

# Uso de antiepilépticos en niños hospitalizados en el Hospital Pediátrico, Centro Hospitalario Pereira Rossell

Use of antiepileptic drugs in children hospitalized at the Pereira Rossell Pediatric Hospital

Uso de drogas antiepilépticas em crianças internadas no Hospital Pediátrico Pereira Rossell

Federico Rotunno<sup>1</sup>, Ana Casuriaga<sup>2</sup>, Teodelina Harley<sup>3</sup>,  
Gustavo Giachetto<sup>4</sup>, Carlos Zunino<sup>2</sup>

## Resumen

**Introducción:** indicaciones *off label*, estrecho margen terapéutico, variabilidad farmacocinética, interacciones farmacológicas constituyen algunos de los problemas a abordar en el uso crónico de antiepilépticos (AE). Caracterizar su perfil de uso es necesario para promover su prescripción racional.

**Objetivo:** describir el perfil de uso de AE en menores de 15 años hospitalizados en el Centro Hospitalario Pereira Rossell entre 1/07/2020 y 31/12/2020.

**Material y método:** estudio descriptivo, de menores de 15 años hospitalizados en cuidados moderados en tratamiento con AE. Variables: tipo y número de AE, motivo de la indicación, vía de administración, dosis, uso asociado con psicofármacos, adherencia.

**Resultados:** recibían AE 113 pacientes, mediana edad 7 años, 50,4% sexo femenino. Motivo de la indicación: epilepsia (grupo A) 50,4% y otras patologías (grupo B) 49,6%. Mediana de edad: 2,7 años grupo A vs. 11,5 años grupo B. El AE más indicado fue levetiracetam en el grupo A (35%) y ácido valproico en el grupo B (35,7%). La asociación con psicofármacos se registró en 8,7% grupo A vs. 44,6% en el grupo B.

**Conclusiones:** redominó el uso de levetiracetam en pacientes epilépticos. La mitad de los pacientes recibieron AE para patologías diferentes a la epilepsia, mayoritariamente psiquiátricas. En este grupo predominó el uso de ácido valproico. El análisis de esta serie permite una aproximación al conocimiento del perfil de uso de AE en los niños asistidos en este centro, y por tanto de los principales problemas a abordar. Futuros estudios multicéntricos con población ambulatoria son necesarios para mejorar el conocimiento y contribuir al uso racional de los mismos.

**Palabras clave:** Anticonvulsivantes  
Uso fuera de lo indicado  
Niño  
Adolescente

1. Pediatra. Facultad de Medicina. UDELAR.
2. Prof. Adj. Clínica Pediátrica C. Facultad de Medicina. UDELAR.
3. Asistente Clínica Pediátrica C. Facultad de Medicina. UDELAR.
4. Prof. Titular Clínica Pediátrica C. Facultad de Medicina. UDELAR.

HP - CHPR.

Trabajo inédito.

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Este trabajo ha sido aprobado unánimemente por el Comité Editorial.

Fecha recibido: 10 agosto 2022.

Fecha aprobado: 17 febrero 2023.

## Summary

**Introduction:** off-label prescription, narrow therapeutic margin, pharmacokinetic variability, drug interaction, are some of the problems to consider in the chronic use of antiepileptic drugs (AEDs). It is necessary to characterize their utilization profile in order to promote rational prescription.

**Objective:** to describe the utilization profile of AEDs in children under 15 years of age hospitalized at the Pereira Rossell Pediatric Hospital from 7/01/2020 to 12/31/2020.

**Material and Methods:** descriptive study of children under 15 years of age hospitalized in moderate care units receiving treatment with AEDs. Variables: type and number of AEDs, reason for the prescription, dose, associated use of psychotropic drugs, compliance.

**Results:** 113 patients received AEDs, median age 7 years, 50.4% females. Reason for prescription: epilepsy (group A) 50.4%, other pathologies (group B) 49.6%. Median age in group A 2.7 years, versus 11.5 years in group B. Most frequently prescribed AEDs was levetiracetam in group A (35%) and valproic acid in group B (37.7%). Association with psychotropic drugs was present in 8.7% of group A versus 44.6% of group B.

**Conclusions:** levetiracetam use was predominant in epileptic patients. Half of the patients received AEDs for pathologies other than epilepsy, mostly psychiatric. In this group the use of valproic acid was predominant. Analysis of this series enables an approximation to the understanding of the profile of AEDs use in children assisted at this Hospital, and therefore an approximation to the problems to be considered. Future multicenter studies with an outpatient population are necessary to expand our knowledge and to contribute to a rational use of these drugs.

**Key words:** Anticonvulsants  
Off-label use  
Child  
Adolescent

## Resumo

**Introdução:** indicações off-label, margem terapêutica estreita, variabilidade farmacocinética, interações farmacológicas são alguns dos problemas a serem abordados no uso crônico de drogas antiepilépticas (EA). Caracterizar seu perfil de uso é necessário para promover sua prescrição racional.

**Objetivo:** descrever o perfil de utilização da AE em crianças menores de 15 anos internadas no Centro Hospitalar Pereira Rossell entre 01/07/2020 e 31/12/2020.

**Material e Métodos:** estudo descritivo de crianças menores de 15 anos internadas em cuidados moderados em tratamento de EA. Variáveis: tipo e número de EAs, motivo da indicação, via de administração, dose, uso associado a psicotrópicos, adesão.

**Resultados:** 113 pacientes receberam EA, com meia

idade de 7 anos, 50,4% do sexo feminino. Motivo da indicação: epilepsia (grupo A) 50,4% e outras patologias (grupo B) 49,6%. Mediana de idade: 2,7 anos grupo A vs. 11,5 anos grupo B. O EA mais indicado foi Levetiracetam no grupo A (35%) e ácido valproico no grupo B (35,7%). A associação com psicotrópicos foi registrada em 8,7% do grupo A vs. 44,6% no grupo B.

**Conclusões:** o uso de Levetiracetam em pacientes epiléticos predominou. A metade dos pacientes recebeu AE por outras patologias que não foram a epilepsia, principalmente psiquiátricas. Nesse grupo, predominou o uso do ácido valproico. A análise desta série permite aproximar o conhecimento do perfil de uso da AE nas crianças atendidas nesse centro e, portanto, a aproximação aos principais problemas a serem abordados. Futuros estudos multicêntricos com população ambulatorial são necessários para aprimorar o conhecimento e contribuir para sua utilização racional.

**Palavras chave:** Anticonvulsivantes  
Uso off-label  
Criança  
Adolescente

## Introducción

Los antiepilépticos (AE) son un grupo de medicamentos muy utilizado en la práctica clínica pediátrica. Su estrecho margen terapéutico sumado a la administración crónica, en ocasiones en combinación con otros fármacos, plantea diversos desafíos al paciente y al médico<sup>(1)</sup>.

La selección de un AE se debe basar en datos de eficacia, seguridad, conveniencia, experiencia clínica y costo. La eficacia en el manejo de diversas formas de epilepsia está documentada. Sin embargo, en los últimos años acompañando a un cambio epidemiológico caracterizado por aumento en la incidencia de trastornos conductuales y comportamentales en niños y adolescentes, se ha registrado una extensión de su uso como agentes “estabilizantes del humor”. Esta nueva indicación, ampliamente aceptada, plantea nuevos retos derivados de la debilidad de las evidencias científicas especialmente en este grupo etario<sup>(2)</sup>.

Los niños representan una población vulnerable para el uso de fármacos. A las variaciones farmacocinéticas derivadas de modificaciones en el *clearance* y en el volumen de distribución vinculadas con el crecimiento y desarrollo, se suman modificaciones farmacodinámicas que impactan en la posología necesaria y en la respuesta. Por otra parte, la falta de información derivada de la escasez de estudios clínicos hace que frecuentemente se recurra al uso *off label*, es decir al uso de un medicamento por fuera de las indicaciones o de las formas (posología, vía de administración) para las que fue aprobado. Para este tipo de prescripción la eficacia y seguridad no han sido claramente

contrastadas. Se trata de un uso en condiciones distintas a las indicadas en la ficha técnica o prospecto, y por tanto diferentes para las que fueron autorizados y registrados<sup>(1-4)</sup>.

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

## Objetivos

El objetivo general de este trabajo fue caracterizar el perfil de uso de AE en menores de 15 años hospitalizados en el Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR) entre el 1° de Julio del 2020 y el 31 diciembre del 2020.

Los objetivos específicos fueron los siguientes:

- Describir los tipos de AE utilizados, motivos de indicación y frecuencia de uso en mono y politerapia.
- Describir la frecuencia de adherencia al tratamiento AE.

## Metodología

Se realizó un estudio transversal de los menores de 15 años que tenían prescrito uno o más antiepilepticos entre el 1° de Julio del 2020 y el 31 diciembre del 2020 en las áreas de cuidados moderados que utilizan para la prescripción de los medicamentos el sistema de la Unidad de Fraccionamiento y Reconstitución de Dosis e Inyectables (UFRI) del centro asistencial.

La captación se realizó a través de la Unidad de Fraccionamiento y Reconstitución de Dosis e Inyectables (UFRI).

Las variables fueron: tipo y número de AE, motivo de la indicación (epilepsia o no), vía de administración, dosis (mg/kg), asociación con psicofármacos, adherencia al tratamiento, suplementación con vitamina D y L-carnitina. Para estas variables la fuente de datos fue la historia clínica.

Según el motivo de la indicación se dividieron en 2 categorías: Grupo A, prescripción de AE en paciente con diagnóstico de epilepsia (según Liga Internacional contra Epilepsia, 2017); y Grupo B, prescripción en paciente no epiléptico. Dentro de este último se incluyeron patologías psiquiátricas, neuroquirúrgicas (traumatismos encéfalo-craneanos graves, postoperatorios neuroquirúrgicos) y terapia del dolor. Dentro de los problemas de salud mental se incluyeron niños con diagnósticos de trastornos de conducta, trastornos del humor, trastornos de ansiedad, trastornos del espectro autista (TEA), ideas de muerte<sup>(5)</sup>.

Los AE se catalogaron en AE de primera generación o “clásicos” y de segunda generación o “nuevos”. Los psicofármacos se categorizaron en antipsicóticos (1<sup>era</sup> y 2<sup>da</sup> generación), antidepresivos, estimulantes y derivados del cannabis.

Se definió politerapia al uso concurrente de dos o más medicamentos o clases terapéuticas<sup>(6)</sup>.

La adherencia al tratamiento se evaluó a través del test de Morisky-Green aplicado al niño y/o sus cuidadores habituales<sup>(7)</sup>. (Tabla 1)

Para el análisis de las dosis de AE se tomaron como referencia las recomendadas en la Asociación Española de Pediatría (AEP)<sup>(8)</sup>.

Las variables cuantitativas se expresaron con medidas de tendencia central (media, mediana) y medidas de dispersión (rango). Las variables cualitativas se expresaron con frecuencias absolutas y relativas. Para el procesamiento de datos se utilizó el programa estadístico IBM SPSS statistics 23.

El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación de la institución. Se solicitó consentimiento informado a la madre, padre o cuidador y asentimiento del niño cuando correspondía.

**Tabla 1.** Test de Morisky-Green.

1. ¿Olvida alguna vez tomar los medicamentos para tratar su enfermedad?	sí	no
2. ¿Toma los medicamentos a las horas indicadas?	sí	no
3. Cuando se encuentra bien, ¿deja de tomar la medicación?	sí	no
4. Si alguna vez le sienta mal, ¿deja usted de tomarla?	sí	no

\* Se considera buena adherencia al tratamiento solo si se responden correctamente a las 4 preguntas formuladas en el cuestionario (No/Si/No/No).

Tomado de: Pages N, Valverde MI. Métodos para medir la adherencia terapéutica [en línea]. Arch Pharm. 2018; 59(3): 163-172.

## Resultados

En el período estudiado se prescribió al menos un AE a 113 menores de 15 años hospitalizadas. La mediana de edad fue 7 años (1 mes-15 años); 41,6% (n: 47) mayores a 10 años. El 50,4% eran de sexo femenino.

Pertenecían al grupo A 50,4% (n=57) y al grupo B 49,6%(n=56). En este último los motivos de indicación fueron problemas de salud mental 58,8%(n=34), patología neuroquirúrgica 35,7% (n: 20) y terapia del dolor 3,5% (n:2). En la tabla 1 se muestra la distribución por edad y sexo en ambos grupos.

En relación al tipo de AE indicado, en el grupo A levetiracetam fue el más frecuente 35% (n: 20) y en el grupo B ácido valproico 35,7% (n: 21). En la tabla 2 se muestra el tipo de AE prescrito en cada grupo.

Recibió politerapia el 54%, en el grupo A 54,4%, mientras que en el grupo B 53,6%. En la tabla 4 se describen las asociaciones de medicamentos prescritos en los casos de politerapia.

La vía de administración fue oral en 95% en el grupo A y 87% en el grupo B.

Recibieron dosis acordes a las recomendadas por la AEP el 80%. De los pacientes que recibían dosis diferentes a las recomendadas por la AEP (n=23) pertenecían al grupo A 3 y al B 20 pacientes (p<0,05). Del grupo A, dos pacientes recibían dosis por debajo de lo recomendado y uno por encima. Del grupo B, todos recibían dosis por debajo de lo recomendado en la AEP.

El 16% de todos los pacientes en tratamiento con AE recibían suplementos de vitamina D.

En el grupo tratado con ácido valproico (n: 38), el 26,3% (n:10) tenían indicación de profilaxis con L-carnitina, de los cuales lo recibían la mitad (n:5). Los pacientes que no recibían L-carnitina eran: menores de 2 años (n=3) y recibían múltiples AE (n=2).

Se evaluó la adherencia al tratamiento en 56,6% de los pacientes. En el resto no se pudo evaluar por haberse iniciado el tratamiento durante la internación o no encontrarse el menor a cargo de los cuidadores habituales. Tenían buena adherencia 43,8%.

## Discusión

En este estudio, aproximadamente la mitad de los pacientes recibía AE para el tratamiento de diferentes tipos de epilepsia y la otra mitad con otros fines.

Levetiracetam fue el fármaco más utilizado como AE. En los últimos años se han introducido “nuevos” AE como levetiracetam, que representa una alternativa terapéutica de amplio espectro de actividad, con un mejor perfil de seguridad y escasas interacciones farmacológicas. Los perfiles de prescripción de AE pueden variar entre regiones debido a diferencias en los sistemas de salud, en las guías de práctica clínica utilizadas, así como en el acceso a medicamentos<sup>(9, 10)</sup>.

Fuera del uso AE, el fármaco más indicado fue el ácido valproico, predominando su uso en patologías psiquiátricas, más específicamente, en trastornos de conducta. Esto probablemente se relaciona con la prevalencia de trastornos emocionales y conductuales en niños lo que se acompaña de un uso más extendido de AE como estabilizantes del humor. Este hallazgo coincide con lo comunicado en otras series, en las que se observa un frecuente uso “off label” en este tipo de pacientes.

Este tipo de indicación merece consideraciones especiales debido a que los beneficios clínicos no han sido claramente demostrados en estudios clínicos controlados<sup>(1,11)</sup>. Además, la prescripción “off label” en tratamientos crónicos se asocia con problemas de seguridad, pudiendo favorecer el desarrollo de reacciones adversas y errores de medicación. Esto es especialmente importante, al considerar que el ácido valproico fue el más frecuentemente prescrito en el grupo B y que es bien conocida su asociación con síndrome metabólico. Es por ello que, la prescripción “off label” debe estar apoyada en un análisis crítico de la relación riesgo – beneficio en cada situación y adecuada información con consentimiento de padres y/o niños y adolescentes<sup>(1,3,11)</sup>. Resulta importante establecer un plan de monitorización clínico y eventualmente paraclínico y suspender el tratamiento en caso de falta de respuesta o intolerancia<sup>(12)</sup>.

La diferencia significativa en la mediana de edad

**Tabla 2.** Uso de antiepilépticos en niños hospitalizados en el Hospital Pediátrico Centro Hospitalario Pereira Rossell. Distribución por edad y sexo de los pacientes que recibieron AE en grupos A (n=57) y B (n=56).

	Grupo A	Grupo B	p
<b>Edad</b>			
Mediana (años)	2,7	11,5	<0,05
≤ 5 años n, (%)	38, (66,5%)	15, (26,8%)	
<b>Sexo</b>			
Femenino n, (%)	25, (44%)	32, (57,2%)	

observada entre ambos grupos probablemente se relaciona con el motivo de la indicación, ya que los problemas de salud mental predominan en niños de mayor edad. Además, establecer categorías diagnósticas de problemas de salud mental en edades tempranas resulta un proceso complejo y la mayoría de los fármacos no se encuentran aprobados para uso en niños pequeños (“unlicensed”). El uso de AE para el tratamiento de patología psiquiátrica predominó en adolescentes de sexo femenino. Esto probablemente está relacionado con mayor prevalencia y gravedad de los trastornos psiquiátricos en las adolescentes mujeres comparadas con los varones<sup>(13,14)</sup>.

**Tabla 3.** Uso de antiepilépticos en niños hospitalizados en el Hospital Pediátrico Centro Hospitalario Pereira Rossell. Tipo de AE indicados para cada grupo.

Tipo AE	Grupo A FA (%)	Grupo B FA (%)
<b>Clásicos</b>		
Benzodiazepinas	18 (31,5)	14 (25)
Ácido Valproico	17 (29,8)	21 (35,7)
Fenobarbital	17 (29,8)	2 (3,5)
Carbamacepina	5 (8,7)	1 (1,7)
Fenitoína	2 (3,5)	6 (10,7)
<b>Nuevos</b>		
Levetiracetam	20 (35)	15 (26,7)
Vigabatrina	10 (17,5)	-
Gabapentina	7 (12,3)	1 (1,7)
Lamotrigina	2 (3,5)	-
Topiramato	2 (3,5)	4 (7,1)
Oxcarbamacepina	3 (5,3)	2 (3,5)

\* AE: antiepilépticos. FA: frecuencia absoluta.

El uso frecuente de politerapia encontrado en los pacientes del grupo A puede ser atribuido al tipo de pacientes incluidos en el estudio, ya que en general la hospitalización está asociada con pacientes más graves, complejos o con mayores comorbilidades. Independientemente de ello, en este trabajo no se hace un análisis detallado de los motivos de indicación en cada paciente. La politerapia puede ser justificada y estar avalada por evidencia científica en determinadas situaciones, como en el caso de epilepsias refractarias o farmacoresistentes. Asimismo, en psiquiatría la politerapia puede estar justificada en caso de que no se logre el control de los síntomas con dosis elevadas en monoterapia; cuando es necesario contrarrestar los efectos adversos de otro fármaco, o en casos de comorbilidades<sup>(15)</sup>. Sin embargo, se recomienda una actitud conservadora frente a la combinación de fármacos en el tratamiento de trastornos mentales; la combinación de fármacos psicotrópicos debe considerarse como un ensayo terapéutico con “n” igual a 1”, que requiere monitorización estrecha<sup>(15,16)</sup>. La incidencia de interacciones, reacciones adversas, y el riesgo de toxicidad en pacientes con politerapia puede ser hasta tres veces más frecuente en niños debido a inmadurez en la eliminación y a particularidades farmacodinámicas<sup>(17,18)</sup>.

El hallazgo de que el 20% de los pacientes recibían dosis de AE no acordes a las recomendadas, debe ser interpretado con cautela dado que en este trabajo no se analizó si existía alguna clara justificación para utilizar otras posologías sabiendo que existen situaciones excepcionales, especialmente en pacientes complejos que puedan requerir dosis de antiepilépticos diferentes a las recomendadas en forma general. Por otro lado, las dosis recomendadas para cada AE, deben ser consideradas en pacientes epilépticos y no en otros usos. Probablemente esto pueda explicar que la mayoría de los pacientes que recibían dosis diferentes a las recomendadas pertenezcan al grupo de pacientes no epilépticos.

**Tabla 4.** Uso de antiepilépticos en niños hospitalizados en el Hospital Pediátrico Centro Hospitalario Pereira Rossell. Descripción de la politerapia en ambos grupos.

Politerapia	Grupo A (n=57)	Grupo B (n=56)
≥2 AE (%)	50,8%	14,3%
Asociación de AE más frecuente (%)	Ácido valproico + benzodiazepinas 27,5%	Ácido valproico + benzodiazepinas 62,5%
Asociación con psicofármacos (%)	8,7%	44,6%
Psicofármacos más frecuentes	Levomepromazina, risperidona, epifractan	Levomepromazina, risperidona, quetiapina

\*AE: antiepilépticos.

Las Normas Nacionales de Diagnóstico, Tratamiento y Prevención publicadas en el año 2020, recomiendan la suplementación profiláctica con vitamina D en todos los niños que reciben AE por más de 6 meses independientemente de la edad. En esta recomendación, se postula que todos los AE, en mayor o menor medida tienen la capacidad de alterar el metabolismo fosfocálcico por diferentes mecanismos, causando disminución de los niveles de vitamina D, calcio y fosfato<sup>(19)</sup>.

Al revisar la literatura internacional al respecto, surge en un meta-análisis realizado por Junge y cols. en el año 2020 que, si bien hay una base fisiopatológica consistente para los cambios en el metabolismo de la 25-hidroxivitamina D que genera el tratamiento con AE, no se puede afirmar que todos los AE puedan generar dicho déficit. De este meta análisis surge la recomendación de dosificar la 25-hidroxivitamina D a los pacientes que reciben AE y tratar a aquellos que presenten déficit. A pesar de realizar estas recomendaciones, destaca que la enfermedad ósea y el déficit de vitamina d son problemas complejos y multifactoriales, por lo que es necesario continuar realizando esfuerzos para comprender los factores relacionados, así como la estandarización de los parámetros para evaluar el déficit de la misma<sup>(20)</sup>.

En Uruguay no existen datos acerca de los niveles séricos de vitamina D en pacientes tratados con AE y existen escasos estudios que evalúen niveles de vitamina D en la población general. Se destaca la importancia de continuar realizando estudios en nuestro país para conocer la epidemiología local y revisar las recomendaciones vigentes<sup>(21)</sup>.

En esta serie un bajo porcentaje de los pacientes recibían suplementos de vitamina D, por lo que resulta necesario indagar sobre los motivos. Teniendo en cuenta las recomendaciones antes mencionadas, será necesario en futuros estudios, evaluar si la indicación de suplemento de vitamina d o la decisión de no suplementar se realizó teniendo en cuenta la dosificación de la misma, variable que no fue considerada en la realización de este estudio.

Clásicamente se ha recomendado la profilaxis de la hepatotoxicidad con L-carnitina en niños que se encuentran bajo tratamiento con ácido valproico. Carnitina es un aminoácido esencial necesario para la beta oxidación de ácidos grasos y la producción de energía en el metabolismo mitocondrial celular. El ácido valproico, especialmente en altas dosis y por tiempos prolongados, puede disminuir las reservas a través de varios mecanismos sinérgicos e inducir deficiencias secundarias de carnitina. La hepatotoxicidad podría estar mediada por una disfunción en la vía de la beta oxidación mitocondrial o por efectos metabólicos producidos por el ácido valproico. En los últimos años, se ha discutido acerca de los beneficios de la

administración de L-carnitina en estos pacientes. En el estudio realizado por Nguyen y cols. publicado en el año 2022, en el que se incluyeron 69 pacientes adultos y se compararon los tratados con L-carnitina vs los no tratados, no se observaron diferencias significativas en la eliminación del ácido valproico, la resolución de la hiperlactacidemia y la mejoría de la función de los órganos afectados por la intoxicación en los pacientes tratados. Otros estudios como el realizado por Lhereux y cols. postula que el tratamiento profiláctico con L-carnitina estaría especialmente indicado en pacientes pediátricos con alto riesgo de hepato-toxicidad: edad menor a los 24 meses, con enfermedad cerebral orgánica, retraso del desarrollo, enfermedad metabólica congénita tal como deficiencias de enzimas mitocondriales, antecedentes de disfunción hepática previa, epilepsia severa tratada con politerapia, dieta cetogénica, o condiciones estresantes tales como infecciones. En ambos, se reconoce la necesidad de realizar futuros estudios mediante ensayos clínicos controlados, randomizados, multicéntricos para poder delimitar el rol de L-carnitina como profilaxis y tratamiento de la intoxicación por ácido valproico<sup>(22,23)</sup>.

En la serie analizada, algunos pacientes con factores de riesgo de hepatotoxicidad no recibían L-carnitina. Los motivos por los cuales no lo recibían no fueron analizados, si bien resultaría interesante conocer esa información.

Se evidenció una mala adherencia al tratamiento en más de la mitad de los pacientes evaluados, no encontrando diferencias según sexo, pero si por edad y número de AE prescritos. A mayor edad y número de AE prescritos mayor la proporción de no adherencia. Conocer el grado de adherencia terapéutica es importante en vistas a evaluar la efectividad y seguridad de los tratamientos indicados. Es necesario que los profesionales dispongan de herramientas para su valoración, que puedan ayudar en la identificación de las intervenciones más apropiadas a realizar en cada paciente. Al tratarse de un comportamiento que puede variar a lo largo del tiempo, es necesario medirla y reevaluarla en forma periódica<sup>(7)</sup>.

## Limitaciones

Este estudio presenta limitaciones relacionadas con el diseño dado que gran parte de la información surge de la revisión de historias clínicas, donde puede haber insuficiencia de datos o de difícil interpretación. Otra limitación identificada es el sesgo de inclusión, ya que se analizaron pacientes hospitalizados y en determinados sectores de un centro de referencia donde se asisten pacientes complejos. Por lo tanto, los datos hallados no pueden generalizarse y es necesario complementarlos con estudios de pacientes ambulatorios.

## Conclusiones

El análisis de esta serie permite una aproximación al conocimiento del perfil de uso de AE en los niños y adolescentes hospitalizados en el CHPR, y por tanto de los principales problemas a abordar en el uso de estos fármacos. Se destaca la necesidad de elaborar recomendaciones en el uso “off label” de los AE, revisar las dosis empleadas y los criterios utilizados para la politerapia. La prevención del déficit de vitamina D y L-carnitina y la evaluación de la adhesión terapéutica resultan fundamentales en la promoción de su uso racional. Futuros estudios multicéntricos con la inclusión de pacientes ambulatorios son necesarios para complementar y mejorar el conocimiento y contribuir al uso racional de este grupo de medicamentos.

## Referencias bibliográficas

- Speranza N, Tamosiunas G. Uso de medicamentos fuera de prospecto. Uso off label de medicamentos: ¿un mal necesario? *Bol Farmacol* 2016; 7(2):1-6. Disponible en: [https://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/index.php?option=com\\_content&task=view&id=185&Itemid=71](https://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/index.php?option=com_content&task=view&id=185&Itemid=71). [Consulta: 3 marzo 2021].
- Baftiu A, Johannessen C, Rusten I, Feet S, Johannessen S, Larsson P. Changes in utilisation of antiepileptic drugs in epilepsy and non-epilepsy disorders-a pharmacoepidemiological study and clinical implications. *Eur J Clin Pharmacol* 2016; 72(10):1245-54. doi: 10.1007/s00228-016-2092-3.
- Giachetto G. Prescripción de medicamentos en niños: problemas y desafíos. *Bol Farmacol* 2015; 6(3):1-5. Disponible en: [https://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/index.php?option=com\\_content&task=view&id=172&Itemid=69](https://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/index.php?option=com_content&task=view&id=172&Itemid=69). [Consulta: 3 marzo 2021].
- Speranza N, Lucas L, Telechea H, Santurio A, Giachetto G, Nanni L. Reacciones adversas a medicamentos en niños hospitalizados: un problema de salud pública. *Rev Med Urug* 2008; 24(3):161-6. Disponible en: <http://revista.rmu.org.uy/ojsrmu311/index.php/rmu/article/view/568>. [Consulta: 3 marzo 2021].
- Scheffer I, Berkovic S, Capovilla G, Connolly M, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58(4):512-21. doi: 10.1111/epi.13709.
- Bakaki P, Horace A, Dawson N, Winterstein A, Waldron J, Staley J, et al. Defining pediatric polypharmacy: a scoping review. *PLoS One* 2018; 13(11):e0208047. doi: 10.1371/journal.pone.0208047.
- Pages N, Valverde M. Métodos para medir la adherencia terapéutica. *Ars Pharm* 2018; 59(3):163-72. doi: 10.30827/ars.v59i3.7387.
- Asociación española de Pediatría. Comité de Medicamentos. *Pediamécum*. Madrid: AEP, 2015. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum>. [Consulta: 5 abril 2021].
- Egunsola O, Choonara I, Sammons H. Anti-epileptic drug utilisation in paediatrics: a systematic review. *BMJ Paediatr Open* 2017; 1(1):e000088. doi: 10.1136/bmjpo-2017-000088.
- Albsoul A, Gharaibeh L, Murtaja A, Masri A, Alabbadi I, Al-Qudah A. Patterns of antiepileptic drugs use in epileptic pediatric patients in Jordan. *Neurosciences (Riyadh)* 2016; 21(3):264-7. doi: 10.17712/nsj.2016.3.20150766.
- Martínez M, Esplá S, Herraiz P, Hernández P, Chillirón R, Pol E. Uso de ácido valproico en unidades de psiquiatría de estancia prolongada. *Farm Hosp* 2015; 39(2):92-101. doi: 10.7399/fh.2015.39.2.8460.
- Lorberg B, Davico C, Martsenkovskiy D, Vitiello B. Principles in using psychotropic medication in children and adolescents. En: Rey JM, Martin A, eds. *IA-CAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health*. Geneva: International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions, 2019. Disponible: [https://iacapap.org/\\_Resources/Persistent/45bdfffb25befc353c9f61988e82105029504ab85/A.7-Psychopharmacology-2019.1.pdf](https://iacapap.org/_Resources/Persistent/45bdfffb25befc353c9f61988e82105029504ab85/A.7-Psychopharmacology-2019.1.pdf). [Consulta: 1 febrero 2022].
- Benjet C, Borges G, Medina M, Méndez E, Fleiz C, Rojas E, et al. Diferencias de sexo en la prevalencia y severidad de trastornos psiquiátricos en adolescentes de la Ciudad de México. *Salud Ment* 2009; 32(2):155-63. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0185-33252009000200008](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0185-33252009000200008). [Consulta: 10 junio 2021].
- Mastroianni M, Ackermann C, Speranza N, Catenaccio V, Telechea H, Giachetto G, et al. Características del uso de psicofármacos en niños hospitalizados. *Arch Pediatr Urug* 2017; 88(3):132-41. Disponible en: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-12492017000300132](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492017000300132). [Consulta: 10 junio 2021].
- Jureidini J, Tonkin A, Jureidini E. Combination pharmacotherapy for psychiatric disorders in children and adolescents: prevalence, efficacy, risks and research needs. *Paediatr Drugs* 2013; 15(5):377-91. doi: 10.1007/s40272-013-0032-6.
- Spina E, Santoro V, D'Arrigo C. Clinically relevant pharmacokinetic drug interactions with second-generation antidepressants: an update. *Clin Ther* 2008; 30(7):1206-27. doi: 10.1016/s0149-2918(08)80047-1.
- Horace A, Ahmed F. Polypharmacy in pediatric patients and opportunities for pharmacists' involvement. *Integr Pharm Res Pract* 2015; 4:113-126. doi: 10.2147/IPRP.S64535.
- Barrios A, Barrios S, Behrens H, Bentos Pereira C, Di Catterina X, Maurente L, et al. Politerapia en niños y adolescentes hospitalizados en cuidados moderados en el Hospital Pediátrico del Centro Hospitalario Pereira Rossell (julio-setiembre 2019). *Arch Pediatr Urug* 2020; 91(4):207-24. doi: 10.31134/ap.91.4.3.
- Satriano R, Iturralde A. Deficiencia de vitamina D. En: Assandri E, Casuriaga A, Le Pera V, Notejane C, Vázquez M, Zunino C. *Atención pediátrica: normas nacionales de diagnóstico, tratamiento y prevención*. 9 ed. Montevideo: FEFMUR, 2020.

20. Junges C, Machado T, Nunes P, Riesgo R, Mello E. Vitamin D deficiency in pediatric patients using antiepileptic drugs: systematic review with meta-analysis. *J Pediatr (Rio J)* 2020; 96(5):559-68. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.01.004.
21. De Santis A, Catenaccio V, Speranza N. Hipovitaminosis D y antiepilépticos: revisión de la evidencia y recomendaciones. *Rev Méd Urug* 2019; 35(3):224-31. doi: 10.29193/RMU.35.3.5.
22. Nguyen P, Chevillard L, Gouda A, Gourlain H, Labat L, Malissin I, et al. L-carnitine does not improve valproic acid poisoning management: a cohort study with toxicokinetics and concentration/effect relationships. *Ann Intensive Care* 2022; 12(1):7. doi: 10.1186/s13613-022-00984-z.
23. Lheureux P, Hantson P. Carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity. *Clin Toxicol (Phila)* 2009; 47(2):101-11. doi: 10.1080/15563650902752376.

**Correspondencia:** Dra. Ana Casuriaga.

**Correo electrónico:** anitacasuriaga7@gmail.com

Todos los autores declaran haber colaborado en forma significativa.

Federico Rotunno, ORCID 0000-0002-3959-2803.

Ana Casuriaga, ORCID 0000-0002-1122-5147.

Teodelina Harley, ORCID 0000-0002-6490-7301.

Gustavo Giachetto, ORCID 0000-0003-3775-4773.

Carlos Zunino, ORCID 0000-0002-4949-0181.