



***Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, León***

***UNAN – León***

***Facultad de Ciencias Médicas***



***Tesis para optar al título de:***

***“Doctor en Medicina y Cirugía”***

***Hepatotoxicidad en pacientes menores de 12 años, tratados con  
anticonvulsivantes en la consulta externa del Hospital Escuela Dr. Oscar Danilo  
Rosales Argüello Enero 2016 - Febrero 2017***

***Autor(es)***

- ***Br. Vilma Mercedes López Salmerón***
- ***Br. Martha Valentina Lumbí Pérez***

***Tutor(a)(s)***

- ***Dr. Mario Hernández. Pediatra, Nefrólogo***
- ***Dr. Luis Blanco. Msc, PhD***

***León, Noviembre 2017***



### ***Dedicatoria***

Esta tesis se la dedicamos a Dios primeramente por darnos sabiduría para poder culminar nuestros estudios, por habernos guiados por el buen camino y darnos fuerzas para seguir adelante en los problemas de la vida.

A nuestros padres y hermanos por su apoyo incondicional, sus consejos, comprensión, amor y ayuda en los momentos difíciles de la vida.



### ***Agradecimientos***

Primeramente agradezco a la Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua- León por habernos aceptado ser parte de ella y abierto las puertas de su seno científico para poder estudiar nuestra carrera, así como también a los diferentes docentes que brindaron sus conocimientos y su apoyo para seguir adelante.

Agradecemos también a nuestros tutores de tesis Dr. Mario Hernández y Dr. Luis Blanco por haberme brindado la oportunidad de recurrir a su capacidad y conocimiento científico, así como también habernos tenido toda la paciencia del mundo para guiarnos durante todo el desarrollo de la tesis



### ***Opinión del Tutor***

El presente estudio, es el primero en su género realizado en el servicio de pediatría del Hospital Escuela “Dr. Oscar Danilo Rosales Argüello”, siendo un estudio diagnóstico de prevalencia de la hepatotoxicidad, la cual hasta el momento no había una estadística del número de casos, ni cuáles eran los anticonvulsivantes con mayor riesgo, ni las combinaciones que causaran mayor problema, si tomamos en cuenta que contamos con un grupo limitado de medicamentos en la lista básica, y no hay en el servicio público los anticonvulsivantes de última generación, este estudio es una pauta para sugerir cambios futuros, así como abrir la puertas a nuevos estudios en esta misma línea de investigación.



## ***Glosario***

ALT: Alanina Aminotransferasa.

AST: Aspartato Aminotransferasa.

ATP: Adenosín Trifosfato.

CVP: Citocromo P450

DILI: Drug Induced Liver Injury

FA: Fosfatasa Alcalina.

FACs: Fármacos Anticonvulsivantes.

GGT: Gammaglutamil Transpeptidasa.

HEODRA: Hospital Escuela Óscar Danilo Rosales Argüello.

HTX: Hepatotoxicidad.

INR: International Normalized Ratio

LDH: Deshidrogenasa Láctica

LEV: Levetiracetam.

PB: Fenobarbital.

PHT: Fenitoína.

RAM: Reaccion Adversa Medicamentosa.

VPA: Ácido Valproico.



***Título: Hepatotoxicidad en pacientes menores de 12 años, tratados con anticonvulsivantes en la consulta externa del Hospital Escuela “Dr. Oscar Danilo Rosales Argüello” Enero 2016 - Febrero 2017***

***Autores: López Salmerón Vilma Mercedes & Lumbí Pérez Martha Valentina***

### ***Resumen***

La hepatotoxicidad se define como la lesión o daño hepático causado por la exposición a un fármaco u otros agentes no farmacológicos. En la siguiente investigación tiene como objetivo determinar la prevalencia de la hepatotoxicidad en pacientes menores de 12 años tratados con fármacos anticonvulsivantes del Hospital Escuela Óscar Danilo Rosales Argüello en el período de enero 2016 a febrero del 2017; se tomaron 80 expedientes para su análisis y discusión donde se obtuvieron los siguientes resultados: La prevalencia de la hepatotoxicidad de la población es de 12%, los pacientes tratados con carbamazepina y ácido valproico son los que con menor frecuencia desarrollaron hepatotoxicidad; el fenobarbital y la fenitoína son los fármacos menos prescritos y la mayoría de los pacientes con este tratamiento presentaron hepatotoxicidad. Los pacientes tratados con las combinaciones de fármacos de PH- LEV y VPA- PB desarrollaron hepatotoxicidad con mayor frecuencia. La combinación más utilizada en nuestro medio y con menores casos reportados de hepatotoxicidad fue VPA-LEV.

Palabras claves: hepatotoxicidad, ácido valproico, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína.



## **ÍNDICE**

Introducción.....	1
Antecedentes.....	3
Justificación.....	5
Planteamiento del Problema.....	6
Objetivos.....	7
Marco Teórico.....	8
• Definiciones.....	8
• Fisiología Hepática.....	9
• Pruebas de Función.....	10
• Fármacos Anticonvulsivantes.....	12
• Hepatotoxicidad.....	18
Diseño Metodológico.....	24
Operacionalización de Variables.....	28
Resultados.....	30
Discusión.....	34
Conclusión.....	36
Recomendaciones.....	37
Referencias Bibliográficas.....	38
Anexos.....	42



## ***Introducción***

La hepatotoxicidad (HTX) se define como la lesión o daño hepático causado por la exposición a un fármaco u otros agentes no farmacológicos. Se entiende como reacción medicamentosa adversa a la aparición de efectos deletéreos no intencionales que se producen con dosis utilizadas con fines profilácticos o terapéuticos.<sup>1</sup>

Los fármacos anticonvulsivantes (FACs) son un grupo heterogéneo de agentes que tratan de modificar los procesos implicados en el desarrollo de las crisis comiciales, favoreciendo la inhibición sobre la excitación, con el fin de detener o prevenir la aparición de la actividad comicial. De manera que no existe un fármaco anticonvulsivante ideal que produzca el control de las crisis sin causar efectos adversos; considerándose que un 30% de los pacientes presentan efectos adversos en monoterapia.<sup>2</sup>

Los pacientes pediátricos sobre todos los preescolares son más susceptibles a los anticonvulsivantes con manifestaciones clínicas de hepatotoxicidad muy variable, desde una elevación asintomática de las transaminasas hasta una hepatitis tóxica fulminante obligando de esta manera a la supresión del fármaco empleado. Los principales cambios en las pruebas de función hepática asociado al uso de anticonvulsivantes son un aumento más de dos veces el límite alto de la normalidad de alanina aminotransferasa (ALT), de la bilirrubina directa sérica, de aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina (FA) y la concentración total de bilirrubina.<sup>3</sup>

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) actualmente unas 50 millones de personas en todo el mundo padecen epilepsia, siendo diagnosticados 2,4 millones de casos cada año; lo que convierte a esta enfermedad en la causa neurológica de defunción más común. Las personas con epilepsia responden al tratamiento en aproximadamente un 70% de los casos. Alrededor de tres cuartas partes de las personas que viven en países de ingresos bajos y medianos no reciben el tratamiento que necesitan, por lo que se hace necesario un correcto empleo de programas farmacovigilancia.<sup>4</sup>

En Nicaragua las crisis convulsivas en niños y niñas han aumentado según datos estadísticos del 2010 que registra el Ministerio de Salud (MINSa) estima, que en el país hay 17,622 personas que padecen crisis epilépticas de las cuales un 60 % corresponden a niños en edades de 4 – 12 años,



siendo necesaria la administración de anticonvulsivantes de manera crónica donde la mayoría son metabolizados al menos parcialmente en el hígado considerándose potencialmente hepatotóxicos por dos mecanismos principales uno por toxicidad directa de la droga y el otro por hipersensibilidad.<sup>5,6</sup>

Esta investigación tiene como objetivo establecer la prevalencia de efectos hepatotóxicos debido al uso de anticonvulsivantes en pacientes pediátricos menores de 12 años en relación a la edad, fármaco utilizado y el período de tiempo de administración empleado.



### ***Antecedentes***

En el año 2008 en el Hospital de la Ciudad de Medellín se realizó un estudio en pacientes que presentaban hepatotoxicidad medicamentosa evaluados en los servicios de consulta externa; tomando múltiples factores de riesgo y parámetros de laboratorios se llegó a la conclusión que la hepatitis aguda (38.1%) es la principal afectación, además se valoró la prevalencia de los fármacos que causan hepatotoxicidad llegando a los siguientes resultados: los antibióticos (35.8%), seguido de los anticonvulsivantes (11.9%), inmunosupresores (9.5%) y los analgésicos, antiinflamatorios (7.5%).<sup>7</sup>

Un estudio realizado en el 2010 en Venezuela por la Universidad del norte de Sucre titulado “Alteraciones Hematológicas y Hepáticas Asociadas a Tratamiento con Anticonvulsivantes en Niños Epilépticos Asistentes a la Consulta de Neurología Infantil del Servicio Autónomo Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” donde se tomaron como muestra a 46 niños entre las edades 3-12 años con más de 1 año de tratamiento con fármacos anticonvulsivantes a los cuales se le realizaron pruebas de transaminasas (ALT y AST) de control, donde los resultados orientaron que los pacientes que fueron tratados con carbamazepina y fenobarbital presentaron aumento de los valores de las transaminasas, mientras que los pacientes que han sido tratados con ácido valproico muestran transaminasas dentro de valores normales.<sup>8</sup>

En Julio del 2011 en Nicaragua se realizó un estudio por I, Avendaño; T, Rodríguez de la Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua- Managua titulado “Reacciones Adversas Medicamentosas(RAM) de la Carbamazepina en Niños de 6-12 años con Crisis Convulsivas en el área de Neurología del Hospital Manuel de Jesús Rivera “La Mascota”. Demostrándose que el sexo que presenta más RAM es el femenino y que las RAM más frecuente son cefalea seguido de las reacciones dermatológicas, somnolencia y vómito.<sup>6</sup>

En el año 2015 en Ecuador la Universidad Técnica de Amato realizó un estudio titulado “Determinación del Perfil Hepático y su relación con la Hepatotoxicidad en Pacientes con Terapia Anticonvulsivante que asisten al Hospital General Docente Ambato” para esta investigación participaron 70 pacientes tanto hombres como mujeres atendidos en la consulta externa (epilépticos), a estos pacientes se les tomó las muestras sanguíneas donde se concluyó



que prevalece el sexo masculino con 39 pacientes, mientras que en el sexo femenino encontramos 31 pacientes.<sup>9</sup>

En el año 2015 en el Estado de Hidalgo, México Gómez L, Martínez L, Chamorro G, Téllez A realizaron un estudio sobre “Factores que condicionan la presencia de Hepatotoxicidad en el uso de Ácido valproico en el Hospital Pediátrico del Estado de Hidalgo, México” donde se tomaron como factores modificadores la Terapia, el estado nutricional, género y el grupo etario. Considerando que la aparición de Hepatotoxicidad de Ácido Valproico depende únicamente del tipo de terapia y estado nutricional, donde indica que la aparición de Hepatotoxicidad es 15 veces mayor cuando existe politerapia y 1.8 veces mayor cuando existe monoterapia. En este estudio, como respuesta a este medicamento, no se observa diferencia significativa entre hombres y mujeres, quienes presentan una frecuencia de reacciones adversas de 50 y 62 casos, respectivamente.<sup>10</sup>

En Nicaragua no se encontraron estudios sobre la prevalencia de hepatotoxicidad por anticonvulsivantes en paciente menores de 12 años. Aunque este tema es de gran importancia debido la frecuencia de las convulsiones se encuentran vacíos de información que hay por falta de actualizaciones de estudios que demuestren como está la situación en el Hospital Escuela “Dr. Oscar Danilo Rosales Argüello” (HEODRA).



### ***Justificación***

El presente trabajo muestra una problemática de salud que es la hepatotoxicidad de los anticonvulsivantes, debido que se ha demostrado en otros países que el uso crónico de éstos causan desde una alteración en la pruebas de función hepática hasta un fallo hepático agudo.

Es de mucho interés este tema porque actualmente no se cuenta con información que nos oriente a la vulnerabilidad de estos pacientes en cuanto al uso de anticonvulsivantes, ni la predisposición que tienen a desarrollar hepatotoxicidad y medir el grado de afectación que éstos presentan.

La utilidad de este estudio consiste en brindar información de la situación actual en cuanto a la presencia o no de efectos hepatotóxicos en pacientes pediátricos debido al uso crónico de los anticonvulsivantes de la lista básica de medicamentos en Nicaragua. De esta forma el MINSA podrá evaluar si se necesita modificar y diseñar nuevos protocolos de manejo para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Nuestro beneficio como investigadores es obtener información que nos permita conocer cuáles son los anticonvulsivantes con mayor número de pacientes que desarrollen hepatotoxicidad en nuestro medio; así como obtener una base local de la situación y la magnitud del daño que causan los anticonvulsivantes a nivel hepático en los pacientes pediátricos.



### ***Planteamiento del Problema***

La hepatotoxicidad inducida por los anticonvulsivantes especialmente por periodos prolongados constituye un importante problema de salud pública que afecta directamente en la calidad de vida de los pacientes, familiares, médicos y el Ministerio de Salud como responsable de garantizar la calidad del servicio de salud.

Las afectaciones hepáticas por fármacos es la causa más común de muerte por fallo hepático agudo, constituyendo el 10% a nivel mundial.<sup>10</sup> Sobre todo en países en vías de desarrollo como el nuestro en el cual no se emplean adecuadamente los programas de farmacovigilancia, ya sea por falta de interés o de recursos para emplearlos de manera correcta.

Siendo las convulsiones una entidad neurológica frecuente durante la infancia considerándose que un 8 a 10% de los niños la presentan en alguna ocasión de origen multifactorial, donde en la mayoría de los casos requieren tratamiento crónico con algún tipo de anticonvulsivante, convirtiéndose en pacientes especialmente susceptibles a sufrir injurias en la función hepática que ponen en riesgo la vida de los pacientes, por lo que se obliga al retiro o cambio del fármaco.<sup>4</sup>

Por todo esto es de vital importancia un mayor conocimiento sobre el tema y un control periódico de la función hepática tomando en cuenta el tipo, si existe o no administración farmacológica simultánea y el período de administración del fármaco anticonvulsivante con la finalidad de evitar la morbimortalidad en esta etapa tan susceptible de la vida, para que sea más llevadera la enfermedad a través de una mejor adherencia al tratamiento; por lo que nos planteamos la siguiente interrogante:

¿Cuál es la prevalencia de la hepatotoxicidad en pacientes menores de 12 años tratados con anticonvulsivantes en la consulta externa del Hospital Escuela "Dr. Oscar Danilo Rosales Argüello en el período de enero 2016 a febrero 2017?



### ***Objetivo General***

- Determinar la prevalencia de la hepatotoxicidad en pacientes menores de 12 años tratados con anticonvulsivantes en el Hospital Escuela “Dr. Oscar Danilo Rosales Argüello” en el período de enero 2016 a febrero del 2017.

### ***Objetivos Específicos***

- Identificar las características sociodemográficas de la población en estudio.
- Determinar la hepatotoxicidad en la población de estudio
- Conocer la relación existente entre el tratamiento farmacológico empleado y los casos presentados.



## **Marco teórico**

### **Definiciones**

**Hepatotoxicidad mediada por fármacos:** se define como una reacción adversa inesperada, que se caracteriza por anomalías en la función hepática especialmente de transaminasas: alanina aminotransferasa (13- 40 UI/l) y aspartato aminotransferasa (15- 48 UI/l) aumentadas a más del doble de los rangos normales, esto junto con manifestaciones clínicas variables del paciente en dependencia de la severidad del caso; desde una elevación transitoria asintomática hasta cáncer o cirrosis hepática.<sup>11</sup>

**Pruebas de función hepática:** son una serie de determinaciones analíticas utilizadas en la práctica clínica que permiten estudiar el funcionamiento del hígado para el diagnóstico eventual de las enfermedades que lo afectan. Incluyen test bioquímicos como aspartato aminotransferasa, alanil aminotransferasa, gammaglutamil transpeptidasa o fosfatasa alcalina, así como niveles de bilirrubina sérica, albúmina o pruebas de coagulación o protrombina.<sup>12</sup>

**Anticonvulsivantes:** también llamados fármacos antiepilépticos, son aquellos que están destinados al tratamiento de las convulsiones, pero también en los trastornos bipolares, dolor causado por daño nervioso y la fibromialgia.<sup>13</sup>

**Transaminasas:** son un conjunto de enzimas que catalizan la transferencia de un grupo amino desde un alfa aminoácido a un alfa-cetoácido; entre ellas destacan varias enzimas séricas, especialmente ALT y AST. Constituyen un excelente marcador de lesión hepatocelular y participan en la gluconeogénesis al catalizar la transferencia de grupos amino del ácido aspártico o alanil del ácido alfa cetoglutarico para producir ácido oxalacético y pirúvico, respectivamente.<sup>14</sup>

**Relación dosis efecto:** La relación entre la cantidad de exposición (dosis) a una sustancia y los cambios consecuentes en las funciones fisiológicas o en la salud.<sup>14</sup>



## ***Fisiología Hepática***

El hígado es el órgano glandular más grande del cuerpo humano, su unidad funcional básica es el lobulillo hepático. Se localiza en la región del hipocondrio derecho, epigastrio y parte del hipocondrio izquierdo. Es de color marrón y presenta una superficie externa lisa. Tiene un peso aproximado de 1400 g en las mujeres y 1800 g en los hombres, que representa el 2.5% del total de la superficie corporal.<sup>15</sup>

Las principales funciones del hígado se clasifican en:

***Funciones Vasculares:*** El sistema vascular del hígado es dinámico y actúa como un reservorio, cuando se produce una disminución de la volemia, las reservas de sangre del hígado pasan a la circulación general, mientras que cuando la volemia aumenta se reserva sangre entre las sinusoides hepáticas. La linfa se forma entre las células endoteliales de los sinusoides hepáticos hasta llegar al espacio de Disse donde se transporta a los capilares linfáticos.<sup>16</sup>

### ***Funciones metabólicas:***

Metabolismo de carbohidratos: para realizar esta función los hepatocitos disponen de una amplia actividad enzimática cuyo resultado final es mantener un nivel de glucemia constante a través de una serie de procesos:

- Almacenamiento de glucógeno.
- Gluconeogénesis.
- Conversión de galactosa y fructosa en glucosa.
- Formación de productos diversos a partir de intermediarios metabólicos.<sup>16</sup>

Metabolismo de lípidos: Entre las funciones metabólicas del hígado sobre los lípidos destacamos:

- Oxidación de ácidos grasos para formar cuerpos cetónicos.
- Conversión de glúcidos y proteínas en ácidos grasos.
- Formación de lipoproteínas para transportar los ácidos grasos.
- Formación de colesterol y fosfolípidos.<sup>15,16</sup>



Metabolismo proteico: regula la cantidad de aminoácidos disponibles en la circulación general, por lo cual el total de los aminoácidos que alcanzan el hígado son sometidos a diferentes procesos:

- Los aminoácidos son sometidos a procesos de diseminación y transaminación de aminoácidos, y una posterior conversión de la parte no nitrogenada en moléculas de carbohidratos o lípidos, que serán almacenados en forma de glucógeno o grasas.
- Formación de urea a partir de amoníaco. De esta manera se elimina una sustancia que es tóxica, especialmente para el tejido nervioso.
- Formación de proteínas. Incluidas las proteínas plasmáticas, entre ellas la albúmina y los factores de la coagulación.<sup>17</sup>

#### ***Funciones secretora y excretora:***

- Metabolismo y excreción de fármacos y otras sustancias exógenas, de hormonas (T4, esteroides, aldosterona), es una vía de excreción de calcio.
- La secreción biliar con las siguientes funciones: emulsión y solubilización lipídica, excreción de metabolitos como los pigmentos biliares y neutralización del pH ácido duodenal. La bilis se produce en los hepatocitos liberada a los canalículos y conductos biliares, compuesta por: agua y electrolitos; ácidos biliares (cólico y quenodesoxicólico) producidos a partir del colesterol al conjugarse con glicina y taurina; pigmentos biliares (sobretudo bilirrubina que procede del metabolismo del grupo hemo de la hemoglobina); colesterol y fosfolípidos.<sup>17</sup>

#### ***Pruebas de función hepática***

Las alteraciones del perfil hepático constituyen una de las anomalías más frecuentemente observadas en pacientes con tratamiento farmacológico prolongado, las cuales pueden cursar de manera asintomática o acompañarse de un exuberante cuadro clínico.<sup>18</sup>

Las pruebas de función hepática incluyen tanto test bioquímicos (AST, ALT, GGT o FA), así como niveles de bilirrubina sérica, albúmina o pruebas de coagulación como la actividad de protrombina que se emplean para detectar, diagnosticar específicamente, estimar la severidad y



monitorear una enfermedad hepática, ya que permiten en cierta manera evaluar el funcionamiento del hígado a través de parámetros cuánticos.<sup>18</sup>

#### Marcadores de lesión hepatocelular

- Aminotransferasas (AST/ALT)
- Deshidrogenasa láctica (LDH)

#### Marcadores de Colestasis

- Bilirrubina
- Fosfatasa Alcalina (FA)
- Gammaglutamil transpeptidasa (GGT)

#### Marcadores de función de síntesis hepática

- Albúmina
- Tiempo de protrombina

**Aminotransferasas séricas o transaminasas:** las enzimas más frecuentemente determinadas son la alanil aminotransferasa y la aspartato aminotransferasa. Mientras que la ALT se encuentra predominantemente en el parénquima hepático, la AST se encuentra en diferentes localizaciones además del hígado tales como el miocardio, el músculo esquelético, páncreas y pulmones, siendo por lo tanto menos específico que la ALT para enfermedades hepáticas. La elevación de los niveles séricos de transaminasas suele indicar una lesión o necrosis de los hepatocitos; no obstante la magnitud de dicha elevación no se correlaciona con la gravedad o extensión de la misma y generalmente no tiene un valor pronóstico.<sup>19</sup>

**Deshidrogenasa láctica:** es una enzima que se encuentra en el citoplasma de los hepatocitos y cataliza la oxidación reversible de ácido láctico a ácido pirúvico. Existen 5 isoenzimas LD1 a LD5 distribuidas en hígado, riñón, músculo cardíaco y eritrocitos, lo cual le resta especificidad a esta prueba.<sup>20</sup>

**Bilirrubina:** es un pigmento que procede de la destrucción fisiológica de los hematíes por parte del sistema reticuloendotelial. Del catabolismo de los grupos hemo de la hemoglobina se forma bilirrubina no conjugada (o indirecta) que circula por el plasma fuertemente unida a la albúmina,



no se excreta por la orina y constituye la mayor parte de la bilirrubina total detectada en el suero. En el hígado la bilirrubina se conjuga y se transforma en diglucurónido de bilirrubina que se excreta por la bilis. Esta bilirrubina conjugada (o directa) es hidrosoluble, por lo tanto puede aparecer en la orina (coluria). En condiciones fisiológicas la mayor parte de la bilirrubina circulante es indirecta. Valores de referencia: 2 a 26 mmol/l.<sup>20</sup>

**Fosfatasa Alcalina:** Corresponde a la actividad global de un conjunto de isoenzimas que se encuentran distribuidas en los huesos, pero que también se hallan en el hígado, en el intestino y en la placenta. Su cuantificación puede tener un gran valor en el diagnóstico de ciertas patologías, sobre todo las de origen óseo o hepático.<sup>20</sup>

**Gammaglutamil Transferasa:** es una enzima cuya misión consiste en transferir residuos de gammaglutamil del glutatión a aminoácidos o péptidos. Se localiza principalmente en el hígado, el páncreas y el riñón. Valores de referencia Hombres < 20 años: 7 a 30 UI/l > 20 años: 11 a 60 UI/l Mujeres < 20 años: 7 a 30 UI/l > 20 años: 7 a 52 UI/l.<sup>19</sup>

**Albumina:** es la proteína cuantitativamente más importante del conjunto de las proteínas séricas. Es esencial en los mecanismos de nutrición, interviene en la regulación del equilibrio ácido-base, se une a los lípidos formando lipoproteínas solubles, actúa como molécula transportadora de múltiples sustancias (bilirrubina, ácidos grasos, vitaminas) y es la principal responsable del mantenimiento de la presión oncótica. Se sintetiza en el hígado y tiene una vida media de alrededor de 17 días. Valores de referencia: 37 a 53 g/l.<sup>21</sup>

### ***Fármacos Anticonvulsivantes***

**Fármacos que actúan sobre los receptores del GABA:** incrementan la neurotransmisión gabaérgica facilitando la unión del GABA a los receptores GABA- $\alpha$ , o activando directamente el receptor del GABA (agonistas gabaérgicos).<sup>22</sup> Entre ellos están:

**Barbitúricos:** Estos fármacos se unen al receptor GABA produciendo la entrada del ion Cl<sup>-</sup> que hiperpolariza la neurona bloqueando el impulso nervioso. Este efecto se produce tanto a nivel presináptico como postsináptico. Son indicados como sedantes, ansiolíticos, anestésicos, antiepilépticos.<sup>23</sup>



- Fenobarbital: presentación, comprimidos de 100mg. Solución oral de 15mg/5ml frasco de 100mL. Inyección de 200mg/ml.<sup>24</sup>

Indicaciones: Convulsiones tónico-clónicas y febriles\_hasta 8mg/kg/día; estatus epiléptico: 5-10mg/kg/ día.<sup>25</sup>

Efectos adversos: sedación, depresión mental, ataxia, síndrome de Stevens-Johnson, excitación paradójica, irritabilidad e hiperactividad en niños; anemia megaloblástica, osteomalacia; status epilepticus (con la retirada del tratamiento); hipotensión, shock.<sup>25</sup>

- Primidona: presentación, comprimidos de 250mg.<sup>26</sup>

Indicaciones: El Gran mal, epilepsia psicomotora, accesos focales, ataques aquinéticos y contracciones mioclónicas niños < 9 años se administra 2 veces al día. Inicial: 125 mg/día por la tarde; aumentar 125 mg cada 3 días hasta 500 mg/día; después, aumentar cada 3 días 125 mg. En adultos 250 mg hasta obtener el control máximo 1.500 mg/día en adultos y 1.000 mg/día en niños. dosis media diaria de mantenimiento: niños ≤ 2 años: 250-500 mg; 2- 5 años: 500-750 mg; 6-9 años: 750-1000 mg; adultos y niños > 9 años: 750-1500 mg. Cuando sustituye a otros anticonvulsivos: añadir al tratamiento previo, se alcanza al menos ½ de la dosis prevista, suspender gradualmente durante 2 semanas el medicamento previo mientras se aumenta la dosis de primidona.<sup>26</sup>

Efectos Adversos: Somnolencia, apatía, alteraciones visuales, náuseas, cefalea, mareo, vómitos, nistagmo y ataxia.<sup>26</sup>

**Benzodiacepinas:** Actúan solamente sobre los receptores GABA $\alpha$  que tienen presente la subunidad  $\gamma$ . Ejercen su acción aumentando la afinidad del GABA por su receptor y la frecuencia de apertura del canal de cloro, sin modificar la conductancia del mismo ni el tiempo de apertura del canal. Son usados como ansiolíticos, hipnóticos, anticonvulsivantes, miorrelajante, amnésico.<sup>27</sup>

- Diazepam: presentación ampollas de 2ml de 5mg/ml, solución rectal 2mg/ml tubos de 1,25ml y 2,5 ml; 4mg/ml.<sup>24</sup>



Indicaciones: Status epiléptico: adultos 10-20 mg, se puede seguir con una infusión intravenosa hasta un máximo de 3 mg/kg durante 24 horas; por inyección intravenosa lenta, niños 200 a 300 microgramos/kg (o 1 mg por año de edad); por vía rectal en solución, adultos y niños de más de 10 kg, 500 microgramos/kg, edad avanzada 250 microgramos/kg; se pueden repetir si es necesario cada 12 horas. Convulsiones febriles: vía rectal en solución, niños de más de 10 kg, 500 microgramos/kg (máximo 10 kg). Por vía inyección intravenosa lenta, niños 200-300 microgramos/kg (o 1 mg por año de edad). Abstinencia a fármacos o alcohol: por vía inyección intravenosa lenta, adultos 10 mg; pueden ser necesarias dosis mayores según la gravedad de los síntomas. Convulsiones asociadas a intoxicación: inyección intravenosa lenta adultos 10-20 mg.<sup>25</sup>

Efectos adversos: somnolencia y mareo el día siguiente, confusión y ataxia (sobre todo en personas de edad avanzada), amnesia, dependencia, agresividad paradójica, debilidad muscular, ocasionalmente cefalea, vértigo, cambios de salivación, alteraciones gastrointestinales, reacciones cutáneas, trastornos visuales, disartria, temblor, cambios de la libido, incontinencia, retención urinaria, trastornos hematológicos e ictericia; hipotensión y apnea, dolor y tromboflebitis (por vía intravenosa).<sup>25</sup>

- Clonacepam: presentación comprimidos de 500 microgramos.<sup>24</sup>

Indicaciones: Epilepsia: adultos dosis inicial 1 mg por la noche durante 4 noches, con aumentos graduales cada 2-4 semanas hasta una dosis de mantenimiento habitual de 4-8 mg al día distribuidos en varias tomas; edad avanzada dosis inicial 500 microgramos incrementados como antes; niños menores de 1 año dosis inicial 250 microgramos aumentados como antes hasta 0,5-1 mg al día distribuidos en varias tomas; niños de 1-5 años dosis inicial 250 microgramos aumentados a 1-3 mg al día en varias tomas; niños de 5-12 años dosis inicial 500 microgramos aumentados a 3-6 mg al día distribuidos en varias tomas.<sup>25</sup>

Efectos adversos: somnolencia, letargia, ataxia, agresividad paradójica, irritación y trastornos mentales; raramente trastornos hematológicos, anomalías de la función hepática, salivación excesiva.<sup>25</sup>

#### **Agonista Gabaérgicos:**

- Gabapentina: presentación cápsulas de 400mg, 300mg.<sup>26</sup>



Indicaciones: Epilepsia Niños de > 12 años: las dosis efectivas son de 900 a 1800 mg/día repartidos en 3 administraciones. Las dosis de partida son de 300 mg tres veces al día. Se han utilizado dosis de hasta 2.400 mg/kg siendo bien toleradas. Las dosis no se deben espaciar más de 12 horas en el régimen de 3 dosis/día. Niños de 3 a 12 años: las dosis de partida deben ser de 10-15 mg/kg repartidos en tres administraciones al día y la dosis efectiva se alcanza aumentando estas a lo largo de un período de 3 días. Las dosis efectivas de gabapentina en los pacientes 5 años o más son de 25-25 mg/kg repartidos en 3 administraciones al día. En los niños más pequeños, las dosis efectivas suelen ser de 40 mg/kg/día. En los estudios clínicos a largo plazo, se han tolerado muy bien dosis de hasta 50 mg/kg/día.<sup>24</sup>

Reacciones adversas: dolor torácico, celulitis, malestar, dolor de cuello, edema facial, reacción alérgica, abscesos, escalofríos, fiebre, gastroenteritis, aumento del apetito, moniliasis oral, sed, heces anormales, anorexia, enzimas hepáticas anormales, absceso periodontal, artritis, artralgia, mialgia, artrosis, calambres en las piernas, miastenias, síndrome de Stevens-Johnson.<sup>28</sup>

➤ Pregabalina: presentación cápsulas de 75 mg, 150mg, 300mg.<sup>26</sup>

Indicaciones: Dolor neuropático: adultos comenzar con una dosis de 150 mg al día, la dosificación se puede incrementar hasta 300 mg al día después de un intervalo de 3 a 7 días, y si fuese necesario, hasta una dosis máxima de 600 mg al día después de un intervalo adicional de 7 días. Epilepsia: adultos: iniciar con una dosis de 150 mg al día, la dosis se puede incrementar a 300 mg al día después de una semana. La dosis máxima que se puede alcanzar, después de una semana adicional, es de 600 mg al día.<sup>26</sup>

Reacciones adversas: mareos, somnolencia, ataxia, alteraciones en la concentración, coordinación anormal, deterioro de la memoria, temblor, disartria, parestesia, trastorno cognitivo, hipoestesia, defecto del campo visual, nistagmo, trastornos del habla, mioclonía, hiporreflexia, discinesia, hiperactividad psicomotora, mareo postural, hiperestesia, ageusia, sensación de ardor, temblor intencional, estupor, síncope.<sup>29</sup>

**Fármacos que actúan a nivel del recambio del GABA:** aumentan los niveles del GABA por medio de la enzima glutamato descarboxilasa que transforma el glutamato en GABA.<sup>22</sup>



- Valproato sódico: presentación comprimidos gastroresistentes de 200mg y 500mg, solución de 250mg/5mL frasco de 100-120ml.<sup>24</sup>

Indicaciones: convulsiones parciales, convulsiones atónicas, convulsiones mioclónicas, convulsiones tónico-clónicas generalizadas, ausencias; por vía oral, adultos dosis inicial 600 mg al día distribuidos en 2 tomas, preferiblemente después de las comidas, se pueden aumentar en 200 mg al día a intervalos de 3 días hasta un máximo de 2,5 g al día distribuidos en varias tomas; dosis de mantenimiento habitual 1-2 g al día (20-30 mg/kg al día); niños de hasta 20 kg, dosis inicial 20 mg/kg al día distribuidos en varias tomas, se pueden aumentar con vigilancia de las concentraciones plasmáticas (por encima de 40 mg/kg al día también se deben vigilar los parámetros bioquímicos y hematológicos); niños de más de 20 kg, dosis inicial 400 mg al día distribuidos en varias tomas, que se pueden aumentar hasta la remisión (habitualmente en un intervalo de 20-30 mg/kg al día); dosis máxima 35 mg/kg al día.<sup>25</sup>

Reacciones adversas: irritación gastrointestinal, náusea, aumento del apetito y de peso, ataxia, temblor, pérdida de cabello transitoria, edema, trombocitopenia, inhibición de la agregación plaquetaria, alteración hepática y raramente insuficiencia hepática mortal, sedación y aumento de vigilia, trastornos del comportamiento.<sup>25</sup>

#### ***Bloqueantes de los canales de sodio:***

- Carbamazepina: presentación comprimidos de 100mg y 200mg.<sup>24</sup>

Indicaciones: Convulsiones tónico-clónicas generalizadas, convulsiones parciales: adultos dosis inicial 100 mg cada 12 horas, niños 10-20 mg/kg al día en varias tomas. Neuralgia del trigémino: adultos dosis inicial 100 mg 1-2 veces al día; dosis habitual 200 mg 3-4 veces al día hasta 1,6 g al día en algunos pacientes.<sup>25</sup>

Efectos adversos: mareo, somnolencia, cefalea, ataxia, visión borrosa, intolerancia gastrointestinal como náusea y vómitos, anorexia, dolor abdominal, sequedad de boca, diarrea o estreñimiento, erupción eritematosa, generalizada transitoria leve, leucopenia y otras alteraciones hematológicas (trombocitopenia, agranulocitosis y anemia aplásica); ictericia colestásica, hepatitis, insuficiencia renal aguda, síndrome de Stevens-Johnson necrólisis epidérmica tóxica, alopecia, tromboembolismo, artralgia, fiebre, proteinuria, adenopatías, arritmias, bloqueo e



insuficiencia cardíaca, discinesias, parestesia, depresión, impotencia, infertilidad masculina, ginecomastia, galactorrea, agresividad, activación de psicosis, fotosensibilidad, hipersensibilidad pulmonar, hiponatremia, edema, trastornos del metabolismo óseo con osteomalacia; confusión y agitación en los pacientes de edad avanzada.<sup>25</sup>

- Fenitoína Sódica: presentación comprimidos de 25mg, 50mg, 100mg; cápsulas de 25mg, 50mg y 100mg; inyección 50mg/ml ampolla de 5ml.<sup>24</sup>

Indicaciones: Convulsiones tónico-clónicas generalizadas, convulsiones parciales: adultos dosis inicial 3-4 mg/kg al día, distribuidas en dos tomas; dosis habitual 200-500 mg al día; niños dosis inicial 5 mg/kg al día distribuidos en 2 tomas; dosis habitual 4-8 mg/kg al día (máximo 300 mg).<sup>25</sup>

Efectos adversos: intolerancia gástrica, cefalea, insomnio, agitación, sedación, confusión, visión borrosa, ataxia, nistagmo, diplopía, alteración del habla, síntomas vestibulocerebelosos, trastornos del comportamiento, alucinaciones, hiperglucemia.<sup>25</sup>

- Oxcarbamacepina: presentación comprimidos recubiertos de 300mg y 600mg.<sup>26</sup>

Indicaciones: Crisis epilépticas parciales con o sin generalización secundaria con crisis tonicoclónicas, en monoterapia o combinado: Adultos y niños  $\geq 6$  años inicial 600 mg/día en 2 tomas; aumentar a razón de 600 mg/día máximo a intervalos semanales; mantenimiento: 600-2.400 mg/día en 2 tomas. Niños  $\geq 6$  años: inicial, monoterapia o combinado, 8-10 mg/kg/día en 2 tomas; aumentar, si está indicado, a razón de 10 mg/kg/día máximo, a intervalos semanales hasta dosis máxima de 46 mg/kg/día en 2 tomas. Mantenimiento en terapia combinada, 30 mg/kg/día en 2 tomas.<sup>30</sup>

Efectos adversos: Hiponatremia, confusión, depresión, apatía, agitación, labilidad afectiva, somnolencia, cefalea, mareo, ataxia, temblor, nistagmo, alteración de la atención, amnesia, diplopía, visión borrosa, alteraciones visuales, vértigo, náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal, estreñimiento, exantema, alopecia, acné, fatiga, astenia.<sup>30</sup>



### ***Bloqueadores de los canales de calcio:***

- Etosuximida: presentación cápsulas de 250 mg, Jarabe de 250 mg/5 ml. <sup>25</sup>

Indicaciones: Convulsiones de ausencia: adultos y niños mayores de 6 años dosis inicial 500 mg al día por vía oral, se pueden aumentar en 250 mg a intervalos de 4-7 días hasta una dosis habitual de 1-1,5 g al día (ocasionalmente, hasta un máximo de 2 g al día); niños menores de 6 años dosis inicial 250 mg al día por vía oral, con incrementos graduales hasta una dosis habitual de 20 mg/kg al día. <sup>25</sup>

Efectos adversos: alteraciones gastrointestinales como anorexia, hipo, náusea y vómitos, dolor epigástrico (sobre todo durante el tratamiento inicial); pérdida de peso, somnolencia, mareo, ataxia, cefalea, depresión, euforia leve; raramente, erupción como síndrome de Stevens-Johnson, lupus eritematoso sistémico, alteración de la función hepática y renal, alteraciones hematológicas como leucopenia, agranulocitosis, anemia aplásica, trombocitopenia, pancitopenia. <sup>25</sup>

## ***Hepatotoxicidad***

### ***Tipos de hepatotoxicidad***

***Intrínseca o dosis dependiente:*** la cual es predecible, reproducible y ocurre con una minoría de fármacos, donde hepatotoxinas actúan directo sobre el hepatocito o a través de un compuesto tóxico formado durante su metabolismo. <sup>31</sup>

***Idiosincrásica:*** ocurre de manera impredecible sin relación de dosis y no se puede reproducir, dividiéndose en metabólica e inmunoalérgica. <sup>31</sup>

### ***Patrones de hepatotoxicidad producido por fármacos***

#### ***Patrón colestásico***

Los fármacos pueden causar colestasis inhibiendo la expresión y la función de los transportadores hepatocelulares en la mayoría de los casos y, en raras ocasiones, induciendo el síndrome de desaparición de conductos biliares, el cual puede progresar a cirrosis biliar. Muchos casos de colestasis inducida por fármacos resultan de la inhibición funcional que hace el medicamento o



sus metabolitos de diferentes proteínas de transporte, y por lo tanto de sus vías; la principalmente afectada, es la exportación de ácidos biliares dependiente de ATP.<sup>32, 33</sup>

La colestasis inducida por fármacos puede clasificarse teniendo en cuenta el sitio anatómico y el patrón bioquímico e histopatológico de la lesión, que puede ir desde una alteración hepática que interfiere con la síntesis de bilis hasta una alteración de los conductos que permiten su excreción. Usualmente este tipo de colestasis es una enfermedad aguda que remite rápidamente una vez se suspende el agente provocador.<sup>34</sup>

Al igual que en otras formas colestásicas de lesión hepática, la valoración bioquímica muestra principalmente elevaciones en la fosfatasa alcalina y aumento en la gamma glutamil transpeptidasa.<sup>34</sup> La aspartato aminotransferasa y la alanino aminotransferasa pueden encontrarse en niveles normales o ligeramente elevados, y aunque las concentraciones de bilirrubina usualmente se encuentran elevadas, su valor dependerá del mecanismo de lesión del medicamento.<sup>35</sup>

#### ***Patrón de daño hepatocelular, citotóxico o citolítico.***

Caracterizada por daño del hepatocito y que se traduce en necrosis hepatocelular la cual puede ser zonal o masiva, asociada o no a esteatosis. Clínicamente los síntomas semejan una hepatitis aguda viral con ictericia hepatocelular, incremento aislado de ALT mayor del doble del límite superior de la normalidad o una relación entre ALT/FA expresada en múltiplos del límite superior de la normalidad mayor de 5. Es la forma de HTX más frecuente y puede ser debida tanto a un mecanismo intrínseco, como idiosincrásico y la recuperación suele darse de 1-3 meses tras la suspensión del tratamiento.<sup>36</sup>

En este grupo de pacientes hay tendencia a presentar falla hepática fulminante. El diagnóstico diferencial incluye hepatitis viral, o por cualquier microorganismo, hepatitis autoinmune y la enfermedad de Wilson.

#### ***Patrón Hepatocelular Colestásico Mixto***

Se asocia al aumento de ALT y FA mayor del doble del límite superior de la normalidad y una relación entre ALT/FA entre 2 y 5. Las manifestaciones clínico-patológicas incluyen datos tanto



de lesión hepatocelular como colestásica e incluye también en este grupo las lesiones granulomatosas.<sup>1</sup>

Dicha clasificación es aplicable únicamente a síndromes de toxicidad hepática aguda (menos de tres meses de evolución) y tiene una correspondencia aproximada con la lesión hepatocelular, colestasis canalicular y hepatocanalicular respectivamente.<sup>3</sup>

### ***Hepatotoxicidad por anticonvulsivantes***

La susceptibilidad de un individuo a sufrir un daño hepático debido a fármacos depende de ciertos factores tanto genéticos como adquiridos entre los cuales se destacan:

***Variabilidad genética:*** es el factor de riesgo más importante en cuanto a la producción de hepatotoxicidad, debido a que el polimorfismo genético tiene una marcada influencia en metabolismo de fármacos o cualquier otra sustancia ajena al organismo. Se ha demostrado predisposición familiar a sufrir HTX con fenitoina, alteraciones mitocondriales para el ácido valproico, déficit de CPY2C19 con HTX por fenobarbital.<sup>37</sup>

***Edad:*** no solo influye en la incidencia de efectos adversos sino en el pronóstico de las mismas, siendo los anticonvulsivantes especialmente ácido valproico asociado a hepatotoxicidad en la edad infantil. En los niños se pueden observar reacciones adversas por inmadurez de los sistemas de detoxificación de drogas (salicilatos y valproato) y, en los ancianos, por la convergencia de dos importantes factores (la disminución de la actividad de los CYP y la disminución en la producción de albúmina) que incrementan.<sup>38</sup>

***Sexo:*** clásicamente se ha atribuido un mayor riesgo de hepatotoxicidad en el sexo femenino sobre todo en ciertas variantes como hepatitis fulminante y hepatitis crónica mediada por fármacos.<sup>38</sup>

***Estado nutricional:*** La obesidad predispone al daño hepático por halotano, ya sea por su almacenamiento prolongado en el tejido adiposo o por un incremento de la actividad del CYP que lo metaboliza<sup>15</sup>. El ayuno aumenta la actividad del CYP2E1 a la vez que reduce los valores de glutatión, y ambos factores parecen contribuir al mayor riesgo de hepatotoxicidad.<sup>39</sup>



**Fármacos:** Las interacciones entre fármacos pueden predisponer a la hepatotoxicidad, tanto por inducción de determinados isoenzimas del CYP, aumentando así la tasa de producción de metabolitos reactivos, como por inhibición del mismo.<sup>40</sup>

**Dosis:** Algunos fármacos producen hepatotoxicidad dependiendo de la dosis administrada. En estos casos, cuanto mayor es la dosis mayor es el riesgo de sufrir hepatotoxicidad por tanto, se puede plantear una reducción de la dosis del fármaco sin suspenderlo.<sup>40</sup>

**Tratamientos intercurrentes:** el riesgo de hepatotoxicidad está claramente relacionado con la polimedicación, especialmente en niños y ancianos. La hepatotoxicidad por valproato se incrementa con la ingestión previa de fármacos inductores del CYP, como fenitoína y fenobarbital.<sup>41</sup>

Título: Factores de riesgo y riesgo relativo de hepatotoxicidad por anticonvulsivantes.<sup>42</sup>

<b>Anticonvulsivantes y hepatotoxicidad: Factores de riesgo y riesgo relativo</b>			
<b>Factores de riesgo</b>	<b>Riesgo relativamente alto</b>	<b>Riesgo relativamente bajo</b>	<b>Sin reportes</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Edad menor de 10 años</li> <li>✓ Terapias combinadas</li> <li>✓ Inducción enzimática</li> <li>✓ Compromiso hepático</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valproato</li> <li>• Carbamazepina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lamotrigina</li> <li>• Topiramato</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gabapentina</li> </ul>

La fenitoína produce lesión principalmente de tipo citotóxico con un aumento importante de las transaminasas, afectación multisistémica y mal pronóstico (mortalidad del 30%). En ocasiones se asocia a granulomas y a lesiones anatomopatológicas similares a las de la mononucleosis infecciosa. El mecanismo hepatotóxico es idiosincrásico, no está claro si de carácter



inmunoalérgico o metabólico. En algunos pacientes parece relacionado con el déficit de epóxido hidrolasa.<sup>43</sup>

El ácido valproico ocasiona frecuentemente una elevación de enzimas hepáticas en los primeros 2 meses de tratamiento no necesariamente acompañadas de lesión hepática. El daño hepático es más frecuente (1/500 exposiciones) en menores de 3 años, historia personal o familiar de deficiencias enzimáticas mitocondriales (alteraciones del ciclo de la urea), síndrome de Reye, ataxia de Friedreich y en politerapia.<sup>20</sup> Este fármaco produce esteatosis microvesicular con necrosis difusa cuyo mecanismo parece corresponder a una idiosincrasia metabólica que puede estar relacionada con la depleción de carnitina, con la consecuente alteración mitocondrial. Se recomienda la monitorización de las enzimas hepáticas durante el tratamiento con este medicamento.<sup>43</sup>

La implicación de la carbamazepina en casos de HTX suele ser más difícil debido a la administración concomitante de otros medicamentos. Se han descrito casos de lesión granulomatosa, ictericia colestásica y lesión hepatocelular. El mecanismo patogénico parece corresponder a una idiosincrasia metabólica.<sup>44</sup>

El felbamato (fármaco indicado en las epilepsias refractarias) se ha vinculado con casos de fallo hepático agudo (más de 30 casos reportados a la Food and Drug Administration) con una mortalidad del 57%. La frecuencia de daño hepático se ha calculado en 3-4 por 100.000 pacientes expuestos, con un período de latencia de 3-6 meses y con un mecanismo metabólico secundario al metabolito reactivo atropaldehído.<sup>45</sup> También se han descrito casos de HTX secundaria a la lamotrigina con un período de latencia de 2-3 semanas, más frecuente en pacientes con politerapia y en ocasiones acompañando a un síndrome de hipersensibilidad con fallo multisistémico, para el cual se ha sugerido un mecanismo inmunoalérgico.<sup>46</sup> Por último, el topiramato se ha relacionado con un caso de fallo hepático que precisó trasplante hepático en un paciente que también tomaba carbamazepina. La biopsia hepática mostraba necrosis centrolobulillar.<sup>47</sup>



Además, en cualquier tipo de patrón de DILI, son consideraciones para retiro del medicamento:

- ALT o AST  $>8$  veces el límite superior normal.
- ALT o AST  $>5$  veces el límite superior normal por más de 2 semanas
- ALT o AST  $>3$  veces el límite superior normal con aumento de la bilirrubina total  $>2$  veces el límite superior normal o con INR  $>1,5$ .
- ALT o AST  $>3$  veces el límite superior normal con fatiga, náuseas, vómito, dolor abdominal en cuadrante superior derecho, fiebre, erupción y/o eosinofilia  $>5\%$ .<sup>48</sup>



### ***Diseño Metodológico***

- ***Tipo de Estudio:*** La siguiente investigación es de tipo descriptivo de corte transversal ya que consiste en determinar la prevalencia de hepatotoxicidad en niños menores de 12 años tratados con anticonvulsivantes en la consulta externa del Hospital Escuela “Dr. Oscar Danilo Rosales Argüello”.
- ***Área de estudio:*** Hospital “Dr. Oscar Danilo Rosales Argüello”, el siguiente estudio se realizará en la Consulta Externa de la sala de Medicina Interna Pediátrica del Hospital Escuela Óscar Danilo Rosales Argüello.
- ***Período del estudio:*** se realizó en el período comprendido de Enero del 2016 a Febrero del 2017.
- ***Población en estudio:*** Esta investigación está dirigida en base a 80 expedientes de niños menores de 12 años, que reciben tratamiento anticonvulsivantes en la consulta externa del departamento de Medicina Interna Pediátrica del Hospital “Dr. Oscar Danilo Rosales Argüello”. Para la realización de este estudio se tomaron todos los expedientes de pacientes que acudan en el período seleccionado a la consulta externa del departamento de Medicina Interna Pediátrica del Hospital Escuela “Dr. Oscar Danilo Rosales Argüello”.
- ***Instrumento:*** se realizó una ficha que contenía 4 acápite; en el primer acápite tenemos los datos generales del paciente entre ellos se incluyó la edad, el sexo y la procedencia. En el segundo acápite se presentó las características del tratamiento entre ellas los anticonvulsivantes administrados, la dosis y el tiempo de administración, el tercer acápite se contó con el perfil bioquímico de las pruebas de función hepática y el cuarto acápite se anotó observaciones relevantes encontradas en cada paciente.
- ***Fuente:*** fuente secundaria por medio de expediente clínico de los pacientes que acuden a la consulta externa.



- **Procedimiento de recolección de información:** para obtener la información solicitamos la autorización para tener acceso a los expedientes de donde se obtuvo la información general del paciente así como los resultados de las pruebas hepáticas realizadas para el control a los niños que son tratados crónicos con anticonvulsivantes en la consulta externa. Esta autorización se solicitó por medio de una carta al director de dicho hospital para poder acceder a la información que necesitamos.
- **Procesamiento y análisis de datos:** una vez obtenida la ficha se revisó que los datos fueran viables para nuestros estudios, posteriormente se estableció un código para cada ficha y así llevar un mejor control al momento de digitalizarlas. Se creó una base de datos en el programa de SPSS versión 21.0 el cual es obtenido de manera gratuita y no requiere licencia para su uso, en donde se ingresaron los datos y se ordenó cada variable cuantitativa o cualitativa para darle salida a cada uno de los objetivos planteados.

Una vez construida la base de datos se hizo un análisis de tipo descriptivo. El siguiente paso fue calcular la prevalencia de las principales características sociodemográficas (edad, sexo) para realizar tablas de frecuencia, posteriormente se procedió a obtener la prevalencia de la hepatotoxicidad en la población y la relación entre edad y sexo. Para dar salida a nuestro tercer objetivo se relacionó hepatotoxicidad con politerapia y tiempo de administración en tablas de 2x2 y se analizó la razón de prevalencia.

Los resultados se plasmaron en de manera resumida en tablas y gráficos para una mejor comprensión.

- **Criterios de Inclusión**

Expediente de niños menores de 12 años tratados en el Hospital Escuela “Dr. Oscar Danilo Rosales Argüello” en el período de enero 2016 a febrero 2017.

Tratamiento con anticonvulsivantes.

Control de Transaminasas

Fármacos anticonvulsivantes de la Lista Básica de Medicamentos de Nicaragua.

Pacientes con diagnóstico de epilepsia



➤ ***Criterios de exclusión***

Expedientes que no contengan la información necesaria como características sociodemográficas (edad, sexo, procedencia, peso, talla), tratamiento con anticonvulsivantes y control de transaminasas alterados previos al inicio del tratamiento. Otras pruebas de función hepática: bilirrubina total y fraccionada, fosfatasa alcalina, lactato deshidrogenasa, gamma glutamiltransferasa.

➤ ***Aspectos éticos según declaración Helsinki:*** Los siguientes aspectos se toman para proteger el expediente que es un documento médico legal y la privacidad del paciente. Así mismo se deberá solicitar el acceso a los expedientes por medio de una carta dirigida a la dirección de dicho hospital y se solicitará el consentimiento por el comité de Bioética de la facultad de Ciencias médicas para la aprobación de dicho estudio. *Entre algunos criterios ser encuentran los siguientes:*

- El deber del médico es promover y velar por la salud, bienestar y derechos de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.
- El progreso de la medicina se basa en la investigación que, en último término, debe incluir estudios en seres humanos.
- El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones probadas deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad.
- La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover y asegurar el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Aunque el objetivo principal de la investigación médica es generar nuevos conocimientos, este objetivo nunca debe tener primacía sobre los derechos y los intereses de la persona que participa en la investigación.



En junio del año 2016 se realizó el curso de ética Médica en línea impartido y certificado por el Centro de Investigaciones Demografía y salud (CIDS) y la Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua (UNAN-León) del cual fuimos participantes.



### Operacionalización de Variables

<i>Variable</i>	<i>Definición</i>	<i>Valor</i>	<i>Tipo</i>
Edad	Número de años cumplidos de un individuo	1. 1 año      7. 7 años 2. 2 años      8. 8 años 3. 3 años      9. 9 años 4. 4 años      10. 10 años 5. 5 años      11. 11 años 6. 6 años      12. 12 años	Cuantitativa Categorica
Sexo	Características físicas sexuales	1. Mujer 2. Hombre	Cualitativa nominal
Procedencia	Lugar de residencia	1. Urbano 2. Rural	Cualitativa nominal
Patología de base	Patología por lo cual se le indicó anticonvulsivantes	1. Epilepsia	Cualitativa nominal
Hepatotoxicidad	Alteración de las pruebas de función hepática	1. Si ALT >80 y AST >96 2. No (ALT 13- 40 U/L ó AST 15- 48 U/L)	Cualitativa Ordinal
Aspartato Aminotransferasa	Enzima que mide función hepática	15- 48 U/L	Cuantitativa Categorica
Alanil Aminotransferasa	Enzima que mide función hepática	13- 40 U/L	Cuantitativa Categorica
Tiempo de administración	Período de prescripción del fármaco	1. De 3 a 6 meses 2. De 6 a 9 meses 3. De 9 a 12 meses 4. >1 año	Cuantitativa Categorica
Politerapia	Uso de más 1 anticonvulsivantes	1. Si 2. No	Cualitativa nominal
Recambio del fármaco	Sustitución del fármaco inicial por otro fármaco	1. Si 2. No	Cualitativa nominal
Ajuste de Dosis	Modificación de la dosis administrada	1. Si 2. No	Cualitativa nominal
Anticonvulsivantes empleados en base a lista básica de medicamentos en Nicaragua	Anticonvulsivante prescrito para tratar patología de base	1. Ácido valproico 2. Fenobarbital 3. Fenitoína 4. Carbamazepina 5. Levetiracetam	Cuantitativa Categorica
Ácido valproico	Inhibidor de la GABA-transaminasa	25 a 30 mg/kg	Cuantitativa Categorica
Fenobarbital	Barbitúrico, agonista gabaérgico	8 mg/kg / día	Cuantitativa Categorica
Fenitoína	Bloqueante de los canales	4- 8 mg/ día	Cuantitativa



	de sodio		Catórica
Carbamazepina	Bloqueante de los canales de sodio	10 -20 mg/día	Cuantitativa Catórica
Levetiracetam	Fármaco antiepiléptico de mecanismo desconocido	20-60 mg/kg/día	Cuantitativa Catórica



## Resultados

En este estudio se revisaron un total 80 expedientes de niños menores de 12 años tratados con fármacos anticonvulsivantes seguidos en la consulta externa del HEODRA, en los que se analizaron características sociodemográficas, pruebas de transaminasas y su relación con la administración de anticonvulsivantes, obteniendo los siguientes resultados:

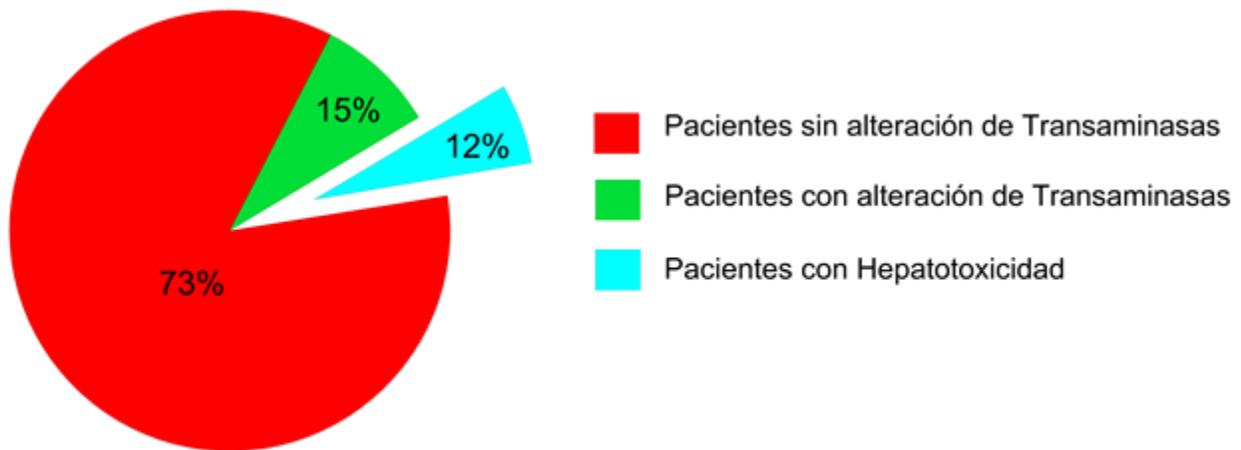
**Tabla N°1: Características sociodemográficas de la población en estudio n=80**

Variable		Frecuencia	Porcentaje
Sexo	Hombre	48	60%
	Mujer	32	40%
Edad	0 a 2 años	19	23,8%
	3 a 5 años	18	22,5%
	6 a 12 años	43	53,8%
Procedencia	Urbano	50	62.5%
	Rural	30	37.5%

En la tabla anterior se muestra que la mayoría de la población estudiada es del sexo masculino, con predominio de rango de edades de 6 a 12 años, procedente principalmente del área urbana.

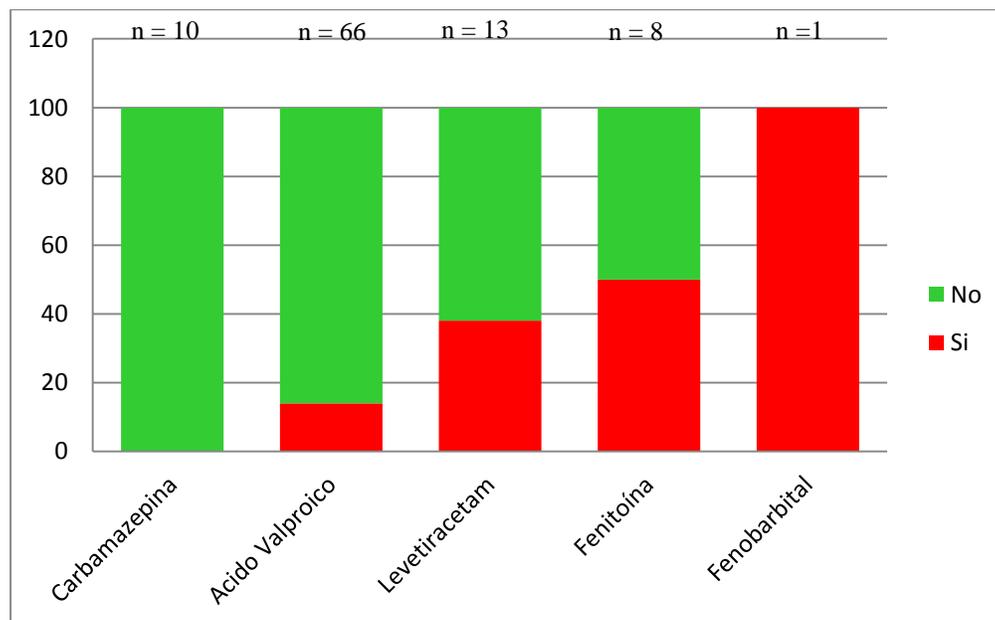


**Gráfico N°1: Prevalencia de la hepatotoxicidad de los pacientes estudiados**



En el gráfico 1 se observa que el 27% de la población presentó alteración de al menos una transaminasa. Además, el 12% de la población corresponde a pacientes que desarrollaron hepatotoxicidad al elevarse el valor de las transaminasas al menos dos veces su rango límite normal.

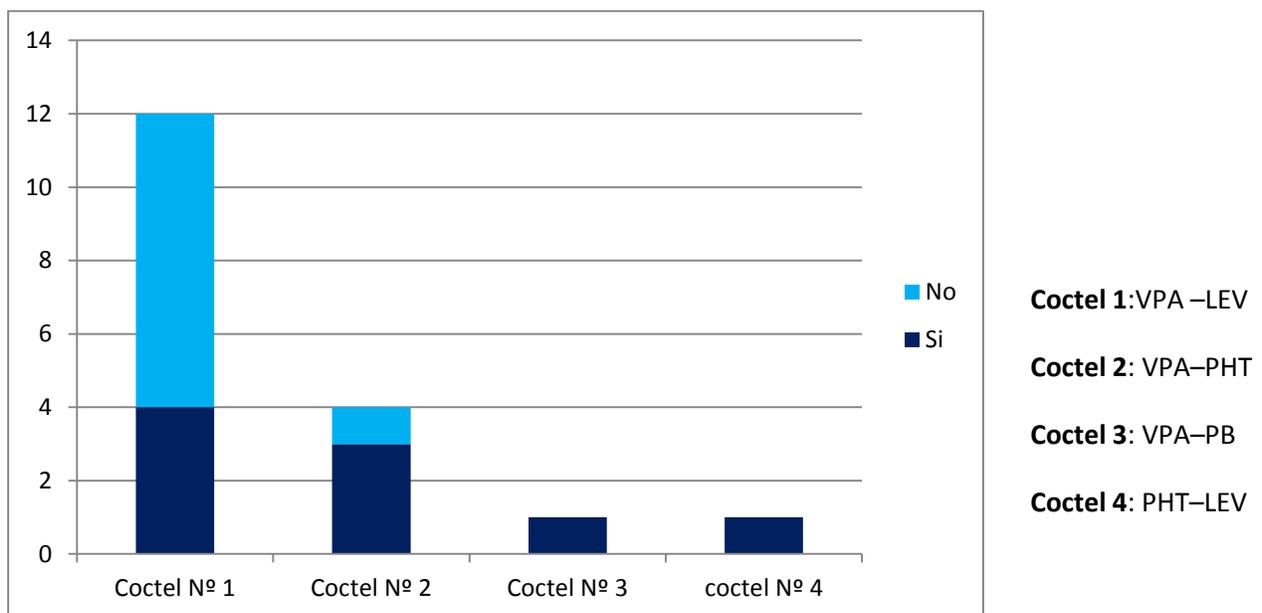
**Gráfico N°2: Número de pacientes con hepatotoxicidad según el anticonvulsivante administrado**





En el gráfico anterior se podemos observar que los pacientes tratados con carbamazepina no presentaron hepatotoxicidad, los que fueron tratados con ácido valproico 9 de 66 presentaron elevación de más de 2 veces el límite normal de las transaminasas. Los pacientes que recibieron levetiracetam 5 fueron afectados. En el caso de fenitoína la mitad de los pacientes sufrieron hepatotoxicidad , un solo paciente fue tratado con fenobarbital y presentó hepatotoxicidad.

**Gráfico N°3: Hepatotoxicidad de pacientes en politerapia.**



El gráfico anterior se pone en evidencia que en el coctel N° 3 y el coctel N° 4 el total de la población en el que se administraron presentaron hepatotoxicidad; en el caso del coctel N°2 3/4 de los pacientes desarrollaron hepatotoxicidad y el coctel N° 1 el cual es la combinación más utilizada únicamente 1/3 de los pacientes presentaron dicha condición



**Tabla N°2: Valoración de la asociación entre los factores de estudiados y la hepatotoxicidad en pacientes pediátricos tratados con anticonvulsivantes.**

Al desarrollar el análisis bivariado el único factor que presentó asociación estadísticamente significativa es la politerapia, la prevalencia de hepatotoxicidad es 31 veces mayor en los pacientes en los cuales se administra más de un fármaco que los que están en monoterapia. Aunque no se presenten asociación estadísticamente significativa los otros factores incrementan la prevalencia aproximadamente 2 veces en su categoría de riesgo.

		Hepatotoxicidad		P	RP (IC)
		Si n (%)	No n (%)		
<b>Politerapia</b>	Si	9 (50%)	9 (50%)	0,00	31,0 (4,2- 228,6)
	No	1 (2%)	61 (98%)		
<b>Tiempo de Administración</b>	Mayor o igual 6 de meses	9 (13%)	58 (87%)	1,00	1,7 (0,24 - 12,6)
	Menor de 6 meses	1 (8%)	12 (92%)		
<b>Sexo</b>	Masculino	8 (17%)	40 (83%)	0,30	2,7 (0,6 - 11,8)
	Femenino	2 (6%)	30 (94%)		
<b>Edad</b>	Menores de 5 años	6 (16%)	31 (84%)	0,5	1,9 (0,5 - 5,7)
	Mayor o igual a 5 años.	4 (9%)	39 (91%)		



## ***Discusión***

La toxicidad hepática inducida por fármacos anticonvulsivantes es una entidad relativamente frecuente. En la presente tesis se investigó acerca de la prevalencia de la hepatotoxicidad en 80 niños menores de 12 años con tratamiento anticonvulsivante seguidos en la consulta externa del HEODRA, medido mediante el nivel de transaminasas el cual, se considera el parámetro clínico fundamental.

En el presente estudio se encontró una prevalencia de hepatotoxicidad del 12% de la población, obteniéndose resultados similares a un estudio realizado en un Hospital de Medellín en el año 2008 por J.C. Restrepo y Cols acerca de la prevalencia de la hepatotoxicidad en pacientes entre 15 y 70 años de diferentes grupos farmacológicos correspondiendo en un 11.9% en el caso de los anticonvulsivantes, observando que este grupo farmacológico mantiene casi un mismo nivel de porcentaje de pacientes que desarrollan hepatotoxicidad tanto en población adulta como pediátrica, ampliando de esta manera el conocimiento que se tiene de la prevalencia de hepatotoxicidad en niños menores de 12 años.<sup>7</sup>

En relación al sexo de los pacientes se encontró que 80% de la población con hepatotoxicidad son hombres, en comparación con el 20% de la población que son mujeres, en una razón 4 hombres por 1 mujer esto se debe probablemente que nuestra población en su mayoría son hombres. Un estudio realizado en Ecuador en la Universidad Técnica de Ambato por A. López sobre la determinación del perfil hepático y su relación con la hepatotoxicidad en pacientes con terapia anticonvulsivante, donde un 56% de los pacientes con hepatotoxicidad son hombres, coincidiendo en que la población más afectada son hombres, pero con mayor proporción de hombres en nuestro estudio.<sup>9</sup> En cambio en el estudio realizado en Hidalgo México por Gómez L. Martínez no se evidenció diferencia significativa entre hombres y mujeres con 44% y 55% respectivamente por lo que podemos concluir que existe controversia sobre que sexo es más susceptible a sufrir una afectación hepática.<sup>10</sup>

En cuanto a la politerapia se encontró una relación estadísticamente significativa entre pacientes que utilizaban más de un fármaco y el desarrollo de hepatotoxicidad, donde el 50% de los pacientes fue afectado, siendo 31 veces más prevalente en dicha condición, en comparación al estudio mencionado en el párrafo anterior realizado en el Estado de Hidalgo, México donde la



razón de prevalencia fue de 15, la mitad de lo que se encontró en nuestro estudio lo que nos indica que el uso de estos fármacos usados en combinación tienden a causar hepatotoxicidad en relación cuando se utilizan en moniterapia.<sup>10</sup>

Según nuestro estudio la carbamazepina no se reportó hepatotoxicidad, probablemente por ser utilizado como monoterapia; en cambio el fármaco menos utilizado y más hepatotóxico fue el fenobarbital seguido de la fenitoína en cuyos casos la mayoría de los pacientes desarrollaron hepatotoxicidad. A diferencia de un estudio realizado en Venezuela por la Universidad del Norte de Sucre sobre las alteraciones hepáticas asociadas a tratamiento con anticonvulsivantes en niños epilépticos asistentes a la consulta externa de neurología infantil del Hospital Antonio Patricio Alcalá realizado por Y. Brito en el cual obtuvieron como resultado que la carbamazepina y el fenobarbital fueron los fármacos que produjeron lesión hepática con mayor frecuencia y que con fenitoína no se evidencio alteraciones hepáticas. Las diferencias en los resultados se puede atribuir en primer lugar a que el estudio realizado en Venezuela se hizo con pacientes tratados en monoterapia, en segundo lugar que el tiempo de administración del fármaco que se tomó en cuenta fue de 1 año y no se incluyó población menor de 3 años de edad que son los pacientes más susceptibles al daño hepático .<sup>8</sup>

La principal limitación de nuestro estudio fue el tamaño de la muestra con un total de 100 expedientes revisados de los cuales 80 de ellos contenían la información completa, aun así pudimos obtener a través de un estudio exploratorio el panorama de la situación actual de la hepatotoxicidad en los pacientes pediátricos tratados con anticonvulsivantes, contribuyendo de esta manera a brindar información acerca de cómo la administración de estos fármacos repercute en la salud de este grupo de pacientes vulnerables además de eso en el hospital del estudio no se realizan todo el perfil hepático ya que no se cuentan con los suficientes reactivos por lo tanto los pediatras se ven obligados a valorar únicamente las transaminasas.



### ***Conclusiones***

El análisis y los resultados de esta investigación nos ha permitido formular las siguientes conclusiones

1. La mayoría de la población estudiada es del sexo masculino, con predominio de rango de edades de 6 a 12 años, procedente principalmente del área urbana.
2. La prevalencia de hepatotoxicidad de la población estudiada es similar a los estudios revisados en la literatura.
3. Los pacientes tratados con carbamazepina y ácido valproico son los que con menor frecuencia desarrollaron hepatotoxicidad cuando son administrados en monoterapia.
4. El fenobarbital y la fenitoína son los fármacos menos prescritos y la mayoría de los pacientes con este tratamiento presentaron hepatotoxicidad.
5. El total de los pacientes tratados con las combinaciones de fármacos de PH- LEV y VPA- PB desarrollaron hepatotoxicidad , la combinación más utilizada en nuestro medio y con menor casos reportados de hepatotoxicidad fue VPA-LEV.



### ***Recomendaciones.***

- Al Ministerio de Salud sugerimos ampliar la lista básica de medicamentos anticonvulsivantes.
- Protocolizar la toma de perfil hepático para vigilancia de hepatotoxicidad.
- A la UNAN León para que estimule la realización de investigaciones en esta área, para una actualización permanente y farmacovigilancia.



### **Referencias Bibliográficas**

1. Farrel GC. Hepatopatía causada por fármacos, anestésicos y toxinas. En: Sleisenger y Fordtran eds. Enfermedades gastrointestinales y hepáticas: Fisiopatología diagnóstico y tratamiento. 7ª ed. Buenos Aires: Ed. Panamericana; 2004. p. 1486-1537
2. Arroyo S et al. El tratamiento de las epilepsias. Guía terapéutica de la Sociedad Catalana de Neurología. España, 2004
3. Durán M, Danés I. Síndrome de hipersensibilidad por antiepilépticos. Med Clin. Barcelona, España. 2001; 116:155-6.
4. Organización Mundial de la Salud. Epilepsia. Febrero 2016. Nota descriptiva N°999. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/es/>
5. Chitturi S, George J. Hepatotoxicity of commonly used drugs. Seminars in liver disease 2002; vol 22 (2):177-178.
6. I, Avendaño; T, Rodríguez. Reacciones Adversas Medicamentosas por el uso de Carbamazepina en Niños y Niñas con crisis convulsivas de 6-12 años en el área de neurología del Hospital Manuel de Jesús Rivera “La Mascota” Marzo – Julio del 2011. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua- Managua. Managua, julio 2011.
7. Restrepo, Juan; González, Corea; Fernando, Muñoz; Hepatotoxicidad detectada en un hospital de Cuarto nivel en la Ciudad de Medellín. Acta Med, Colombia 2008: 33:621-267.
8. Brito D. Yasmery J. Alteraciones Hematológicas y hepáticas asociadas a tratamiento con anticonvulsivantes en niños epilépticos asistentes a la consulta de neurología infantil del servicio autónomo Hospital Universitario “Antonio Patricio De Alcalá” Cumaná, Estado Sucre. Universidad del Norte de Sucre. Venezuela, 2012.
9. López A, determinación del Perfil Hepático y su Relación de la Hepatotoxicidad en Pacientes con terapia anticonvulsivante que asisten al Hospital General Docente Ambato. Ambato, Ecuador. Noviembre 2015.  
Gómez L, Martínez L, Chamorro G, Téllez. Factores que condicionan la presencia de hepatotoxicidad en el uso de ácido valproico en el Hospital Pediátrico del Estado de Hidalgo, México Estado de Hidalgo, México. Mayo 2015



10. Tejada, F. Drug- induced hepatotoxicity. *Revista Clínica de Medicina de Familia*. Vol 3. No 3. Lima ,Perú. Octubre 2010.
11. Au. I.S. and PJ. Pockros. Drug induced liver injury from antiepileptic drugs.. clinics in liver disease. Carolina del Sur, EEUU. 2013. P. 97-687
12. Mathiesen UL, Franzen LE, Fryden A, Foberg U, Bodemar G. The clinical significance of slightly to moderately increased liver transaminase values in asymptomatic patients. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 85-91
13. Bourgeois BDF. Determining the effects of antiepileptic drugs on cognitive function in pediatric patients with epilepsy. *J Child Neurol* 2004; Suppl 1: S15-24
14. Cordero P. Alvarez M; “Manual de Prácticas de Bioquímica Médica”, Universidad de Cuenca, Facultad de Ciencias Médicas. 2004. pág133-134.
15. Hiatt JR, Gabbay J, Busuttil RW. Surgical anatomy of the hepatic arteries in 1000 cases. *Ann Surg* 1994;220:50-52.
16. Houssay A, Cingolani H. *Fisiología Humana*. Editorial El Ateneo Vol: 10. Buenos aires Argentina. Junio 2010
17. F. Martos, A. Diaz. Servicio de medicina Interna, Unidad de Cuidados Intensivos y Digestivos del Hospital General Universitario de Santa Lucía. Cartagena, Colombia . Diciembre, 2012.
18. Henry JB. *El laboratorio en el diagnóstico clínico: homenaje a Todd Sanford and Davidson*. Marban. 10ª edición. Madrid. 2015
19. Fuentes Arderiu X, Castiñeiras Lacambra MJ, Ferré Masferrer.- *Códex del Laboratorio Clínico*. Indicaciones e interpretación de los exámenes del laboratorio. Ed Elsevier. Barcelona
20. Pagana-Pagana.- *Guía de pruebas diagnósticas y de laboratorio* Mosby/Doyma Libros. Madrid, 2013
21. Salgado y M. Vilardell. *Manual Clínico de pruebas de laboratorio* A Mosby/Doyma Libros. Madrid, Febrero 2009
22. Navarro, V, Senior, J. *Anticonvulsivantes*. Biblioteca Médica virtual. Buenos Aires, Argentina. Junio 2009.
23. Ruiz Cuesta, M.; Caballero Martínez, Berberana Morán, C. *Toxicología de los Barbitúricos*. *Revista de la Facultad de la Salud*. Vol. 8, Año 2013.



24. Formulario Nacional de Medicamentos. 7ª edición. Ministerio de Salud. Managua, 2014.
25. Formulario Modelo de la OMS. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Lambeth High Street. London SE1 7JN. United Kingdom. Año 2004.
26. Vidal Vademécum Spain. Guía Farmacológica. España, año 2016
27. Barreto M, Ingelmo J, Pichardi N, Puppo S. Farmacología de benzodiazepinas, hipnóticos ansiolíticos no benzodiazepínicos, Psicoestimulantes, etanol y neuroactivadores cognitivos. Farmacología. México. Año 2013
28. Vedula SS, Bero L, Scherer RW, Dickersin K. Outcome reporting in industry-sponsored trials of gabapentin for off-label use. *N Eng J Med.* 2009; 361:1963-71.
29. Allen RP, Chen C, Garcia-Borreguero D, Polo O, DuBrava S, Miceli J, et al. Comparison of pregabalin with pramipexole for restless legs syndrome. *N Engl J Med.* 2014 Feb 13; 370(7):621-31
30. J.F. Horga, A. Horga. Oxcarbazepina en el tratamiento de la epilepsia. Revisión y actualización. Unidad de Farmacología Clínica. Hospital General Universitario de Alicante. Servicio de Neurología. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona, España. Año 2006
31. Zimmerman HJ. The adverse effects of drugs and other chemicals on the liver. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012
32. Pauli-Magnus C, Meier PJ. Hepatobiliary transporters and drug-induced cholestasis. *Hepatology.* 2006; 44(4):778–87.
33. Lang C, Meier Y, Stieger B, Beuers U, Lang T, Kerb R, et al. Mutations and polymorphisms in the bile salt export pump and the multidrug resistance protein 3 associated with drug-induced liver injury. *Pharmacogenet Genomics.* 2007; 17(1):47–60
34. Mohi-ud-din R, Lewis JH. Drug- and chemical-induced cholestasis. *Clin Liver Dis.* 2004; 8(1):95–132, vii.
35. Ramachandran R, Kakar S. Histological patterns in drug induced liver disease. *J Clin Pathol.* 2009; 62(6):481–92.
36. Tejada F. Hepatotoxicidad por fármacos. *Revista Clínica de Medicina Familiar* vol.3 no.3 Cuenca, España.Oct. 2010
37. Krahenbuhl S, Brandner S, Kleinle S, Liechti S, Straumann D. Mitochondrial diseases represent a risk factor for valproate-induced fulminant liver failure. *Liver.* 2000; 20:346-



38. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002; 137:947-54
39. Farrel GC. Drug-induced liver disease. London: Churchill Livingstone, 1994;p.90-9
40. Ricardo Moreno Otero. Hepatotoxicidad por fármacos. Unidad de hepatología. Universidad Autónoma de Madrid. Vol 1. 2002
41. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, Chanay H, Allard C, Gilleminet C, et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology*. 2002; 36:451-5.
42. Smythe MA, Umstead GS. Phenytoin hepatotoxicity: a review of the literature. *DICP*, 23 (1989), pp. 13-8
43. Romero-Falcón A, De la Santa-Belda E, García-Contreras R, Varela JM. A case of valproate-associated hepatotoxicity treated with L-carnitine. *Eur J Intern Med*, 14 (2003), pp. 338-40
44. Martínez P, González de Etxebarri S, Ereño C, López G, Hinojal C, Teira R. Insuficiencia hepática, aguda, grave por carbamazepina. *Rev Esp Enferm Dig*, 84 (1993), pp. 124-6
45. Kapetanovic IM, Torchin CD, Strong JM, Yonekawa WD, Lu C, Li AP, et al. Reactivity of atropaldehyde, a felbamate metabolite in human liver tissue in vitro. *Chem Biol Interact*, 142 (2002), pp. 119-34
46. Overstreet K, Costanza C, Behring C, Hassanin T, Masliah E. Fatal progressive hepatic necrosis associated with lamotrigine treatment: a case report and literature review. *Dig Dis Sci*, 47 (2002), pp. 1921-5
47. Doan RJ, Clendenning M. Topiramate and hepatotoxicity. *Can J Psychiatry*, 45 (2000), pp. 937-8
48. Norris W, Paredes AH, Lewis JH. Drug-induced liver injury in 2007. *Curr Opin Gastroenterol*. 2008; 24(3):289-97.



## Anexos

**Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua. UNAN- León.**  
**Hepatotoxicidad de anticonvulsivantes en niños menores de 12 años.**

### Ficha epidemiológica

#### I- Datos Generales

Sexo: M  H

Edad:

Procedencia: Urbano  Rural

#### II- Características del tratamiento

Patología de base:  Politerapia Sí  No

Fármaco administrado: 1- Ácido valpróico  3- Fenitoína

2- Carbamazepina  4- Fenobarbital

Dosis de los fármacos: 1-  3-

2-  4-

Tiempo de administración: 1- De 3 a 6 meses  3- De 9 a 12 meses

2- De 6 a 9 meses  4- >1 año

Recambio de fármacos: Si  No  Ajuste de dosis Sí  No

#### III- Pruebas de función hepática

Aspartato Aminotransferasa  Bilirrubina directa

Alanil Aminotransferasa  Fosfatasa alcalina

Lactato Deshidrogenasa  Albúmina

Gamma Glutamyltranspeptidasa