



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE**

TRABAJO DE FIN DE AÑO TITULADO:

**EFFECTO DEL TRATAMIENTO MAYOR A 6 MESES CON
VALPROATO DE MAGNESIO EN LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA
DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON EPILEPSIA EN UN
HOSPITAL DE TERCER NIVEL DE ATENCIÓN
(REPORTE PRELIMINAR). Registro 394.2007**

**REALIZADO EN:
SERVICIO DE NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE :
NEURÓLOGO PEDIATRA**

PRESENTA::

DR. ANDREY ARTURO FLORES PULIDO

**ASESORAS:
DRA. ELSA SOLORZANO GÓMEZ
DRA. ALMA VERGARA LÓPEZ**



MÉXICO D.F.

NOVIEMBRE 2007



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTO

A Dios pues le debo mi existencia y dirección

A mi familia por la vida entera

A mi futura esposa Griselda e hijo(a), mis motivos vitales

A mis maestros en la vida y en la medicina, inolvidables

A mis amigos soporte de mi alma

ÍNDICE

CONTENIDO	PAG
RESUMEN	1
SUMMARY	2
INTRODUCCIÓN	3
MATERIAL Y MÉTODOS	7
RESULTADOS	10
DISCUSIÓN	12
BIBLIOGRAFÍA	14
ANEXOS	16

RESUMEN

Introducción. Durante la maduración ósea, son factores importantes: la alimentación adecuada, actividad física regular, factores genéticos y hormonales intrínsecos así como sustancias que modifiquen la disponibilidad de calcio como los antiepilépticos. Los efectos negativos del valproato de magnesio sobre la mineralización ósea son aun controvertidos; la osteomalacia se ha demostrado con drogas como fenobarbital o fenitoína. La fosfatasa alcalina (FA) es un marcador bioquímico frecuentemente asociado a osteomalacia en pacientes usando antiepilépticos. La densitometría ósea (DMO) es inocua y detecta cambios sutiles de osteomalacia.

Material y métodos. Reclutamos 16 pacientes con epilepsia tratados con valproato (edades 1 a 14 años), formamos grupo testigo pareado en género, edad e índice de Quetelet. Efectuamos DMO lumbar (L1 a L4) y fémur proximal a casos y testigos además determinamos niveles de FA, calcio y fósforo en suero a casos.

Resultados. El promedio de DMO lumbar para casos fue de 0.6033 ± 0.1659 g/cm² y testigos de 0.5978 ± 0.1646 g/cm². En cadera 0.6583 ± 0.1681 g/cm²; en casos y 0.7226 ± 0.1723 g/cm² en testigos sin demostrarse diferencias (p 0.564). La FA fue normal en todos (340.27 ± 57.7 mg/dl) comparando con rangos normales por edad.

Discusión. Otros estudios incluyen pacientes hasta los 18 años con dosis similares o mayores así como tratamientos en promedio mayores a 3 años; preliminarmente no demostramos similitudes con tales grupos de la DMO ni de la FA. Consideramos necesario un incremento del número de pacientes (muestra probabilística indica 84 pacientes como mínimo) y evaluaciones secuenciales en busca de algún cambio en edades posteriores.

SUMMARY

Introduction. During maturation bone, are important factors: adequate food, regular physical activity, genetic and intrinsic hormonal factors, as well as substances altering the availability of calcium as anti-epileptics. The negative effects of valproate magnesium on bone mineralization are still controversial; osteomalacia has been demonstrated with drugs such as phenobarbital or phenytoin. Alkaline phosphatase (ALP) is a biochemical marker commonly associated with osteomalacia in patients using anti-epileptic. The bone densitometry (BMD) was safe and detects subtle changes of osteomalacia.

Materials and methods. We recruit 16 patients with epilepsy treated with valproic acid (ages 1 to 14 years), matched control group formed in gender, age and Quetelet index. Perform lumbar BMD (L1 to L4) and proximal femur cases and witnesses; also determine levels of ALP, serum calcium and phosphorus at cases.

Results. The average BMD in the lumbar cases was 0.6033 ± 0.1659 g/cm² and witnesses of 0.5978 ± 0.1646 g/cm². In hip 0.6583 ± 0.1681 g/cm² in cases and 0.7226 ± 0.1723 g/cm² witnesses without demonstrable differences (p 0,564). The ALP was normal in all ($340.27 + 57.7$ mg/dl) compared with normal ranges for age.

Discussion. Other groups include patients up to 18 years with similar or higher doses and treatments on average larger than 3 years; preliminarily not demonstrate similarities with such groups BMD or the FA. We need an increase in the number of patients (probabilistic sample indicates 84 patients minimum) and sequential reviews for a change in subsequent ages.

INTRODUCCIÓN

Entendiendo epilepsia como una afección crónica de etiología diversa caracterizada por crisis recurrentes debidas a descargas excesivas, paroxísticas e hipersincrónicas de algunas o todas las neuronas cerebrales ⁽¹⁾ y que tal afección se presenta en más de un millón de mexicanos representando una prevalencia de 10.8 a 20 por cada 1000 individuos de los cuales el 76% inician su padecimiento antes de la adolescencia ⁽²⁾. La mayor parte de los pacientes pediátricos con epilepsia en países subdesarrollados son tratados con fármacos conocidos como de “primera línea” incluyendo sales de valproato.

El Ácido valpróico es un antiepiléptico de amplio espectro; aunque no es preciso cual es su principal mecanismo de acción, este es un facilitador gabaérgico e inhibidor de la liberación de aspartato. Se comporta como inhibidor enzimático y tiene como efectos adversos comunes reportados: hepatotoxicidad, pancreatitis, alopecia, incremento ponderal y osteoporosis entre otros ^(3,5). Es un fármaco de primera elección indicado con mucha frecuencia en el paciente pediátrico con epilepsia.

La densitometría ósea o absorciometría de energía dual de Rayos X se define como la medición de la densidad de la masa ósea (DMO) de un hueso basada en la propiedad de los tejidos de absorber una parte de la radiación ionizante emitida por una fuente, la que es registrada por un detector situado detrás del hueso estudiado. La cantidad de radiación absorbida es inversamente proporcional al contenido mineral existente. Es la prueba común para la evaluación de la DMO en niños y adolescentes por el rápido escaneo y el bajo grado de exposición a la radiación, este método puede determinar el contenido mineral óseo en gramos y bidimensionalmente por unidades de área (cm²). Es difícil demostrar la disminución de la DMO con RX de rutina a menos que sea mayor de 30% mientras que la DMO es sensible el 95% de las veces a pérdidas de 10 a 30% de DMO ^(6, 7, 8)

Los objetivos del estudio de la masa ósea en la población pediátrica son identificar a los grupos de niños en riesgo de no alcanzar el pico de masa ósea adecuado e

identificar a individuos con riesgo de morbilidad ósea durante la niñez y adolescencia mediante la estimación del contenido mineral óseo (CMO), el área ósea (AO) y el cálculo de la densidad mineral ósea que es la razón de CMO entre AO ⁽⁷⁾

La DMO se expresa en g/cm^2 y se reporta en términos del número de desviaciones estándar (DS) de la media de una población de adultos jóvenes (en población infantil se emplea como referencia comparativa una población sana normal de la misma edad, sexo y etnia). Entre 1 y 2.5 DS por debajo de la media, se denomina Osteopenia y un valor mayor a 2.5 por debajo de la media se denomina osteoporosis (OMS). Estudios de estas variables en poblaciones pediátricas sugieren que debe evaluarse la totalidad del contenido mineral óseo para evitar que las diferencias del sitio de medición generen malas interpretaciones de los resultados aunque para tal fin aun no se dispone de software apropiado por lo que se emplean mediciones de sitios específicos como columna lumbar (L1 a L4) y caderas (cabeza femoral, trocánteres, espacio intertrocantereo)^(6,7,9)

El estado máximo de osificación esquelética o pico de masa ósea es uno de los predictores más significativos de osteoporosis en la edad adulta y es alcanzado en la tercera década de la vida. El 40% de esta masa mineral se adquiere en los 4 años que rodean al pico máximo de velocidad estatural (etapa prepuberal); El 60% se alcanza en años peripuberales. Existen varios factores modificables que pueden predisponer osteoporosis lo cual la hace prevenible. ⁽¹⁰⁾

La formación, remodelación y resorción ósea adecuados son influidos por una ingesta dietética adecuada, estímulo físico y equilibrio hormonal; los factores alimentarios que influyen el metabolismo óseo son: ingesta de Ca (mg/día), vitamina D(UI/día). La ingesta diaria recomendada de calcio en la edad pediátrica se desglosa por edades y oscila desde 250mg/día hasta 1500mg/d considerando una absorción intestinal real del 40 al 60% (Ver tabla 1 sobre recomendaciones de ingesta de Ca) ^(11,12)

La frecuencia de fracturas debidas a osteomalacia inducida por el uso de antiepilépticos es 6 veces mayor que en poblaciones que no usan antiepilépticos.

⁽⁸⁾ En distintas cohortes pediátricas tratadas por periodos mayores a 6 meses con monoterapia a base de carbamazepina, lamotrigina o valproato, se ha evidenciado disminución significativa (20 a 30%) de la densidad mineral ósea (En adultos se considera que la disminución del 7% de la DMO es riesgo de fracturas)⁽⁶⁾.

Hay varias opiniones respecto al efecto de los antiepilépticos en la mineralización ósea: La estimulación del citocromo P-450 y el sistema enzimático relacionado inhibe la actividad de la hidroxilasa mitocondrial de la 25-OH vit D disminuyendo su concentración sérica; bloqueo directo en el lumen intestinal de la absorción de Ca; trastorno del metabolismo de

la Vitamina K que inactiva a la proteína osteocalcina (elemento de resorción ósea), esta proteína incrementa proporcionalmente con la fosfatasa alcalina incrementada en algunos de los pacientes estudiados. La literatura revisada reporta que no hay indicadores de laboratorio consistentes para osteomalacia pues no se ha podido demostrar asociación significativa entre el uso de estos fármacos y la hipofosfatemia, hipocalcemia, hiperparatiroidismo, hipovitaminosis D ni hiperfosfatemia alcalina. ^(8,13-19) Tabla1

Es probable como factor agregado a la población pediátrica, la susceptibilidad del tejido óseo joven a reaccionar al uso de estas drogas con el incremento del recambio óseo ⁽¹⁴⁾.

La epilepsia y sus diversos tipos, representan la primera causa de morbilidad neurológica atendida por el departamento de neurología pediátrica en el CMN 20 de Noviembre ISSSTE. La atención integral del paciente pediátrico con epilepsia obliga a considerar las entidades de curso subclínico y expresión tardía como lo son las alteraciones óseas (osteopenia y osteoporosis) atribuibles al uso prolongado de antiepilépticos como valproato que no son sistemáticamente buscadas con el fin de una intervención temprana para prevenir el riesgo de fracturas. Las posibles lesiones óseas asociadas a estas condiciones podrían expresarse hasta la edad joven o adulta pero pueden ser demostradas de manera temprana con la determinación de la DMO lo cual retribuiría un uso racional de los recursos en busca de la mejoría a la atención del paciente y disminución de las complicaciones.

En el presente trabajo de investigación pretendemos determinar el efecto en la densidad mineral ósea asociado al uso por más e 6 meses de valproato en niños mexicanos con epilepsia

Autor, año	Población/Tx >6m	Hallazgos
Seth R 1995	N=26 (8-20 años) 13 CMZ 13 AVP	Pacientes con AVP reducción de 10 a 14% DMO Sin cambios demostrados con CMZ
Gülden K. 1999	N= 19 (6-12 años) 13 AVP 6 CMZ	Fosfatasa alcalina elevada en grupo de casos. Pacientes con AVP reducción 8% DMO radiocubital. Grupo con CMZ solo 4.5%
Guo C. 2001	N=53 (3 a 17 años) 28 AVP 16 LTG 9 ambos	El tratamiento combinado y prolongado se asocia a talla baja y Disminución DMO con asociación fuerte a inactividad física
Ecevit Ç. 2004	N=33 (7 a 16 años) 16 AVP 17 CMZ	El grupo tratado con AVP presentó hipocalcemia (25%); FA elevada (6%), hipofosfatemia (35%). En los tratados con CMZ 17.6% con hipocalcemia; 35.3% hipofosfatemia. La DMO se redujo 31.9% en la cabeza femoral en el grupo con AVP (P<0.05) y con CMZ solo 20%.
Andrés. D 2002	N=81 (25-54 años) 19 AVP 31 CMZ 31 otros	EL uso prolongado (de 11 a 17 años) de CMZ y AVP representan un % acumulado de 47% con mayor afectación en población joven. Se estima una pérdida de 1.8% de DMO por año
Farhat G. 2002	N=71 (42 adultos, 29 niños) 62% IE 38% politerapia	El nivel sérico de 25 OH vitamina D se reportó bajo, No se relacionó con la DMO. Los inductores enzimáticos se asocian con mayor frecuencia a estos cambios.
Babayigit A. 2006	N=68 (8 a 16 años) 31 AVP 23 CMZ 14 OXC	Sin diferencias significativas de Ca, P, transaminasas, OH Vit D entre casos y controles salvo la FA elevada en los casos EL grupo de casos tuvo un disminución significativa de la DMO

Tabla 1 Estudios antecedentes

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio descriptivo, longitudinal, prospectivo, comparativo y abierto. El universo sobre el cual se efectúa el estudio comprende Pacientes de ambos géneros en edad pediátrica (1 a 16 años) con diagnóstico de epilepsia tratados con monoterapia a base de valproato durante al menos 6 meses que no tengan limitación en la ingesta alimentaria y tengan actividad física regular atendidos en el servicio de neurología pediátrica del CMN 20 Nov ISSSTE.

Se efectuó el cálculo probabilística de la muestra con un intervalo de confianza de 95% y un riesgo de error alfa de 0.1 resultando para una población de magnitud desconocida obteniéndose un número recomendado de 84 pacientes tomando como referencia las poblaciones similares estudiadas por Gulden y Babayigit^(8,17)

Se incluyeron pacientes con edades entre 1 año y 16 años de edad de género masculino o femenino con diagnóstico de epilepsia de cualquiera tipo tratada con monoterapia a base de valproato de magnesio; sin restricción de su actividad física con una ingesta adecuada de calcio comprobando esto último mediante una encuesta alimentaria y que sean atendidos en la consulta externa de neurología pediátrica del CMN 20 de Nov.

Todos los sujetos que participaron en el estudio, lo hicieron previa lectura y entendimiento así como firma de una forma de consentimiento informado por parte de la madre, padre o tutor.

Se excluyeron pacientes con elementos para ser incluidos pero con algún grado de desnutrición; patologías como nefropatías, osteodistrofias, enfermedad tiroidea, paratiroidea o enfermedad celiaca al igual que aquellos bajo tratamiento con metotrexato, esteroides (mayor a 20mg/día durante más de 1 mes); heparina o ciclosporina; dado el potencial involucro del desarrollo óseo. También se excluyeron pacientes en los cuales hubiera consumo de suplementos alimentarios como fósforo o calcio dentro de los últimos 3 meses.

Se eliminaría a pacientes en los que se requiriere agregar algún antiepiléptico durante el periodo de observación para el control de las crisis o con desapego terapéutico; pacientes que desistan la realización de los procedimientos propios

del presente trabajo. Pacientes en quienes se demuestre una ingesta inadecuada de calcio después de realizar la encuesta alimentaria.

En la primera cita se efectúa exploración neurológica completa y revisión del historial clínico para determinar criterios de inclusión, así como firma del consentimiento informado.

En la segunda cita se realiza una encuesta alimentaria registrando la totalidad de alimentos y bebidas de un día entero para después determinar mediante tablas de equivalentes alimenticios la ingesta diaria de calcio ^(11,12); en ese momento se decidió la realización de algunas determinaciones séricas en los pacientes así como programar una tercera cita para la realización de la DMO en los pacientes y un testigo pareado por edad, género e índice de masa corporal (IMC) en lo posible al cual se examinaría y cuantificaría la ingesta de Ca en esa ocasión.

La densitometría ósea (DMO) se efectuó en columna lumbar (L1 a L4) y fémur proximal (cabeza femoral, trocánter mayor, línea intertrocanterea y trocánter mayor) del lado no dominante colocando al paciente en decúbito supino y con discreto levantamiento de extremidades inferiores para atenuar la lordosis lumbar con densitómetro de Rayos X Hologic Elite QDR-4500® de energía dual y con multidetector.

Para la comparación de los resultados de densitometría ósea en cadera y región lumbar (L1-L4), se conformó el grupo testigo con los niños sanos pareados por edad, IMC y género 1:1 también sin restricción de la actividad física ni de la ingesta alimentaria.

En los pacientes con uso de antiepiléptico además de la densitometría se efectuaron determinaciones de Ca, P y Fosfatasa alcalina en suero mediante espectrofotometría con equipo y reactivos Beckman Coulter® (sistema Synchron CX) ⁽²⁰⁾ para determinar si existe alguna anormalidad con respecto a los parámetros de referencia para la edad ⁽²¹⁾ que tuviese correlación con variaciones de la densitometría. Durante el periodo de procesamiento de muestras, no se contó con reactivo para determinación de niveles séricos de antiepilépticos por lo que no se reporta ni analiza.

Las variables demográficas, duración del tratamiento, dosis de antiepiléptico se estudiaron con medidas de tendencia central y dispersión mientras que para DMO se efectuó prueba U de Mann Withney y para FA, DMO y dosis de antiepiléptico se empleó coeficiente de correlación mediante el software de SPSS versión 10. La primera prueba se empleó dado que este reporte preliminar trata de una muestra menor de 30 sujetos y previa comparación de la distribución de ambos grupos cuya curtosis y sesgo les hacen diferentes a pesar de tener varianzas similares (mediante prueba de Levene y ser parcialmente comparables con prueba t de student por similitud de medias pero con una probabilidad mayor de error.)

RESULTADOS

En un periodo de 6 meses se lograron incluir 16 pacientes (Junio a Noviembre 2007). A continuación se reportan los hallazgos preliminares pues se pretende completar al menos 84 casos para completar el estudio.

El 10 son mujeres y 6 hombres. El rango de edad observado es de 1 a 14 años con una media de edad de 6 años. Los IMC tanto de pacientes como testigos se ubicaron entre percentilas 3 y 97 con salvo 3 casos masculinos y sus respectivos controles sobre percentila 97 (grafica 1)

Se corroboró en todos los sujetos en estudio una ingesta mayor a 1000g de Ca al día en lactantes, preescolares y escolares así como al menos 1200g de Ca al día en adolescentes mediante encuesta alimentaria ^(11,12).

En cuanto a los pacientes tratados con valproato, el promedio de duración del tratamiento presentó una media de 2.4 ± 1.99 años y valor máximo en el rango: 9 años (1 caso). La dosis promedio es de 21.5 ± 6.9 mg/k/día. Se encontraron 13 casos de epilepsia generalizada y 3 casos de epilepsia parcial. No hubo alteración en los niveles registrados de fósforo y Ca en suero de los casos.

La Fosfatasa alcalina se cuantifico con un promedio de 340.27 ± 57.7 mg/dl y se catalogó normal con respecto a los rangos de referencia para la edad (21). La DMO lumbar en los casos fue de 0.6033 ± 0.1659 g/cm² y en cadera de 0.6583 ± 0.1681 g/cm². Los testigos presentaron un promedio de 0.5978 ± 0.1646 g/cm² en región lumbar mientras que en cadera fue en promedio 0.7226 ± 0.1723 g/cm² (Tabla 2); considerando el promedio de este grupo testigo menos 2DS, cada uno de los casos tienen un comportamiento normal en ambas regiones medidas (gráfica 2) y efectuando la comparación con la prueba U de Mann-Withney se obtiene un valor p=0.564 para la DMO lumbar y un valor p=0.515 para la DMO de cadera corroborando que no hay diferencias entre las DMO de región lumbar y cadera de ambos grupos.

Tabla 2. Resumen de características de casos y testigos.

Parámetro	Casos	Testigos
Edad (años)	7.12 ± 3.48	6.84 ± 3.52
Sexo H/M	10/6	10/6
Años de Tratamiento	2.4 ± 1.99	-
IMC (kg/m ²)	18.5 ± 3.11	19.63 ± 5.9
DMO lumbar (g/cm ²)	0.6033 ± 0.1659	0.5978 ± 0.1646
DMO cadera (g/cm ²)	0.6583 ± 0.1681	0.7226 ± 0.1723

Abreviaturas:

IMC: índice de masa corporal

DMO: densidad mineral ósea

La correlación entre las cifras de FA y las de DMO con prueba exacta de Fisher para cadera fue de 0.125 y para lumbar de 0.938. El coeficiente de correlación entre la FA y la DMO en cadera y lumbar es de -0.4 y -0.2 respectivamente con lo que no se demuestra asociación (gráfica 3)

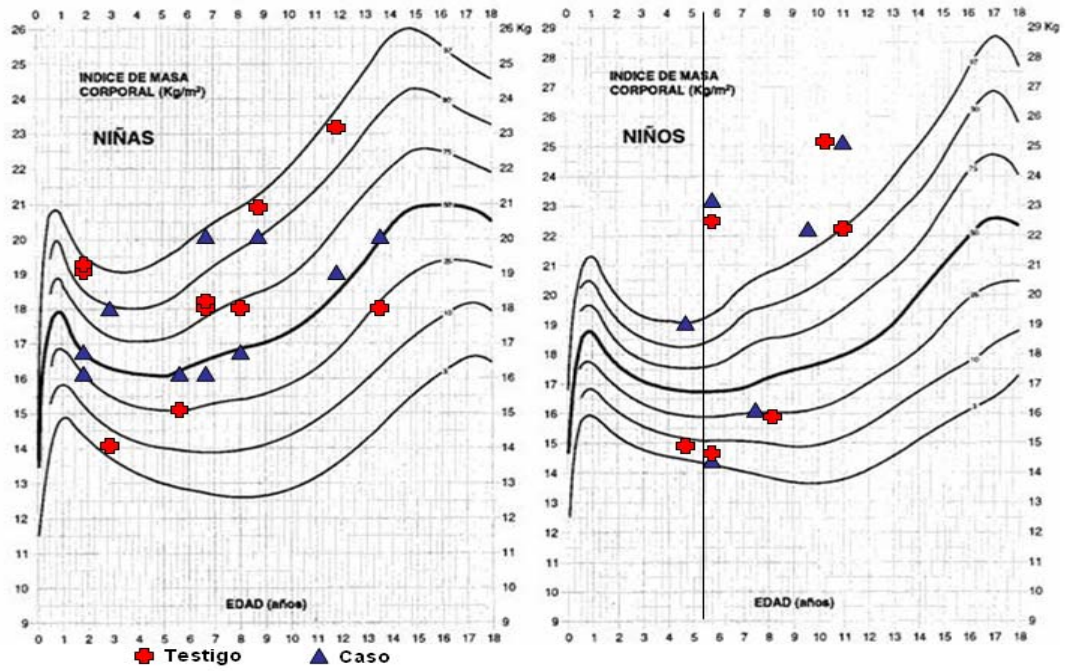
DISCUSIÓN

La DMO es afectada por factores como la ingesta diaria de calcio, la actividad física y por influencia hormonal extrínseca o intrínseca; en el grupo que estamos estudiando, el único factor distinto entre grupos es la exposición al antiepiléptico mientras que la actividad física es regular en ambos al igual que la ingesta de calcio. Gulden ⁽⁸⁾ reporta una disminución significativa de la DMO radial en niñas mas no en niños a una dosis promedio de $18.46 + 5.54\text{mg/kg/día}$ y con una duración de 1.8 ± 0.68 años reportando también incremento significativo de la FA con $512.7 \pm 195.7\text{mg/dl}$ en comparación con los controles (296.9 ± 109.3) $p < 0.05$. Cabe destacar que a pesar de las similitudes con este grupo. Las cifras de DMO son inferiores en su totalidad respecto a las de nuestra población, en parte, explicada esta diferencia por el área empleada para medición (radial) la cual es de alta variabilidad y tiene mayor riesgo de error al interpretar los resultados; la sal empleada en sus pacientes fue el valproato de sodio por lo que no sabemos lo comparable que estos resultados puedan ser si nosotros empleamos valproato de magnesio. Babayigit ⁽¹⁷⁾ reporta un grupo de características similares con 30 pacientes que usan valproato en un rango de 15 a 40 mg/kg/día sin especificar el promedio de la dosis dentro de este rango; demuestra también incrementos en la FA hasta de 721.5mg/dl a diferencia del grupo control con máximo de 583mg/dl pero no estratifica los valores normales de referencia por grupos de edad y sus cifras máximas en controles parecen estar también fuera de rango por lo que tales alteraciones no pueden atribuirse por completo al uso de valproato; diferimos también en el rango y promedio de edad pues nuestra media es de 7.12 ± 3.48 años mientras que el autor mencionado incluye pacientes de hasta 18 años con promedio de 12.4 ± 3.93 años lo cual puede aparentar diferencias con nuestro grupo si no consideramos el efecto desconocido que la pubertad tenga con respecto a la mineralización ósea asociada al uso de antiepilépticos como el valproato. La DMO lumbar reportada por tal autor es alta tanto en casos como en controles con respecto a la de nuestra población; además se reportan tiempos de tratamiento con un promedio mayor al nuestro. Lo anterior permite vislumbrar que el tiempo de tratamiento mayor a 2 años puede generar cambios que debemos

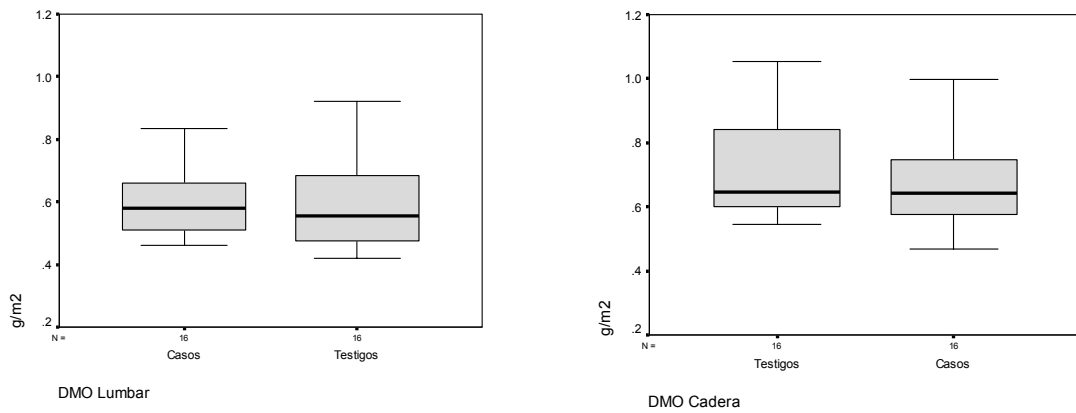
documentar con un seguimiento mayor y mediciones consecutivas en la población que estudiamos. La FA debe medirse estratificándose por edad y verificando si existe asociación con la duración del tratamiento no demostrable en nuestro grupo con promedio de 2.4 ± 1.99 años. Requerimos completar el tamaño muestral calculado para poder hacer inferencias contundentes a cerca del efecto del uso prolongado de valproato en la DMO de cadera y región lumbar de nuestros pacientes pues por el momento no se ha encontrado alteración que justifique el uso de suplementos minerales o de vitamina D.

En este estudio demostramos preliminarmente que la DMO tanto en cadera como en región lumbar tiene un comportamiento normal en pacientes con tratamiento a base de valproato a dosis entre 16 y 28.5mg/k/día y con una duración promedio de 2 años. No podemos ser concluyentes con respecto a dosis mayores o tratamientos más prolongados pues no tenemos datos suficientes en este momento del estudio.

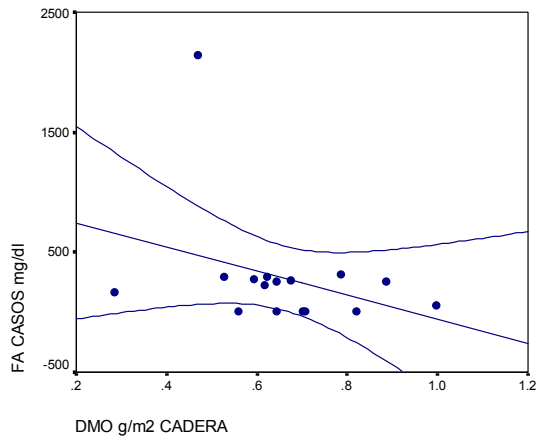
GRAFICA 1. Porcentiles de normalidad del IMC en niñas y niños
Distribución de casos y testigos.



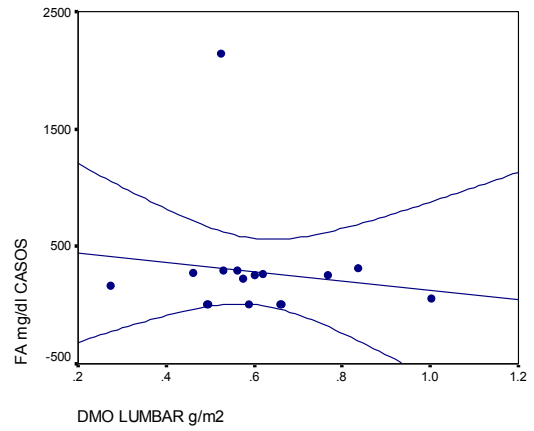
GRAFICA 2. Comparación de la DMO entre casos y testigos en región lumbar y cadera



GRAFICA 3. Coeficientes de correlación entre las cifras de FA y DMO de los pacientes.



r -0.4



r -0.2

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

ESTUDIO DE DMO EN PACIENTES CON EPILEPSIA

FICHA DE IDENTIFICACION

NUM:

Nombre:
Fecha Nac.
Teléfono
Dx. actual
Año de Dx.

DATOS SOBRE DX Y TX:

Anti-epiléptico que recibe:
Dosis ponderal:
Tiempo de indicado:
Ultimo nivel sérico:
Otros Tx:
Otros Dx:

ESTADO GENERAL:

Peso: _____Kg. Talla: _____m PC: _____cm. SC: _____m²
IMC: _____kg/m²

Ca

P:

FA:

Ingesta diaria promedio de Ca: _____ g/día

DMO: L1-L4:
Cadera:

Recuento calórico.

ESTUDIO DE DMO EN PACIENTES CON EPILEPSIA

Nombre: _____

Fecha: _____

Favor de anotar en la tabla siguiente los alimentos y bebidas ingeridos por su hijo o hija en un día cotidiano completo.

En caso de alimentos sólidos: Anote cuantas porciones (platos, cucharadas)

En caso de alimentos bebibles: Anote cuantas tazas o vasos

Utilice solo las dos primeras columnas.

<u>Alimento o bebida</u>	<u>Cantidad en 24h</u>	<u>Equivalente en g Ca</u>

Ingesta diaria recomendada de Ca y tablas equivalentes de alimentos ^(11,12)

Grupo de edad	Ingesta óptima diaria de Ca en mg
Lactantes 1 a 6 meses 7 a 12 meses	400 600
Niños 1 a 5 años 6 a 10 años	800 800 a 1200
Adolescentes y jóvenes 11 a 24 años	1200 a 1500

Valores de referencia de de Ca, P, FA. Por grupo etario. ⁽²¹⁾

	Conventional Units	SI Units
CALCIUM (TOTAL)		
Preterm	6.2–11 mg/dL	1.6–2.8 mmol/L
Full term <10 days	7.6–10.4 mg/dL	1.9–2.6 mmol/L
10 days–24 mo	9.0–11.0 mg/dL	2.3–2.8 mmol/L
2–12 yr	8.8–10.8 mg/dL	2.2–2.7 mmol/L
Adult	8.6–10 mg/dL	2.2–2.5 mmol/L
CALCIUM (IONIZED)		
Newborn <36 hr	4.20–5.48 mg/dL	1.05–1.37 mmol/L
Newborn 36–84 hr	4.40–5.68 mg/dL	1.10–1.42 mmol/L
1–18 yr	4.80–5.52 mg/dL	1.20–1.38 mmol/L
Adult	4.64–5.28 mg/dL	1.16–1.32 mmol/L
ALKALINE PHOSPHATASE		
(Major sources: liver, bone, intestinal mucosa, placenta, and kidney)		
Infant	150–420 U/L	150–420 U/L
2–10 yr	100–320 U/L	100–320 U/L
Adolescent males	100–390 U/L	100–390 U/L
Adolescent females	100–320 U/L	100–320 U/L
Adult	30–120 U/L	30–120 U/L
PHOSPHORUS		
Newborn	4.5–9.0 mg/dL	1.45–2.91 mmol/L
10 days–24 mo	4.5–6.7 mg/dL	1.45–2.16 mmol/L
24 mo–12 yr	4.5–5.5 mg/dL	1.45–1.78 mmol/L
>12 yr	2.7–4.5 mg/dL	0.87–1.45 mmol/L

Carta de consentimiento informado.

A quien corresponda:

Por este medio, quien suscribe
_____. padre, madre o tutor del (la)
paciente _____.

Autoriza su participación en el proyecto de investigación titulado **“Efecto Del Tratamiento Prolongado Con Carbamazepina O Valproato De Magnesio En La Densidad Mineral Ósea De Pacientes Pediátricos Con Epilepsia En Un Hospital De 3er Nivel”** desarrollado en el Departamento de Neurología pediátrica del CMN 20 de Noviembre ISSSTE. Ya se me han explicado los riesgos inherentes a la realización de la venopunción para obtención de 5ml de sangre y de la mínima radiación a la que mi hijo(a) será sometido durante la realización de la densitometría.

Firma del Padre, Madre o tutor.: _____:

Testigo 1. Dr. Andrey Arturo Flores Pulido. _____

Testigo 2. _____.

México D. F. ____ de _____ de 2007.

C.c.p Expediente clínico

BIBLIOGRAFIA:

1. Arzimanoglou A.: Aicardi's Epilepsy in Children. USA. Ed. Lippincot Williams & Wilkins, 3a ed. 2004. pp 1-6 Cap I.
2. Rubio D. Actualidades en Epilepsia. Programa prioritario de epilepsia. México 2006. www.epilepsiamexico.gob.mx.
3. Kwan P, Sills GJ, Brodie MJ. The Mechanisms Of Action Of Commonly Used Antiepileptic Drugs. *Pharmacol Ther.* 2001; 90: 21-34.
4. Perucca E. An Introduction to Antiepileptic Drugs. *Epilepsia.* 2005; 46(Suppl 4): S31-7.
5. Johannessen CU. Mechanisms of action of valproate: a commentator. *Neurochem Int.* 2000; 37: 103-10.
6. Cons M.: Densitometría ósea. En Reza A. Mendoza V. Enfermedades del metabolismo óseo y mineral. México. Ed. Prado, 1a ed. 2006. pp:117-170. Cap 10.
7. Horlick M, Wang J. Prediction Models for Evaluation of Total-Body Bone Mass With Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Among Children and Adolescents. *Pediatrics.* 2004;114:e337-e345
8. Gulden K, Taner E. Effect Of Antiepileptic Drugs On Bone Mineral Density In Children Between Ages 6 And 12 Years. *Clinical Pediatrics.* Feb 1999;38(2):93-98
9. Molgaard C, Thomsen B. Whole Body Bone Mineral Content In Healthy Children And Adolescents. *Arch Dis Child.* 1997;76:9-15
10. De Bar, Rittenbaugh. Bone Mineral Acquisition in Healty Asian, Hispanic, Black and Caucasian Youth: a longitudinal Study. *Arch pediatr adolesc med.* 2006;16:1269-76.
11. The Nacional Institute of Health [NIH Consensus Conference] Optimal Calcium Intake. *JAMA.* Dec 1994;272(24):1942-1948.
12. Tablas de valor nutritivo de los alimentos de mayor consumo en Latinoamérica. En Sistema mexicano de alimentos equivalentes. Sistema de alimentos equivalentes. INNSZ e Instituto Nacional de Cardiología. México 1996.
13. Seth R, Wesolowski C. Effect of carbamazepine and valproic acid on bone mineral density. *J Pediatr* 1995;127(2):256-262.
14. Andress DL, Ozuna J, Trischwell. Antiepileptic drug induced bone loss in young male patients who have seizures. *Arch Neurol* 2002;59:781-786

15. Farhat G, Yamout B. Effect of antiepileptic drugs on bone density in ambulatory patients. *Neurology* 2002;58:1348-53
16. Ecevit C, Aydogan A. Effect of carbamazepine and valproate on bone mineral density. *Pediatr neurol.* 2004;31(4):279-82
17. Babayigit A, Dirik E, Bober E. Adverse effects of antiepileptic drugs on bone mineral density. *Pediatr neurol.* 2006;35(3):177-181
18. Valmadrid C, Voorhees C, Litt B, Schneyer C. Practice patterns of neurologists regarding bone and mineral effects of antiepileptic drug therapy. *Arch Neurol.* 2001;58(9):1369-74
19. Guo C, Ronen G, Atkinson S. Long-term valproate and lamotrigine treatment may be a marker for reduced Growth and bone mass in children with epilepsy. *Epilepsia.* 2001;42(9):1141-47
20. Instructivo Beckman Coulter CX-4CE/CX-DELTA. Beckman Instruments Inc. Agentes diagnósticos para uso in vitro: ALP, PO4 y Ca. Alemania 1995.
21. Siberry G, Iannone R. Blood Chemistries and body fluids. En Siberry G. The Harriet Lane Handbook. Ed Mosby 15th ed. pp:119-126. Cap 6.