes son las convulsiones febriles, la infección sistémica y del sistema nervioso central (SNC), así como las alteraciones hidroelectrolíticas e intoxicaciones<sup>3</sup>.

La clasificación actual simplificada de las crisis convulsivas de acuerdo a la ILAE se expone en el Anexo 1<sup>2</sup>.

Las crisis convulsivas más frecuentes en lactantes son parciales complejas, tónicas (movilidad ocular anormal, posturas anómalas), movimientos buco-

linguales, succión, deglución, chupeteo, fijación de la mirada, disfunción autonómica (cianosis, apnea, bradicardia), tipo clónicas, y mioclónicas<sup>4</sup>.

## FISIOPATOLOGÍA

La epilepsia se origina en neuronas capaces de producir descargas intrínsecas como son algunas del hipocampo y de la corteza cerebral; la descarga epiléptica puede ser secundaria a una falla de los mecanismos inhibitorios específicamente del ácido gamma-aminobutírico (GABA) o bien a un exceso de estímulos excitatorios (glutamato y aspartato). Las crisis epilépticas se inician cuando grupos neuronales se despolarizan y los potenciales de acción se sincronizan anormalmente, lo que interfiere con la función normal del sistema nervioso; la actividad epiléptica es precedida por excitación sináptica con características de cascada, la cual parece ser secundaria a un déficit del sistema inhibitorio GABAérgico, o bien a cambios iónicos de sodio (Na<sup>+</sup>), potasio (K<sup>+</sup>) y calcio (Ca<sup>2+</sup>), ya sean intra o extracelulares que pueden favorecer la aparición de las crisis epilépticas<sup>5</sup>.

## ÁCIDO VALPROICO Y OTROS FÁRMACOS

Los aspectos farmacológicos de algunos de los agentes antiepilépticos empleados se conocen limitadamente. El ácido valproico (AVP), clobazam y oxcarbazepina, medicamentos de uso común en lactantes, pueden provocar anemia aplásica o insuficiencia hepática. A veces el control de las crisis requiere dosis altas y más de un fármaco que a menudo tienen interacciones entre ellos lo que aumenta sus efectos colaterales. La severidad de los efectos secundarios es variable y puede ser dosis dependiente o idiosincrática y en ocasiones llega a producir la muerte. Por lo tanto los pacientes con epilepsia de difícil control pueden tener mayor riesgo por manejarse con dosis más altas y con más de un fármaco a la vez.

En la actualidad existen tres generaciones de fármacos antiepilépticos (FAE) usados en la clínica:<sup>5</sup>

- 1ª generación: fenobarbital, primidona, fenitoína, carbamacepina, AVP y etosuxamida.
- 2ª generación: felbamato, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbacepina, topiramato y vigabatrina.
- 3ª generación: lacosamida, retigabina, rufinamida y talampanel.

El fenobarbital y el AVP son los antiepilépticos más utilizados en lactantes menores con epilepsia; siendo este último un fármaco de amplio espectro, conocido como ácido 2-propil-pentanoico o ácidodipropilacético, utilizado desde 1963. La sal magnésica (valproato de magnesio) es la más eficaz y mejor tolerada con un menor índice de efectos secundarios en el tratamiento de la epilepsia. Los niveles séricos efectivos son de 50 a 100 µg/mL y su unión a proteínas es de 85% a 90%. El AVP es el fármaco de uso común aprobado en lactantes por la Agencia de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés), tiene al menos tres mecanismos de acción siendo el más conocido sobre la actividad glutaminérgica al potenciar la acción del GABA e impidiendo su destrucción para estabilizar la membrana neuronal. Inhibe la activación repetitiva sostenida inducida por la despolarización de neuronas corticales o de la médula espinal. Su acción se basa en la recuperación prolongada de los canales de Na<sup>+</sup> activados por voltaje a partir de su inactivación<sup>6</sup>.

El AVP se administra por vía oral e intravenosa. La absorción es rápida en el estómago, con una biodisponibilidad cercana al 100%; los alimentos disminuyen la velocidad de absorción. Los niveles sanguíneos pico se alcanzan entre 1-2 horas después de la administración oral en ayuno y 4-5 horas si es con alimento. El metabolismo es muy complejo, se generan al menos 10 metabolitos, algunos con efecto antiepiléptico, tóxicos o de ambas clases. El metabolismo que predomina es por oxidación y glucuronización. La conjugación con el ácido glucurónico es la principal vía metabólica. El AVP presenta transferencia a la leche materna, puede llegar hasta un 10% de la concentración plasmática materna. Se han informado reacciones adversas graves como anemia y trombocitopenias, reversibles al

suspender el fármaco, en niños amamantados cuyas madres recibían este compuesto<sup>6</sup>.

El AVP potencia el efecto anticonvulsivante del fenobarbital al aumentar sus niveles séricos potenciando la toxicidad del AVP. La lamotrigina disminuye la eliminación de AVP (aumentando los niveles séricos) debido a inhibición del metabolismo del AVP debiendo reducir la dosis de este último hasta lograr el control de las crisis. Cuando se administra con fenitoína, carbamazepina y oxcarbazepina disminuye sus niveles séricos, porque la afinidad del AVP hacia las proteínas es mayor. Las interacciones de los FAE también se pueden modificar cuando se agrega AVP a otros fármacos. Con el uso de fármacos inhibidores del citocromo p450, las isoenzimas tienen poco efecto en modificar la eliminación de AVP.<sup>7</sup>

El AVP puede ser teratogénico. La incidencia de espina bífida es del 1 al 5%. Pueden presentarse malformaciones congénitas craneofaciales, digitales y urogenitales. En lactantes expuestos in útero a FAE se ha descrito un síndrome de anomalías menores caracterizadas por orejas rotadas, puente nasal plano e hipoplasia ungueal. Se han reportado carcinogénesis e infertilidad en animales de experimentación, pero no se ha demostrado su repercusión en seres humanos<sup>5</sup>.

En el tratamiento de crisis epilépticas del lactante se ha utilizado el AVP en monoterapia y se han relacionado tanto reacciones idiosincráticas como de dosis-respuesta (Anexo 2).

Dentro de las reacciones adversas más frecuentes asociadas al AVP en el lactante están las alteraciones hepáticas. La severa afectación hepática puede causar una disminución de la síntesis de vitamina K conduciendo al alargamiento del tiempo de protrombina, dicho efecto se ha relacionado con la remoción de la vitamina del sitio de unión a proteínas resultado de su degradación acelerada. La presencia de hepatitis fulminante no siempre se relaciona con elevación previa de las enzimas hepáticas, por lo cual es difícil su identificación. También se han asociado numerosas alteraciones hemostáticas: anormalidades en el número y la

función plaquetaria, disminución de la concentración del factor de von Willebrand, factor VII, factor VIII, proteína C, fibrinógeno, vitamina K esencial para la síntesis de los factores de coagulación II, VII, IX, X; raramente causa sangrado observado únicamente con uso concomitante de anticoagulantes (heparina). La hipoprotrombinemia inducida por AVP puede aumentar la actividad de los derivados de la cumarina e indandiona, y aumentar el riesgo de hemorragias en pacientes que reciben heparina o trombolíticos y puede aumentar el riesgo de hepatotoxicidad. Por otro lado, la administración de AVP con inhibidores de la agregación plaquetaria puede aumentar el riesgo de hemorragias.

## TROMBOCITOPENIA

En general, la prevalencia de la trombocitopenia es muy variable, se presenta en el 0,9% de las consultas de urgencia y entre el 25% y 41% de los pacientes en unidades de cuidados intensivos pediátricos. La trombocitopenia, desde el punto de vista fisiopatológico, se presenta por una de las siguientes razones: 1) disminución de la producción de las plaquetas, 2) destrucción o aumento del consumo de las plaquetas, 3) secuestro plaquetario, y 4) hemodilución<sup>7</sup>.

La trombocitopenia es el efecto hematológico más común asociado a la administración de AVP, con un rango de incidencia de 1-30%. La probabilidad de desarrollar trombocitopenia en adultos y en niños se relaciona con: niveles plasmáticos arriba de 100 mcg/ml en mujeres y mayor de 130 mcg/ml en hombres, así como dosis mayores de 40 mg/kg/día. El riesgo de trombocitopenia aumenta en los extremos de la vida. Está demostrado que la trombocitopenia inducida por AVP no es el único factor de sangrado ya que se ha asociado a grados variables de disminución y alteración en la agregación plaquetaria<sup>6</sup>. La monitorización (recuento plaquetario) se debe realizar en todos los pacientes que reciben AVP en especial a los manejados con altas dosis, administración de otros fármacos que tengan efectos en la homeostasis o pacientes que vayan a tener procedimientos quirúrgicos. Durante la administración de AVP se recomienda la monitorización del recuento de plaquetas cada tres meses en niños menores de dos años, debiendo

suspender su administración en pacientes con sintomatología sin o con hiperamonemia<sup>14</sup>. El intervalo entre el inicio de la toma de AVP y la presencia de trombocitopenia es de 8 días a 16 meses (promedio 82 días después de la exposición)<sup>8</sup>.

Los mecanismos asociados a la trombocitopenia son variables y pueden ser idiosincráticos. Una posibilidad incluye la supresión de la médula ósea dosis-dependiente del fármaco, provocando supresión en la producción plaquetaria a través de anticuerpos IgG que se correlaciona inversamente a los niveles de plaquetas (mayores niveles de IgG menor número de plaquetas) y, al examinar la médula ósea, se observa un ligero incremento de los megacariocitos generados por acción del metabolito malonylaldehído; esto se sugirió por que el AVP tiene una estructura similar a los ácidos grasos que forman la membrana celular incrementando la incidencia de trombocitopenia autoinmune. También se ha presentado pancitopenia, relacionada a que el linaje de células hematopoyéticas es más vulnerable a la supresión o daño por AVP<sup>9,10</sup>.

La trombocitopenia inducida por AVP generalmente es asintomática; dicho evento es reversible en casi todos los pacientes a la reducción o retiro del fármaco. Los síntomas relacionados a la trombocitopenia, poco frecuentes presentados en lactantes son: petequias, equimosis, colitis hemorrágica y hematemesis<sup>13</sup>.

## FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A TROMBOCITOPENIA

Existen factores de riesgo relacionados al aumento de la trombocitopenia por administración de AVP en lactantes como:

1.-**Edad.** Presentándose en los primeros dos meses de vida una menor tasa de filtración glomerular y mayor volumen de distribución por unión disminuida a proteínas plasmáticas que originan una menor excreción del fármaco<sup>9</sup>.

2.-**Género.** La predisposición en lactantes menores no está documentada, como lo está en el grupo de escolares.<sup>9</sup>

3.-**Interacciones farmacológicas.** Se muestra en tabla Anexo 3.

4.- **Genéticas.** Sindromáticas y no sindromáticas: los neonatos y lactantes con epilepsia pueden presentar enfermedades relacionadas con trombocitopenia como Cornelia de Lange, delección 11q, trisomía 13 y Chediak-Higashi.<sup>26</sup>

5.- **Metabólicos.** Deficiencia de biotinidasa; síndrome de Wolf-Hirschhorn, Niemann-Pick tipo C, síndrome de Menkes, leucodistrofia metacromática (arilsulfatasa A), Enfermedad de Gaucher II y III.<sup>26</sup>

6.- **Daño estructural pre o posnatal del SNC secundario a etiologías agudas o tardías que predispongan a epilepsia y otras secuelas neurológicas:** <sup>11,12</sup>

- a) Neuroinfección, incluyendo TORCH
- b) Trauma craneoencefálico
- c) Encefalopatía hipoxico-isquémica
- d) Hemorragia intracraneana no traumática
- e) Otras

## II.JUSTIFICACIÓN

La epilepsia como problema de salud tiene un importante impacto, se calcula que del 1 al 2% de la población mundial padece este problema. En México, la frecuencia de epilepsia en niños es de 1.5-1.8% y predomina en lactantes. En el manejo de esta patología el AVP es uno de los fármacos de primera elección en lactantes menores, y dentro de los trastornos hematológicos secundarios a su uso, la trombocitopenia es el más común, lo que representa una gran inversión económica y una incidencia de 1-30%. En la literatura no existe un estudio que englobe los factores de riesgo mencionados que predispongan a la trombocitopenia siendo importante determinar las características clínicas en lactantes que aumentan su riesgo para la prevención de sangrados.

## III.HIPÓTESIS

Los lactantes menores con epilepsia manejados con AVP presentan características clínicas que aumentan el riesgo de trombocitopenia.

## IV.OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

**Objetivo general:** Identificar el perfil clínico de los lactantes menores con epilepsia y trombocitopenia por AVP.

### **Objetivos específicos:**

1. Recopilar los resultados de trombocitopenia igual o menor de 120,000/ml en lactantes menores con epilepsia manejados con AVP.
2. Identificar los factores de riesgo que agraven la trombocitopenia en lactantes menores.
3. Determinar la dosis y niveles de AVP en lactantes con epilepsia y trombocitopenia.

4. Identificar el sexo de lactantes menores que presentan mayores alteraciones hematológicas.

## **V.MATERIAL Y MÉTODOS**

### **A. TIPO DE ESTUDIO**

Estudio descriptivo, trasversal, retrospectivo (revisión de casos).

### **B. POBLACIÓN O MUESTRA**

Resultados de trombocitopenia en lactantes menores con epilepsia recopilados en el año 2012 por el laboratorio de hematología del INP.

#### **a) Criterios de inclusión:**

1. Lactante menor de cualquier género.
2. Epilepsia de cualquier tipo.
3. Tratamiento con AVP y otros fármacos durante mínimo tres meses.
4. Niveles séricos de AVP.

#### **b) Criterios de exclusión:**

Pacientes con coagulopatías conocidas y trastornos hematológicos primarios con supresión de la médula ósea, toma de medicamentos tipo antiinflamatorios no esteroideos o anticoagulantes.

#### **c) Criterios de eliminación:**

No aplica porque no es un estudio longitudinal.

### **C. VARIABLES**

Las definiciones operacionales y variables se encuentran en el anexo 3.

a) Clasificación de las variables:

- Variable independiente:

Lactantes menores con epilepsia manejados con AVP y trombocitopenia.

- Variable dependiente:

Las características clínicas asociadas al aumento de trombocitopenia.

Las características clínicas a considerar en este estudio son:

- Edad: un mes y once meses veinte nueve días
- Infecciones
- Enfermedades genéticas
- Toma de más de 3 fármacos antiepilépticos (polifarmacia)

- Variables cualitativas:

Sexo: masculino y/o femenino.

Patología presentada: epilepsia parcial, generalizada, parcial secundariamente generalizada, estado epiléptico.

- Variables cuantitativas o numéricas:

- Continuas

Peso en kilogramos

Dosis de AVP en mg/kg/día

Niveles séricos de AVP

Número de plaquetas

## D. PROCEDIMIENTOS

- Primera etapa:

Recolección de información: se recabaron los resultados de trombocitopenia en lactantes menores con epilepsia recopilados en el año 2012 en la base de datos de archivo clínico del INP. Las definiciones operacionales y variables, así como la hoja de recolección de datos utilizadas para este propósito, se encuentran en los Anexos 3 y 4 respectivamente.

La información fue recabada de los expedientes clínicos obtenidos de archivo clínico con el criterio diagnóstico de epilepsia (CIE:G40) en menores de 12 meses.

- Segunda etapa:

Se utilizó estadística descriptiva de los resultados para valorar la posible asociación entre las variables. La información está contenida en la Tabla 1.

## VI.RESULTADOS

Se incluyeron 8 lactantes menores con epilepsia y trombocitopenia manejados con ácido valproico en el periodo de enero-diciembre 2012 en el Instituto Nacional de Pediatría (INP). De un total de 68 pacientes, se incluyeron 8 pacientes, eliminado a 60 por no cumplir con los criterios de inclusión establecidos previamente en el estudio. Los resultados se encuentran referidos en la Tabla 1.

De los 8 pacientes incluidos, 5 pertenecieron al género femenino y 3 al masculino.

El rango de edad fue de 2-11 meses, con un promedio de 6.8 meses al momento de presentar trombocitopenia.

De los 8 pacientes incluidos todos presentaron epilepsia parcial y 3 parcial secundariamente generalizada.

En lo referido al tratamiento antiepiléptico 5 pacientes fueron manejados con monoterapia (ácido valproico), 1 con biterapia (levetiracetam), 2 con politerapia (uno con vigabatrina- clobazam y otro con vigabatrina -fenitoína).

Las dosis administradas de ácido valproico al momento de trombocitopenia fue de 20-50mg/kg/día, promedio de 36.7 mg/kg/día. El intervalo de niveles séricos de ácido valproico registrados en el momento de la trombocitopenia en 7 pacientes fue de 32.7-135mcg/l con promedio de 108mcg/l debido a que un paciente no contaba con el informe de niveles séricos de AVP; basados en valores de referencias de laboratorio del INP, 3 pacientes se reportaron con niveles supratrapéuticos (>100mcg/l).

La duración de tratamiento desde el inicio de AVP hasta el desarrollo de trombocitopenia en intervalos de 15 días fue: 2 de 1-15 días, 1 de 45-60 días y 5 de más de 60 días.

El rango de plaquetas encontrado fue de 12,000-120,000/mcl con promedio de 73,125/mcl. El número de linfocitos reportado fue de 1,100-14,700/mcl promedio

de 4,463/mcl; basados en valores de referencia de laboratorio de acuerdo a edad, cuatro pacientes presentaban linfopenia y uno linfocitosis.

Las pruebas de función hepática (aspartato amino transferasa y alanino amino transferasa ) en 5 de 8 pacientes se reportaron en rango de 37-54 UI/L y 8-32 UI/L respectivamente, consideradas de acuerdo de valores de referencia dentro de parámetros normales.

Los niveles de amonio en 4 de 8 pacientes se encontraron en rango de 44-75mg/dl basados en valores de referencia (40-70mg/dl), se encontraban en rangos normales para la edad.

Las malformaciones encontradas más frecuentes en 6 de 8 pacientes fueron del sistema nervioso central, relacionadas con disgenesia cerebral; las características de la disgenesia se mencionan en la Tabla 1.

En 5 de 8 pacientes se encontraron síndromes genéticos. Síndromes específicos en 3 (drepanocitosis, hipomagnesemia familiar, acondroplasia) y 2 con dismorfias aún en estudio.

De 8 pacientes, 5 presentaron eventos asociados: citomegalovirus congénito, encefalopatía hipoxico isquémica (EIH), acidosis tubular renal (ATR), paro cardiorespiratorio, neumonía y celulitis. La ATR se presentó en 3 de 8 pacientes y la EHI se presentó en 3 de 8 pacientes; cabe señalar que en 2 pacientes se presentaron simultáneamente.

TABLA 1. RESULTADOS GENERALES DEL ESTUDIO

Género	Edad (mes)	Peso (kg)	Tipo de epilepsia	FAE	Dosis	Días de tx	Nivel sérico de AVP (mcg/l)	Número plaquetas* (#/mcl)	Número linfocitos* (#/mcl)	PFH <sup>‡</sup> : AST/ALT (UI/l)	Amonio <sup>§</sup> (mcg/dl)	Malformaciones	Síndromes genéticos	Eventos asociados
1 F	7	8.2	EP	AVP LVT	---	>60	101	12,000	3,000	---	---	Displasia cortical y vertebral (agenesia vertebral)	Drepanocitosis	ATR
2 M	11	10	EP	AVP	40	> 60	134	107,000	3,200	37/24	---	Hidranencefalia (disgenesia cerebral)	Dismorfias e/e	CMV congénito, EHI, PCR
3 F	2	3.5	EP-G	AVP CLOBZ VGB	50	1-15	98.9	109,000	3,410	---	73	Disgenesia cerebral	---	No
4 F	5	7	EP-G	AVP	30	45-60	135	120,000	2,600	37/8	44	Leucomalacia periventricular	Dismorfias e/e	No
5 F	2	3.4	EP-G	AVP DFH VGB	50	1-15	130	37,000	1,100	38/15	75	Microcefalia no especificada	---	No
6 F	11	---	EP	AVP	20	> 60	32.7	35,000	6,700	48/18	---	No	---	EHI perinatal, ATR
7 M	8	7.5	EP	AVP	41	>60	84.4	71,000	14,700	54/32	73	No	HOM	EHI perinatal, ATR
8 M	9	3.8	EP	AVP	26	> 60	---	34,000	8,300	---	---	Atrofia cerebral, Foramen oval permeable	Acondroplasia	Neumonía, Celulitis

FAE= fármaco antiepiléptico; tx= tratamiento; AVP= ácido valproico; PFH= pruebas de funcionamiento hepático; AST= aspartatoaminotransferasa; ALT= alaninoaminotransferasa; F= femenino; M= masculino; EP= epilepsia parcial; LVT= levetiracetam; ATR= acidosis tubular renal; e/e= en estudio; CMV= citomegalovirus; EHI= enfermedad hipóxico-isquémica; PCR= paro cardiorrespiratorio; EP-G= epilepsia parcial secundariamente generalizada; CLOBZ= clobazam; VGB= vigabatrina; DFH= fenitoína; HOM= hipomagnesemia familiar

\*Valores de referencia de número de plaquetas: 150,000-450,000/mcl , considerando para fines de este estudio plaquetopenia con cifras menor o igual a 120,000/mcl

+Valores de referencia de número de linfocitos por edad: 1-3 meses de 2,500-16,500/mcl; 3-6 meses de 4,000-13,500/mcl; 6-12 meses de 4,000-10,500/mcl

&Valores de referencia de PFH en el INP : AST =20-60UI/L ALT =5-45UI/L

\$Valores de referencia de amonio arterial en el INP : 40-70mg /dl

## VII.DISCUSIÓN

Las complicaciones hematológicas del ácido valproico (AVP) se presentan en 1 al 24% de la población general.<sup>16,17</sup> La trombocitopenia es el efecto adverso hematológico más común asociado a la administración de AVP. Wassim en 2008 reportó 1 a 30% de trombocitopenia con AVP en pacientes escolares y adultos jóvenes, en esta serie a diferencia de la nuestra, se encontraron los niveles séricos más altos en el género masculino. Está publicado que los niveles plasmáticos más altos de este fármaco antiepiléptico son un riesgo para el desarrollo de trombocitopenia.<sup>9</sup> En nuestros resultados encontramos que sólo 3 de 8 pacientes presentaron niveles séricos de AVP supraterapéuticos, por lo que tenemos que continuar la serie de casos para poder confirmar los hallazgos encontrados por otros autores.

El número de plaquetas en esta serie fue muy variable desde 12,000 hasta 120,000/mcl; ninguno de estos presentaron sangrado clínicamente evidente lo que concuerda con lo referido en la literatura.<sup>9,14,25</sup> Con respecto al número de linfocitos, la mayoría de los autores mencionan un incremento de los mismos en los pacientes con trombocitopenia por AVP debido a un probable mecanismo de autoinmunidad.<sup>9,11</sup> Nosotros encontramos en esta serie un número de linfocitos dentro de lo esperado para la edad e incluso 4 de 8 pacientes presentaron linfopenia, cuando esperábamos encontrar linfocitosis, por lo que es necesario buscar con más número de pacientes, la posibilidad de otros mecanismos fisiopatogénicos asociados a linfopenia y trombocitopenia por AVP.

Todos los pacientes en este estudio tuvieron más de 60 días de tratamiento con AVP, nosotros consideramos que para efectos de toxicidad fueron más importantes los niveles séricos de AVP al momento de la trombocitopenia que las dosis por kilogramo manejadas. El resultado de los niveles séricos no tuvo ninguna relación con monoterapia o politerapia para riesgo de trombocitopenia. En la literatura revisada las interacciones farmacológicas del AVP con otros fármacos que provocan toxicidad conocida tampoco tienen ninguna relación con

trombocitopenia, destacando que hay poca experiencia con fármacos nuevos como con el levetiracetam.<sup>16,17</sup>

En la literatura no se encuentra reportada una asociación entre hepatopatía con hiperamonemia y trombocitopenia por AVP<sup>23</sup>, nosotros tampoco la encontramos.

Anderson GD y cols. publicaron en 1997 que las complicaciones de sangrado por AVP en cirugías del sistema nervioso central no estaban relacionadas con trombocitopenia como único factor de riesgo<sup>25</sup>, es muy importante actualizar estos resultados.

La disgenesia cerebral en esta serie fue la malformación más frecuente asociada a trombocitopenia por AVP, probablemente porque estos pacientes presentan crisis de difícil control y requieren dosis más altas de fármacos antiepilépticos. Sugerimos que se corrobore en estudios posteriores si la disgenesia cerebral es un factor de riesgo aislado o relacionado con toxicidad por AVP para el desarrollo de trombocitopenia.

Ninguna de las interacciones farmacológicas del AVP con clobazam, vigabatrina, levetiracetam y/ofenitoína tienen efectos tóxicos referidos en la literatura para desarrollar trombocitopenia.<sup>16,17</sup>

La relación de los síndromes genéticos y metabólicos con trombocitopenia y AVP tendrán que ser evaluados como factor de riesgo para trombocitopenia en un estudio que incluya más casos.

Cabe destacar que dentro de los hallazgos encontrados en este estudio 3 de 8 pacientes tuvieron acidosis tubular renal (ATR), lo que nos llevó a investigar los posibles riesgos de esta asociación. Dicha alteración se refiere como una rara complicación del manejo con AVP sin relación con trombocitopenia principalmente en niños de 2 a 9 años. Según la FDA la ATR tipo II asociada con síndrome de Fanconi en pacientes que utilizaron AVP se presenta hasta en un 0.06% de los casos, presentándose con mayor frecuencia en menores de 9 años<sup>18,19,20,21</sup>, este

hallazgo no lo encontramos referido en lactantes menores por lo que será relevante un estudio prospectivo de estos pacientes.

Patel reportó una asociación de ATR tipo II (Síndrome de Fanconi) con el uso de AVP<sup>19</sup> y Haque refiere que este fenómeno es probablemente debido a efecto directo del AVP en mitocondrias del túbulo proximal<sup>18</sup>. No encontramos en la literatura ningún estudio que relacionara ATR y trombocitopenia en lactantes menores, tenemos que buscar esta asociación en más pacientes.

Este informe preliminar ayudará a considerar, con mayor número de pacientes la validez de los hallazgos encontrados con respecto a los factores de riesgo asociados al uso de ácido valproico y el desarrollo de trombocitopenia en lactantes menores, en especial los relacionados con acidosis tubular renal.

## VII.BIBLIOGRAFÍA

1. BarraganCharny ,CruciAngela.Conocimiento sobre cuidados del lactante menor. Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado. Junio 2006.9-11
2. International league Against Epylepsy.Epilepsy informatics and an ontology-driven infrastructure for large database research. Agosto 2013.
3. Hospital Infantil de México Federico Gómez. Crisis convulsivas y epilepsia en pediatría. Boletín Hospital Infantil de MèxicoFederico Gómez. 2009.1-2.
4. Molina Juan Carlos, De la Torre Spi.Convulsiones.Hospital Infantil Universitario Madrid España. Protocolos diagnósticos terapéuticos de urgencias pediátricas.2007.47-50.
5. Johannessen CU. Valproate: past,present and future CNS drugs, review. 2003;9:199-216.
6. HeimbergerT.Depakene. (Divalproex sodium valproic acid) important drug warning Abott pharmaceutical división. Abril, 2002.
7. Cloyd JC. Fischer JH,KrielR,et al. Valproic acid Pharmacocinetics in Children. IVEffects of age and Antiepileptic Drugs on Protein Binding and Intrinsic Clearance.1993, 53 (1):22-9.
8. Carpio A, Hauser WA. Epilepsy in the Developing World. CurrentNeurologyNeuroscient .2002.vol 9(4):319-26
9. WassimNasreddine and Ahmad Beydoun. Valproate-induced trombocytopenia:A prospective monotherapy study. Beirut GovernamentalUniversity Hospital.2008.438-445.
- 10.AllarakiaIN ,Garofalo E.A , Komarynski M.A.PL. Valproic Acid and trombocytopenia in children: a case controlled retrospective study. Pediatric Neurology.1996.303-307.
- 11.Gusen K, Ebru A.Valproate-Associated coagulopathies in children during short-term treatment.Journal of child neurology.Diciembre 2009; 24 (12).1493-1498.
- 12.Florea D. Avendaño M L. Revisión de epilepsia frontal nocturna autosómica dominante. Rev Chilena Epilepsia.2005. Año 6, N° 1.
- 13.Alldredge BK. Lowenstein DH. Status epilepticus: new concepts. CurrentOpinion in Neurology1999;12(2):183-90.
- 14.Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy(1981): proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epilepticseizures. Epilepsia 1981;22:489.
- 15.Ronald D. Barr, Shirley a Copeland. Michelle L. Stock Well,Morris Neil.Valproic acid and inmune trombocytopenia. Archives of disease in childhood department of pathology, and department of medicine, Mac Master University,Ontario Canada. 1982.vol 57. 681-684.

16. Martínez-Juárez I.E. Tratamiento farmacológico de las epilepsias. En Avances en el manejo de la epilepsia. Primera edición. Ed. PLM México SA de CV. México 2010, pp 39-48.
17. Shorvon SD, Perucca E, Fish D, Dodson WE, The treatment of Epilpesy. 2da ed., BlackwellScience, Hong Kong 1996.
18. Haque SK, Ariceta G, Batlle D. Proximal renal tubular acidosis: a not so rare disorder of multiple etiologies. Nephrol dial transplant, Dic 2012; 27 (12): 4273-87.
19. Patel SM, Graff-Radford J, Wienland ML. Valproate-induced Fanconi syndrome in a 27 years old woman. J Gen Inter Med, Sept 2011; 26 (9).
20. eHealthMe study from FDA and social media reports, en <http://www.ehealthme.com/print/ds15893208>, Enero 2014.
21. Valproate causing renal tubular acidosis, en <http://medfacts.com/study-valproate%20sodium-causing-renal%20tubular%20acidosis.php>, Enero 2014.
22. Ko CH, Kong CK, Tse PWT. Valproic acid and thrombocytopenia: cross-sectional study. HKMJ Mar 2001; 7 (1): 15-21.
23. Mallet L, Babin S, Morais JA. Valproic acid-induced hyperammonemia and thrombocytopenia in an elderly woman. Ann Pharmacother, Oct 2004, 38: 1643-7.
24. Lexicomp® Lexi-interact™ online, en <http://www.uptodate.com/crsql/interact/frameSet.jsp>, Enero 2014.
25. Anderson GD, Lin YX, Berge C, Ojemann GA, Absence of bleeding complications in patients undergoing cortical surgery while receiving valproate treatment. J Neurosurg, Ago 1997, 87(2):252-6.
26. Jones KL. Recognizable Patterns of Human Malformation. 6ª ed. Elsevier Saunders. USA 2006.

## X.ANEXOS

### Anexo 1. Clasificación actual de las crisis convulsivas de acuerdo a la ILAE

#### CLASIFICACIÓN ACTUAL DE LAS CRISIS CONVULSIVAS DE ACUERDO A LA ILAE:

##### **1.Crisis convulsivas parciales simples y focales:** sin pérdida del estado de alerta.

- Con síntomas motores (Jacksoniana)
- Con síntomas autonómicos
- Con síntomas somato-sensoriales
- Con síntomas visuales
- Con síntomas olfatorios
- Con síntomas psíquicos(dejais-vú,jamais-vú)

##### **2. Parciales complejas o del lóbulo temporal:**con automatismo o compromiso de la conciencia solamente.

##### **3. Parciales evolucionando a crisis generalizadas tónico-clónicas**(tienen un inicio focal o regional).

##### **4. Crisis convulsivas generalizadas:**

- Crisis tónico-clónicas generalizadas (gran mal)
- Crisis tónicas
- Crisis atónicas (flácidas)
- Crisis clónicas
- Crisis de ausencias típicas
- Crisis de ausencias atípicas
- Crisis mioclónicas
- Espasmos Infantiles (Síndrome de West).
- Idiopáticas:
  - Ausencia Infantil ( Petit Mal)
  - Ausencia Juvenil
  - Epilepsia Juvenil Mioclónica
  - Epilepsia con crisis de gran mal
- Criptogénicas o sintomáticas:
  - Síndrome de Lennox-Gastaut

##### **5.Síndromes especiales**

- Convulsiones febriles
- Convulsiones aisladas
- Convulsiones secundarias a trastornos tóxicos metabólicos

**Anexo 2.Reacciones adversas del ácido valproico (AVP)**

<b>REACCIONES ADVERSAS DEL AVP</b>	
<b>Trastorno</b>	<b>Porcentaje</b>
Digestivos (náusea, vómito, ganancia de peso)	15-40%
Neurológicos (temblor, cefalea, mareo , somnolencia )	15-30%
Hormonales (obesidad,)	4-9%
Metabólicos (hiperamonemia, falla hepática)	1-5%
Hematológicos (trombocitopenia, anemia aplásica, linfocitosis relativa)	1-24%

**Anexo 3. Interacción de fármacos antiepilépticos (FAE)**

<b>FAE presents</b>	<b>FAE agregado</b>	<b>Interacción</b>	<b>Manejoesperado</b>
Carbamazepina, fenitoína y fenobarbital	Lamotrigina, ácidovalproico, oxcarbazepina	Aumenta el metabolismo hepático y disminuye la vida media de los FAE agregados	Aumentar la dosis de los FAE agregados
Lamotrigina	Ácidovalproico	Ácidovalproico inhibe el metabolismo de lamotrigina	Disminuir la dosis de lamotrigina
Ácidovalproico	Lamotrigina	Aumenta la vida media (de 26 a 70 hrs) de eliminación del ácidovalproico	Disminuir la dosis de ácidovalproico
Ácidovalproico	Fenobarbital	Ácidovalproico inhibe el metabolismo del fenobarbital (aumenta vida media)	Disminuir la dosis de fenobarbital
Fenitoína	Ácidovalproico	Ácidovalproico desplaza a la fenitoína de su unión proteica (aumenta fenitoína libre en sangre)	Disminuir la dosis de fenitoína
Carbamazepina	Ácidovalproico	Aumenta los niveles séricos de carbamazepina porque el ácidovalproico disminuye el metabolismo del epóxido de la carbamazepina	Disminuir la dosis de carbamazepina

#### Anexo 4. Definiciones operacionales y variables

VARIABLE	CODIFICACIÓN	TIPO DE VARIABLE
Número de Expediente	Expediente clínico del INP proveniente del archivo clínico	Variable nominal
Edad: lactante menor; comprende entre el primer mes de vida y los once meses y veintinueve días	Meses=1-12	Variable cuantitativa
Género:	1=Femenino 2=masculino	Variable cualitativa
Peso corporal al detectarse la trombocitopenia	Kilogramos	Variable cuantitativa
Trombocitopenia: se define como número de plaquetas < 150,000/mcl	Número de plaquetas/mcl	Variable cuantitativa
AVP monoterapia= tratamiento con un solo fármaco.	1= no 2=sí 3=se desconoce 4= no valorable	Variable nominal
AVP biterapia= tratamiento con 2 fármacos	1= no 2= sí 3= se desconoce 4= no valorable	Variable nominal
Especificar fármaco	1=fenitoína 2=carbamazepina 3=lamotrigina 4=fenobarbital 5=levetiracetam	Variable nominal
AVP politerapia= tratamiento con más de 2 fármacos	1=no 2=sí 3=se desconoce 4=no valorable	Variable nominal
Especificar fármaco	1=fenitoína 2=carbamazepina 3=lamotrigina 4=fenobarbital 5=levetiracetam	Variable nominal

Nivel sérico de AVP	1=No 2= Sí 3=Se desconoce 4=No valorable	Variable nominal
Especificar nivel sérico	Mcg/litro	Variable cuantitativa
Duración de tratamiento desde el inicio de la terapia en intervalos de 15 días	1=No valorable 2=1-15 días 3=16-30 días 4=31-45 días 5=46-60 días 6= Más de 60 días	Variable cuantitativa
Tipo de epilepsia: según la clasificación de ILAE.	1=Parcial 2=Generalizada 3= Secundariamente generalizada 4= Estado epiléptico	Variable nominal
Malformaciones	1=No 2=Sí 3=Se desconoce 4= No valorable	Variable nominal
Malformaciones dentro del SNC	1=No 2=Sí 3=Se desconoce 4= No valorable	Variable nominal
Especificar	1=atrofia cortical subcortical 2=hidranencefalia 3=amaurosis bilateral 4=encefalocele 5=hidrocefalia 6=higromas 7=craneosinostosis	Variable nominal
Malformaciones fuera del SNC	1=No 2=Sí 3=Se desconoce 4= No valorable	Variable nominal
Especificar		Variable nominal
Síndromes genéticos	1=No 2=Sí 3=Se desconoce 4= No valorable	Variable nominal
Especificar		

Enfermedades infecciosas	1=No 2=Sí 3=Se desconoce 4= No valorable	Variable nominal
Especificar		
Infecciones del SNC	1=No 2=Sí 3=Se desconoce 4= No valorable	Variable nominal
Especificar		Variable nominal
Sepsis con afectación del SNC	1=No 2=Sí 3=Se desconoce 4= No valorable	Variable nominal
Sepsis sin afectación del SNC	1=No 2=Sí 3=Se desconoce 4= No valorable	Variable nominal
Daños estructurales pre y posnatales en el SNC	1=No 2=Sí 3=Se desconoce 4= No valorable	Variable nominal
Especificar	1= Neuroinfección (incluye TORCH) 2= Trauma craneoencefálico 3= Hemorragia intracraneana no traumática 4= Otros (especificar)	Variable nominal
Encefalopatía hipoxico-isquémica	1=No 2=Sí 3=Se desconoce 4= No valorable	Variable nominal
Especificar		Variable nominal
Encefalopatía decausa postnatal	1=No 2=Sí 3=Se desconoce 4= No valorable	Variable nominal
Especificar		Variable nominal
Enfermedades metabólicas	1=No 2=Sí 3=Se desconoce 4= No valorable	Variable nominal
Especificar		Variable nominal
Edad a la detección de trombocitopenias	Meses	Variable cuantitativa

Edad con la que se detectan niveles séricos de AVP	Meses	Variable cuantitativa
Sangrado durante la trombocitopenia	1=No 2=Sí 3=Se desconoce 4= No valorable	Variable nominal
Especificar sitio de sangrado		Variable nominal
Sangrado severo: pone en riesgo la vida	1=No 2=Sí 3=Se desconoce 4= No valorable	Variable nominal
Sangrado moderado: requirió manejo	1=No 2=Sí 3=Se desconoce 4= No valorable	Variable nominal
Sangrado leve: no requirió manejo, no pone en riesgo la vida	1=No 2=Sí 3=Se desconoce 4= No valorable	Variable nominal
Dosis de AVP al momento de cuantificar niveles séricos con trombocitopenia	1=No 2=Sí 3=Se desconoce 4= No valorable	Variable nominal
Especificar dosis	mg/kg/día	Variable cuantitativa
Niveles séricos de AST al momento de la trombocitopenia	1=No 2=Sí 3=Se desconoce 4= No valorable	Variable nominal
Especificar niveles	UI/L	Variable cuantitativa
Niveles séricos de ALT al momento de la trombocitopenia	1=No 2=Sí 3=Se desconoce 4= No valorable	Variable nominal
Especificar niveles	UI/L	Variable cuantitativa
Niveles séricos de amoníaco al momento de la trombocitopenia	1=No 2=Sí 3=Se desconoce 4= No valorable	Variable nominal
Especificar niveles	Mcg/dl	Variable cuantitativa

Niveles de hemoglobina durante el sangrado	1=No 2=Sí 3=Se desconoce 4= No valorable	Variable nominal
Especificar niveles	g/dl	Variable cuantitativa
Niveles de linfocitos durante la trombocitopenia	1=No 2=Sí 3=Se desconoce 4= No valorable	Variable nominal
Especificar niveles	Número de linfocitos/mcl	Variable cuantitativa

**Anexo 5. Hoja de recolección de datos**

HOJA DE RECOPIACION DE DATOS DEL PROTOCOLO: Descripción del perfil clínico en lactantes menores con epilepsia que presentan trombocitopenia manejados con ácido valproico en el Instituto Nacional de Pediatría en el año 2012

1. Número de expediente .....( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( )
2. Género 1= Femenino ..... ( )
- 2= Masculino..... ( )
3. Peso: Kilogramos ..... ( ) . ( ) ( ) ( ) kg
4. Trombocitopenia..... ( ) ( ) ( ) , ( ) ( ) ( ) /mcl
5. AVP monoterapia 1= No ..... ( )
- 2= Sí..... ( )
- 3=Se desconoce..... ( )
- 4= Novalorable ..... ( )
6. AVP biterapia1= No ..... ( )
- 2= Sí ..... ( )
- 3=Se desconoce ..... ( )
- 4= No valorable ..... ( )
7. Especificar fármacos 1= Fenitoína ..... ( )
- 2= Carbamazepina..... ( )
- 3= Lamotrigina ..... ( )
- 4= Fenobarbital ..... ( )
- 5= Levetiracetam ..... ( )
8. AVP politerapia1= No ..... ( )
- 2= Sí ..... ( )
- 3=Se desconoce ..... ( )
- 4= No valorable ..... ( )
9. Especificar fármacos 1= Fenitoína ..... ( )
- 2= Carbamazepina..... ( )
- 3= Lamotrigina ..... ( )
- 4= Fenobarbital ..... ( )
- 5= Levetiracetam ..... ( )

10. Nivel sérico AVP 1= No ..... ( )  
 2=Si ..... ( )  
 3=Se desconoce ..... ( )  
 4= No valorable ..... ( )
11. Especificar nivel sérico AVP.....( ) ( ) ( ) ( ) ( ) mcg/l
12. Duración de tratamiento desde niveles séricos referidos de AVP en intervalos de 15 días
- 1= No valorable..... ( )  
 2=1-15 días ..... ( )  
 3=16-30 días ..... ( )  
 4=31-45 días ..... ( )  
 5=46-60 días ..... ( )  
 6= > 60 días ..... ( )
13. Tipo de epilepsia 1= Parcial.....( )  
 2=Generalizada .....( )  
 3= Secundariamente generalizada.....( )  
 4=Estado epiléptico .....( )
14. Malformaciones 1= No ..... ( )  
 2=Si ..... ( )  
 3=Se desconoce ..... ( )  
 4= No valorable ..... ( )
15. Malformaciones dentro del SNC
- 1= No ..... ( )  
 2=Si ..... ( )  
 3=Se desconoce ..... ( )  
 4= No Valorable ..... ( )
16. Especificar
- 1=atrofiacortico subcortical ..... ( )  
 2=hidranencefalia ..... ( )  
 3=amaurosis bilateral ..... ( )  
 4=encefalocele ..... ( )  
 5=hidrocefalia..... ( )

- 6=higromas ..... ( )
- 7=craneosinostosis ..... ( )
- 8= Otras (especificar) ..... ( )
17. Malformaciones fuera del SNC
- 1= No ..... ( )
- 2= Si ..... ( )
- 3=Se desconoce ..... ( )
- 4= No Valorable ..... ( )
18. Especificar.....
19. Síndromes genéticos
- 1= No ..... ( )
- 2= Si ..... ( )
- 3=Se desconoce ..... ( )
- 4= No Valorable ..... ( )
20. Especificar .....
- 21.Enfermedades infecciosas
- 1= No ..... ( )
- 2= Si ..... ( )
- 3=Se desconoce ..... ( )
- 4= No Valorable ..... ( )
22. Especificar
23. Infecciones del SNC
- 1= No .....( )
- 2= Si .....( )
- 3=Se desconoce ..... ( )
- 4= No Valorable .....( )
- 24.- Especificar.....
- 25.Sepsis con infecciones del SNC
- 1= No ..... ( )
- 2= Si ..... ( )
- 3=Se desconoce ..... ( )
- 4= No Valorable ..... ( )

## 26.-Sepsis sin infección del SNC

- 1= No .....( )  
 2= Si .....( )  
 3=Se desconoce ..... ( )  
 4= No Valorable .....( )

## 27. Daños estructurales del SNC

- 1= No .....( )  
 2= Sí .....( )  
 3=Se desconoce ..... ( )  
 4= No Valorable .....( )

## 28. Especificar

- 1= Neuroinfección (incluye TORCH) ..... ( )  
 2= Trauma craneoencefálico..... ( )  
 3= Hemorragia intracraneana no traumática..... ( )  
 4= Otros (especificar) ..... ( )

## 29. Encefalopatía hipoxico isquémica

- 1= No ..... ( )  
 2= Si .....( )  
 3=Se desconoce ..... ( )  
 4= No Valorable .....( )

## 30.-Encefalopatía de causa perinatal

- 1= No ..... ( )  
 2= Si ..... ( )  
 3=Se desconoce .....( )  
 4= No Valorable ..... ( )

## 31.- Encefalopatía de causa posnatal

- 1= No ..... ( )  
 2= Si ..... ( )  
 3=Se desconoce ..... ( )  
 4= No Valorable ..... ( )

## 32. Enfermedad metabólica

- 1= No ..... ( )  
 2= Si ..... ( )  
 3=Se desconoce ..... ( )  
 4= No Valorable ..... ( )

## 33. Especificar.....

34. Edad de detección de la trombocitopenia ..... ( ) ( )

35. Edad de detección niveles terapéuticos de AVP..... ( ) ( )

## 36. Sangrado

- 1= No ..... ( )  
 2= Si ..... ( )  
 3=Se desconoce ..... ( )  
 4= No Valorable ..... ( )

## 37. Especificar sitio .....

## 38. Sangrado severo

- 1= No ..... ( )  
 2= Si ..... ( )  
 3=Se desconoce ..... ( )  
 4= No Valorable ..... ( )

## 39. Sangrado moderado

- 1= No ..... ( )  
 2= Si ..... ( )  
 3=Se desconoce ..... ( )  
 4= No Valorable ..... ( )

## 40. Sangrado leve

- 1= No ..... ( )  
 2= Si ..... ( )  
 3=Se desconoce ..... ( )  
 4= No Valorable ..... ( )

41. Dosis de AVP al momento de cuantificar sus niveles séricos en trombocitopenia

- 1= No ..... ( )
- 2= Si ..... ( )
- 3=Se desconoce ..... ( )
- 4= No Valorable ..... ( )

Especificar ..... ( ) ( ) mg/kg/día

42. Niveles séricos de AST (en trombocitopenia)

- 1= No ..... ( )
- 2= Si ..... ( )
- 3=Se desconoce ..... ( )
- 4= No Valorable ..... ( )

Especificar ..... ( ) ( ) UI/L

43. Niveles séricos de ALT (en trombocitopenia)

- 1= No ..... ( )
- 2= Si ..... ( )
- 3=Se desconoce ..... ( )
- 4= No Valorable ..... ( )

Especificar ..... ( ) ( ) UI/L

44. Niveles séricos de amonio (en trombocitopenia)

- 1= No ..... ( )
- 2= Si ..... ( )
- 3=Se desconoce ..... ( )
- 4= No Valorable ..... ( )

Especificar ..... ( ) ( ) mcg/dl

45. Niveles de hemoglobina al momento de sangrado

- 1= No ..... ( )
- 2= Si ..... ( )
- 3=Se desconoce ..... ( )
- 4= No Valorable ..... ( )

Especificar ..... ( ) ( ) ( ) g/dl

46. Niveles de linfocitos (en trombocitopenia)

1= No ..... ( )

2= Si ..... ( )

3=Se desconoce ..... ( )

4= No Valorable ..... ( )

Especificar ..... ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) /mcl