



UNIVERSIDAD DE ORIENTE  
NÚCLEO DE SUCRE  
ESCUELA DE CIENCIAS  
DEPARTAMENTO DE BIOANÁLISIS

ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS Y HEPÁTICAS  
ASOCIADAS A TRATAMIENTO CON ANTICONVULSIVANTES EN  
NIÑOS EPILÉPTICOS  
ASISTENTES A LA CONSULTA DE NEUROLOGÍA INFANTIL DEL  
SERVICIO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO "ANTONIO  
PATRICIO DE ALCALÁ" CUMANÁ, ESTADO SUCRE  
(Modalidad: Investigación)

Yasmery Josefina Brito Ducallin

TRABAJO DE GRADO PRESENTADO COMO REQUISITO PARCIAL  
PARA OPTAR AL TÍTULO DE LICENCIADO EN BIOANÁLISIS

CUMANÁ, 2009

ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS Y HEPÁTICAS  
ASOCIADAS A TRATAMIENTO CON ANTICONVULSIVANTES EN  
NIÑOS EPILÉPTICOS  
ASISTENTES A LA CONSULTA DE NEUROLOGÍA INFANTIL DEL  
SERVICIO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO “ANTONIO  
PATRICIO DE ALCALÁ” CUMANÁ, ESTADO SUCRE

APROBADO POR:

---

Prof. Olga Bianchi

---

---

## INDICE GENERAL

AGRADECIMIENTOS.....	i
DEDICATORIA.....	iii
LISTA DE TABLAS.....	iv
RESUMEN.....	vi
INTRODUCCIÓN.....	1
METODOLOGÍA.....	7
Muestra Poblacional.....	7
Procesamiento De Las Muestras.....	7
Determinación De Los Parámetros Hematológicos.....	8
Recuento diferencial de leucocitos.....	9
Determinación De Los Parámetros Hepáticos.....	10
Determinación de los niveles séricos de los anticonvulsivantes.....	13
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	15
CONCLUSIONES.....	28
RECOMENDACIONES.....	29
BIBLIOGRAFÍA.....	30
APÉNDICES.....	37
ANEXOS.....	50
HOJA DE METADATOS.....	57

## **AGRADECIMIENTOS**

A:

Mi familia por toda la ayuda prestada, confianza y su apoyo incondicional en todo momento, que sirvieron de estímulo en mi vida para la culminación de mi carrera.

La profesora Olga Bianchi con cariño, por haber puesto toda su confianza y haberme prestado su valiosa colaboración, apoyo y conocimientos para la realización de este estudio.

Las personas que laboran en la Unidad de Toxicología del SAHUAPA, Dra. Carmen Rodríguez, Lcda. Mary Isabel Díaz y el Lcdo. Jorge Márquez por la colaboración prestada en esta investigación.

La Lcda. Maira Maita, por su amistad y su ayuda durante la realización de este trabajo.

La Dra. Luisa López, quien con sus oportunos aportes, hizo posible la ejecución de este estudio.

Los auxiliares del Laboratorio General del SAHUAPA, quienes colaboraron en la toma de muestra a los pacientes estudiados.

La Lcda. Maribel Rosales y la profesora Sorana Yegres, quienes con su paciencia y apoyo ayudaron al procesamiento de las muestras.

Mi esposo, profesor Alexis Vívenes, que con su orientación, paciencia y dedicación, me ayudó a perseverar y culminar esta investigación.

Mis amigas y compañeras Sandhi Cubillán, Carmen Luisa Chópite, Ismelys Rivas, Gloriana Castro, Leocmary Carrasco, Mónica Daza, Rosa Gamardo, Michelle Núñez, Lilian Caña, Elimar Bueno, Numirin Carreño, Osmary Rodríguez, Lorenmar Gómez.

Todas aquellas personas que de una u otra manera tuve la oportunidad de conocer a lo largo de mi formación académica, a todas gracias.

## **DEDICATORIA**

A:

Dios padre, mi señor Jesucristo y espíritu santo, ante todo por ser mi luz y fortaleza.

Mis padres, Ender y Yajaira, quienes, por su incomparable dedicación, paciencia y amor hicieron realidad este sueño, este logro para ustedes, los amo.

Mis hermanos Karina y Nicolás, para que les sirva de ejemplo y puedan esforzarse hasta lograr sus metas, los quiero y les deseo lo mejor. Dios los bendiga.

Mi esposo Alexis y mi hija Valeria, por ser mis dos grandes amores y centro de motivación, siempre los llevaré en mi corazón.

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Niveles de hemoglobina (g/dl) en un grupo de niños epilépticos asociados a tratamiento con anticonvulsivantes y en un grupo control. ....	15
Tabla 2. Niveles de volumen corpuscular medio (fl) en un grupo de niños epilépticos asociados a tratamiento con anticonvulsivantes y en un grupo control....	16
Tabla 3. Niveles de la concentración de hemoglobina corpuscular media (g/dl) en un grupo de niños epilépticos asociados a tratamiento con anticonvulsivantes y en un grupo control. ....	17
Tabla 4. Niveles de concentración de glóbulos blancos ( $\times 10^9/l$ ) en un grupo de niños epilépticos asociados a tratamiento con anticonvulsivantes y en un grupo control. ....	18
Tabla 5. Niveles de segmentados neutrófilos (%) en un grupo de niños epilépticos asociados a tratamiento con anticonvulsivantes y en un grupo control....	19
Tabla 6. Niveles de linfocitos (%) en un grupo de niños epilépticos asociados a tratamiento con anticonvulsivantes y en un grupo control.....	19
Tabla 7. Niveles de segmentados eosinófilos (%) en un grupo de niños epilépticos asociados a tratamiento con anticonvulsivantes y en un grupo control....	20
Tabla 8. Niveles de bilirrubina total (mg/dl) en un grupo de niños epilépticos asociados a tratamiento con anticonvulsivantes y en un grupo control. ....	21
Tabla 9. Niveles de bilirrubina directa (mg/dl) en un grupo de niños epilépticos asociados a tratamiento con anticonvulsivantes y en un grupo control. ....	21
Tabla 10. Niveles de bilirrubina indirecta (mg/dl) en un grupo de niños epilépticos asociados a tratamiento con anticonvulsivantes y en un grupo control....	21
Tabla 11. Niveles de AST/TGO (U/l) en un grupo de niños epilépticos asociados a tratamiento con anticonvulsivantes y en un grupo control. ....	22

Tabla 12. Niveles de ALT/TGP (U/l) en un grupo de niños epilépticos asociados a tratamiento con anticonvulsivantes y en un grupo control. ....	23
Tabla 13. Niveles de fosfatasa alcalina (U/l) en un grupo de niños epilépticos asociados a tratamiento con anticonvulsivantes y en un grupo control. ....	24
Tabla 14. Niveles de gamma glutamiltransferasa (U/l) en un grupo de niños epiléptico asociados a tratamiento con anticonvulsivantes y en un grupo control. ....	25
Tabla 15. Niveles de LDH (U/l) en un grupo de niños epilépticos asociados a tratamiento con anticonvulsivantes y en un grupo control.....	26



## RESUMEN

Se compararon los valores de los parámetros bioquímicos (bilirrubina total y fraccionada, transaminasas, fosfatasas alcalinas, gamma glutamiltransferasa y lactato deshidrogenasa) y hematológicos (hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio, concentración de hemoglobina corpuscular media, conteo y fórmula leucocitaria) de un grupo de 46 niños epilépticos de ambos sexos, con edades comprendidas entre 3 y 12 años de edad, con más de 1 año de monoterapia con anticonvulsivantes (fenobarbital, ácido valproico y carbamazepina), sin antecedentes de enfermedad hepática y hematológica que asistieron a la consulta de neurología infantil del SAHUAPA, con un grupo de 46 niños aparentemente sanos, durante el período comprendido entre agosto y diciembre de 2008. A los resultados obtenidos se les aplicó el análisis de varianza de una vía y el análisis a posteriori SNK, al 95%. Los niveles de bilirrubina total, bilirrubina indirecta, alaninoaminotransferasa, fosfatasas alcalinas y gamma glutamiltransferasa presentaron variaciones altamente significativas ( $p < 0,001$ ), mientras que la bilirrubina directa, diferencias muy significativas ( $p < 0,01$ ), y no significativas para la lactato deshidrogenasa. Con relación a los parámetros hematológicos, los valores de hemoglobina, volumen corpuscular medio, porcentaje de neutrófilos y linfocitos, mostraron diferencias no significativas, al contrario de la concentración de hemoglobina corpuscular media, conteo leucocitario y porcentaje de eosinófilos los cuales mostraron diferencia significativa ( $p < 0,05$ ).

## INTRODUCCIÓN

Desde hace siglos, la epilepsia era considerada un castigo de los dioses, siendo los antiguos griegos quienes le dieron el nombre a tal enfermedad considerándola incurable, pero con el avance de la ciencia se comprobó que la epilepsia se originaba en el cerebro y, hoy en día, el 90% de los enfermos la pueden controlar y llevar una vida normal (Sander, 2003). Dado el conflicto histórico que se provocó al definir la epilepsia, en 1973 la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILCE) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), publicaron un diccionario en el que la definen como una afección crónica del sistema nervioso central (SNC), caracterizada por la aparición de episodios súbitos y transitorios debido a una descarga paroxística, incontrolada y excesiva de las neuronas cerebrales de un punto llamado foco epiléptico (Pedley, 1996).

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas más frecuentes, afectando aproximadamente de 100 a 200 millones de personas alrededor del mundo, comprobándose que en un 75% de los casos, la epilepsia comienza a manifestarse antes de los 15 años de edad, disminuye en la adultez y vuelve a incrementarse por encima de los 70 años, siendo más común en niños que en adultos (Sander y Shorvon, 1996). Los distintos signos de alarma que advierten que se está produciendo un ataque epiléptico pueden ser períodos de confusión mental, comportamientos infantiles repentinos, movimientos como el de masticar sin estar comiendo, cerrar y abrir los ojos continuamente, períodos de “mente en blanco” en los que la persona es incapaz de mantener una conversación, convulsiones y fiebre (Beeson y McDermott, 1977).

La excitabilidad de las neuronas depende de la existencia de distintas

concentraciones de iones a ambos lados de la membrana celular, ya que una vez que el impulso nervioso llega a la zona final del axón, se transmite a otra neurona, por medio de un contacto denominado sinapsis, produciéndose la entrada a la célula de iones calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ), que inducen la liberación de los neurotransmisores ácido-gamma-amino-butírico (GABA) y glutamato contenidos en el terminal presináptico, los cuales se unen a los receptores que la célula postsináptica tiene en la hendidura y fuerzan la apertura de los canales iónicos de sodio ( $\text{Na}^+$ ) y potasio ( $\text{K}^+$ ) cercanos de la membrana postsináptica provocando un incremento en la permeabilidad de los iones  $\text{Na}^+$  a la célula, alterándose el potencial de reposo de  $-70 \text{ mV}$  a  $+30 \text{ mV}$  en el interior celular, produciendo a su vez la salida de iones  $\text{K}^+$  y así neutralizar la electronegatividad del exterior, quedando la membrana hiperpolarizada y el resultado es excitatorio en caso de flujos de despolarización (la neurona no es excitable), o inhibitorio en caso de flujos de hiperpolarización (la neurona es parcialmente excitable) (Kandel y cols., 2001).

El proceso por el cual las neuronas se vuelven hiperexcitables, hasta el punto de producir espontáneamente crisis epilépticas (epileptogénesis), es porque las mismas se despolarizan y los potenciales de acción se sincronizan anormalmente, debido a un desequilibrio iónico entre el medio intracelular y el extracelular, a un exceso de estímulo excitatorio del glutamato o un déficit del sistema inhibitorio del GABA (Fernández y cols., 1992). Dentro de los factores causales que influyen en la fisiopatología de la epilepsia se encuentran los antecedentes perinatales y familiares, traumatismo cráneo-encefálico, tumor cerebral, infección, pero en la mayoría de las situaciones no es posible determinar con exactitud la causa (epilepsia idiopática). Por lo tanto, es importante que se determine el diagnóstico preciso, y así establecer el tratamiento terapéutico de acuerdo al tipo de epilepsia que padezca cada persona (López y cols., 2001).

El tratamiento farmacológico para las crisis epilépticas se inició en el siglo

pasado (1857), con la utilización de bromuros. En la actualidad existen tres generaciones de drogas antiepilépticas (DAE) que son las comúnmente usadas en la clínica, como el fenobarbital (FB), fenitoína, etosuximida y primidona, incluidas en la primera generación; carbamazepina (CBZ), ácido valproico (ACV) y benzodiazepinas en la segunda y en los de la tercera generación, la gabapentina, lamotriginina y topiramato, las cuales al ser bien utilizadas, pueden lograr un buen control de la epilepsia en el 80% de los casos (Rall y Schleifer, 1991). Los efectos beneficiosos de estos medicamentos se acompañan de consecuencias no deseadas que van, desde una alteración mínima del SNC, hasta la muerte por anemia aplásica o insuficiencia hepática, por lo que es preferible que el tratamiento sea en monoterapia, ya que facilita el ajuste de la dosis, permitiendo evaluar la eficacia, los efectos adversos y las interacciones con otros fármacos (Gómez y Tejeiro, 2000). El tratamiento farmacológico ideal obliga a administrar la cantidad exacta del fármaco que necesita un paciente, ya que una dosis escasa es probable que sea ineficaz y una dosis excesiva aumenta los riesgos de efecto secundarios (Faucy y cols., 1998).

El FB fue el primer antiepiléptico orgánico efectivo que, por su baja toxicidad, es uno de los más usados actualmente para este fin. Es un fármaco perteneciente al grupo de los barbitúricos y presenta en la posición 5 de su estructura química el grupo fenilo (figura 1, anexo 3), el cual dota al FB de la acción anticonvulsiva en el tratamiento de las crisis tónico-clónicas parciales y generalizadas (Porter y Meldrum, 2001). Es de absorción lenta por el tracto gastrointestinal (TGI), alcanzando el máximo nivel en el plasma entre las 8 a 12 horas de su administración, sus niveles de concentración terapéutica son de 10 mg/ml a 35 mg/ml, uniéndose en un 40-60% a las proteínas plasmáticas, con una vida media de eliminación de 2 a 7 días; luego es metabolizado en el hígado, produciendo el parahidroxifenil derivado, y es excretado, sin cambios, en un 25% de la dosis por vía renal en forma de glucorónido (Watari y cols., 1988). Los efectos secundarios frecuentes a dosis terapéuticas son la sedación, hiperactividad e irritabilidad; pero a dosis altas se producen nistagmo y ataxia. Se ha

observado reacciones cutáneas alérgicas, hipoprotrombinemia con hemorragia en recién nacidos, anemia megaloblástica y osteomalacia (Armijo y cols., 1988).

El ACV, por su parte, es un ácido carboxílico de cadena ramificada simple (figura 2, anexo 3) y está indicado en el tratamiento de crisis de ausencia (no presentan movimientos tónico-clónicos), convulsiones tónico-clónicas parciales y generalizadas. Es absorbido rápidamente por el TGI, alcanzando las concentraciones plasmáticas máximas de 1 a 4 horas, con una vida media que oscila entre 6 a 16 horas, las concentraciones terapéuticas varían de 50 µg/ml a 100 µg/ml y un 90% se fija a las proteínas plasmáticas. Su metabolismo es hepático, originando el 2-propil-2-pentenoico, eliminándose en un 70% por vía renal (Delgado y cols., 2000). Dentro de los efectos que produce son la anorexia, náusea y vómito. Se ha observado la producción de trombocitopenia, hemorragias, además de leucopenia, eosinofilia, anemia y supresión de médula ósea (Ortega y cols., 1999). La experiencia clínica indica que los niños menores de 3 años tienen riesgo de desarrollar hepatotoxicidad fatal, ya que se han reportado muertes asociadas a falla hepática severa, durante los 6 primeros meses de tratamiento (Dreifuss y cols., 1989).

Por otra parte, la CBZ es un derivado del iminoestilbeno, con un grupo carbamilo en posición 5 (figura 3, anexo 3), el cual es esencial para su actividad anticonvulsiva en el tratamiento de las convulsiones parciales y tónico-clónicas. Se absorbe lentamente, alcanzando concentraciones máximas al cabo de 2 a 8 horas, con una fijación a las proteínas plasmáticas de un 75%, con niveles terapéuticos que varían entre 6 µg/ml a 12 µg/ml, logrando su conversión al 10,11-epóxido por las enzimas oxidativas hepáticas; se excreta, sin cambios, cerca del 1% al 3% por la orina. Los efectos de este fármaco son somnolencia, vértigo y reacciones de hipersensibilidad, a su vez puede producir alarmantes trastornos hematológicos, cardiovasculares, hepáticos y renales (Lifshitz y cols., 2000).

Los fármacos son eliminados del organismo como compuestos no alterados o bien como metabolitos por órganos como el hígado y el riñón, los cuales juegan un papel fundamental (Conn y Gechart, 1991). El hígado tiene como función mantener la homeostasis metabólica del organismo; esto abarca el procesamiento de aminoácidos, carbohidratos, lípidos, vitaminas y de compuestos químicos que deben ser biotransformados para poder ejercer sus efectos farmacológicos y/o ser excretados (Farías y Reinales, 2000). En el cumplimiento de sus funciones actúan un conjunto de enzimas que identifican distintos trastornos hepatocelulares tales como, como la alaninoaminotransferasa (ALT/TGP) y la aspartatoaminotransferasa (AST/TGO), las cuales son indicadores sensibles de la alteración celular hepática, siendo más específica la ALT, puesto que la AST también está presente en el músculo cardíaco y esquelético, riñón, cerebro, páncreas, pulmones, leucocitos y hematíes. Mientras que la gamma glutamiltransferasa (GGT), la fosfatasa alcalina (ALP) y la lactato deshidrogenasa (LDH), es normal encontrar discretos aumentos en sus concentraciones en el daño hepático crónico (Jhossman y Enyolich, 2001). La bilirrubina, por su parte, es el producto de la degradación de la hemoglobina, su metabolismo comienza con la descomposición de los glóbulos rojos en el sistema retículo endotelial. La hemoglobina es liberada y descompuesta en globina y grupo heme. El heme es catabolizado para formar biliverdina y es transformado a su vez en bilirrubina, la cual se denomina bilirrubina no conjugada (indirecta); ésta es captada por el hígado, conjugándose con el ácido glucorónico y se excreta por la bilis en forma de bilirrubina conjugada (directa) (Andrade y cols., 2000).

Existen valores normales de bilirrubina total en suero de hasta 1 mg/dl. Un aumento de la bilirrubina (hiperbilirrubinemia) se manifiesta con la aparición de ictericia y tiene lugar, ya sea por el aumento en el catabolismo de la hemoglobina (anemias hemolíticas), o porque se retenga la bilirrubina formada en proporción normal debido a insuficiencia funcional hepática (enfermedades hepáticas colestásicas, cirrosis, hepatitis agudas por virus o fármacos, obstrucción biliar por

cálculos o tumores). Por el contrario, una disminución de la bilirrubina o hipobilirrubinemia puede suceder en casos de anemias intensas ferropénicas o aplásicas (Stone, 2005).

Debido a que la epilepsia resulta ser una patología que logra afectar a un gran número de personas, sin distinción de raza, sexo, edad o estrato social, representando uno de los mayores problemas de salud mundial y dado que existe una población infanto-juvenil que consume de forma continua medicamentos anticonvulsivantes, los cuales tienen la capacidad de producir variaciones en la capacidad funcional del hígado y alteraciones hematológicas importantes, se planteó como objetivo general de esta investigación evaluar los parámetros hematológicos y hepáticos asociados al tratamiento con anticonvulsivantes en niños epilépticos asistentes a la consulta de neurología infantil del Servicio Autónomo Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” de Cumaná, estado Sucre.

# **METODOLOGÍA**

## **Muestra Poblacional**

El presente estudio se realizó en niños de ambos sexos, con edades comprendidas entre 3 y 12 años, todos con más de un año en tratamiento con anticonvulsivantes FB, ACV o CBZ y sin antecedentes de enfermedades hepáticas y hematológicas, que acudieron a la consulta de neurología infantil del SAHUAPA, Cumaná, estado Sucre, durante los meses agosto-diciembre de 2008. Simultáneamente, se estudió un grupo de niños aparentemente sanos, el cual sirvió como grupo control, sin antecedentes de enfermedad hepática o hematológica previa y sin haber consumido ningún tipo de tratamiento.

El estudio se realizó siguiendo las normas de ética establecidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para trabajos de investigación en humanos y la declaración de Helsinki, ratificada por la 29a Asamblea Mundial realizada en Tokio, en 1975 (Organización Panamericana de la Salud, 1990). Antes de iniciar el estudio, considerando que los pacientes son menores de edad, a cada representante se le informó del estudio al cual serían sometidos su representado y se solicitó su consentimiento por escrito (anexo 1), posteriormente se le realizó una encuesta en la que se recogieron datos personales y clínicos de importancia (anexo 2), para la evaluación de su condición particular.

## **Procesamiento De Las Muestras**

Para la extracción de la muestra sanguínea, se le indicó al representante que asistiera con su representado al laboratorio clínico a las 7:00 a.m., y cumpliendo el



paciente con un ayuno previo de 8-12 horas, sin tomar el tratamiento antes de ser obtenida la muestra. Posteriormente, se procedió a realizar la asepsia en el área del antebrazo con algodón impregnado en alcohol, se palpó la vena usando el torniquete, y se realizó la punción con una jeringa descartable de 10 ml. Una vez que se obtuvo la muestra, se colocaron 5 ml de sangre en un tubo de ensayo estéril con 50 µl de anticoagulante ácido etilendiaminotetraacético disódico (EDTA-Na<sub>2</sub>) al 10%, la cual se mezcló varias veces por inversión para evitar la coagulación y de esta forma se determinaron los parámetros hematológicos. El resto de la sangre (5 ml) se colocó en un tubo seco y se centrifugó a 3500 G durante 10 minutos, obteniéndose el suero sanguíneo, el cual se extrajo por aspiración con una pipeta Pasteur y finalmente se colocó una alícuota de suero en un tubo de ensayo seco para la determinación de los parámetros hepáticos, empleando un analizador bioquímico automatizado y otra alícuota de suero en otro tubo de ensayo seco para la determinación de los niveles séricos de anticonvulsivantes. En ambos casos se tomaron las precauciones correspondientes para no realizar determinaciones en sueros ictericos, lipémicos o hemolizados, que pudieran arrojar resultados alterados en las determinaciones enzimáticas (Mayes, 1990).

### **Determinación De Los Parámetros Hematológicos**

La determinación de los parámetros hematológicos (hemoglobina, hematocrito, índices hematimétricos, conteo de glóbulos blancos) se realizó utilizando un analizador hematológico electrónico, cuyo fundamento se basa en el recuento de impulsos eléctricos y análisis del tamaño de las células, al fluir éstas a través de la abertura del sistema de multicanales del equipo, las señales eléctricas son captadas por un sistema detector que automáticamente realiza los cálculos de las diferentes concentraciones celulares; finalmente estos resultados son impresos numéricamente (Bauer, 1996).

La OMS propone para los niños entre 3 y 12 años los siguientes valores de referencia:

Hemoglobina:  $12,0 \pm 2,0$  g/dl

Hematocrito:  $36 \pm 5,0$  %

Volumen Corpuscular Medio (VCM): 75 a 85 fl

Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media (CHCM): 31 a 37 g/dl

Contaje leucocitario:  $4,5 - 11,5 \times 10^9/l$

#### Recuento diferencial de leucocitos

Se llevó a cabo por medio del frotis sanguíneo coloreado con la técnica de Giemsa, en la cual se colocó una gota de sangre a 1 ó 2 cm del extremo de la lámina portaobjeto, luego con la ayuda de una lámina cubreobjeto y con un ángulo de 30º se procedió a realizar un extendido uniforme. Una vez realizada la coloración se dejó secar la lámina, se colocó una gota de aceite de inmersión y se observó al microscopio con el objetivo de 100X (Nelson y Morris, 1994). Luego se procedió a realizar el recuento diferencial en línea, es decir, recorriéndose la preparación desde el extremo más grueso hasta el más fino de la lámina y se contaron las células blancas observadas consecutivamente hasta un total de cien células (Wintrobe, 1979).

Los valores de referencia en niños entre 3 y 12 años para estos parámetros según la OMS son:

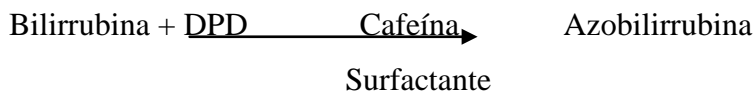
Neutrófilos	Linfocitos	Monocitos	Eosinófilos	Basófilos
54-62%	25-33%	3-7%	1-3%	0-1%

## Determinación De Los Parámetros Hepáticos

Bilirrubina directa, indirecta y total

La cuantificación de las concentraciones de bilirrubina total y directa se determinó a través del método enzimático, en el cual la bilirrubina directa se une con el compuesto diazotado (sal de diazonio estabilizada con 3,5 diclorofenildiazoniotetrafluoroborato (DPD)) para formar un complejo de color, a diferencia de la bilirrubina indirecta que requiere de la adición de cafeína o un agente tensoactivo, la azobilirrubina formada es medida espectrofotométricamente entre 570 y 660 nm, siendo la intensidad de color directamente proporcional a la concentración de bilirrubina presente en la muestra (Anderson, 1989).

La reacción que tiene lugar es la siguiente:



Según la OMS los valores normales en suero de los niños entre 3 y 12 años son:

Bilirrubina total: 0,2-1,0 mg/dl

Bilirrubina directa: 0,0-0,3 mg/dl

Bilirrubina indirecta: 0,2-0,7 mg/dl

Lactato deshidrogenasa (LDH)

El Lactato es convertido a piruvato por la LDH en presencia del nicotinamida adenina dinucleótido (NAD), el cual es reducido a NADH a una absorbancia máxima de 340 nm. El aumento en la concentración de NADH es proporcional a la actividad de la LDH en la muestra (Young, 2000).

La reacción que tiene lugar es la siguiente:

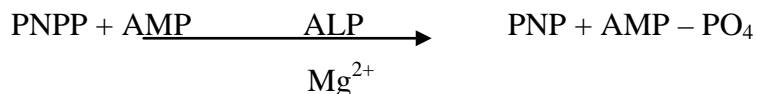


Según la OMS los valores normales en suero de los niños entre 3 y 12 años son: 60-250 UI/l

Fosfatasa alcalina (ALP)

La ALP es una enzima que hidroliza el fosfato de p-nitrofenil (PNPP) a p-nitrofenol (PNP) y fósforo inorgánico en presencia del propanol de 2-amino-2-metil-1-propanol (AMP) en solución alcalina. La absorbancia atribuible a la formación de PNP es de 410 y 480 nm, la cual es directamente proporcional a la actividad de ALP en la muestra (Henry y cols., 1974).

La reacción que tiene lugar es la siguiente:

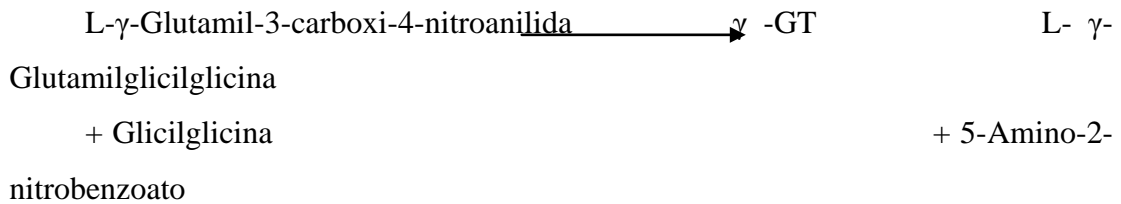


Según la OMS los valores normales en suero de los niños entre 3 y 12 años son: 48-128 UI/l

Gamma glutamiltransferasa (GGT)

La enzima GGT cataliza la transferencia de un grupo gamma-glutamilo a un grupo gamma-glutamilpéptido el cual es medido espectrofotométricamente entre 410 y 480 nm y es directamente proporcional a la actividad de GGT en la muestra (Wacker y cols., 1956).

La reacción que tiene lugar es la siguiente:



Según la OMS los valores normales en suero de los niños entre 3 y 12 años son: 4-53 UI/l

#### Alanina aminotransferasa (ALT/TGP)

La ALT cataliza la transferencia de los aminogrupos de L-alanina a  $\alpha$ -cetoglutarato, resultando la formación de piruvato y L-glutamato. La lactato deshidrogenasa cataliza la reacción de piruvato y la oxidación simultánea de NADH a NAD; este complejo coloreado puede ser medido espectrofotométricamente a 340 nm (Bergmeyer y Horden, 1980).

La reacción que tiene lugar es la siguiente:



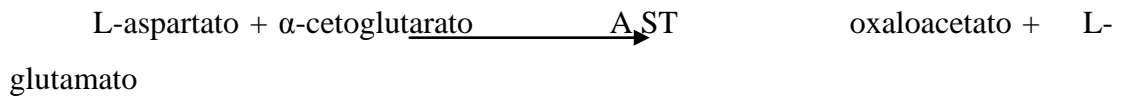
Según la OMS los valores normales en suero de los niños entre 3 y 12 años son: 0-40 UI/l

#### Aspartato aminotransferasa (AST/TGO)

La AST cataliza la transferencia del grupo amino del L-aspartato a  $\alpha$ -cetoglutarato, dando oxaloacetato y L-glutamato. El oxaloacetato se reduce a malato en una reacción catalizada por malato deshidrogenasa (MDH), donde un equivalente de NADH se oxida a NAD; este complejo coloreado puede ser medido

espectrofotométricamente a 340 nm (Wilkinson y Horden, 1976).

La reacción que tiene lugar es la siguiente:



Según la OMS los valores normales en suero de los niños entre 3 y 12 años son: 0-40 UI/l

### **Determinación de los niveles séricos de los anticonvulsivantes**

Para la valoración de los niveles séricos de los anticonvulsivantes, se utilizó un analizador automático de monitoreo de drogas (TDx) marca Immulite, cuya metodología aplicada es el inmunoensayo de polarización fluorescente (FPIA), bajo el principio de unión competitiva, para la determinación cuantitativa ( $\mu\text{g/ml}$ ) de la droga total en suero o plasma de humanos (Privitera, 1989).

El fármaco marcado con isotiocianato de fluoresceína (FITC: F\*) y el fármaco a monitorizar (F) de la muestra problema, compiten por puntos de unión del anticuerpo, que también está marcado (Ac\*). Cuando se incide una radiación de luz polarizada lineal en la solución, estimula a los fluoróforos (F\*), los cuales giran rápidamente, despolarizándose la luz emitida. Pero cuando el F\* se une al Ac\*, el giro se vuelve más lento y la luz se mantiene altamente polarizada, la cual es medida a una longitud de onda de 525-550 nm. A mayor cantidad del antígeno sin marcar (F) en la muestra, provocarán una unión menor del F\* por el Ac\* y una menor polarización de la luz emitida desde la muestra. La concentración de fármaco en una muestra desconocida puede determinarse comparando el valor de polarización de la muestra desconocida con los valores de polarización de una curva de calibración establecida en el

analizador TDx (DeGrella, 1988).

Según la OMS los valores normales en suero de los niños entre 3 y 12 años son:

Fenobarbital:	Ácido Valproico	Carbamazepina
15-40 µg/ml.	50-100 µg/ml.	3-14 µg/ml.

#### Análisis estadístico

Los resultados obtenidos fueron sometidos al análisis de varianza (ANOVA) de una vía, con la finalidad de establecer las posibles diferencias entre las variables hepáticas y hematológicas en un grupo de niños epilépticos en tratamiento y un grupo control. El ANOVA fue seguido de una prueba *a posteriori* SNK al 95%, para comparar los promedios de las variables en los grupos analizados haciendo uso del programa Statgrafics (Sokal y Rohlf, 1979). Debido a la correlación casi perfecta entre hemoglobina y hematocrito, sólo se efectuó el ANOVA de una vía sobre hemoglobina.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la tabla 1 se muestran los resultados de los niveles de hemoglobina (Hb) asociadas a tratamiento con anticonvulsivantes de un grupo de niños epilépticos y de un grupo control. Las concentraciones no muestran diferencias significativas en los niveles promedios de Hb, aunque en los pacientes epilépticos se detectaron en algunos casos valores un poco más bajos en comparación con los normales de referencia propuestos por la OMS (Bauer, 1996).

Tabla 1. Niveles de hemoglobina (g/dl) en un grupo de niños epilépticos asociados a tratamiento con anticonvulsivantes y en un grupo control.

Condición n Clínica	n	Intervalo	X ± DS	Nivel de Significa ncia
Control	46	10,6-14,4	12,50 ± 0,92	NS
Paciente	46	9,6-13,6	12,05 ± 0,85	

n: población, X: media, DS: desviación estándar; NS. No significativo.

Los resultados del análisis de varianza para las concentraciones de Hb en pacientes epilépticos y grupo control, demostraron que no existen diferencias estadísticamente significativas con respecto a esta variable (apéndice 1). Estos resultados concuerdan con los de Fawcett (1997), el cual reporta valores promedios de Hb de 12,5 g/dl en pacientes tratados con ácido valproico. Así mismo, en otro estudio en el que se midió la concentración de Hb en pacientes tratados por tiempo prolongado con carbamazepina los valores oscilan entre 11 g/dl a 16,5 g/dl (Hómez y cols., 2004). Probablemente esto puede deberse a que la dosis administrada en la farmacoterapia con anticonvulsivantes estaban dentro de los niveles terapéuticos, por



lo que no hubo variación importante en este parámetro.

En la tabla 2 se puede observar que los niveles del volumen corpuscular medio (VCM) obtenidos en el grupo de niños epilépticos y grupo control son similares y ligeramente por encima del valor de referencia propuesto por la OMS, aún cuando el análisis de varianza demuestra que no existe diferencia estadísticamente significativa en los grupos estudiados (apéndice 2).

Tabla 2. Niveles de volumen corpuscular medio (fl) en un grupo de niños epilépticos asociados a tratamiento con anticonvulsivantes y en un grupo control.

Condición n Clínica	n	Intervalo	X ± DS	Nivel de Significa ncia
Control	46	81-91	83,96 ± 2,36	NS
Paciente	46	74-91	82,83± 4,36	

n: población, X: media, DS: desviación estándar; NS. No significativo.

Al analizar los resultados de cada uno de los pacientes epilépticos se observó que no hubo variación de este parámetro en los pacientes tratados con carbamazepina y fenobarbital, pero sí en los que se les administró ácido valproico (2 pacientes), los cuales presentaron una disminución en la concentración del VCM por debajo del valor referencial, por lo que se puede decir que se produjo una leve microcitosis de los glóbulos rojos en los pacientes estudiados. Resultados que difieren de un estudio realizado en un grupo de 48 pacientes, el cual obtuvo concentraciones de VCM por encima del valor referencial en pacientes tratados con CBZ (11 pacientes) y ninguna variación los que consumieron FB y ACV, lo que podría indicar que la CBZ influyó en la aparición de una macrocitosis de los glóbulos rojos, siendo fundamental para el diagnóstico de una anemia, ya que esta puede ir precedida de una anomalía en el

tamaño de los hematíes (Del Laportes y Shorvon, 1982).

Tabla 3. Niveles de la concentración de hemoglobina corpuscular media (g/dl) en un grupo de niños epilépticos asociados a tratamiento con anticonvulsivantes y en un grupo control.

Condición n Clínica	n	Intervalo	X ± DS	Nivel de Significa ncia
Control	46	31,0-34,9	32,79 ± 1,05	*
Paciente	46	29,2-33,6	32,24± 0,90	

n: población, X: media, DS: desviación estándar; \* Significativo ( $p < 0,05$ ).

Mientras que en la tabla 3 se puede apreciar, que los pacientes epilépticos presentaron promedios un poco más bajos de la concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) (29,2-33,6 g/dl) en comparación, tanto con los del grupo control (31,0-34,9 g/dl) como los normales de referencia (31-37 g/dl). Los resultados del análisis de varianza seguido del análisis *a posteriori* (SNK al 95%) para los niveles séricos de la CHCM (apéndice 3 y 4), revelan que existe una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) entre ambos grupos, observándose los niveles promedios en cuatro grupos separados, presentando valores de CHCM más bajos en los pacientes tratados con ácido valproico, mientras que el grupo control valores más altos, los restantes tratamientos presentaron valores intermedios. Esto puede deberse a que el ácido valproico por su gran afinidad con las proteínas, se logra unir a la hemoglobina produciendo una disminución en su concentración. Estos resultados no son similares con estudios realizados por Del laporte y Shorvon (1982), ya que no reportaron alteración en los niveles de este parámetro por el tratamiento con anticonvulsivantes.

Tabla 4. Niveles de concentración de glóbulos blancos ( $\times 10^9/l$ ) en un grupo de niños epilépticos asociados a tratamiento con anticonvulsivantes y en un grupo control.

Condición n Clínica	n	Intervalo	X $\pm$ DS	Nivel de Significa ncia
Control	46	4,2-14,3	7,5 $\pm$ 1,9	*
Paciente	46	4,3-17,6	8,7 $\pm$ 2,8	

n: población, X: media, DS: desviación estándar; \* Significativo ( $p < 0,05$ ).

En la tabla 4, los grupos estudiados revelaron una diferencia significativa en la concentración de glóbulos blancos, la cual muestra valores de los pacientes por encima a los del grupo control, demostrado por los análisis estadísticos (apéndice 5 y 6), los cuales señalan que existen diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ), con promedios de glóbulos blancos elevados en los pacientes tratados con ácido valproico a diferencia del grupo control que fue mas bajo. Los resultados reportados por Huguley (1984), concuerda con los del presente estudio, ya que expresan que a nivel hematopoyético los anticonvulsivantes ejercen su efecto tóxico produciendo en forma ocasional leucocitosis leve; en cambio según otros estudios (Kamini y Sant, 1990) aseguran que los anticonvulsivantes producen alteraciones sanguíneas principalmente leucopenia con depresión de la médula ósea por prolongada exposición al medicamento (3 años), como los reportados por Cates y Powers, (1998) con una leucopenia moderada ( $3,0-4,0 \times 10^3/l$ ) asociada a tratamiento con carbamazepina en el 1,6% de los pacientes y en el 0,5% se encontró una leucopenia severa ( $< 3,0 \times 10^3 /l$ ).

Tabla 5. Niveles de segmentados neutrófilos (%) en un grupo de niños epilépticos asociados a tratamiento con anticonvulsivantes y en un grupo control.

Condición n Clínica	n	Intervalo	X ± DS	Nivel de Significa ncia
Control	46	21-76	48,22±13,47	NS
Paciente	46	21-70	47,24 ± 12,16	

n: población, X: media, DS: desviación estándar; NS: no significativo.

Tabla 6. Niveles de linfocitos (%) en un grupo de niños epilépticos asociados a tratamiento con anticonvulsivantes y en un grupo control.

Condición n Clínica	n	Intervalo	X ± DS	Nivel de Significa ncia
Control	46	27-76	47,50±12,60	NS
Paciente	46	29-75	46,96 ± 12,05	

n: población, X: media, DS: desviación estándar; NS: no significativo.

En el caso del recuento diferencial leucocitario, los valores promedios en el porcentaje de segmentados neutrófilos y linfocitos (tablas 5 y 6) de los pacientes y grupo control fueron similares, indicando los análisis estadísticos que no hubo diferencias significativas (apéndice 7 y 8). Sin embargo, se pudo observar que las concentraciones de ambos parámetros se encontraron un poco más elevadas a las del límite de referencia establecido, lo que pudo verse influenciado por el consumo de anticonvulsivantes. Estos resultados difieren de otros estudios (Vesta y Medina, 2003), los cuales reportaron neutropenia con valores menores del 15% en los pacientes tratados con ácido valproico, lo cual es bastante bajo en comparación con los obtenidos en el presente estudio, esto pudo deberse a que en los individuos que

recibieron tratamiento indujo a la inadecuada producción de los neutrófilos en la médula ósea o su elevada destrucción en la circulación. Así como también difiere de otras investigaciones (Hómez y cols., 2004) en los que obtuvieron porcentajes de linfocitos entre un 17% a 48% en pacientes tratados con carbamazepina, ya que la cantidad de linfocitos puede disminuir durante un breve período a causa de la administración de fármacos que influyen a nivel de su proliferación en la médula ósea, maduración o por remoción de la circulación.

Tabla 7. Niveles de segmentados eosinófilos (%) en un grupo de niños epilépticos asociados a tratamiento con anticonvulsivantes y en un grupo control.

Condición n Clínica	n	Intervalo	X ± DS	Nivel de Significa ncia
Control	46	0-21	3,98 ± 4,06	*
Paciente	46	0-25	5,80 ± 5,82	

n: población, X: media, DS: desviación estándar; \* Significativo ( $p < 0,05$ ).

La tabla 7 muestra que el porcentaje de segmentados eosinófilos del grupo de niños epilépticos es mayor a los del grupo control, dando como resultado diferencias significativas al análisis estadístico (apéndice 9 y 10), los cuales muestran valores bajos de este parámetro en el grupo control y los tratados con carbamazepina y valores altos en los tratados con ácido valproico, lo que sugiere que el aumento de los eosinófilos se observa en enfermedades alérgicas y en los estados de intolerancia del organismo respecto a ciertos agentes como es el caso de los anticonvulsivantes, los cuales ejercen reacción de hipersensibilidad, puesto que son los eosinófilos, elementos que revelan la sensibilidad del organismo ante un producto extraño (Wyngaarden y cols., 1994). Otro estudio reveló que a medida que transcurre el periodo de tratamiento con anticonvulsivantes, los pacientes presentan aumento gradual en los porcentajes de los segmentados eosinófilos (Pons, 1990), como se

observó en este estudio.

Tabla 8. Niveles de bilirrubina total (mg/dl) en un grupo de niños epilépticos asociados a tratamiento con anticonvulsivantes y en un grupo control.

Condición n Clínica	n	Intervalo	X ± DS	Nivel de Significa ncia
Control	46	0,2-1,1	0,57 ± 0,15	***
Paciente	46	0,2-0,6	0,30 ± 0,28	

n: población, X: media, DS: desviación estándar; \*\*\* Altamente significativo (p<0,001).

Tabla 9. Niveles de bilirrubina directa (mg/dl) en un grupo de niños epilépticos asociados a tratamiento con anticonvulsivantes y en un grupo control.

Condición n Clínica	n	Intervalo	X ± DS	Nivel de Significa ncia
Control	46	0,0-0,6	0,13 ± 0,0	**
Paciente	46	0,0-0,2	0,06 ± 0,10	

n: población, X: media, DS: desviación estándar; \*\* Muy significativo (p<0,01).

Tabla 10. Niveles de bilirrubina indirecta (mg/dl) en un grupo de niños epilépticos asociados a tratamiento con anticonvulsivantes y en un grupo control.

Condición n Clínica	n	Intervalo	X ± DS	Nivel de Significa ncia
Control	46	0,2-0,9	0,43 ± 0,04	***
Paciente	46	0,1-0,6	0,24 ± 0,03	

n: población, X: media, DS: desviación estándar; \*\*\* Altamente significativo (p<0,001).

Con relación a los pacientes epilépticos y al grupo control del presente estudio, los niveles de bilirrubina encontrados se presentan en las tablas 8, 9 y 10, las cuales muestran diferencias significativas en las concentraciones de ambos grupos con valores promedios de los pacientes por debajo de los controles. Los resultados estadísticos (apéndice 11,12,13,14,15 y 16) arrojaron diferencias altamente significativas ( $p < 0,001$ ) en los promedios obtenidos para la bilirrubina total y bilirrubina indirecta, donde los pacientes tratados con los anticonvulsivantes presentaron los valores más bajos, y los controles valores más altos, al contrario de la bilirrubina directa que mostró diferencias muy significativas ( $p < 0,01$ ), en la cual sus valores promedios fueron más bajos sólo en los pacientes tratados con fenobarbital y los controles valores más altos, lo que podría indicar que el funcionamiento hepático se mostró comprometido por las alteraciones en sus niveles séricos de bilirrubina. Estos resultados concuerdan con otros estudios (Gough y cols., 1989), quienes encontraron reducciones altamente significativas ( $p < 0,001$ ), en los niveles promedio de la bilirrubina de pacientes tratados con carbamazepina y fenobarbital y una reducción significativa ( $p < 0,05$ ) en los niveles de bilirrubina de pacientes tratados con ácido valproico.

Tabla 11. Niveles de AST/TGO (U/l) en un grupo de niños epilépticos asociados a tratamiento con anticonvulsivantes y en un grupo control.

Condición n Clínica	n	Intervalo	$X \pm DS$	Nivel de Significancia
Control	46	16-60	$28,28 \pm 8,75$	NS
Paciente	46	18-45	$26,96 \pm 7,08$	

n: población,  $\bar{X}$ : media, DS: desviación estándar; NS: no significativa.

Tabla 12. Niveles de ALT/TGP (U/l) en un grupo de niños epilépticos asociados a tratamiento con anticonvulsivantes y en un grupo control.

Condición n Clínica	n	Intervalo	X ± DS	Nivel de Significa ncia
Control	46	11-39	19,28 ± 8,46	***
Paciente	46	7-52	18,78 ± 9,36	

n: población, X: media, DS: desviación estándar; \*\*\* Altamente significativo ( $p < 0,001$ ).

Al evaluar las concentraciones de las transaminasas AST y ALT en el suero de los pacientes, se pudo observar que no existen diferencias significativas al comparar los valores promedios de la enzima AST en los individuos que reciben tratamiento con anticonvulsivantes y en los individuos sanos (tabla 11), lo que sugiere que no hubo alteración de este parámetro en los pacientes con el anticonvulsivante administrado. Resultados que difieren de otros estudios (Sonmez y cols., 2006) quienes han demostrado que la AST está elevada en niños tratados con fenobarbital, carbamazepina y ácido valproico, encontrando diferencias menos notorias en el grupo tratado con fenobarbital ( $p < 0,05$ ). Así como estudios realizados por Aiges y cols. (1980), quienes evaluaron los efectos hepáticos en un grupo de 63 niños, encontrando sólo 11 de ellos con aumento de la enzima.

Al contrario, la enzima ALT si muestra diferencias significativas entre los valores promedios de los pacientes, los cuales fueron más bajos con respecto a los del grupo control (tabla 12), demostrado por el análisis estadístico, el cual señala diferencias altamente significativas (apéndice 18;  $p < 0,001$ ), con una disminución en los niveles de ALT en los pacientes tratados con ácido valproico, pero con valores más altos en los tratados con fenobarbital y carbamazepina (apéndice 19). Sin embargo, los resultados del presente estudio son similares a los anteriormente



mencionados, en los que también se determinó los valores de ALT en niños tratados con los anticonvulsivantes descritos y obtuvieron valores elevados de la enzima, lo que pudiera indicar que hubo alteración hepática durante la administración de los anticonvulsivantes, probablemente por inflamación de las células hepáticas por aumento de éste parámetro (Derby y cols., 1993).

Tabla 13. Niveles de fosfatasa alcalina (U/l) en un grupo de niños epilépticos asociados a tratamiento con anticonvulsivantes y en un grupo control.

Condición n Clínica	n	Intervalo	X ± DS	Nivel de Significancia
Control	46	156-128	236,80±90,66	***
Paciente	46	52-562	237,19± 95,20	

n: población, X: media, DS: desviación estándar; \*\*\* Altamente significativo (p<0,001).

Otra de las enzimas hepáticas indicadoras del funcionamiento de la glándula, es la fosfatasa alcalina (ALP), la cual fue la primera enzima del suero estudiada en enfermedades hepáticas y cuyas concentraciones siguen tomándose en cuenta y aplicándose ampliamente (Flores, 1994). Esta se pudo observar con niveles elevados tanto en los niños epilépticos como en el grupo control, en comparación con los límites de referencia establecidos (tabla 13). A su vez, los resultados estadísticos para los valores de esta enzima en suero fueron altamente significativos (apéndice 20; p<0,001), en los que se mostró niveles más altos en los pacientes tratados con fenobarbital, y valores más bajos en los demás grupos (apéndice 21). Estos resultados concuerdan con otros estudios (Lee, 1995), donde se ha demostrado que la ALP está elevada en un 2% en individuos que usan este tipo de medicamentos; a su vez, el nivel de fosfatasa alcalina en el suero tiene valor para la diferenciación entre la ictericia hepatocelular y la obstructiva. Cuando se valoran junto con otras

determinaciones analíticas, hepáticas y los datos clínicos, la fosfatasa alcalina es una ayuda diagnóstica útil.

Tabla 14. Niveles de gamma glutamiltransferasa (U/l) en un grupo de niños epiléptico asociados a tratamiento con anticonvulsivantes y en un grupo control.

Condición n Clínica	n	Intervalo	X ± DS	Nivel de Significancia
Control	46	8-26	13,04 ± 4,19	***
Paciente	46	7-193	34,48±37,65	

n: población, X: media, DS: desviación estándar; \*\*\* Altamente significativo (p<0,001).

Otro parámetro en el que se obtuvo diferencias significativas en sus concentraciones fue la gamma glutamiltransferasa (GGT), la cual muestra valores dentro del rango de referencia propuesto por la OMS en el grupo control, pero concentraciones aumentadas en el grupo de los pacientes. La prueba anova de una vía da una clara evidencia que existen diferencias altamente significativas (p<0,001), seguido del análisis *a posteriori* (SNK al 95%) que arrojó promedios más bajos en el grupo control y los pacientes que consumieron ácido valproico; a diferencia de los que fueron tratados con fenobarbital y carbamazepina que obtuvieron valores más altos (apéndice 23). Estos resultados son similares a los de Lammert, (1997), el cual demuestra que la actividad sérica de esta enzima aumenta con la administración de fármacos inductores enzimáticos como el fenobarbital principalmente, y en menor proporción el ácido valproico y la carbamazepina, lo que sugiere que la GGT generalmente es índice de agresión tóxica. No obstante, dada su inespecificidad, su determinación sólo tiene valor clínico cuando sus valores son comparados con los de otras enzimas de mayor organoespecificidad, como la ALP, transaminasas y bilirrubina, ampliando el panorama de diagnóstico diferencial de las alteraciones

hepatocelulares.

Tabla 15. Niveles de LDH (UI/l) en un grupo de niños epilépticos asociados a tratamiento con anticonvulsivantes y en un grupo control.

Condición n Clínica	n	Intervalo	X ± DS	Nivel de Significa ncia
Control	46	26-349	226,72±53,62	NS
Paciente	46	68-473	212,48± 65,19	

n: población, X: media, DS: desviación estándar; NS: no significativa.

En cuanto a la determinación de la enzima lactatodeshidrogenasa (LDH), sus resultados arrojaron diferencias no significativas en el análisis estadístico (apéndice 24), aún cuando se obtuvieron concentraciones en ambos grupos por encima de los límites de referencia (tabla 15). La LDH es una enzima que se localiza en casi todos los tejidos del organismo, principalmente en el corazón, riñones, hígado, músculos, glóbulos rojos, cerebro y pulmones, por lo que su función es la de evaluar la presencia de lesiones en los mismos. Su determinación en suero tiene una gran variedad de aplicaciones clínicas, y por ser una enzima intracelular, su elevación es índice de daño tisular con la consecuente liberación de ésta a la circulación. El daño puede ser desde una simple anoxia con ligero daño celular y pérdida de citoplasma (ejercicio físico), hasta una necrosis celular severa (infarto); lo que probablemente indique que el leve incremento, aunque no significativo, de esta enzima no sea por el tratamiento de los anticonvulsivantes administrados a los pacientes, si no por algún daño tisular producido por otras causas (Goodman y Gilman, 1996).

Para que la terapia farmacológica antiepiléptica sea eficaz, es preciso que los medicamentos lleguen a los tejidos, donde han de actuar en concentraciones que estén dentro de límites adecuados y exentos de toxicidad (Faucy y col., 1998). Por ello, el propósito del tratamiento de la epilepsia es eliminar las crisis y permitir que el paciente desarrolle una vida normal. En consecuencia, se requiere efectuar un tratamiento integral que comprenda medicación antiepiléptica, el manejo de aspectos psicosociales y mantener un control periódico del paciente por parte de un equipo multidisciplinario (Palmini, 2000).

## CONCLUSIONES

Las pruebas hematológicas en los pacientes epilépticos no presentaron variaciones significativas en las concentraciones de hemoglobina, volumen corpuscular medio, porcentaje de neutrófilos y linfocitos en relación al grupo control.

Los niveles de la concentración de hemoglobina corpuscular media, el conteo leucocitario y porcentaje de eosinófilos mostraron diferencias significativas en los pacientes epilépticos como respuesta a la farmacoterapia con los anticonvulsivantes fenobarbital, carbamazepina y ácido valproico.

Los resultados en la determinación de las concentraciones de bilirrubina total, bilirrubina indirecta, alaninaminotransferasa, fosfatasa alcalina y gammaglutamiltransferasa presentaron variaciones altamente significativas, mientras que la bilirrubina directa diferencias muy significativas, en los pacientes estudiados, lo que verifica la alteración hepática de los anticonvulsivantes empleados.

El análisis de los parámetros hematológicos conjuntamente con las pruebas de función hepática, constituyen valores importantes para la detección de enfermedades hepáticas y sanguíneas durante la terapia con anticonvulsivantes.

## **RECOMENDACIONES**

El monitoreo permanente de los niveles séricos de los anticonvulsivantes también es de gran utilidad para evitar sus efectos secundarios y asegurar que los valores se mantengan dentro de los límites de referencia.

Complementar la investigación incorporando nuevos parámetros hematológicos, tales como la determinación del número de plaquetas, tiempos de coagulación, así como estudios histológicos (biopsias) en órganos hematopoyéticos y hepático, con el fin de confirmar si se producen daños a nivel de estos órganos después de un prolongado tratamiento con anticonvulsivantes.

## BIBLIOGRAFÍA

Aiges, H.; Daum, F.; Olson, M.; Kahn, E. y Teichberg, S. 1980. The effects of phenobarbital and diphenylhydantoin on liver function and morphology. J. Pediatr., 97(1): 22-6.

Anderson, D. 1989. Determination of the lower limit of detection. Clin. Chem., 35(10): 2152-2153.

Andrade, M.; Sotero, A. y Murphy, J. 2000. Enfermedades hepáticas. Medicina, 10(3): 89-92.

Armijo, J.; Arteaga, R. y Herranz, J. 1988. Clinical side effects of Phenobarbital, primidone, phenytoin, carbamazepine and valproate during chemotherapy in children. Epilepsia, 29: 794-804.

Balcells, A. 1978. La clínica y el laboratorio. Décimosexta Edición. Ediciones Científicas y Técnicas. Barcelona.

Bauer, J. 1996. Análisis Clínicos. Métodos e Interpretación. Novena Edición. Editorial Reverté, S. A. Barcelona.

Beeson, P. y McDermott, W. 1977. Tratado de Medicina Interna. Décimocuarta Edición. Editorial Interamericana, S.A. México.

Bergmeyer, H. y Horden, M. 1980. Alanine aminotransferase. Clin. Chem. Clin. Biochem., 18: 521-524.

Cates, M. y Powers, R. 1998. Concomitant rash and blood dyscrasias in geriatric psychiatry patients treated with carbamazepine. The Annals of Pharmacotherapy, 32: 884-886.

Conn, M. y Gechart, G. 1991. Principios de la Farmacología. Editorial Manual Moderno. México.

DeGrella, R. 1988. Fluorescent polarization: A review of laboratory. Amer Biotech Lab., 6: 29-33.

Del Laportes, D. y Shorvon, S. 1982. Chronic toxicity in epileptic patients receiving single-drug treatments. BMJ, 285: 409-410.

Delgado, S.; García, M.; Martín, A. y Moreno, J. 2000. Epilepsias. En: Manual del Residente de Neurología. Sociedad Española de Neurología. Págs. 295-313.

Derby, L.; Gutthann, J. y Jick, H. 1993. Liver disorders in patients receiving chlorpromazine or isoniazid. Pharmacotherapy, 13: 353-358.

Dreifuss, F.; Moline, K. y Max, J. 1989. Valproate acid hepatic fatalities. Neurology, 39: 201-207.

Farias, J. y Reinales, R. 2000. Evaluación del funcionamiento hepático y renal en pacientes fármacodependientes (cocaína-marihuana). Trabajo de pregrado. Departamento de Bioanálisis, Universidad de Oriente, Cumaná.

Faucy, A.; Braunwold, E. y Martín, J. 1998. Principios de Medicina Interna. Vol. II. Decimocuarta Edición. Editorial Mc Graw -Hill. Madrid.



Fawcett, R. 1997. Dose-Related trombocitopenia and macrocytic anemia asociated with Valproate use in bipolar disorder. J. Clin. Psychiatry, 58: 3-125.

Fernández, G.; Tapia, R.; Brailowsky, S.; Rodríguez, R.; Luján, M. y Ramírez, R. 1992. Modelos Experimentales de Epilepsia. Simposio presentado en sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, el día 24 de octubre de 1990. Gac. Med. Mex., 128(4): 443-60.

Flores, J. 1994. La farmacología de las conductas anormales en la deficiencia mental. Siglo cero, 25: 5-25.

Goodman, L. y Gilman, A. 1996. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Novena Edición. Editorial McGraw-Hill Interamericana. México.

Gómez, B. y Tejeiro, J. 2000. Fármacos antiepilépticos y laboratorio: monitorización de los niveles plasmáticos y controles bioquímicos y hematológicos periódicos. Rev. Neurol. Clín., 1: 326-338.

Gough, H.; Goggin, T.; Crowley, M. y Callaghan, N. 1989. Serum bilirubin levels with antiepileptics drugs., 30(5): 597-602.

Henry, R., Cannon, D. y Winkelman, J. 1974. Clinical chemistry: principles and technics. Segunda Edición. New York.

Hómez, A.; Jiménez, M.; Luna, J. y Salazar, J. 2004. Trastornos hematológicos en pacientes tratados con carbamazepina. Revista de la Facultad de Farmacia. Mérida- Venezuela, 46(1): 1-7.

- Huguley, C. 1984. Drug induced blood dyscrasias. JAMA, 188: 817-818.
- Jhossman, T. y Enyolich, M. 2001. Alteración hepática. Hepática, 40: 120-130.
- Kamini, K. y Sant, K. 1990. Unusual adverse reactions to carbamazepine: report of 2 cases in India. India J. Pharmac., 22: 110-112.
- Kandel, E.; Schwartz, J. y Jessell, T. 2001. Principios de neurociencia. Cuarta edición. Mc Graw-Hill. Madrid.
- Lammert, M. 1997. Hepatic diseases caused by drugs. Med. Prax., 86(29): 1167-71.
- Lee, W. 1995. Drug-induced hepatotoxicity. N. Engl. J. Med., 333: 1118.
- Levy, R. y Bradley, M. 1988. Clinical pharmacokinetics of carbamazepine. J. Clín. Psychiatry, 49(4): 58-61.
- Lifshitz, M.; Gavriolov, V. y Sofer, S. 2000. Signs and symptoms of carbamazepine overdose in young children. Pediatr. Emerg. Care, 16(1): 26-7.
- López, E.; Bravo, J. y Solís, H. 2001. Epilepsia y antiepilépticos de primera y segunda generación. Aspectos básicos útiles en la práctica clínica. Laboratorio de Neurofisiología. Departamento de Anatomía. Facultad de Medicina. UNAM.
- Mayes, G. 1990. Interpretación Clínica del Laboratorio. Médica Panamericana LTDA. Bogotá. Colombia.
- Nelson, D. y Morris, M. 1994. Examen básico de la sangre. En: Diagnóstico y

Tratamiento Clínico por el Laboratorio. Henry, B. (ed). Masson-Salvat. Medicina. Págs. 567-577.

Organización Panamericana de la Salud. 1990. Bioética. Boletín de la Organización Panamericana de la Salud. Vol. 108.

Ortega, J.; Campistol, J. y Fernández, A. 1999. Estado de mal convulsivo en el niño. Experiencia con valproato endovenosos. Actualización del protocolo de tratamiento. Rev. Neurol., 29(4): 359-365.

Palmini, A. 2000. Disorders of cortical development. Curr. Opin. Neurol., 13: 183-192.

Pedley, T. 1996. Las Epilepsias. En: Tratado de Medicina Interna de Cecil. Bennett, J. y Plum F. (eds). Vigésima Edición. Editorial Mc Graw-Hill Interamericana. México.

Pons, P. 1990. Patología y clínica médica. Tomo V. Salvat editores, S.A. Barcelona.

Porter, R. y Meldrum, B. 2001. Antiepilépticos. En: Farmacología Básica y Clínica. Katzung, B.G. (eds). Octava Edición. Manual Moderno. México. Págs. 451-476.

Privitera, M. 1989. Doping accuracy of antiepileptic drugs regimens as determined by serum concentrations in outpatient epilepsy clinic patients. Therapy Drugs Monitoring, 6: 29-33.

Rall, T. y Schleifer, L. 1991. Fármacos efectivos en el tratamiento de la

epilepsia. En: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Goodman, G.; Rall, T.; Nies, A. y Taylor, P. (eds). Octava ed. Editorial Médica Panamericana. México. Págs. 433-456.

Sander, J. y Shorvon, S. 1996. Epidemiology of the epilepsy. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 61: 433- 443.

Sander, W. 2003. The natural history of epilepsy in the era of new antiepileptic drugs and surgical treatment. Epilepsia, 44(suppl 1): 17-20.

Sonmez, F.; Demir, E.; Orem, A.; Yildirmis, S.; Orhan, F.; Aslan, A. y Topbas, M. 2006. Effect of antiepileptic drugs on plasma lipids, lipoprotein(a), and liver enzymes. J. Child. Neurol., 21 (1): 70-4.

Sokal, R. y Rohlf, F. 1979. Biometría. Principios y métodos estadísticos en la investigación biológica. Ediciones Blume. España.

Stone, C. 2005. La bilirrubina. Network. VeriMed Heathcare. St. Louis.

Vesta, K. y Medina, P. 2003. Valproic acid-induced neutropenia. The Annals of Pharmacotherapy, 37: 819-21.

Wacker, W.; Ulmer, D. y Valle, B. 1956. Fundamentals of clinical chemistry N. Eng. J. Med., 255: 449.

Watari, N.; Sugiyama, Y.; Kaneriwa, N. y Hiura, M. 1988. Prediction of hepatic first-pass metabolism and plasma levels following intravenous and oral administration of barbiturates in the rabbit based on quantitative structure-pharmacokinetics relationship. J. of Pharmac. and Bio., 16: 279-301.

Wilkinson, J. y Horden, M. 1976. The Principles and Practice of Diagnostic Enzimology. Year Book. Medical.

Wintrobe, M. 1979. Hematología Completa. Cuarta Edición. Editorial Intermédica. Buenos Aires.

Wyngaarden, J.; Smith, L. y Bennett, C. 1994. Tratado de medicina interna. Mc Graw-Hill Interamericana. S.A. México.

Young, D. 2000. Effects of Drugs in Clinical Laboratory Test. Third Edition. AACC Press.

## APÉNDICES

Apéndice 1. ANOVA de una vía para los niveles de hemoglobina (g/dl) en un grupo de niños epilépticos asociados a tratamiento con anticonvulsivantes y en un grupo control.

Fuente de variación	Suma de Cuadrados	g.l.	Media Cuadrada	Razón F	Nivel significancia
Entre grupos	6,268	3	2,089	2,61	NS
Dentro de grupos	70,48	88	0,800		
Total	76,75	91			
	08				

NS: no significativo

Apéndice 2. ANOVA de una vía para los niveles de volumen corpuscular medio (fl) en un grupo de niños epilépticos asociados a tratamiento con anticonvulsivantes y en un grupo control.

Fuente de variación	Suma de Cuadrados	g.l.	Media Cuadrada	Razón F	Nivel significancia
Entre grupos	84,10	3	28,03	2,35	NS
Dentro de grupos	1051,	88	11,95		
Total	1135,	91			
	81				

NS: no significativo

Apéndice 3. ANOVA de una vía para los niveles de concentración de hemoglobina corpuscular media (g/dl) en un grupo de niños epilépticos asociados a tratamiento con anticonvulsivantes y en un grupo control.

Fuente de variación	Suma de Cuadrados	g.l.	Media Cuadrada	Razón F	Nivel significancia
Entre grupos	8,511	3	2,837	2,93	*
Dentro de grupos	32	88	11	0,969	
Total	85,27	91	0,969		
	42		0,969		
	93,78	91			
	55				

\* Significativo,  $p < 0,05$ ; g.l: grados de libertad

Apéndice 4. Análisis a posteriori SNK al 95% sobre los promedios de CHCM.

Condición	N	Prome dio	Grupos
Ácido Valproico	17	32,02	x
Fenobarbital	15	32,31	x
Carbamazepina	14	32,44	x
Control	46	32,79	x

Apéndice 5. ANOVA de una vía para los niveles de concentración de glóbulos blancos ( $\times 10^9/l$ ) en un grupo de niños epilépticos asociados a tratamiento con anticonvulsivantes y en un grupo control.

Fuente de variación	Suma de Cuadrados	g.l.	Media Cuadrada	Razón F	Nivel de Significancia
Entre grupos	0,125 946	3	0,041 9821	2,90	*
Dentro de grupos	1,273 97	88	0,014 4769		
Total	1,399 91	91			

\*Significativo,  $p < 0,05$ ; g.l: grados de libertad

Apéndice 6. Análisis a posteriori SNK al 95% sobre los promedios de Contaje de Glóbulos Blancos.

Condición	N	Promedio	Grupos
Control	46	3,860	x
Fenobarbital	15	3,915	x
Carbamazepina	14	3,873	x



Ácido	17	3,955	x
Valproico	44		

Apéndice 7. ANOVA de una vía para los niveles de segmentados neutrófilos (%) en un grupo de niños epilépticos asociados a tratamiento con anticonvulsivantes y en un grupo control.

Fuente de variación	Suma de Cuadrados	g.l.	Media Cuadrada	Razón F	Nivel significancia
Entre grupos	1062,93	3	354,308	2,26	NS
Dentro de grupos	13779,3	88	156,583		
Total	14842,2	91			

NS: no significativo

Apéndice 8. ANOVA de una vía para los niveles de linfocitos (%) en un grupo de niños epilépticos asociados a tratamiento con anticonvulsivantes y en un grupo control.

Fuente de	Suma de	g.l.	Media	Razón F	Nivel
-----------	---------	------	-------	---------	-------

variación	Cuadrados		Cuadrada		significancia
Entre grupos	530,2	3	176,7	1,18	NS
Dentro de grupos	13148,0	88	149,409		
Total	13678,2	91			

NS: no significativo

Apéndice 9. ANOVA de una vía para el % de segmentados eosinófilos asociadas a tratamiento con anticonvulsivantes en pacientes epilépticos y grupo control.

Fuente de variación	Suma de Cuadrados	g.l.	Media Cuadrada	Razón F	Nivel significancia
Entre grupos	204,8	3	68,28	2,81	*
Dentro de grupos	2138,07	88	24,29		
Total	2342,87	91			

\*Significativo,  $p < 0,05$ ; g.l: grados de libertad

Apéndice 10. Análisis a posteriori SNK al 95% sobre los promedios del % de eosinófilos.

Condición	N	Prome dio	Grupos
Carbamaze	14	3,9	x
Control	46	4,0	x
Fenobarbita	15	5,2	x
Ácido valproico	17	7,9	x

Apéndice 11. ANOVA de una vía para los niveles de bilirrubina total (mg/dl) en un grupo de niños epilépticos asociados a tratamiento con anticonvulsivantes y en un grupo control.

Fuente de variación	Suma de Cuadrados	g.l.	Media Cuadrada	Razón F	Nivel significancia
Entre grupos	1,819	3	0,606	15,54	***
Dentro de grupos	3,434	88	0,039		
Total	5,254	91			

\*\*\* Altamente significativo,  $p < 0,001$ ; g.l: grados de libertad

Apéndice 12. Análisis a posteriori SNK al 95% sobre los promedios de bilirrubina total.

Condición	N	Prome dio	Grupos
Fenobarbital	15	0,26	x
Carbamazepina	14	0,27	x
Ácido valproico	17	0,36	x
Control	46	0,57	x

Apéndice 13. ANOVA de una vía para los niveles de bilirrubina directa (mg/dl) en un grupo de niños epilépticos asociados a tratamiento con anticonvulsivantes y en un grupo control.

Fuente de variación	Suma de Cuadrados	g.l.	Media Cuadrada	Razó n F	Nivel significancia
Entre grupos	0,139773	3	0,046	5,47	**
Dentro de	0,750118	88	0,008		

grupos		52407
Total	0,889891	91

\*\* Muy significativo,  $p < 0,01$ ; g.l: grados de libertad

Apéndice 14. Análisis a posteriori SNK al 95% sobre los promedios de bilirrubina directa.

Condición	N	Prome dio	Grupos	
Fenobarbital	15	0,03	x	
Ácido valproico	17	0,07	x	x
Carbamazepina	14	0,08	x	x
Control	46	0,13		x

Apéndice 15. ANOVA de una vía para los niveles de bilirrubina indirecta (mg/dl) en un grupo de niños epilépticos asociados a tratamiento con anticonvulsivantes y en un grupo control.

Fuente de variación	Suma de Cuadrados	g.l.	Media Cuadrada	Razón F	Nivel significancia
Entre	0,833056	3	0,277	12,09	***

grupos			685
Dentro de	2,02129	88	0,022
grupos			9692
Total	2,85435	91	

\*\*\*Altamente significativo,  $p < 0,001$ ; g.l: grados de libertad

Apéndice 16. Análisis a posteriori SNK al 95% sobre los promedios de bilirrubina indirecta.

Condición	N	Prome dio	Grupos
Carbamaze pina	14	0,21	x
Fenobarbita	15	0,23	x
Ácido l valproico	17	0,29	x
Control	46	0,43	x

Apéndice 17. ANOVA de una vía para los niveles de AST/TGO (U/l) en un grupo de niños epilépticos asociados a tratamiento con anticonvulsivantes y en un grupo control.

Fuente de variación	Suma de Cuadrados	g.l.	Media Cuadrada	Razón F	Nivel significancia
Entre grupos	260,2 37	3	86,74 56	1,40	NS
Dentro de grupos	5435, 68	88	61,76 65		
Total	5695, 68	91			

NS: no significativo

Apéndice 18. ANOVA de una vía para los niveles de ALT/TGP (UI/l) en un grupo de niños epilépticos asociados a tratamiento con anticonvulsivantes y en un grupo control.

Fuente de variación	Suma de Cuadrados	g.l.	Media Cuadrada	Razón F	Nivel significancia
Entre grupos	1412, 64	3	470,8 81	7,20	***
Dentro de grupos	5756, 26	88	65,41 2		
Total	7168, 9	91			

\*\*\*Altamente significativo,  $p < 0,001$ ; g.l: grados de libertad

Apéndice 19. Análisis a posteriori SNK al 95% sobre los promedios de

ALT/TGP

Condición	N	Prome dio	Grupos
Ácido valproico	17	11,59	x
Control	46	19,28	x
Fenobarbital	15	22,40	x
Carbamazepina	14	23,64	x

Apéndice 20. ANOVA de una vía para los niveles de ALP (UI/l) en un grupo de niños epilépticos asociados a tratamiento con anticonvulsivantes y en un grupo control.

Fuente de variación	Suma de Cuadrados	g.l.	Media Cuadrada	Razón F	Nivel significancia
Entre grupos	19657 8,0	3	65526 ,1	9,92	***
Dentro de grupos	58116 6,0	88	6604, 16		
Total	77774 4,0	91			

\*\*\*Altamente significativo,  $p < 0,001$ ; g.l: grados de libertad



Apéndice 21. Análisis a posteriori SNK al 95% sobre los promedios de ALP.

Condición	N	Prome dio	Grupos
Carbamazepina	14	189,2	x
Ácido valproico	17	193,8	x
Control	46	236,8	x
Fenobarbital	15	331,1	x

Apéndice 22. ANOVA de una vía para los niveles de GGT (U/l) en un grupo de niños epilépticos asociados a tratamiento con anticonvulsivantes y en un grupo control.

Fuente de variación	Suma de Cuadrados	g.l.	Media Cuadrada	Razón F	Nivel significancia
Entre grupos	30721 ,0	3	10240 ,3	20,28	***
Dentro de grupos	44443 1,8	88	504,9 06		
Total	75152 ,7	91			

\*\*\*Altamente significativo,  $p < 0,001$ ; g.l: grados de libertad

Apéndice 23. Análisis a posteriori SNK al 95% sobre los promedios de GGT.

Condición	N	Prome dio	Grupos
Ácido valproico	17	10,5	x

Control	46	13,0	x
Carbamzepina	14	35,3	x
Fenobarbital	15	60,8	x

Apéndice 24. ANOVA de una vía para los niveles de LDH (UI/l) en un grupo de niños epilépticos asociados a tratamiento con anticonvulsivantes y en un grupo control.

Fuente de variación	Suma de Cuadrados	g.l.	Media Cuadrada	Razón F	Nivel significancia
Entre grupos	9322,53	3	3107,51	0,87	NS
Dentro de grupos	315954,0	88	3590,38		
Total	325276,0	91			

NS: no significativo

## **ANEXOS**

**UNIVERSIDAD DE ORIENTE  
NÚCLEO DE SUCRE  
ESCUELA DE CIENCIA  
DEPARTAMENTO DE BIOANÁLISIS**

### **Anexo 1 (CONSENTIMIENTO VÁLIDO)**

Bajo la coordinación de la Prof. Olga Bianchi se llevará a cabo el proyecto de investigación intitulado: **“ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS Y HEPÁTICAS ASOCIADAS A TRATAMIENTO CON ANTICONVULSIVANTES EN NIÑOS EPILÉPTICOS ASISTENTES A LA CONSULTA DE NEUROLOGÍA INFANTIL DEL SERVICIO AUTÓNOMO HOSPITAL “ANTONIO PATRICIO DE ALCALÁ” CUMANÁ, ESTADO SUCRE.”**

Yo: \_\_\_\_\_ (Representante/Paciente).

C.I.: \_\_\_\_\_ Nacionalidad: \_\_\_\_\_

Estado Civil: \_\_\_\_\_ Domiciliado en: \_\_\_\_\_

Siendo mayor de 18 años, otorgo el consentimiento a la Br. Yasmery Josefina Brito Ducallin, C.I.: 15.290.350 para tomar una muestra sanguínea de 10 ml a mi representado y en pleno uso de sus facultades mentales y sin que medie coacción ni violencia alguna, en completo conocimiento de la naturaleza, forma, duración, propósito, inconvenientes y riesgos relacionados con el estudio indicado, declaro mediante la presente:

1. Haber sido informado (a) de manera clara y sencilla por parte del grupo de investigadores de este proyecto, de todos los aspectos relacionados con el proyecto de investigación intitulado: “ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS Y HEPÁTICAS ASOCIADAS A TRATAMIENTO CON ANTICONVULSIVANTES EN NIÑOS EPILÉPTICOS ASISTENTES A LA CONSULTA DE NEUROLOGÍA INFANTIL DEL SERVICIO AUTÓNOMO HOSPITAL “ANTONIO PATRICIO DE ALCALÁ” CUMANÁ, ESTADO SUCRE.”

2. Tener conocimiento claro del objetivo del trabajo.

3. Conocer bien el protocolo experimental expuesto por el investigador, en el cual se establece que la participación de mí representado en este trabajo consiste en: donar de manera voluntaria una muestra de sangre previa asepsia, en tubos de vidrios estériles.

4. Que la muestra de sangre que acepto para que mi representado la done sea utilizada única y exclusivamente para determinar parámetros hematológicos, hepáticos y niveles de anticonvulsivantes.

5. Que el equipo de personas que realizará esta investigación me ha garantizado confidencialidad de la identidad de mi representado como a cualquier otra información relativa a mi persona a la que tenga acceso por concepto de su participación en el proyecto antes mencionado.

6. Que bajo ningún concepto podré restringir el uso para fines académicos de los resultados obtenidos en el presente estudio.

7. Que la participación de mi representado no implica ningún riesgo e inconveniente alguno para su salud.

8. Que bajo ningún concepto se me ha ofrecido ni pretendido recibir ningún beneficio de tipo económico producto de los hallazgos que puedan producirse en el referido proyecto de investigación.

## DECLARACIÓN DEL VOLUNTARIO

Luego de haber leído, comprendido y aclaradas mis interrogantes con respecto a este formato de consentimiento y por cuanto a la participación de mí representado en este estudio es totalmente voluntaria acuerdo:

1. Aceptar las condiciones estipuladas en el mismo y a la vez autorizar al equipo de investigadores a realizar el referido estudio en la muestra de sangre que acepto que mi representado done para los fines indicados anteriormente.
2. Reservarme el derecho de revocar esta autorización y la donación de mi representado en cualquier momento sin que ello conlleve algún tipo de consecuencia negativa para mi persona:

Firma del representante: \_\_\_\_\_

Nombre y Apellido: \_\_\_\_\_

C.I.: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

Firma del representante: \_\_\_\_\_

Nombre y Apellido: \_\_\_\_\_

C.I.: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

Firma del representante: \_\_\_\_\_

Nombre y Apellido: \_\_\_\_\_

C.I.: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

## **DECLARACIÓN DEL INVESTIGADOR**

Luego de haber explicado detalladamente al voluntario la naturaleza del protocolo antes mencionado, certifico mediante la presente que, a mi leal saber, el sujeto que firma este formulario de consentimiento comprende la naturaleza, requerimientos, riesgos y beneficios de la participación en este estudio. Ningún problema de índole médica, de idioma o de instrucción ha impedido al sujeto tener clara comprensión de compromiso con este estudio.

Por el proyecto “ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS Y HEPÁTICAS ASOCIADAS A TRATAMIENTO CON ANTICONVULSIVANTES EN NIÑOS EPILÉPTICOS ASISTENTES A LA CONSULTA DE NEUROLOGÍA INFANTIL DEL SERVICIO AUTÓNOMO HOSPITAL “ANTONIO PATRICIO DE ALCALÁ” CUMANÁ, ESTADO SUCRE.”

Nombre: \_\_\_\_\_

Lugar: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

**UNIVERSIDAD DE ORIENTE**  
**NÚCLEO DE SUCRE**  
**ESCUELA DE CIENCIA**  
**DEPARTAMENTO DE BIOANÁLISIS**

**Anexo 2 (ENCUESTA)**

**Paciente N°** \_\_\_\_\_

**Datos Personales**

Nombres y Apellidos \_\_\_\_\_

Historia Clínica N° \_\_\_\_\_ Edad \_\_\_\_\_ Sexo F ( ) M ( )

Dirección \_\_\_\_\_

Teléfono \_\_\_\_\_

**Datos Clínicos**

Sufre de Epilepsia: Sí ( ) No ( )

Inicio de las Crisis \_\_\_\_\_

Sintomatología \_\_\_\_\_

¿Qué tratamiento consume?

Carbamazepina \_\_\_\_\_ Dosis: \_\_\_\_\_

Fenobarbital \_\_\_\_\_ Dosis: \_\_\_\_\_

Ácido Valproico \_\_\_\_\_ Dosis: \_\_\_\_\_

¿Cuál es el horario de consumir el tratamiento? \_\_\_\_\_

¿Cuánto tiempo tiene consumiendo el tratamiento? \_\_\_\_\_

¿Ha manifestado alguna reacción indeseada durante su administración?

Sí ( ) No ( ) Si es afirmativo ¿Cuál (es)? \_\_\_\_\_

¿Le han cambiado la dosis? Sí ( ) No ( )

¿Ha padecido o presenta actualmente algún tipo de enfermedad crónica? Sí ( )

No ( )



### ANEXO 3

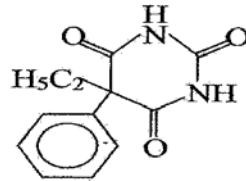


Figura 1. Fórmula estructural del fenobarbital: ácido 5-fenil-5-etilbarbitúrico.

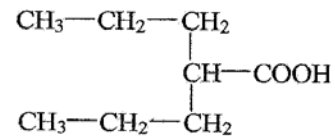


Figura 2. Fórmula estructural del ácido valproico: ácido 2-propil pentanoico.

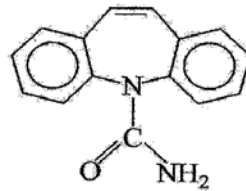


Figura 3. Fórmula estructural de la carbamazepina: derivado tricíclico del Iminoestilbeno: C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>5H.

## **HOJA DE METADATOS**

## Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 1/5

<b>o Título</b>	ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS Y HEPÁTICAS ASOCIADAS A TRATAMIENTO CON ANTICONVULSIVANTES EN NIÑOS EPILÉPTICOS ASISTENTES A LA CONSULTA DE NEUROLOGÍA INFANTIL DEL SERVICIO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO “ANTONIO PATRICIO DE ALCALÁ” CUMANÁ, ESTADO SUCRE
<b>Subtítulo</b>	

### Autor(es)

Apellidos y Nombres	Código CVLAC / e-mail	
Yasmery Josefina Brito Ducallin	CVLA C	15.290.350
	e- mail	Yasmijbd_1981@hotmail.com
	e- mail	

### Palabras o frases claves:

<b>Anticonvulsivantes</b>
<b>Crisis epilépticas</b>
<b>Enzimas Hepáticas</b>
<b>Parámetros Hematológicos</b>

## Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 2/5

### Líneas y sublíneas de investigación:

Área	Subárea
Ciencias	Bionalisis

### Resumen (abstract):

Se compararon los valores de los parámetros bioquímicos (bilirrubina total y fraccionada, transaminasas, fosfatasas alcalinas, gamma glutamiltransferasa y lactato deshidrogenasa) y hematológicos (hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio, concentración de hemoglobina corpuscular media, conteo y fórmula leucocitaria) de un grupo de 46 niños epilépticos de ambos sexos, con edades comprendidas entre 3 y 12 años de edad, con más de 1 año de monoterapia con anticonvulsivantes (fenobarbital, ácido valproico y carbamazepina), sin antecedentes de enfermedad hepática y hematológica que asistieron a la consulta de neurología infantil del SAHUAPA, con un grupo de 46 niños aparentemente sanos, durante el período comprendido entre agosto y diciembre de 2008. A los resultados obtenidos se les aplicó el análisis de varianza de una vía y el análisis a posteriori SNK, al 95%. Los niveles de bilirrubina total, bilirrubina indirecta, alaninoaminotransferasa, fosfatasas alcalinas y gamma glutamiltransferasa presentaron variaciones altamente significativas ( $p < 0,001$ ), mientras que la bilirrubina directa, diferencias muy significativas ( $p < 0,01$ ), y no significativas para la lactato deshidrogenasa. Con relación a los parámetros hematológicos, los valores de hemoglobina, volumen corpuscular medio, porcentaje de neutrófilos y linfocitos, mostraron diferencias no significativas, al contrario de la concentración de hemoglobina corpuscular media, conteo leucocitario y porcentaje de eosinófilos los cuales mostraron diferencia significativa ( $p < 0,05$ ).

## Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 3/5

### Contribuidores:

Apellidos y Nombres	ROL / Código CVLAC / e-mail	
Bianchi, Olga Maria	ROL	CA <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> TU <input checked="" type="checkbox"/> JU <input type="checkbox"/>
	CVLAC	8.444.764
	e-mail	Olga_maria@hotmail.com
	e-mail	
Tovar, Héctor	ROL	CA <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> TU <input type="checkbox"/> JU <input checked="" type="checkbox"/>
	CVLAC	2.923.355
	e-mail	Hector66@hotmail.com
	e-mail	
Rodríguez, Carmen	ROL	CA <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> TU <input type="checkbox"/> JU <input checked="" type="checkbox"/>
	CVLAC	5.875.931
	e-mail	Crosalia641@yahoo.com
	e-mail	

### Fecha de discusión y aprobación:

Año Mes Día

2009	0	1
	7	5

Lenguaje: SPA

# Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 4/5

**Archivo(s):**

<b>Nombre de archivo</b>	<b>Tipo MIME</b>
<b>TESIS_YasmaryBrito.doc</b>	<b>Aplication/word</b>

**Alcance:**

**Espacial :**                      **Universal**                      (Opcional)

**Temporal:**                      **Intemporal**                      (Opcional)

**Título o Grado asociado con el trabajo:**

**Licenciatura en Bionalisis**

---

**Nivel Asociado con el Trabajo:**                      **Licenciada**

---

**Área de Estudio:**

**Bionalisis**

---

**Institución(es) que garantiza(n) el Título o grado:**


**Universidad De Oriente**

---

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso –  
5/5

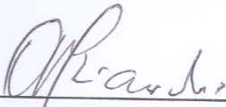
**Derechos:**

**Los autores garantizamos en forma permanente a la universidad de oriente el derecho de difundir por cualquier medio el resumen de este trabajo de investigación. Los autores nos reservamos los derechos de propiedad intelectual así como todos los derechos que pudieran derivarse de patentes industriales y comerciales.**




---

**Yasmery J. Brito D.**



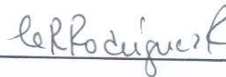
---

**Prof. Olga Bianchi**



---

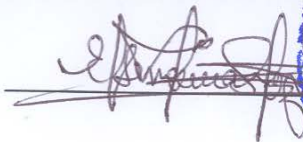
**Prof. Héctor Tovar**



---

**Dra. Carmen Rodríguez**

**POR LA SUBCOMISIÓN DE TESIS:**



---

