



Ciclo de Metodología Científica II-2017

Grupo 71

**Uso de antiepilépticos en niños hospitalizados en el Hospital Pediátrico Centro
Hospitalario Pereira Rossell durante julio-agosto 2017.**

Clínica Pediátrica "C". Facultad de Medicina. Universidad de la República.

Estudiantes:

Stephanie Yamile Semperena Segovia.

María Estefanía Borreani Culasso.

Florencia María Sena Olivera.

Estefanía Torres Iraola.

Tutores:

Asist. Dra. Ana Laura Casuriaga

Prof. Adj. Dr. Carlos Zunino

Prof. Dr. Gustavo Giachetto

ÍNDICE

Resumen.....	3
Introducción.....	4
Objetivos.....	5
Marco teórico.....	6
Metodología.....	8
Resultados.....	9
Discusión.....	11
Conclusiones.....	13
Bibliografía.....	14
Anexos.....	17

RESUMEN

El uso de antiepilépticos (AE) es prevalente en niños. En los últimos años se ha registrado extensión de su uso como "estabilizantes del humor". Se requieren estudios locales que permitan caracterizar su perfil de prescripción para mejorar la práctica clínica. Objetivo: caracterizar el perfil de uso de AE en menores de 15 años hospitalizados en el Centro Hospitalario Pereira Rossell durante julio y agosto de 2017. Material y métodos: estudio observacional, descriptivo y transversal. Se incluyeron los niños, niñas y adolescentes menores de 15 años hospitalizados en CHPR en sectores de internación de cuidados moderados de salas de medicina y que se les haya prescrito por lo menos un AE. Se registró nombre, cédula de identidad, sector de internación. De la revisión de la historia clínica se registró: indicación de AE, tipo de AE, número de AE prescritos, otros medicamentos que recibe. Se evaluó la adherencia al tratamiento a través Test Morisky Green adaptado El estudio fue autorizado por el comité de ética de la institución. Resultados: Se incluyeron 61 pacientes. El 74%(n=45) tenía la indicación del fármaco como antiepiléptico, y el 26% (n=16) como otra indicación. De estos últimos, 12 pacientes como estabilizantes del humor y 4 como tratamiento del dolor neuropático. Se prescribieron en monoterapia en 62% (n=38). El Valproato fue el más utilizado independiente de la indicación, seguido por levetiracetam. **Conclusiones** El perfil de uso de AE encontrado fue el descrito en otras series internacionales. Las indicaciones distintas a las de antiepilépticas principalmente fueron como estabilizante del humor. Se deben reforzar las recomendaciones de prescripción de vitamina D, calcio y L - carnitina. La adherencia a los AE encontrada fue alta pero se debe tener en cuenta los casos que mostró ser un problema para lograr los objetivos terapéuticos.

Palabras clave: Antiepilépticos, trastornos del humor, epilepsia, pediátrica.

INTRODUCCIÓN

Los antiepilépticos (AE) son uno de los grupos de medicamentos muy utilizados en la clínica pediátrica. Se caracterizan por presentar un estrecho margen terapéutico, lo que sumado a uso crónico y en ocasiones combinados con otros fármacos, plantea diversos problemas al paciente y al médico. (1)

La selección de un AE se basa en datos de eficacia, seguridad, conveniencia, experiencia clínica y costo. Su eficacia en el manejo de las diversas formas de epilepsia está documentada.(2) Sin embargo, en los últimos años se ha registrado una extensión de su uso como agentes "estabilizantes del humor" que responde a un cambio epidemiológico, con mayor prevalencia de trastornos conductuales y comportamentales en niños y adolescentes. (3) Esta nueva indicación, ampliamente aceptada, plantea nuevos desafíos derivados de la debilidad de las evidencias científicas especialmente en esta población.

Es importante señalar que, los niños representan una población vulnerable para el uso de fármacos. A las variaciones farmacocinéticas vinculadas con el crecimiento y desarrollo, derivadas de modificaciones en el clearance y en el volumen de distribución, se suman modificaciones farmacodinámicas, que impactan en la posología necesaria y en la respuesta. Por otra parte, la falta de información derivada de la escasez de estudios clínicos, hace que frecuentemente se recurra al uso "off label" o fuera de prospecto. Esto determina problemas de efectividad y riesgo de efectos adversos. Se ha detectado en los últimos años un incremento en la prescripción de AE en nuevos grupos de pacientes. Sin embargo, los registros de prescripciones, situación clínica de los pacientes y farmacovigilancia no son los adecuados. (3)

A nivel nacional, se dispone de algunos estudios que documentan la frecuencia de reacciones adversas vinculadas con este grupo terapéutico, lo que reafirma la necesidad de incorporar la farmacovigilancia a la práctica clínica.(4) Sin embargo, para prevenirlos se requiere caracterizar bien el perfil de uso de estos fármacos.

A pesar que en nuestro medio se percibe que un mayor número de niños y adolescentes hospitalizados recibe tratamiento con AE de forma crónica, no se dispone de estudios indagando estos aspectos. Se considera importante aproximarse a conocer la magnitud de este problema caracterizando el perfil de uso, es decir motivo de la indicación, uso en mono o politerapia, prácticas de monitorización y factores que influyen en la adherencia. Solo de esta manera es posible conocer la magnitud del problema y realizar recomendaciones para mejorar la práctica clínica.

OBJETIVOS

Objetivo General:

Caracterizar el perfil de uso de AE en menores de 15 años hospitalizados en el Centro Hospitalario Pereira Rossell durante julio y agosto de 2017.

Objetivos Específicos

- 1) Describir los motivos de la indicación del AE.
- 2) Determinar el número de AE prescritos por niño
- 3) Conocer la frecuencia de uso de los distintos AE.
- 4) Aproximarse al conocimiento de algunos factores que influyen en la adherencia.
- 5) Determinar el uso de otros medicamentos asociados con AE.

MARCO TEÓRICO

Se entiende por prescripción off-label el uso de un medicamento por fuera de la/s indicación/es para el que fue aprobado o su uso en una forma diferente. (1) Esto implica la prescripción de medicamentos con diferente indicación, posología (dosis, intervalo), vía de administración, así como a edades y pesos diferentes. En este tipo de prescripción no existe suficiente evidencia científica; la eficacia y seguridad no han sido claramente contrastadas. Se realiza en condiciones distintas a las indicadas en la ficha técnica o prospecto, y por tanto diferentes para las que fueron autorizados y registrados. (5)

Con respecto a la utilización de los AE en psiquiatría infantil la evidencia científica es aún limitada. Los datos con los que se cuentan hasta el momento apoyan su posible utilización en el tratamiento de diversos trastornos tales como el trastorno bipolar, el trastorno de conducta, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad. Los AE como la carbamacepina (CBZ) y el valproato (VPA), se han utilizado desde hace décadas para el tratamiento de diferentes patologías psiquiátricas; especialmente en los trastornos afectivos y en los trastornos de personalidad. Recientemente se han comercializado nuevos antiepilépticos como la oxcarbazepina, el topiramato (TPM), la lamotrigina (LTG) o la gabapentina (GBP). (6)

La GBP y CBZ se han utilizado en el dolor neuropático en la población pediátrica. Sin embargo, son necesarios ensayos clínicos sobre su seguridad y eficacia como posibles adyuvantes en el tratamiento del dolor neuropático en niños.(7)

Otro de los usos off-label de los AE es el tratamiento para la migraña. Esta es la cefalea primaria más frecuente en la población infantil. El TPM ha mostrado ser eficaz como tratamiento preventivo. (8)

En nuestro país no contamos con estudios epidemiológicos con respecto al uso de estos fármacos en la población pediátrica. Sin embargo, existen estudios previos que documentan las RAM. (4) La prescripción de estos fármacos en niños debe ser controlada, por las RAM, y cómo influyen estas en su crecimiento, desarrollo, y rendimiento escolar.

Otro problema importante a tener en cuenta es la falta de adherencia a los tratamientos prescritos, principalmente cuando se trata de medicamentos utilizados en enfermedades crónicas o que tienen varios efectos adversos molestos.

Se define como adherencia al tratamiento al grado en el que el comportamiento del paciente coincide con las recomendaciones acordadas entre el profesional sanitario y el paciente. (9)

Existen varios métodos para medir la adherencia, que se clasifican en directos e indirectos. Todos tienen sus ventajas e inconvenientes aunque ninguno se considera de referencia. Los

métodos directos consisten en medir la cantidad de fármaco que hay en muestras biológicas, pero son caros y poco aplicables en atención primaria. Los métodos indirectos son los más utilizados, aunque tienen la desventaja de que son poco objetivos, ya que la información que utilizan suele provenir del propio enfermo, y en general, sobreestiman la adherencia al tratamiento. Dentro de los métodos indirectos, la entrevista personalizada o autocuestionario es el recomendado por la mayoría de los autores; por ejemplo, el test de Morisky-Green, siendo este un método muy fiable si el paciente se declara no cumplidor y es útil para indagar sobre las razones de la no adherencia, consiste en un cuestionario de 4 preguntas dicotómicas referidas al olvido de la medicación y a la adecuación a la pauta, en el que se considera cumplidor al que responde de forma correcta a todas ellas. Este método, que está validado para diversas enfermedades crónicas, fue desarrollado originalmente por Morisky, Green y Levine para valorar el cumplimiento de la medicación en pacientes con hipertensión arterial (HTA). Desde que el test fue introducido se ha usado en la valoración del cumplimiento terapéutico en diferentes enfermedades. Este cuestionario se ha utilizado en numerosos estudios de adherencia de fármacos antihipertensivos y antirretrovirales para VIH, validado y aplicable en adultos inicialmente, posteriormente adaptado en la edad pediátrica. (10)

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal. Se incluyeron niños, niñas y adolescentes menores de 15 años hospitalizados en sectores de cuidados moderados del CHPR a en tratamiento con AE. Se excluyeron aquellos que sólo recibieron diazepam, midazolam o lorazepam.

Para su captación se solicitó a la Unidad de Fraccionamiento y Reconstitución de Inyectables (UFRI) del CHPR una lista de los pacientes que tenían indicación de AE. En aquellos sectores donde no se dispone de de UFRI dicha información se obtuvo del registro de los pases de guardia médico y de enfermería. La información se colectó tres veces por semana durante el período de julio y agosto de 2017.

Se utilizó como fuente de datos la historia clínica. Se registraron las siguientes variables: tipo de AE, número de AE, indicación como AE u otras indicaciones, vía de administración, uso combinado con psicofármacos, vitamina D, calcio y L carnitina. No se consideraron otros fármacos.

La adherencia al tratamiento se evaluó a través de una encuesta al niño, niña o adolescente y de no ser posible a sus cuidadores. Se utilizó el Test Morisky Green adaptado a nuestro medio. Se evaluó olvido de la toma de los medicamentos, cumplimiento de la posología, abandono de la medicación. Se realizó el cuestionario sólo a aquellos niños acompañados por sus cuidadores habituales.

Las variables se registraron en una ficha elaborada por los autores. (Anexo 1).

Las variables cuantitativas se expresaron con medidas de tendencia central. Las variables cualitativas se expresarán con frecuencias absolutas y relativas. Para el procesamiento de datos se utilizó el programa estadístico IBM SPSS statistics 23.

Aspectos éticos: La investigación fue autorizada por la Dirección del CHPR y aprobado por el Comité de Ética de Investigación de la institución. Se solicitó consentimiento informado a la madre, padre o tutor y asentimiento del niño, niña o adolescente cuando corresponda. (Anexo 2)

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio cumplieron con los criterios de inclusión 62 pacientes. Se excluyó uno porque sus cuidadores no otorgaron consentimiento.

La media de la edad fue 6,37 (rango de 1 mes a 14 años); la mediana fue de 6,0 años. Un 54% de la población (n=33) eran niñas; el 46 % restante (n=28) eran varones.

De los pacientes incluidos en el estudio, el 82% (n=50) se encontraban en tratamiento crónico. Al restante 18% (n=11) se inició la prescripción de AE durante la hospitalización.

En el 74% (n=45) de los casos la indicación del fármaco fue como antiepiléptico y en 26% (n=16) con otra indicación. Entre estas, 12/16 como estabilizantes del humor y 4/16 como tratamiento del dolor neuropático. No se encontraron otros motivos de prescripción.

Se prescribieron en monoterapia en 62% (n=38) de los casos, en biterapia 33% (n=20) y politerapia (3 o más AE) 5% (n=3).

En la tabla 1 se muestran los tipos de AE utilizados según la indicación. El Valproato fue el más utilizado independiente de la indicación, seguido por levetiracetam. Dentro de las otras indicaciones, el ácido valproico y la carbamacepina se indicaron como estabilizante del humor y la gabapentina como tratamiento del dolor neuropático.

Tenían prescrito psicofármacos 39% (n=24). De estos 12 (50%) risperidona, 13 (55%) benzodiacepinas y 6 (25%) quetiapina. En el grupo de 28 pacientes tratados con ácido valproico 8 recibían L-carnitina, de los cuales 4 eran menores de 2 años.

Recibían vitamina D 36% (n=22) de los pacientes en tratamiento con AE, 19 eran menores de 2 años. Recibían calcio 5% (n=3) .

Del total de pacientes, se pudo evaluar la adherencia en 28. En el resto no se pudo evaluar debido a que no se encontraban acompañados por su cuidador habitual (n=22) o el tratamiento con AE se había iniciado durante esa internación (n=11). En la tabla 2 se muestran los resultados del Test realizado a los pacientes.

Tabla 1 Tipo de AE prescritos según la indicación. (n=84 prescripciones*)

FÁRMACOS	AE n (%)	Otras indicaciones n(%)	TOTAL n (%)
Valproato	19 (23)	9 (10)	28 (33)
Levetiracetam	16 (19)	0 (0)	16 (19)
Barbituricos	13 (15)	0 (0)	13 (15)
Fenitoina	12 (14)	0 (0)	12 (14)
Carbamazepina	4 (5)	3 (4)	7 (9)
Gabapentina	0 (0)	4 (5)	4 (5)
Vigabatrina	3 (4)	0 (0)	3 (4)
Lamotrigina	1 (1)	0 (0)	1 (1)
Total	68 (81)	16 (19)	84 (100)

*23 niños tenían más de un AE prescrito

Tabla 2 Adherencia al tratamiento. Test de Test Morisky Green adaptado. n=28

	SI n(%)	NO n(%)	Total n(%)
¿Olvidaste alguna vez tomar los medicamentos para tratar tu enfermedad?	5 (18)	23 (82)	28 (100)
¿Tomas los medicamentos a las horas indicadas?	25 (89)	3 (11)	28(100)
Cuando te encuentras bien, ¿dejas alguna vez de tomar la medicación?	3(11)	25(89)	28 (100)
Si alguna vez te sientes mal, ¿dejas de tomar la medicación?	3 (11)	25 (89)	28 (100)

DISCUSIÓN

Esta es la primera serie que busca caracterizar el perfil de uso de AE en niños hospitalizados. La muestra de pacientes está sesgada por proceder de un centro de referencia de tercer nivel de atención con motivos de internación de alta complejidad. Sin embargo permite aproximarse a ciertos patrones de uso que deberían ser analizados en profundidad en futuros estudios.

La mayoría de las prescripciones fueron con el objetivo clásico de controlar las crisis epilépticas. Sin embargo se encuentra otro tipo de usos en una proporción no despreciables, entre las que se destaca el uso como estabilizante del humor y como coadyuvante de los tratamientos analgésicos. Esto puede reflejar el aumento del uso de antiepilépticos off-label o fuera de prospecto. No se disponen de estudios nacionales anteriores para evaluar la tendencia de esta prescripción.

En esta serie la mayoría de los pacientes recibían los AE en monoterapia. Este mismo hallazgo ha sido descrito en otras series internacionales. En un estudio realizado en Barcelona, 56,6% de los pacientes recibían AE en monoterapia. (12) En la Universidad de Jordan, Nevada, EEUU se realizó otro estudio donde se incluyeron 694 pacientes pediátricos; 67% recibían AE en monoterapia. La experiencia clínica muestra que el tratamiento con un solo AE es efectivo para controlar las crisis epilépticas. Este perfil de uso evita interacciones entre los distintos AE y disminuye probabilidad de efectos adversos y/o toxicidad. (13)

Actualmente se ha adoptado una tendencia a nivel mundial, registrando un abandono del uso de fenobarbital como primera elección, y utilizando cada vez más frecuentemente el ácido valproico. También ha disminuido la utilización de fenitoína (14) Estos hallazgos pueden observarse en esta serie. En una serie de la Universidad de Colombia el 74,4% recibía monoterapia antiepiléptica y la prescripción de ácido valproico la predominante.(15). El amplio uso de ácido valproico ha tenido como consecuencia la necesidad de contar con una estricta farmacovigilancia para evitar toxicidad. Aunque generalmente es bien tolerado, ha sido asociado con muchos efectos adversos, algunos relacionados a la dosis, y otros, de carácter idiosincrático.(16) El ácido valproico actúa en diversas rutas metabólicas. En el hígado es metabolizado, a través de las mitocondrias. Entra a la mitocondria mediante el canal de l-carnitina. A nivel celular, las altas dosis de ácido valproico en sangre conducen a la disminución de la expresión de los canales de l-carnitina. Lo que se repercute a nivel sistémico como obesidad y dislipemia. Para evitar la represión génica de l-carnitina, suele asociarse la administración de ácido valproico junto con l-carnitina cada doce horas esta última.(17)

En esta serie solo una pequeña proporción de los pacientes en tratamiento con ácido valproico recibían l-carnitina. Es importante reforzar la recomendación y necesidad de cumplimiento de esta indicación.

Dentro de los problemas más frecuentes con el uso clínico de los AE se destacan sus características farmacocinéticas como la inducción del citocromo P450. Esta activación enzimática es realizada por AE como Benzodiazepinas, carbamacepina, fenitoína y fenobarbital. Su uso prolongado tiene como efectos adversos alteraciones del metabolismo óseo. Estas isoenzimas pueden causar disminución de los valores séricos de vitamina D, calcio, fósforo y fosfatasa alcalina. Esto incrementa el riesgo de fractura, y altera el recambio óseo. (18) Los síntomas de la hipocalcemia incluyen fracturas, dolor óseo y debilidad muscular. El Ácido Valproico, así como los otros AE no inductores del CYP 450 produce hipovitaminosis D e hipocalcemia a través de la bioactivación de la Vitamina D en microsomas hepáticos y mitocondrias, sin inhibir citocromos. A pesar de la evidencia en nuestro medio no existe de forma sistemática la prescripción de vitamina D y calcio junto a los AE. Este hallazgo se refleja en el bajo número de niños con indicación de ambos.(21)

En esta serie se observó una gran proporción de pacientes con asociación de antiepilépticos con psicofármacos. La epilepsia frecuentemente está acompañada de comorbilidades, los antipsicóticos, ansiolíticos y metilfenidato son asociaciones descritas frecuentemente.(15)

Según la OMS la adherencia al tratamiento en la epilepsia es de 50-70%. De acuerdo a la opinión de expertos, un tercio de los pacientes toma la medicación como se le ha prescrito, otro tercio lo hace ocasionalmente o de forma incorrecta y, por último, otro tercio no lo toma nunca. Las barreras que lleva a esto, son múltiples: efectos adversos, instrucciones inadecuadas, baja calidad en la relación médico-paciente, disconformidad del paciente acerca del tratamiento, olvidos. En esta serie los niveles de adherencia son altos pero es muy importante tener en cuenta que existen niños y adolescentes que abandonan la medicación al sentirse asintomáticos o si presentan efectos adversos. Esto se debe reforzar en las consultas para evitar fallos terapéuticos. (20)

La adherencia al tratamiento por parte del paciente está determinada por la información que le brindó el equipo de salud, por su comprensión de la importancia de ingerir el fármaco, de hacerlo de manera crónica y de sus consecuencias si interrumpe la administración del fármaco abruptamente.(21)

CONCLUSIONES

El perfil de uso de AE encontrado fue el descrito en otras series internacionales: la mayoría de las indicaciones en monoterapia, con tendencia de aumento de prescripción de ácido valproico y levetiracetam y disminución de la prescripción de fenobarbital y fenitoína. Se observó prescripciones con indicaciones distintas a las de antiepilépticas principalmente como estabilizante del humor. Se deben reforzar las recomendaciones de prescripción de vitamina D, calcio y L - carnitina. La adherencia a los AE encontrada fue alta pero se debe tener en cuenta los casos que mostró ser un problema para lograr los objetivos terapéuticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Speranza, N; Tamosiunas, G. Uso de medicamentos fuera de prospecto. Uso off label de medicamentos. ¿Un mal necesario?, Boletín Farmacológico. Departamento de Farmacología y Terapéutica HOSPITAL DE CLÍNICAS “Dr. Manuel Quintela. Diciembre 2016 (citado Mayo 2017). Volumen 7, N° 2. Disponible en http://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/index.php?option=com_content&task=view&id=185&Itemid=71
2. Formulario Modelo de la OMS 2004: Sección 5: Anticonvulsivos/ antiepilépticos: 5.1 Tratamiento de la epilepsia
3. Baftiu, A., Landmark, C., Rusten, I., Feet, S., Johannessen, S. and Larsson, P. (2017). Erratum to: Changes in utilisation of antiepileptic drugs in epilepsy and non-epilepsy disorders—A pharmacoepidemiological study and clinical implications. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 73(6), pp.791-792.
4. Speranza, N; Lucas, L; Tellechea, H; Santurio, A; Giachetto, G; Nanni, L; Reacciones adversas a medicamentos en niños hospitalizados: un problema de salud pública, set. 2008; Rev. Méd. Urug. vol.24 no.3 .
5. Giachetto, G. Prescripción de medicamentos en niños: ¿problemas y desafíos?. [online] Boletín Farmacológico., Departamento de Farmacología y Terapéutica HOSPITAL DE CLÍNICAS “Dr. Manuel Quintela”. Dic. 2015 .Volumen 6, Número 3. Disponible en: http://www.medicinainterna.org.uy/wp-content/uploads/2015/04/prescripcin_de_medicamentos_en_nios.pdf [Accessed 28 May 2017].
6. Andueza RM, Prados AC. Artículo. 2002;XXXI(3):237–46. http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74502002000300005
7. Organización Mundial de la Salud (2012). Directrices de la OMS sobre el tratamiento farmacológico del dolor persistente en niños con enfermedades médicas. [online] Disponible en: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/3PedPainGLs_coverspanish.pdf [Consultado en May 2017].
8. Medici, C., Fraga, V., Rey, A., Chaibún, E., Taranto, A. and Costales, D. (2017). Topiramato en el tratamiento preventivo de la migraña: experiencia en una policlínica neuropediátrica. [online] Scielo.edu.uy. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?pid=S1688-423X2015000200009&script=sci_arttext&tlng=es [Citado Mayo 2017].7, Número 2

9. Tratamiento AAL. Adherencia al tratamiento farmacológico en patologías crónicas. 2011:1-6.
10. Koop CE. Notas farmacoterapéuticas. 2006;13:31-38.
11. Utilizaci, I. D. E., & Medicamentos, D. E. (2014). Utilización de medicamentos antiulcerosos en España durante el periodo 2000-2012, *15012014*(2009), 1–3.
12. . Morales-Plaza, C. D., & Machado-Alba, J. E. (2014). Anticonvulsant prescription patterns in patients covered by the Colombian Health System. *Neurologia (Barcelona, Spain)*, 32(1), 6–14. <http://doi.org/10.1016/j.nrl.2014.09.005>
13. Albsoul-Younes, A., Gharaibeh, L., Murtaja, A. A., Masri, A., Alabbadi, I., & Al-Qudah, A. A. (2016). Patterns of antiepileptic drugs use in epileptic pediatric patients in Jordan. *Neurosciences*, 21(3), 264–267. <http://doi.org/10.17712/nsj.2016.3.201507668>
14. Grupo de Epilepsia de la SEN. (2012). *Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2012. I. Guía oficial de práctica clínica en epilepsia. Guía de neurología*. <http://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
15. Morales-Plaza, C. D., & Machado-Alba, J. E. (2014). Anticonvulsant prescription patterns in patients covered by the Colombian Health System. *Neurologia (Barcelona, Spain)*, 32(1), 6–14. <http://doi.org/10.1016/j.nrl.2014.09.005>
16. Álvaro Soto, V., & Darío Ramírez, C. (2011). Encefalopatía inducida por ácido valproico: Serie de siete casos. *Revista Chilena de Neuro-Psiquiatria*, 49(3), 243–250. <http://doi.org/10.4067/S0717-92272011000300004>
17. Vázquez, M., Fagiolino, P., Maldonado, C., Olmos, I., Ibarra, M., Alvariza, S., ... Olano, I. (2014). Hyperammonemia associated with valproic acid concentrations. *BioMed Research International*, 2014. <http://doi.org/10.1155/2014/217269>
18. Fan, H.-C., Lee, H.-S., Chang, K.-P., Lee, Y.-Y., Lai, H.-C., Hung, P.-L., ... Chi, C.-S. (2016). The Impact of Anti-Epileptic Drugs on Growth and Bone Metabolism. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(8), 1242. <https://doi.org/10.3390/ijms17081242>
19. Xavier, D. S., & Catenaccio, V. (2017). Antiepilepticos y metabolismo fosfo-cálcico : consecuencias clínicas en pediatría, 24–26.
20. Castro, A., Barrero, I., & Pascual, G. (2009). “La Adherencia Al Tratamiento: Cumplimiento Y Constancia Para Mejorar La Calidad De Vida.” *Dialogos Pfizer-Pacientes*, 2–5. Retrieved from http://envejecimiento.csic.es/documentos/documentos/pfizer-adherencia-01_pd

21. Giachetto, D. G., Banchemo, P., Telechea, H., Camacho, G., Kegel, S., Nanni, L., ... Hospitalario, C. (2003). Uso racional de medicamentos : ¿ qué conocen los médicos residentes sobre los fármacos de uso corriente ? *Revista Medica Uruguaya*, 19(3), 231–236.

ANEXOS

ANEXO I:

Número de encuesta:

Nombre del paciente:

Sexo del paciente:

Cédula de identidad:

Edad: _____ años _____ meses

Indicación de AE:

Uso como AE	
Uso trastorno del humor	
Otro Especificar	

Tipo de AE:

N° de AE prescrito: _____

		Vía de administración
Barbitúricos		
Carbamazepina		
Valproato		
Fenitoína		
Gabapentina		
Lamotrigina		
Levetiracetam		
Vigabatrina		
Otro Especificar		

Recibe otro medicamento: NO SI Cuál/es _____

Adherencia al tratamiento: Test de Morisky – Green adaptado (si se le pregunta al familiar se adaptarán las preguntas)

¿Olvidaste alguna vez tomar los medicamentos para tratar tu enfermedad?

¿Tomas los medicamentos a las horas indicadas?

Cuando te encuentra bien, ¿dejas alguna vez de tomar la medicación?

Si alguna vez te sientes mal, ¿dejas de tomar la medicación?

ANEXO II

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título de la investigación: Uso de antiepilépticos en niños hospitalizados en el Hospital Pediátrico Centro Hospitalario Pereira Rossell durante julio-agosto 2017.

Investigadores: Estefanía Torres, Stephanie Semperena, Estefania Borreani, Florencia Sena.

Tutores: Dra. Ana Casuriaga, Dr. Carlos Zunino. Prof. Dr. Gustavo Giachetto.

Institución: Hospital Pediátrico Centro Hospitalario Pereira Rossell.

Información

Los antiepilépticos son medicamentos que se utilizan frecuentemente en niños. Este estudio busca conocer cómo se usan estos medicamentos en los niños, niñas y adolescentes menores de 15 años internados en el Centro Hospitalario Pereira Rossell durante julio y agosto de 2017. Se buscará en la historia clínica el motivo de la indicación de ese medicamento y la manera que lo indicó el médico. También se harán 4 preguntas para conocer la adherencia al tratamiento. Si el niño o adolescente no las puede contestar se las realizará a los cuidadores.

La investigación no tendrá ningún beneficio individual para el niño. Tampoco tendrá riesgos físicos, ni sociales, ni emocionales. No se cambiará ninguna indicación médica.

Se podrá retirar de la investigación en cualquier momento, en que lo desee, sin explicación de la causa, esto no le ocasionará ningún perjuicio patrimonial, ni moral y no afectará en ningún tipo de atención médica que pueda llegar a recibir en el futuro.

La participación en este estudio no será remunerada ni compensada de forma económica.

Todos los datos aportados por el paciente estarán protegidos bajo el secreto profesional y no será revelada la identidad de los mismos de acuerdo con la normativa vigente en la materia.

..... familiar de me explicaron la información Leí comprendí y pude realizar las preguntas necesarias. Estoy de acuerdo en que se revise la historia clínica de mi hijo o hija y que se realice la encuesta

Firma del padre madre o tutor

Firma de investigador

Fecha

ASENTIMIENTO PARA NIÑOS Y ADOLESCENTES

Somos estudiantes de Medicina y estamos haciendo un estudio. Queremos saber la manera en que tomas los remedios.

Para eso tendríamos que mirar tu historia clínica para sacar datos y hacerte cuatro preguntas.

¿Estás de acuerdo?