



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
Unidad Médica de Alta Especialidad  
Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza"  
Centro Médico Nacional La Raza

**IDENTIFICAR EFECTOS ADVERSOS DE ANTIEPILEPTICOS EN  
NIÑOS DE LA UMAE HG GGG CMN LA RAZA**

**T E S I S**

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE

**PEDIATRÍA**

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

**DR. EXAEL ULISES SÁNCHEZ DEHESA**

ASESOR DE TESIS

**DR. MARTÍN ARTURO SILVA RAMÍREZ**



MÉXICO, D.F

AGOSTO 2014



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.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

UMAE HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"

CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

**INVESTIGADOR PRINCIPAL Y METODOLÓGICO**

Nombre: Martín Arturo Silva Ramírez

Categoría: Médico adscrito al Servicio de Neurología Pediátrica

Adscripción: U.M.A.E. Hospital Gral. "Dr. Gaudencio González Garza" C.M.N "La Raza"

Correo electrónico: neuro\_marturosilva@yahoo.com

**TESISTA:**

Nombre: Exael Ulises Sánchez Dehesa

Categoría: Médico residente de cuarto año de Pediatría del Hospital General

"Dr. Gaudencio González Garza" C.M.N. "La Raza" U.M.A.E.

Correo electrónico: exacom\_69@hotmail.com

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UMAE HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"  
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

**AUTORIZACION**

---

**DRA. LUZ ARCELIA CAMPOS NAVARRO**

**DIRECTORA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD**

UMAE HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" C.M.N. "LA RAZA"

---

**DRA LUZ ELENA BRAVO RÍOS**

**PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRÍA**

UMAE HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" C.M.N. "LA RAZA"

---

**DR. MARTÍN ARTURO SILVA RAMÍREZ**

**MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA**

**ASESOR DE TESIS**

UMAE HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" C.M.N. "LA RAZA"

---

**DR. EXAEL ULISES SÁNCHEZ DEHESA**

**MÉDICO RESIDENTE DE 4 AÑO DE PEDIATRÍA**

UMAE HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" C.M.N. "LA RAZA"



**Dirección de Prestaciones Médicas**  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud



"2014, Año de Octavio Paz".

**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3502  
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, D.F. NORTE

FECHA 09/07/2014

**M.C. MARTÍN ARTURO SILVA RAMÍREZ**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**IDENTIFICAR EFECTOS ADVERSOS DE ANTIEPILEPTICOS EN NIÑOS DE LA UMAE HG GGG CMN LA RAZA.**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2014-3502-99

ATENTAMENTE

  
**DR.(A). GUILLERMO CAREAGA REYNA**  
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3502

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

UMAE HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"

CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

DELEGACIÓN NORTE DEL DF

INVESTIGADOR

**EXAEL ULISES SÁNCHEZ DEHESA**

**TITULO**

IDENTIFICAR EFECTOS ADVERSOS DE ANTIEPILEPTICOS EN NIÑOS DE LA UMAE  
HG GGG CMN LA RAZA

ASESOR:

---

**DR. MARTÍN ARTURO SILVA RAMÍREZ**

UMAE HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"

C.M.N. "LA RAZA"

## **DEDICATORIA:**

A mis padres por su apoyo, comprensión y que gracias a ellos pude terminar mi formación como pediatra.

A mis hermanas que siempre estuvieron a mi lado en mi formación como pediatra.

## **AGRADECIMIENTOS:**

A mis padres, hermanas y el resto de mi familia por su apoyo.

A mi asesor de tesis el Dr. Martín Arturo Silva Ramírez por brindarme sus conocimientos y el apoyo incondicional.

A los niños que me permitieron aprender algo de ellos porque cada uno es un libro diferente.

A Dios por darme fuerzas para continuar con este camino que nunca terminara.

**IDENTIFICAR EFECTOS ADVERSOS DE ANTIEPILEPTICOS EN NIÑOS DE LA UMAE  
HG GGG CMN LA RAZA.**

## ÍNDICE

	PAGINAS
RESUMEN	10
MARCO TEORICO	11
- INTRODUCCION	
- EFECTOS ADVERSOS DE LOS ANTIEPILETTICOS	
JUSTIFICACION	21
PREGUNTA DE INVESTIGACION	22
OBJETIVO	23
HIPOTESIS	24
MATERIAL Y METODOS	25
CRITERIOS DE SELECCIÓN	27
- CRITERIOS DE INCLUSION	
- CRITERIOS DE EXCLUSION	
- CRITERIOS DE ELIMINACION	
VARIABLES UNIVERSALES	28
VARIABLES RELEVANTES	29
ASPECTOS ESTADISTICOS	32
ASPECTOS ETICOS	33
FACTIBILIDAD	34
RESULTADOS	35
DISCUSION	41
CONCLUSION	42
CRONOGRAMA	43
ANEXOS	44
BIBLIOGRAFIA	46

## RESUMEN:

**TITULO:** Identificar efectos adversos de antiepilépticos en niños de la UMAE HG GGG CMN La Raza.

**CONTEXTO:** En el mundo hay aproximadamente 50 millones de pacientes con epilepsia, en los países desarrollados, los nuevos casos aparecidos en la población general oscilan entre 40 y 70 casos por 100,000 habitantes. (OMS octubre 2012). En la búsqueda en la literatura nacional no identificamos estudios que investiguen los efectos adversos de los antiepilépticos, pero se ha hecho el reporte de un estudio en la India en junio 2010 en el cual se identificó un 4.67% de efectos adversos fármacos antiepilépticos (FAES). Encontrando que los antiepilépticos con mayores efectos adversos fueron la carbamazepina y la fenitoína, reportando como efecto adverso más común la somnolencia. (Shobhana Martur, Sumana Sen, L Ramesh, et al 2010).

**JUSTIFICACION:** Se realizó el estudio con el fin de identificar los principales efectos adversos en los pacientes epilépticos que reciben tratamiento con ácido valproico, carbamazepina, fenitoína, lamotrigina, topiramato, vigabatrina, levetiracetam y fenobarbital. El conocimiento que se obtuvo de esta información nos permitió conocer la frecuencia con la que estos efectos adversos se presentan en población mexicana que pertenece al CMN la Raza IMSS.

**OBJETIVO:** En niños epilépticos en la UMAE HG GGG CMN La Raza: identificar los efectos adversos con ácido valproico, carbamazepina, fenitoína, lamotrigina, topiramato, vigabatrina, levetiracetam y fenobarbital.

**TIPO DE ESTUDIO:** Observacional, descriptivo, transversal, prospectivo.

**MATERIAL Y METODOS:** *Criterios de inclusión:* se identificaron pacientes epilépticos que acudieron a la consulta externa de neurología pediátrica del CMN Raza que presentaron efectos adversos secundarios a tratamiento con ácido valproico, carbamazepina, fenitoína, lamotrigina, topiramato, vigabatrina, levetiracetam y fenobarbital. *Criterios de exclusión:* pacientes que no hayan presentado efectos adversos a los medicamentos antiepilépticos o no aceptaron participar en el estudio, pacientes que no lleven un seguimiento adecuado de su tratamiento con antiepilépticos, pacientes que no tengan tratamiento con antiepilépticos: ácido valproico, carbamazepina, fenitoína, lamotrigina, topiramato, vigabatrina, levetiracetam y fenobarbital. *Criterios de eliminación:* pacientes quienes por cualquier motivo no aceptaron terminar el cuestionario de principales efectos adversos secundarios a antiepilépticos, cuyo informante no respondió adecuadamente el cuestionario de principales efectos adversos secundarios a tratamiento con ácido valproico, carbamazepina, fenitoína, lamotrigina, topiramato, vigabatrina, levetiracetam y fenobarbital. **ASPECTOS ESTADÍSTICOS:** se utilizaron pruebas paramétricas si las distribuciones de los datos corresponden a una distribución normal en caso contrario se utilizaron pruebas no paramétricas. **ASPECTOS ETICOS:** nuestro protocolo respeta las normas internacionales, nacionales e institucionales en materia de investigación en seres humanos. **FACTIBILIDAD:** al contar con los recursos suficientes el estudio se considera factible.

**RESULTADOS:** se generó una base de datos de 100 pacientes que corresponde al género femenino (41%) y al género masculino (59%). En relación con los antiepilépticos : 68 pacientes presentaron efectos adversos con ácido valproico, 7 pacientes presentaron efectos adversos con fenitoína, 7 pacientes presentaron efectos adversos con lamotrigina, 7 pacientes presentaron efectos adversos con topiramato, 6 pacientes presentaron efectos adversos con carbamazepina, 3 pacientes presentaron efectos adversos con levetiracetam, 2 pacientes presentaron efectos adversos con vigabatrina y con fenobarbital ningún paciente presento efectos adversos. En relación con los efectos adversos se presentó: somnolencia en 44 pacientes, irritabilidad en 27 pacientes, dolor abdominal en 23 pacientes, aumento del apetito en 20 pacientes y la pérdida del apetito en 15 pacientes.

**CONCLUSIONES** Los resultados encontrados fueron que los 5 efectos adversos más frecuentes secundarios a fármacos antiepilépticos son: 1. somnolencia, 2. irritabilidad, 3. dolor abdominal, 4. aumento del apetito y 5. pérdida del apetito. El medicamento que mayores efectos adversos ocasiono fue el ácido valproico, seguido de fenitoína, lamotrigina y topiramato.

## MARCO TEORICO:

En el mundo hay aproximadamente 50 millones de pacientes con epilepsia, en los países desarrollados, los nuevos casos aparecidos en la población general oscilan entre 40 y 70 casos por 100,000 habitantes. En los países en desarrollo, la cifra se acerca al doble. (OMS octubre 2012).

La epilepsia se define como un desorden del cerebro caracterizado por una predisposición perdurable para generar crisis epilépticas con las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de esta condición.

Las crisis epilépticas son manifestaciones clínicas de una descarga anormal de una población de neuronal, que se presenta de forma repetida y crónica, habitualmente con correspondencia electroencefalográfica.

Crisis convulsiva: es un evento de inicio brusco, generalmente autolimitado, caracterizado por una actividad muscular excesiva, pudiendo ser clónica, tónica o mioclónica.

Síndromes epilépticos: son un grupo de entidades con características electroclínicas, signos y síntomas que definen, distinguen y reconocen a una entidad clínica.

La clasificación de las crisis epilépticas:

Crisis parciales simples	Crisis parciales complejas	Crisis generalizadas	Crisis no clasificadas
<ul style="list-style-type: none"><li>• Síntomas motores</li><li>• Somatosensoriales</li><li>• Autonómicos</li><li>• Psíquicos</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Inicio parcial simple</li><li>• Automatismo</li><li>• Afectación de la conciencia.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ausencia</li><li>• Tónicas</li><li>• Clónicas</li><li>• Mioclónica</li><li>• Crisis atónicas</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Nadie observó las características clínicas</li></ul>

Los primeros antiepilépticos fueron los bromuros que se utilizaron a finales del siglo XIX, Merrit y Putman crearon el método de electrochoque en animales de experimentación para identificar la eficacia anticonvulsiva de algunos agentes químicos, posteriormente identificaron que difenilhidantoína suprimía las convulsiones sin tener efectos sedantes, en 1990 se introdujeron las benzodiacepinas y el ácido valproico, posteriormente se identifica la feniltiazina; la lamotrigina, un análogo tricíclico del GABA.

Los anticonvulsivos ideales suprimen todas las convulsiones, sin generar efectos adversos de ninguna clase, los medicamentos de uso actual logran el control de la actividad convulsiva en algunos pacientes, no sin causar, en muchos de los casos efectos no deseados que varían en gravedad.

Para reducirse la toxicidad, debe preferirse el tratamiento con un solo fármaco, si no se eliminan las convulsiones con concentraciones plasmáticas adecuadas del medicamento inicial, se prefiere sustituir al primer fármaco por un segundo, en vez de efectuar administración concurrente de otra sustancia.

La medición de las concentraciones plasmáticas del fármaco facilita lograr una medicación anticonvulsiva óptima, sobre todo cuando se inician tratamientos, después de los ajustes posológicos.

Los efectos clínicos de algunos compuestos no se correlacionan bien con sus cifras plasmáticas y las concentraciones recomendadas son por lo tanto, solo guías de referencia para el tratamiento.

Los mecanismos de acción de los antiepilépticos radica en tres categorías: en limitar la actividad repetitiva y sostenida de una neurona, efecto mediado por la promoción del estado inactivado de los canales de sodio de alto voltaje, el segundo mecanismo consiste en un incremento de la inhibición sináptica mediada por el ácido aminobutírico, el tercer mecanismos limitan la activación de un canal de calcio causada por voltaje de tipo particular que se denomina corriente T.

La OMS define como reacciones adversas a medicamentos cualquier efecto perjudicial o indeseable producido por un fármaco, administrado en dosis utilizadas en el hombre para profilaxis, diagnóstico o tratamiento.

Las reacciones adversas se clasifican en 2 tipos:

- Tipo A o dosis dependiente: son consecuencia de una reacción farmacológica exagerada, pero previsible.
- Tipo B o idiosincrásicas son imprevisibles: no relacionadas con los efectos farmacológicos por un mecanismo de hipersensibilidad celular o humoral, o idiosincrático (relacionado con algún déficit enzimático congénito).

El reporte de un estudio en la india que identifico un 4.67% de efectos fármacos antiepilépticos (FAES), encontrando que los antiepilépticos con mayor efectos adversos carbamazepina y fenitoína. Siendo la somnolencia el más comúnmente reportado. (Shobhana Martur, Sumana Sen, L Ramesh, et al 2010).

## **EFFECTOS ADVERSOS DE LOS ANTIEPILÉPTICOS:**

### **Ácido valproico:**

Acido n-dipropilacético es un ácido carboxílico de cadena ramificada simple.

Mecanismo de acción:

Su efecto anticonvulsivo se atribuye a que se aumenta las concentraciones del ácido aminobutírico gamma (GABA) en el cerebro al inhibir competitivamente las enzimas que catabolizan este neurotransmisor.

También se le atribuye aumentar el efecto del GABA o mimetizar su acción a nivel de los receptores postsinápticos.

Farmacocinética:

Unión a proteínas plasmáticas 80 a 90% menor unión a proteínas en recién nacidos y en pacientes con disfunción renal o enfermedad hepáticas crónica.

Metabolismo hepático extenso, por conjugación con glucorónidos y oxidación.

Tiempo en alcanzar concentración sérica máxima: 1 a 4 horas.

Dosificación en trastornos epilépticos: oral 10 a 15 mg/k/día divididos en 1 a 3 dosis, aumentar 5 a 10 mg/k/día a intervalos semanales hasta alcanzar niveles terapéutico, mantenimiento 30 a 60mg/kg/día divididos en 2 a 3 fracciones.

Aplicaciones terapéuticas: el ácido valproico es eficaz en las crisis de ausencia, mioclónicas, parciales y tonicoclónicas.

Interacciones: el ácido valproico inhibe de manera primaria el metabolismo de fármacos que son sustrato de la CYP2C9 entre ellos la fenilhidantoína y el fenobarbital; también inhiben a la UGT y así el metabolismo de lamotrigina y lorazepam, en lo que se refiere a la fenilhidantoína la inhibición del metabolismo del fármaco por el ácido valproico se contrarresta por el desplazamiento de la fenilhidantoína desde la albumina.

Efectos adversos:

Cardiovascular: dolor torácico, hipertensión, palpitaciones, edema periférico, taquicardia.

Sistema nervioso central: somnolencia, irritabilidad, confusión, inquietud, nerviosismo, inquietud, cefalea, ataxia, mareos, sueños anormales, ansiedad, coordinación anormal, depresión, trastornos de la personalidad, encefalopatía hiperamonémica, conductas suicidas.

Dermatológicas: alopecia, eritema multiforme, equimosis, xerodermias, petequias, prurito, exantema.

Gastrointestinales: náusea, vómito, diarrea, dispepsia, constipación, dolor abdominal, anorexia, eructos, flatulencia, hematemesis, pancreatitis.

Genitourinarias: polaquiuria, incontinencia urinaria, vaginitis.

Hematológicas: trombocitopenia, prolongación tiempo de sangrado.

Hepáticas: elevación transitoria de enzimas hepáticas, insuficiencia hepática.  
Neuromusculares: temblor, astenia, artralgia, dorsalgia, hipertonía, parestesias, fasciculaciones.

Oculares: diplopía, visión borrosa, nistagmos.

Otica: sordera, otitis media.

Respiratoria: aumento de la tos, disnea, epistaxis, neumonía, sinusitis, neumonía.

### **Carbamazepina:**

Es un derivado del iminoestilbeno, con un grupo carbamilo en la posición 5.

Mecanismo de acción:

Inhibe la conductancia del sodio, acción que da lugar a un efecto estabilizador de las membranas excitables y determina una inhibición diferencial de descargas de alta frecuencia en los focos epileptógenos y alrededor de ellos, con interrupción mínima del tránsito neuronal normal.

Farmacocinética:

Unión a proteínas: 75 a 90% se fija a la glicoproteína alfa 1 ácida y a sitios inespecíficos de unión en la albumina.

Vida media: inicial 25 a 65 horas, tiempo en el que alcanza concentración sérica máxima 4 a 8 horas.

Eliminación: 1 a 3% del fármaco se excreta sin cambios en la orina.

Dosificación:

Oral: en menores de 6 años inicial; 10 a 20 mg/kg/día en 2 a 3 fracciones diarias en tabletas, 4 veces al día en suspensión, aumentar la dosis cada semana hasta alcanzar respuesta y niveles terapéuticos óptimos, dosis máxima recomendada 35mg/kg/día.

6 a 12 años: inicial 100mg 2 veces al día, o 50 mg de suspensión cuatro veces al día, aumentar 100mg/día a intervalos semanales, dosis usual de mantenimiento 400 a 800mg/día, dosis máxima 1000mg/día.

Niños mayores de 12 años: inicial 200mg 2 veces al día o 100mg de suspensión cuatro veces al día, ajustar con incrementos de 200mg/día a intervalos semanales, dosis usual de 800 a 1200mg/día.

Dosis máxima recomendada: en niños de 12 a 15 años 100mg/día, en niños mayores 1200mg/día.

Interacciones farmacológicas: fenobarbital, fenilhidantoína y ácido valproico pueden aumentar el metabolismo de la carbamazepina al inducir a CYP3A4, esta incrementa a su vez, la biotransformación de la fenilhidantoína, la administración de la carbamazepina disminuye las concentraciones del ácido valproico, lamotrigina y topiramato proporcionados de manera concurrente.

Su indicación principal en crisis convulsivas tonicoclónicas generalizadas, parciales complejas.

Efectos adversos:

Cardiovascular: edema, insuficiencia cardiaca congestiva, sincope, arritmias, bloqueo cardiaco.

Sistema nervioso central: sedación, mareo, estado soporoso, fatiga, habla balbuceante, ataxia, confusión.

Dermatológicas: exantema, síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, fotosensibilidad y prurito.

Endocrinas: secreción inadecuada de hormona antidiurética, hiponatremia.

Gastrointestinal: náusea, diarrea, vómito, cólico, pancreatitis, xerostomía.

Genitourinarias: retención urinaria.

Hematológicas: neutropenia, anemia aplásica, agranulocitosis, trombocitopenia.

Hepáticas: elevación de enzimas hepáticas, ictericia, hepatitis, insuficiencia hepática

Oculares: diplopía, visión borrosa.

### **Fenitoína:**

Mecanismo de acción:

La fenitoína (fenilhidantoína) tiene propiedades anticonvulsivas y su sitio de acción es la corteza motora, donde inhibe la propagación de la actividad convulsiva, lo cual se atribuye a su acción estabilizadora de las membranas excitables de diversas células. El efecto estabilizante en las neuronas se relaciona con su capacidad para reducir el paso de los iones de sodio y de calcio al interior de las células.

Farmacocinética:

Absorción oral es lenta.

Tiempo en el que se alcanza concentración sérica máxima:

Cápsulas de liberación prolongada: 4 a 12 horas.

Preparado de liberación inmediata: 2 a 3 horas.

Eliminación: menor del 5% se excreta sin modificar en la orina, incremento de la depuración y disminución de sus niveles séricos con enfermedades febriles.

Indicaciones: tratamiento de convulsiones tonicoclónicas, parciales simple, parciales complejas, en estatus epiléptico de tipo gran mal.

Dosificación usual:

Impregnación: 15 a 20mg/kg en dosis única.

Mantenimiento:

5 meses a los 3 años: 8 a 10 mg/k/día

4 a 6 años: 7.5 a 9 mg/k/día

7 a 9 años de edad: 7 a 8 mg/k/día

10 a16 años: 6 a 7 mg/kg/día

Interacciones farmacológicas: la administración concurrente de cualquier fármaco metabolizado por CYP2C9 o CYP2C10 puede aumentar la concentración plasmática de fenilhidantoína al disminuir su tasa de metabolismo, carbamazepina puede intensificar el metabolismo de fenilhidantoína, produciendo una reducción de la concentración de dicho fármaco.

Uso: resulta eficaz en las contra las convulsiones parciales y tonicoclónicas, pero no en las crisis de ausencia.

Efectos adversos:

Sistema nervioso central: mareo, coma, ataxia.

Oculares: nistagmo, visión borrosa, diplopía.

Cardiovasculares: hipotensión, bradicardia, arritmias.

Dermatológicas: hirsutismo, rasgos faciales toscos, síndrome de Steven Johnson, exantema.

Endocrinas: depleción del ácido fólico, hiperglucemias.

Gastrointestinales: náusea, vómito, hiperplasia e hipersensibilidad gingival.

Hematológicas: discrasias sanguíneas.

Hepáticas: hepatitis.

Neuromusculares: neuropatía periférica.

### **Lamotrigina:**

Mecanismo de acción:

Es un derivado de triazina que afecta los canales de sodio sensible a voltaje; e inhibe la liberación presináptica de glutamato y aspartato.

Farmacocinética:

Unión a proteínas: 55% sobre todo a la albumina.

Metabolismo: 75% se metaboliza en el hígado por glucoronidación, puede ocurrir autoinducción.

Vida media: 6 a 11 horas.

Concentración máxima: 1.4 a 4.8 horas.

Dosificación:

En niños de 2 a 12 años de edad:

Semana 1 y 2: 0.15mg/kg divididos en una o dos dosis.

Semana 3 y 4: 0.3mg/kg/día divididos en una o dos dosis.

Dosis de mantenimiento: después de la cuarta semana, incrementarla cada una o dos semanas con un incremento de 0.3mg/kg/día, mantenimiento usual; 1 a 3 mg/kg/día divididos en una o dos dosis.

Efectos adversos:

Cardiovasculares: edema, dolor, torácico, edema facial, bochornos.

Sistema nervioso central: marcha anormal, agitación, ansiedad, ataxia, depresión, dificultad para concentrarse, mareo, labilidad emocional, fatiga, cefalea, insomnio, irritabilidad, nerviosismo.

Dermatológicas: exantema, angioedema, síndrome de Stevens –Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, xerodermia.

Endocrinas: dismenorrea, amenorrea, vaginitis, pérdida ponderal.

Gastrointestinal: náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal, constipación, anorexia, xerostomía.

Neuromusculares: temblor, astenia, dorsalgia, mialgia, dolor de cuello

Oculares: diplopía, visión borrosa, nistagmo.

Respiratoria: tos, disnea, epistaxis.

### **Topiramato:**

Mecanismo de acción: reduce corriente de sodio dependientes de voltaje en las células granulosas del cerebelo y pueden actuar sobre el estado inactivo del canal de una manera similar a la fenitoína, además activa la hiperpolarización de la corriente de potasio, aumenta las corrientes de receptor GABA postsináptica.

Farmacocinética:

Unión a proteínas 15 a 41%, el porcentaje de disminuye conforme los niveles aumentan en la sangre.

Metabolismo: cantidades pequeñas se metabolizan en el hígado por hidroxilación, hidrólisis y glucoronidación; el porcentaje de la dosis que se metaboliza en el hígado y su depuración es mayor en pacientes que reciben inductores enzimáticos.

Vida media: 19 a 23 horas.

Tiempo en alcanzar concentración máxima sérica: 2 horas.

Eliminación: 70% se elimina sin cambios por la orina.

Dosificación:

Niños de 2 a 16 años: crisis de inicio parcial o síndrome de Lennox Gastou dosis inicial 1 a 3mg/kg/día administrados en la noche durante una semana, dosis de mantenimiento 5 a 9 mg/kg/día.

Convulsiones tonicoclónicas generalizadas iniciar 1 a 3mg/kg/día, dosis de mantenimiento 6mg/k/día.

Efectos adversos:

Sistema nerviosos central: ataxia, dificultad para concentrarse, mareo, fatiga, nerviosismo, confusión, depresión, ansiedad.

Dermatológicas: alopecia, exantema, prurito, acné.

Endocrinas y metabólicas: pérdida ponderal, disminución de bicarbonato sérico, hipopotasemia.

Gastrointestinal: anorexia, náusea, diarrea.

Hematológicas: púrpura.

Neuromuscular: parestesias, temblor.

Oculares: nistagmo, diplopía, visión anormal.

Renales: nefrolitiasis.

Respiratoria: epistaxis.

### **Vigabatrina:**

Mecanismo de acción:

Inhibe de manera irreversible a la transaminasa del ácido gamaaminobutírico (GABA-T) e incrementa las concentraciones del compuesto inhibidor GABA en el cerebro.

Farmacocinética:

Unión a proteínas: nula.

Vida media: 5.7 horas.

Eliminación principalmente por vía renal.

Concentraciones plasmáticas máxima 2 horas.

Puede disminuir los niveles de fenitoína, fenobarbital.

En convulsiones parciales complejas en niños menores de 10 kilogramos la dosis inicial 50mg/kg/día, la dosis de mantenimiento 10 a 15kg de 0.5 a 1 gr/día, 16 a 30kg de 1 a 1.5gr/día, 31 a 50 kg de 1.5 a 3gr/día, más de 50 kg de 2 a 3gr/día.

Efectos adversos:

Cardiovascular: dolor en tórax, edema periférico.

Sistema nervioso central: sueños, pensamientos anormales, agresividad, ansiedad, estado de confusión, deficiencias en la coordinación, depresión, trastornos de la atención, mareo, distonía y trastorno del lenguaje.

Dermatológicas: exantema.

Endocrinológicas: dismenorrea, aumento de peso.

Gastrointestinales: distensión abdominal, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, náusea, vómito, aumento o disminución del apetito.

Genitourinarias: infección del tracto urinario.

Hematológicas: anemia.

Neuromusculares y esqueléticas: artralgias, astenia, disartria, trastornos de la marcha, hiperreflexia, hipertonía, hipotonía, edema de articulaciones, neuropatía periférica, espasmo muscular, parestesia.

Oculares: visión borrosa, conjuntivitis, diplopía, cansancio ocular, nistagmo.

Oticas: otitis media, acúfenos.

Respiratorias: bronquitis, tos crónica, disnea, congestión nasal, neumonía, cefalea.

## **Fenobarbital:**

Mecanismo de acción:

Deprime la actividad del sistema nervioso central por unión al sitio para barbitúricos en el complejo GABA receptor, aumentando la actividad del GABA; deprime el sistema reticular activador.

Farmacocinética:

Absorción oral: 70 a 90%.

Volumen de distribución: 0.6 a 0.7 L/Kg.

Unión a proteínas: 35 a 50%, su unión a proteínas disminuye en recién nacidos.

Vida media: 37 a 73 horas.

Tiempo en alcanzar concentración sérica máxima: 1 a 6 horas.

Eliminación: 20 a 50% se excreta por la orina, su depuración puede modificarse con la alcalinización de la orina.

Dosificación:

Estado epiléptico: dosis de carga de 15 a 20 mg/kg (máximo 1000mg/dosis) puede repetirse la dosis después de 15 minutos según se requiera (dosis total máxima 40mg/kg).

Anticonvulsivante dosis de mantenimiento: por lo general se inicia 12 horas después de la dosis de carga de 4 a 6mg/kg/día divididos en una o dos dosis.

Efectos adversos:

Cardiovascular: hipotensión, bradicardia, síncope, colapso circulatorio.

Sistema nervioso central: somnolencia, depresión del sistema nervioso central, deterioro cognitivo, defectos de la comprensión general, déficit de la memoria reciente, ataxia.

Dermatológicas: dermatitis exfoliativa.

Gastrointestinales: náusea, vómito, constipación.

Hematológicas: anemia megaloblástica.

Respiratoria: apnea, depresión respiratoria.

## **Levetiracetam:**

Mecanismo de acción:

Inhibición de canales de calcio de tipo N dependientes de voltaje; bloqueo de transmisión del GABA por desplazamiento de moduladores negativos; reversión de inhibición de las corriente de glicina; fijación a proteínas sinápticas que modulan la liberación de neurotransmisores.

Farmacocinética:

Unión a proteínas menos del 10%

Metabolismo: el 24% de la dosis se metaboliza mediante la hidrólisis enzimática del grupo acetamida, se forman 2 metabolitos menores los cuales son inactivos y se excretan a través del riñón.

Biodisponibilidad: oral 100%

Vida media: en niños es de 5 horas.

Excreción: 66% se excreta en la orina como fármaco sin cambios y 27% como metabolitos inactivos.

Tiempo en alcanzar concentración sérica máxima: 1 hora.

Dosificación:

Niños 10 mg/kg/día hasta 60mg/kg/día.

Efectos adversos:

Cardiovascular: edema facial.

Sistema nervioso central: síntomas conductuales (agitación, agresión, irá, ansiedad, apatía, despersonalización, depresión, nerviosismo, neurosis y trastornos de la personalidad), ataxia, vértigo, amnesia.

Dermatológicas: equimosis, prurito, exantema, cambios de coloración de la piel.

Gastrointestinales: vómito, anorexia, diarrea, náusea, constipación.

Hematológicas: leucopenia.

Neuromusculares: parestesias, hiperreflexia.

Oculares: diplopía, ambliopía.

Respiratorias: rinitis, tos, faringitis.

## **JUSTIFICACION:**

Se realizó el estudio con el fin de identificar los principales efectos adversos en los pacientes epilépticos que reciben tratamiento con ácido valproico, carbamazepina, fenitoína, lamotrigina, topiramato, vigabatrina, levetiracetam y fenobarbital.

El conocimiento que se obtuvo de esta información nos permitió conocer la frecuencia con la que estos efectos adversos se presentan en la población mexicana que pertenece al CMN la Raza IMSS.

En la búsqueda en la literatura nacional no identificamos estudios que investiguen los efectos adversos de los antiepilépticos que se haya publicado en revistas indexadas en México, pero se ha hecho el reporte de un estudio en la India que identifico un 4.67% de efectos adversos de fármacos antiepilépticos (FAES), encontrando que los antiepilépticos que con mayor frecuencia presentaron efectos adversos fueron carbamazepina y fenitoína; siendo la somnolencia el más comúnmente reportado. (Shobhana Martur, Sumana Sen, L Ramseh, et al 2010).

**PREGUNTA DE INVESTIGACION:**

En niños epilépticos en la UMAE HG "GGG" del CMN La Raza:

¿Cuáles son los efectos adversos con ácido valproico, carbamazepina, fenitoína, lamotrigina, topiramato, vigabatrina, levetiracetam y fenobarbital?

**OBJETIVO:**

En niños epilépticos en la UMAE HG "GGG" del CMN La Raza:  
Identificar los efectos adversos con ácido valproico, carbamazepina, fenitoína, lamotrigina, topiramato, vigabatrina, levetiracetam y fenobarbital.

## **HIPOTESIS:**

En niños epilépticos en la UMAE HG "GGG" del CMN La Raza:

Hipótesis nula: el ácido valproico, carbamazepina, fenitoína, lamotrigina, topiramato, vigabatrina, levetiracetam y fenobarbital no producirán efectos adversos.

Hipótesis alternativa: el ácido valproico, carbamazepina, fenitoína, lamotrigina, topiramato, vigabatrina, levetiracetam y fenobarbital producirán efectos adversos.

## **MATERIAL Y METODOS**

### **DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO:**

En la UMAE del CMN Raza el alumno de pediatría Exael Ulises Sánchez Dehesa (EUSD) y el investigador principal Martín Arturo Silva Ramírez (MASR) identificaron mediante un cuestionario con previo consentimiento informado por parte de los padres, los efectos adversos más frecuentes de los antiepilépticos utilizados habitualmente en la consulta externa de neurología pediátrica como son: ácido valproico, carbamazepina, fenitoína, lamotrigina, topiramato, vigabatrina, levetiracetam, fenobarbital.

Por tal motivo, el alumno (EUSD) acudió a la CE neurología pediátrica los días lunes, martes y miércoles a la 12:00hrs para identificar mediante el cuestionario los principales efectos adversos de los antiepilépticos: ácido valproico, carbamazepina, fenitoína, lamotrigina, topiramato, vigabatrina, levetiracetam y fenobarbital.

A cada uno de los pacientes se le realizó un cuestionario por cada fármaco antiepiléptico que tome para identificar si el efecto adverso fue a un fármaco en particular o debido a la terapia de adición de otro fármaco antiepiléptico.

Una vez obtenidos los datos fueron capturados en una hoja de excel para su posterior análisis. Se utilizaron pruebas paramétricas si las distribución de los datos corresponden a una distribución normal o en caso contrario se utilizaron pruebas no paramétricas.

### **TIPO DE ESTUDIO:**

- Observacional
- Descriptivo
- Transversal
- Prospectivo

## **MÉTODO:**

El alumno de 4to. Año de la Especialidad de pediatría realizó la revisión de:

1. Las hojas de la consulta externa del servicio de Neurología pediátrica del Hospital general CMN la Raza e identificó a cada uno de los paciente que acudían con el diagnóstico de epilepsia.
2. Se informó al padre o acompañante que se está realizando un protocolo de investigación de efectos adversos de antiepilépticos y se le invitó a participar en dicho estudio.  
Se entregó un consentimiento informado al padre o acompañante del paciente y una vez que aceptó participar se comenzó a realizar el cuestionario de los principales efectos adversos de los antiepilépticos: ácido valproico, carbamazepina, fenitoína, lamotrigina, topiramato, vigabatrina, levetiracetam y fenobarbital.
3. Una vez obtenidos los datos fueron capturados en una hoja de excel para su posterior análisis.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **CRITERIOS DE INCLUSION:**

- Se identificó a los pacientes epilépticos que acudían a la consulta externa del servicio de neurología pediátrica del CMN Raza que presentaron efectos adversos secundarios a tratamiento con ácido valproico, carbamazepina, fenitoína, lamotrigina, topiramato, vigabatrina, levetiracetam y fenobarbital.

### **CRITERIOS DE EXCLUSION:**

- Pacientes que no hayan presentado efectos adversos a los medicamentos antiepilépticos o no aceptaron participar en el estudio.
- Pacientes que no lleven un seguimiento adecuado de su tratamiento con antiepilépticos.
- Pacientes que no tengan tratamiento con antiepilépticos: ácido valproico, carbamazepina, fenitoína, lamotrigina, topiramato, vigabatrina, levetiracetam y fenobarbital.

### **CRITERIOS DE ELIMINACION:**

- Pacientes quienes por cualquier motivo no aceptaron terminar el cuestionario de principales efectos adversos secundario a tratamiento con ácido valproico, carbamazepina, fenitoína, lamotrigina, topiramato, vigabatrina, levetiracetam y fenobarbital.
- Cuyo informante no respondió adecuadamente el cuestionario de principales efectos adversos secundarios a tratamiento con ácido valproico, carbamazepina, fenitoína, lamotrigina, topiramato, vigabatrina, levetiracetam y fenobarbital.

## **DESCRIPCION DE LAS VARIABLES**

### **VARIABLES UNIVERSALES**

#### **PESO:**

Definición conceptual: la fuerza gravitatoria que se ejerce sobre un objeto.

Definición operacional: se determina con una báscula equilibrada.

Escala de medición: medible en kilogramos.

Variable: cuantitativa discreta.

#### **TALLA:**

Definición conceptual: medida de la estatura de una persona.

Definición operacional: se realiza con la medición con un estadímetro en centímetros.

Escala medición: medible en centímetros.

Tipo de variable: cuantitativa discreta.

#### **EDAD:**

Definición conceptual: tiempo transcurrido desde el nacimiento.

Definición operacional: se realiza con la medición en años y meses.

Escala de medición: medible en años y meses.

Tipo de variable: cualitativa discreta.

#### **GENERO:**

Definición conceptual: condición orgánica que distingue entre hombre y mujer.

Definición operacional: se realiza con la determinación del sexo masculino y femenino.

Escala de medición: nominal dicotómica.

Tipo de variable: cualitativa.

## **VARIABLES DEL ESTUDIOS:**

### **Efectos adversos de ácido valproico:**

Definición conceptual: antiepiléptico cuyo mecanismo consiste en aumentar las concentraciones del ácido aminobutírico gamma (GABA) en el cerebro al inhibir competitivamente las enzimas que catabolizan este neurotransmisor.

Definición operacional: se identificó a pacientes del servicio de neurología pediátrica que presenten efectos adversos secundarios a tratamiento con ácido valproico mediante la realización de un cuestionario de principales efectos adversos (anexo 2).

Categoría: politómica.

Tipo de variable: cualitativa.

### **Efectos adversos de carbamazepina:**

Definición conceptual: antiepiléptico que inhibe la conductancia del sodio, acción que da lugar a un efecto estabilizador de las membranas excitables y determina una inhibición diferencial de descargas de alta frecuencia en los focos epileptógenos y alrededor de ellos, con interrupción mínima del tránsito neuronal normal.

Definición operacional: se identificó a pacientes del servicio de neurología pediátrica que presenten efectos adversos secundarios a tratamiento con carbamazepina mediante la realización de un cuestionario de principales efectos adversos (anexo 2).

Categoría: politómica.

Tipo de variable: cualitativa.

### **Efectos adversos de fenitoína:**

Definición conceptual: antiepiléptico cuyo sitio de acción es la corteza motora, donde inhibe la propagación de la actividad convulsiva, lo cual se atribuye a su acción estabilizadora de las membranas excitables de diversas células. El efecto estabilizante en las neuronas se relaciona con su capacidad para reducir el paso de los iones de sodio y de calcio al interior de las células.

Definición operacional: se identificó a pacientes del servicio de neurología pediátrica que presenten efectos adversos secundarios a tratamiento con fenitoína mediante la realización de un cuestionario de principales efectos adversos (anexo 2).

Categoría: politómica.

Tipo de variable: cualitativa.

**Efectos adversos lamotrigina:**

Definición conceptual: antiepiléptico que actúa a nivel de los canales de sodio sensible a voltaje; e inhibe la liberación presináptica de glutamato y aspartato.

Definición operacional: se identificó a pacientes del servicio de neurología pediátrica que presenten efectos adversos secundarios a tratamiento con lamotrigina mediante la realización de un cuestionario de principales efectos adversos (anexo 2).

Categoría: politómica.

Tipo de variable: cualitativa.

**Efectos adversos de topiramato:**

Definición conceptual: antiepiléptico que aumenta las corrientes de receptor GABA a nivel postsináptica.

Definición operacional: se identificó a pacientes del servicio de neurología pediátrica que presenten efectos adversos secundarios a tratamiento con topiramato mediante la realización de un cuestionario de principales efectos adversos (anexo 2).

Categoría: politómica.

Tipo de variable: cualitativa.

**Efectos adversos de vigabatrina:**

Definición conceptual: inhibe de manera irreversible a la transaminasa del ácido gamaaminobutírico (GABA-T) e incrementa las concentraciones del compuesto inhibidor GABA en el cerebro.

Definición operacional: se identificó a pacientes del servicio de neurología pediátrica que presenten efectos adversos secundarios a tratamiento con vigabatrina mediante la realización de un cuestionario de principales efectos adversos (anexo 2).

Categoría: politómica.

Tipo de variable: cualitativa.

**Efectos adversos de fenobarbital:**

Definición conceptual: deprime la actividad del sistema nervioso centrales por unión al sitio para barbitúricos en el complejo GABA receptor, aumentando la actividad del GABA; deprime el sistema reticular activador.

Definición operacional: se identificó a pacientes del servicio de neurología pediátrica que presenten efectos adversos secundarios a tratamiento con fenobarbital mediante la realización de un cuestionario de principales efectos adversos (anexo 2).

Categoría: politómica.

Tipo de variable: cualitativa.

**Efectos adversos de levetiracetam:**

Definición conceptual: inhibición de los canales de calcio N dependientes de voltaje; bloqueo de transmisión inhibitor del GABA por desplazamiento de moduladores negativos.

Definición operacional: se identificó a pacientes del servicio de neurología pediátrica que presenten efectos adversos secundarios a tratamiento con levetiracetam mediante la realización de un cuestionario de principales efectos adversos (anexo 2).

Categoría: politómica.

Tipo de variable: cualitativa.

## **ASPECTOS ESTADISTICOS:**

Después de identificar si la distribución de los datos correspondió o no a una distribución normal, se utilizó estadística paramétrica o no paramétrica.

Se describió frecuencias, se utilizó estadística descriptiva y se utilizaron gráficos y/o cuadros para su presentación.

Por ser un estudio descriptivo no requiere cálculo del tamaño de la muestra.

## **ASPECTOS ETICOS:**

El estudio respeta las normas internacionales, nacionales e institucionales en materia de investigación en seres humanos. Este estudio se apegó a todos los principios de la investigación científica en seres humanos que se ha establecido desde las descripciones del Código de Nüremberg en 1947, seguidas por las normas internacionales establecidas por la Declaración de Helsinki en 1964, con sus respectivas revisiones de 1975 en Tokio, 1983 en Venecia, 1989 en Hong Kong, las guías Éticas Internacionales de 1993 y finalmente por la Norma Internacional de las Buenas Prácticas Clínicas en 1999.

En todo los casos se les solicitó a los padres del menor su consentimiento informado para responder el cuestionario de principales efectos adversos secundarios a tratamiento con ácido valproico, carbamazepina, fenitoína, lamotrigina, topiramato, vigabatrina, levetiracetam y fenobarbital.

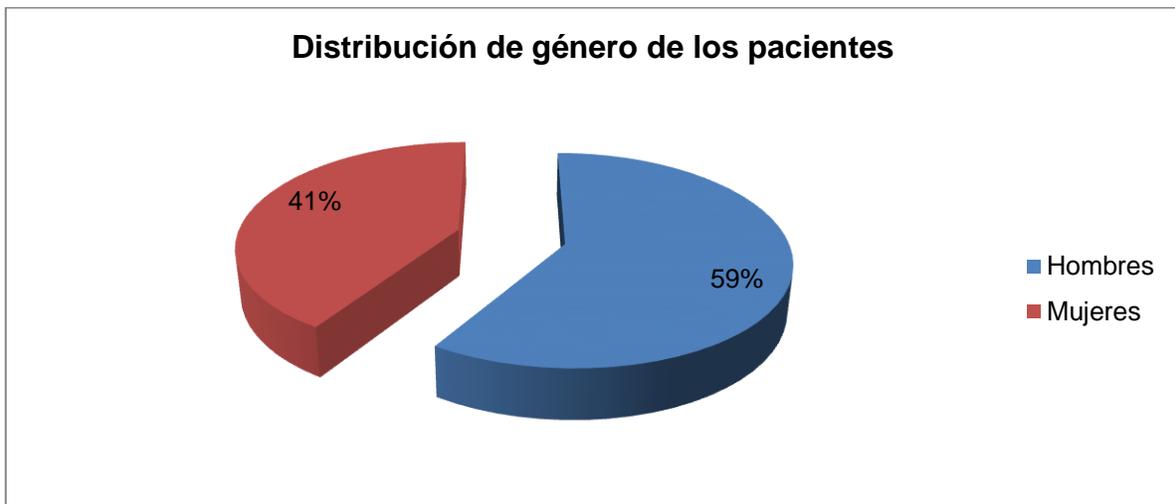
## RECURSOS Y FACTIBILIDAD:

El proyecto se considera factible ya que se cuentan con los recursos suficientes:

- **Recursos Humanos.** Médico residente de la especialidad de pediatría, Médico Investigador principal.
- **Recursos Materiales.** Hojas de recolección de datos, lápices, plumas, que aportarán los investigadores involucrados en el estudio.
- **Recursos financieros.** No se requieren.

## RESULTADOS:

De los pacientes que acudieron a la consulta externa de neurología pediátrica con el diagnóstico de epilepsia, en los meses de junio, julio y agosto del 2014 que presentaron efectos adversos secundarios a tratamiento con ácido valproico, carbamazepina, fenitoína, lamotrigina, topiramato, vigabatrina, levetiracetam y fenobarbital, se generó una base de datos de 100 pacientes mediante muestreo consecutivo que corresponde al género femenino (41%) y al género masculino (59%), con un rango de edad de los 4 meses a los 15 años 11 meses y una media de 8.3 años.



En relación con ácido valproico 68 de los pacientes presentaron efectos adversos: 61 pacientes únicamente con ácido valproico, 3 pacientes presentaron efectos adversos en la combinación de ácido valproico más topiramato asociado a ácido valproico, 1 paciente presentó efectos adversos en la combinación de ácido valproico más lamotrigina asociado a ácido valproico, 1 paciente presentó efectos adversos en la combinación de ácido valproico más levetiracetam asociado a ácido valproico, 1 paciente presentó efectos adversos en la combinación de ácido valproico más vigabatrina asociado a ácido valproico, 1 paciente presentó efectos adversos en la combinación de ácido valproico más carbamazepina asociada a ácido valproico.

En relación con fenitoína 7 pacientes presentaron efectos adversos: 6 pacientes únicamente con fenitoína, 1 paciente presentó efectos adversos en la combinación de fenitoína más ácido valproico asociada a fenitoína.

En relación con lamotrigina 7 pacientes presentaron efectos adversos: 6 pacientes presentaron efectos adversos únicamente con lamotrigina, 1 paciente presentó efectos adversos en la combinación de lamotrigina más topiramato asociada a lamotrigina.

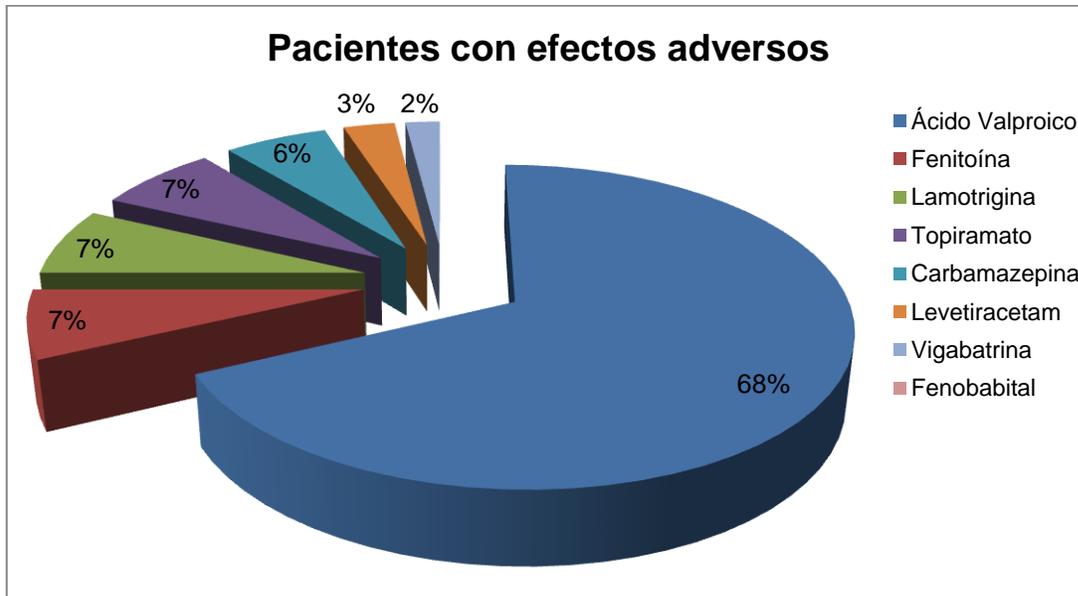
En relación con topiramato 7 pacientes presentaron efectos adversos: 4 pacientes únicamente con topiramato, 3 pacientes presentaron efectos adversos en la combinación de topiramato más levetiracetam asociado a topiramato.

En relación con carbamazepina 6 pacientes presentaron efectos adversos únicamente con carbamazepina.

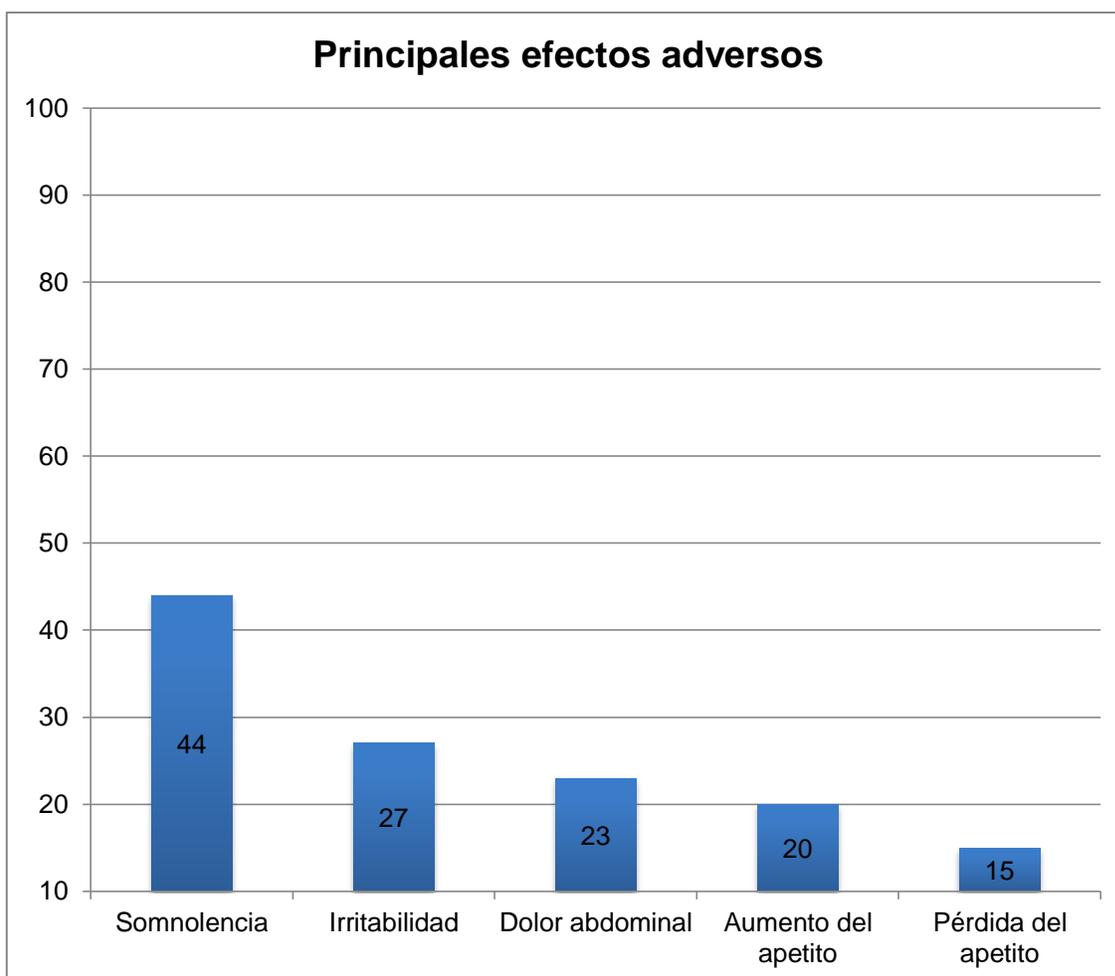
En relación con levetiracetam 3 pacientes presentaron efectos adversos: 2 pacientes únicamente con levetiracetam, 1 paciente presentó efectos adversos en la combinación levetiracetam, fenitoína y vigabatrina asociado a levetiracetam.

En relación con vigabatrina 2 pacientes presentaron efectos adversos: 1 paciente únicamente con vigabatrina, 1 paciente presentó efectos adversos en la combinación de vigabatrina más fenobarbital asociada a vigabatrina.

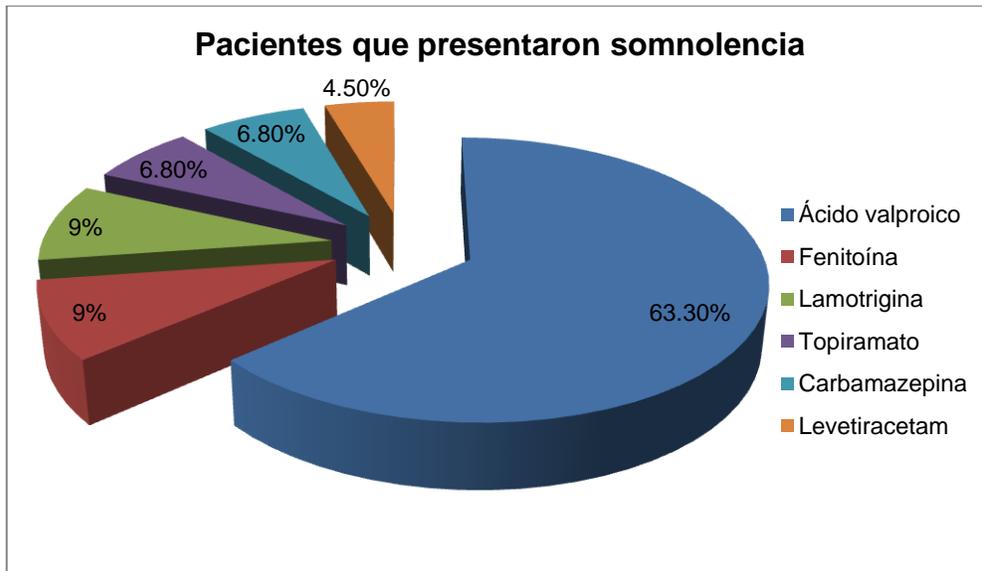
En el caso de fenobarbital ningún paciente presentó efectos adversos.



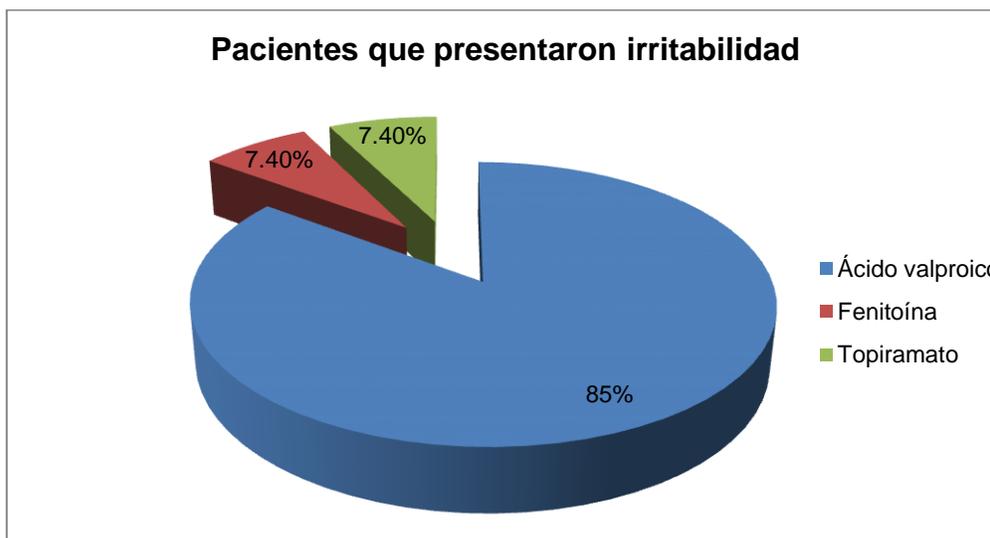
El principal efecto adverso que se presentó fue la somnolencia en 44 pacientes, el segundo efecto adverso que se presentó fue la irritabilidad en 27 pacientes, el tercer efecto adverso que se presentó fue el dolor abdominal en 23 pacientes, el cuarto efecto adverso que se presentó fue el aumento del apetito en 20 pacientes y el quinto efecto adverso que se presentó fue la pérdida del apetito en 15 pacientes.



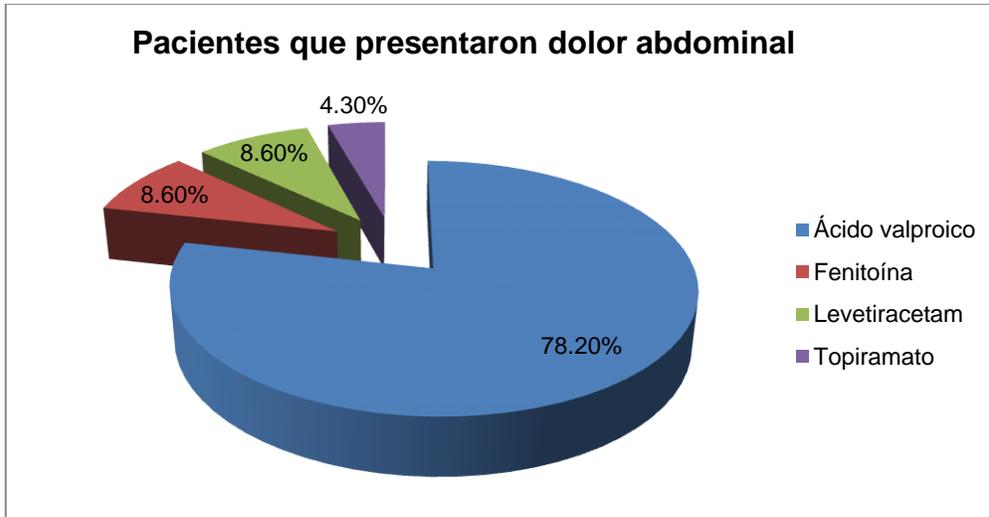
44 pacientes presentaron somnolencia: 28 pacientes con ácido valproico (63.3%), 4 pacientes con fenitoína (9%), 4 pacientes con lamotrigina (9%), 3 pacientes con topiramato (6.8%), 3 pacientes con carbamazepina (6.8%) y 2 pacientes con levetiracetam (4.5%).



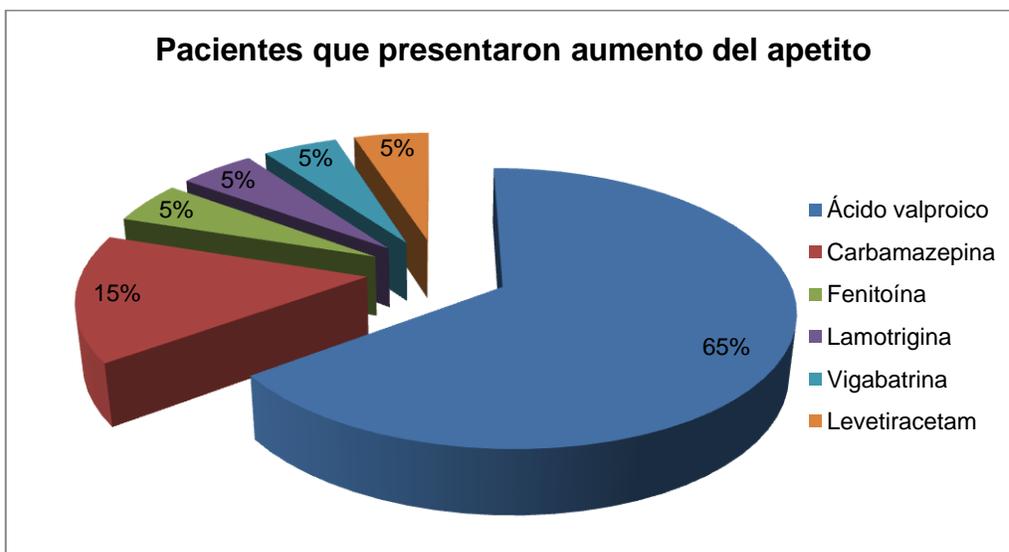
27 pacientes presentaron irritabilidad: 23 pacientes con ácido valproico (85%), 2 pacientes con fenitoína (7.4%) y 2 pacientes con topiramato (7.4%).



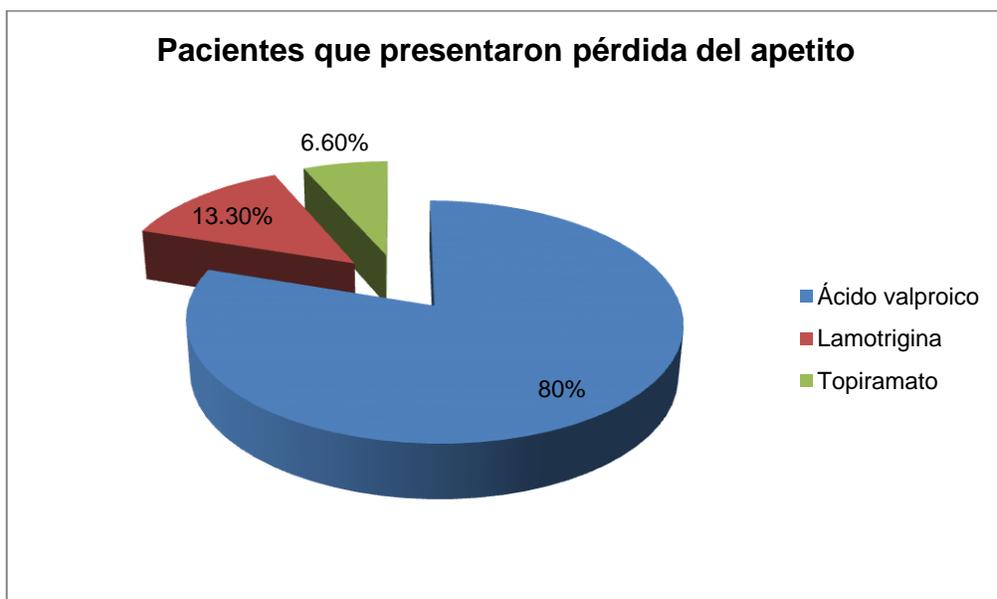
23 pacientes presentaron dolor abdominal: 18 pacientes con ácido valproico (78.2%), 2 pacientes con fenitoína (8.6%), 2 pacientes con levetiracetam (8.6%) y 1 paciente con topiramato (4.3%).



20 pacientes presentaron aumento del apetito: 13 pacientes con ácido valproico (65%), 3 pacientes con carbamazepina (15%), 1 paciente con fenitoína (5%), 1 paciente con lamotrigina (5%), 1 paciente con vigabatrina (5%) y 1 paciente con levetiracetam (5%).



15 pacientes presentaron pérdida del apetito: 12 pacientes con ácido valproico (80%), 2 pacientes con lamotrigina (13.3%) y 1 paciente con topiramato (6.6%).



## DISCUSION

El objetivo en el tratamiento de la epilepsia debe ser el control total de las crisis epilépticas, sin causar ninguna reacción adversa debido a la medicación. Ya que varios de los efectos adversos pueden ser reacciones idiosincráticas.

En el estudio prospectivo que se realizó en la India titulado “Utilización de fármacos antiepilépticos y sus efectos adversos, en un hospital universitario”, durante un periodo de 8 meses que incluyó a 278 pacientes de los 7 meses de edad hasta los 70 años con el diagnóstico de epilepsia; se encontró que el principal efecto adverso fue la somnolencia asociada principalmente a fenitoína y carbamazepina. En contraste, en nuestro estudio se incluyeron únicamente pacientes pediátricos y el principal efecto adverso fue la somnolencia asociada a ácido valproico. Por lo que en ambos estudios encontramos que el efecto adverso principal fue la somnolencia debida a fármacos antiepilépticos de primera generación (ácido valproico, fenitoína y carbamazepina).

Pero a pesar de presentarse la somnolencia en 44 pacientes de los cuales el 63.3% se encontró asociado a ácido valproico, continuará siendo un fármaco de primera generación porque permite a los pacientes un control adecuado de la epilepsia.

## **CONCLUSIONES**

Los resultados encontrados fueron que los 5 efectos adversos más frecuentes secundarios a fármacos antiepilépticos son: 1. somnolencia, 2. irritabilidad, 3. dolor abdominal, 4. aumento del apetito y 5. pérdida del apetito.

El medicamento que mayores efectos adversos ocasiono fue el ácido valproico, seguido de fenitoína, lamotrigina y topiramato.

**CRONOGRAMA:**

Actividad.	Mayo a Junio 2014	Junio 2014	Julio 2014	Agosto 2014
Recolección de la información bibliográfica	xxx			
Elaboración del protocolo de investigación	xxx	xxx		
Registro del protocolo en el Sirelcis		xxx	xxx	
Aprobación del protocolo de investigación		xxx	xxx	
Recolección de la información		xxx	xxx	xxx
Análisis de resultados				xxx
Impresión de la tesis				xxx

ANEXO 1

**Carta de consentimiento informado.**

Nombre del paciente:

Afiliación:

Edad:

Nombre del informante:

Por este medio me han invitado a participar en el protocolo titulado: Identificar efectos adversos de antiepilépticos en niños de la UMAE HG “GGG” CMN La Raza, en la consulta externa de neurología pediátrica mediante la aplicación del cuestionario efectos adversos de antiepilépticos.

El objetivo del estudio es “identificar los efectos adversos con ácido valproico, carbamazepina, fenitoína, lamotrigina, topiramato, vigabatrina, levetiracetam y fenobarbital”. Por tal motivo, la participación del estudio consistirá en responder un cuestionario que permita identificar los efectos adversos que los fármacos antiepilépticos haya presentado mi hijo (a).

También se me ha manifestado que no se identificará al paciente en las presentaciones o publicaciones que deriven del estudio y que los datos personales serán utilizados de forma confidencial.

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo por parte del Dr. Exael Ulises Sánchez Dehesa (investigador)

En México DF a los    del mes    del 2014

Dr. Exael Ulises Sánchez Dehesa

Nombre y firma del

Solicitante del consentimiento informado

Participante (padre o tutor)

Nombre y firma

Nombre y firma

Relación con el paciente

Relación con el paciente

Dirección del testigo

Dirección del testigo

En caso de duda o aclaración sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4 piso Bloque B de la Unidad de Congreso, Colonia Doctores México, DF; CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, correo electrónico: [comisión.etica@imss.gob.mx](mailto:comisión.etica@imss.gob.mx)

ANEXO 2. Cuestionario de efectos adversos de antiepilépticos.

Nombre del paciente:

No afiliación

Edad:

Peso:

Diagnóstico:

Antiepiléptico:

Dosis:

Informante:

	SI	NO
Aumento del apetito		
Pérdida del apetito		
Caída de cabello		
Lesiones piel		
Irritabilidad		
Somnolencia		
Dolor abdominal		
Nauseas		
Vomito		
Diarrea		
Constipación		
Visión borrosa		
Cefalea		
Alteraciones en la marcha		
Dismetría		
Disartria		
Calambres		
IVRA		
TOS		
Presencia de petequias		
Sangrado de encías		
Vello facial		
Aumento de peso		
Pérdida de peso		
Otras		

## **BIBLIOGRAFIA:**

- 1) Shobhana Martur, Sumana Sen, L Ramesh, Satish Kurmar. Utilization pattern of antiepileptic drug and their adverse effect, in a teaching hospital. Vol. 3 (issue 1), 2010 (January-March).
- 2) David W. Loring PhD, Kimford J.Meador. Cognitive side effects of antiepileptic drugs in children, *neurology* 2004; 62:827-877.
- 3) Oliver L. Hung, Richard D. Shih. Antiepileptic drugs: the old and the new.2011.
- 4) Saima Kayani, Deepa Sirsi. Tolerability of newer antiepileptic drugs in children and adolescents. *Journal of central Nervous System Disease* 2012;4 51-63.
- 5) Karl O. Nakken. Adverse metabolic of antiepileptic drug treatment. 2011. 83-93.
- 6) Patrick Kwan, Martin J. Broide. Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on? 2000; 9: 464-468.
- 7) Abbashar Hussein, Amira Abdulgail, Faroug Omer, Hassan Eltoum, Ahmed Hamad, Omer El-Adil, Bedraldin Mubarak, Mohmad Malkaldar, Iway Idris, Yasin Alwidaa, Esam Mahmoud. Correlation between serum levels of antiepileptic drugs and their side effects 2010; 25 17-21.
- 8) Thorsten Gerstnen, Büsing, Nellie Bell, Elke Loging, Johannes –Martin Kasper, Wolfgang Klostermann, Burkhard Hebing, Folker Hanefeld, Ulrich Eckeld, Reiner Hoffman. Valproic acid –induced pancreatitis: 16 new case and a review of the literature 2008. 52-58.
- 9) Filippo Donati, Giuseppe Gobbi, Jaume Campistol, Guenter Rapatz, Maja Daehler, Yvonne Sturme, Albert P. Aldenkamp. The cognitive effects of oxcarbazepine versus carbamazepina or valproate in newly diagnosed children with partial seizures 2007. 670-680.
- 10) Faruk Incecik, M. Ozlem Hergüener, Sakir Altumbasak. Hypohidrosis and hypertermia during topiramato treatmt in children. *The Turkish Journal of pediatric* 2012; 54: 515-518.
- 11) Reinhard Werth, Gereon Schädler. Visual field loss in young children and mentally handicapped adolescents receiving vigabatrina. *IOVS* July 2006, Vol 47, No 7; 3029-3035.
- 12) Elizabeth J. Donner, O Carter Snead. New Generation Anticonvulsants for the treatment of epilepsy in children. *The American Society for experimental neurotherapeutics* April 2006, Vol 3; 170-180.
- 13) José Luis Hernández Fernandez. Tratamiento antiepiléptico vigilancia y controles. *Asociación Española* 2008. 52-58.
- 14) Jaime Serrano Martin. Aspectos epidemiológicos de la epilepsia en un Hospital General de segundo nivel. *Plasticidad y restauración neurológica*. 2004, Vol3; 39-44.

15) Carlos Acevedo, Claudio Miranda, Manuel Campos, Roberto Carballo, Arturo Carpio, Lilian Cuadra, Alejandro de Marinis, Jaime Fandiño, Jorge Forster, Delfina Fuentes, Salvador González, Juvenal Gutiérrez, Toma Mesa, Cayetano Napolitano, Lilia Núñez Orosco, Francisco Rubio . Informe sobre la epilepsia en Latinoamérica. Liga Internacional contra la epilepsia, Buró Internacional de epilepsia y Organización Mundial de la Salud. 2008. 1-92.

16) Carol K. Taketomo, Jane H. Hodding, Donna. Manual de prescripción pediátrica y neonatal. 18ª edición. 2012.

17) Laurence L. Bruton, Jhon S. Lazo, Keith L.Parker. Goodman and Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica, 11a edición, 2007.