

UCUENCA

Universidad de Cuenca

Facultad de Ciencias Químicas

Carrera de Bioquímica y Farmacia

Toxicidad de ácido valproico en niños. Revisión bibliográfica

Trabajo de titulación previo a la
obtención del título de Bioquímico
Farmacéutico


Autores:

José Miguel Caicedo Rodríguez

Doménica Nicole Quinde Chacón

Director:

Maritza Raphaela Ochoa Castro

ORCID:  0000-0001-8937-6191

Cuenca, Ecuador

2024-09-25

Resumen

La epilepsia es una condición neurológica crónica que afecta a millones de personas en todo el mundo, se caracteriza por una actividad eléctrica anormal en el cerebro, que puede manifestarse de diferentes formas clínicas. El ácido valproico (AVP) es un fármaco antiepiléptico (FAE) de primera línea eficaz y seguro, sin embargo, su uso prolongado está relacionado con la aparición de reacciones adversas siendo la población pediátrica un grupo altamente vulnerable a padecerlas. La presente revisión tuvo como objetivo recopilar y describir las reacciones adversas más frecuentes del uso de ácido valproico (AVP) en niños, mediante análisis de literatura durante los años 2013 y 2023. La metodología de investigación fue documental del tipo descriptivo mediante una búsqueda bibliográfica en cuatro diferentes bases de datos: Pubmed, ScienceDirect, SciELO y Scopus. Los resultados reflejaron que los trastornos metabólicos son las reacciones adversas de mayor frecuencia que incluyen: hiperinsulinemia, resistencia a la insulina y desbalance de la función tiroidea. Este hallazgo subraya la importancia del monitoreo regular y cuidadoso de los pacientes pediátricos en tratamiento con ácido valproico, para detectar y manejar oportunamente cualquier efecto adverso que pueda surgir.

Palabras claves del autor: valproato, pediatría, trastornos metabólicos, hepatotoxicidad, enuresis



El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Cuenca ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por la propiedad intelectual y los derechos de autor.

Repositorio Institucional: <https://dspace.ucuenca.edu.ec/>

Abstract

Epilepsy is a chronic neurological condition that affects millions of people worldwide, characterized by abnormal electrical activity in the brain, which can manifest in different clinical forms. Valproic acid (VPA) is an effective and safe first-line antiepileptic drug (AED), however, its prolonged use is related to the appearance of adverse reactions, with the pediatric population being a highly vulnerable group to suffer from them. The present review aimed to collect and describe the most frequent adverse reactions of the use of valproic acid (VPA) in children, through a literature analysis during the years 2013 and 2023. The research methodology was descriptive documentary through a bibliographic search in four different databases: Pubmed, ScienceDirect, SciELO and Scopus. The results showed that metabolic disorders were the most frequent adverse reactions, including hyperinsulinemia, insulin resistance, and thyroid function imbalance. This finding underscores the importance of regular and careful monitoring of pediatric patients receiving valproic acid to promptly detect and manage any adverse effects that may arise..

Keywords: valproate, pediatrics, metabolic disorders, hepatotoxicity, enuresis



The content of this work corresponds to the right of expression of the authors and does not compromise the institutional thinking of the University of Cuenca, nor does it release its responsibility before third parties. The authors assume responsibility for the intellectual property and copyrights.

Índice de contenido

Resumen.....	2
Abstract.....	2
Dedicatoria.....	7
Agradecimientos.....	8
Capítulo I.....	9
Introducción.....	9
Capítulo II.....	10
Marco Teórico.....	10
2.1 Epilepsia.....	10
2.2 Prevalencia de la epilepsia a nivel mundial y en Ecuador.....	10
2.3 Fisiopatología de la epilepsia.....	11
2.4 Qué son los fármacos antiepilépticos (FAE).....	12
2.5 Ácido valproico en cuadros de epilepsia.....	13
2.6 Mecanismo de acción.....	13
2.7 Farmacocinética.....	14
2.8 Dosificación.....	14
2.9 Interacciones medicamentosas.....	15
2.10 Reacciones adversas y toxicidad.....	15
2.10.1 Hepatotoxicidad.....	15
2.10.2 Trastornos de coagulación.....	16
2.10.3 Alopecia.....	16
2.10.4 Enuresis.....	16
2.10.5 Trastornos metabólicos.....	17
2.10.6 Trastornos del crecimiento.....	17
Capítulo III.....	19
Materiales y Métodos.....	19
3.1 Tipo de investigación.....	19
3.2 Métodos de recolección de datos.....	19
3.2.1 Criterios de inclusión.....	19
3.2.2 Criterios de exclusión.....	20
3.3 Registro y recopilación de datos.....	21
Capítulo IV.....	23
Resultados.....	23
Discusión.....	33
Conclusiones y recomendaciones.....	36
Conclusiones.....	36
Recomendaciones.....	37
Referencias.....	38
Anexos.....	44

Índice de figuras

Figura 1: Estructura química del ácido valproico.....	15
Figura 2: Flujograma de selección de artículos.....	24
Figura 3: Frecuencia de reacciones adversas reportadas.....	32

Índice de tablas

Tabla 1: Ecuaciones empleadas para la búsqueda de artículos en bases de datos.....	22
Tabla 2: Datos extraídos de los estudios observacionales analizados.....	26
Tabla 3: Reacciones adversas en población pediátrica asociados al uso de ácido valproico.....	33

Dedicatoria

A mis padres Oscar y Patricia por brindarme sus consejos y ser mi soporte en todos los buenos y malos momentos que he experimentado durante todos estos años de carrera universitaria, sin su cariño y apoyo incondicional nada de esto hubiera sido posible. Gracias por siempre confiar en mí y recordar lo valiosa y capaz que soy, espero seguirlos llenando de orgullo.

A mi hermana Salomé por ser mi confidente y compañera en los momentos más difíciles, sus palabras, cariño y abrazos siempre me han ayudado a no rendirme y seguir intentándolo, espero ser un ejemplo para ti y recordarte que nada es imposible.

A mis abuelos Gonzalo y Victoria por siempre estar pendientes de mi bienestar y no dejarme decaer brindando las palabras necesarias para continuar, hemos sacrificado varios momentos para llegar a esta recompensa.

A toda mi familia gracias por su amor y comprensión brindada cada día.

Doménica Nicole

A mis padres Dalibort y Mery por su inquebrantable fe en mi capacidad y por enseñarme el valor del esfuerzo y la dedicación. A mis hermanas Antonella y Yanara, por su cariño incondicional y por ser mi fuente de alegría en los momentos difíciles. A mi familia extendida y amigos cercanos, por su constante ánimo y comprensión.

A mi querida familia y amigos que han comprendido y apoyado mis largas horas de estudio, mis días de estrés y mis momentos difíciles, les agradezco profundamente por estar siempre ahí, creyendo en mí incluso cuando yo dudaba de mí mismo. Este logro no solo es mío, sino también de ustedes, quienes han compartido conmigo cada paso de este viaje.

José Miguel

Agradecimientos

En primer lugar, queremos expresar nuestro más profundo agradecimiento a nuestra tutora la Bqf. Maritza Ochoa Castro quien, con su invaluable orientación, paciencia y conocimientos, nos ha guiado a lo largo de este proceso de investigación y redacción. Sin su apoyo y consejos, este trabajo no habría sido posible.

A nuestras familias, por su amor y apoyo incondicional en todas las etapas de nuestras vidas universitarias. A nuestros padres, quienes nos enseñaron el valor del esfuerzo y la dedicación. A nuestros hermanos, por estar siempre a nuestro lado y por sus palabras de aliento.

A nuestros amigos y compañeros, por su amistad, comprensión y ayuda incondicional durante estos años de formación académica. Sus palabras de aliento y sus valiosas sugerencias fueron fundamentales para la culminación de este trabajo.

A los profesores y miembros de la Universidad de Cuenca, por su excelente labor docente y por habernos brindado los conocimientos y herramientas necesarias para alcanzar nuestras metas académicas.

Finalmente, agradecemos a todas las personas que, de una u otra manera, contribuyeron al desarrollo de esta tesis. A todos ustedes, muchas gracias por ayudarnos a cumplir nuestros sueños.

José y Doménica

Capítulo I

Introducción

En la actualidad la epilepsia es considerada como un trastorno neurológico no transmisible de alta prevalencia a nivel mundial y nacional afectando alrededor de 50 millones de personas en todo el mundo, su predisposición es independiente de la edad o clase social. Se conoce que en América latina y el Caribe la prevalencia es mucho mayor a la de los países desarrollados, su diagnóstico no es siempre oportuno y el acceso al tratamiento farmacológico es limitado complicando la calidad de vida del paciente y su familia ocasionando repercusiones en el ámbito económico y social (Acevedo, 2009).

En Ecuador se estima que alrededor del 2% de la población padece esta enfermedad, afectando indistintamente a todos los grupos poblacionales con mayor incidencia en la población pediátrica comprendida entre las edades de 0 a 20 años (Orellana Escandón & León Crespo, 2021) (PLACENCIA et al., 2001). Entre los factores desencadenantes se encuentran infecciones parasitarias, traumatismos craneoencefálicos, periodos febriles entre otros. Desde hace varios años el Ecuador no cuenta con campañas de manejo de epilepsia por lo cual no hay un conocimiento claro sobre el tratamiento (Pérez et al., 2015).

El ácido valproico (AVP) también conocido como valproato es un fármaco antiepiléptico (FAE) de primera línea, que gracias a su alta efectividad ha sido ampliamente utilizado desde hace varias décadas, se destaca por actuar sobre varios mecanismos resaltando su actividad GABAérgica, debido a esto se ha distribuido y comercializado a nivel mundial. Se considera un fármaco seguro; sin embargo, su uso prolongado está relacionado con la aparición de reacciones adversas (RAMS), entre las que se destacan hepatotoxicidad, teratogenicidad, trastornos metabólicos y coagulopatías, siendo los infantes los más propensos a padecerlas. (Ghodke-Puranik et al., 2013)

La población pediátrica es particularmente vulnerable a padecer cualquier tipo de reacciones adversas debido a que fisiológicamente no existe un desarrollo completo de los diferentes sistemas y tejidos, sumado a que la niñez/adolescencia es una etapa de transición donde el organismo está en constante cambio. En la actualidad el ácido valproico (AVP) es un medicamento de primera línea usado de manera frecuente y a menudo como parte de un esquema de tratamiento de larga duración por lo que se debe tener una monitorización constante sobre la presencia de reacciones adversas para garantizar el bienestar y eficacia del tratamiento. Por todo lo antes mencionado el presente trabajo tiene como objetivo principal recopilar y describir las reacciones adversas más frecuentes del uso de ácido valproico en niños, mediante análisis de literatura durante los años 2013 al 2023.

Capítulo II

Marco Teórico

2.1 Epilepsia

La epilepsia es una condición neurológica crónica que afecta a millones de personas en todo el mundo. Se caracteriza por una actividad eléctrica anormal en el cerebro, que puede resultar en diversas manifestaciones clínicas. Una de las características distintivas de la epilepsia es la presencia de dos o más crisis epilépticas, las cuales son episodios repentinos de actividad cerebral anormal. Estas crisis pueden variar en su presentación, desde convulsiones tónicas o clónicas hasta simples alteraciones de la conciencia (López González et al., 2019).

Las crisis epilépticas pueden ser espontáneas, es decir, ocurrir sin una causa evidente, o pueden ser desencadenadas por factores como: el estrés, la falta de sueño o el consumo de ciertas sustancias. Durante una crisis epiléptica, una persona puede experimentar diversos síntomas, que van desde cambios en la conciencia y la percepción hasta convulsiones y movimientos involuntarios (López González et al., 2019).

Aunque la mayoría de las personas con epilepsia llevan una vida normal con el tratamiento adecuado, las crisis epilépticas pueden tener un impacto significativo en la calidad de vida, especialmente si no están controladas de manera efectiva (Reséndiz-Aparicio et al., 2019).

El diagnóstico de la epilepsia se basa en la historia clínica del paciente, así como en pruebas como el electroencefalograma (EEG) y la resonancia magnética (RM) cerebral. El tratamiento de la epilepsia generalmente implica el uso de medicamentos antiepilépticos, los cuales ayudan a controlar la actividad eléctrica anormal en el cerebro y reducen la frecuencia y gravedad de las crisis epilépticas (Reséndiz-Aparicio et al., 2019).

2.2 Prevalencia de la epilepsia a nivel mundial y en Ecuador

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la epilepsia es un trastorno cerebral crónico que afecta a alrededor de 50 millones de personas en todo el mundo. Es una de las enfermedades crónicas más frecuentes del mundo y los pacientes más afectados son generalmente niños y adultos con una edad superior a 60 años. Únicamente 10 de cada 1000 pacientes que padecen crisis continuas y mantienen un tratamiento farmacológico. Por su elevada incidencia es muy importante que el tratamiento sea cuidadosamente seleccionado pues de esta manera se disminuirá la mortalidad. En naciones con ingresos elevados, se calcula que anualmente alrededor de 49 de cada 100 000 personas reciben el diagnóstico de epilepsia. En contraste, en países con ingresos bajos y medianos, esta cifra

asciende hasta 139 de cada 100000 personas. Aunque el estrato social no intervenga en esta enfermedad es importante destacar que el estilo de vida es distinto, lo que juega un papel fundamental en el acceso a la salud. Aproximadamente el 80% de las personas que residen en países de ingresos medios y bajos padecen epilepsia (OMS, 2023).

En Ecuador, la epilepsia afecta a una parte significativa de la población, con una frecuencia estimada de entre 7 y 12 casos por cada 1,000 personas al año, lo que equivale aproximadamente al 2% de la población nacional. De estos casos, alrededor del 50% presentan epilepsia activa, es decir, experimentan convulsiones de manera recurrente en un período de tiempo específico. Esta condición no solo impacta la calidad de vida de quienes la padecen, sino que también representa un desafío para el sistema de salud del país. Además, la tasa de mortalidad asociada a la epilepsia en Ecuador es elevada, un hecho atribuible en parte a un diagnóstico y tratamiento inadecuados. Esta situación destaca la importancia de mejorar el acceso a la atención médica y de aumentar la conciencia pública sobre la epilepsia para reducir su impacto en la sociedad (Carpio et al., 2016, 1-8).

2.3 Fisiopatología de la epilepsia

La neurona es una célula que puede enviar señales electroquímicas de dos formas diferentes. La primera es a través de un potencial de acción que se propaga a lo largo del axón, mientras que la segunda es a través de la transmisión sináptica que permite la propagación de la señal entre neuronas mediante impulsos químicos. Este proceso produce potenciales postsinápticos excitadores e inhibidores que se sincronizan para generar la actividad eléctrica registrada en el electroencefalograma (Carvalho & López, 2019, 4205-4258).

Los principales neurotransmisores excitadores del SNC son el glutamato y el aspartato, mientras que el principal neurotransmisor inhibidor es el ácido gamma-aminobutírico (GABA). Las crisis epilépticas se originan debido a un desequilibrio entre los procesos excitadores e inhibidores, ya sea por exceso de excitación o por falta de inhibición. El canal N-metil-D-aspartato (NMDA) juega un papel importante en las descargas epilépticas, ya que está inactivo en la fase de reposo y activo en neuronas excitadas (Carvalho & López, 2019, 4205-4258).

Existen dos tipos de receptores GABA (A y B), el GABA A está encargado de abrir el canal de cloruro y el B encargado de cerrar los canales de calcio y abrir los canales de potasio. Los receptores GABA B y los canales de K⁺ pueden provocar una inhibición postsináptica mediante una hiperpolarización prolongada, lo que es importante en la finalización de las crisis (Rodríguez et al., 2019, 1-6).

2.4 Qué son los fármacos antiepilépticos (FAE)

Los fármacos antiepilépticos, también conocidos como anticonvulsivantes o antiepilépticos, son medicamentos utilizados para prevenir o controlar las crisis epilépticas. Estos fármacos actúan sobre diferentes mecanismos en el cerebro para reducir la excitabilidad neuronal y prevenir la propagación de las descargas eléctricas anormales que caracterizan a las crisis epilépticas (Auvin, 2014).

Es importante tener en cuenta que el tratamiento con fármacos antiepilépticos debe ser supervisado por un médico especialista en neurología, ya que el uso inadecuado de estos medicamentos puede tener efectos secundarios graves y afectar la eficacia del tratamiento. Además, es posible que se requiera ajustar la dosis o cambiar de medicamento en función de la respuesta individual de cada paciente (Auvin, 2014).

Existen varios tipos de fármacos antiepilépticos, y la elección del medicamento adecuado depende de diversos factores, como el tipo de epilepsia, la frecuencia y gravedad de las crisis, la edad del paciente y la presencia de otras condiciones médicas. Algunos de los fármacos antiepilépticos más comunes incluyen el ácido valproico, carbamazepina, fenitoína, levetiracetam y lamotrigina, entre otros (Málaga & Sánchez, 2022).

2.4.1 Cuáles son los FAE más utilizados

Los FAE más antiguos como carbamazepina, ácido valproico, fenitoína, primidona y fenobarbital siguen siendo ampliamente utilizados debido a su eficacia a largo plazo, aunque en algunos casos suelen ser susceptibles a interacciones farmacocinéticas con fármacos antidepresivos, anticoagulantes, anticonceptivos orales, antimicrobianos, etc. (Johannessen & Landmark, 2010).

Los FAE más recientes considerados importantes incluyen felbamato, gabapentina, lamotrigina y vigabatrina, mostrando una mejora en la frecuencia de las convulsiones en un 20 a 60% de los pacientes cuando se usan como terapia adicional. En los Estados Unidos incluyen topiramato, tiagabina, levetiracetam, oxcarbazepina y zonisamida, que se han beneficiado de perfiles de toxicidad y farmacocinéticos más favorables (Johannessen & Landmark, 2010).

Algunos FAE como el topiramato y la zonisamida pueden ser beneficiosos para pacientes obesos debido a su tendencia a producir pérdida de peso, mientras que otros como gabapentina, tiagabina, lamotrigina, oxcarbazepina y levetiracetam tienen un perfil cognitivo favorable. A pesar de los beneficios, algunos FAE más nuevos como el felbamato han sido

asociados con efectos secundarios graves como anemia aplásica y fallo hepático, y el topiramato con glaucoma de ángulo cerrado agudo (García et al., 2014).

Los FAE pueden causar neurodegeneración apoptótica en el cerebro en desarrollo, lo que podría explicar la disminución de la masa cerebral y el deterioro cognitivo asociados con la exposición prenatal o postnatal a la terapia antiepiléptica (García et al., 2014).

2.5 Ácido valproico en cuadros de epilepsia

El ácido valproico (AVP) es un derivado del ácido valérico, conocido químicamente ácido 2-propilpentanoico (Ver figura 1), es un FAE de primera línea utilizado principalmente como tratamiento de la epilepsia y convulsiones se destaca su aplicación para trastorno bipolar, migraña y actualmente es estudiado como adyuvante en el cáncer y enfermedades neurodegenerativas. Aunque en la actualidad existen medicamentos más seguros para la epilepsia pediátrica el ácido valproico (AVP) sigue siendo una opción vigente por su efectividad y costo (Ghodke-Puranik et al., 2013).

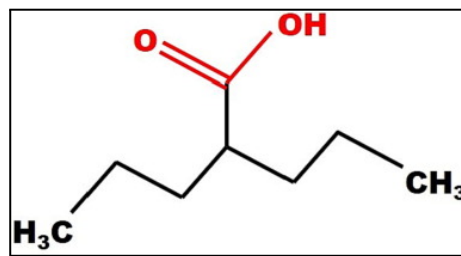


Figura 1: Estructura química del ácido valproico

2.6 Mecanismo de acción

El ácido valproico (AVP) se caracteriza por sus diferentes mecanismos de acción: Actividad GABAérgica e inhibición de los canales iónicos dependientes de voltaje (Ghodke-Puranik et al., 2013)..

Se conoce que la disminución niveles de ácido gamma-aminobutírico (GABA) puede provocar convulsiones, el ácido valproico (AVP) actúa sobre el ácido gamma-aminobutírico (GABA) al inhibir la GABA transaminasa (GABA-T) y succinato semialdehído deshidrogenasa enzimas implicadas en la descomposición del GABA, como consecuencia hay un aumento de los niveles del mismo (Ghodke-Puranik et al., 2013). La inhibición de los canales sodio, potasio y calcio dependientes de voltaje conduce a una disminución de la excitabilidad neuronal evitando la propagación de los impulsos eléctricos anormales (Rahman et al., 2024).

2.7 Farmacocinética

El ácido valproico (AVP) presenta una absorción gastrointestinal tras su administración por vía oral, está se ve beneficiada cuando se administra conjuntamente con alimentos ricos en grasas alcanzando una biodisponibilidad de entre el 81% y el 89%, su tiempo máximo (Tmax) se ve afectado por su forma farmacéutica generalmente este oscila entre 1- 4 horas para formulaciones de acción inmediata y 4-17 horas para formulaciones de liberación prolongada. Su vida media en los humanos es de 13-18 horas, con un pKa de 4.56, es predominante en el torrente sanguíneo y líquido extracelular con un volumen de distribución de 0.14L/Kg en adultos y 0,20-0,30 L/Kg en niños El aclaramiento del AVP es bajo por su elevada unión a proteínas (87-95%) aproximadamente de 6-20 ml/h/kg, se conoce que existen 3 rutas de metabolización hepática: β -oxidación mitocondrial, glucuronidación y oxidación mediada por el citocromo P450 (CYP), siendo las dos primeras consideradas como rutas principales (Ghodke-Puranik et al., 2013).

Durante su metabolización mitocondrial se genera el metabolito hepatotóxico 4-eno-AVP, con capacidad de reducir las reservas mitocondriales del glutatión(Safdar & Ismail, 2023) El 4-eno-AVP que posteriormente forma el ester 4-enoAVP-CoA que sufre β -oxidación generando ácido 2,4-dieno-valproico activo. Los compuestos sulfurados inhiben la β -oxidación siendo el ácido 2,4-dieno-valproico-S-CoA, un metabolito dañino que se combina con el glutatión formando conjugados tioles (Ghodke-Puranik et al., 2013).

2.8 Dosificación

Su posología en adultos es de 20–30 mg/kg/día y en niños y lactantes de 15-20 mg/kg/día, presenta un estrecho rango terapéutico siendo su concentración plasmática de 50-100 μ g/mL los valores superiores a este, junto con una dosis ingerida >1800mg/día, está asociado a la aparición de efectos adversos y toxicidad. Cuando los valores séricos supera los 300 μ g/ml se debe considerar hemodiálisis (Páez et al., 2018). Por todo lo mencionado la monitorización es sumamente importante para evaluar el riesgo de toxicidad y efectividad del tratamiento terapéutico. Normalmente se requiere extracción sanguínea donde se estima concentración plasmática, enzimas hepáticas, pruebas de coagulación y determinación de conjugados de AVP cada seis meses, actualmente se estudia nuevas posibilidades de monitorización a través técnicas no invasivas como medición en saliva y orina (Hsu et al., 2024).

2.9 Interacciones medicamentosas

El ácido valproico (AVP) puede interaccionar con gran número de medicamentos provocando un aumento o descenso de la concentración de sí mismo, como de los otros fármacos en una administración concomitante. El AVP al ser metabolizado por el sistema citocromo P450 (CYP) interacciona con carbamazepina, etosuximida, lamotrigina, fenobarbital y fenitoína inhibe su metabolización generando un aumento de la concentración plasmática de los mismos y disminución de los niveles séricos de valproato ya que son fármacos inductores hepáticos. Por lo contrario, al administrarse con felbamato, topiramato y antidepresivos tricíclicos los niveles de valproato se incrementan. El uso concomitante con ácido acetilsalicílico puede causar una disminución de la metabolización del valproato elevando sus niveles séricos llegando a provocar demencia y síndrome extrapiramidal (Tascón Cervera, 2021).

No se sugiere el uso ácido valproico (AVP) con carbapenémicos ya que hay una reducción casi inmediata de los niveles séricos de AVP llegando a concentraciones muy bajas hasta indetectables y la recuperación de las concentraciones normales podría tomar un tiempo de hasta 3 semanas, por esto se sugiere el uso de otros antibióticos o el cambio de FAE para mayor seguridad (San Antonio Arce & Joyanes Abancens, 2009).

2.10 Reacciones adversas y toxicidad

2.10.1 Hepatotoxicidad

La hepatotoxicidad se refiere al daño que ocurre en el hígado debido a la exposición a sustancias químicas, como ciertos medicamentos, productos químicos industriales, infecciones, procesos autoinmunes o defectos genéticos. Esta condición puede causar inflamación, daño celular e incluso insuficiencia hepática en casos graves. La hepatotoxicidad puede variar desde síntomas leves hasta graves y potencialmente mortales, por lo que es crucial seguir las indicaciones médicas y monitorear cualquier efecto secundario al tomar medicamentos o suplementos que puedan afectar el hígado. El ácido valproico (AVP) puede producir toxicidad hepática más comúnmente en infantes, además puede manifestarse de varias formas, incluyendo elevaciones de las enzimas hepáticas en el análisis de sangre, hepatitis aguda e incluso insuficiencia hepática aguda en casos graves, estas pueden ser o no dependientes de la dosis (Mata et al., 2018).

2.10.2 Trastornos de coagulación

Los trastornos de la coagulación son afecciones que afectan la capacidad de la sangre para coagularse adecuadamente. La coagulación es un proceso crucial que detiene el sangrado cuando se produce una lesión en un vaso sanguíneo. Cuando la coagulación no funciona correctamente, una persona puede experimentar sangrado excesivo o formación de coágulos sanguíneos inapropiados. Entre algunos trastornos se incluye la hemofilia, enfermedad de von Willebrand, trombofilias, coagulopatías, trombocitopenia y déficit de factores de coagulación. Algunos estudios han sugerido que el ácido valproico (AVP) puede afectar la función y el número de las plaquetas, lo que podría aumentar el riesgo de sangrado y alterar la cascada de la coagulación. Además, se ha observado que el ácido valproico (AVP) puede reducir los niveles de factor de von Willebrand en la sangre y el factor VIII, lo que podría influir en la capacidad de coagulación (Fajardo et al., 2015).

2.10.3 Alopecia

La alopecia es una afección caracterizada por la caída del cabello, que puede ocurrir en el cuero cabelludo y, a veces, en otras partes del cuerpo. Es un problema complejo con diversas formas y causas, incluidos trastornos autoinmunes, factores genéticos e influencias ambientales. El ácido valproico (AVP) se ha asociado con la promoción del crecimiento del cabello en determinadas condiciones y se ha relacionado con la alopecia en varios casos. La relación entre el ácido valproico (AVP) y la caída del cabello parece estar relacionada con su impacto en la actividad de la enzima biotinidasa y los niveles de biotina, siendo la alopecia un efecto secundario reversible tras la reducción o el cese del fármaco. Se ha demostrado que el ácido valproico (AVP) inhibe la glucógeno sintasa quinasa 3β y activa la vía Wnt/ β -catenina, que está asociada con el ciclo de crecimiento del cabello y la inducción anágena, lo que sugiere potencial para promover el crecimiento del cabello en algunos contextos (Jo, S., Shin, H., Park, Y., Paik, S., Park, W., Jeong, Y., Shin, H. y Kwon, O. 2014).

2.10.4 Enuresis

Se denomina enuresis nocturna a un evento de incontinencia urinaria que ocurre durante la noche, habitualmente es normal en la población pediátrica y va desde los 5 años y disminuyendo su porcentaje de ocurrencia hasta los 7 años. Se conoce que aproximadamente solo el 2% de los pacientes llevan los síntomas hasta la adultez (Walker, 2019). La clasificación habitual de la enuresis es primaria y secundaria. El ácido valproico (AVP) está vinculado con el tipo secundario ya que los pacientes pierden el control urinario después de un periodo de dominio de al menos 6 meses (Walker, 2019). No se conoce con

certeza como el ácido valproico (AVP) induce a la enuresis sin embargo se ha descrito que influye a nivel central al disminuir la secreción de la hormona ADH, provocando alteración en la excreción renal de agua. Otro mecanismo descrito es atribuido a que el ácido valproico (AVP) induce a un aumento del periodo del sueño REM y la actividad cerebral de ondas lentas. Este efecto adverso no es reportado con frecuencia ya que es fácilmente confundible con un evento normal de la población pediátrica y no está asociado con las concentraciones plasmáticas pues se ha identificado que puede ocurrir dentro del rango terapéutico mencionado (X. Zhang et al., 2023).

2.10.5 Trastornos metabólicos

El aumento de peso es un efecto adverso de alta frecuencia asociado al ácido valproico (AVP) con un porcentaje de incidencia de 57% en adultos y 58% en niños y adolescentes, esta RAM está caracterizada por algunos mecanismos relacionados con un desequilibrio hormonal, entre estos se encuentra la insulina ya que en varios estudios se sugiere el aumento de la misma generando hiperinsulinemia lo que desencadena a una disminución de los niveles séricos de glucosa generando descenso de la glucogénesis llegando a causar un aumento del apetito y almacenamiento de lípidos (Martin et al., 2009).

La leptina es un péptido sintetizado por el tejido adiposo encargado de la regulación del peso corporal y el gasto energético. El mecanismo de cómo induce el AVP a la hiperleptinemia no es claro, sin embargo, los estudios reportan siempre la existencia de concentraciones séricas elevadas en presencia de AVP, atribuido a su acción directa sobre los adipocitos modulando su secreción y sensibilidad (Rehman et al., 2017).

A nivel tiroideo se reporta la influencia del AVP sobre los niveles séricos de T4 y TSH, el AVP por ser un estimulante del GABA puede reducir la secreción de somatostatina que inhibe la producción de TSH, además de una posible reducción de la concentración de la proteína fijadora de T4 (Y.-X. Zhang et al., 2016).

2.10.6 Trastornos del crecimiento

La vitamina D es una prohormona que se sintetiza en los humanos por acción de los rayos UVB provenientes del sol, está asociada al desarrollo óseo pues permite la homeostasis de minerales como calcio y magnesio esenciales para el crecimiento en niños y adolescentes. Entre las funciones extraesqueléticas se destaca el mantenimiento y desarrollo de los sistemas inmune, cardiovascular y muscular (Xu et al., 2019).

La explicación de como el ácido valproico (AVP) provoca decrecimiento de densidad mineral ósea (DMO) no es clara, se maneja la hipótesis el AVP acelera la hidroxilación de la

vitamina D convirtiéndola en formas inactivas como aumento del recambio óseo y disminución de DMO. El tratamiento farmacológico con AVP es a largo plazo y predispone a posibles efectos adversos, la deficiencia de vitamina D3 ha sido reportada como un efecto adverso asociado al AVP sobre todo en aquellos tratamientos con una duración mayor a 2 años, siendo prevalente en la población pediátrica que es la más vulnerable (Abdullah & Mousheer, 2020).

Capítulo III

Materiales y Métodos

3.1 Tipo de investigación

El presente trabajo tiene una metodología documental del tipo descriptivo que consiste en una revisión bibliográfica en las bases de datos para la recopilación de información actualizada y relevante de fuentes científicas confiables.

La pregunta de investigación fue formulada mediante la estrategia PICO descrito a continuación:

- **P(población):** Pacientes pediátricos epilépticos
- **I (intervención):** Toxicidad del ácido valproico
- **C(comparación):** no aplica
- **O (resultados, outcomes):** Frecuencia de aparición de reacciones adversas

Pregunta PICO

¿Cuáles son las reacciones adversas más frecuentes asociadas al uso de ácido valproico en población pediátrica?

3.2 Métodos de recolección de datos

La recopilación de datos se realizó mediante una búsqueda bibliográfica en cuatro diferentes bases de datos: Pubmed, ScienceDirect, SciELO y Scopus empleando ecuaciones de búsqueda (Tabla 1), que contenían términos mesh como "Toxicity", "Valproic acid", "Valproic Acid/adverse effects", "Child", "Pediatric", "Adverse effect" en conjunto con operadores booleanos "AND", "OR" y "NOT". Se recolectó gran cantidad de artículos que fueron seleccionados en base a los criterios de inclusión y exclusión para la obtención de resultados.

3.2.1 Criterios de inclusión

- Artículos científicos de tipo clínico observacional realizados en población pediátrica de 0 a 18 años.
- Artículos científicos de tipo clínico observacional publicados desde el año 2013 al 2023.
- Artículos científicos de tipo clínico observacional publicados en idioma español e inglés.

- Artículos científicos de tipo clínico observacional que sean de acceso a texto completo.

3.2.2 Criterios de exclusión

- Artículos científicos de tipo clínico observacional realizados en población adulta.
- Artículos científicos de tipo clínico observacional realizados en mujeres adultas embarazadas.
- Artículos científicos de opinión, metaanálisis y reporte de casos clínicos.
- Artículos científicos publicados en un idioma diferente a los anteriormente mencionados.

Tabla 1: Ecuaciones empleadas para la búsqueda de artículos en bases de datos

BASE DE DATOS	ECUACIÓN DE BÚSQUEDA	FILTROS
Pubmed	((("Valproic Acid"[Mesh]) AND ("Valproic Acid/adverse effects"[Mesh] OR "Valproic Acid/blood"[Mesh] OR "Valproic Acid/toxicity"[Mesh])) AND "Child"[Mesh]) NOT "Pregnant Women"[Mesh]) NOT ("Adult"[Mesh] OR "Young Adult"[Mesh])	<ul style="list-style-type: none"> • 2013-2023
Scopus	valproic AND acid AND valproic AND acid AND adverse AND effects OR valproic AND acid AND toxicity OR valproic AND acid AND blood AND level AND child OR children OR pediatric AND NOT adult AND NOT pregnancy	<ul style="list-style-type: none"> • 2013-2023 • Keyword" epilepsy valproic acid
ScienceDirect	"Valproic acid"AND "valproic acid toxicity" OR "valproic acid intoxication" OR "valproic acid adverse reactions" AND "child" AND "pediatric" NOT "adult"NOT "pregnant women" NOT "pregnancy"	<ul style="list-style-type: none"> • 2013-2023 • Keyword "VALPROIC ACID AND CHILD OR PEDIATRIC"
Scielo	((Valproic acid) AND (adverse effects) OR (blood) OR (Toxicity) OR (child)) AND NOT (pregnancy)) AND NOT (Adult)	<ul style="list-style-type: none"> • 2013 -2023

3.3 Registro y recopilación de datos

Los artículos científicos obtenidos de las diferentes bases de datos fueron analizados mediante Rayyan QCRI plataforma en línea diseñada para importar, organizar y analizar estudios agilizando el proceso de revisión y extracción de datos en investigaciones académicas. Los investigadores seleccionaron los artículos de forma blindada tras importar la información de las diferentes bases de datos, primero se eliminaron los duplicados posteriormente se analizaron títulos, resúmenes y el cumplimiento de los criterios de inclusión. Todos aquellos artículos en conflicto fueron analizados por el tutor para decidir su inclusión o exclusión.

Los artículos seleccionados fueron evaluados mediante la guía STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology) (Anexo 1) que permite verificar la calidad de los estudios analíticos observacionales esta consta de una lista de verificación con 22 ítems. Finalmente se desarrolló el flujograma de selección de artículos como indica la guía PRISMA para evidenciar el procedimiento de cribado (Figura 2).

Los artículos incluidos en esta revisión fueron analizados en su totalidad con el fin de rescatar los resultados más relevantes, los mismos que son presentados mediante tablas con los parámetros de mayor relevancia (tipo, dosis y duración del tratamiento) de los estudios observacionales revisados.

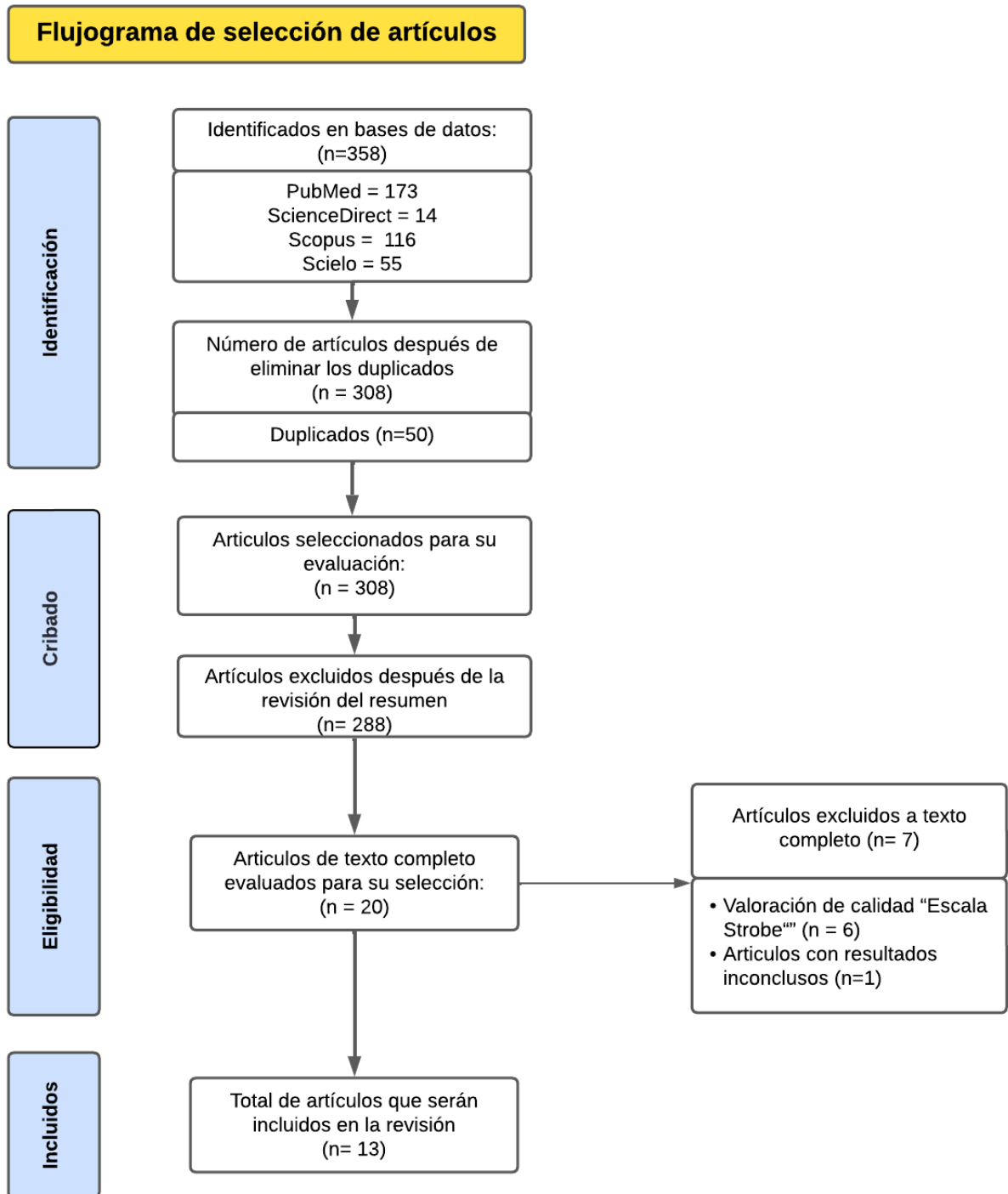


Figura 2: Flujograma de selección de artículos

Capítulo IV

Resultados

Tras el proceso de revisión y selección de artículos. Se presentan los datos extraídos de 13 artículos mediante una tabla (Tabla 2) donde se incluye: título, autores, país, año de publicación, métodos empleados y resultados relevantes de los efectos adversos del tratamiento de ácido valproico (AVP) en población pediátrica mediante estudios observacionales.

Tabla 2: Datos extraídos de los estudios observacionales analizados

	Título	Autores	País	Año	Método de estudio	Número de participantes	Edad de los participantes	Resultados
1	Effect of Sodium Valproate on Weight, Body Mass Index, Uric Acid, Vitamin D3, Blood Insulin, and Serum Lipid Profile in Children	- Mohammad Vafae-Shahi - Fahimeh Soheilipour - Parisa Mohagheghi - Aina Riahi - Nafise-Sadat Borghei - Atefeh Talebi	Irán	2021	Estudio prospectivo, donde se recopilaron datos demográficos y se realizaron análisis de laboratorio que incluyeron la evaluación de enzimas hepáticas (ALT, AST, ALP), lípidos séricos, pruebas de tiroides (TSH, fT4), glucosa en ayunas, nivel de ácido úrico, Vit-D3 e insulina en sangre.	30	3 a 8 años	Al finalizar el estudio, tras el tratamiento con AVP, se observó un aumento significativo en el peso promedio de los pacientes, así como en la circunferencia abdominal y de la cadera de los niños. Los valores de alanina aminotransferasa (ALT) aumentaron tras el tratamiento con AVP, pero no tuvo efectos en los otros marcadores analizados.
2	Non-Dose-Dependent Changes in Liver Enzyme Levels of Children With Epilepsy on Treatment With Sodium Valproate	- Aduragbenro Deborah A. Adedapo - Winifred Eseoghene Demaki - IkeOluwa Lagunju	Nigeria	2020	Estudio cohorte. Se realizó un ensayo bioquímico en sangre donde se analizó enzimas hepáticas: (AST, ALT, GGT y ALP)	153	3 a 7 años	El 23.5% de los niños tratados con AVP tenían elevaciones de AST y el 9.8% de los niños obtuvieron valores ALP elevado, con respecto a los otros ensayos no

								existió diferencia en los niveles plasmáticos
3	Platelet counts in epileptic children receiving valproic acid	<ul style="list-style-type: none"> - Lilik Indrayati - Fadhilah Tia Nur - Bambang Soebagyo 	Indonesia	2020	<p>Estudio observacional, cohorte y retrospectivo. Los sujetos de estudio fueron pacientes pediátricos que recibían ácido valproico (AVP) en monoterapia y politerapia</p> <p>Se empleó un análisis de laboratorio usando sangre venosa, calificando como trombocitopenia a los recuentos < 150.000 plaquetas/uL.</p>	80	< 18 años	<p>El 37.5% de pacientes que recibían AVP en monoterapia fueron diagnosticados con trombocitopenia</p> <p>Los pacientes que recibían AVP por más de 2 años presentaban un riesgo de aparición de trombocitopenia 33 veces mayor.</p>
4	Risk factors for hyperammonemia in pediatric patients with epilepsy	<ul style="list-style-type: none"> - Yoshiaki Yamamoto - Yukitoshi Takahashi - Katsumi Imai - Nobuyuki Mishima - Rei Yazawa - Kazuyuki Inoue - Kunihiro Itoh - Yoshiyuki Kagawa - Yushi Inoue 	Japón	2013	<p>Estudio retrospectivo. Se empleó un análisis bioquímico de sangre venosa realizando una medición de amoníaco considerando como hiperamonemia a los valores > 100 ug/dl.</p>	2 944	0 a 15 años	<p>El nivel de amoníaco fue 2.4 mayor en pacientes que recibían AVP, obteniendo los niveles más altos de amoníaco en los infantes con un rango de edad de 0-3 años</p> <p>Se determinó una asociación positiva entre la dosis administrada y el aumento de amoníaco en plasma</p>

5	The impact of the use of antiepileptic drugs on the growth of children	<ul style="list-style-type: none"> - Heng-Sheng Lee - Shih-Yu Wang - Donald M Salter - Chih-Chien Wang - Shyi-Jou Chen - Hueng-Chuen Fan 	Taiwan	2013	Estudio observacional realizado niños con epilepsia tratados con una prescripción de FAE (monoterapia) durante al menos 1 año. Se registraron los datos de altura, peso e índice de masa corporal (IMC) cada 3-6 meses en conjunto de un análisis bioquímico para determinar calcio total e ionizado en sangre venosa	87	< 18 años	Se demostró que tras un año de tratamiento con AVP el crecimiento de estatura se vio afectada significativamente en los pacientes pediátricos con epilepsia contrastando con el grupo control. Con respecto a los niveles séricos de calcio total e ionizado no hubo diferencia en ninguno de los grupos estudiados y el control
6	Valproate-induced enuresis: a prospective study.	<ul style="list-style-type: none"> - Wissam R Yamak - Ghassan Hmame - Yamane Makke - Sandra Sabbagh - Maher Arabi - Ahmad Beydoun - Wassim Nasreddine 	Líbano	2015	Estudio prospectivo. La evaluación se determinó mediante entrevistas en las citas de seguimientos a los padres sobre la presencia de enuresis nocturna, además se recolectó datos como inicio de tratamiento, inicio de enuresis y dosis de AVP.	96	5 a 12 años	El 24% de pacientes presentaron enuresis con un promedio de aparición de 19.8 días después de iniciar el tratamiento. No se encontró evidencia de que la dosis diaria, la duración del tratamiento o el peso puedan predecir la aparición de enuresis.
7	Vitamin D Status in Epileptic Children on Valproic Acid; a Case-Control	<ul style="list-style-type: none"> -Ameena Taha -Abdullah -Zaher Taher -Mousheer 	Irak	2020	Estudio retrospectivo de casos y controles. Para el estudio se preparó un cuestionario con datos	100	2 a 15 años	El 70% de los niños que usaban AVP tenían valores de vitamina D3 inferiores al referencial (

	Study				generales de los pacientes, se realizó un análisis bioquímico sanguíneo para determinar vitamina D3.			30-50 ng/ml). El 49 % de los niños presentaban niveles de insuficiencia y deficiencia de vitamina D3. En general el grupo control obtuvo niveles más altos de vitamina D3
8	The effect of antiepileptic drugs on thyroid hormonal function: valproic acid and phenobarbital	- Olcay Güngör - Ahmet Kağan Özkaya - Fatih Temiz	Bélgica	2018	Estudio de casos y controles realizado en la Clínica de neurología pediátrica. Se analizó los datos recopilados prospectivamente de los análisis bioquímicos en sangre: pruebas hepáticas, niveles séricos de AVP, TSH y fT4	183	1 a 16 años	El análisis de datos proporcionó que los niveles de TSH tras 12 meses de tratamiento fueron elevados en comparación con el grupo control, con respecto a tiroxina libre no hubo diferencia significativa. Se diagnosticó hipotiroidismo subclínico en 18 (15.2%) pacientes tratados con AVP
9	Valproic Acid-induced Nocturnal Enuresis in Pediatric Patients	-K Ozan -Y Coskun -C K Bora - Y Ayten	Turquía	2019	Estudio de cohorte retrospectivo realizado en el Departamento de Neurología Pediátrica del Hospital Universitario Eskisehir Osmangazi. Se realizó una evaluación	352	5 a 15 años	El 5.7% de los pacientes desarrolló enuresis inducida por AVP con un promedio de aparición a los 17 días tras el inicio del tratamiento. La enuresis se resolvió tras

					retrospectiva de los expedientes clínicos que comprendía información relacionada con datos clínicos, demográficos y estudios de laboratorio que se realizaban de manera rutinaria			suspender el tratamiento.
10	Effects of long-term valproic acid treatment on hematological and biochemical parameters in adolescent psychiatric inpatients: a retrospective naturalistic study	-Maya Amitai -Ephi Sachs -Amir Zivony - Roei Remez, - Reut Ben Baruch -Ben H Amit -Sefi Kronenberg -Alan Apter -Gal Shoval -Abraham Weizman -Gil Zalsman	Israel	2015	Estudio retrospectivo realizado en la universidad de Tel Aviv University Se verificó parámetros de laboratorio antes y durante el tratamiento AVP mencionados a continuación: hematológicos, química sanguínea, colesterol, triglicéridos, enzimas hepáticas, TSH y parámetros metabólicos del tratamiento con AVP	104	12 a 18 años	El recuento plaquetario disminuyó significativamente y el 3% de los pacientes desarrolló trombocitopenia. Los niveles de TSH se elevaron durante el tratamiento y el 9% de los pacientes obtuvo un valor por encima del referencial. Solo la LDH disminuyó significativamente sin alteraciones en ninguna de las otras enzimas hepáticas. Los niveles de triglicéridos aumentaron tras el tratamiento.

11	Insulin resistance in patients on valproic acid: relation to adiponectin	-R. Aly -W. Saad -A. Megahed -M. Amr	Egipto	2014	Estudio transversal realizado en la Clínica de Neurología Pediátrica del Hospital Universitario Ain-Shams. Se analizó la sangre venosa determinando: insulina en ayunas, glucosa basal, adiponectina, glucosa-insulina y modelo de homeostasis para la resistencia a la insulina.	99	1 a 13 años	Los pacientes presentaban niveles más altos de glucosa e insulina en ayunas, así como un índice de sensibilidad a la glucosa en ayunas más bajo y valores más altos de resistencia a la insulina en comparación con los controles. El nivel promedio de adiponectina fue significativamente menor en los pacientes.
12	Vitamin D supplementation and bone markers in ambulatory children on long-term valproic acid therapy. A prospective interventional study	- Margarita Papassava - Iliada Nakou - Ekaterini Siomou - Anna Challa - Meropi Tzoufi	Grecia	2019	Este estudio de cohorte prospectivo, realizado por la Clínica de Pediatría de Epilepsia del Hospital Universitario de Ioannina. Se analizaron los niveles de hidroxivitamina D y los índices de recambio óseo (Crosslaps, fosfatasa alcalina total, osteoprotegerina y el activador del receptor del factor nuclear) antes y después del tratamiento con vitamina D.	54	1 a 14 años	El 50% de los pacientes mostraron insuficiencia o deficiencia de vitamina D en comparación con los controles. Estos resultados sugieren un aumento en el recambio óseo en pacientes jóvenes tratados con ácido valproico a largo plazo, el cual se redujo tras la suplementación con vitamina D.

13	Serum Insulin and Leptin Levels in Children with Epilepsy on Valproate-associated Obesity	- Talha Rehman - Deepak Sachan - Anubhuti Chitkara	India	2017	Este estudio transversal fue realizado por el Departamento de Pediatría del Hospital Ram Manohar Lohia. Se llevaron a cabo exámenes físicos (IMC) y bioquímicos (insulina, leptina, glucosa sérica y AVP en ayunas), así como la determinación del índice de resistencia a la insulina (HOMA-IR).	45	2 a 16 años	Los niveles de insulina en ayunas, leptina e índice HOMA fueron mayor en los pacientes que recibían AVP en relación al grupo control. El IMC de los pacientes que recibían AVP fue mucho mayor al grupo control.
----	---	--	-------	------	---	----	-------------	---

Abreviaturas: AVP, ácido valproico; ALT, alanina aminotransferasa ; AST, aspartato aminotransferasa;GGT, gamma glutamil aminotransferasa
ALP, fosfatasa alcalina; TSH, hormona estimulante de la tiroides; fT4, tiroxina libre; LDH, lactato deshidrogenasa; IMC, índice de masa corporal

Los resultados de los estudios observacionales incluidos en la revisión se categorizaron dentro de seis grupos; hepatotoxicidad, trastornos de coagulación, trastornos renales, trastornos óseos, trastornos metabólicos y trastornos del crecimiento. Los trastornos metabólicos son las reacciones adversas de mayor frecuencia reportadas en la población pediátrica, seguido de hepatotoxicidad y trastornos óseos, en la figura 3 se muestran las frecuencias de cada categoría.

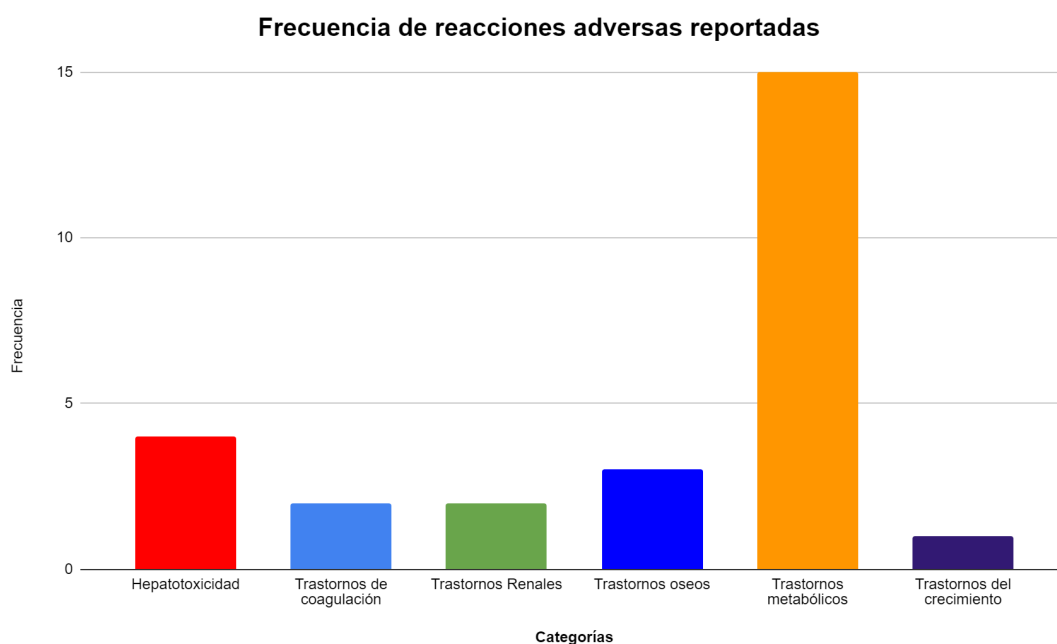


Figura 3: Frecuencia de reacciones adversas reportada

Finalmente, en la tabla 3 se presentan las reacciones adversas en conjunto con parámetros de relevancia: valor reportado, asociación con dosis, dosis reportada, duración del tratamiento en meses y autores. Las reacciones adversas mayormente reportadas son elevación de TSH e hiperinsulinemia. La asociación con dosis está presente en reacciones como hiperamonemia, trombocitopenia e hiperinsulinemia. En la mayoría de los estudios la duración del tratamiento fue mayor o igual a 12 meses sin asociación con los resultados.

Tabla 3: Reacciones adversas en población pediátrica asociados al uso de ácido valproico

Categoría	Resultado del estudio	Valor reportado	Asociación con dosis	Dosis	Duración del tratamiento (meses)	Autores
Hepatotoxicidad	Elevación de AST	34,7 UI/L	NO	400-2000 mg/día	24	(Adedapo et al., 2020)
	Elevación de ALT	29.8 UI/L	NO	400-2000 mg/día	12	(Adedapo et al., 2020)
	Disminución LDH	350 mU/l	NO	843.04 mg/día	-	(Amitai et al., 2015)
	Hiperamonemia	>100 µg/dl	SI	30 mg/kg	-	(Yamamoto et al., 2013)
Trastornos de coagulación	Trombocitopenia	<150 000 /µL	NO	> 30 mg/kg BW	> 24	(Indrayati et al., 2020)
	Disminución plaquetaria	239 000 /µL	NO	843.04 mg/día	-	(Amitai et al., 2015)
Trastornos Renales	Enuresis	-	NO	21.6 mg/kg/día	> 24	(Yamak et al., 2015)
	Enuresis	-	NO	24,8 mg/kg/día	-	(Ozan et al., 2019)
Trastornos óseos	Deficiencia de vitamina D3	< 20 ng/ml	NO	-	> 12	(Abdullah & Mousheer, 2020)
	Deficiencia de vitamina D3	23.1 ng/ml	NO	682 mg/día	>12	(Papassava et al., 2019)
	Elevación de ALP	82,0 UI/L	NO	400-2000 mg/día	24	(Adedapo et al., 2020)
Trastornos metabólicos	Elevación de TSH	3.17 µIU/mL	NO	-	>12	(Güngör et al., 2020)
	Elevación de TSH	2.70 mU/l	NO	843.04 mg/día	-	(Amitai et al., 2015)
	Disminución de tiroxina (fT4)	1.14 ng/mL	NO	-	> 12	(Güngör et al., 2020)

	Elevación de glucosa	93.1 mg/dl	NO	704.7 mg/día	>12	(Aly et al., 2015)
	Aumento de Triglicéridos	106 mg/dl	NO	843.04 mg/día	-	(Amitai et al., 2015)
	Aumento de insulina basal	16.4 µIU/mL	SI	704.7 mg/día	>12	(Aly et al., 2015)
	Aumento de insulina basal	26,3 µU/ml	NO	-	>12	(Rehman et al., 2017)
	HOMA-IR elevado	3.7	NO	704.7 mg/día	>12	(Aly et al., 2015)
	HOMA-IR elevado	5.66	NO	-	>12	(Rehman et al., 2017)
	Disminución de adiponectina	1.3 µg/ml	NO	704.7 mg/día	>12	(Aly et al., 2015)
	Aumento de leptina	7,9 ng/ml	NO	-	>12	(Rehman et al., 2017)
	Aumento de Peso	21.13 kg	SI	20 mg/Kg	12	(Vafae-Shahi et al., 2022)
	IMC incrementado	16.66 kg/m ²	SI	20 mg/Kg	12	(Vafae-Shahi et al., 2022)
	IMC incrementado	22,97 kg/m ²	NO	-	>12	(Rehman et al., 2017)
Trastornos del crecimiento	Aumento de Circunferencia de cintura	62.3	SI	20 mg/Kg	12	(Vafae-Shahi et al., 2022)
	Disminución de altura	< 4 cm	NO	20-40 mg/kg	> 12	(Lee et al., 2013)

Abreviaturas:ALT, alanina aminotransferasa ; AST, aspartato aminotransferasa; ALP, fosfatasa alcalina; TSH, hormona estimulante de la tiroides; fT4, tiroxina libre; LDH, lactato deshidrogenasa; IMC, índice de masa corporal; HOMA-IR, índice de resistencia a la insulina

Discusión

El ácido valproico (AVP) es un fármaco utilizado ampliamente a nivel mundial debido a sus beneficios terapéuticos y bajo costo. Su empleo en población pediátrica es frecuente para el tratamiento de primera línea en epilepsia y en otras condiciones neurológicas, sin embargo, se ha demostrado la presencia de reacciones adversas que limitan su administración, siendo factores de riesgo la politerapia y una edad menor a tres años. Las reacciones adversas se categorizan según su severidad destacando tres grupos. Leves (problemas gastrointestinales, aumento de peso, mareos, entre otras), moderadas (hiperactividad, síndrome parkinsoniano, somnolencia) y graves (hepatotoxicidad, trastornos metabólicos, pancreatitis, hiperamonemia y alteraciones hematológicas) (Nanau & Neuman, 2013)

Star et al., 2014; en su revisión de informes de seguridad asociados al uso del ácido valproico (AVP) en niños notificados en Vigibase, informa que aproximadamente el 65% de los casos de muerte es causado por hepatotoxicidad registrando insuficiencia hepática, función hepática irregular, necrosis hepática y lesiones hepatocelulares como alteraciones de mayor frecuencia. Cabe mencionar que los niños menores a 7 años presentan un mayor riesgo de daño hepático incluso la muerte si es que no existe un monitoreo constante del tratamiento. Otros eventos notificados son el coma, coagulopatías, pancreatitis y trastornos renales, algunos de ellos en una asociación conjunta con hepatotoxicidad (Star et al., 2014)

En la revisión bibliográfica realizada se presentan seis categorías de reacciones adversas, la de mayor frecuencia son los trastornos metabólicos que incluyen desórdenes tiroideos, hiperinsulinemia y aumento de peso. En nuestra búsqueda recopilamos datos de función tiroidea en niños donde existe el aumento de los niveles de la hormona estimulante de tiroides (TSH) y disminución de tiroxina (ft4) estos resultados son concordantes con los reportados en el metaanálisis de Ilia et al., 2022 ; indica que el ácido valproico (AVP) es uno de los principales medicamentos en desencadenar anomalías bioquímicas de la función tiroidea, específicamente aumento de TSH, incluso llegando a tener una prevalencia de 52.9% en los estudios realizados en niños.

Además, durante la investigación examinamos los efectos del metabolismo, enfocándonos en el aumento de glucosa, leptina e insulina. Como resultado, podemos atribuir estos cambios metabólicos al uso de ácido valproico (AVP), lo que podría desencadenar el desarrollo de enfermedades subyacentes como la diabetes, la obesidad u otros trastornos. Los valores obtenidos indican que el ácido valproico (AVP) afecta negativamente el metabolismo de la glucosa y la regulación del apetito en pacientes pediátricos. Estos cambios podrían deberse a la influencia del ácido valproico (AVP) en la función del páncreas o en la modulación de la expresión genética. El aumento de los niveles de leptina

fueron 3.4 veces más en relación a los pacientes que no recibieron el tratamiento, en particular, se relaciona con su secreción en el tejido adiposo (Aly et al., 2015). Estos hallazgos son consistentes con los resultados obtenidos en el estudio de Carlos Carmona Vázquez y colaboradores, donde el 23% de los pacientes presentaron un aumento de peso anormal y la mayoría desarrolló niveles elevados de insulina. De igual manera, en el estudio de Masuccio et al., 2010; la resistencia a la insulina se incrementó en el grupo tratado con ácido valproico (AVP) en comparación con los pacientes no tratados.

La hepatotoxicidad es una de las reacciones adversas de mayor conocimiento asociadas al uso del ácido valproico (AVP), en nuestro registro recolectamos datos indicativos del aumento de la actividad de enzimas hepáticas donde se destacan aspartato aminotransferasa (AST) y alanino aminotransferasa (ALT). Para Shi et al., 2017 la hepatotoxicidad en niños menores de dos años es mucho más mortal que en un paciente adulto, esta se manifiesta con elevaciones de enzimas hepáticas hasta las lesiones hepáticas. Esto coincide con la revisión de Wallace, 1996 afirmando que la elevación de enzimas hepáticas es frecuente en el 6% de los niños tratados con AVP y la hepatotoxicidad es casi exclusiva de los pacientes con problemas mitocondriales. La hiperamonemia es otra característica de disfunción hepática pues no hay capacidad de procesar sustancias nocivas como es el amoníaco, la revisión de Nanau & Neuman, 2013 indica que el tratamiento con AVP incrementa el riesgos de padecer hiperamonemia llegando hasta causar encefalopatía hiperamonémica una RAM mortal, existiendo una relación positiva entre la dosis y los niveles de amoníaco plasmático coincidente con los resultados obtenidos en nuestra revisión.

Los trastornos del crecimiento óseo es otra categoría reportada en nuestra revisión, se han recolectado datos de niveles decrecientes de vitamina D y estatura menor a la referencia en los estudios observacionales analizados. Para Xu et al., 2019 el ácido valproico (AVP) disminuye los niveles de vitamina D concordante con la evaluación sistemática de Min et al., 2020 afirman que el uso prolongado de AVP provoca la disminución de los niveles séricos de vitamina D, sin embargo los niveles séricos de fosfatasa alcalina (ALP) no se ven afectados por el tratamiento terapéutico pues en los nueve estudios analizados no hubo un incremento significativo, esto resulta contradictorio a nuestros resultados pues en los artículos analizados obtuvimos datos que sí puede existir elevación de la misma asociado al recambio y desmineralización ósea inducida por el AVP. Estos datos son importantes considerar al momento de la monitorización y posibles complicaciones del tratamiento terapéutico.

La enuresis fue catalogada dentro de los trastornos renales en los estudios analizados reportan que no existe una asociación con la dosis y es una RAM reportada con muy poca frecuencia por los padres de familia ya que muchas veces se la confunde con procesos propios de la edad. Sathyan et al., 2021 afirma que la enuresis es un efecto adverso del AVP, su frecuencia de aparición puede ir del 1 al 7% y está relacionada con dosis mayores a 500 mg/día y suele presentarse dentro de los primeros 20 días de tratamiento. En nuestra revisión resalta que la asociación con la dosis no está definida y la dosis reportada en los estudios no se reportaba en mg/día, sino que estaban ajustadas a los diferentes pesos de los pacientes y esta puede variar significativamente.

Los trastornos de la coagulación son frecuentes en pacientes que reciben tratamiento con ácido valproico (AVP). Sin embargo, en la revisión de los estudios analizados, no se ha encontrado una asociación significativa entre la dosis de ácido valproico (AVP) y la aparición de reacciones adversas como la trombocitopenia y la alteración de la función plaquetaria. Estas reacciones adversas parecen ocurrir independientemente de la dosis administrada. Post et al., 2022 afirman que un 36.4% de los pacientes pediátricos presentó un fallo en la función plaquetaria y un 9.6% desarrolló trombocitopenia. Además, el impacto de las enfermedades de la coagulación fue mucho mayor en niños que en adultos. Es importante continuar monitoreando a los pacientes en tratamiento con ácido valproico (AVP) para detectar tempranamente cualquier alteración en la coagulación y ajustar el tratamiento según sea necesario.

Algunas de las limitaciones que surgieron en la revisión están relacionadas con algunos estudios observacionales que si bien en primera instancia fueron incluidos, estos no se encontraban con acceso libre por lo que fueron eliminados, así mismo aquellos estudios que presentaban datos importantes sin embargo su idioma era diferente a los criterios de inclusión lo que limitaron su utilización. Algo que llama la atención es la presencia destacada de los estudios observacionales procedentes del continente Asiático y Africano, y nula presencia de estudios Americanos y Latinoamericanos, si bien los resultados presentados sirven como un respaldo actualizado de reacciones adversas que puede causar el ácido valproico (AVP) en niños, nos queda una incógnita sobre lo que está sucediendo a nivel continental y nacional.

Conclusiones y recomendaciones

Conclusiones

- El ácido valproico (AVP) sigue siendo un FAE de gran utilización para trastornos epilépticos en población pediátrica, sin embargo, la presencia de reacciones adversas puede limitar su uso y provocar la ineficacia del tratamiento terapéutico.
- Las reacciones adversas de mayor frecuencia asociadas al uso de ácido valproico (AVP) en niños fueron trastornos metabólicos que incluyen: hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, desbalance de la función tiroidea aumento de TSH y disminución de tiroxina, aumento de peso y desequilibrio de los reguladores neuroendocrinos del apetito (aumento leptina)
- La hepatotoxicidad sigue siendo una de las reacciones adversa más comunes en AVP, suele presentarse inicialmente con aumento de enzimas hepáticas específicamente aspartato aminotransferasa (AST) y alanino aminotransferasa (ALT)
- El tratamiento con ácido valproico (AVP) se asocia con una disminución de los niveles de vitamina D y posibles trastornos del crecimiento óseo. Estudios previos no encontraron cambios significativos en los niveles de fosfatasa alcalina (ALP), además, los resultados encontrados indican que el AVP puede elevar los niveles de ALP, sugiriendo un recambio y desmineralización ósea. Estos hallazgos subrayan la importancia de monitorear los niveles de vitamina D y ALP en pacientes bajo tratamiento con AVP para prevenir complicaciones óseas.
- Entre las reacciones adversas de reciente reporte en población pediátrica destacan: la enuresis nocturna que su informe y determinación es escasa ya que muchos padres lo asocian a eventos comunes de los niños por lo que hay que tener en cuenta al momento de instaurar tratamiento.
- La asociación con la dosis es casi nula, solo la hiperamonemia, trombocitopenia e hiperinsulinemia presentan una asociación positiva.

Recomendaciones

- Realizar revisiones limitando aún más la población de estudio para recolectar datos sobre resultados de estudios a nivel continental y nacional.
- Agregar nuevas pruebas bioquímicas a la monitorización del valproato destacando 25-OH vitamina D, leptina, insulina/HOMA IR, TSH y ft4
- Informar a los padres de manera adecuada de los posibles efectos adversos del tratamiento y que estos estén atentos a cualquier cambio, signo o síntoma que pueda padecer el paciente ya que brinda una alerta temprana al personal de salud sobre cualquier complicación.

Referencias

- Abdullah, A. T., & Mousheer, Z. T. (2020). Vitamin D Status in Epileptic Children on Valproic Acid; a Case-Control Study. *Archives of Academic Emergency Medicine*, 8(1), e13.
- Acevedo, C. (2009). Informe sobre la epilepsia en Latinoamérica. En *Informe sobre la epilepsia en Latinoamérica* (pp. 92-92).
- http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=286&Itemid=
- Adedapo, A. D. A., Demaki, W. E., & Lagunju, I. (2020). Non-Dose-Dependent Changes in Liver Enzyme Levels of Children With Epilepsy on Treatment With Sodium Valproate. *Dose-Response*, 18(2), 1559325820918445.
- <https://doi.org/10.1177/1559325820918445>
- Aly, R. H., Amr, N. H., Saad, W. E., & Megahed, A. A. (2015). Insulin resistance in patients on valproic acid: Relation to adiponectin. *Acta Neurologica Scandinavica*, 131(3), 169-175. <https://doi.org/10.1111/ane.12313>
- Amitai, M., Sachs, E., Zivony, A., Remez, R., Ben Baruch, R., Amit, B. H., Kronenberg, S., Apter, A., Shoval, G., Weizman, A., & Zalsman, G. (2015). Effects of long-term valproic acid treatment on hematological and biochemical parameters in adolescent psychiatric inpatients: A retrospective naturalistic study. *International Clinical Psychopharmacology*, 30(5), 241. <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000084>
- Auvin, S. (2014). Antiepilépticos. *EMC - Pediatría*, 49(1), 1-12.
- [https://doi.org/10.1016/S1245-1789\(14\)67013-X](https://doi.org/10.1016/S1245-1789(14)67013-X)
- Carvalho, G., & López, I. (2019). Enfermedades del sistema nervioso (III) Patología del sueño. Epilepsia. In *Medicine* (72nd ed., Vol. 12, pp. 4205-4258).
- <https://doi.org/10.1016/j.med.2019.02.003>
- Fajardo, A., Olmos, F., & Sarmiento, L. (2015, Marzo). Ácido valproico y riesgo de sangrado perioperatorio. Reporte de caso y revisión de la literatura. *ElSevier*.
- <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0120334712000494>
- <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.11.047>

- Ghodke-Puranik, Y., Thorn, C. F., Lamba, J. K., Leeder, J. S., Song, W., Birnbaum, A. K., Altman, R. B., & Klein, T. E. (2013). Valproic acid pathway: Pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenetics and genomics*, 23(4), 236-241.
<https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e32835ea0b2>
- Güngör, O., Özkaya, A. K., & Temiz, F. (2020). The effect of antiepileptic drugs on thyroid hormonal function: Valproic acid and phenobarbital. *Acta Neurologica Belgica*, 120(3), 615-619. <https://doi.org/10.1007/s13760-018-0908-x>
- Hsu, C.-W., Lai, E. C.-C., Chen, Y.-C. B., & Kao, H.-Y. (2024). Valproic acid monitoring: Serum prediction using a machine learning framework from multicenter real-world data. *Journal of Affective Disorders*, 347, 85-91.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.11.047>
- Indrayati, L., Nur, F. T., & Soebagyo, B. (2020). Platelet counts in epileptic children receiving valproic acid. *Paediatrica Indonesiana*, 60(1), 13-17.
<https://doi.org/10.14238/pi60.1.2020.13-7>
- Johannessen, S., & Landmark, C. (2010). Antiepileptic Drug Interactions -Principles and Clinical Implications. *Current Neuropharmacology*, 8, 254–267.
<https://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC3001218&blobtype=pdf>
- Jo, S., Shin, H., Park, Y., Paik, S., Park, W., Jeong, Y., Shin, H. y Kwon, O. (2014). El ácido valproico tópico aumenta el recuento de cabello en pacientes masculinos con alopecia androgenética: un estudio de viabilidad clínica, comparativo y aleatorizado mediante análisis de fototricograma. *La Revista de Dermatología*, 41.
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1346-8138.12422>
<https://doi.org/10.1177/0269881108091595>
- Lee, H.-S., Wang, S.-Y., Salter, D. M., Wang, C.-C., Chen, S.-J., & Fan, H.-C. (2013). The impact of the use of antiepileptic drugs on the growth of children. *BMC Pediatrics*, 13(1), 211. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-13-211>
- López González, F. J., Villanueva Haba, V., Falip Centelles, M., Toledo Argany, M., Campos Blanco, D., & Serratosa Fernández, J. (2019). *Manual de Práctica Clínica en*

Epilepsia. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la SEN 2019.

<http://epilepsia.sen.es/wp-content/uploads/2020/06/Recomendaciones-Epilepsia-SEN-2019.pdf>

Martin, C. K., Han, H., Anton, S. D., Greenway, F. L., & Smith, S. R. (2009). Effect of valproic acid on body weight, food intake, physical activity and hormones: Results of a randomized controlled trial. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 23(7), 814-825. <https://doi.org/10.1177/0269881108091595>

Masuccio, F., Verrotti, A., Chiavaroli, V., de Giorgis, T., Giannini, C., Chiarelli, F., & Mohn, A. (2010). Weight gain and insulin resistance in children treated with valproate: The influence of time. *Journal of Child Neurology*, 25(8), 941-947. <https://doi.org/10.1177/0883073809349461>

Mata, D., Prieto, S., & Ferrero, L. (2018, noviembre 17). Hepatitis tóxica idiosincrásica por ácido valproico. *Anales de Pediatría*. Retrieved May 6, 2024, from <https://www.analesdepediatría.org/es-hepatitis-toxica-idiosincrasica-por-acido-articulo-S1695403308749968>

Min, L., Chunyan, W., & Biaoxue, R. (2020). Effects of valproic acid on skeletal metabolism in children with epilepsy: A systematic evaluation and meta-analysis based on 14 studies. *BMC Pediatrics*, 20, 97. <https://doi.org/10.1186/s12887-020-1984-7>

Nanau, R. M., & Neuman, M. G. (2013). Adverse drug reactions induced by valproic acid. *Clinical Biochemistry*, 46(15), 1323-1338. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2013.06.012>

OMS. (2023). *Epilepsia*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>

Orellana Escandón, D. C., & León Crespo, M. T. (2021). *Prevalencia de epilepsia y convulsiones en niños y adolescentes en la Fundación Pablo Jaramillo, durante el año 2019* [B.S. thesis, Universidad del Azuay]. <https://dspace.uazuay.edu.ec/handle/datos/11352>

Ozan, K., Coskun, Y., Bora, C. K., & Ayten, Y. (2019). Valproic Acid-induced Nocturnal Enuresis in Pediatric Patients. *Nigerian Journal of Clinical Practice*, 22(1), 108.

https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_120_18

- Páez, J. L. V., Arias, L. F. M., & Trujillo, F. S. P. (2018). Intoxicación severa con ácido valproico: Dosis letal, amplio espectro clínico y utilidad de la hemodiálisis. Reporte de caso. *Pro Sciences: Revista de Producción, Ciencias e Investigación*, 2(14), 33-37.
- Papassava, M., Nakou, I., Siomou, E., Cholevas, V., Challa, A., & Tzoufi, M. (2019). Vitamin D supplementation and bone markers in ambulatory children on long-term valproic acid therapy. A prospective interventional study. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 97, 192-196. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.05.029>
- Pérez, P. X. B., Domínguez, J. E. G., Bravo, L. M. P., & Molina, A. N. (2015). Estudio Descriptivo: Características Clínicas y Sociodemográficas de Pacientes con Epilepsia Ingresados en el Hospital “José Carrasco Arteaga”. 2012 - 2013. *REVISTA MÉDICA HJCA*, 7(2), Article 2.
- PLACENCIA, M. R., AGUIRRE, M., LISANTI, R., & PESANTES, N. (2001). “PERFIL DE LA EPILEPSIA EN EL ECUADOR”. *Revista de Neurología*, 20-26.
- Post, D. S., Veer, A. van der, Schijns, O. E. M. G., Klinkenberg, S., Rijkers, K., Wagner, G. L., Kranen-Mastenbroek, V. H. J. M. van, Willems, P. C. P. H., Verhezen, P. W. M., Beckers, E. A. M., Heubel-Moenen, F. C. J. I., & Henskens, Y. M. C. (2022). Assessment of need for hemostatic evaluation in patients taking valproic acid: A retrospective cross-sectional study. *PLOS ONE*, 17(2), e0264351. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264351>
- Rahman, M., Awosika, A. O., & Nguyen, H. (2024). Valproic Acid. En *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559112/>
- Rehman, T., Sachan, D., & Chitkara, A. (2017). Serum Insulin and Leptin Levels in Children with Epilepsy on Valproate-associated Obesity. *Journal of Pediatric Neurosciences*, 12(2), 135-137. https://doi.org/10.4103/jpn.JPN_152_16
- Reséndiz-Aparicio, J. C., Pérez-García, J. C., Olivas-Peña, E., García-Cuevas, E., Roque-Villavicencio, Y. L., Hernández-Hernández, M., Castro-Macías, J. I., & Rayo-Mares, J. D. (2019). Guía clínica. Definición y clasificación de la epilepsia.

Safdar, A., & Ismail, F. (2023). A comprehensive review on pharmacological applications and drug-induced toxicity of valproic acid. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 31(2), 265-278.

<https://doi.org/10.1016/j.jsps.2022.12.001>

San Antonio Arce, V., & Joyanes Abancens, B. (2009). Meropenem y ácido valproico: Una interacción a recordar. *Anales de Pediatría*, 70(2), 193-194. <https://doi.org/10>

Sathyan, A., Scaria, R., Arunachalam, P., Ramasamy, M., Thekkekkara, D., & Sivadasan, S. (2021). Antiepileptic Drugs–Induced Enuresis in Children: An Overview. *Journal of Pharmacy Technology*, 37(2), 114-119. <https://doi.org/10.1177/8755122520964047>

Shi, Q., Yang, X., Greenhaw, J. J., Salminen, A. T., Russotti, G. M., & Salminen, W. F. (2017). Drug-Induced Liver Injury in Children: Clinical Observations, Animal Models, and Regulatory Status. *International Journal of Toxicology*, 36(5), 365-379. <https://doi.org/10.1177/1091581817721675>

Star, K., Edwards, I. R., & Choonara, I. (2014). Valproic Acid and Fatalities in Children: A Review of Individual Case Safety Reports in Vigibase. *PLoS ONE*, 9(10), e108970. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108970>

Tascón Cervera, J. J. (2021). *Revisión del ácido valproico: Actualización en interacciones y reacciones adversas*. <https://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/revision-del-acido-valproico-actualizacion-en-interacciones-y-reacciones-adversas/>

Walker, R. A. (2019). Nocturnal Enuresis. *Primary Care*, 46(2), 243-248. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2019.02.005>

Wallace, S. J. (1996). A comparative review of the adverse effects of anticonvulsants in children with epilepsy. *Drug Safety*, 15(6), 378-393. <https://doi.org/10.2165/00002018-199615060-00003>

Xu, Z., Jing, X., Li, G., Sun, J., Guo, H., Hu, Y., Sun, F., Wen, X., Chen, F., Wang, T., & Lu, X.-P. (2019). Valproate decreases vitamin D levels in pediatric patients with epilepsy. *Seizure - European Journal of Epilepsy*, 71, 60-65.

<https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.06.009>

Yamak, W. R., Hmaimess, G., Makke, Y., Sabbagh, S., Arabi, M., Beydoun, A., &

Nasreddine, W. (2015). Valproate-induced enuresis: A prospective study.

Developmental Medicine & Child Neurology, 57(8), 737-741.

<https://doi.org/10.1111/dmcn.12737>

Yamamoto, Y., Takahashi, Y., Imai, K., Mishima, N., Yazawa, R., Inoue, K., Itoh, K., Kagawa,

Y., & Inoue, Y. (2013). Risk factors for hyperammonemia in pediatric patients with

epilepsy. *Epilepsia*, 54(6), 983-989. <https://doi.org/10.1111/epi.12125>

Zhang, X., Lu, W., & Mo, X. (2023). Sodium valproate-induced nocturnal enuresis in

epilepsy: Three case reports and a review of the literature. *Frontiers in Neurology*,

14. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1104251>

Zhang, Y.-X., Shen, C.-H., Lai, Q.-L., Fang, G.-L., Ming, W.-J., Lu, R.-Y., & Ding, M.-P.

(2016). Effects of antiepileptic drug on thyroid hormones in patients with epilepsy: A

meta-analysis. *Seizure*, 35, 72-79. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.01.010>

Anexos

Anexo A : Declaración STROBE análisis de calidad de los artículos reclutados

			Effect of Sodium Valproate on Weight, Body Mass Index, Uric Acid, Vitamin D3, Blood Insulin, and Serum Lipid Profile in Children	Non-Dose-Dependent Changes in Liver Enzyme Levels of Children With Epilepsy on Treatment With Sodium Valproate	Platelet counts in epileptic children receiving valproic acid	Risk factors for hyperammonemia in pediatric patients with epilepsy	The impact of the use of antiepileptic drugs on the growth of children	Valproate-induced enuresis: a prospective study.	Vitamin D Status in Epileptic Children on Valproic Acid; a Case-Control Study	The effect of antiepileptic drugs on thyroid hormonal function: valproic acid and phenobarbital	Valproic acid-induced nocturnal enuresis in pediatric patients	Effects of long-term valproic acid treatment on hematological and biochemical parameters in adolescent psychiatric inpatients: a retrospective naturalistic study	Insulin resistance in patients on valproic acid: relation to adiponectin	Vitamin D supplementation and bone markers in ambulatory children on long-term valproic acid therapy. A prospective interventional study	Serum Insulin and Leptin Levels in Children with Epilepsy on Valproate-associated Obesity
Título y resumen	1	Identificar, en el título o en el resumen, el diseño del estudio con un término habitual: estudio de cohortes, estudio de casos y controles o estudios transversales.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
		Proporcione una síntesis estructurada y muy informativa del artículo, de lo que se ha hecho y lo que se ha encontrado, teniendo en cuenta los puntos desarrollados en la lista de comprobación que sigue.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Introducción															
Antecedentes/fundamentos	2	Explique las razones y los fundamentos científicos de la investigación que se comunica.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Objetivos	3	Indique los objetivos específicos, incluyendo cualquier hipótesis preespecificada.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Métodos															
Diseño del estudio	4	Presente al principio del documento los elementos clave del diseño del estudio.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Marco	5	Describa el marco, los lugares y las fechas relevantes, incluyendo los periodos de reclutamiento, exposición, seguimiento y recogida de datos.		SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Participantes	6	a. Proporcione los criterios de elegibilidad, así como las fuentes y el método de selección de los participantes. En estudios de cohortes especifique los métodos de seguimiento. En estudios de casos y controles proporcione las razones para la elección de casos y controles.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
		b. En los estudios apareados de cohortes proporcione los criterios para la formación de parejas y el número de participantes con y sin exposición. En los estudios apareados de casos y controles proporcione los criterios para la formación de parejas y el número de controles por cada caso.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Variables de interés	7	Proporcione una lista y defina claramente todas las variables de interés, indicando cuáles son las medidas de resultado (variables dependientes) y cuáles son potenciales variables predictoras, de confusión o modificadoras del efecto (variables independientes). Si procede, proporcione los criterios diagnósticos.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Fuentes de datos/medidas	8	Para cada variable de interés, proporcione las fuentes de datos y los detalles de los métodos de valoración (medida). Si hubiera más de un grupo, especifique la comparabilidad de los procesos de medida.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Sesgos	9	Especifique todas las medidas adoptadas para afrontar fuentes potenciales de sesgos.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Tamaño del estudio	10	Describa la justificación del tamaño del estudio, incluidas tanto las razones prácticas como las estadísticas.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Variables cuantitativas	11	Explique cómo se trataron las variables cuantitativas en el análisis. Si procede, explique qué grupos se definieron y por qué.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Métodos estadísticos	12	a. Especifique todos los métodos estadísticos incluyendo los usados para controlar factores de confusión.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
		b. Especifique todos los métodos utilizados para analizar subgrupos e interacciones.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
		c. Explique el tratamiento de los datos ausentes (missing data). d. En estudios de cohortes: si procede, explique cómo se afrontan las pérdidas de seguimiento. En estudios de casos y controles: si procede, explique cómo se aparearon casos y controles. En estudios transversales: si procede, especifique cómo el análisis considera la estrategia de muestreo.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		e. Especifique los análisis de sensibilidad.	-	-	-	SI	-	SI	-	-	-	SI	SI	SI	SI
			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Resultados															
Participantes	13	a. Describa el número de participantes en cada fase del estudio: por ejemplo, cifras de los participantes potencialmente elegibles, los analizados para ser incluidos, los confirmados elegibles, los incluidos en el estudio, los que tuvieron un seguimiento completo y los finalmente analizados.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
		b. Describa las razones de la pérdida de pacientes en cada fase.	-	-	-	-	SI	-	-	-	SI	SI	SI	SI	SI
		c. Valore proporcionar un diagrama de flujos.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Datos descriptivos	14	a. Describa las características de los participantes en el estudio (p.ej. datos demográficos, clínicos, sociales) y la información sobre las exposiciones y los posibles factores de confusión.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
		b. Indique el número de participantes con los datos perdidos en cada variable de interés.	-	-	-	-	SI	SI	-	-	-	SI	SI	SI	SI
		c. Proporcione la media, la duración total y las fechas de seguimiento.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Datos de las variables de resultado	15	Estudios de cohortes: describa el número de eventos resultado, o bien proporcione medidas resumen a lo largo del tiempo de resultado Estudios de casos y controles: describa el número de participantes en cada categoría de exposición, o bien proporcione medidas resumen de exposición	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Resultados principales	16	a. Proporcione estimaciones no ajustadas y, si procede, ajustadas por factores de confusión, así como su grado de precisión (p. ej. intervalos de confianza del 95%). Especifique los factores de confusión para los que se ajusta y las razones para incluirlos.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
		b. Si categoriza variables continuas, describa los límites de los intervalos.	SI	SI	SI	SI	SI	-	SI	SI	SI	SI	-	-	-
		c. Si fuera pertinente, valore acompañar las estimaciones del riesgo relativo con estimaciones del riesgo absoluto para un periodo de tiempo relevante.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Otros análisis	17	Describa otros análisis efectuados, p. ej. análisis de subgrupos, de interacciones o de sensibilidad.	SI	SI	-	SI	-	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI

Discusión															
Resultados clave	18	Resuma los hallazgos más importantes en relación con las hipótesis de estudio.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Limitaciones	19	Discuta las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta las posibles fuentes de sesgo o de imprecisión. Razone tanto sobre la dirección como sobre la magnitud de cualquier posible sesgo.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Interpretación	20	Proporcione una interpretación global prudente de los resultados considerando objetivos, limitaciones, multiplicidad de análisis, resultados de estudios similares y otras pruebas empíricas relevantes. Se recomienda no sobre interpretar los resultados.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Generalización	21	Discuta la generalización (validez externa) de los resultados del estudio.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Financiación	22	Especifique la financiación y la función de los patrocinadores del estudio y, si procede, del estudio previo en el que se basa el presente estudio.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI