



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

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

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS  
TRABAJADORES DEL ESTADO  
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"**

**"EVALUACION DE ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS Y DE LA  
FUNCIÓN HEPÁTICA SECUNDARIAS AL USO DE VALPROATO EN  
PACIENTES CON EPILEPSIA"**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN  
NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA**

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

**DR. MARTÍN ROBERTO VILLAGOMEZ VAZQUEZ**

**DIRECTOR Y ASESOR DE TESIS:**

**DR. JUVENAL GUTÉRREZ MOCTEZUMA**

**CIUDAD DE MÉXICO. 2016**





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.

---

**DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLIS**  
**SUBDIRECCIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**

---

**DR. JUVENAL GUTIÉRREZ MOCTEZUMA**  
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO Y ASESOR DE TESIS**

---

**DR. MARTÍN ROBERTO VILLAGÓMEZ VÁZQUEZ**  
**TESISTA**

## **INDICE**

<b>INTRODUCCION</b>	<b>6</b>
<b>PLANTEAMIENTO DELPROBLEMA</b>	<b>28</b>
<b>JUSTIFICACION</b>	<b>29</b>
<b>PREGUNTA DE INVESTIGACION</b>	<b>31</b>
<b>HIPOTESIS</b>	<b>31</b>
<b>OBJETIVO GENERAL</b>	<b>31</b>
<b>OBJETIVOS ESPECIFICOS</b>	<b>31</b>
<b>DISEÑO</b>	<b>32</b>
<b>UNIVERSO</b>	<b>32</b>
<b>MUESTRA</b>	<b>32</b>
<b>MATERIAL Y METODOS</b>	<b>33</b>
<b>CRITERIOS DE INCLUSION</b>	<b>35</b>
<b>CRITERIOS DE EXCLUSION</b>	<b>35</b>
<b>CRITERIOS DE ELIMINACION</b>	<b>35</b>
<b>DESCRIPCION OPERACIONAL DE VARIABLES</b>	<b>36</b>
<b>ANALISIS ESTADISTICO</b>	<b>40</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>40</b>
<b>DISCUSION</b>	<b>46</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>48</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>50</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>57</b>

## ABREVIATURAS

- AST: Aspartato aminotransferasa
- ALT: Alanin aminotransferasa
- PAL: Fosfatasa alcalina
- LICE: Liga Internacional contra la Epilepsia
- EEG: Electroencefalograma
- MELAS: Encefalopatía epiléptica con acidosis láctica y eventos cerebrovasculares
- MEMSA: Síndrome de epilepsia mioclónica, miopatía y ataxia sensorial
- MERRF: Síndrome de epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas
- FAE: Fármaco antiepiléptico
- FAEs: Fármaco antiepilépticos
- GABA: ácido gamma aminobutirérgico
- VPA: Ácido valproico
- CBZ: Carbamacepina
- TPM: Topiramato
- LTG: Lamotrigina
- PHT: Fenitoína
- FB: Fenobarbital
- RAM: Reacciones Adversas a medicamentos

## INTRODUCCION

El ácido valproico (VPA) es un fármaco antiepiléptico muy utilizado (FAE) que es altamente eficaz tanto en adultos y niños. Es uno de la primera línea de fármacos para el tratamiento de la epilepsia. Fue utilizado por primera vez en Europa en 1968 y en los EE.UU. en 1978. Los efectos adversos más frecuentes incluyen somnolencia, ganancia de peso, fatiga. Las reacciones adversas más graves son hepatotoxicidad y pancreatitis, las cuales puede ser fatales. Los primeros informes de casos de hepatotoxicidad después del uso de ácido valproico se remontan a finales de los años setenta.

En 1987, se realizó por Dreifuss una revisión exhaustiva de 37 casos de hepatotoxicidad fatal en EE.UU en pacientes que recibieron ácido valproico entre 1978 y 1984. Esta revisión integral por Dreifuss identificó tres principales factores de riesgo, siendo la principal su uso en menores de tres años o con politerapia así como pacientes con signos de retraso en el desarrollo. Un año más tarde, Scheffner describió la muerte de 16 niños en Alemania, once de estos niños tenían politerapia y 11 tenían retraso en el desarrollo. Sólo dos de los 16 niños, eran menores de tres años. En 1989 Dreifuss describió una reducción significativa en la mortalidad asociada a ácido valproico al ser usado como monoterapia<sup>1</sup>.

El ácido valproico (VPA) (ácido 2-n-propilpentanoico) es un fármaco antiepiléptico (FAE) utilizado que se emplea para el tratamiento de muchos tipos de convulsiones<sup>2</sup>. Su mecanismo de acción consiste en un aumento de la

neurotransmisión mediada por el ácido gamma aminobutirérgico e inhibición de la mediada por glutamato<sup>3</sup>. Es uno de los fármacos antiepilépticos (FAEs) más ampliamente utilizado en diferentes regiones del mundo, y se puede administrar ya sea como monoterapia o como parte de los regímenes de politerapia que comprende el empleo de varios antiepilépticos. FAEs prescritos junto con VPA en politerapia incluyen Carbamacepina (CBZ), topiramato (TPM), fenitoína (PHT) y lamotrigina (LTG)<sup>4,5</sup>.

El VPA también se puede utilizar para tratar la manía en pacientes bipolares, solo o en combinación con otros antipsicóticos<sup>3,6-9</sup>. Otras afecciones tratadas con VPA incluyen arrebatos de agresividad en los niños con déficit de atención e hiperactividad, corea, y ciertos trastornos que afectan al pensamiento, el aprendizaje y la comprensión<sup>2</sup>. VPA también se puede utilizar como tratamiento o profilaxis de la migraña<sup>8,10</sup>. Recientemente ha sido empleado solo o en combinación con otros fármacos anti-tumorales en el tratamiento de varios tipos de cáncer<sup>12</sup>. También ha mostrado efecto neuroprotector en los pacientes con Alzheimer<sup>13</sup>.

El uso de VPA puede ser limitado por cualquiera de las siguientes razones: pérdida o falta de eficacia o reacciones adversas a medicamentos (RAM). El Instituto Nacional de Salud advierte sobre el riesgo de daño grave o potencialmente mortal para el hígado y el páncreas. Los síntomas más comunes de toxicidad de VPA incluyen anorexia, náuseas, vómitos y en última instancia, somnolencia, a menudo acompañado por un aumento de convulsiones. La

ictericia, trastornos de la coagulación y coma se pueden desarrollar. Puede haber ascitis e hipoglucemia. Otras reacciones adversas asociadas con VPA uso incluyen somnolencia, mareos, dolor de cabeza, diarrea, estreñimiento, epigastralgia, aumento en el apetito, aumento de peso, dolor de espalda, agitación, cambios de humor, pensamiento anormal, pérdida de memoria, temblor incontrolable, pérdida de coordinación, movimientos incontrolados de los ojos, visión borrosa o doble, zumbido en los oídos, congestión o secreción nasal, dolor de garganta y pérdida de cabello. Otras RAM severas son hemorragias, equimosis, fiebre, ampollas o erupciones, picazón, urticaria, confusión, dificultad para respirar o tragar, inflamación de los ganglios, debilidad en las articulaciones, depresión y pensamientos suicidas.

La distinción entre los efectos adversos que son no idiosincrásicos o relacionados con la dosis y los que son idiosincrásicos no es fácil en el caso del ácido valproico. Algunas reacciones son de hecho bastante previsible y relacionada con la dosis, tales como temblor o trombocitopenia. Sin embargo, un número de eventos adversos que aparecen ser idiosincrásicos, ya que sólo se producen en una pequeña fracción de los pacientes, tienen más probabilidades de ocurrir con dosis altas o niveles de fármaco en suero elevados, como ciertos casos de confusión o estupor, y los defectos del tubo neural. La pancreatitis es también muy rara, pero su ocurrencia no se ha encontrado que se relacione con niveles de ácido valproico elevados. Finalmente, ciertos efectos secundarios tales como cambios en el cabello y el aumento de peso, que son demasiado comunes

para ser considerados idiosincrásico, nunca se ha podido demostrar claramente si se relacionan con la dosis.

### **Alteraciones hepáticas.**

A nivel hepático se han reportado tres síndromes de hepatotoxicidad los cuales incluyen Insuficiencia hepática crónica que lleva a encefalopatía hepática, seguido por hiperamonemia con poca o ninguna evidencia de daño hepático, Síndrome Reye-like que es poco frecuente pero potencialmente letal <sup>14</sup> y por último se reportan alteraciones histológicas que incluyen esteatosis microvesicular y macrovesicular, necrosis hepatocelular, colestasis, o elevaciones séricas de aminotransferasas<sup>14,15</sup>, lo que representa el tipo más común de hepatotoxicidad por VPA. Neuman et al. ha demostrado in vitro que el metabolito del VPA ácido 4-eno-valproico es más tóxico que el fármaco original.

La incidencia de insuficiencia hepática se estima en por debajo de 0,02%, esta tasa es mayor en lactantes menores a 2 años de edad. La incidencia más alta de hepatotoxicidad se observa en recién nacidos tratados con inductores hepáticos tales como el fenobarbital y la fenitoína asociados a VPA <sup>16</sup>. Se cree que la hepatotoxicidad es un reacción idiosincrásica la cuál esta mediada por la inhibición de la vía de  $\beta$ -oxidación mitocondrial, lo que da lugar a esteatosis microvesicular, o bien efectos metabólicos endocrinos que promueven el aumento de peso y la resistencia a la insulina llevando esteato-hepatitis macrovesicular <sup>16</sup>. Errores metabólicos genéticos y congénitos que involucran la oxidación

mitocondrial de ácidos grasos o de la cadena de transporte de electrones pueden contribuir a hepatotoxicidad por VPA <sup>17</sup>. Como la mayoría de los pacientes están tomando otros anticonvulsivos, el papel del VPA per se en estas lesiones sigue siendo poco claro. Es posible que los efectos necrogénicos de otros fármacos o su capacidad de alterar el metabolismo de VPA de lugar a metabolitos tóxicos <sup>14</sup>.

VPA fue uno de los FAE con más probabilidades de causar hepatotoxicidad según lo reportado por VigiBase. Se reporta que la incidencia de hepatotoxicidad disminuye con el aumento de la edad<sup>18</sup>, las elevaciones leves de aminotransferasas fueron el tipo más común de RAMs. En un ensayo clínico prospectivo abierto la hepatotoxicidad fue más predominante en los pacientes que recibieron dosis más altas de VPA<sup>19</sup>. Curiosamente, las personas expuestas a grandes dosis de VPA también fueron expuestas a grandes dosis de otros FAEs, mientras que los niveles de VPA se mantuvieron dentro del rango terapéutico<sup>20</sup>.

En estudios retrospectivos, Dreifuss et al. (1987) identificó como factores de riesgo para falla hepática fulminante por VPA, edad temprana (<2 años), tratamiento concomitante con otros FAEs, como fenitoína, carbamacepina, o fenobarbital (Duarte et al., 1993). Un aumento del riesgo es también probable en los pacientes comedificados con topiramato (Hamer et al, 2000;.. Longin et al., 2002; Latour et al,2004) <sup>21</sup>.

Los niveles de séricos de Aspartato aminotransferasa (AST) y Alanin aminotransferasa (ALT) están sólo ligeramente elevados en la mayoría de los

pacientes. En sólo el 15% de los casos estos valores se elevan 25 veces (1.000 UI). Los niveles de fosfatasa alcalina (PAL) se elevan menos de 3 veces mayor. El tiempo de protrombina se prolonga significativamente en casi todos los pacientes, y puede aumentar hasta 3 veces más de lo normal. Los niveles de bilirrubina pueden ir desde valores normales hasta valores tan altos como 36 mg / dL<sup>14</sup>.

En un paciente con Glioblastoma tratado con VPA para profilaxis de epilepsias se reportó Hepatitis Colestásica aguda con insuficiencia hepática, presentando elevación de ALT, AST, fosfatasa alcalina,  $\gamma$ -glutamyl transpeptidasa ( $\gamma$ -GTP) y bilirrubina total, así como amilasa y lipasa<sup>22</sup>. Los casos mortales de insuficiencia hepática inducida por VPA-son numerosos<sup>23-27</sup>, sin embargo mejores métodos de diagnóstico y prevención han sido fundamentales para la disminución de la incidencia de hepatotoxicidad grave. Existe alta incidencia de signos ecográficos de la enfermedad de hígado graso y esteatosis en pacientes que reciben VPA<sup>28</sup>.

### **Alteraciones hematológicas**

El VPA puede afectar factores tanto procoagulantes como anticoagulantes. En monoterapia es un factor de riesgo para hipocoagulación y complicaciones hemorrágicas, las cuales se desarrollan después de tratamiento a largo plazo<sup>29</sup>. En niños con epilepsia de recién diagnóstico la exposición a corto plazo reportó disminución de los niveles de factor VII y VIII, factor de von Willebrand, proteína C, fibrinógeno, y del nivel de plaquetas<sup>30</sup>. Otros trastornos hematológicos reportados

después de la exposición a VPA incluyen anemia, neutropenia, trombocitopenia y leucopenia. La trombocitopenia se relaciona con la dosis y es el efecto adverso hematológico más común que se resuelve con la reducción de la dosis. Por lo tanto, la monitorización del recuento de plaquetas es esencial durante la terapia con valproato.

### **Niveles en séricos**

El seguimiento de los niveles séricos de ácido valproico es una práctica común, pero es de valor limitado. Una razón es que hay una considerable fluctuación en los niveles de ácido valproico en un período de 24 h debido a su vida media corta de, y la reproducibilidad de los niveles en suero en un paciente se ha demostrado que es relativamente pobre. Otra razón es que parece que hay una pobre correlación entre los niveles de ácido valproico en suero en un momento dado y su efecto clínico al mismo tiempo, ya que los efectos farmacodinámicos pueden retrasarse significativamente detrás de la concentración del fármaco en suero. El rango de referencia general de los niveles séricos de ácido valproico es de 50-100 mg / L (350-700 mol / L). Sin embargo, niveles de hasta de 150 mg / L puede ser necesario y bien tolerado en algunos pacientes. Los niveles de ácido valproico en resultan valiosos en casos seleccionados, en especial durante el tratamiento combinado con inductores enzimáticos<sup>53</sup>.

### **Dosis terapéutica.**

La dosis inicial recomendada de ácido valproico es de aproximadamente 15 mg / kg / día en niños o 400-500 mg / día en adultos. Esto puede ir en aumento, según se necesite y según la tolerancia, por 250-500 mg / día (o 5-10 mg / kg / día en niños) a intervalos apropiados.

La dosis óptima está en función del tipo de crisis del paciente ya sea síndrómica, idiopática o generalizada, en monoterapia se recomienda dosis entre 10 y 20 mg / kg lo que lleva a un control completo. Las dosis más altas en miligramos por kilogramo al día a se requieren en los niños así como en pacientes que también están tomando inductores enzimáticos (PHT, FB; o CBZ), requiriendo dosis de 30-60 mg / kg / día (en niños incluso hasta 100 mg / kg / día).

Cuando se inicia la terapia con ácido valproico, es común determinar los niveles séricos, las enzimas hepáticas y un conteo sanguíneo completo para monitorizar las plaquetas tomando un estudio basal, posteriormente 1-3 meses después del inicio y cada 6 meses después de esto si los resultados son normales.

El Diccionario de Epilepsia de la Organización Mundial de la Salud, define la Epilepsia "como un trastorno cerebral crónico, de diferentes etiologías, caracterizado por recurrentes crisis epilépticas debidas a una descarga excesiva de las neuronas cerebrales". Según la Liga Internacional contra la Epilepsia (LICE) la define como "una condición caracterizada por recurrentes crisis epilépticas (dos o más), no provocadas por alguna causa inmediata identificada" y define crisis

epiléptica como "una manifestación clínica que resulta de una descarga anormal y excesiva de un grupo de neuronas".

### **Epidemiología.**

La epilepsia es un desorden neurológico común. Es un problema de salud, que afecta a cerca del 4% de los individuos durante su vida. Se estima que la epilepsia se presenta aproximadamente en 50 millones de personas alrededor del mundo y en México existen 2 millones de personas epilépticas en las que predomina la edad pediátrica.

### **Incidencia**

La incidencia de la epilepsia es claramente más alta en la primera año de vida (Olafsson et al., 2005) con descensos durante toda la infancia y la adolescencia. La tasa de incidencia acumulada de epilepsia a la edad de 15 años es de alrededor de 0.8% (Hauser et al., 1993). Las mutaciones ligadas al cromosoma X ARX han sido implicados en una forma de espasmos infantiles que afectan solo a los niños (Guerrini et al., 2007). Por otro lado, las niñas son más comúnmente diagnosticadas con epilepsia de ausencia infantil.

Existe alguna evidencia de que la incidencia de convulsiones y epilepsia ha tendido a disminuir con el tiempo (Hauser et al., 1993; Sidenvall et al., 1993). Esto puede ser el resultado de un diagnóstico más precisa debido a los grandes avances en los métodos de diagnóstico y tratamiento, la mejora en cuidado

prenatal, y disminuciones en la exposición de los niños a factores que aumentan el riesgo de convulsiones.

## **Prevalencia**

La prevalencia media en los países desarrollados es de entre 3,5 y 5 por cada 1.000 niños. Algunas tasas más altas se registraron en Finlandia (Sillanpaa, 2000) y en los EE.UU. durante la década de 1970 (Baumann et al., 1977, 1978).

Las tasas de prevalencia tienden a ser ligeramente superior en los varones que en las niñas (Cowan et al., 1989). Consistente con la disminución de las tasas de incidencia, las tasas de prevalencia tienden a disminuir con el tiempo. Este ha sido claramente reportado en el estudio de Rochester, de 1940 a 1980, en niños menores de 10 años. Sin embargo, un aumento en la prevalencia de los adolescentes entre 10 y 14 años se ha señalado en este mismo periodo.

En estudios poblacionales se ha reportado una prevalencia que varía de 2.7 a más de 40 por 1,000 habitantes. Estudios a gran escala en poblaciones en desarrollo han reportado una prevalencia para epilepsia de alrededor o debajo de 10 por 1,000 habitantes. La incidencia anual reportada varía entre 40 y 70 por 100,000 habitantes. En poblaciones en desarrollo las cifras de incidencia son altas, por arriba de 100, mientras que en países desarrollados varía entre 40 y 70 por 100,000 habitantes.

## **Terminología.**

Los términos utilizados para describir y agrupar las causas de la epilepsia se presentaron formalmente en el informe de clasificación de 1989 de la LICE. El término Idiopática (formalmente primaria) se utiliza para designar una causa genética en la que las convulsiones son la única manifestación del trastorno. El término ha sido en general equiparado con la idea de que la epilepsia es benigna. Sintomático (formalmente secundaria) se ha utilizado para decir que la epilepsia es secundaria a otra enfermedad, ya sea adquirida o genética. Muchas causas sintomáticas implican lesiones cerebrales estructurales, por ejemplo, los accidentes cerebrovasculares, tumores, hamartomas y malformaciones, aunque algunos no lo hacen, por ejemplo, el síndrome de Rett, deficiencia de GLUT-1). El término "criptogénica" ha sido, por razones poco claras, utilizado en el documento de 1989 en el sentido de "probablemente sintomático." Por el contrario, en el informe de la Comisión de 1993, fue más neutral se define como "desconocido". Así epilepsia criptogénica es la epilepsia en la que ninguna causa o presunta causa se ha identificado. Estos términos se han utilizado con éxito en varios estudios epidemiológicos así como para fines clínicos

La denominación de síndrome se ha aplicado libremente para la epilepsia; sin embargo, realmente tiene un significado muy específico: un trastorno electroclínico caracterizado por una constelación características clínicas como la edad de inicio de síntomas, tipos de convulsiones, características del

Electroencefalograma (EEG), causas subyacentes específicas, y a menudo con una respuesta característica a la medicación y el pronóstico.

## **Clasificación**

Varios estudios epidemiológicos han informado la distribución de convulsiones y/o síndromes de acuerdo con la Clasificación de la ILAE de síndromes y convulsiones. Se ha encontrado que las convulsiones focales tienden a ser ligeramente más frecuente que las convulsiones generalizadas aunque esta distribución varía con la edad.

El porcentaje de las epilepsias idiopáticas en algunos estudios de cohortes oscila entre 30% (Berg et al., 1999b) a 49% (. Callenbach et al, 2001; Freitag et al., 2001). La Epilepsia con puntas centro-temporales es uno de los síndromes epilépticos más común en la infancia que representan 9,6% (Berg et al., 1999b) a 22% (Freitag et al.2001) de la epilepsia de inicio infantil. La incidencia de este síndrome se estima en 10/100 000 niños por año (Astradsson et al., 1998). La incidencia de la epilepsia de ausencia infantil se ha informado entr un intervalo de 0,7 al 8 por 100 000 y la prevalencia desde 0,1 hasta 0,7 por 1.000 personas; su frecuencia en una cohorte se informó como 12% (Berg et al., 1999a). La incidencia de la Epilepsia Mioclónica Juvenil (JME) se ha estimado en alrededor de 1/100 000 personas; la prevalencia varía desde 0,1 a 0,2 por 1000 y su frecuencia en grandes cohortes es estimado en el rango del 5 al 10% (Jallon y Latour, 2005). Los espasmos infantiles son relativamente poco frecuentes, con una incidencia de

2 a 4,5 por 10 000 nacidos vivos por año (Trevathan et al., 1999; Cowan, 2002). El síndrome de Lennox-Gastaut es aún más raro ya que la incidencia se ha estimado en alrededor de 1-2 por 100 000 y la prevalencia 1,3-2,6 por 100 000 (Cowan, 2002).

La epilepsia puede ser clasificada de acuerdo a un número diferente de criterios, incluyendo severidad, tipo de crisis, etiología, localización anatómica, edad de inicio o hallazgos del Electroencefalograma. La mayoría de las clasificaciones usadas en el pasado se basaron en uno o más de estos criterios y fueron completamente arbitrarias, reflejando el limitado entendimiento de la fisiopatología de la epilepsia. En la actualidad la clasificación de las crisis más aceptada es la que se muestra en la tabla 1 que clasifica a las crisis de acuerdo a si su inicio es focal (parcial) o generalizado.

**Tabla 1**

---

**Clasificación de las Crisis.**

**Crisis parciales**

**Crisis parciales simples**

**Con signos motores**

**Con alucinaciones somatosensoriales o sensoriales**

**Con signos y síntomas autonómicos**

**Con síntomas psíquicos**

**Crisis parciales complejas**

**De inicio como crisis parcial simple seguida de alteración de la conciencia**

**Con trastorno de conciencia desde el inicio**

**Crisis parciales con generalización secundaria**

**Crisis parciales simples que se generalizan**

**Crisis parciales complejas que se generalizan**

**Crisis parciales simples que evolucionan a complejas y se generalizan**

**Crisis Generalizadas**

**Ausencias**

**Típicas**

**Atípicas**

**Mioclónicas**

**Clónicas**

**Tónicas**

**Tónico-Clónicas**

**Atónicas**

**Crisis no clasificables**

De la Comisión clasificación y Terminología de La Liga Internacional contra la Epilepsia 1982;22:489-501.

**Crisis parciales.**

La epilepsia de tipo parcial es el desorden más común en los pacientes epilépticos. Cerca del 60% de los pacientes con epilepsia refractaria sufren de crisis parciales. La relativa intratabilidad biológica de las epilepsias parciales (crisis refractarias) ha sido comprobada. Las crisis parciales son de inicio focal, donde la

región epileptogénica se localiza en una zona restringida de la corteza cerebral, posteriormente se disemina involucrando otras zonas de la misma. El comportamiento de la crisis refleja la región de la corteza en la cual la crisis se genera o se disemina. Las crisis parciales pueden ser simples, complejas o generalizadas secundariamente.

La crisis parciales son generalmente las más difíciles de controlar, nuevos agentes para el tratamiento y la seguridad a largo plazo, de este tipo de epilepsia, se ha convertido en una significativa necesidad médica.

### **Tratamiento farmacológico.**

El tratamiento para epilepsia se dirige al control de los síntomas, esto es, la supresión de las crisis por administración a largo plazo de medicamentos antiepilépticos.

En la práctica los pacientes deben ser tratados con un solo fármaco cuando es posible y recibir la máxima dosis tolerada antes de sustituirlo. La monoterapia es asociada con menor toxicidad a altos niveles de fármaco y con un mejor cumplimiento que en el tratamiento combinado. El tratamiento puede ser cambiado a otro fármaco si las crisis permanecen sin control o si el paciente tiene una reacción idiosincrática o eventos adversos intolerables. Una combinación de fármacos es usada en pacientes en quienes la epilepsia permanece sin control. La adición de un segundo medicamento antiepiléptico se asocia con un control

completo de las crisis en solo 11 a 13% de pacientes y el desarrollo de toxicidad de medicamentos antiepilépticos en un 90%.

Los Neurólogos pueden elegir de entre 20 diferentes medicamentos incluyendo fármacos como fenitoína, carbamacepina, fenobarbital y ácido valproico (fármacos de primera generación) y fármacos como lamotrigina, vigabatrina, tiagabina, topiramato, gabapentina y levetiracetam (fármacos de segunda generación). A pesar de esto el problema de crisis intratables o de difícil control no ha cambiado en un grado significativo por la introducción de nuevos antiepilépticos.

Además del problema de fármaco-resistencia a los antiepilépticos incluyendo los de segunda generación, los pacientes sufren de problemas de toxicidad particularmente efectos neurotóxicos y reacciones idiosincrásicas tales como erupciones (rash).

Nuevos medicamentos menos tóxicos y seguros para el manejo a largo plazo de epilepsia en pacientes con difícil control son una necesidad médica imperiosa.

Los medicamentos más usados como politerapia son carbamacepina, valproato vigabatrina, lamotrigina, topiramato, levetiracetam en pacientes con epilepsia refractaria y su uso tiende a incrementar con la severidad. Desafortunadamente muchos pacientes en quienes no obtienen un control de

crisis con carbamacepina o fenitoína medicamentos antiepilépticos no quedan libres de crisis con el uso de otros fármacos. Los fármacos con diferente mecanismo de acción y diferente perfil de efectos adversos se consideran apropiados para politerapia, pero sin potenciales interacciones farmacológicas o farmacodinámicas. Muchos pacientes con epilepsia parcial intratable quienes toman múltiples medicamentos han notado tener síntomas de toxicidad crónica como somnolencia, ataxia, temblor, diplopía entre otros. La toxicidad de medicamentos antiepilépticos puede ocurrir aún con niveles terapéuticos o subterapéuticos.

Las guías para el diagnóstico y tratamiento de la epilepsia refractaria recomiendan la referencia del paciente a un centro especializado en epilepsia cuando el tratamiento médico no es efectivo después de 2 años de probar apropiados antiepilépticos.

El tratamiento quirúrgico de la epilepsia con resección de tejido epileptogénico o neuroestimulación puede ser una alternativa si fallan los FAEs. Aunque muchos pacientes continúan en tratamiento con antiepilépticos después de la cirugía. La estimulación del nervio vago puede ser una alternativa de tratamiento para pacientes pobremente controlados con crisis medicamente refractarias y que sufren de efectos tóxicos a largo plazo por las altas dosis de los FAEs.

Las causas potenciales del pobre control de las crisis incluyen, la clasificación incorrecta, dosis subterapéutica, terapia inadecuada, la falta de apego terapéutico y el estilo de vida. En este sentido deben realizarse determinaciones de séricas de los FAES. El estrés, la privación del sueño, el ciclo menstrual (fase premenstrual y ovulatoria), las luces centelleantes y otros estimulantes sensoriales, el uso o privación de alcohol o y enfermedades concurrentes, particularmente las infecciosas son otros factores relacionados con el pobre control de crisis. El tratamiento exitoso de las crisis puede mejorar apreciablemente las funciones psicológicas, sociales y del comportamiento.

### **Otros factores adversos del Valproato de Magnesio.**

#### **Alteración mitocondrial.**

El VPA es generalmente considerado como el FAE con mayor potencial para inducir toxicidad mitocondrial por lo que está contraindicado en población con alteraciones mitocondriales<sup>31</sup>. Algunos de los trastornos mitocondriales asociados con epilepsia incluyen el síndrome de Alpers-Huttenlocher, Síndrome de Leigh; miopatía mitocondrial, síndrome de encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica y accidentes cerebrovasculares (MELAS), síndrome de epilepsia mioclónica, miopatía y ataxia sensorial (MEMSA) y síndrome de epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas (MERRF)<sup>32</sup>. Los eventos adversos asociados con el uso de VPA a nivel mitocondrial incluyen la inhibición de los complejos I y IV de la cadena respiratoria, alteración en la síntesis de trifosfato de adenosina (ATP),

secuestro de coenzima A, alteración en la organización estructural de la membrana mitocondrial interna, alteración de la fosforilación oxidativa, inhibición de la  $\beta$ -oxidación y de la fragmentación vacuolar <sup>33</sup>.

## **Encefalopatía hiperamonémica y síndrome de Reye-like**

### **Encefalopatía hiperamonémica**

Hiperamonemia se define como un trastorno metabólico caracterizado por un exceso de amoníaco en la sangre, es una de las causas que conduce al espectro de disfunción cerebral conocida como encefalopatía <sup>34</sup>. El tratamiento con VPA es un factor de riesgo para el desarrollo de hiperamonemia.

La encefalopatía hiperamonémica inducida por VPA es un efecto adverso grave caracterizado por letargia, vómitos, aumento de la frecuencia de convulsiones, déficits neurológicos focales, enlentecimiento cognitivo y niveles decrecientes de conciencia desde somnolencia hasta coma<sup>35</sup>. El mecanismo por el cual puede inducir esta alteración es por la acumulación de metabolitos tóxicos, disminuyendo la disponibilidad de N-acetilglutamato que a su vez inhibe la activación de la enzima mitocondrial enzima carbamoil fosfato sintetasa 1 bloqueando la primera etapa del ciclo de la urea<sup>36, 37</sup>.

Con el aumento de las dosis de VPA se observa aumento en los niveles de amonio sérico <sup>38</sup>. Una posible explicación para ello es que la carnitina está

implicada en el metabolismo del VPA, de manera que el agotamiento de carnitina se produce antes que la alteración del metabolismo del amoníaco tenga lugar. La deficiencia de carnitina, ya sea como una condición pre-existente o inducida por VPA está implicada en la patogénesis de la encefalopatía hiperamonémica <sup>39</sup>. VPA se ha propuesto que forma un éster con la carnitina la cual tiene una alta tasa de aclaramiento renal. VPA disminuye la carnitina total y los niveles de carnitina libre, lo que provoca deficiencias de carnitina. Carnitina es un co-factor esencial para el transporte de ácidos grasos de cadena larga a través de la membrana mitocondrial. Por lo tanto, la deficiencia de carnitina se asocia con una disminución de  $\beta$ -oxidación y con deficiencia de ATP. La suplementación con levo-carnitina (L-carnitina) ofrece efectos beneficiosos en pacientes con encefalopatía hiperamonémica inducida por VPA.

Se observan tasas altas de elevaciones asintomáticas de los niveles de amoníaco (media 79,4 mmol / L) durante el tratamiento prolongado (media 19,2 años) en comparación con el tratamiento corto (media 12,7 años) <sup>40</sup>.

### Síndrome Reye-like

Las características más comunes del síndrome de Reye-like son hiperamonemia y niveles elevados de enzimas hepáticas (principalmente AST y ALT) [124,126-129]. Otras manifestaciones incluyen acidosis e ictericia <sup>41</sup>

### **Síndrome de reacción de hipersensibilidad**

Las reacciones de hipersensibilidad (RHS) son raras e idiosincrásicas cuyo desarrollo es independiente a la dosis, tiempo y frecuencia de administración de VPA. Un verdadero síndrome de hipersensibilidad comprende la tríada de fiebre alta (hasta de 38 a 40 ° C), erupción de la piel y la participación de múltiples órganos especialmente hepatitis (niveles elevados de transaminasas más del límite superior de la normalidad) y nefritis (hematuria y / o nefritis). Linfadenopatía, trastorno hematológico y miocarditis o miositis también puede estar presente <sup>42</sup>.

Las manifestaciones cutáneas son generalmente exantemáticas, pero pueden incluir erupciones ampulosas como eritema multiforme. Manifestaciones cutáneas severas incluyen el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica <sup>42</sup>.

### **Alteraciones neurológicas.**

Trastornos neurológicos, conductuales, psiquiátricos fueron las RAM más comunes que llevaron a la interrupción del VPA en un ensayo clínico aleatorizado y controlado de epilepsia de ausencia infantil <sup>43</sup> Se reportan mareos, problemas de memoria, insomnio, temblor y nistagmo. El temblor también es un efecto adverso a largo plazo (> 6 meses). También se reportan depresión y manía <sup>44</sup>.

### **Alteraciones en otros órganos.**

La toxicidad renal, hipofosfatemia y la alteración en la densidad mineral ósea han sido reportados durante el tratamiento con VPA. Su uso durante el embarazo se asocia a malformación renal congénita<sup>45</sup>. Aunque es poco común, la disfunción renal puede manifestarse como disfunción tubular proximal (síndrome de Fanconi).<sup>45</sup>.

El tratamiento a largo plazo con VPA se asocia con una reducción de los niveles séricos de calcio, fósforo inorgánico y vitamina D en los adultos. Öner et al, reporta que el metabolismo óseo con el uso prolongado y a dosis elevadas genera osteopenia lo cual se observa con mayor frecuencia entre los  $4.6 \pm 2.4$  años, afectándose también los niveles de osteocalcina, por lo cual los pacientes con uso prolongado con valproato deben ser sometidos a evaluación de la densidad mineral ósea.

### **Alteraciones gastrointestinales**

Los síntomas gastrointestinales también son relativamente comunes en pacientes expuestos a VPA<sup>8, 32</sup>. Se reportan náuseas, estreñimiento, vómitos, disfagia, pirosis y diarrea. La pancreatitis manifestada por elevación de amilasa o lipasa pancreáticas, se presenta después del tratamiento tanto a corto plazo como a largo plazo, y generalmente desaparecen al suspender el VPA.<sup>46-48</sup>

## **Alteraciones endocrinas**

El aumento de peso y del índice de masa corporal se observa en pacientes tratados con VPA en monoterapia<sup>49</sup>. Hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina, hiperleptinemia y resistencia a la leptina, así como un aumento en los niveles de ácidos grasos de cadena larga libres se observan en los niños que sufren de aumento de peso como resultado de tratamiento de VPA <sup>49</sup>.

Tanto la epilepsia y los antiepilépticos se asocian con alteraciones endocrinas, en particular trastornos de la función del sistema reproductivo <sup>50</sup>. Los FAEs afectan el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal, principalmente las gonadotropinas masculinas, lo que resulta en pérdida de libido, impotencia e infertilidad <sup>51</sup> También se asocia al síndrome de ovario poliquístico, un trastorno endocrino común asociado a infertilidad oligo-ovulatoria.

Se propone este estudio para conocer cuáles son las alteraciones hepáticas y hematológicas que se presentan con mayor frecuencia en los pacientes con Epilepsia tratados en el servicio de Neurología Pediátrica en el CMN 20 de Noviembre.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La epilepsia en la población pediátrica es una entidad frecuente en la cual el tratamiento resulta ser difícil y en muchas ocasiones no se logra el control de la misma a pesar del uso de los antiepilépticos adecuados. Dentro del tratamiento de la epilepsia uno de los antiepilépticos que con más frecuencia se emplean es el valproato de magnesio. La literatura refiere que los efectos adversos más frecuentes observados con el valproato de magnesio son los hematológicos y hepáticos sin embargo no se conoce la frecuencia en nuestro Servicio de Neurología Pediátrica del CMN 20 de Noviembre.

## JUSTIFICACION

La epilepsia es un problema de salud pública nacional en donde cerca de 2 millones de persona cursan con ella siendo más frecuente en la edad pediátrica. La población pediátrica con Epilepsia que es atendida en el CMN 20 de Noviembre asciende a cerca de 550 pacientes, según el registro que se tiene en nuestra base de datos de pacientes con Epilepsia, aproximadamente un tercio de ellos son tratados mediante VPA.

El tratamiento de la Epilepsia pediátrica es un reto para el Neurólogo Pediatra debido a la existencia de comorbilidades, tales como alteraciones congénitas metabólicas, estructurales del sistema nervioso central, perinatales entre otras, que influyen en que no exista un adecuado control mediante el empleo de monoterapia lo que conduce a que se recurra a la politerapia. Por otra parte es en la edad pediátrica en donde se presentan la mayoría de los síndromes epilépticos tales como Síndrome de Otahara, Dravet, West, Lennox-Gastaut los cuales son clasificados de acuerdo a la LICE como Encefalopatías Epilépticas, en los que el control clínico de la crisis epilépticas es muy pobre ameritando el empleo de 2 o más FAEs.

Se cuentan con aproximadamente 20 FAES que se pueden elegir para el tratamiento de la Epilepsia, sin embargo solo algunos tienen indicación durante la edad pediátrica y otros presentan mayor riesgo de efectos adversos que el beneficio que ofrecen, además de que en México no se cuenta con todos ellos. El valproato un fármaco antiepiléptico que tiene amplio espectro en el tratamiento de la Epilepsia, además de que forma parte del cuadro básico de medicamentos del

ISSSTE, por lo que en la edad pediátrica es empleado con mayor frecuencia. Se conoce que el ácido que el ácido valproico puede llevar a efectos adversos relacionados con la dosis o no idiosincrásicos así como a reacciones idiosincrásicas no relacionadas con la dosis<sup>53</sup>. También se conoce que los efectos adversos más comunes y que se relacionan con la dosis así como con el empleo de politerapia son las alteraciones hematológicas y hepáticas respectivamente. Dentro de estas alteraciones las que se presentan a nivel hematológico con mayor frecuencia son la disminución en el conteo de plaquetas o trombocitopenia el cual tiene estrecha relación con las dosis ponderales elevadas o bien con niveles séricos supra terapéuticos. En lo que respecta a nivel hepático la literatura reporta que el riesgo de afección hepática aumenta con el empleo de politerapia encontrando una tasa de 1 en 600 para la edad de 3 años, 1 en 8000 entre los 3 a 10 años, 1 de cada 10 000 entre los 11 a 20 años, 1 en 31 000 entre 21 y 40 años y 1 de cada 107 000 por encima de la edad de 41 años. En monoterapia, el riesgo es mucho menor y ha sido estimado de entre 1 en 16 000 entre los 3-10 años y 1 en 230 000 entre los 21-40 años<sup>53</sup>.

De acuerdo a lo reportado por la literatura en lo que respecta a la presencia de efectos adversos a nivel hepático y hematológico, y que no existe reporte alguno sobre los mismos dentro de nuestro servicio, y dado que en la mayoría de nuestra población con epilepsia se emplea la politerapia es imperioso su conocimiento para establecer un marco de seguridad en lo que respecta a la dosis ponderal empleada ya sea cuando se utilice como monoterapia o politerapia y con ello prevenir la aparición de dichos efectos adversos.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACION**

- ¿Cuál es la frecuencia de alteraciones hematológicas y de función hepática en pacientes pediátricos con epilepsia que reciben tratamiento con valproato de magnesio atendidos en el CMN 20 de Noviembre por el Servicio de Neurología Pediátrica durante el período 2011-2013?

## **HIPOTESIS**

- Se trata de un estudio descriptivo por lo que no requiere la formulación de Hipótesis.

## **OBJETIVO GENERAL**

- Conocer la frecuencia de alteraciones hematológicas y de función hepática en pacientes pediátricos con epilepsia que reciben tratamiento con valproato de magnesio durante el período 2011-2013.

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- Conocer el número de pacientes pediátricos con epilepsia tratados con valproato de magnesio.
- Describir los datos demográficos (edad, sexo) de pacientes pediátricos con epilepsia tratados con valproato de magnesio.
- Identificar el tipo de epilepsia de pacientes pediátricos con epilepsia tratados con valproato de magnesio.
- Determinar el número de FAEs empleados en pacientes pediátricos con epilepsia tratados con valproato de magnesio.
- Conocer la dosis ponderal de valproato de magnesio que se asocia con más frecuencia a alteraciones hematológicas y de función hepática.

## **DISEÑO**

- Descriptivo, retrospectivo.

## **UNIVERSO**

- Pacientes pediátricos con epilepsia atendidos en el Servicio de Neurología Pediátrica del CMN 20 de Noviembre durante los años 2011-2013.

## **MUESTRA**

Muestra a conveniencia: pacientes pediátricos con epilepsia manejados con valproato de magnesio de enero 2011 a diciembre 2013. Pacientes pediátricos con epilepsia atendidos en el Servicio de Neurología Pediátrica del CMN 20 de Noviembre durante los años 2011-2013. Retrospectivo de enero 2011 a diciembre 2013. Se incluirán todos los pacientes pediátricos atendidos de enero del 2011 a diciembre 2013 con diagnóstico de epilepsia y manejados con valproato de magnesio, por lo tanto la muestra empleada será a conveniencia

## **MATERIAL Y METODOS**

Se realizó un análisis retrospectivo mediante la revisión de 550 expedientes de forma física y mediante el sistema SIAH, pertenecientes a pacientes con diagnóstico de Epilepsia tratados en el servicio de Neurología pediátrica del CMN 20 de noviembre entre el periodo comprendido de Enero de 2011 a Diciembre de 2013. De los 550 expedientes revisados solo 44 de ellos pertenecían a pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión los cuales fueron: pacientes pediátricos con epilepsia tratados en el CMN 20 de noviembre, de cualquier género, de edad entre 0 y 18 años, en tratamiento con valproato de magnesio como monoterapia y/o politerapia y que por lo menos tuvieran 3 meses de tratamiento con VPA. Los criterios de exclusión fueron: pacientes que cursaran con

alteraciones hematológicas o hepáticas previas al uso de valproato, pacientes con epilepsia y que está no fuera tratada con VPA y aquellos que recibieran tratamiento con VPA tuvieran menos de 3 meses de haberlo iniciado

Las variables que se analizaron fueron: de tipo de epilepsia (idiopática, criptogénica, sintomática, refractaria y otras), niveles séricos de valproato de magnesio medidos en mmol/L, dosis de VPA, tiempo de uso de VPA, número de FAES utilizados, uso de carbamazepina, así como los efectos adversos asociados a VPA a nivel hematológico y a nivel hepático siendo la trombocitopenia, anemia y neutropenia para las alteraciones hematológicas y alteraciones en las transaminasas (ALT y AST), bilirrubinas para las alteraciones hepáticas y otros efectos adversos entre los que se incluyeron: aumento de peso, aumento de apetito, caída de cabello y cefalea.

## **CRITERIOS DE INCLUSION**

- Pacientes pediátricos con epilepsia que sean tratados en el CMN 20 de Noviembre.
- Paciente de cualquier género, de edad entre 0 y 18 años
- Pacientes que se encuentren en tratamiento con valproato de magnesio como monoterapia y/o politerapia

- Pacientes que se encuentren en tratamiento con VPA por al menos 3 meses

#### **CRITERIOS DE EXCLUSION**

- Pacientes con alteraciones hematológicas o hepáticas previas al uso de valproato.
- Pacientes con epilepsia que no sean tratados con valproato de magnesio
- Pacientes en tratamiento con VPA menor a 3 meses

#### **CRITERIOS DE ELIMINACION**

- Pacientes que no cumplan con el 80% de los datos necesarios en el expediente físico o electrónico para realizar el estudio

## DESCRIPCION OPERACIONAL DE VARIABLES

### VARIABLES INDEPENDIENTES.

- **Tipo de epilepsia.** Nominal.
  - **Epilepsia:** Alteración cerebral caracterizada por la predisposición permanente para generar crisis y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales derivadas de esta condición.
  - **Epilepsia idiopática:** No hay causa subyacente excepto una posible predisposición hereditaria. Se define por un inicio dependiente de la edad, características clínicas y electrográficas y una supuesta etiología genética
  - **Epilepsia criptogénica o probablemente sintomática.** Es aquella que se supone deben ser sintomáticas aunque la etiología no se puede determinar con las técnicas de diagnóstico disponibles
  - **Epilepsia sintomática.** Es consecuencia de una lesión cerebral conocida y, por tanto, la exploración neurológica o las pruebas de imagen estructural suelen ser anormales
  - **Epilepsia refractaria.** Se empleara la definición de Berg y colaboradores: Fallo de 2 FAE, 1 crisis por mes durante un período de 18 meses

- **Dosis de VPA.** Dosis ponderal expresada en mg/kg/día. Cuantitativa numérica
- **Tiempo de uso.** Tiempo desde el inicio de la primera dosis expresado en meses a la actualidad. Cuantitativa numérica.
- **Nivel sérico.** Determinación sérica del valproato de Magnesio entre rango de 347-695 mmol/L. Cuantitativa numérica
- **Número de FAEs.** Número de FAEs empleado desde el inicio del tratamiento a la actualidad. Cuantitativa numérica discreta.

## VARIABLES DEPENDIENTES

- **Alteraciones hematológicas**
  - Trombocitopenia. Cifras de plaquetas debajo de 150 000
  - Neutropenia. Cifras de neutrófilos debajo de percentil 3 para la edad
  - Anemia. Cifras de hemoglobina debajo de percentila 3 para la edad.  
Cualitativa
- **Alteraciones hepáticas.**
  - Elevación de ALT. Niveles arriba de 49 U/L
  - Elevación de AST. Niveles arriba de 34 U/L
  - Elevación de bilirrubinas. Bilirrubina total arriba de 1.20 mg/dl, Bilirrubina indirecta arriba de 0.8 mg/dl, bilirrubina directa arriba de 0.2 mg/dl

- Cualitativa
- **Otros efectos adversos**
  - Aumento de peso. Aumento en Kilogramos a partir del primer registro al inicio del estudio
  - Aumento de apetito. Aumento en la necesidad de ingesta de alimentos fuera del horario acostumbrado
  - Caída de cabello. Referido como la pérdida de folículo piloso
  - Cefalea. Síntoma referido por el paciente como dolor de cabeza
  - Cualitativa

## **VARIABLES DEMOGRAFICAS**

- **Edad.** Número de años cumplidos desde la fecha de nacimiento a la hora de registro en el estudio. Cuantitativa numérica
- **Género.** Adjetivo descriptivo acerca del tipo de genitales internos y externos que posee un ser humano. Nominal
- **Peso.** Cifra expresada en kilogramos al momento de registro en el estudio. Cuantitativa. Numérica, continua

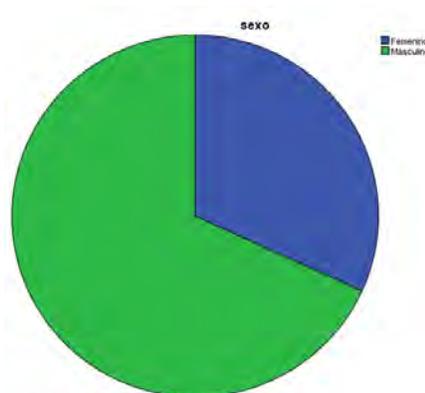
## ANALISIS ESTADISTICO

Para la estadística descriptiva se realizó tabla de frecuencias absolutas para las variables demográficas, así como medidas de tendencia central tal como media, también se describen medidas de dispersión como la desviación estándar, para las proporciones de las variables en estudio se representaron en gráficos.

Para la estadística inferencial se utilizaron pruebas no paramétricas debido al comportamiento anormal de la población en estudio. Para las variables nominales se utilizó prueba de Chi cuadrada y para las variables numéricas se utilizó U de Mann-Whitney o Kruskal Wallis dependiendo el número de grupos contrastados.

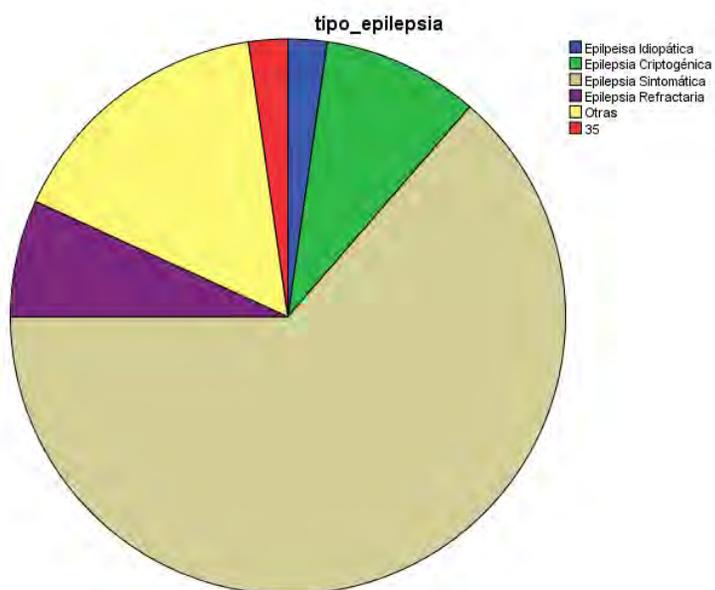
## RESULTADOS

De los 44 expedientes analizados pertenecientes a pacientes con Epilepsia tratados en el servicio de Neurología Pediátrica del CMN 20 de noviembre, 30 pertenecían a hombres (68,2%) y 14 a mujeres (31,8%)



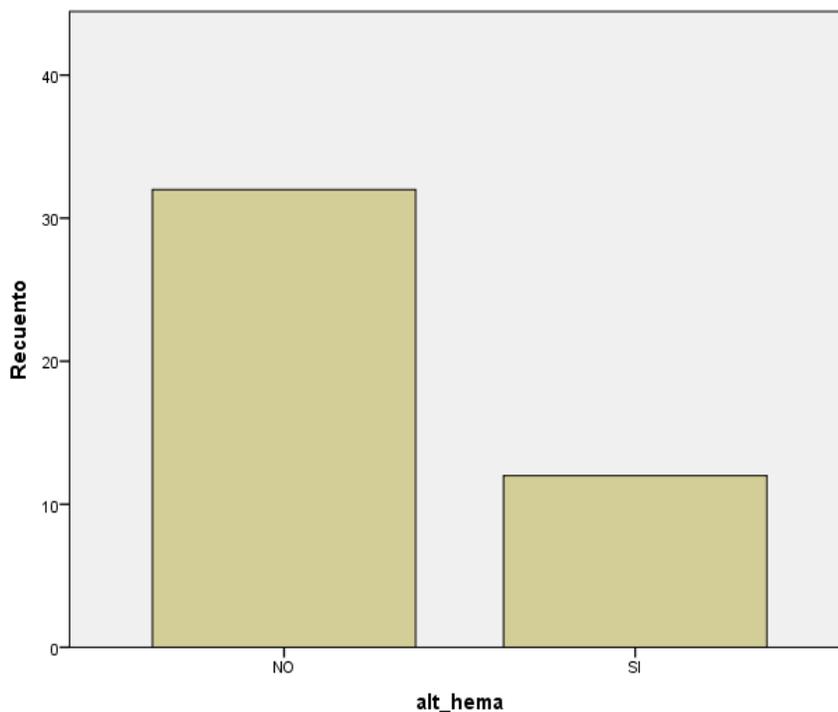
El peso promedio de la población fue de 34.8 DE  $\pm$ 18.4 Kg, el tiempo promedio de uso de VPA fue de 1.61 DE  $\pm$ .99 años, la dosis promedio usada fue de 21.49 DE  $\pm$  10.90 mg/kg/día, los niveles promedio fueron de 468.86 DE  $\pm$  215.28 mmol/L

Las proporciones para cada tipo de Epilepsia fueron: idiopática 2,3% (1 paciente), Criptogénica 9,1% (4 pacientes), Sintomática 63,6% (28 pacientes), Refractaria 6,8% (3 pacientes), otras 3% (1 paciente)



5 pacientes tenían monoterapia con carbamacepina (11,4%), 22 pacientes tenían monoterapia con valproato de magnesio (50%), 11 pacientes 2 FAEs (25%), 7 pacientes 7 FAEs (15,9%) y 4 pacientes 4 FAEs (9,1%).

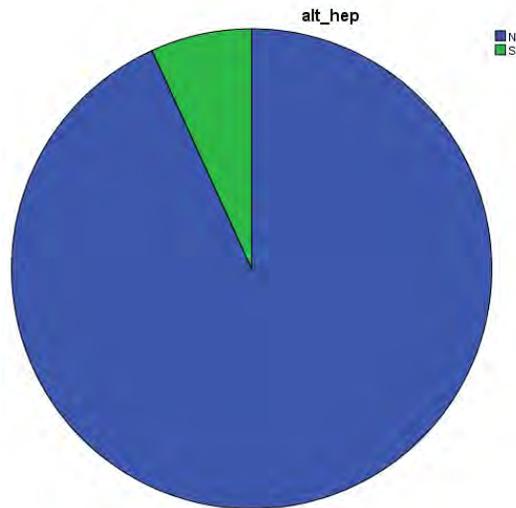
Las alteraciones hematológicas se observaron en 12 pacientes (27,2%), las cuales se repartieron de la siguiente forma, 10 pacientes presentaron trombocitopenia (22,7%), 4 neutropenia (9,1%) y 2 anemia (4,5%).



Las medias para las dosis administradas de VPA fueron de 25.77 mg/kg/día, los niveles de VPA fueron de 529.50 mmol/L y el número de FAEs a las que se presentó trombocitopenia fueron de 2.5 FAES

La anemia se presentó en un paciente tratado con 3 FAES y en uno tratado con 4 FAES, lo cual no tuvo significancia pero muestra tendencia a presentarse con mayor frecuencia en aquellos pacientes que toman más de dos FAEs con una  $p = 0.073$ .

La alteración hepática que se encontró fue la elevación de ALT en solo 3 pacientes (6,8%) lo cual no tuvo significancia con una  $p = 0.222$ .



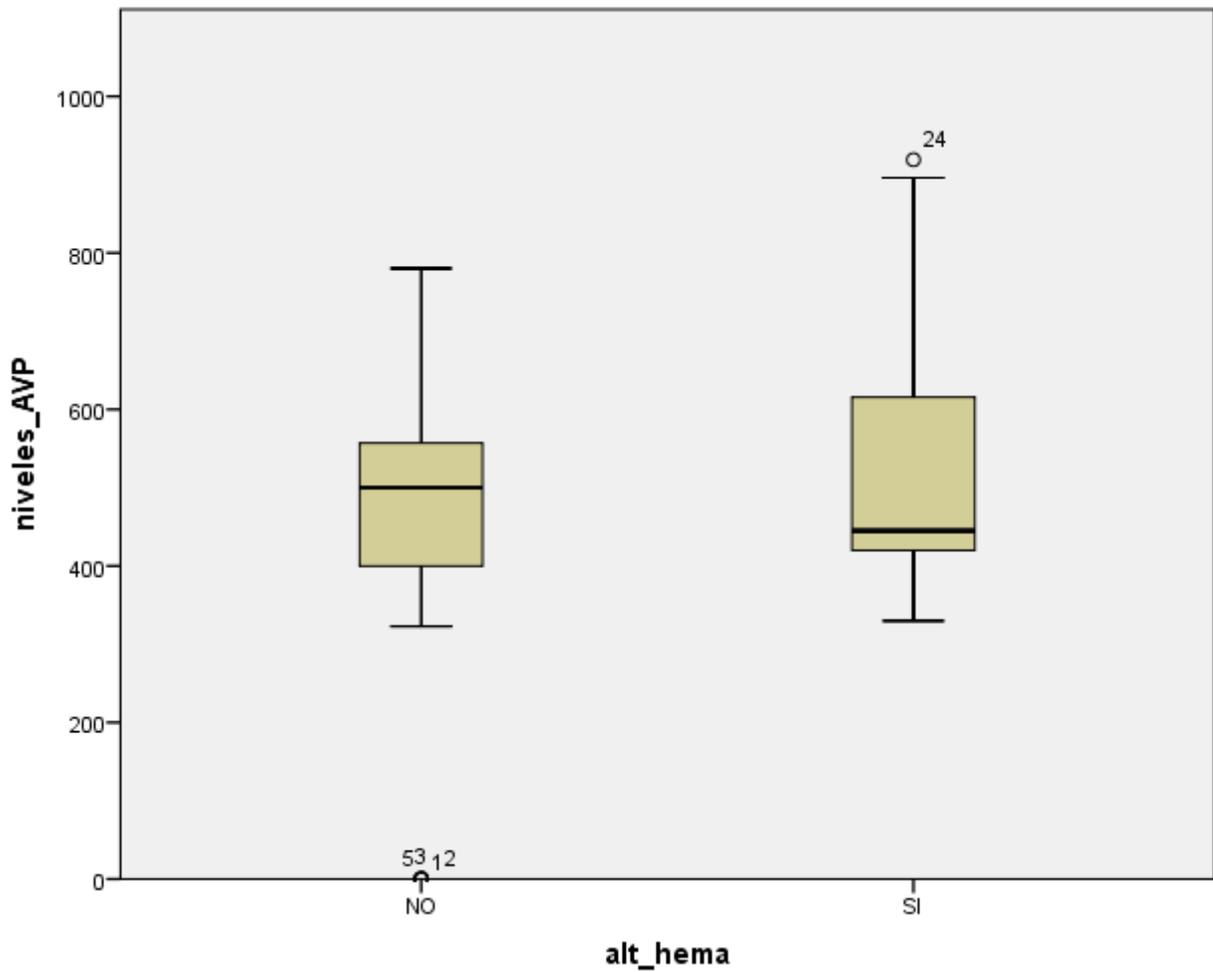
Las alteraciones hemáticas se presentaron en la misma frecuencia en los diferentes grupos respecto al número de FAES tomados, mostrando tendencia a presentarse alteraciones hemáticas independientemente del número de FAES tomados con una  $p = 0.057$ .

		NUMERO DE FAES			
		1	2	3	4
Alteraciones hemáticas	NO	19	8	4	1
	SI	3	3	3	3

Las alteraciones hepáticas respecto al número de FAES no mostraron diferencia significativa con una  $p = 0.222$

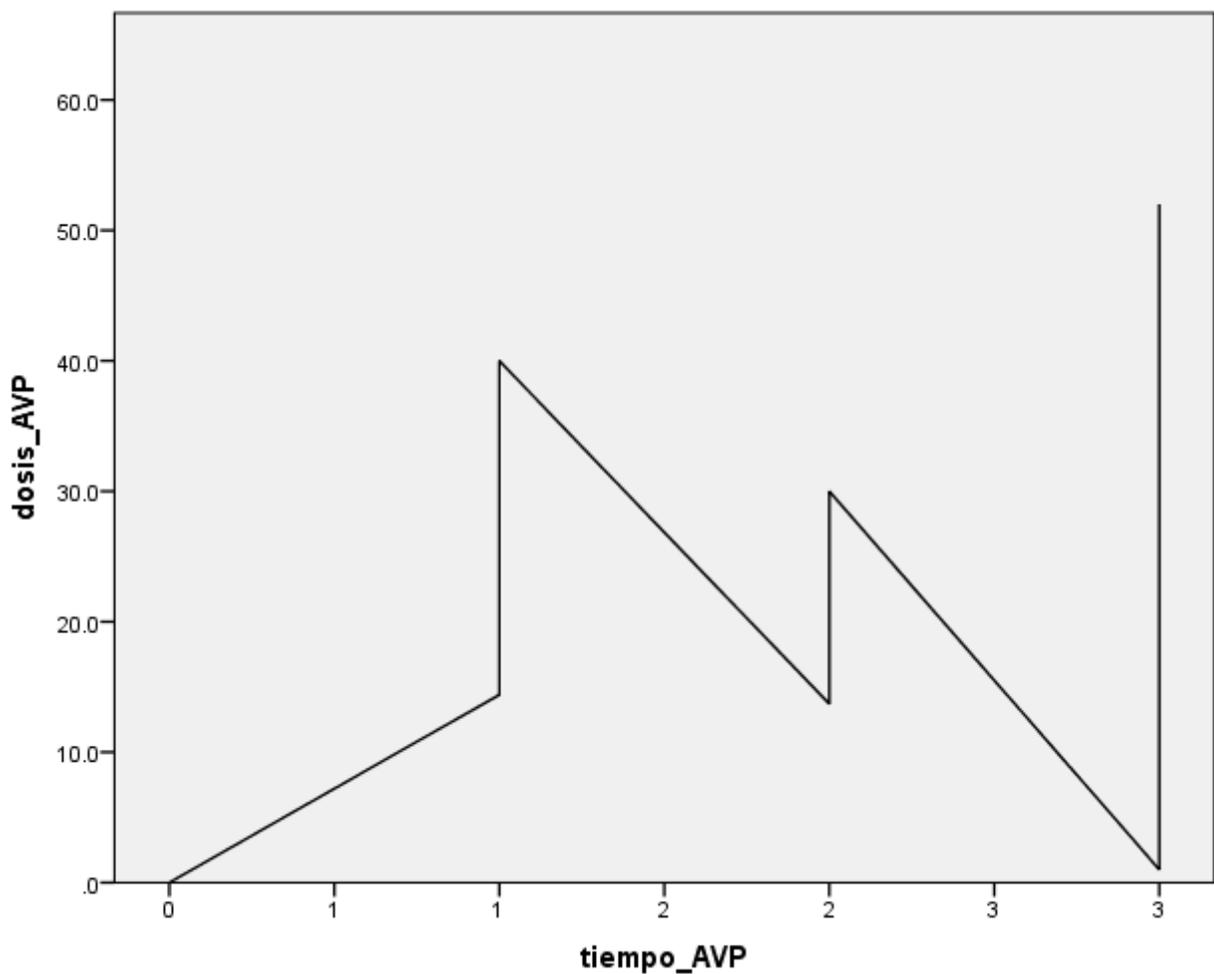
		num_FAE			
		1	2	3	4
alt_he	NO	22	10	6	3
p	SI	0	1	1	1

Se encontró una diferencia significativa con una  $p = 0.046$  respecto al tiempo de consumo de FAES entre el grupo de alteración hematológica y el grupo sin efecto adverso



El tiempo de uso promedio de VPA en el grupo con alteraciones hemáticas fue de  $2.17 \pm 0.97$  años comparado con el grupo sin alteraciones hemáticas que tuvo un promedio de uso de VPA de  $1.41 \pm 0.16$

Existió correlación entre el tiempo de uso de AVP y la dosis del mismo con una  $p = 0.00$ . También existió correlación entre el tiempo de uso de AVP y los niveles séricos de AVP con una  $p =$  de 0.03.



El resto de las variables no mostró significancia estadística en cuanto a la distribución de medias y proporciones entre el contraste de los grupos con efectos adversos estudiados en este trabajo versus el grupo sin efectos secundarios.

## **DISCUSION**

El ácido valproico (VPA) es un fármaco antiepiléptico muy utilizado (FAE) que es altamente eficaz tanto en adultos y niños. Es uno de la primera línea de fármacos para el tratamiento de la epilepsia. Fue utilizado por primera vez en Europa en 1968 y en los EE.UU. en 1978. Los efectos adversos más frecuentes incluyen somnolencia, ganancia de peso, fatiga. Las reacciones adversas más graves son hepatotoxicidad y pancreatitis, las cuales puede ser fatales.

En 1987, Dreifuss realizó una revisión exhaustiva de 37 casos de hepatotoxicidad fatal en EE.UU en pacientes que recibieron ácido valproico entre 1978 y 1984. Esta revisión integral por Dreifuss identificó tres principales factores de riesgo, siendo la principal su uso en menores de tres años o con politerapia así como pacientes con signos de retraso en el desarrollo. Scheffner describió la muerte de 16 niños en Alemania, once de estos niños tenían politerapia y 11 tenían retraso en el desarrollo. Sólo dos de los 16 niños, eran menores de tres años. En 1989 Dreifuss describió una reducción significativa en la mortalidad asociada a ácido valproico al ser usado como monoterapia<sup>1</sup>. En nuestros pacientes el 50% reciben más de dos FAES y en ninguno se reportó muerte como lo reportado por Scheffner.

Los síntomas más comunes de toxicidad de VPA incluyen anorexia, náuseas, vómitos y en última instancia, somnolencia, a menudo acompañado por un aumento de convulsiones. La ictericia, trastornos de la coagulación y coma se pueden desarrollar. Puede haber ascitis e hipoglucemia. Otras reacciones adversas asociadas con el uso de VPA incluyen somnolencia, mareos, cefalea, diarrea, estreñimiento, epigastralgia, aumento en el apetito, aumento de peso, dolor de espalda, agitación, cambios de humor, pérdida de memoria, temblor incontrolable, pérdida de coordinación, movimientos incontrolados de los ojos, visión borrosa o doble, acufenos, congestión o secreción nasal, dolor de garganta y pérdida de cabello. Otras RAM severas son hemorragias, equimosis, fiebre, ampollas o erupciones, picazón, urticaria, confusión, dificultad para respirar o tragar, inflamación de los ganglios, debilidad en las articulaciones, depresión y pensamientos suicidas. En este trabajo encontramos que la alteración que se presentó con más frecuencia fue la trombocitopenia, sin embargo la anemia mostró tendencia a presentarse en aquellos pacientes a quienes se les administra más de dos FAEs. Por otra parte también se encontró que el tiempo promedio en los pacientes que presentaron alteraciones hemáticas fue de  $2.17 \pm 0.97$  años de uso de VPA.

Los efectos adversos a nivel hepático que se han reportado tres síndromes de hepatotoxicidad los cuales incluyen Insuficiencia hepática crónica que lleva a encefalopatía hepática, seguido por hiperamonemia con poca o ninguna evidencia de daño hepático, Síndrome Reye-like que es poco frecuente pero potencialmente letal <sup>14</sup> y por último se reportan alteraciones histológicas que incluyen esteatosis

microvesicular y macrovesicular, necrosis hepatocelular, colestasis, o elevaciones séricas de aminotransferasas<sup>14,15</sup>, lo que representa el tipo más común de hepatotoxicidad por VPA. De acuerdo a este trabajo la alteración hepática más frecuente fue la elevación de ALT<sup>14, 15</sup>.

La dosis inicial recomendada de ácido valproico es de aproximadamente 15 mg / kg / día en niños o 400-500 mg / día en adultos. La dosis promedio empleada en nuestra población fue de la dosis promedio usada fue de 21.49 DE  $\pm$  10.90 mg/kg/día manteniéndose en las dosis recomendadas para lograr un adecuado control clínico de las crisis convulsivas.

## **CONCLUSIONES**

Existe relación estadísticamente significativa entre la dosis de AVP y las alteraciones hematológicas (trombocitopenia y anemia), en cuanto a las alteraciones hepáticas se encontró una relación tendenciosa respecto a la dosis y niveles. También se evidenció la correlación esperada entre niveles y tiempo de uso del VPA.

Se observó que la dosis a la cual se presentó la trombocitopenia y la anemia fue de 25.77 mg/kg/día y niveles séricos de 529.50 mmol/L (rango permitido).

No se encontró relación entre el número de FAES utilizado y efectos secundarios.  
En cuanto al género, peso y resto de variables estudiadas no hubo relación con los efectos secundarios aquí estudiados.

## BIBLIOGRAFIA

1. Star K, Edwards IR, Choonara I. Valproic Acid and Fatalities in Children: A Review of Individual Case Safety Reports in VigiBase. PLOS ONE. 2014; 9 (10): 1-10.
2. National Institutes of Health. Valproic Acid: MedlinePlus Drug Information. Last Accessed Nov 29 2012 <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/meds/a682412.html>; 2012.
3. Bialer M. Why are antiepileptic drugs used for nonepileptic conditions? *Epilepsia* 2012;53(Suppl. 7):26–33.
4. Hsieh LP, Huang CY. Antiepileptic drug utilization in Taiwan: analysis of prescription using National Health Insurance database. *Epilepsy Res* 2009;84:21–7.
5. Tsiropoulos I, Andersen M, Hallas J. Adverse events with use of antiepileptic drugs: a prescription and event symmetry analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009;18:483–91.
6. Soares-Weiser K, Bravo Vergel Y, Beynon S, Dunn G, Barbieri M, Duffy S, et al. A systematic review and economic model of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of interventions for preventing relapse in people with bipolar disorder. *Health Technol Assess* 2007;11:iii-206.
7. HaddadPM, Das A, Ashfaq M, Wieck A. A review of valproate in psychiatric practice. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2009;5:539–51.
8. Terbach N, Williams RS. Structure–function studies for the panacea, valproic acid. *Biochem Soc Trans* 2009;37:1126–32.

9. Vasudev K, Mead A, Macritchie K, Young AH. Valproate in acute mania: is our practice evidence based? *Int J Health Care Qual Assur* 2012;25:41–52.
10. Blumenfeld A, Gennings C, Cady R. Pharmacological synergy: the next frontier on therapeutic advancement for migraine. *Headache* 2012;52:636–47
11. Cuvellier JC. Antiepileptic drugs for the prevention of pediatric migraine. *Rev Neurol (Paris)* 2009;165:1002–9.
12. Tan J, Cang S, Ma Y, Petrillo RL, Liu D. Novel histone deacetylase inhibitors in clinical trials as anti-cancer agents. *J Hematol Oncol* 2010;3:5.
13. Zhang XZ, Li XJ, Zhang HY. Valproic acid as a promising agent to combat Alzheimer's disease. *Brain Res Bull* 2010;81:3–6.
14. Schwarz C, Volz A, Li C, Leucht S. Valproate for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;3:CD004028.
15. Zimmerman HJ, Ishak KG. Antiepileptic drugs. In: Cameron RG, Feuer G, de la Iglesia FA, editors. *Drug-induced hepatotoxicity*. Berlin: Springer-Verlag; 1996 p. 637–62.
16. NeumanMG, Shear NH, Jacobson-Brown PM, Katz GG, Neilson HK, Malkiewicz IM, et al. CYP2E1-mediated modulation of valproic acid-induced hepatocytotoxicity. *Clin Biochem* 2001;34:211–8.
17. Dreifuss FE, Langer DH. Hepatic considerations in the use of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1987;28(Suppl. 2):S23–9.
18. Njølstad PR, Skjeldal OH, Agsteribbe E, Huckriede A, Wannaq E, Søvik O, et al. Medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency and fatal valproatetoxicity. *Pediatr Neurol* 1997;16:160–2.

19. Ferrajolo C, Capuano A, Verhamme KM, Schuemie M, Rossi F, et al. Drug-induced hepatic injury in children: a case/non-case study of suspected adverse drug reactions in Vigibase. *Br J Clin Pharmacol* 2010;70:721–8.
20. Zeng K, Wang X, Xi Z, Yan Y. Adverse effects of carbamazepine, phenytoin, valproate and lamotrigine monotherapy in epileptic adult Chinese patients. *Clin Neurol Neurosurg* 2010;112:291–5.
21. Ghozzi H, Hakim A, Sahnoun Z, Ben Mahmoud L, Atheymen R, Hammami S, et al. Relationship between plasma concentrations of valproic acid and hepatotoxicity in patients receiving high doses. *Rev Neurol (Paris)* 2011;167:600–6.
22. Stephan A, Koenig, Deike Buesing, Elke Longin, Randi Oehring, et al. Valproic Acid-induced Hepatopathy: Nine New Fatalities in Germany from 1994 to 2003. *Epilepsia*. 2006; 47(12):2027–2031.
23. Neyns B, Hoorens A, Stupp R. Valproic acid related idiosyncratic drug induced hepatotoxicity in a glioblastoma patient treated with temozolomide. *Acta Neurol Belg* 2008;108:131–4.
24. Zafrani ES, Berthelot P. Sodium valproate in the induction of unusual hepatotoxicity. *Hepatology* 1982;2:648–9.
25. Zimmerman HJ, Ishak KG. Valproate-induced hepatic injury: analyses of 23 fatal cases. *Hepatology* 1982;2:591–7.
26. Scheffner D, König S, Rauterberg-Ruland I, Kochen W, Hofmann WJ, Unkelbach S. Fatal liver failure in 16 children with valproate therapy. *Epilepsia* 1988;29:530–42.

27. Dreifuss FE, Langer DH, Moline KA, Maxwell JE. Valproic acid hepatic fatalities. II. US experience since 1984. *Neurology* 1989;39:201–7.
28. Luef G, Rauchenzauner M, Waldmann M, Sturm W, Sandhofer A, Seppi K, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), insulin resistance and lipid profile in antiepileptic drug treatment. *Epilepsy Res* 2009;86:42–7.
29. Israelian LA, Lubnin Alu, Tseïtlin AM, Stepanenko Alu, Kazarian AA, Golovteev AL, et al. Hemostatic disorders caused by chronic use of valproic acid in neurosurgical patients. Thromboelastographic monitoring. *Anesteziol Reanimatol* 2010;4:50–4.
30. Eberl W, Budde U, Bentele K, Christen HJ, Knapp R, Mey A, et al. Acquired von Willebrand syndrome as side effect of valproic acid therapy in children is rare. *Hamostaseologie* 2009;29:137–42.
31. Finsterer J, Segall L. Drugs interfering with mitochondrial disorders. *Drug Chem Toxicol* 2010;33:138–51.
32. Finsterer J, Zarrouk Mahjoub S. Epilepsy in mitochondrial disorders. *Seizure* 2012;21:316–21.
33. Finsterer J, Zarrouk Mahjoub S. Mitochondrial toxicity of antiepileptic drugs and their tolerability in mitochondrial disorders. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2012;8:71–9.
34. Yagi M, Nakamura T, Okizuka Y, Oyazato Y, Kawasaki Y, Tsuneishi S, et al. Effect of CPS14217C > A genotype on valproic-acid-induced hyperammonemia. *Pediatr Int* 2010;52:744–8.

35. Chopra A, Kolla BP, Mansukhani MP, Netzel P, Frye MA. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy: an update on risk factors, clinical correlates and management. *Gen Hosp Psychiatry* 2012;34:290–8.
36. LaBuzetta JN, Yao JZ, Bourque DL, Zivin J. Adult nonhepatic hyperammonemia: a case report and differential diagnosis. *Am J Med* 2010;123:885–91.
37. Deutsch SI, Burket JA, Rosse RB. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy and normal liver functions: possible synergism with topiramate. *Clin Neuropharmacol* 2009;32:350–2.
38. Hottinger A, Sutter R, Marsch S, Rüegg S. Topiramate as an adjunctive treatment in patients with refractory status epilepticus: an observational cohort study. *CNS Drugs* 2012;26:761–72.
39. Chou HF, Yang RC, Chen CY, Jong YJ. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy. *Pediatr Neonatol* 2008;49:201–4.
40. Bocchetta A, Siddu A, Sardu C, Sarnicola A, Martinelli V. Ammonemia in bipolar patients on maintenance treatment with valproic acid. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32:148–50.
41. Young RS, Bergman I, Gang DL, Richardson Jr EP. Fatal Reye-like syndrome associated with valproic acid. *Ann Neurol* 1980;7:389.
42. Zimmerman HJ. The spectrum of hepatotoxicity. *Perspect Biol Med* 1968;12: 135–61.
43. Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, Hirtz DG, Dlugos D, Masur D, et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy: initial monotherapy outcomes at 12 months. *Epilepsia* 2013;54:141–55.

44. Bondon-Guitton E, Sommet A, Montastruc JL. Confusion, a rather serious adverse drug reaction with valproic acid: a review of the French Pharmacovigilance database. *Pharmacopsychiatry* 2009;42:61–5.
45. Rosenberg SL, Chen S, McLaughlin N, El-Dahr SS. Regulation of kidney development by histone deacetylases. *Pediatr Nephrol* 2011;26:1445–52.
46. Guevara-Campos J, González-Guevara L, Vacaro-Bolívar I, Rojas JM. Acute pancreatitis associated to the use of valproic acid. *Arq Neuropsiquiatr* 2009;67:513–5.
47. Santos BL, Fernandes RM, Neves FF. Valproic acid-induced pancreatitis in an adult. *Arq Neuropsiquiatr* 2010;68:135–6.
48. Dinopoulos A, Karapanou O, Alexopoulou E, Tzetis M, Attilakos A, Fretzayas A. VPA-induced recurrent pancreatitis in a cystic fibrosis carrier. *Eur J Paediatr Neurol* 2011;15:453–5.
49. Colletti RB, Trainer TD, Krawisz BR. Reversible valproate fulminant hepatic failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986;5:990–4.
50. Krepuła K, Bidzińska-Speichert B, Lenarcik A, Tworowska-Bardzińska U. Selected neurologic disorders related to polycystic ovary syndrome. *Ginekol Pol* 2012;83: 128–31.
51. Verrotti A, Loiacono G, Laus M, Coppola G, Chiarelli F, Tiboni GM. Hormonal and reproductive disturbances in epileptic male patients: emerging issues. *Reprod Toxicol* 2011;31:519–27.
52. A.T. Berg, P. Jallon, and P.M. Preux. The epidemiology of seizure disorders in infancy and childhood: definitions and classifications. *Handbook*

of Clinical Pediatric Neurology Part I Vol. 111 (3rd series). Chapter 43.  
2013.

53. S. Shorvon, E. Perucca and J. Engel. Valproate por Blaise F.D. Bourgeois.  
The Treatment of Epilepsy, tercera edición. Ed Blackwell Publishing 685-  
697 pp.

## ANEXOS

Hoja de recolección de datos: (como se expone a continuación):

\*\*\*\*\*

### HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

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

1.- (    ) EDAD EN AÑOS

2.- (    ) PESO EN Kg

3.- (    ) GENERO

4.- (    ) NÚMERO DE ANTIEPILÉPTICOS EMPLEADOS EN PACIENTES CON  
EPILEPSIA DE ENERO 2011 A DICIEMBRE 2013

5.- (    ) NUMERO DE PACIENTES TRATADOS CON VALPROATO DE  
MAGNESIO

6.- (    ) PRESENCIA DE ALTERACIONES HEMATOLOGICAS

1. TROMBOCITOPENIA

2. NEUTROPENIA

3. ANEMIA

7.- (    ) PRESENCIA DE ALTERACIONES HEPATICAS POR LABORATORIO

1. ELEVACION DE ALT

2. ELEVACION DE AST
3. ELEVACION DE BILIRRUBINA TOTAL
4. ELEVACION DE BILIRRUBINA INDIRECTA
5. ELEVACION DE BILIRRUBINA DIRECTA

8.- ( ) TIPO DE EPILEPSIA

1. SINTOMATICA
2. IDIOPATICA
3. CRIPTOGENICA
4. REFRACTARIA

9.- ( ) DOSIS EMPLEADA DE VALPROATO EN MG/KG/DIA

10.- ( ) DOSIS DE VALPROATO MAS FRECUENTE ASOCIADO CON ALTERACIONES HEPATICAS Y HEMATOLOGICAS EN MG/KG/DIA

11. ( ) TIEMPO DE USO EN MESES

12. ( ) NIVELES SERICOS DE VPA

13.( ) OTROS EFECTOS ADVERSOS

1. AUMENTO DE PESO
2. AUMENTO DE APETITO
3. CAIDA DE CABELLO
4. CEFALEA