



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIONES MÉDICAS**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE
LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

CENTRO MEDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE” I.S.S.S.T.E.

**TESIS QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN:
NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA**

**“Impacto del tratamiento mayor a 6 meses con valproato en la densidad mineral ósea y
funcionamiento tiroideo en niños eutróficos con epilepsia”**

TESISTA:

GUILLERMO VARGAS LÓPEZ

ASESOR:

DRA. ELSA SOLORZANO GÓMEZ



MÉXICO, D.F. ENERO 2015

NÚMERO DE REGISTRO: 010.2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

APROBACIÓN DE TESIS

DRA. AURA ARGENTINA ERAZO VALLE SOLIS
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANANZA E INVESTIGACIÓN
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

DR. JUVENAL GUTIERREZ MOCTEZUMA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

DRA. ELSA SOLORZANO GOMEZ
DIRECTOR Y ASESOR DE TESIS

DR. GUILLERMO VARGAS LÓPEZ
AUTOR DE TESIS

INDICE

1. RESUMEN	4
2. ANTECEDENTES	5
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
4. JUSTIFICACIÓN	14
5. HIPÓTESIS	14
6. OBJETIVOS	15
6.1 Objetivo general	15
6.2 Objetivos específicos.....	15
7. MATERIAL Y MÉTODOS	16
7.1. Diseño	16
7.2. Definición del universo	16
7.3. Tamaño de la muestra	16
7.4. Criterios de inclusión para controles.....	16
7.5. Criterios de inclusión para casos	16
7.6. Criterios de exclusión.....	16
7.7. Criterios de eliminación	17
7.8 Análisis estadístico.....	17
8. RESULTADOS	18
8.1 Caracterización de la población de estudio	18
8.2 Caracterización particular del grupo de casos	22
8.3 Resultados de las variables de estudio: hormonas tiroideas.....	23
8.4 Resultados de las variables de estudio: densitometría ósea (DMO).....	24
9. DISCUSIÓN	29
10. CONCLUSIONES	32
11. ANEXOS	33
Anexo 1. Hoja de recolección de datos	33
Anexo 2. Hoja de recolección de alimentos en 24 hrs	35
Anexo 3. Valores de bioquímicos	36
12. BIBLIOGRAFIA	38

1. RESUMEN

Antecedentes: Alrededor del 80% de los niños con epilepsia se manejan y responden con monoterapia. Dentro de los antiepilépticos de primera elección está el valproato por su amplia cobertura en varios tipos de epilepsias. Entre varios de los eventos adversos del valproato se encuentran tanto la disminución de la densidad mineral ósea como las alteraciones en el funcionamiento tiroideo. Se sabe que los pacientes que utilizan valproato tienen un 10% de disminución de su DMO. En sujetos adultos, la frecuencia de fracturas debidas a osteoporosis por el uso prolongado de antiepilépticos es seis veces mayor. Por otro lado, la disfunción tiroidea en la infancia ocasiona anomalías que afectan el crecimiento y desarrollo. La desaceleración del crecimiento lineal es el síntoma predominante en estos grupos así como otras alteraciones tales como: hipoacusia, inatención, hiperactividad, alteraciones emocionales, disminución del cociente intelectual (CI) y problemas de aprendizaje. Con respecto al tratamiento con valproato en monoterapia, algunos autores han reportado niveles séricos elevados de hormonas tiroideas; otros demuestran que estos niveles bajan durante el manejo y otros más reportan que no hay efectos significativos sobre la función tiroidea.

Objetivo: Determinar el efecto sobre la densidad mineral ósea y el funcionamiento tiroideo tras el uso prolongado (más de 6 meses) de valproato como monoterapia en niños eutróficos con epilepsia.

Material y métodos: Estudio descriptivo, observacional, transversal, prolectivo, que compara a niños con epilepsia bajo monoterapia con valproato durante al menos 6 meses atendidos en el servicio de neurología pediátrica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE con niños sanos pareados por edad y sexo. Se determinaron niveles séricos de hormonas tiroideas (TSH, T4, T3, fT4, fT3) y la DMO del caso y su control evaluándose en columna lumbar y fémur proximal. El análisis estadístico se realizó en tres fases: Fase I análisis descriptivo e inferencial univariado, Fase II análisis inferencial bivariado y Fase III modelo predictivo por medio de una regresión lineal múltiple.

Resultados: Se recolectaron un total de 45 sujetos caso que fueron pareados con 45 controles con un total de 29 mujeres (64.4%) y media de edad de 8.2 años (+/- 4.28 años). Se realizó una prueba t de student de muestras relacionadas donde la variable IMC muestra medias iguales entre ambos grupos, no así ni peso ni talla pero al ser grupos pareados edad y sexo, se consideraron ambos grupos como comparables. La DMO de Cadera en los casos con respecto a los controles (0.2850 vs 0.4710) al igual que en DMO Lumbar en los casos con respecto a los controles (0.2740 vs 0.3760). Se encontró diferencia significativa de la media entre la DMO de Cadera para los casos y controles con una significancia estadística de 0.005, no así para DMO Lumbar. En el análisis multivariado para DMO de Cadera mostró una relación positiva entre la talla y el IMC (valor p de 0.001 para ambas). En el segundo modelo para DMO Lumbar se reportó una relación positiva entre el incremento de talla e IMC (valor p= 0.001 y 0.019). Con respecto a los hallazgos de hormonas tiroideas, solo se lograron recabar los resultados de 15 casos y dentro de estos no se encontró alguna alteración específica.

Conclusiones: El presente estudio no muestra una asociación entre el tiempo de ingesta de valproato o la dosis del mismo con la densidad mineral ósea. Hay una asociación positiva con la talla y el índice de masa corporal. Las limitantes del estudio son el tamaño de muestra y el diseño transversal del mismo. Es importante determinar la presencia y severidad tanto de las alteraciones en el metabolismo óseo como en el perfil tiroideo por la necesidad de su diagnóstico y tratamiento oportuno para evitar las posibles secuelas en la salud ósea y función cognitiva del paciente epiléptico bajo tratamiento con valproato.

Palabras clave: VALPROATO, DENSIDAD MINERAL OSEA, FUNCIONAMIENTO TIROIDEO

2. ANTECEDENTES

La epilepsia es una afección crónica de etiología diversa caracterizada por crisis recurrentes debidas a descargas excesivas, paroxísticas e hipersincrónicas que surgen de las neuronas ⁽¹⁾. La nueva propuesta de definición de epilepsia por la ILAE es: “enfermedad del encéfalo que se caracteriza por un predisposición continua a generar crisis epilépticas y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de esta condición” ⁽²⁾.

Las crisis epilépticas afectan al 1 – 2 % de la población y al 4% de los niños en los países en vías de desarrollo. Se observa una alta incidencia en niños menores de 1 año de edad (100 a 233 por 100,000), con un pico en las primeras semanas de vida. Posteriormente, esto disminuye en la infancia temprana a alrededor de 60/100,000, con una meseta en la adolescencia y edad adulta de alrededor de 30 – 40 /100,000 y se eleva nuevamente en la gente mayor a 100 – 170/100,00 después de los 65 años de edad ⁽³⁾. En México, tiene una elevada prevalencia calculada en 3 a 4 x 1000 habitantes y 57 por cada 1000 habitantes, de los cuales el 76% inician en la edad pediátrica. En México existen más de un millón de individuos afectados ⁽⁴⁾.

Alrededor del 80% de los niños con epilepsia se manejan y responden a monoterapia ⁽¹⁾. Dentro de las drogas de primera elección por su espectro en varios tipos de epilepsias de la infancia está el valproato ⁽⁵⁾. El valproato es una droga antiepiléptica (DAE) de amplio espectro, que fue sintetizado desde 1882 por Burton, desde 1978 fue aprobado y utilizado como tratamiento de la epilepsia ⁽⁶⁾, es un ácido de cadena corta (N-dipropilacetico), unido a un ácido graso con un peso molecular de 114.21 que lo hace químicamente diferente a todos los antiepilépticos conocidos hasta el momento, su mecanismo de acción es múltiple actuando en canales de sodio voltaje dependientes, incrementa los niveles de ácido-gama-amino-butírico (GABA), facilita la acción de la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD) enzima responsable de la síntesis del GABA, otro efecto atribuible es un efecto inhibitorio de la GAT-1 del GABA lo que se confiere también acción anticonvulsiva ⁽⁷⁾. A concentraciones elevadas el valproato inhibe la GABA transaminasa en el encéfalo lo que incrementa las concentraciones de GABA por el bloqueo de la conversión de GABA semialdehído succínico ⁽⁸⁾. Se ha demostrado además que ejerce un efecto sobre los canales de potasio lo que ayuda a la hiperpolarización de la membrana neuronal ⁽⁹⁾; dentro de los efectos indeseables del valproato se encuentran: temblor, náusea, vómito, anorexia, ganancia de peso, falla hepática, pancreatitis hemorrágica, trombocitopenia, neutropenia, irregularidades en el ciclo menstrual, alopecia, disminución de la densidad mineral ósea y alteraciones en el funcionamiento tiroideo medido por los niveles de hormonas tiroideas, estos últimos efectos indeseables son muy importantes a considerar en las etapas pediátricas por el impacto potencial que tienen sobre el crecimiento y desarrollo ^(7, 8, 9).

La densitometría ósea (DMO) o absorciometría de energía dual de rayos X se define como la medición de densidad de la masa ósea en 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, representa una prueba común para la evaluación de la mineralización 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) ^(10, 11, 12). La osteoporosis está definida por la Organización Mundial de la Salud como una enfermedad esquelética caracterizada por una masa ósea baja y deterioro del tejido óseo con un consecuente incremento en la fragilidad del hueso y susceptibilidad a fracturas ⁽¹⁰⁾. La disminución de la densidad mineral ósea no se detecta por la radiología convencional a menos que sea mayor al 30%, en tanto que la densitometría es capaz de detectar disminuciones del 10 al 30% en la densidad mineral ósea ^(12, 13, 14).

La determinación de DMO resulta del cociente entre el contenido mineral óseo (CMO) y el área ósea (AO), se expresa en gramos por metro cuadrado (g/m^2) y es posible graficarlo de acuerdo a desviaciones estándar (D.E.). El problema en la población pediátrica es que no existen tablas de normalidad por lo que los estudios generalmente se realizan comparativos con controles sanos pareados por edad, género y etnia ^(13, 15, 16). Se denomina osteopenia cuando el resultado de la DMO se encuentra entre 1 y 2.5 D.E. por debajo de la media y osteoporosis cuando existen más de 2.5 D.E. por debajo de la media ^(12, 13, 15, 16). Los sitios de medición son específicos tanto en niños como en adultos siendo los lugares habituales la columna lumbar (L1 a L4) y la cadera (cabeza femoral, trocánter y espacio intertrocantereo), en varias poblaciones pediátricas se ha sugerido que debe evaluarse el contenido mineral óseo en su totalidad más que por sitio específico para evitar sesgos de interpretación, sin embargo, hasta el momento no se cuenta con el software apropiado para ello por lo que sigue utilizándose la técnica estándar ^(12, 13, 14, 15).

Kalkwarf y cols.⁽¹²⁾ realizaron un estudio multicéntrico donde participaron 5 estados que incluyeron niños sanos con peso y talla en relación a su edad, con edades entre los 6 y 15 años, el total de niños estudiados fue de 1554, siendo 761 niños y 793 niñas. Se midió la DMO por DXA en columna lumbar, cadera total, cabeza femoral y un tercio del radio. El propósito fue establecer curvas de referencia de DMO por grupo de edad, sexo y raza, obteniendo tablas con percentiles de la 3 a la 97 donde se establecen parámetros que pueden considerarse “normales” para esa edad, el Z-score se calculó para representar las D.E. de la DMO que puede ser de utilidad para quienes estudiamos DMO en edad pediátrica. Dicho estudio es útil en este caso, a pesar de la diferencia entre las condiciones socioeconómicas, alimenticias y genéticas de los países de primer mundo en relación a nuestro tipo de población.

La atención integral del paciente pediátrico con epilepsia obliga a considerar aspectos de seguridad y eficacia de las DAE utilizadas; desde hace 40 años en 1968 se hizo la primera descripción de los efectos negativos sobre la mineralización ósea de la Fenitoína (FT), Fenobarbital (FB), Primidona y Carbamazepina (CBZ), sin embargo, los reportes con valproato son escasos ^(17, 21- 28). Este aspecto cobra particular importancia en niños por dos factores, uno debido a que se encuentran en crecimiento y el otro por la predisposición a fracturas patológicas en la edad adulta. Dichas fracturas son aquellas que se presentan de forma espontánea ante un trauma de poca importancia o sin este, o aquellas que se presentan ante una enfermedad que predisponga al hueso a fracturarse con facilidad ^(12, 15-17).

Las alteraciones en la mineralización ósea secundarias al uso de DAE no se detectan clínicamente y generalmente se expresan de forma tardía con hipocalcemia, elevación de los niveles de fosfatasa alcalina (FA), niveles elevados de hormona paratiroidea (PTH) y disminución de la DMO con evidencia histológica de osteomalacia que produce osteopenia y/o osteoporosis ⁽⁹⁾.

La fisiopatología de estos mecanismos no está completamente clara, el hueso es un tejido dinámico y complejo que responde a fuerzas tanto externas como internas. De acuerdo al peso corporal, ejercicio y homeostasis del calcio se puede alterar su arquitectura externa, estos cambios son complejos e involucran la dinámica de los osteoclastos y los osteoblastos, vitamina D, calcio y fósforo. El hueso trabecular comprende cerca del 20% en todos los huesos y es metabólicamente más activo por su gran superficie de área, las regiones ricas en hueso trabecular son las caderas y la columna siendo estas por ende las más susceptibles a fracturas ^(15,17). La osteomalacia se ha documentado entre el 10 al 30% de los pacientes epilépticos tratados por largos periodos por más de 2 años con fármacos antiepilépticos demostrando el incremento de las fracturas es de seis veces más en estos pacientes que en el grupo control ⁽²¹⁻²⁸⁾. Esto se ve principalmente en aquellos pacientes que utilizan antiepilépticos denominados inductores enzimáticos, ya que la inducción del sistema de la enzima CYP₄₅₀ inhibe la actividad de la hidroxilasa mitocondrial de la 24-hidroxivitamina D (24-HOVD) disminuyendo su concentración sérica resultando en un incremento en el aclaramiento de la vitamina D condicionando

un hiperparatiroidismo secundario y por consecuencia un incremento en los cambios óseos, con disminución de la densidad mineral ósea. Además, produce un bloqueo directo en el lumen intestinal para la absorción de calcio y un trastorno del metabolismo de la vitamina K que inactiva a la proteína osteocalcina (OC) que es un elemento de resorción ósea que se incrementa proporcionalmente con la fosfatasa alcalina en algunos de los pacientes estudiados. Las DAE que no son inductoras enzimáticas también se ha encontrado causan osteopenia. Se sabe que los pacientes que utilizan valproato tienen un 10% de disminución de la DMO comparado con sus controles. El efecto del valproato se ha asociado con un Síndrome de Fanconi reversible, causando así una disfunción renal tubular con incremento en la pérdida urinaria de calcio y de fósforo. Además, todo este panorama de salud ósea empeora ya que se sabe que los pacientes con epilepsia frecuentemente experimentan trauma como resultado de caídas relacionadas a las crisis ^(15, 16, 21, 25).

El estado máximo de osificación esquelética o pico de masa ósea es uno de los predictores más significativos de osteoporosis, para la población pediátrica se sabe que el 40% de la masa mineral que representa el pico máximo de velocidad de crecimiento estatural se adquiere en los cuatro años que rodean la etapa prepuberal ^(15, 16). La formación, remodelación y resorción ósea adecuadas son influidas por una ingesta dietética adecuada (factores alimenticios que influyen en el metabolismo óseo como la ingesta de calcio en mg/día, vitamina D en UI/día), ejercicio y equilibrio hormonal ^(15, 16). La ingesta diaria recomendada de calcio en la edad pediátrica depende de la edad la cual oscila desde 250 a 1500 mg/día y considerando una absorción intestinal real del 40 al 60% se pueden obtener cantidades en sangre de calcio variables por cada grupo de edad ⁽²⁰⁻²⁸⁾.

La realidad indica 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, hipoparatiroidismo, hipovitaminosis D ni hiperfosfatemia alcalina. Se infiere susceptibilidad del tejido óseo joven a reaccionar al uso de estas drogas con el incremento del recambio óseo ^(14, 20-27).

Realizando una búsqueda bibliográfica exhaustiva, se encontraron nueve estudios que evaluaron la densidad mineral ósea en niños epilépticos manejados con monoterapia con valproato y que se resumen abajo.

SERIE DE ESTUDIOS

Autor	Población	Hallazgos
Sheth R. 1995 Casos y controles	n = 27 controles n = 26 casos (6 a 20 años) n = 13 CBZ n = 13 AVP	Pacientes con epilepsia idiopática con AVP tuvieron una disminución de más del 10% de la DMO Con la CBZ no hubo cambios
Gülden K. 1999 Casos y controles	n = 57 controles n = 19 casos (6 a 12 años) n = 13 AVP n = 6 CBZ	Fosfatasa alcalina elevada en los casos. Pacientes con AVP tuvieron una reducción 8% a nivel radio-cubital
Guo C. 2001 Cohorte	n = 53 (3 a 17 años) n = 28 AVP n = 16 LMT 9 ambos (LMT y AVP)	La terapia a largo plazo con AVP y LMT particularmente en combinación asocia a talla baja y disminución DMO asociado a la disminución de la actividad física
Andress. D 2002 Cohorte	n = 81 (25 a 54 años) n = 19 AVP n = 31 CBZ n = 31 otros	EL uso prolongado (de 11 a 17 años) de CBZ 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 Cohorte	n = 71 (42 adultos, 29 niños) 62% inductores enzimáticos 38% politerapia	El nivel sérico de 25 OHVD se reportó bajo en aquellos que ingirieron las DAE inductoras enzimáticas como CBZ y FT. La DMO se reportó baja en los pacientes adultos no en los niños. No se relacionó al valproato con la disminución de la DMO.
Ecevit Ç. 2004 Casos y controles	n = 31 Controles n = 33 Casos (7 a 16 años) n = 16 AVP n = 17 CBZ	El grupo tratado con AVP presentó hipocalcemia (25%); FA elevada (6%), hipofosfatemia (50%). En los tratados con CBZ 17.6% tuvieron hipocalcemia; 35.3% de hipofosfatemia.
Babayigit A. 2006 Casos y controles	n = 30 Controles n = 68 Casos (8 a 16 años) n = 31 AVP n = 23 CBZ n = 14 OXC	No encontró diferencias significativas de Calcio fosforo, transaminasas, paratohormona o Vitamina D entre casos y controles salvo la FA elevada en los casos El grupo de casos tuvo un disminución significativa de la DMO pero fue a nivel lumbar la medición únicamente
Souverein 2006 Cohorte	n = 1018 (<20->80años) n = 164 CBZ n = 109 AVP n = 56 FBT n = 194 FT n = 1 LMT n = OTROS 75 n = 419 + 1 FAE	Se concluye que el uso la duración de los FAE incrementa el riesgo de presentar fracturas Este es mayor en las mujeres que en los hombres No hubo diferencias entre los que utilizan fármacos inductores enzimáticos que los no inductores El riesgo es mayor para las epilepsias severas por la polifarmacia Que para las moderadas por la monoterapia que utilizan.
Sheth D. 2008 Casos y controles	n = 82 Casos (6 a 18 años) n = 32 Controles (6 a 18 años)	Niños con epilepsia de más de 1 año de duración tienen disminución de DMO comparada con los controles. El incremento de la duración de la epilepsia se asocia a una disminución progresiva de la DMO

Las hormonas tiroideas son consideradas como las hormonas metabólicas clave del cuerpo, ya que tienen muchas acciones fisiológicas y modulan todas las vías metabólicas a través de alteración en el consumo de oxígeno y cambios en el metabolismo de lípidos, proteínas, carbohidratos; además, indirectamente influyen sobre la señalización endocrinológica ⁽²⁹⁾.

Se ha reportado que durante la infancia hay un crecimiento progresivo de la glándula tiroidea e incrementos de la tiroglobulina, de la producción de tiroxina y en el depósito de iodo tirosina. Durante estos periodos, las hormonas tiroideas, influyen en todos los aspectos del desarrollo normal regulando el crecimiento y desarrollo esquelético, prepuberal y metabólico. Al inicio de la adolescencia la disminución paulatina de las concentraciones séricas de tiroglobulina ocasiona también una disminución de fT4 y fT3 y esto a su vez, una disminución de las concentraciones séricas totales de T4 y T3 ^(30 y 31).

En el cerebro, las hormonas tiroideas proveen las señales de inducción para la diferenciación y maduración de diversos procesos que conducen al establecimiento de circuitos neuronales: neurogenesis, migración neuronal, diferenciación neuronal, crecimiento axonal y dendrítico, sinaptogenesis, gliogenesis, mielinización y síntesis enzimática de neurotransmisores. Con respecto a la mielinización, se ha observado que la expresión de genes que codifican proteínas específicas para esta, como la proteína básica de mielina y la glicoproteína asociada a mielina, dependen bastante de

un funcionamiento tiroideo normal. Las hormonas tiroideas se encuentran en grandes concentraciones en el cerebro, cerebelo y corteza visual y auditiva ^(32 y 33).

Además, las hormonas tiroideas han mostrado que afectan dramáticamente el desarrollo y maduración de poblaciones neuronales específicas. Así en los astrocitos se ha observado: cuentan con abundantes receptores para hormonas tiroideas, su transporte de glucosa y expresión de proteínas dependen en gran medida de los niveles de hormonas tiroideas ⁽³⁴⁾.

Existe una asociación importante entre hormonas tiroideas, acetilcolina y función colinérgica. Investigaciones en ratas parecen apoyar que las hormonas tiroideas regulan el desarrollo de las terminaciones colinérgicas en áreas telencefálicas (núcleo basal de Meynert) con la formación del hipocampo durante el periodo perinatal y además son las responsables de mantenimiento de la función colinérgica. Esto sugiere un rol importante en la formación y mantenimiento de la función cognitiva, principalmente en la integración de información espacial y contextual, reconocimiento de objetos, así como en el estado conductual ^(35 y 36).

La disfunción tiroidea en la infancia y la niñez resultan en las anormalidades que afectan el crecimiento y desarrollo. La desaceleración del crecimiento lineal es el síntoma predominante de disfunción tiroidea en estos grupos. Sin embargo otras manifestaciones clínicas tales pueden reflejar disfunción tiroidea como deterioro del crecimiento y maduración, sobrepeso o pérdida de peso, constipación o diarrea, bradicardia o taquicardia, piel seca, hipoacusia, inatención, hiperactividad, alteraciones emocionales, disminución del cociente intelectual (CI) y problemas de aprendizaje ^(31, 37).

En modelos experimentales, parece que el efecto de esta disfunción tiroidea (hipotiroidismo) depende del periodo de instalación y tiempo de duración en el cual ha ocurrido, pero aun en una leve disfunción durante el desarrollo del cerebro, en los modelos de experimentación en rata han mostrado defectos neurológicos irreversibles ⁽³⁸⁾.

Se ha visto que aquellos niños expuestos en el periodo perinatal a hipotiroxemia materna presentan durante la infancia, coeficientes intelectuales bajos, sutiles déficits en cognición, memoria, habilidades visuo-espaciales así como deterioro en la función motora y mental. Si esta deficiencia de hormonas tiroideas se establece en el nacimiento, las habilidades primordialmente afectadas son afectadas el lenguaje y la memoria, la falta de corrección a tiempo de este problema conducirá a deficiencia mental y cretinismo.

En el niño y en el adulto, la disminución de los niveles de hormonas tiroideas se ha visto asociado con alteraciones neurológicas principalmente: disfunción cognitiva (confusión, alucinaciones o conducta psicótica), ataxia cerebelosa, pérdida del ritmo alfa en el EEG y problemas de aprendizaje y memoria. En el anciano se ha observado una relación del 38% con demencia frontotemporal y 36% de casos de demencia no especificados con anormalidades tiroideas ^(35 y 36).

Durante el periodo perinatal, la ausencia de hormonas tiroideas parece retardar el tiempo eventos críticos morfológicos o productos génicos, resultando esto en una desorganización de la comunicación intercelular. Estas afecciones secundarias a hipotiroidismo se deben en periodo perinatal a una disminución de la conectividad sináptica, disminución de la expresión de proteínas y genes que favorecen la mielinización y alteraciones a nivel de los neurotransmisores; además, la disminución en el número y distribución de espinas dendríticas de la corteza auditiva y células piramidales de la corteza visual parecen correlacionar con los déficits auditivo y visual que presentan los pacientes. En el niño y en el adulto el efecto negativo del hipotiroidismo sobre la cognición se ha visto asociado con cambios bioquímicos y biofísicos en el hipocampo, ya que las células piramidales de la región CA1, muestran alteración en la densidad de sus espinas dendríticas ⁽³⁵⁾.

Algunos estudios han evaluado el estado de la función tiroidea en pacientes con epilepsia, los cuales han sugerido que no hay alguna alteración relacionada directamente con la epilepsia, pero que puede haber alguna alteración en los estudios de función tiroidea asociados con algunos antiepilépticos ⁽³⁹⁾.

La interacción entre hormonas tiroideas y DAEs ha sido investigada en los últimos años se ha enfocado principalmente en el funcionamiento tiroideo. En 1961, Oppenheim y cols, fueron los primeros en reportar cambios en los niveles séricos de hormonas tiroideas en pacientes epilépticos manejados con fenitoina quienes tenían una depresión de las proteínas séricas unidas a yodo ⁽⁴⁰⁾. Desde entonces, las interacciones entre DAEs y hormonas tiroideas han sido extensamente investigadas.

Las DAEs con actividad inducida por enzimas y marcada unión a proteínas, tales como Fenitoina (DFH) y Carbamazepina (CBZ), causan típicamente una reducción en los niveles de tiroxina (T4), tiroxina libre (fT4) y globulina unida a tiroxina (TGB) y no afectan los niveles de TSH. Los efectos de las DAEs con actividad inducida por enzimas pero con poca unión a proteínas, tales como fenobarbital (PB) son típicamente similares a aquellos como DFH y CBZ, aunque en menor magnitud ⁽⁴¹⁾.

Pero con respecto a valproato, muestra unión a proteínas pero poca actividad inducida por enzimas, han sido inconsistentes y controversiales. Algunos han reportado alteraciones de la función tiroidea (particularmente fT4 baja) entre los pacientes con epilepsia durante el tratamiento en monoterapia: niveles séricos elevados de hormonas tiroideas y TSH. Otros estudios muestran que las hormonas tiroideas y las concentraciones de TSH en un grupo de hombres bajo manejo con valproato fueron normales y al parecer no hubo efectos significativos sobre la función tiroidea. Otros estudios documentan que estos cambios fueron reversibles después de discontinuar el valproato y nunca fueron asociados con disfunción tiroidea franca ⁽⁴⁰⁾.

Eiris-Punal J y cols realizaron un estudio de cohorte transversal donde se reclutó un grupo de 141 niños con epilepsia y fueron divididos en tres grupos acorde con el medicamento recibido: CBZ (Carbamazepina) 61 pacientes, VPA (Valproato) 51 pacientes y PB (fenobarbital) 29 pacientes con niveles séricos del antiepiléptico dentro de o ligeramente por debajo del rango terapéutico y un grupo control de 148 niños sanos (73 niños y 75 niñas) con una media de edad y rangos de edad similares al grupo caso (media de 10.6 años; rango, 5 -15 años) además, todos niños de la misma región de Galicia. Se determinó a través de muestra de sangre: TSH (hormona estimulante de la tiroides), T3 (triiodotironina), T4 (tetraiodotironina) y fT4 (tetraiodotironina libre) así como las concentraciones séricas de CBZ, PB y VPA. La comparación de grupos se realizó con la prueba de Mann-Whitney o T de Student según el caso. En los resultados de este estudio, se encontró que 26% de los pacientes manejados con monoterapia con VPA mostraron un hipotiroidismo subclínico, siendo grado I en 9 pacientes, grado II en 2 pacientes y grado III en 1 paciente. La relación causal entre VPA e incremento de los niveles de TSH quedó claramente demostrada tras la recuperación de los niveles de normalidad de TSH tras el cambio de VPA por ESM (etosuxamida) en un caso ⁽⁴¹⁾.

De la misma manera, en un estudio de Castro-Gago M y cols, con similar metodología, encontraron que un 25% de los pacientes reclutados que estaban siendo manejados bajo monoterapia con valproato, mostraron valores de TSH en rangos de hipotiroidismo subclínico, comparado con solo 3.6% del grupo control. En este estudio solo 5 pacientes mostraron un grado I de hipotiroidismo subclínico mientras 3 un grado II de hipotiroidismo subclínico ⁽⁴²⁾.

El hipotiroidismo subclínicos, es definido por niveles de T4 libre (fT4) y total o T3 libre (fT3) normales y una ligera elevación de TSH (típicamente de 5 a 10 mU/L), en la población pediátrica, su prevalencia es ligeramente menor al 2%, aunque no existen estudios epidemiológicos adecuados en la población infantil y adolescente. Algunos estudios indican que es poco común la progresión del

hipotiroidismo subclínico a un hipotiroidismo franco y que, con el paso de los años, estos niveles de TSH usualmente se normalizan o persisten, pero no se incrementan ⁽⁴³⁾.

Los niveles altos de TSH sérica basal observados en pacientes con monoterapia con VPA puede deberse a las propiedades Gabaérgicas del VPA, debido a que la inhibición GABA libera somatostatina y la inhibición de somatostatina secreción de TSH. Otro mecanismo propuesto es aquel que está asociado con deficiencias de zinc y selenio que pudieran contribuir a este hipotiroidismo subclínico visto en las pacientes que reciben valproato ^(44 y 45).

El diagnóstico de hipotiroidismo subclínico se determina principalmente mediante una evaluación de laboratorio, debido a que se ha visto que la mayoría de los pacientes muestran pocos o ningún signo o síntoma de disfunción tiroidea. Muchos estudios sugieren que algunos pacientes tienen manifestaciones clínicas, bioquímicas o funcionales de falla tiroidea leve que son más frecuentes que en los controles acorde a edad. Los signos más comunes son bocio, con un prevalencia mayor que la observada en la población general. Otras anomalías asociadas en la población pediátrica son ganancia de peso, incremento de los niveles de colesterol, disminución en la velocidad de crecimiento, anemia, somnolencia, debilidad y deterioro en el desarrollo cognitivo y psicomotor ⁽⁴⁶⁾.

En algunos estudios (Cooper et al) los pacientes con hipotiroidismo subclínico mostraron una alta prevalencia de síntomas para hipotiroidismo que aquellos controles pareados acorde a edad. Otro estudio (Kong et al) mostro que en mujeres con diagnóstico de hipotiroidismo los síntomas son fatiga (83%), ganancia de peso (80%) y ansiedad (50%). Una pequeña cantidad de estudios han demostrado alteraciones en la memoria, principalmente memoria de trabajo, demostrado esto último tras la realización de resonancia magnética funcional en pacientes hipotiroideos subclínicos y controles.

De la misma manera, se han establecido anomalías cardíacas en pacientes con hipotiroidismo subclínico, principalmente, deterioro de la función diastólica del ventrículo derecho, esto al observarse tras estudios con ecocardiografía y resonancia magnética cardíaca una relajación miocárdica lenta y deterioro de la contracción ventricular. Así, se ha observado un riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular, principalmente enfermedad coronaria, en este tipo de pacientes inducido por una función vascular deficiente con incremento en las resistencias vasculares sistémicas y rigidez de la pared arterial, aunado al parecer, con niveles elevados de lípidos. Por desgracia, existen aún discrepancias importantes en los datos clínicos y epidemiológicos sobre riesgo cardiovascular y otras alteraciones secundarias a hipotiroidismo subclínico; esto debido, a las diferentes poblaciones estudiadas en sexo, edad, etnicidad, estilo de vida y definición de rango de TSH para definir la patología ⁽⁴⁷⁾.

Pese a estas discrepancias, y sin dejar de ser alarmantes algunos de estos resultados, Mikati et al (2007), condujeron un estudio en búsqueda de los factores de riesgo en niños manejados con monoterapia con ácido valproico, donde se reclutaron 143 pacientes, 81 masculinos (56.6%) y 62 femeninos (43.4%) con una media de edad de 8.5 +/- 6.6 años y una duración media del tratamiento con valproato de 27 meses (rango de 2 meses a 108 meses); del total de pacientes 104 pacientes (72.7%) recibieron monoterapia con valproato, 17 (11.9%) recibieron politerapia de valproato con un antiepiléptico no inductor de enzimas hepáticas y 22 (15.4%) recibieron politerapia de valproato con un antiepiléptico inductor enzimas hepáticas (total = 39 recibieron politerapia). Tras el análisis bivariado y de multivariado se identificaron 3 factores de riesgo para desarrollar hipotiroidismo subclínico: (1) edad joven, (2) co-medicamentación con antiepilépticos y (3) duración de la terapia de 6 a 24 meses. Al parecer, existe bajo riesgo para hipotiroidismo subclínico en pacientes bajo valproato por más de 2 años y se incrementa el riesgo tanto con agentes inductores de enzimas hepáticas como aquellos que no. Los pacientes con 2 o 3 factores de riesgo (edad <= 4 años,

politerapia o duración de la terapia de 6 a 24 meses) fueron los que más probablemente tenían hipotiroidismo subclínico que aquellos con solo un factor de riesgo ⁽⁴⁸⁾.

En los únicos 2 estudios prospectivos que han evaluado la función tiroidea en niños tratados con monoterapia con valproato, han mostrado:

Primero, en el estudio de Cansu et al (2006) 3% de sus pacientes mostraron niveles séricos de T4, T3 y fT3 y el 6.6% niveles séricos de fT4 por debajo de los rangos de referencia a los 6 meses; además, los niveles séricos de TSH tendieron a incrementar durante el estudio con la diferencia de alcanzar unos niveles significativos a los 6 meses

Después, Attilakos et al (2009) encontró una disminución significativa en los niveles séricos de T4 y fT4 así como un incremento también significativo en los niveles séricos de TSH en los niños epilépticos bajo manejo con monoterapia de valproato a los 6, 12 y 24 meses de iniciado el manejo. Cabe destacar que en este estudio, 84.6% de los niños con incremento anormal de la TSH a los 6 meses nuevamente incrementaron las concentraciones de TSH a los 12 y 24 meses, y 92.8% de aquellos con concentraciones elevadas de TSH a los 12 meses también incrementaron las concentraciones de TSH a los 24 meses de iniciado el manejo, sugiriendo este último hallazgo el temprano y persistente efecto de la monoterapia con valproato sobre el perfil tiroideo en los niños con epilepsia ^(49 y 50).

Estos, así como previos estudios, afirman que el valproato tiene un efecto más marcado sobre la función tiroidea de lo que se creía en general y argumentan, una monitorización de rutina de los niveles de hormona estimulante de la tiroides en niños que reciben valproato ^(40-42 y 48 - 50).

Aunque existe controversia sobre si el reemplazo con hormonas tiroideas puede restaurar completamente el aprendizaje y la memoria observado en sujetos hipotiroideos, al parecer, el tratamiento ha mostrado que mejora la cognición afectada principalmente en sujetos con hipotiroidismo subclínico ⁽⁵¹⁾.

Realizando una búsqueda bibliográfica exhaustiva, se encontraron 10 estudios que evaluaron la función tiroidea en pacientes manejados con monoterapia con valproato y que se resumen abajo.

SERIE DE ESTUDIOS

Autor	Población	Hallazgos
Connacher AA. 1987 Transversal Casos	n = 71 casos (adultos) n = 20 VPA n = 20 CBZ n = 31 DPH	Se encontraron 27 pacientes con una o más anomalías tiroideas. La T4 fue normal en los siguientes porcentajes de pacientes: 85% manejados con VPA, 40% con CBZ, 39% con DPH. La FT4 fue normal en los siguientes porcentajes de pacientes: 95% manejados con VPA, 70% con CBZ, 65% con DPH.
Eiris-Puñal J. 1999 Transversal Casos y controles	n = 148 controles n = 141 casos (5 - 15 años) n = 51 VPA n = 61 CBZ n = 29 PB n = 25 controles	Carbamazepina y Valproato inducen hipotiroidismo subclínico. Fenobarbital no induce hipotiroidismo subclínico.
Isojärvi JI. 2001 Transversal Casos y controles	n = 90 casos (masculinos 18 – 50 años) n = 21 VPA n = 40 CBZ n = 29 OXC n = 40 controles	Las concentraciones tiroideas disminuyen tras el manejo de CBZ y OXC. En los pacientes bajo manejo con VPA no hubo efectos significativos sobre la función tiroidea.
Verrotti A. 2001 Transversal Casos y controles	n = 37 casos (8.3 +/- 2.6 años) n = 14 VPA n = 16 CBZ n = 7 VPA + CBZ	Tras el manejo con CBZ puede haber hipotiroidismo subclínico y este es más evidente tras el manejo combinado de VPA y CBZ. Tras el manejo con monoterapia con VPA no hay alteración en hormonas tiroideas.
Vainionpää L. 2004 Transversal Casos y controles	n = 54 controles n = 78 casos (8 – 18 años) n = 41 VPA n = 19 CBZ n = 18 OXC	Tras el manejo con OXC y CBZ se redujeron las concentraciones séricas de hormonas tiroideas en niños con epilepsia. Tras el manejo con VPA las concentraciones de hormonas tiroideas se mantuvieron normales pero hubo un incremento significativo de niveles de TSH. Todos los cambios fueron reversibles tras la suspensión del manejo.
Cansu A. 2006 Prospectivo Casos	n = 55 casos n = 30 VPA (VPA : 10.05 +/- 4.59) n = 25 OXC (OXC : 6.49 +/- 2.2)	VPA causa alteraciones significativas en el perfil tiroideo de niños bajo monoterapia tanto en aquellos con manejo temprano como aquellos con manejo crónico.
Castro-Gago M. 2007 Transversal Casos y controles	n = 148 Controles n = 57 Casos (7 – 14 años) n = 32 VPA n = 20 CBZ n = 5 PB	Los niños tratados con CBZ y VPA de forma crónica tienen cambios significativos en las concentraciones séricas de las hormonas tiroideas. 3 meses posterior a la suspensión del manejo con CBZ y VPA los pacientes mostraron regresar a las concentraciones normales de hormonas tiroideas.
Mikati MA, 2007 Transversal Casos y controles	n = 35 Controles n = 143 Caso (8.5 +/- 6.6 años) n = 143 VPA	Los factores de riesgo para desarrollar hipotiroidismo subclínico por monoterapia con VPA son: Edad joven Co- medicamentación con AED Duración de la terapia de 6 a 24 meses
Verrotti A. 2009 Prospectivo Casos y controles	n = 32 Controles n = 32 Casos (7.2 +/- 3.1 años) n = 18 CBZ n = 14 VPA	El manejo con VPA no altera las concentraciones de hormonas tiroideas. El manejo con CBZ altera las concentraciones de hormonas tiroideas.
Attilakos A. 2009 Prospectivo Casos	n = 30 Caso (2 – 15 años) n = 30 VPA	El manejo con VPA causa alteraciones significativas en el perfil tiroideo en niños con epilepsia. Las alteraciones en las concentraciones séricas de hormonas tiroideas se presentaron tanto en aquellos con tratamiento corto como a largo plazo.

En base a lo anterior se decidió realizar un estudio transversal comparativo de niños epilépticos pareado con niños sanos para determinar el efecto del valproato en monoterapia sobre la DMO y el funcionamiento tiroideo.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Qué efecto tiene el uso prolongado (mayor de 6 meses) de monoterapia con valproato en niños epilépticos sobre la densitometría ósea (DMO) por densitometría y el funcionamiento tiroideo determinado por los niveles de hormonas tiroideas?

4. JUSTIFICACIÓN

La epilepsia es un problema de salud pública y representa 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) y las alteraciones tiroideas (hipotiroidismo subclínico) atribuibles al uso prolongado de valproato que no se detectan rutinariamente con el fin de una intervención temprana. Las posibles lesiones óseas y alteraciones endocrinas asociadas a estas condiciones podrían expresarse hasta la juventud o adultez pero pueden ser demostradas de manera temprana con la determinación de la DMO y niveles séricos de hormonas tiroideas lo cual retribuiría en la prevención de posibles patologías secundarias futuras que impactarían seriamente en morbilidad y mortalidad del paciente ya adulto.

5. HIPÓTESIS

Existe un impacto significativo en la densidad mineral ósea determinado por disminución de la masa ósea medido por densitometría al igual que una alteración franca del funcionamiento tiroideo manifestado por un hipotiroidismo subclínico en por lo menos el 20% de los pacientes con tratamiento mayor a 6 meses en monoterapia a base de valproato.

6. OBJETIVOS

6.1 Objetivo general

Determinar el efecto sobre la densitometría ósea y en el funcionamiento tiroideo asociados al uso prolongado (más de 6 meses) de monoterapia con valproato en niños eutróficos con epilepsia.

6.2 Objetivos específicos

1. Determinar la DMO mediante densitometría a los pacientes con epilepsia tratados por más de 6 meses con valproato.
2. Determinar indicadores de metabolismo óseo (calcemia, fosfatemia, magnesemia)
3. Determinar indicadores de funcionamiento tiroideo (TSH, T3,T4, fT3 y fT4)
4. Consolidar la asociación entre estas variables para dar paso al desarrollo de lineamientos de seguimiento y tratamiento de osteopenia, osteoporosis e hipotiroidismo subclínico.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

7.1. Diseño

Se trata de un estudio de descriptivo, observacional, transversal, prolectivo, que compara a niños con epilepsia bajo monoterapia con valproato durante al menos 6 meses con niños sanos pareados por edad y sexo.

7.2. Definición del universo

Pacientes pediátricos eutróficos del servicio de neurología pediátrica del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” con el apoyo del servicio de neurología pediátrica del Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos”, ambos del ISSSTE y que cuenten con el diagnóstico de epilepsia y que se encuentren bajo tratamiento con monoterapia valproato durante un tiempo mínimo de 6 meses.

7.3. Tamaño de la muestra

Se realizó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos obteniéndose un total de 45 pacientes.

7.4. Criterios de inclusión para controles

Niños de cualquier género eutróficos, sin restricciones dietéticas ni de su actividad física

7.5. Criterios de inclusión para casos

1. Pacientes entre 6 meses y 16 años de edad
 - a. Diagnóstico de epilepsia de cualquier tipo
 - b. Eutróficos
 - c. Sin restricción de actividad física
 - d. Sin déficit en la ingesta diaria de calcio y/o iodo

7.6. Criterios de exclusión

1. Tratados con politerapia antiepiléptica
2. Tratados previamente con otro antiepiléptico que no haya sido valproato
3. Tratados con monoterapia a base de valproato menos 6 meses
4. Atendido en la consulta externa de neurología pediátrica de otro hospital que no sean el Centro Médico Nacional “20 de noviembre” y Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos” del I.S.S.S.T.E.

5. No aceptar participar en el estudio mediante firma del formato de consentimiento informado por el padre, madre o tutor.

7.7. Criterios de eliminación

1. Desnutrición
2. Pacientes con epilepsia y cualquiera de las siguientes alteraciones agregadas (enfermedad renal, tiroidea, paratiroidea, celiaca, hepática, anomalías cromosómicas, osteodistrofia o cualquiera alteración de la absorción enteral de Ca y/o yodo)
3. Pacientes tratados con medicamentos que puedan afectar la absorción o metabolismo del calcio (metotrexato, terapia esteroidea prolongada, heparina y ciclosporina).
4. Pacientes tratados con medicamentos que puedan afectar el metabolismo tiroideo (sales de arsénico, sales de litio, propiltiouracilo, metimazol, carbimazol, ácido aminosalicílico, aminoglutarimida, fenilbutazona y amiodarona).
5. Consumo de suplementos que modifiquen el metabolismo mineral óseo en los últimos 3 meses (como son los suplementos vitamínicos con calcio o vitamina D o el uso de calcitriol).
6. Ingesta de hormonas tiroideas
7. Historia de problemas óseos, tiroideos y de quimioterapia.

7.8 Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó en tres fases:

Fase I: consistió en el análisis descriptivo (univariado) de las variables cualitativas y cuantitativas por medio de medidas de tendencia central y de dispersión mientras que para la parte inferencial de las variables cuantitativas para normalidad y homocedasticidad se evaluaron por medio de las pruebas de Kolmogorov-Smirnov o Shapiro Wilk y de Levene, respectivamente.

Fase II: consistió en el análisis bivariado donde se analizaron las variables cuantitativas demográficas a través de una t de student para muestras relacionadas para justificar comparabilidad entre los grupos dado el apareamiento entre los casos y controles. Las variables cuantitativas de resultados fueron de la misma manera analizadas por medio de una t de student para muestras relacionadas.

Fase III: se decidió realizar un análisis multivariado con un modelo predictivo a través de una regresión lineal múltiple.

8. RESULTADOS

8.1 Caracterización de la población de estudio

Se recolectaron un total de 45 casos (sujetos con epilepsia) atendidos tanto en la consulta externa de neurología pediátrica del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” como de la consulta externa de neurología pediátrica del Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos”, ambos del I.S.S.S.T.E; con sus respectivos 45 controles sanos pareados por edad y sexo.

El análisis univariado arrojó los siguientes resultados en las variables demográficas:

En cuanto a sexo, en ambos grupos dado que están pareados por sexo la relación mujer: hombre fue de 1.16: 0.55, con un total de 29 mujeres (64.4%) y 16 hombres (35.6%) para cada grupo (ver Ilustración 1 y Tabla 1).

Ilustración 1. Grafico circular que muestra la distribución proporcional de sujetos femeninos y masculinos en ambos grupos.

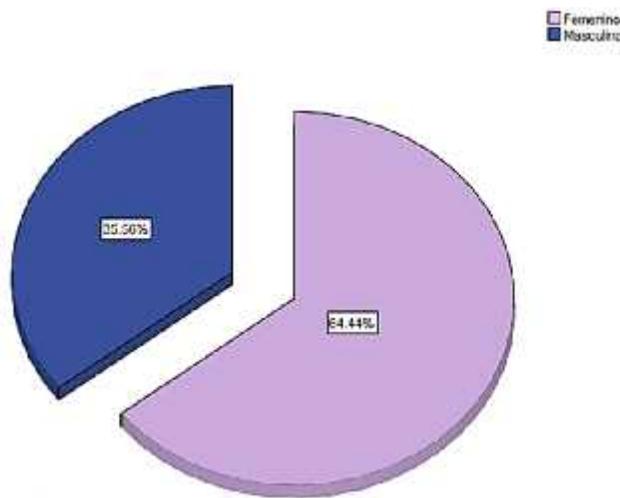


Tabla 1. Frecuencia y porcentajes de los sujetos de ambos grupos de acuerdo a su sexo.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Femenino	29	64.4	64.4	64.4
	Masculino	16	35.6	35.6	100.0
	Total	45	100.0	100.0	

Por otro lado, en el grupo de casos se encontró una edad media de 8.2 años (+/- 4.28 años), un peso de 27.4 kg (+/- 12.14 kg), una talla de 122 cm (+/- 21.4 cm) y un índice de masa corporal (IMC) de 17.8 kg•m² (+/-3.06 kg•m²) (ver Tabla 2).

Tabla 2. Estadísticos descriptivos de edad y variables antropométricas de los casos

	N	Mediana	Moda	Media	Desviación	Varianza		Coeficiente	
	estadístico								
Edad de Caso	45	1	16	8.2	4.28	116	116	-1.11F	395
Peso de Caso	45	10.5	23.0	27.367	12.1477	1119	1119	1.056	395
Talla de Caso	45	82	137	122.00	21.417	307	307	-0.93E	395
IMC de Caso	45	12.0	25.2	17.701	3.0611	272	272	-4.47	395
IMC de (según IMC)	45								

Para los controles se encontró edad: 8.2 año (+/- 4.34 años), peso: 32.1 (+/- 18.58 kg), talla: 125.1 cm (+/- 25.63 cm) e IMC: 18.69 kg•m² (+/- 4.3 kg•m²)/+/- 4.3 kg•m².

Al aplicar la prueba de Kolmogorov-Smirnov se observó normalidad solo en edad de controles, talla de caso y control e IMC para caso (ver Tabla 3).

Tabla 3. Pruebas de normalidad para la edad y las variables antropométricas de los casos y controles

Procedencia	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.*
Edad	Caso	.145	45	.935	45	.015
	Control	.120	45	.948	45	.042
Peso	Caso	.170	45	.903	45	.001
	Control	.193	45	.867	45	.000
Talla	Caso	.125	45	.966	45	.210
	Control	.098	45	.965	45	.190
IMC	Caso	.096	45	.980	45	.633
	Control	.188	45	.904	45	.001

*Significancia estadística con valor p 0.05

Esto fue corroborado visualmente al analizar de forma comparativa cada una de los gráficos Q-Q normales para cada una de las variables.

Ilustración 2. Gráficos Q-Q normales de edad.

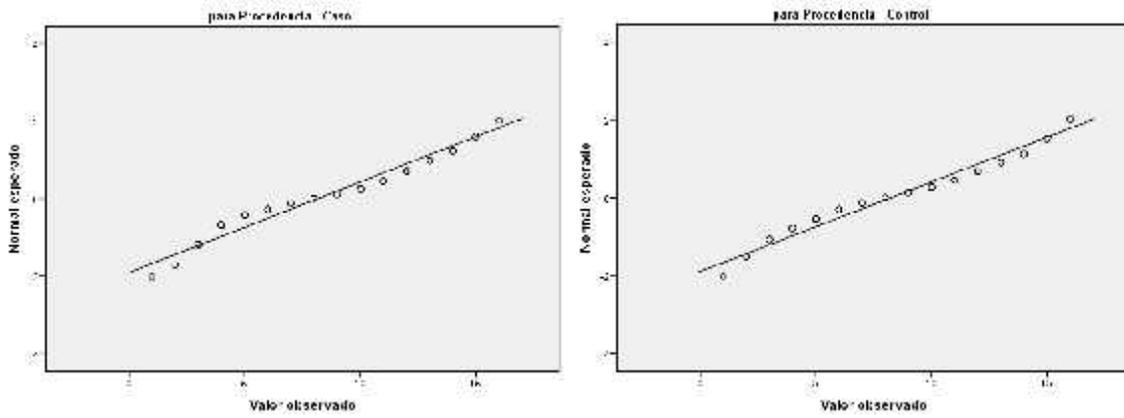


Ilustración 3. Gráficos Q-Q normales de peso.

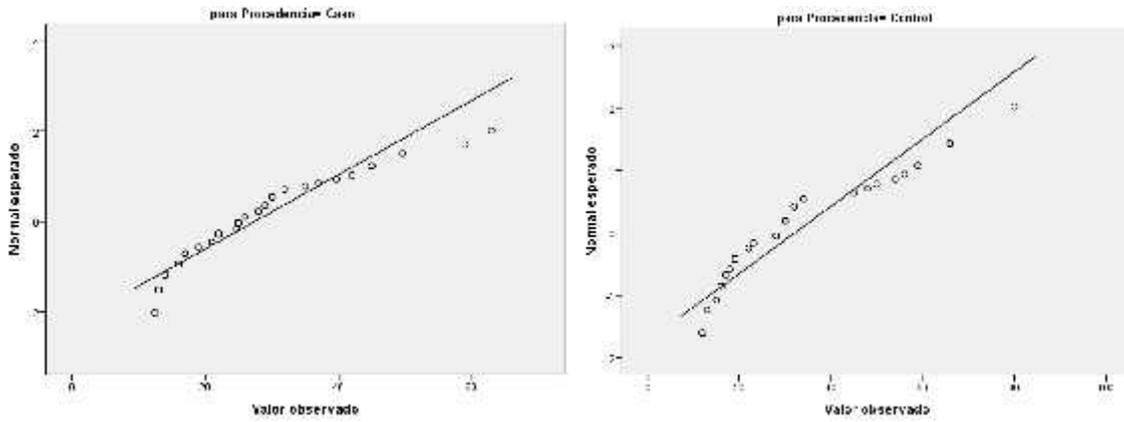


Ilustración 4. Gráficos Q-Q normales de talla.

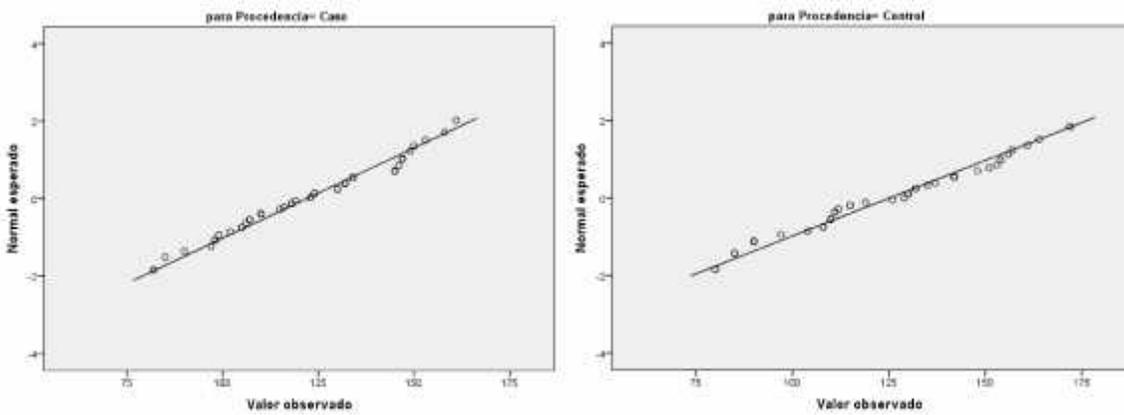
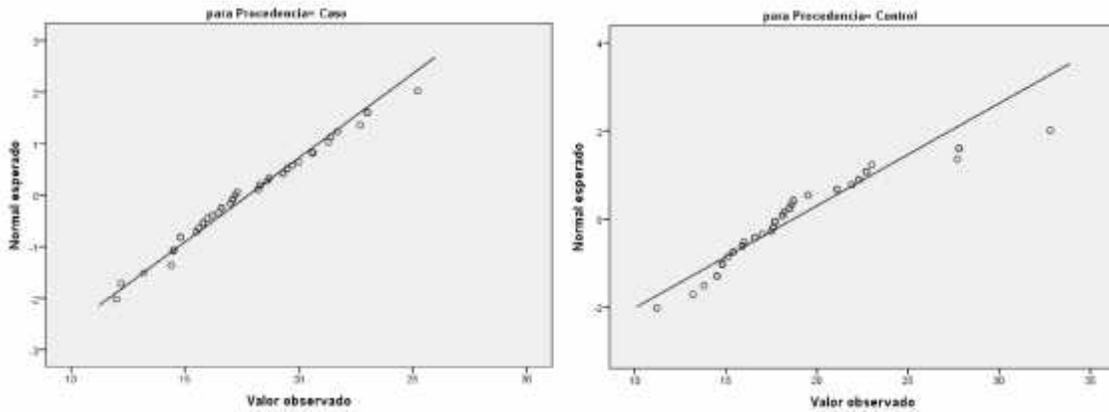


Ilustración 5. Gráficos Q-Q normales de Índice de masa corporal.



Además, se realizó de forma inicial la prueba de Levene para contrastar la hipótesis nula de varianzas iguales. En esta encontramos que solo hay heterocedasticidad para peso y no así para edad, talla e IMC (ver Tabla 4).

Tabla 4. Prueba de homogeneidad de varianzas de Levene.

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas	
		F	Sig.*
Edad	Se han asumido varianzas iguales	.000	.989
Peso	Se han asumido varianzas iguales	7.839	.006
Talla	Se han asumido varianzas iguales	2.006	.160
IMC	Se han asumido varianzas iguales	1.443	.233

*Significancia estadística con valor p 0.05

Tras el análisis de univariado de normalidad y de homocedasticidad, se realizó el análisis bivariado de las variables de edad y variables antropométricas de ambos grupos con la finalidad de conocer si en realidad el apareamiento con género y edad logro que ambos grupos sean grupos comparables. Por lo cual, se decidió realizar una prueba de T de Student de muestras relacionadas.

Tabla 5. Prueba de t de student de muestras relacionadas.

		Diferencias relacionadas				t	gl	Sig. * (bilateral)	
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
					Inferior				Superior
Par 1	Edad de Caso – Edad de Control	-0.089	.633	.094	-.279	.101	-.942	44	.352
Par 2	Peso de Caso – Peso de Control	-4.7444	12.3611	1.8427	-8.4581	-1.0308	-2.575	44	.013
Par 3	Talla de Caso – Talla de Control	-3.133	10.288	1.534	-6.224	-.042	-2.043	44	.047
Par 4	IMC de Caso – IMC de Control	-.9027	3.3849	.5046	-1.9196	.1143	-1.789	44	.081

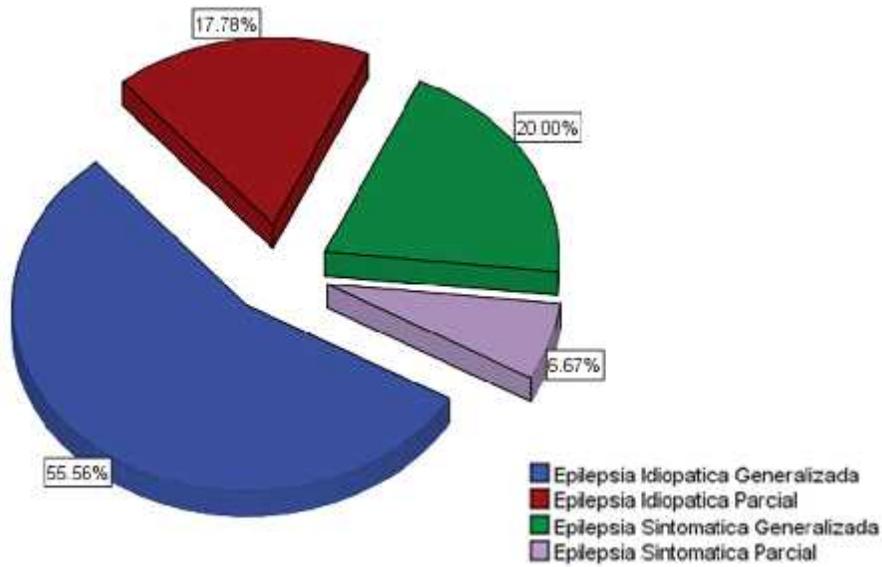
*Significancia estadística con valor p 0.05

Para el caso de la variable edad, la diferencia entre las medias fue de -0.089 con una desviación estándar de +/- 0.633 y un valor p de 0.352, ante esto aceptamos la hipótesis nula donde no aceptamos que haya diferencias entre la media de ambos grupos y de la misma manera sucede con la variable IMC (p=0.081). No sucede así para las variables peso (p = 0.013) y talla (p=0.047). Tras estos resultados consideramos que las medias de la variable edad y de IMC son iguales y ante esto, ambos grupos son comparables pese a que peso y talla no lo sean.

8.2 Caracterización particular del grupo de casos

En cuanto al tipo de epilepsia en el grupo de los casos, se encontró que la epilepsia idiopática generalizada fue la más común en un 55.56%, después la epilepsia sintomática generalizada con un 20%, la epilepsia idiopática parcial con un 17.78% y por último la epilepsia sintomática parcial con solo un 6.67% (ver Ilustración 6).

Ilustración 6. Grafico circular que muestra la distribución de los distintos tipos de epilepsias en los casos



Por otro lado, con respecto al tiempo de tratamiento con valproato de magnesio se encontró que fue de 3 años (+/- 2.45 años), la dosis media de valproato de magnesio fue de: 24 mg/kg/día (+/- 7.32 mg/kg/día). En cuanto a las variables bioquímicas encontramos los siguientes valores: Calcio: 9.8 mg/dl (+/- 0.49 mg/dL) de ellos solo un paciente con hipocalcemia, fósforo de 4.8 mg/dL (+/- 0.59 mg/dL) con nueve sujetos con hipofosfatemia y uno con hiperfosfatemia y fosfatasa alcalina: 248.84 U/L (+/- 49.5U/L) con un solo caso de niveles elevados (ver Tabla 6).

Tabla 6. Estadísticos descriptivos de edad y variables antropométricas de los casos

	N	Rango	Mínimo	Máximo	Media	Desv. tip.
Tiempo de Tx con AVP	45	13.5	.5	14.0	3.036	2.4503
Dosis en mg/kg/día de AVP	45	32	13	45	24.00	7.324
Calcio Serico	45	2.7	8.0	10.7	9.813	.4957
Fosfatasa_alcalina	45	269	61	330	248.84	49.513
Fosforo Serico	45	2.8	3.5	6.3	4.734	.5968
N válido (según lista)	45					

8.3 Resultados de las variables de estudio: hormonas tiroideas

Con respecto a los niveles de hormonas tiroideas, solo se realizaron en 15 sujetos encontrándose TSH una media de 1.47 +/- 0.98 mUI/L, para T4 una media de 112.90 +/- 13.22 nmol/L, para T3 una media de 2.68 +/- 1.3 nmol/L, para fT4 una media de 16 +/- 2.73 pmol/Ly para fT3 7.19 +/- 2.99 pmol/L, ninguno muestra alteración.

8.4 Resultados de las variables de estudio: densitometría ósea (DMO)

Con respecto de las variables resultado de DMO, el análisis univariado arroja una media para la DMO Cadera de los casos de 0.6244 g/cm² (+/- 1517 g/cm²), para DMO Lumbar de los casos de 0.5794 g/cm² (+/- 1507 g/cm²), para DMO Cadera de los controles de 0.6836 g/cm² (+/- 1587 g/cm²) y para DMO Lumbar de los controles de 0.6136 g/cm² (+/- 16.79 g/cm²) (ver Tabla 7)

Tabla 7. Estadísticos descriptivos de las variables de resultado

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.	Asimetría		Curtosis	
	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Error típico	Estadístico	Error típico
DMO Cadera de Caso	45	.2850	.9970	.624400	.1517422	.437	.354	.122	.695
DMO Lumbar de Caso	45	.2740	1.0030	.579444	.1507503	.680	.354	1.033	.695
DMO Cadera de Control	45	.4710	1.0540	.683689	.1587189	.728	.354	-.448	.695
DMO Lumbar de Control	45	.3760	.9200	.613600	.1679074	.859	.354	-.664	.695
N válido (según lista)	45								

Al aplicar la prueba de Kolmogorov-Smirnov se observó normalidad solo en DMO lumbar de los casos y en DMO de Cadera y Lumbar de los controles (ver Tabla 8).

Tabla 8. Pruebas de normalidad para la edad y las variables antropométricas de los casos y controles

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.*	Estadístico	gl	Sig.*
DMO Cadera de Caso	.096	45	.200 [*]	.970	45	.285
DMO Lumbar de Caso	.193	45	.000	.936	45	.016
DMO Cadera de Control	.140	45	.026	.922	45	.005
DMO Lumbar de Control	.232	45	.000	.843	45	.000

*Significancia estadística con valor p 0.05

Esto fue corroborado visualmente al analizar de forma comparativa cada una de los gráficos Q-Q normales para cada una de las variables.

Ilustración 7. Gráficos Q-Q normales de DMO de Cadera.

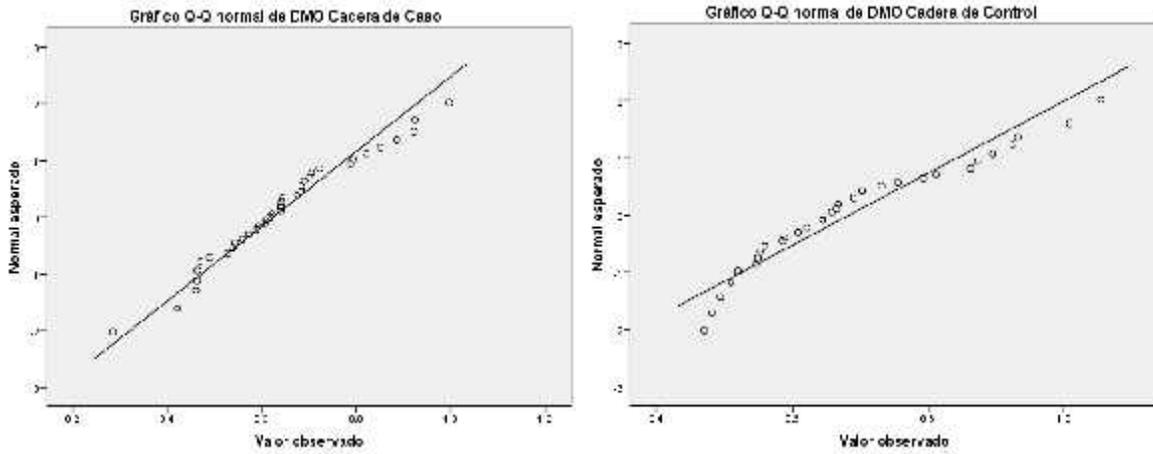
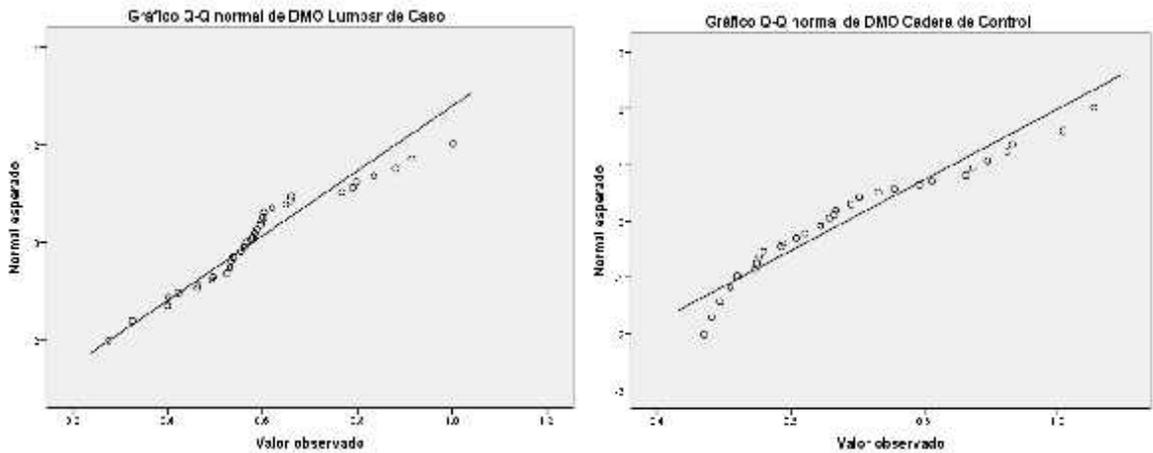


Ilustración 8. Gráficos Q-Q normales de DMO Lumbar.



Además, se realizó de forma inicial la prueba de Levene para contrastar la hipótesis nula de varianzas iguales. En esta encontramos que no hay homocedasticidad para ninguna de las dos variables de resultado (ver Tabla 9).

Tabla 9. Prueba de homogeneidad de varianzas de Levene.

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas	
		F	Sig.*
DMO_Cadera	Se han asumido varianzas iguales	.335	.564
	No se han asumido varianzas iguales		
DMO_Lumbar	Se han asumido varianzas iguales	2.464	.120
	No se han asumido varianzas iguales		

*Significancia estadística con valor p < 0.05

Tras el análisis de univariado de normalidad y de homocedasticidad, se realizó el análisis bivariado de las variables de DMO de Cadera y DMO Lumbar de ambos grupos con la finalidad de conocer si existen diferencias entre sus medias. Se decidió realizar una prueba de T de Student de muestras relacionadas (ver Tabla 10)

Tabla 10. Prueba de t de student de muestras relacionadas.

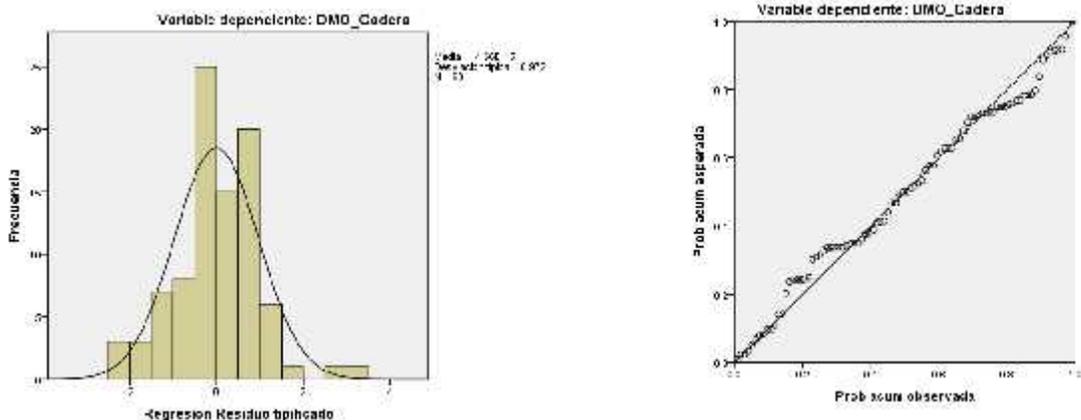
		Diferencias relacionadas					t	gl	Sig. (bilateral)
		Media	Desviación tip.	Error ttp. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
					Inferior	Superior			
Par 1	DMO Cadera de Caso – DMO Cadera de Control	-.0592889	.1339283	.0199649	-.0995254	-.0190524	-2.970	44	.005
Par 2	DMO Lumbar de Caso – DMO Lumbar de Control	-.0341556	.1226247	.0182798	-.0709961	.0026850	-1.868	44	.068

*Significancia estadística con valor p 0.05

Para el caso de la variable DMO de Cadera, la diferencia entre las medias fue de -0.059 con una desviación estándar de +/- 0.13 y un valor p de 0.005, ante esto aceptamos la hipótesis alterna donde existe verdadera diferencia entre la DMO a nivel de cadera en ambos grupos. Cosa contraria ocurre para DMO Lumbar donde la diferencias entre las medias fue de -0.034 con una desviación estándar de +/- 0.12 y un valor p de 0.068, ante esto aceptamos la hipótesis nula donde no existe diferencias entre la DMO Lumbar de los sujetos.

Ante este hallazgo, se decidió realizar un análisis multivariado por medio de una regresión lineal múltiple donde para el primer modelo $y = \text{DMO Cadera}$, $x_1 = \text{peso}$, $x_2 = \text{talla}$, $x_3 = \text{IMC}$, $x_4 = \text{Tiempo de ingesta de AVP}$ y $x_5 = \text{Dosis mg/kg/día de AVP}$. En el primer modelo, la distribución y ajuste de normalidad en el modelo de la variable DMO Cadera fue valorado visualmente (ver Ilustración 9).

Ilustración 9. Histograma y gráfico P-P normal de regresión del residuo tipificado, ambos de DMO Cadera.



El ajuste del mismo de la R2 corregida de: 0.707, es decir, el porcentaje de variación de la variable independiente es del 71% teniendo considerando las 5 variables incluidas en el modelo. La prueba de Durbin-Watson nos muestra que en el modelo existe una zona de indecisión con respecto a la dependencia de los datos, es decir no podemos evaluar si existe o no autocorrelación (ver Tabla 11).

Tabla 11. Resumen del primer modelo de regresión lineal múltiple

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación	Estadísticos de cambio					Durbin-Watson
					Cambio en R cuadrado	Cambio en F	gl1	gl2	Sig. Cambio en F*	
1	.851 ^a	.724	.707	.0850713	.724	44.016	5	84	.000	1.804

a. Variables predictoras: (Constante), Dosis_AVP, Talla, IMC, Tiempo_AVP, Peso

b. Variable dependiente: DMO_Cadera

*Significancia estadística con valor p 0.05

Así, el análisis de regresión lineal múltiple del primero modelo reveló que la talla y el IMC se asocian de forma positiva con el incremento en la DMO de Cadera. Para la Talla se encontró una β de 0.003, IC al 95% de 0.002 a 0.005 con un valor p de 0.001. Por otro lado, el IMC se encontró una β de 0.016, IC al 95% de 0.008 a 0.025 con un valor p de 0.001 (ver Tabla 12).

Tabla 12. Coeficientes del primer modelo de regresión lineal múltiple

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.*	Intervalo de confianza de 95.0% para B		Estadísticos de colinealidad		
	B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior	Tolerancia	FIV	
1	(Constante)	-.055	.104							
	Peso	.001	.002	.088	.560	.577	-.002	.004	.133	7.496
	Talla	.003	.001	.482	4.180	.000	.002	.005	.247	4.046
	IMC	.016	.004	.390	3.928	.000	.008	.025	.333	3.000
	Tiempo_AVP	-.002	.005	-.036	-.521	.604	-.012	.007	.707	1.414
	Dosis_AVP	-.001	.001	-.075	-1.088	.280	-.003	.001	.695	1.438

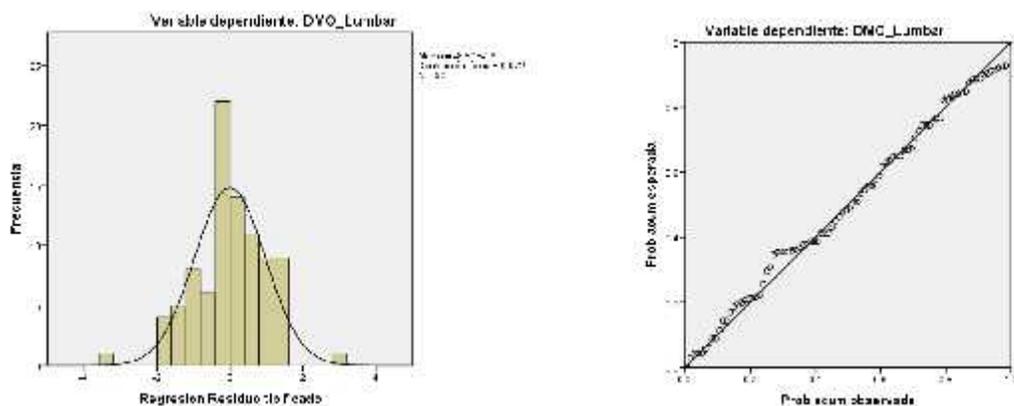
a. Variable dependiente: DMO de Cadera

*Significancia estadística con valor p 0.05

Los análisis de linealidad, colinealidad y puntos influyentes sin alteraciones.

En el análisis multivariado por medio de una regresión lineal múltiple para el segundo modelo se decidieron establecer las siguientes variables: y =DMO Lumbar, x_1 = peso, x_2 = talla, x_3 = IMC, x_4 = Tiempo de ingesta de AVP y x_5 =Dosis mg/kg/día de AVP. En el primer modelo, la distribución y ajuste de normalidad en el modelo de la variable DMO Cadera fue valorado visualmente (ver Ilustración 10).

Ilustración 10. Histograma y gráfico P-P normal de regresión del residuo tipificado, ambos de DMO Lumbar.



En este segundo modelo, el ajuste del mismo de la R2 corregida de: 0.678, es decir, el porcentaje de variación de la variable independiente es del 68% teniendo considerando las 5 variables incluidas en el modelo. La prueba de Durbin-Watson nos muestra que en el modelo existe una zona de indecisión con respecto a la dependencia de los datos, es decir no podemos evaluar si existe o no autocorrelación (ver Tabla 13).

Tabla 13. Resumen del segundo modelo de regresión lineal múltiple

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación	Estadísticos de cambio					Durbin-Watson
					Cambio en R cuadrado	Cambio en F	gl1	gl2	Sig. Cambio en F	
1	.834 ^a	.696	.678	.0905188	.696	38.527	5	84	.000	1.835

a. Variables predictoras: (Constante), Dosis_AVP, Talla, IMC, Tiempo_AVP, Peso

b. Variable dependiente: DMO Lumbar

*Significancia estadística con valor p 0.05

En el análisis de regresión lineal múltiple del segundo modelo se encontró que tanto la talla como el IMC se asocian de forma positiva con el incremento en la DMO Lumbar. Para la Talla se encontró una β de 0.004, IC al 95% de 0.002 a 0.005 con un valor p de 0.001. Por otro lado, el IMC se encontró una β de 0.010, IC al 95% de 0.001 a 0.019 con un valor p de 0.024 (ver Tabla 14).

Tabla 14. Coeficientes del segundo modelo de regresión lineal múltiple

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.	Intervalo de confianza de 95.0% para B		Estadísticos de colinealidad	
	B	Error típ.				Beta	Límite inferior	Límite superior	Tolerancia
	(Constante)	-.095	.111		-.852	.396	-.316	.126	
1									
Peso	.001	.002	.143	.868	.388	-.002	.005	.133	7.496
Talla	.004	.001	.552	4.566	.000	.002	.005	.247	4.046
IMC	.010	.004	.239	2.297	.024	.001	.019	.333	3.000
Tiempo_AVP	.000	.005	.007	.091	.928	-.009	.010	.707	1.414
Dosis_AVP	-9.421E-005	.001	-.008	-.107	.915	-.002	.002	.695	1.438

a. Variable dependiente: DMO Lumbar

*Significancia estadística con valor p 0.05

Los análisis de linealidad, colinealidad y puntos influyentes sin alteraciones.

9. DISCUSIÓN

La infancia es un periodo crítico en el crecimiento óseo y en la adquisición de funciones cognitivas, donde ambos procesos se caracterizan tanto por la mineralización ósea cuyos picos son a los 3 y 20 años de edad como por el surgimiento de distintas funciones cognitivas desde el nacimiento hasta la edad del adulto joven. Varios factores influyen en estos dos procesos y de forma específica, en aquellos sujetos que padecen epilepsia e ingieren medicamentos antiepilépticos. La importancia misma de determinar la presencia de dichas alteraciones radica tanto en la detección y tratamiento oportuno de estas entidades de un curso subclínico y expresión tardía.

Para el presente estudio, dado que no existen aún valores normalizados para densitometría ósea (DMO) de Cadera y Lumbar, por situaciones metodológicas se ha decidido realizar un estudio descriptivo, observacional, transversa y comparativo donde se decidió parear a los sujetos caso (aquellos que padecen epilepsia y bajo manejo con monoterapia con valproato) con un grupo control basado en las condiciones de edad y sexo.

Se recolectaron un total de 45 sujetos caso que fueron pareados con 45 controles con un total de 29 mujeres (64.4%) y 16 hombres (35.6%), media de edad de 8.2 años (+/- 4.28 años). Si bien, los grupos fueron adecuadamente pareados, consideramos que no eran suficientes estos datos para asumir que los grupos eran comparables ya que debe recordarse que la masa ósea también depende de otras variables. Ante esto se decidió realizar en primera instancia un análisis sobre la distribución de las variables peso, talla e IMC a través de la prueba de Kolmogorov-Smirnov y comprobación de esta distribución de forma visual a través de los gráficos Q-Q donde solo encontramos una distribución normal en las variables talla del caso y control, y por último, en índice de masa corporal (IMC) para los casos. Estos resultados nos obligaron a corroborar la homocedasticidad de las varianzas de las variables previamente comentadas a través de la prueba de Levene corroborándose está en las variables de talla e IMC.

Dados estos resultados, consideramos que valdría la pena corroborar si los datos se originan de dos muestras relacionadas (esto por haber pareado a los sujetos del estudio) para así justificar la comparabilidad entre ambos grupos. Si bien la variable peso no mostro una distribución normal u homocedasticidad de sus varianzas, no la consideramos una variable importante a comparar ya que, como lo reporta la literatura, las dos variables más importantes a influir dentro de la masa ósea son tanto la talla como el IMC. Se realizó una prueba t de student de muestras relacionadas para corroborar si nos enfrentábamos a grupos comparables donde encontramos que solo la variable IMC muestra medias iguales entre ambos grupos, no así ni peso ni talla. Esta situación es importante a resaltar ya que por un lado, nuestra comparabilidad entre sujetos es parcial con una alta posibilidad de no encontrar asociación más adelante entre las variables y por el otro, nos obliga a que en futuros estudios este pareamiento considere principalmente talla y secundariamente peso. Dado que la variable IMC, la cual resume tanto talla como peso, mostro una distribución normal y homocedasticidad entre las varianzas y al contar con el previo antecedente de pareamiento por edad y sexo, consideramos a ambos grupos como comparables.

Con respecto al grupo de casos, la epilepsia idiopática generalizada fue la más común con un 55.6% de los casos seguida de la epilepsia sintomática generalizada (20%), la epilepsia idiopática parcial (18%) y la epilepsia sintomática parcial (6.7%). El tiempo de tratamiento con valproato de magnesio se encontró que fue de 3 años (+/- 2.45 años), tiempo suficiente para encontrar alteraciones tanto a nivel de DMO como en los niveles séricos de hormonas tiroideas. La dosis media de valproato de magnesio fue de: 24 mg/kg/día (+/- 7.32 mg/kg/día) dentro de rangos normales bajos y algo preocupante dado que el límite inferior reportado fue de 13.7 lo cual no se encuentra dentro de límites

terapéuticos. Se reportaron solo un paciente con hipocalcemia, nueve sujetos con hipofosfatemia, uno con hiperfosfatemia y un solo caso de niveles elevados de fosfatasa alcalina. Estos hallazgos son similares a los reportados por Glden K. (1999) donde encontró la fosfatasa alcalina elevada en todos los casos, al de Ecevit C. (2004) donde reporto en el grupo de casos un 25% con hipocalcemia, 6% con fosfatasa alcalina alta y el 50% con hipofosfatemia.

Con respecto a los hallazgos de hormonas tiroideas, solo se lograron recabar los resultados de 15 casos y dentro de estos no se encontró alguna alteración específica. Esto en sintonía con los hallazgos del estudio de Verroti A (2009) donde en 14 casos bajo manejo con monoterapia con valproato no se encontraron alteraciones tiroideas, pero contradiciendo al resto de los estudios previamente mencionados en la sección de antecedentes. Los hallazgos de este estudio pueden ser explicados a que el tamaño de muestra fue muy pequeño (solo a 15 sujetos se les tom el perfil tiroideo) y además, los reportes de casos con hipotiroidismo subclínico debido a monoterapia con antiieplptico se han presentado en menores de 2 años y en los primeros 6 a 12 meses del inicio de su ingesta.

Por otro lado con respecto a la DMO tanto de cadera como de columna lumbar, se encontró una media menor en DMO de Cadera en los casos con respecto a los controles (0.2850 vs 0.4710) al igual que en DMO Lumbar en los casos con respecto a los controles (0.2740 vs 0.3760). Dado esto hallazgos, nos permitimos comprobar tanto la distribución de los datos como la homocedasticidad de su varianza a través de las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y la prueba de Levene respectivamente donde solo observamos una distribución normal entre la DMO Lumbar de los caso y los controles y en DMO de Cadera en los controles mientras que, no observamos homocedasticidad de los datos de los casos y controles. Tras esto, se realizó una t de student para muestras relacionadas donde se encontró diferencia significativa de la media entre la DMO de Cadera para los casos y controles con una significancia estadística de 0.005, no así para DMO Lumbar. Estos hallazgos nos sugieren que si bien existe una diferencia marcada entre las medias de la DMO de Cadera, donde realmente y no al azar es menor para el grupo de los casos, puede estar sujeto esto a la ausencia de una distribución normal y homocedasticidad de las varianzas de la DMO de Cadera de los casos. De la misma manera, la falta de diferencia de medias estadísticamente significativa en la DMO Lumbar de casos y controles puede deberse a la ausencia de homocedasticidad de ambas variables o a que el tamaño muestral aun es pequeño en este caso, lo que hace en este momento imposible la detección de una diferencia estadísticamente significativa.

Si bien estos hallazgos en cierta manera nos orientan a una diferencia entre las medias de DMO Lumbar y de Cadera entre los casos y controles (posiblemente real), decidimos realizar un análisis multivariado a través de una regresn lineal múltiple para construir dos modelos predictivos, uno para DMO de Cadera y otro para DMO Lumbar. En el primer modelo, observamos un buen ajuste de normalidad del mismo de forma visual, la cinco variables del modelo lo explican en un 71% pero no fue concluyente si había o no autocorrelación entre estas variables. Además, encontramos una relación positiva entre la talla y el IMC, ambas estadísticamente significativas (valor p de 0.001 para ambas). Esto significa que a mayor talla mayor masa ósea y de la misma manera, a mayor IMC mayor masa ósea. Una disminución de la masa ósea no fue explicada en este modelo por el tiempo de ingesta o dosis del mismo. Por otro lado, el segundo modelo también mostró un adecuado ajuste de normalidad, pero el modelo solo explicó el 68% de la relación de las cinco variables sobre la DMO Lumbar y no fue concluyente la autocorrelación de estas variables. Al igual que en el primer modelo, encontramos una relación positiva entre el incremento de talla e IMC con respecto a la DMO lumbar estadísticamente significativa (valor p= 0.001 y 0.019, respectivamente) y no se explicó una disminución de la masa ósea por tiempo de ingesta o dosis de valproato. Vale la pena considerar que estos hallazgos son relativamente similares a los de Guo C. (2001) donde encontró una asociación entre talla baja y disminución de DMO en sujetos que ingerían valproato y lamotrigina.

Si bien, este estudio demuestra una asociación estadísticamente significativa positiva entre la talla y el IMC con respecto a la masa ósea, los intervalos de confianza son grandes (ver tablas 12 y 14) lo cual nos da la pauta para considerar un futuro estudio con un tamaño muestra mucho mayor y ante esto, se abre la posibilidad de encontrar una asociación negativa entre el tiempo de ingesta o la dosis de valproato y la DMO. Vale la pena señalar que dentro del grupo de casos, algunos estudios de laboratorio como calcio, fosforo y fosfatasa alcalina se consideran indicadores indirectos de alteración en el metabolismo óseo y debe recordarse que se encontró en un 2.2% hipocalcemia asintomática, 20% con hipofosfatemia, 2.22% con hiperfosfatemia y 2.22% con incremento en los niveles de fosfatasa alcalina. Hasta donde sabemos, no todos los estudios han reportado en la literatura estos marcadores indirectos del metabolismo óseo lo que nos orienta a que aún falta mucho que estudiar con respecto al metabolismo óseo y sus alteraciones en la edad pediátrica debidas a la ingesta de antiepilépticos.

Además del tamaño de muestra, otra de nuestras limitantes ha sido el diseño del estudio al ser transversal. Es una necesidad inminente protocolizar a estos pacientes tras su diagnóstico e inicio de tratamiento para iniciar su vigilancia a lo largo de los años, conformando una cohorte que puede orientarnos de una manera más certera a dilucidar la verdadera relación que tiene la ingesta de valproato en el metabolismo y masa ósea.

10. CONCLUSIONES.

El presente estudio no muestra una asociación entre el tiempo de ingesta de valproato o la dosis del mismo con la densidad mineral ósea. La asociación es positiva y clara con la talla y el índice de masa corporal, situación aún no clara dentro de la literatura, pero al parecer ambas variables influyen directamente sobre los aspectos de masa ósea a nivel de cadera y lumbar (lugares donde se determina la DMO) dado el tipo de tejido trabecular y su relación con ciertos núcleos de crecimiento. Por otro lado, tampoco hemos encontrado alteraciones en las hormonas tiroideas.

La importancia de determinar la presencia y severidad tanto de las alteraciones en el metabolismo óseo como en el perfil tiroideo viene dada por la necesidad de su diagnóstico y tratamiento oportuno para evitar las posibles secuelas en la salud ósea y función cognitiva del paciente epiléptico bajo tratamiento con valproato.

Además del tamaño de muestra, otra de nuestras limitantes ha sido el diseño del estudio al ser transversal. Es importante que en un futuro no lejano se considere la pronta protocolización de los pacientes epilépticos y conformar grandes cohortes de seguimiento para lograr detectar estas alteraciones a tiempo y de la misma manera determinar la severidad de las mismas. Conformar esta cohorte puede además orientarnos de una manera más certera a dilucidar la verdadera relación que tiene la ingesta de valproato tanto en el metabolismo y masa ósea como en el perfil tiroideo.

11. ANEXOS

Anexo 1. Hoja de recolección de datos

ESTUDIO DE DENSIDAD MINERAL OSEA Y FUNCIONAMIENTO TIROIDEO EN PACIENTES CON EPILEPSIA

FICHA DE IDENTIFICACION:

Nombre:

Número de expediente:

Fecha Nacimiento:

Teléfono:

Diagnostico Actual:

Año de Diagnóstico:

Actividad física: semanal (), 2 a 4 veces por semana (), diaria ()

DATOS SOBRE DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO:

Antiepiléptico que recibe:

Dosis ponderal:

Tiempo de indicado:

Ultimo nivel sérico:

Otros Tratamientos:

Otros Diagnósticos:

ESTADO GENERAL:

Peso:

Talla:

IMC:

VALORES DE LABORATORIO:

Niveles de Valproato:

Ca:

P:

FA:

TSH:

T4:

T3:

fT3:

fT4:

VALORES DE DENSITOMETRIA OSEA:

Caso:

Control:

L1 - L4:

L1 - L4:

Cadera:

Cadera:

Anexo 2. Hoja de recolección de alimentos en 24 hrs

**ESTUDIO DE DENSIDAD MINERAL OSEA Y FUNCIONAMIENTO TIROIDEO 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>

Anexo 3. Valores de bioquímicos

Ingesta diaria recomendada de Ca y tablas equivalentes de alimentos ^(14,15)

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

Valores de referencia de Ca, P y Mg. Por grupo etario. ⁽²⁴⁾

	Conventional Units	SI Units
CALCIUM (TOTAL)		
Preterm	0.2-11 mg/dL	1.6-2.5 mmol/L
Full term <10 days	7.6-10.7 mg/dL	1.9-2.7 mmol/L
10 days-24 mo	9.0-11.0 mg/dL	2.3-2.8 mmol/L
>12 yr	10.0-11.0 mg/dL	2.5-2.8 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 36-04 hr	4.40-5.60 mg/dL	1.10-1.42 mmol/L
1-18 yr	1.80-5.52 mg/dL	1.20-1.33 mmol/L
Adult	4.64-5.28 mg/dL	1.15-1.32 mmol/L
PHOSPHORUS		
Newborn	4.5-6.0 mg/dL	1.45-2.01 mmol/L
<10 days-24 mo	1.5-6.7 mg/dL	1.45-2.16 mmol/L
24 mo-12 yr	4.5-7.5 mg/dL	1.45-2.01 mmol/L
>12 yr	2.7-4.5 mg/dL	0.87-1.45 mmol/L

Valores de referencia de hormonas tiroideas por grupo etario. (29)

Age	TSH [§] (μ U/mL)	T4 [†] (μ g/dL)	TBG [†] (mg/dL)	TG [†] (ng/mL)	T3* (ng/dL)	rT3* (ng/dL)	Free T4** (ng/dL)	Free T3** (pg/mL)
Cord blood	1-20	6.6-15.0	0.8-5.2	15-101	14-86	100-501	1.2-2.2	—
1-7 days	1-39	11-22	0.8-5.2	1-110	36-316	34-258	2.2-5.3	1.3-6.1
1-4 weeks	0.5-6.5	8.2-17	0.6-5.0	11-92	105-345	26-290	0.9-2.3	2.2-8.0
1-12 months	0.5-6.5	5.9-16	1.6-3.6	12-113	105-245	11-129	0.8-2.1	2.5-7.0
1-5 years	0.6-6.3	7.3-15	1.4-2.8	5-72	105-269	15-71	0.8-2.0	2.8-5.2
6-10 years	0.6-6.3	6.4-13	1.4-2.8	3-40	94-241	17-79	0.8-2.0	2.8-5.2
11-15 years	0.6-6.3	5.5-12	1.4-2.8	3-40	83-213	19-88	0.8-2.0	2.9-5.6
16-20 years	0.5-6.0	4.2-12	1.4-2.8	2-36	80-210	25-80	0.8-2.0	2.4-5.0
21-50 years	0.5-6.0	4.3-12	1.2-2.6	2-35	70-204	30-80	0.9-2.5	2.1-4.4

12. BIBLIOGRAFIA

1. Arzimanoglou A. Aicardi's Epilepsy in Children. 3a ed. USA: Ed. Lippincot Williams & Wilkins, 2004: 1-6.
2. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005;46:470-2.
3. Jallon P. Epidemiology of epilepsies. In: Panayiotopoulos CP, ed. Vol 1: A practical guide to childhood epilepsies, pp 17-20. Oxford: Medicinæ; 2006.
4. Rubio D. Actualidades en Epilepsia. Programa prioritario de epilepsia. México 2006. www.epilepsiamexico.gob.mx.
5. Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A, Carpenter D, et al. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion 2007. *Epileptic Disord* Vol. 9, No. 4, December 2007
6. López.-Hernández E. Bravo J. Solís H. Epilepsia y antiepilépticos de primera y segunda generación, aspectos básicos útiles en la práctica. Laboratorio de Neurofisiología. Departamento de Anatomía. Facultad de Medicina, UNAM. 1-8.
7. Bourgeois B., Valproate, in: *The Treatment of Epilepsy*, Edited by Shorvon S Perucca E, Engel J, Third Edition, Blackwell Publishing Ltd 2009
8. Johannessen CU. Mechanisms of action of valproate: a commentator. *Neurochem Int.* 2000; 37: 103-10.
9. Kwan P, Sills GJ, Brodie MJ. The Mechanisms Of Action Of Commonly Used Antiepileptic Drugs. *Pharmacol Ther.* 2001; 90: 21-34.
10. Cummings S. Bates D. Black D. Clinical Use of Bone Densitometry. *JAMA* 2002; 288 (15): 1889-97.
11. Shaw N. Management of osteoporosis in children. *Europ Jour Endocrin* 2008 (159): S33-39.
12. 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.
13. Horlick M, Wang J. Prediction Models for Evaluation of Total-Body Bone Mass With Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Among Children and Adolescents. *Pediatr.* 2004;114:e337-e345
14. Molgaard C, Thomsen B. Whole Body Bone Mineral Content In Healthy Children And Adolescents. *Arch Dis Child.* 1997;76:9-15
15. Kalkwarf et. Al. Pediatric Bone Mineral Reference Values. *J Clinic Endocrinol Metab.* June 2007;92(6):2087-99
16. Samaniego E. Raj D. Sheth. Bone Consequences of Epilepsy and Antiepileptic Medications. *Semin Pediatr Neurol* 2007; 14: 196-200
17. The Nacional Institute of Health [NIH Consensus Conference] Optimal Calcium Intake. *JAMA.* 1994; 272(24):1942-48.
18. 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.
19. Andress DL, Ozuna J, Trischwell. Antiepileptic drug induced bone loss in young male patients who have seizures. *Arch Neurol* 2002;59:781-86

20. Sheth R, Wesolowski C. Effect Of Carbamazepine And Valproic Acid On Bone Mineral Density. *J Pediatr* 1995; 127(2):256-62.
21. Gülден K, Taner E. Effect Of Antiepileptic Drugs On Bone Mineral Density In Children Between Ages 6 And 12 Years. *Clinic Pediatr.*1999;38(2):93-98
22. 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.
23. Farhat G, Yamout B. Effect of antiepileptic drugs one bone density in ambulatory patients. *Neurol* 2002;58 (9):1348-53
24. Ecevit C, Aydogan A. Effect of Carbamazepine and Valproate on Bone Mineral Density. *Pediatr Neurol.* 2004; 31(4): 279-82.
25. Babayigit A, Dirik E, Bober E. Adverse Effects Of Antiepileptic Drugs On Bone Mineral Density. *Pediatr neurol.* 2006; 35(3):177-81.
26. Souverein P, Webb D, Weil J, Van Staa T, Egberts A. Use of antiepileptic drugs and risk of fractures. *Neurol* 2006; 66: 1318-24.
27. Sheth D, Binkley N, Bruce P, Hermann. Progressive bone deficit in epilepsy. *Neurol* 2008; 70: 170-76.
28. Ingbar SH. The influence of aging on the human thyroid hormone economy. In: Greenblatt RB, editor. *Geriatric endocrinology*, New York Raven Press, 1978 p 13 – 31
29. Fisher DA, Grueters A, Thyroid Disorders in Childhood and Adolescence In: *Pediatric Endocrinology*, Editor Sperling M, 3erd Edition, Saunder
30. Lazar L, Frumkin RBD, Battat E, Lebenthal Y, Meyerovitch MP, Meyerovitch P; Natural History of Thyroid Function Tests over 5 Years in a Large Pediatric Cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* May 2009, 94(5):1678–1682.
31. Bernal J, Guadano-Ferraz A, Morte B. Perspectives in the study of thyroid hormone action on brain development and function. *Thyroid* 2003; 13: 1005–12
32. Dussault JH, Ruel J Thyroid hormones and brain development. *Ann Rev Physiol* 1987;49:393-427.
33. Gravaret JM, Toru-Delbauffe D, Baghdassarian-Chalaye D, Pomerance M, Pierre M. Thyroid hormone action: induction of morphological changes and protein secretion in astroglial cell cultures. *Dev –brain –res* 1991;58:43-9.
34. Smith JW, Evans AT, Costall B, Smythe JW. Thyroid hormones, brain function and cognition: a brief review. *Neurosci Biobehav Rev* 2002; 26: 45-60
35. Rivas M, Naranjo JR. Thyroid homones, learning and memory. *Genes Brain Behav.* 2007 Jun; 6 Suppl 1:40-4.
36. Brown RS, Huang S; The thyroid and its disorders in: *Clinical Pediatric Endocrinology*, Edt. Brook CGD, Clayton PE, Brown RS, 5ta Edition, Blacwell Sinergy
37. Lavado-Autric, R., Auso, E., García-Velasco, J.V., Arufe Mdel, C., Escobar del Rey, F., Berbel, P. & Morreale de Escobar, G. Early maternal hypothyroxinemia alters histogenesis and cerebral cortex cytoarchitecture of the progeny. *J Clin Invest* (2003) 111, 1073 1082.
38. Pennell PB. Hormonal aspects of epilepsy. *Neurol Clin.* 2009 Nov;27(4):941-65.
39. Verrotti A, Scardapane A, Manco R, Chiarelli F. Antiepileptic Drugs and Thyroid Function . *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008 May;21(5):401-8.

40. Eiris-Punal J, Del Rio-Garu M, Del Rio-Garma MC, Lojo-Rocamonde S, Novo-Rodrigue I, Castro-Gago M. Long-term treatment of children with epilepsy with valproate or carbamazepine may cause subclinical hypo-thyroidism. *Epilepsia* 1999; 40: 1761-1766.
41. Castro-Gago M, Novo-Rodríguez MI, Gómez-Lado C, Rodríguez-García J, Rodríguez-Segade S, Eiris-Punal J. Evolution of Subclinical Hypothyroidism in Children Treated With Antiepileptic Drugs. *Pediatr Neurol.* 2007; 37 (6):426-30.
42. Kaplowitz PB. Subclinical Hypothyroidism in Children: Normal Variation or Sign of a Failing Thyroid Gland? *Int J Pediatr Endocrinol.* 2010: 281453.
43. Loscher W, Schmidt D. Increase of human plasma GABA by sodium valproate. *Epilepsia* 1980;21:611Y615.
44. Graf WD, Oleinik OE, Glauser TA, et al. Altered antioxidant enzyme activities in children with a serious adverse experience related to valproic acid therapy. *Neuropediatrics* 1998; 29:195 - 201.
45. Rapa A, Monzani A, Moia S, Vivenza D, Bellone S, Petri A, Teofoli F, Cassio A, Cesaretti G, Corrias A, de Sanctis V, Di Maio S, Volta C, Wasniewska M, Tatò L, Bona G. Subclinical hypothyroidism in children and adolescents: a wide range of clinical, biochemical, and genetic factors involved. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Jul;94(7):2414-20
46. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev.* 2008 Feb; 29(1):76-131
47. Mikati MA, Tarabay H, Khalil A, Rahi AC, El Banna D, Najjar S. Risk factors for development of subclinical hypothyroidism during valproic acid therapy. *J Pediatr.* 2007 Aug; 151(2):178-81
48. Cansu A, Serdaroğlu A, Camurdan O, Hirfanoğlu T, Bideci A, Gücüyener K. The evaluation of thyroid functions, thyroid antibodies, and thyroid volumes in children with epilepsy during short-term administration of oxcarbazepine and valproate. *Epilepsia.* 2006 Nov; 47(11):1855-9.
49. Attilakos A, Katsarou E, Prassouli A, Mastroianni S, Voudris K, Fotinou A, Garoufi A. Thyroid function in children with epilepsy treated with sodium valproate monotherapy: a prospective study. *Clin Neuropharmacol.* 2009 Jan-Feb; 32(1):32-4.
50. Jensovsky, J., Ruzicka, E., Spackova, N. & Hejdukova, B. Changes of event related potential and cognitive processes in patients with subclinical hypothyroidism after thyroxine treatment. *Endocr Regul* 2002; 36, 115–122.