



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE PEDIATRÍA

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

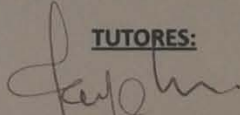
TÍTULO:


"Hipotiroidismo Subclínico en pacientes con epilepsia refractaria"


ALUMNA:

Dra. Adriana Lorena Aparicio Claure
Residente de la especialidad de Pediatría Médica
Hospital de Pediatría CMN SXXI del IMSS.

TUTORES:


Dr. Jesús Darío Rayo Mares
Servicio de Neurología Pediátrica
Hospital de Pediatría CMN SXXI del IMSS


M. en C. Juan Carlos Núñez Enríquez
Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica
Hospital de Pediatría CMN SXXI del IMSS


Dra. Julia Rocío Herrera Márquez
División de Investigación en Salud
Hospital de Pediatría CMN SXXI del IMSS

México D.F.

2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

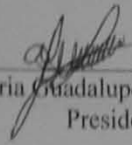


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

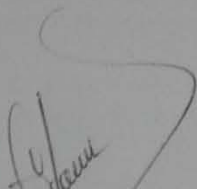
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

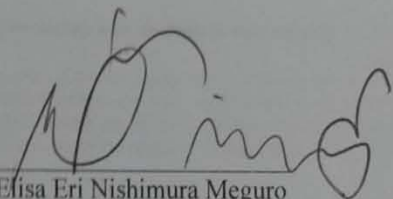
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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




Dra. Maria Guadalupe Miranda Novales
Presidente



Dra. Graciela Castañeda Muciño
Secretaria



Eri Nishimura Meguro
Vocal



Alonso Gomez Negrete
Vocal

Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Formación en Salud
Coordinación de Investigación en Salud



2015 Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud
HOSPITAL DE NEURATRIA, CENTRO MEDICO IMSS/SSA, Toluca, México

01/04/2015

DR. JESUS DARIO RAYO MARES

PRESENTE

Se le autoriza de declarar, que el protocolo de investigación con título:
Hipertiroidismo subclínico en pacientes con epilepsia refractaria

se encuentra a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los lineamientos institucionales en materia científica y los requerimientos de Ética y de Investigación, por lo que se le declara **AUTORIZADO** con el número de registro institucional

Num. de Registro
R-2015-3603-22

PRESENTE
DR. (A) HERMILO DE LA CRUZ YÁNEZ
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud

IMSS

*DEDICADO A MI FAMILIA Y ESPOSO, QUE SIEMPRE ESTUVIERON
A MI LADO APOYÁNDOME SIN PERMITIRME CAER,
NI RENDIRME ANTE LA ADVERSIDAD*

INDICE

RESUMEN	5
MARCO TEORICO	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	23
JUSTIFICACION	24
OBJETIVO	24
MATERIAL Y METODOS	24
RESULTADOS	28
DISCUSIÓN	32
CONCLUSIONES	33
REFERENCIAS	34
ANEXOS	39

RESUMEN

Antecedentes. En diferentes estudios, se ha reportado una mayor frecuencia de hipotiroidismo subclínico en los pacientes que reciben tratamiento con fármacos antiepilépticos como el ácido valproico, la carbamazepina y la fenitoína. Por lo que es posible que los pacientes con epilepsia farmacorresistente, quienes reciben más de uno de estos fármacos concurrentemente, puedan tener una mayor frecuencia de Hipotiroidismo Subclínico y no ser detectados de manera oportuna. Hasta el momento no se cuenta con estudios que reporten la frecuencia de hipotiroidismo subclínico en pacientes con epilepsia farmacorresistente. Objetivo. Determinar la frecuencia de Hipotiroidismo Subclínico en pacientes con epilepsia farmacorresistente atendidos en el Servicio de Neurología Pediátrica del Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional "Siglo XXI". Métodos. Se llevó a cabo un estudio transversal descriptivo en donde se incluyeron a todos los pacientes pediátricos con epilepsia farmacorresistente atendidos en el servicio de neurología pediátrica de nuestro hospital y se determinó la frecuencia de hipotiroidismo subclínico entre el 1° de enero y el 1° de junio de 2015. Resultados. La frecuencia de hipotiroidismo subclínico en nuestra muestra fue del 25%, siendo la mayoría de los pacientes aquellos que recibían politerapia que incluía ácido valproico. Conclusiones. La búsqueda de hipotiroidismo subclínico en los pacientes con epilepsia farmacorresistente sin alteración estructural podría ser considerada como parte de la atención médica habitual de estos pacientes. Además, que aquellos pacientes que reciban politerapia con ácido valproico deben ser considerados como un subgrupo con un mayor riesgo de desarrollar dicha comorbilidad.

Palabras clave: epilepsia farmacorresistente, hipotiroidismo subclínico, ácido valproico.

MARCO TEÓRICO

Generalidades

Una convulsión representa la expresión clínica de excesivas descargas anormales, sincrónicas de neuronas que residen principalmente en la corteza cerebral. Esta actividad paroxística anormal es intermitente de segundos de duración y generalmente auto limitada a unos pocos minutos. Cuando una crisis convulsiva se prolonga o es seguida inmediatamente por crisis convulsivas recurrentes sin recuperación del estado de alerta, entonces, ésta se convierte en un estado epiléptico (1).

Se considera que un individuo tiene epilepsia cuando existe alguna de las siguientes alteraciones: 1) al menos dos convulsiones no provocadas que ocurren más allá de 24 horas; 2) al menos una crisis convulsiva no provocada y una probabilidad de tener crisis convulsivas similares al riesgo de recurrir después de dos convulsiones no provocadas (más del 60%) y que ocurra en los próximos 10 años. Este puede ser el caso de lesiones estructurales tales como el infarto, la infección en el sistema nervioso central, o cierto tipo de lesiones cerebrales ocasionadas por traumatismos; y 3) ante el diagnóstico de un síndrome asociado a epilepsia (2).

La epilepsia, puede surgir de una variedad de causas genéticas, estructurales o metabólicas [1,2]. Convulsiones sintomáticas agudas (también conocidos como reactivos provocado o convulsiones) causadas por la hiponatremia, hipocalcemia, fiebre alta, exposición a tóxicos, hemorragia intracraneal, o meningitis bacteriana no se clasifican como la epilepsia, a menos que se conviertan en un proceso recurrente más allá de la enfermedad aguda (1,2).

Definición de Epilepsia

El término epilepsia proviene del griego y significa “apoderarse de”. Desde el inicio de su conocimiento, esta enfermedad fue adquiriendo varias connotaciones desde “mal de caída” hasta que en 1973 la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE), por sus siglas en inglés: International League Against Epilepsy y la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicaron un diccionario de epilepsia en el que se define a ésta como “una afección crónica de etiología diversa, caracterizada por crisis recurrentes, debidas a una descarga excesiva de las neuronas cerebrales, asociadas eventualmente con diversas manifestaciones clínicas y para clínicas ”(2,3). Sin embargo en el 2005 la ILAE y el Buró Internacional a favor de la Epilepsia (IBE, por sus siglas en inglés) plantearon nuevas propuestas para redefinir esta entidad, considerando a la epilepsia como un “trastorno cerebral caracterizado por la predisposición duradera a generar crisis epilépticas y por las

consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de dicha condición”; dicha definición requiere de al menos una crisis epiléptica (2,3).

Epidemiología

La prevalencia de epilepsia en pacientes pediátricos de países desarrollados oscila entre 4 a 8 casos por 1,000 personas (4,5). Además, la epilepsia se considera el evento paroxístico más frecuente en la infancia y ocupando el segundo lugar entre las enfermedades neurológicas superada solamente por el retraso mental (6). Se ha mencionado que la prevalencia de la epilepsia en países latinoamericanos es mayor en comparación con países desarrollados (1,2).

La mayor incidencia de epilepsia se produce en extremos de la vida, cae significativamente después del primer año de vida, es estable durante la primera década, y luego cae de nuevo en la adolescencia y permanece así hasta que aparece un incremento dramático en la incidencia de epilepsia después de los 60 años de edad. El tipo de convulsiones focales (parciales) con o sin alteración de la conciencia, son el tipo más común de convulsiones en todos los grupos de edad, representando más del 50% de todas las convulsiones que se presentan en la edad pediátrica (6,7).

Fisiopatogenia

El inicio de las crisis epilépticas se produce cuando ciertos grupos neuronales se despolarizan, llevando a una sincronización de los potenciales de acción lo cual interfiere con la función normal del sistema nervioso. Asimismo, la actividad epiléptica es precedida por excitación sináptica con características de cascada que parece ser secundaria a un déficit del sistema inhibitorio GABAérgico, y/o a cambios iónicos de sodio (Na⁺), potasio (K⁺) y calcio (Ca²⁺), ya sean intra o extracelulares (2,3,9).

Epilepsias relacionadas con la edad que se producen en niños por lo demás normales con patrones específicos en pico de EEG se deben a defectos de los canales iónicos o los receptores genéticos conocidos o presuntos, denominadas epilepsias genéticas. Los que se presume que es secundaria a una lesión cerebral física o metabólica pasado conocido son llamados estructural / metabólica cuando la causa es conocida y de causa desconocida cuando la causa no puede ser identificada (2,9).

Un estudio epidemiológico en Rochester, Minnesota informó que el mayor porcentaje de personas (niños y adultos) con epilepsia cayó en la categoría idiopática / criptogénica (es decir, presume etiologías genéticas o desconocidas), seguido en orden por vasculares, traumáticas, de desarrollo (condiciones manifestados por retraso mental y / o parálisis cerebral presume de estar

presente desde el nacimiento), infecciosas, neoplásicas, y las causas degenerativas. En el grupo de menores de 14 años, alteraciones en el desarrollo fue la más común (7).

Un grupo pequeño, pero no insignificante de los niños tienen convulsiones crónicas en las secuelas de hipoxia aguda y eventos tóxicos / metabólicas; infecciones, particularmente bacteriana; y lesiones vasculares. Con el aumento en el abuso infantil, trauma en la cabeza se está convirtiendo en una causa cada vez más común de convulsiones crónicas. La mayoría de los pacientes más jóvenes (<3 años) tienen focos epilépticos extratemporales (9).

Clasificación de las crisis convulsivas

Las convulsiones se clasifican en clínicas y subclínicas o también denominadas como “sutiles”. Las convulsiones clínicas se clasifican sobre la base de la conducta ictal del individuo con la consideración de los hallazgos en el EEG. La ILAE clasifica las crisis convulsivas (1, 2,10), en:

- **Clasificación de las crisis:** Crisis generalizadas (- Tónico-clónicas, -Ausencias típicas, atípicas y de características especiales como ausencias mioclónicas o con mioclonias palpebrales, - mioclónicas: mioclónicas, mioclono atónicas y mioclono tónicas), - Clónicas, -Tónicas, - Atónicas), Crisis focales, Desconocidas: Espasmos epilépticos.
- **De acuerdo al grado de alteración durante la crisis focal:** - Sin alteraciones de la conciencia, con componentes motores o autonómicos observables, que corresponde al concepto de crisis parcial simple. – Con alteración de la conciencia que corresponde al concepto de crisis parcial compleja. – Evolución a una crisis bilateral, que reemplaza el término crisis secundariamente generalizada.
- **Síndromes electro clínicos y otras epilepsias:** Síndromes organizados por edad de inicio: - Periodo neonatal: Epilepsia neonatal familiar benigna, encefalopatía mioclónica temprana, síndrome de Ohtahara. – Lactancia: Epilepsia de la infancia con crisis focales migratorias, Síndrome de West, Epilepsia mioclónica de la infancia, epilepsia benigna de la infancia, Síndrome de Dravet, encefalopatía mioclónica de trastornos no progresivos. – Infancia: crisis febriles, Síndrome de Panayiotopoulos, Epilepsia con crisis mioclónica atónicas (previamente astáticas), Epilepsia benigna con puntas centrotemporales, Epilepsia frontal nocturna autosómica dominante, Epilepsia occipital de la infancia de inicio tardío, epilepsia con ausencia mioclónica, síndrome de Lennox-Gastaut, encefalopatía epiléptica con punta onda continua durante el sueño, síndrome de Landau-Kleffner, epilepsia ausencia juvenil. – Adolescencia-Edad adulta: epilepsia ausencia juvenil, epilepsia monoclonica juvenil, epilepsia con crisis generalizadas tónico-clónicas, epilepsia mioclónicas progresivas,

epilepsia autosómica dominante con características auditivas, otras epilepsias familiares del lóbulo temporal. – relación menos específica con la edad: Epilepsia familiar focal con focos variables, Epilepsias reflejas. – Constelaciones distintivas: Epilepsia temporal mesial con esclerosis en hipocampo, Síndrome de Rasmussen, Crisis gelásticas con hamartoma hipotalámico, Epilepsia convulsión-hemiplejía. – Epilepsias atribuidas a y organizadas según causas estructurales – metabólicas: Malformaciones del desarrollo cortical, síndrome neurocutaneos, tumor, infección, trauma, angioma, lesiones perinatales, accidentes cerebro vasculares, etc. – Epilepsias de causa desconocida: Crisis neonatales benignas, crisis febriles (1, 2, 10).

Cuadro Clínico y Diagnóstico

La actividad paroxística se conoce en la clínica como crisis convulsiva (10, 11). Importante una historia clínica detallada, interrogar respecto a comportamiento clínico de la epilepsia, el examen neurológico detallado. EEG se recomienda en la evaluación de un niño con sospecha de convulsiones o epilepsia. Estudio de neuroimagen se recomienda en un niño que a tenido un ataque epiléptico, la Resonancia Magnética tiene sensibilidad superior para la detección de lesiones causantes de convulsiones, la Tomografía Computarizada se puede usar. Las pruebas de laboratorio se usan para descubrir la etiología médica para las convulsiones. Las pruebas genéticas se pueden usar para síndromes hereditarios, cribado genético también puede usarse en niños con epilepsia de causa desconocida (11).

Tratamiento

Cuando los mecanismos de descarga neuronal anormal que explican la manifestación epiléptica, se han generado y establecido (crisis estereotipadas, recurrentes, no provocadas, de duración generalmente breve), resulta obligado iniciar tratamiento con fármacos antiepilépticos (FAE), al igual que cuando se presenta una primera crisis clínica, pero se tiene la certeza de presentar altas posibilidades de recurrencia (2,12).

El fármaco a seleccionar en pacientes con epilepsia se escoge con base en diferentes criterios entre los que destacan: el diagnóstico preciso de la variedad de crisis epilépticas o síndrome epiléptico, además de considerar otros elementos claves que dependen principalmente del medicamento como son:

1. Mecanismo de acción del fármaco.
2. Eficacia.
3. Tolerancia.

4. Efectos secundarios (indeseables, idiosincráticos).

5. Accesibilidad al medicamento (costo, número de tomas al día), y de las variables biológicas del paciente que lo recibe como son la edad, el sexo, el peso, enfermedades concomitantes, fármacos que toma de manera habitual, entre otras cosas (1).

Los tres mecanismos principales de acción de los FAE son: 1) favorecer mecanismos inhibitorios: agentes GABAérgicos, inhibición de la GABA transaminasa, aumentar la recaptación de GABA en las sinapsis, y aumentar la facilitación por GABA; 2) bloquear mecanismos excitatorios: actuando sobre receptores NMDA (N-metil-D-aspartato), y disminuyendo liberación de neurotransmisores excitatorios; 3) estabilizar canales iónicos: bloqueador de canal de Calcio, y bloqueadores de canal de sodio (1,11,12).

El mecanismo inhibitorio está relacionado, principalmente, con el llamado sistema gabaérgico (ácido gamma aminobutírico, GABA), el cual actúa a nivel de receptores GABA, permitiendo la apertura del canal de cloro, con la subsecuente hiperpolarización neuronal. Mientras que el mecanismo excitatorio se bloquea con fármacos antiepilépticos que tengan un efecto sobre receptores relacionados con el glutamato, particularmente el receptor NMDA. La estabilización de la membrana neuronal se modula mediante el bloqueo de canales de sodio o la reducción de las corrientes de calcio, en canales de Ca^{++} tipo T, de bajo umbral (13,14).

La farmacocinética de cada uno de los FAE debe tenerse en cuenta en el manejo del enfermo con epilepsia, principalmente la vida media de cada fármaco, ya que de ella depende el número de dosis diarias que requerirá el paciente, recordando que deben alcanzarse cuatro vidas medias para alcanzar un “estado estable”, necesario para que el FAE sea eficaz (12, 14).

Los fármacos antiepilépticos usados con mayor frecuencia son la carbamazepina, benzodiacepina, oxcarbacepina, fenitoína, fenobarbital, primidona, gabapentina, vigabatrina, tiagabina, levetiracetam, zonizamida, valproato, topiramato, lamotrigina y felbamato (3). Los fármacos antiepilépticos inductores enzimáticos, como el valproato, oxcarbamazepina y felbamato, disminuyen el aclaramiento de otros fármacos aumentando su eficacia y sus efectos adversos (12,14). Fármacos que se unen de forma importante a las proteínas son carbamazepina y valproato. Fármacos hidrosolubles, con escasa unión a proteínas plasmáticas y pequeño volumen de distribución (VD) y fácilmente excretadas por los riñones son: gabapentina, vigabatrina, levetiracetam y topiramato (14).

Pronóstico

En una cohorte de base comunitaria, la remisión completa incautación se produjo en la mitad de los niños con epilepsia no síndrómica (16,17). Por otro lado, el estado epiléptico es más común en los niños, ya que son los patrones EEG severamente anormal, incluso hipsarritmia (síndrome de West) y pico lento y las descargas de ondas lentas (síndrome de Lennox-Gastaut). Los efectos perjudiciales de los FAE son probablemente también mayor en el cerebro de niño inmaduro y rápido desarrollo (16).

Los niños con convulsiones intratables pueden manifestar una disminución de la función cognitiva y la memoria sin etiología atribuible aparte de las convulsiones frecuentes tanto en epilepsia generalizada como focales (17,18). Los pacientes tienen un mayor riesgo de psicológica, conductual, cognitiva, neurológica, académico y problemas sociales causados por su condición neurológica crónica, independiente de las convulsiones, que pueden tener un impacto significativo en la calidad de vida (16,17). Convulsiones subclínicas o sutiles frecuentes también pueden tener un impacto directo (18).

A pesar del avance científico en la terapéutica de los pacientes epilépticos, así como las reglas fundamentales para el buen tratamiento, diversos estudios reportan que 30% de los pacientes no responden a los fármacos antiepilépticos (FAE) disponibles en la actualidad; a dicha condición se conoce actualmente como epilepsia farmacorresistente (2, 19,20).

EPILEPSIA FARMACORRESISTENTE O REFRACTARIA EN NIÑOS

Definición

En la edad pediátrica, la epilepsia refractaria afecta aproximadamente a un 20% de los pacientes con epilepsia (21). La epilepsia farmacorresistente, es conocida también como epilepsia refractaria o intratable, se define por “la presencia de crisis epilépticas a pesar de la utilización adecuada de FAE”, o bien “la persistencia de crisis a pesar de dos FAE a dosis máximas toleradas”, sin embargo en la literatura existen diversas propuestas para la definición de esta entidad, las cuales incluyen: cantidad y dosis de fármacos, número de crisis, tiempo libre de crisis (21,22).

En el año 2009, La ILAE publicó un consenso para definir a la epilepsia farmacorresistente o refractaria como: La falla a dos esquemas de FAE tolerados y elegidos adecuadamente (en mono o politerapia) para alcanzar la libertad sostenida de crisis epilépticas. Considerando además el término de farmacorresistencia como un concepto dinámico y no estático. La presencia de epilepsia farmacorresistente tiene varias dimensiones que implican la presencia de crisis

epilépticas intratables, efectos adversos por uso de múltiples FAE, deterioro cognitivo, disfunción social, dependencia, limitaciones en el estilo de vida, baja calidad de vida, incremento en la morbilidad y mortalidad en quienes la presentan (1, 2,22).

Factores relacionados con las epilepsias

De acuerdo a su etiología, en muchas de las epilepsias idiopáticas la respuesta a un FAE adecuado es muy buena mientras que en las encefalopatías epilépticas y en las epilepsias catastróficas, las crisis son altamente refractarias. Trabajos realizados por Sermah y colaboradores correlacionaron la respuesta al tratamiento en 2,200 pacientes con epilepsia de acuerdo a los hallazgos de imágenes cerebrales. Cuarenta y dos por ciento de los pacientes sin lesiones o epilepsias criptogénicas se encontraban libres de crisis mientras que solo 25% de los pacientes con lesiones estructurales o epilepsias sintomáticas permanecían libres de crisis (23, 24,25). La epilepsia mesial del lóbulo temporal es la epilepsia focal más altamente refractaria. Los pacientes derivados para cirugía pueden tener un tiempo variable de buen control de las crisis aun con dosis bajas o irregulares, sin embargo la mayoría se hacen refractarios antes de 8 años, muchos no fallan con el segundo FAE sino entre 9 y 34 años después del diagnóstico, por lo que debe considerarse como un grupo diferente (26).

La hipótesis que relacionan a la farmacorresistencia con factores genéticos consisten en la hipótesis del transportador, la cual sugiere que las concentraciones de FAE se encuentran disminuidas a nivel del tejido cerebral epiléptico por una sobreexpresión de proteínas transportadoras de la familia de las glicoproteínas y la hipótesis diana, la cual sugiere que factores genéticos alteran la estructura o función de los sitios de acción de los FAE en la zona epileptogénica y producen una disminución del efecto de los mismos (27). En la década de 1970, Victor Ling identificó el primer transportador multidroga, también referido como una proteína de resistencia a múltiples drogas, en células cancerígenas resistentes a quimioterapia y acuñó el término Glucoproteína-P (permeabilidad). Desde entonces se han identificado varios transportadores de drogas como la familia de proteínas multidrogas resistente (MRPs) y la proteína resistente del cáncer de mama (BCRP) (28).

Varios FAE son agentes lipofílicos y, por lo tanto, posibles sustratos de la familia de transportadores ABCB1 (ATP-binding cassette subfamily B member 1), también conocido como MDR1 y Glucoproteína P-170. En pacientes con epilepsia un fenotipo de farmacorresistencia se asocia con incremento de niveles de ABCB1 dañado en tejido cerebral debido a un polimorfismo en dicho gen (26, 28). Sin embargo, los FAE también podrían inducir directamente la sobreexpresión de

múltiples transportadores para prevenir la toxicidad de estas sustancias en el cerebro del paciente con epilepsia, lo que perpetuaría la farmacorresistencia (2,10,27, 29).

Las epilepsias idiopáticas o heredadas son, por definición, sensibles a tratamiento con FAE, sin embargo algunas epilepsias determinadas genéticamente se asocian a refractariedad o pobre respuesta a tratamiento, tanto las asociadas a canalopatías como la epilepsia mioclónica severa de Dravet, y la epilepsia nocturna autosómica dominante del lóbulo frontal; las epilepsias no asociadas a canales iónicos como esclerosis tuberosa, síndrome de Rett y algunas displasias y las epilepsias mioclónicas progresivas como la enfermedad de Lafora, mitocondriopatías y sialidosis, entre otras (2,10,29).

Cuadro clínico y diagnóstico

Estudios realizados por Schmidt y Lösche definieron la presentación clínica de epilepsia farmacorresistente proponiendo tres tipos:

1. La epilepsia farmacorresistente continua de novo donde el paciente es resistente a tratamiento desde el inicio de la enfermedad y persiste así en el tiempo.
2. La epilepsia farmacorresistente reversible o con un patrón intermitente con periodos de remisión y exacerbación de crisis.
3. La epilepsia con farmacorresistencia de inicio retardado con crisis persistentes después de un periodo inicial de control.

Se han descrito que los mecanismos involucrados en la farmacorresistencia pueden ser intrínsecos o adquiridos, considerando factores genéticos, relacionados con la enfermedad y con los fármacos (26, 27, 28).

Pronóstico

Brodie y Kwan en el año 2000 determinaron que el predictor más importante para farmacorresistencia es la ausencia de respuesta temprana al tratamiento, definida como la reducción de 75 a 100% de la frecuencia de las crisis en los primeros tres meses del inicio de la terapia. Los pacientes que no respondieron al primer FAE tuvieron la más baja posibilidad de éxito futuro con otro FAE (11%) cuando se comparó con los que fallaron por intolerancia a efectos secundarios o reacciones idiosincrásicas. Estos resultados sugieren que la farmacorresistencia tendría más relación con factores individuales que están presentes desde el inicio de la epilepsia más que con una condición adquirida a través del efecto de repetidas crisis.(19,20, 29).

Hitiris et al, en un estudio de cohorte de 780 pacientes de reciente diagnóstico de epilepsia seguidos en un periodo de 20 años, desde 1982 a 2001, en el Oeste de Escocia, con 318 pacientes con Epilepsia farmacorresistente; encontrando como predictores de desarrollo de Epilepsia Farmacorresistente lo siguiente: Doble de probabilidad de desarrollo de Epilepsia Farmacorresistente el tener más de 10 crisis convulsivas antes del inicio de antiepilépticos, antecedentes familiares de epilepsia, convulsiones febriles anteriores, lesión cerebral traumática como la causa de epilepsia, uso intermitente de drogas recreativas y comorbilidad psiquiátrica previa o actual, en particular depresión. Encontrando como factores que no predicen peor resultado con tratamiento antiepiléptico el sexo, déficit neurológico o retraso mental (30).

Geelhoed Met al., (2005), encontraron que los dos factores más importantes para epilepsia farmacorresistente eran el tipo de epilepsia y la edad de la primera crisis convulsiva (20). A su vez, Wirrell et al., en el año 2012, reportaron factores de riesgo de farmacorresistencia específicos para pacientes pediátricos menores de 3 años de edad. Los cuales fueron la edad de inicio de la epilepsia antes de los 12 meses, retraso en el diagnóstico, anomalías en el estudio de neuroimagen y la presencia de desaceleración focal en el electroencefalograma inicial (23).

Como consecuencia del mal control de las crisis estos pacientes tienen aumentado el riesgo de muerte prematura, traumatismos y/o alteraciones psicosociales, así como una calidad de vida reducida. Aunque la epilepsia refractaria pudiera remitir temporalmente (4% al año en adultos, con un porcentaje mayor en los niños), la reaparición de las crisis epilépticas es frecuente (21).

Estudios epidemiológicos en población pediátrica mostraron que el predictor más significativo de epilepsia farmacorresistente que no remitirá es la presencia de anomalías en neuroimagen, debiendo considerar a estos niños para una evaluación quirúrgica (29). Altas tasas de farmacorresistencia con displasia cortical, temporal medial, esclerosis y patología dual, tasas más bajas con encefalomalacia (30). Otros predictores adversos de farmacorresistencia son déficit neurológico subyacente, crisis convulsivas parciales o de múltiples tipos, frecuencia alta inicial de convulsiones, convulsiones neonatales, edad de inicio temprana o después de los 12 años, falta de respuesta al primer fármaco antiepiléptico (30).

Brodie y Kwan en el año 2000 determinaron que el predictor más importante para farmacorresistencia es la ausencia de respuesta temprana al tratamiento, definida como la reducción de 75 a 100% de la frecuencia de las crisis en los primeros tres meses del inicio de la terapia. Los pacientes que no respondieron al primer FAE

tuvieron la más baja posibilidad de éxito futuro con otro FAE (11%) cuando se comparó con los que fallaron por intolerancia a efectos secundarios o reacciones idiosincrásicas. Estos resultados sugieren que la farmacoresistencia tendría más relación con factores individuales que están presentes desde el inicio de la epilepsia más que con una condición adquirida a través del efecto de repetidas crisis (19,20, 25). Historia de múltiples crisis antes del tratamiento es un signo de alarma para el clínico. Otros estudios (Hitiris y colaboradores) estudiaron a 780 pacientes con diagnóstico reciente de epilepsia a los que se dio seguimiento por 20 años, se consideró el tiempo de un año como libre de crisis. Los pacientes que presentaron más de 10 crisis antes del inicio del tratamiento tenían el doble de probabilidad para desarrollar epilepsia refractaria. La presencia de múltiples crisis antes del tratamiento, una vez iniciado el mismo y crisis clusters, son predictores de farmacoresistencia y pobre pronóstico (30).

Los fármacos antiepilépticos inductores clásicos como Carbamazepina, Fenitoína y Fenobarbital pueden tener efectos a largo plazo sobre el estado hormonal que se atribuyen a su efecto inductor enzimático. Se han asociado a anomalías óseas, lipídicas, tiroideas y de las hormonas sexuales (13). Hasta un 59% de los adultos y un 44% de los niños tratados con Valproato pueden llegar a presentar aumento de peso significativo (15). Otros fármacos relacionados con el aumento de peso son carbamazepina, vigabatrina, gabapentina y pregabalina. Se ha descrito alteraciones psiquiátricas también, ya sea por su acción gabaérgica y glutamérgica (20).

HIPOTIROIDISMO E HIPOTIROIDISMO SUBCLINICO

HIPOTIROIDISMO

El hipotiroidismo en niños también se conoce como hipotiroidismo adquirido, se presenta después de los 6 meses de vida (31,32). Etiología más frecuente esporádica, también se describe como etiología poco frecuente el uso de fármacos antiepilépticos, principalmente los de metabolismo hepático. El reconocimiento temprano de las características clínicas de deficiencia de hormonas tiroideas es considerado una emergencia en pediatría (32), puede causar retraso en el desarrollo psicomotor, alteración en el crecimiento con proporción corporal anormal, evidencia con extremidades superiores cortas si se comparan con las superiores. El tratamiento es con reemplazo hormonal. La droga de elección es Levotiroxina y la determinación sérica de Hormona estimulante de la tiroides (TSH) y tiroxina libre (T4) permite evaluar la eficacia del tratamiento así como el ajuste de dosis (31, 32).

HIPOTIROIDISMO SUBCLINICO:

El término de **Hipotiroidismo Subclínico (HSC)** también denominado hipotiroidismo compensado o

hipotiroidismo bioquímico, se define como el nivel de hormona estimulante de la tiroides (TSH) por arriba de rango de referencia, con tiroxina libre (T4L) y triyodotironina libre (T3L) normal (Anexo 5), descartando otras causas de incremento de TSH (33,34, 35, 36).

Epidemiología

La prevalencia de HSC en niños y adolescentes se reporta entre el 1,7% y el 9,5% (33). Aumenta con la edad, se ha observado más frecuente en personas de raza blanca y del sexo femenino (34). En la infancia, su incidencia se ha establecido entre 5 a 6 nuevos casos por 6,000 nacimientos y en adolescentes sería inferior a 2% (34). Paoli-Valeri y colaboradores refieren una prevalencia de 6.4% de hipotiroidismo subclínico en un grupo de niños de los andes venezolanos la que es elevada comparada con el estudio de Loviselli y colaboradores que refieren prevalencia de 0.95% de Hipotiroidismo Subclínico en niños italianos (37).

Etiología

Su etiología se considera multifactorial (30, 35,40). Tiroiditis de Hashimoto es la causa más frecuente de HSC en los niños (33).

Tiroiditis autoinmune crónica (factores de riesgo: antecedentes familiares de enfermedad tiroidea autoinmune, antecedentes personales o familiares de trastornos autoinmunes asociadas, síndrome de Down, síndrome de Turner). Aumento persistente de TSH en la tiroiditis subaguda, la tiroiditis posparto, tiroiditis indolora. Lesión de tiroides: tiroidectomía parcial u otra cirugía en el cuello, la terapia con yodo radiactivo, radioterapia externa de la cabeza y el cuello. Drogas: medicamentos de yodo y que contienen yodo (amiodarona, agentes de contraste radiográfico), carbonato de litio, citoquinas (interferón α en especial), aminoglutetimide, etionamida, sulfonamidas y sulfonilureas. La terapia de reemplazo inadecuado de hipotiroidismo manifiesto (dosis inadecuada, falta de cumplimiento, las interacciones medicamentosas [hierro, carbonato de calcio, colestiramina, soja dietética, fibra, etc.], aumento de la depuración T4 [fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, etc.], la mala absorción). Infiltración de tiroides (amiloidosis, sarcoidosis, hemocromatosis, la tiroiditis de Riedel, cistinosis, el SIDA, el linfoma tiroideo primario). Hipotiroidismo central con alteración de la bioactividad de TSH. Las sustancias tóxicas, agentes industriales y medioambientales. Mutaciones del gen receptor de TSH; Mutaciones del gen $G\alpha$ (35, 39).

Un apartado importante a tomar en cuenta en la etiologías el hipotiroidismo subclínico asociado a fármacos, entre ellos los fármacos antiepilépticos, siendo la asociación de fármacos antiepilépticos e Hipotiroidismo Subclínico el interés principal de este estudio (35).

Cuadro clínico

Aunque se ha sugerido que HSC es enteramente un diagnóstico de laboratorio asintomático, los síntomas típicos de hipotiroidismo han sido reportados en algunos pacientes (33, 35,38).

Diagnóstico

El diagnóstico de hipotiroidismo subclínico se basa en pruebas bioquímicas solo. Con niveles séricos elevados de TSH y niveles normales de T4L y T3L. Puede ocurrir en la presencia o ausencia de síntomas leves de hipotiroidismo. La mayoría de los pacientes tienen niveles de TSH sérica <10 mU / L y son asintomáticos (33,38, 39).

Diagnóstico diferencial

Hay varias causas de una concentración de TSH sérica elevada que no encajan adecuadamente la definición de hipotiroidismo subclínico. Estos incluyen las siguientes circunstancias:

- Durante el período de recuperación de la enfermedad no tiroidea, donde una TSH sérica transitoriamente elevado se observa después de un período de supresión de TSH.
- Después de la fase subaguda de hipertiroidismo, sin dolor, o posparto tiroiditis, donde hipotiroidismo leve es usualmente, pero no siempre, transitoria.
- Variabilidad del ensayo.
- La presencia de anticuerpos heterófilos puede interferir con las mediciones de TSH en ensayos inmunométricos. Estas gammaglobulinas humanas anti-ratón se pueden salvar los dos anticuerpos monoclonales de ratón (anticuerpo en fase sólida y los anticuerpos de la señal) y causar lecturas falsamente elevadas de TSH. Rara vez, los anticuerpos heterófilos bloquear la unión de uno de los anticuerpos monoclonales de ratón a TSH y dan como resultado lecturas falsamente bajos para TSH. No linealidad con la dilución sugiere interferencia. La adición de no inmunes inmunoglobulinas de ratón homólogas ha reducido este tipo de interferencia en el ensayo. Existen ensayos comerciales para la detección de anticuerpos humanos anti-ratón (HAMA).
- Los factores reumatoides pueden causar interferencia similar en ensayos inmunométricos.
- Los autoanticuerpos contra TSH también se han descrito que crean anti-TSH TSH-inmunoglobulina G (IgG) complejos, también llamados macro-TSH, que carece de actividad biológica, pero puede ser inmunorreactivas, y causar valores falsamente elevados de TSH (a menudo > 100 mU / L) en los niveles eutiroideos (normales de T4 libre y T3 triyodotironina). Los autoanticuerpos contra TSH pueden ser detectados por la eliminación de los complejos de IgG-TSH

con polietilenglicol o proteína A o G, a continuación, repetir el ensayo en los sueros con inmunosustrato.

- Insuficiencia suprarrenal no tratada.

- TSH productoras de adenomas pituitarios, resistencia a la hormona tiroidea, y mutaciones raras del receptor de TSH. En los pacientes con adenomas hipofisarios productores de TSH o la resistencia a la hormona tiroidea, la TSH elevada se asocia con T4 libre sérica elevada y / o concentraciones de T3. En contraste, los pacientes con hipotiroidismo subclínico tienen niveles normales de T4 libre. Los pacientes con resistencia a la TSH secundaria a alteraciones en el receptor de TSH tienen concentraciones de TSH séricos elevados y T4 libre de suero normal o baja y concentraciones de T3. (Ver "tirotropina (TSH) secretoras de adenomas pituitarios" y "sensibilidad a la hormona tiroidea con deficiencias" y "Resistencia a la tirotropina y la hormona liberadora de tirotropina").

- Hipotiroidismo central, donde hasta el 25 por ciento de los pacientes tienen una TSH sérica ligeramente elevada (hasta aproximadamente 10 mU / L) y T4 libre baja o baja-normal (39).

Evolución y Tratamiento

Sin embargo, una de las consideraciones más importantes acerca del HSC es que se relaciona con un mayor riesgo de desarrollar hipotiroidismo clínico que requiere el inicio de tratamiento con hormonas tiroideas (33, 38, 40). Incluso, se ha calculado que un 2 a 5% evolucionan a hipotiroidismo clínico (41). En pacientes con hipotiroidismo subclínico con comorbilidades se asocia a incremento de riesgo cardiovascular confirmado por estudios de meta análisis (40, 41, 42). Bernardette Biondi ha demostrado que los niveles de TSH elevados en pacientes con HSC reflejan la compensación pituitaria para mantener eutiroidismo, pero cuando dura más de 6 a 12 meses, el HSC puede ser asociado con perfil de lípidos aterogénico, un estado hipercoagulable, defectos cardíacos sutiles, principalmente con disfunción diastólica, daño de la función vascular y reducción de la capacidad submáxima al ejercicio, concluyendo Biondi que la restauración del eutiroidismo con tratamiento a base de Levotiroxina puede corregir el perfil de lípidos y anomalías cardíacas, especialmente en pacientes con niveles altos de TSH (35, 38). Bernardette Biondi junto a David S, Cooper en la revisión de endocrinología del 2008 respecto a tratamiento hormonal, lo consideran controversial ya que el beneficio del tratamiento con hormona levotiroxina no es claro (35).

Por otro lado, la eficacia de la levotiroxina para la reducción de los niveles de colesterol LDL y total asociado a la reducción de los síntomas sutiles del HSC y la prevención en la progresión

a hipotiroidismo clínico, proporcionan bases válidas para considerar su uso (43). Se requieren estudios controlados para evaluar el efecto de la terapia de reemplazo en niños con hipotiroidismo subclínico, ya que se ha descrito que la TSH puede regresar a niveles normales espontáneamente, en cerca del 40% de los casos, en particular si la elevación de TSH es moderada y no hay datos bioquímicos de autoinmunidad tiroidea (40, 44). Díez JJ y su equipo de colaboradores en Washington, el 2005, encontraron que los niveles de TSH se normalizan en una media de 18 meses (rango de 6 a 60 meses), con una media de decremento de las concentraciones de TSH de 4.12 ± 2 mUI/L(43).

En otros estudios, se recomienda iniciar tratamiento a todos los pacientes con Hipotiroidismo Subclínico con niveles séricos de TSH mayor de 10mU/L por el mayor riesgo de progresión a Hipotiroidismo clínico, dislipidemia y disfunción cardiovascular (39) ya que parece disminuir la frecuencia de mortalidad en estos pacientes (40, 45, 46).

Por su parte, Biondi refiere que existen pocos estudios que han examinado los efectos de reemplazo con levotiroxina en población joven con Hipotiroidismo Subclínico. Se menciona que después de un año con terapia con reemplazo de levotiroxina, hay una mejoría en la velocidad de crecimiento en adolescentes y en un estudio con control placebo no se documentó cambio alguno, cognitivo, físico o social atribuido al tratamiento con levotiroxina, aunque la duración del tratamiento no fue suficiente como para identificar los efectos de la terapia de reemplazo en este estudio (38). Finalmente, aquellos pacientes que presentan niveles limítrofes de valores normales de TSH en más de 2 determinaciones seriadas en tiempo diferente, requieren tratamiento sustitutivo con levotiroxina oral para evitar hipotiroidismo clínico (41, 45), resultados de niños con formas más sutiles de hipotiroidismo son discutidos y la mayoría de los estudios se limitan a describir la historia natural, sin haberse examinado el impacto en la función neurocognitiva de la terapia con levotiroxina en niños con Hipotiroidismo Subclínico. Esta situación fue evaluada por Wilson en el 2006 sin que se lograra demostrar un impacto significativo (47).

La terapia de reemplazo no parecía estar justificada en niños con valores de HSC y TSH entre 5 -10mUI / l, sin bocio y los anticuerpos antitiroideos negativos. Por lo tanto, la decisión sobre el tratamiento de los pacientes jóvenes con HSC continúa siendo controvertido (33, 36).

Pronostico

En aproximadamente 60% de los sujetos el curso natural de HSC es una inversión de niveles elevados de TSH a valores normales. Sólo el 3% de ellos progresan a hipotiroidismo clínico con valores de TSH superiores a 10 mUI / l. El riesgo de progresión es mayor en los pacientes con

anticuerpos anti-tiroideas elevadas y mayor grado de hipoecogenicidad en la ecografía tiroidea. El aumento de la prevalencia de HSC se describen en sujetos obesos y con sobrepeso, con Síndrome de Down, con diabetes tipo 1 y en las niñas con síndrome de Turner. Los estudios sobre la historia natural de HSC y sus consecuencias en los niños son escasos y sus conclusiones son controvertidas.

Meta-análisis de 39 artículos potencialmente relevantes mostró que HSC en los niños parece ser un proceso de remisión con un bajo riesgo de progresión hacia hipotiroidismo manifiesto independientemente del tratamiento con levotiroxina. Tampoco hubo una clara evidencia del efecto beneficioso del tratamiento con levotiroxina en el desarrollo físico y psicológico (36).

Recomendaciones en HSC

La Sociedad Europea de Endocrinología recomienda: La mediciones de TSH y T4 son piedra angular en monitoreo de HSC, pero deben de evaluarse signos y síntomas de hipotiroidismo. El diagnóstico inicial de HSC debe ser confirmado por la medición de TSH, T4 y anticuerpos antiperoxidasa (TPO-AC) después de 8 a 12 semanas. Si es normal no se necesita más evaluación. Los pacientes sin síntomas, TPO-Ac o bocio pueden detener el control después de 3 años. Si paciente es mujer y queda embarazada vigilar signos y síntomas de hipotiroidismo, se sugiere una disminución de la función tiroidea cuando: TSH se eleva más de 40% y T4 disminuye en más de un 15% (48).

Se recomienda en la Revista Internacional de Endocrinología Pediátrica 2010: para detección de enfermedad para médicos de detección primaria pedir T4 libre y TSH, existiendo controversia en cuanto a la utilidad de anticuerpos de tiroglobulina y de peroxidasa como prueba de cribado, ya que se demostró en un subgrupo de personas entre 12 a 19 años de la población general, que 13% tenía anticuerpos antiperoxidasa y 11.5% tenía anticuerpos antitiroglobulina (49).

Si TSH es > 10 mU / L o hay bocio se indica tratamiento, ya que las probabilidades de enfermedad de la tiroides subyacente son mayores, aunque no hay estudios en pacientes pediátricos. Si no hay bocio y TSH es < 10 , se sugiere repetir T4 libre y TSH en 6-12 meses. Puede ser más útil medir los anticuerpos tiroideos con la segunda T4 libre y TSH que como una prueba de detección. Si son negativos, sería proporcionar la seguridad de que es probable que no se trata de Tiroiditis autoinmune y disminuiría la necesidad de pruebas posteriores, mientras que si los niveles de anticuerpos son fuertemente positivos señalan la necesidad de una vigilancia más estrecha de las pruebas de tiroides (49).

Se necesitan más estudios para responder a la pregunta de cuánto tiempo se necesita para controlar la TSH en un niño con SCH para asegurarse de que él o ella no ha progresado a

hipotiroidismo clínico. Se propone que la TSH se vuelva a comprobar periódicamente durante 2 años (más si hay un bocio o anticuerpos fuertemente positivos). Si la TSH se mantiene en el rango de 5 a 10 mU / L, el niño podría considerarse que tiene una elevación de TSH leve estable y no requiere repetir la prueba a menos que aparezca un bocio, o hay nuevos síntomas sugestivos de hipotiroidismo. Puesto que un niño con TSH 5-10 mU / L, sin bocio, y los anticuerpos negativos es poco probable que progresar a OH, es difícil justificar el tratamiento (49).

En la situación menos común cuando T4 libre es normal, pero la TSH es 10-15, la progresión a OH es más probable, sobre todo si hay evidencia de tiroiditis autoinmune, siendo razonable el tratamiento en estos pacientes, siendo otra opción el monitoreo periódico de TSH y T4L.

En los primeros 2 años de vida, si se decide inicio de tratamiento, se sugiere después de los 3 años de edad monitorizar TSH y T4L sin un mes de tratamiento con levotiroxina (49).

ASOCIACIÓN ENTRE FÁRMACOS UTILIZADOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA Y EL DESARROLLO DE HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO

Se ha mencionado que los fármacos antiepilépticos afectan los niveles de las hormonas tiroideas a través de diferentes mecanismos como el incremento en la función de los sistemas enzimáticos a nivel microsomal hepático, desplazando su unión a la proteína transportadora de tiroglobulina y acelerando su degradación, e incluso interfiriendo con el correcto funcionamiento del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides (50).

Los antiepilépticos no tienen, por lo general, una acción única. Entre los mecanismos de acción, se encuentran efectos sobre 1) los canales de sodio dependientes de voltaje: carbamazepina, lamotrigina, oxcarbazepina, fenitoína, topiramato; 2) los canales de calcio dependientes de voltaje de tipo T: etosuximida; proteínas asociadas a las vesículas sinápticas (SV2A, *synaptic vesicle protein*): levetiracetam; 3) aumento de la acción del GABA mediante agonistas sobre el receptor-canal del cloro GABA-A: benzodiazepinas, fenobarbital, topiramato; 4) aumento de la acción del GABA mediante la inhibición de su degradación en la hendidura sináptica: vigabatrina; 5) aumento de la acción del GABA mediante inhibición de la recaptación sináptica: tiagabina; inhibición de la liberación de neurotransmisores excitadores: lamotrigina; 6) inhibición del receptor NMDA: felbamato; y sobre 7) la inhibición del receptor kainato/AMPA como la lamotrigina (1,2,51).

Los fármacos tradicionales en México a excepción de la pregabalina, gabapentina y vigabatrina, que tienen algún grado de metabolismo hepático (15), son: fenobarbital, fenitoína, primidona, carbamacepina, valproato y clonacepam, cuya farmacocinética es variable (15). Los FAE inductores clásicos como carbamacepina, fenitoína y fenobarbital pueden tener efectos a largo plazo sobre el estado hormonal que se atribuyen a su efecto inductor enzimático. Se han asociado a anomalías óseas, lipídicas, tiroideas y de las hormonas sexuales (24).

En un estudio realizado por Mikati M et al, en 143 pacientes con epilepsia tratados con ácido valproico, mostraron que los predictores de Hipotiroidismo Subclínico eran la edad del paciente menor de 3.9 años, duración del tratamiento entre 6 y 24 meses, poli terapia de ácido valproico con otros fármacos antiepilépticos (52). Como se mencionó en párrafos previos, los fármacos antiepilépticos afectan los niveles de hormona tiroidea a través varios mecanismos no bien establecidos. Muchos de ellos aumentan sistemas enzimáticos a nivel microsomal hepático, desplaza su unión a proteína transportadora de tiroglobulina u otros interfieren con el eje hipotálamo-hipófisis (24). Importantemente, no se reportaron alteración en hormonas tiroideas con lamotrigina (54).

Los efectos de drogas antiepilépticas en la función tiroidea en niños fueron considerados en varios estudios, que resumimos en la tabla siguiente:

Estudio	Población	FAEs	Resultados
Eiris J.,1999	N= 141 pacientes con epilepsia de 12 a 61 meses de edad	Valproato de magnesio, carbamazepina	HSC en 26 % en tratamiento con valproato y 8.2% que recibió carbamazepina (50).
Mikati., 2007	N=143 pacientes con epilepsia con media de edad de 7 años	Valproato de magnesio	25.2% de HSC entre 6 a 12 meses de tratamiento (52)
Kim SH., 1012	N= 61 pacientes con epilepsia entre 1 a 18 años de edad	Valproato de magnesio	Incidencia de hipotiroidismo subclínico a mas de 6 meses de tratamiento, fue 52.4% versus 16.7% de grupo control (27).
Yilmaz U.,2014	n= 223 pacientes entre 3 meses y 18 años con epilepsia tratados con FAEs	Valproato , oxcarbamazepina , fenobarbital , carbamazepina y levetiracetam	Frecuencia de HSC a 12 meses de tratamiento: valproato 28%, oxcarbamazepina 21.4%, fenobarbital 18.2%, carbamazepina 13.9 % y levetiracetam 0% (53).

Finalmente, cabe señalar que se ha documentado acción de las hormonas tiroideas sobre la actividad eléctrica cerebral. Gross G., 1980, demostró en ratas que la deficiencia de hormonas tiroideas a nivel de sistema nervioso central afectaba la transmisión beta adrenérgica o de la adenilato ciclasa acoplada a la misma (55). Por su parte, Semm P. y cols., en 1981, en estudio realizado en cobayos, reportó que las células pineales pueden estar sujetos a control de retroalimentación por las hormonas de las glándulas tiroideas y paratiroides (56), mientras que Giné E., en el año 2010, observó que las ratas hipotiroideas son extremadamente sensibles a los efectos pro convulsivantes y neurotóxicos de ácido kainico (KA), ya que incluso presentaron estado epiléptico a dosis de KA tres veces menor que la requerida para alcanzar estado epiléptico en animales de control. Por otra parte, también se reportó que las ratas hipotiroideas tuvieron altos niveles de activación glial y la pérdida neuronal en hipocampo (57). Por lo tanto, un estado de hipotiroidismo podría favorecer el descontrol de las crisis convulsivas, aunque esto no se ha reportado en humanos. De hecho, las guías de práctica clínica y recomendaciones de las diferentes sociedades médicas para los pacientes con epilepsia bajo tratamiento farmacológico no incluyen como escrutinio rutinario la realización de pruebas de función tiroidea.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se cuentan con estudios en animales respecto a efecto de hormonas tiroideas o su deficiencia sobre actividad eléctrica cerebral y/o crisis convulsivas, las cuales se mencionan a continuación siendo un argumento más para realizar tamiz de HSC en nuestra población de estudio.

Además, en diferentes estudios en humanos, se ha reportado una mayor frecuencia de Hipotiroidismo Subclínico en los pacientes que reciben tratamiento con fármacos antiepilépticos como el ácido valproico, carbamazepina y fenitoína (27, 30, 33, 57), por lo que es posible que los pacientes con epilepsia farmacorresistente, quienes reciben más de uno de estos fármacos concurrentemente, puedan tener una mayor frecuencia de hipotiroidismo subclínico y no ser detectados de manera oportuna, pudiendo afectar su pronóstico y calidad de vida.

A nuestro entendimiento, hasta el momento no se cuenta con estudios que reporten la frecuencia de hipotiroidismo subclínico en pacientes con epilepsia farmacorresistente. Sin embargo, se ha observado en algunos estudios observacionales que los pacientes que reciben tratamiento crónico con fármacos antiepilépticos desarrollan diferentes grados de hipotiroidismo subclínico (27, 30, 33, 57). Volviéndose interesante desde el punto de vista clínico y científico

investigar acerca de cuál es la frecuencia de hipotiroidismo subclínico en una subpoblación de pacientes pediátricos mexicanos con epilepsia farmacorresistente.

Por lo cual nos planteamos la siguiente pregunta de investigación:

1. ¿Cuál es la frecuencia de hipotiroidismo subclínico en pacientes pediátricos con epilepsia farmacorresistente atendidos en el Servicio de Neurología Pediátrica del Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”?

JUSTIFICACIÓN

En caso de detectar por primera vez en un estudio realizado en nuestro Hospital que los pacientes con epilepsia refractaria presentan Hipotiroidismo Subclínico, se podrían diseñar estrategias diagnósticas y terapéuticas para diagnosticar y tratar oportunamente a pacientes con hipotiroidismo subclínico de acorde a recomendaciones de las sociedades de endocrinología ya que no existe recomendación específica para pacientes con epilepsia refractaria e hipotiroidismo subclínico; lo cual podría favorecer un mejor pronóstico y una mejor calidad de vida de los pacientes atendidos en nuestro Hospital.

OBJETIVO

Determinar la frecuencia de hipotiroidismo subclínico en pacientes con epilepsia farmacorresistente atendidos en el Servicio de Neurología Pediátrica del Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO DEL PROYECTO:

1.- Tipo de estudio:

Transversal, descriptivo, retroprospectivo.

2.- Periodo de estudio:

Del 1° de enero al 1 de junio de 2015.

3.- Universo de trabajo:

Población. Pacientes con epilepsia farmacorresistente, atendidos en el Servicio de Neurología Pediátrica del Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS.

Criterios de inclusión:

1. Todos los pacientes que acudieron a consulta externa del servicio de Neurología con diagnóstico de epilepsia farmacorresistente, sin lesión estructural por estudio de neuroimagen.
2. Género femenino o masculino.
3. Carta de consentimiento informado de padres o tutores

Criterios de exclusión.

1. Pacientes con diagnóstico previo al inicio de drogas antiepilépticas de hipotiroidismo y/o hipotiroidismo subclínico.
2. Pacientes con enfermedades asociadas a hipotiroidismo o terapia con medicamentos no antiepilépticos que puedan afectar función de tiroides.
3. Antecedentes de asfixia o lesión de sistema nervioso central en la etapa prenatal

Criterios de Eliminación.

1. Cuando el padre o tutor solicite terminar la participación del menor en el estudio.
2. Pacientes en los que no se encuentre su expediente clínico.

TABLA DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION	TIPO	ESCALA	UNIDAD MEDIDA
Edad	<p>Definición conceptual: Número de meses completos a partir de la fecha de nacimiento.</p> <p>Definición operacional: Tiempo transcurrido entre el nacimiento y momento de la evaluación.</p>	Cuantitativa	Continua	Meses o años de edad
Género	<p>Definición conceptual: Condición biológica que distingue al sexo masculino y femenino.</p> <p>Definición operacional: Características física para distinguir al hombre de la mujer</p>	Nominal	Dicotómica	Masculino o femenino
Numero de fármacos antiepilépticos	<p>Definición conceptual: Cantidad en números de FAES.</p> <p>Definición operacional: Número de FAES que se administra a paciente.</p>	Cuantitativa	Continua	Numero
Concentración sérica de fármacos antiepilépticos	<p>Definición conceptual: Concentración sérica de fármacos antiepilépticos</p> <p>Definición operacional: Concentración sérica de los fármacos antiepilépticos: Valproato de magnesio (mcg/ml), Fenitoína (mcg/ml) y Carbamazepina (mcg/ml).</p>	Cuantitativa	Continua	Valor de la concentración sérica de antiepilépticos en mcg/dl.
Hipotiroidismo subclínico	<p>Definición conceptual: Nivel de hormona estimulante de la tiroides (TSH) por arriba de rango de referencia, con tiroxina libre (T4L) y triyodotironina libre (T3L) normal para la edad.</p> <p>Definición operacional: TSH por arriba de rango de referencia, con T4L y T3L dentro de rango de referencia para edad. (Anexo 5).</p>	Cuantitativa	Continua	Para TSH en uUI/ml, T3T en ng/ml, T3L en pg/ml, T4T en ug/dl T4Len ng/dl

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO:

Previa aprobación del comité local de Investigación y de Ética en Investigación de la UMAE, se realizó un estudio transversal de tipo descriptivo en el Servicio de Neurología Pediátrica del HP CMN SXXI, el cual incluyó a los pacientes con epilepsia refractaria sin daño estructural por estudio de neuroimagen. Se invitó a los padres a participar en el proyecto de investigación de los pacientes con epilepsia refractaria, al aceptar y firmar el consentimiento informado, se obtuvo una muestra de sangre para realizar la cuantificación de hormonas tiroideas y niveles séricos de drogas antiepilépticas. Los datos de la cuantificación sérica de hormonas tiroideas y niveles séricos de fármacos antiepilépticos fueron capturados en una base de datos realizados con el paquete de Microsoft Office Excel, donde incluyó las características clínicas y datos demográficos del paciente para posterior análisis de estos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico se utilizó el programa estadístico SPSS versión 21. Se calcularon frecuencias y porcentajes. Debido a que la distribución de las variables cuantitativas se distribuyó de manera diferente a la normal, se determinaron las medianas y rangos mínimo y máximo.

Logística: (Recursos: Humanos, materiales y financieros)

i) Recursos humanos

Investigador principal: Adriana Lorena Aparicio Claure Residente Pediatría Médica

Análisis de expediente clínico y elección de los pacientes para la toma de muestra sanguínea, toma de muestra sanguínea, análisis de resultados y conclusiones.

Profesor responsable: Dr. Darío Rayo Mares. Médico especialista Neurología pediátrica

Función: Revisión de captura de bibliografía, resultados finales y captación de pacientes.

Investigador responsable: Dr. Juan Carlos Núñez Enríquez. Médico Especialista en Pediatría Médica

Función: Revisión de captura de los resultados y revisor metodológico de la investigación.

Investigador responsable: Dra. Julia Rocío Herrera Márquez. Endocrinóloga pediatra y Jefe servicio Investigación Siglo XXI.

Función: Revisión de captura de los resultados y revisor metodológico de la investigación.

Químicos: Toma de muestras sanguíneas

ii) Recursos materiales

Se requirió de hojas en blanco, lápices. Computadoras para la captura de datos en programa SPSS 21. Fotocopiadora, marcadores indelebles, cinta mágica.

iii) Recursos financieros

La determinación de las hormonas tiroideas se realizó en el laboratorio Clínico del Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se trata de un estudio con riesgo mínimo de acuerdo a la Ley General de Salud en materia de investigación vigente. Se solicitó consentimiento y asentimiento a los padres y participantes para realizar la extracción de 5 ml de sangre. El protocolo de investigación cumplió con las consideraciones emitidas en el Código de Núremberg, la Declaración de Helsinki promulgada por la Asociación Médica Mundial (AMM), promulgada en 1964 y sus diversas modificaciones, incluyendo la actualización de Washington 2002 y Tokio 2004.

Este estudio fue autorizado por el Comité Local de Investigación del Hospital con el número de registro R-2015-3603-22.

RESULTADOS

En el presente estudio se investigó la frecuencia de hipotiroidismo subclínico en pacientes con epilepsia farmacorresistente sin daño estructural atendidos en el servicio de neurología de nuestro hospital. Se incluyeron a todos los pacientes con este diagnóstico y que cumplieran con los criterios de selección, obteniendo un total de 20 pacientes. El 70% (n=14) eran del sexo femenino, teniendo la mayoría de ellos epilepsia de tipo generalizada (85%) y un 65% (n=13) se encontraban en tratamiento con al menos tres fármacos antiepilépticos. Notablemente, un total de cinco pacientes (25%) padecía algún síndrome epiléptico idiopático (Tabla 1).

Tabla 1. Características generales de la población en estudio con Epilepsia farmacorresistente para variables cualitativas

	n	%
Género		
Masculino	6	30
Femenino	14	70
Diagnóstico		
Epilepsia focal	3	15
Epilepsia focal simple	2	10
Epilepsia focal compleja	1	5
Epilepsiageneralizada	17	85
Atónicas	2	10
Espasmos	1	5
Tónicoclónicageneralizada	1	5
Mioclónicas	3	15
Tónicogeneralizada	4	20
Ausencias	1	5
Síndromesepilépticosidiopáticos		
Síndrome de Dravet	1	5
Síndrome de West criptogénico	1	5
Síndrome de Doosecriptogénico	1	5
Síndrome de Lennox Gastaut	2	10
Fármacosantiepilépticos:		
Dos	7	35
Tres	7	35
Cuatro	5	25
Cinco	1	5

La mediana de edad de los pacientes al momento del tamizaje de hipotiroidismo para nuestro estudio de 100 meses con un rango que iba desde los 21 a los 169 meses, correspondiendo a 43.5 meses (mediana) después del diagnóstico de farmacorresistencia. La mediana de número de crisis convulsivas por día de la población estudiada fue de 4 crisis (rango: 0-15) con una mediana de dosis de valproato de magnesio de 36.6 mg/kg/día (rango: 20-72) y niveles séricos de 92.12 (rango: 6-162), siendo la mediana de niveles de TSH de 4.87 UI/ml (rango: 0.87-14.8) y de T4 libre de 1.19 ng/dl (rango: 0.84-1.81) (Tabla 2).

Tabla 2. Características generales de la población en estudio con Epilepsia farmacorresistente para variables cuantitativas

Variables	n	Mediana	Min	Max
Número crisis convulsivas/día	20	4	0	15
Número crisis convulsivas/mes	20	119	1	450
Dosis Valproato de Mg (mg/kg/día)	16	36.6	20	72
Niveles séricos de Valproato de Mg (Mg/dl)	14	92.1	6	162
Niveles TSH (UI/ml)	20	4.87	.87	14.8
Niveles T3 total (ng/ml)	20	1.50	.85	3.91
Niveles T3 libre (pg/ml)	20	3.85	2.36	5.53
Niveles T4 total (ug/dl)	20	7.52	5.16	11.08
Niveles T4 libre (ng/dl)	20	1.19	.84	1.81

La frecuencia de hipotiroidismo subclínico (HSC) en el presente estudio fue del 25% (n=5), recibiendo la mayoría de ellos politerapia con ácido valproico y siendo el sexo femenino el que se observó más frecuentemente afectado por esta condición (80%; n=4). Dentro del grupo de pacientes con HSC se observó que todos tenían una edad mayor a 4 años, la mayoría presentaban menos de 10 crisis por día, tres pacientes presentaban crisis convulsivas de tipo generalizadas y dos pacientes de tipo focal (Tabla 3). Cabe hacer notar que tres pacientes del grupo de HSC presentaban niveles séricos de valproato dentro de rangos normales (menores de 99.9 mg/dl) y que cuatro pacientes tomaban 3 o más fármacos antiepilépticos (Tabla 3).

Todos los pacientes con HSC tenían más de 6 meses con diagnóstico de epilepsia farmacorresistente al momento del tamizaje con una mediana de 15 meses (rango: 6-70 meses) y más del 50% de los pacientes, tenían más de 5 años de haber sido diagnosticados con epilepsia (rango: 17-85 meses). En la tabla 4, presentamos los niveles séricos de hormonas tiroideas, mínimos y máximos en los pacientes con HSC.

TABLA 3. Descripción de las variables de estudio de los pacientes con hipotiroidismo subclínico (HSC) y con Epilepsia Refractaria atendidos en el Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Variables	Pacientes con HSC	
	n	%
Sexo		
Masculino	1	20
Femenino	4	80
Edad al diagnóstico de epilepsia		
Mayor a 4 años	5	100
Menor a 4 años	0	
Numero de convulsiones por día		
Menor a 10 crisis	4	80
Más de 10 crisis	1	20
Tipo de crisis convulsiva		
Focal	2	40
Generalizada	3	60
Tiempo evolución de diagnóstico de epilepsia Farmacorresistente al momento de tamiz de hormonas tiroideas		
Mayor a 6 meses	0	0
Menor a 6 meses	5	100
Niveles séricos de valproato (Mg/dl)		
Menor de 100	3	60
Mayor de 100	2	40
Numero de fármacosantiepilépticos		
Menor a 3	1	20
Mayor a 3	4	80

Tabla 4. Niveles séricos de hormonas tiroideas en pacientes con HSC

Variables	n	Mediana	Min	Max
Niveles TSH (UI/ml)	5	8.93	5.43	14.88
Niveles T3 total (ng/ml)	5	1.49	1.35	1.61
Niveles T3 libre (pg/ml)	5	4.19	3.54	4.81
Niveles T4 total (ug/dl)	5	8.2	5.82	9.11
Niveles T4 libre (ng/dl)	5	1.28	1-02	9.11

DISCUSIÓN

Hasta nuestro conocimiento, este fue el primer estudio en describir la frecuencia de hipotiroidismo subclínico (HSC) en los pacientes con epilepsia farmacorresistente sin daño estructural en población pediátrica mexicana. Nuestra inquietud acerca de explorar cuál es la frecuencia de HSC en dicho subgrupo de pacientes surge a partir de que se ha descrito que el HSC puede presentarse en pacientes que reciben algunos fármacos antiepilépticos (12, 28, 33) y que es posible que la frecuencia de HSC como una comorbilidad asociada sea mayor en pacientes con epilepsia farmacorresistente quienes son tratados con diversas combinaciones y número de fármacos antiepilépticos.

En un estudio de cohorte prospectivo realizado por Berg y cols., (2006), en donde se incluyeron a 613 niños con epilepsia se reportó que la farmacorresistencia en pacientes pediátricos con epilepsia parece desarrollarse tempranamente durante los primeros tres primeros años a partir del diagnóstico en pacientes con epilepsia de tipo generalizado (53). Siendo la aparición de epilepsia farmacorresistente más tardíamente en aquellos pacientes con una epilepsia focal. La mayoría de nuestros pacientes desarrollaron epilepsia farmacorresistente de manera temprana (mediana de 7.5 meses) y tenían una epilepsia de tipo generalizada, siendo esto concordante con lo reportado en otros estudios.

Por otra parte, existen síndromes epilépticos catastróficos en pacientes pediátricos. En nuestro estudio, dos pacientes tenían síndrome de Lennox Gastaut, un paciente con síndrome de Dravet, uno con síndrome de West y un paciente, síndrome de Doose. En una publicación reciente se reportó que el síndrome de Lennox Gastaut, West y el síndrome de Dravet se asocian a una baja probabilidad de lograr un adecuado control de crisis convulsivas a largo plazo así como de remisión de la epilepsia, y por lo tanto, tienen un riesgo mayor de desarrollar una epilepsia farmacorresistente, a excepción, de los pacientes con epilepsia atónica mioclónica de Doose quienes son considerados por tener una probabilidad alta de remisión de las crisis convulsivas (54). La frecuencia de hipotiroidismo subclínico en nuestra muestra fue del 25% y el sexo femenino fue el más afectado. De acuerdo a la literatura revisada, el sexo parece no influir como factor de riesgo para dicha comorbilidad en los pacientes con epilepsia (20, 32). Notablemente, un total de 4 pacientes que desarrollaron hipotiroidismo subclínico estaban siendo tratados con poli terapia que incluía ácido valproico el cuál se ha reportado como un factor de riesgo para el desarrollo de hipotiroidismo subclínico en pacientes con epilepsia sin farmacorresistencia (27) a través de un mecanismo no bien establecido (15, 33). Incluso, se ha referido que la duración del tratamiento con

este fármaco y no los niveles séricos elevados, se asocia con un mayor riesgo de presentar HSC. En nuestra investigación de carácter retrospectivo de revisión de expedientes no fue posible obtener la información acerca del momento exacto en el cuál los pacientes iniciaron el tratamiento con dicho medicamento, siendo esto una limitante importante que podría ser subsanada mediante la realización de estudios prospectivos en donde se pueda controlar de una manera más adecuada la obtención de la información. Finalmente, consideramos importante mencionar que en la muestra estudiada pudimos detectar al menos un caso con hipotiroidismo subclínico desde un tiempo tan temprano como 6 meses posteriores al diagnóstico de epilepsia farmacorresistente. Lo cual, deja ver que sería interesante investigar a partir de qué momento en realidad un paciente con epilepsia farmacorresistente desarrolla hipotiroidismo subclínico con la finalidad de instaurar un seguimiento y/o tratamiento oportuno para estos pacientes. No existen recomendaciones respecto a seguimiento de hipotiroidismo subclínico en pacientes con epilepsia farmacorresistente, pero si en hipotiroidismo subclínico en población pediátrica(48, 49), siendo los lineamientos a seguir en esta subpoblación de pacientes.

CONCLUSIONES

- La frecuencia de hipotiroidismo subclínico en nuestra muestra fue similar a lo reportado en otras poblaciones con epilepsia y tratamiento con monodosis de fármacos antiepilépticos.
- El estudio apoya la posibilidad de incluir al escrutinio de la disfunción tiroidea en el grupo de pacientes tratados con anticonvulsivos, sobre todo con valproato de magnesio.
- Se requiere de mayor investigación prospectiva y con metodología más rigurosa con la finalidad de identificar factores de riesgo asociados al desarrollo y al pronóstico de hipotiroidismo subclínico en pacientes con epilepsia farmacorresistente.

REFERENCIAS

1. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, Moshé SL, Nordli D, Plouin P, Scheffer IE. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010 Apr; 51(4):676-85.
2. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel Jr, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014 Apr; 55(4):475-82.
3. Russ SA, Larson K, Halfon N. A national profile of childhood epilepsy and seizure disorder. *Pediatrics*. 2012 Feb; 129(2):256-64.
4. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980. *Epilepsia*. 1991 Jul-Aug; 32(4):429-45.
5. Oka E, Ohtsuka Y, Yoshinaga H, Murakami N, Kobayashi K, Ogino T. Prevalence of childhood epilepsy and distribution of epileptic syndromes: a population-based survey in Okayama, Japan. *Epilepsia*. 2006 Mar; 47(3):626-30.
6. Murphy CC, Trevathan E, Yeargin-Allsopp M. Prevalence of epilepsy and epileptic seizures in 10-year-old children: results from the Metropolitan Atlanta Developmental Disabilities Study. *Epilepsia*. 1995 Sep; 36(9):866-72.
7. Hauser WA, Annegers JF, Rocca WA. Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc*. 1996 Jun; 71(6):576-586.
8. Carpay JA, de Weerd AW, Schimsheimer RJ, Stroink H, Brouwer OF, Peters AC, van Donselaar CA, Geerts AT, Arts WF. The diagnostic yield of a second EEG after partial sleep deprivation: a prospective study in children with newly diagnosed seizures. *Epilepsia*. 1997 May; 38(5):595-9.
9. Neligan A, Hauser WA, Sander JW. The epidemiology of the epilepsies. *Hand Clin Neurol* 2012; 107:113-133.
10. Berg AT, Levy SR, Testa FM, Shinnar S. Classification of childhood epilepsy syndromes in newly diagnosed epilepsy: interrater agreement and reasons for disagreement. *Epilepsia*. 1999 Apr; 40(4):439-44.
11. Rubio DF, Reséndiz AJC, Senties MH, Alonso VM, Salgado LP, Ramos PJ. *Epilepsia*. Programa prioritario de epilepsia. Sector Salud; 2007.
12. Villanueva V, Sanchez-Alvarez JC, Pena P, et al. Treatment initiation in epilepsy: an expert consensus in Spain. *Epilepsy Behav* 2010; 19:332-342.

13. Reséndiz JC, Aguirre E. Epilepsia, magnesio y valproato. *Revista Mexicana de Neurociencia* 2008; 9(3): 206-214.
14. Elena Urrestarazu E, Viteri C. Optimización del tratamiento antiepiléptico. *REVISTA DEL GRUPO DE EPILEPSIA DE LA SEN*, 2009: 14-23.
15. Camfield P, Camfield C. Unprovoked status epilepticus: the prognosis for otherwise normal children with focal epilepsy. *Pediatrics* 2012; 130:e501–e506. *Epilepsia*, 55(4):475–482.
16. Berg AT, Testa FM, Levy SR. Complete remission in non syndromic childhood onset epilepsy. *Ann Neurol* 2011; 70:566–573.
17. Geerts A, Brouwer O, van Donselaar C, Stroink H, Peters B, Peeters E, Arts WF. Health perception and socioeconomic status following childhood-onset epilepsy: the Dutch study of epilepsy in childhood. *Epilepsia*. 2011 Dec; 52(12):2192-202.
18. Nicolai J, Ebus S, Biemans DP, Arends J, Hendriksen J, Vles JS, Aldenkamp AP. The cognitive effects of interictal epileptic form EEG discharges and short non convulsive epileptic seizures. *Epilepsia*. 2012 Jun; 53(6):1051-9.
19. Schmidt D, Baumgartner C, Loscher W. The chance of cure following surgery for drug-resistant temporal lobe epilepsy. What do we know and do we need to revise our expectations? *Epilepsy Res*. 2004; 60: 187-201.
20. Geelhoed M, Boerrigter AO, Camfield P, Geerts AT, Arts W, Smith B, Camfield C. (2005) The accuracy of outcome prediction models for childhood-onset epilepsy. *Epilepsia* 46:1526–1532.
21. Shorvon SD, Goodridge DMG. Longitudinal cohort studies of the prognosis of epilepsy: Contribution of the National General Practice Study of Epilepsy and other studies. *Brain*. 2013; 136:3497–510.
22. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg A, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G, et al. Special report. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51: 1069-77.
23. Wirrell EC. Predicting pharmacoresistance in pediatric epilepsy. *Epilepsia*. 2013 May; 54(2):19-22.
24. Penfield W, Steelman H. The treatment of focal epilepsy by cortical excision. *Ann Surg*. 1947; 126:740-62. 27.
25. Téllez JF, Dhar R, Wiebe S. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and metaanalysis. *Brain*. 2005; 128: 1188-98.
26. Stroink H, Brouwer OF, Arts WF, et al. The first unprovoked, untreated seizure in childhood: a hospital based study of the accuracy of the diagnosis, rate of recurrence, and long term outcome after recurrence. Dutch study of epilepsy in childhood. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64:595–600.

27. Kim SH, Chung HR, Kim SH, Kim H, Lim BC, Chae JH, Kim KJ, Hwang YS, Hwang H. Subclinical hypothyroidism during valproic acid therapy in children and adolescents with epilepsy. *Neuropediatrics*. 2012 Jun;43(3):135-9.
28. Schmidt D, Baumgartner C, Loscher W. The chance of cure following surgery for drug-resistant temporal lobe epilepsy. What do we know and do we need to revise our expectations? *Epilepsy Res*. 2004; 60: 187-201.
29. . Feria VA, Martínez MD, Rubio DF. *Epilepsia aspectos neurobiológicos, médicos y sociales*. 1a. Ed. INNN; 1997.
30. Hitiris N, Mohanraj R, Norrie J, Sills GJ, Brodie MJ. Predictors of pharmaco-resistant epilepsy. *Epilepsy Res*. 2007 Jul;75(2-3):192-6.
31. DeBoer MD, La Franchi SH. Pediatric thyroid testing issues. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2007; 5:570–577.
32. Gaitonde DY, Rowley K. Hypothyroidism: An Update. *American Family Physician*. 2012; 86(3): 245-51
33. Catli G, Abaci A, Büyükgöbüz A, Bober E. Subclinical hypothyroidism in childhood and adolescence. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2014Nov;27(11-12):1049-57.
34. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, Franklyn JA, Hershman JM, Burman KD, Denke MA, Gorman C, Cooper RS, Weissman NJ. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA*. 2004 Jan 14;291(2):228-38.
35. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev*. 2008 Feb;29(1):76-131.
36. Małecká-Tendera: Natural history of subclinical hypothyroidism in children and adolescents. *Thyroid Research* 2013; 6(Suppl 2):A41.
37. Paoli M, Jimenez V, Arias A, Briceno M Arata G. Atherogenic lipid profile in children with subclinical hypothyroidism. *An Pediatr*,2005; 62: 128-34.
38. Biondi B. Natural history, diagnosis and management of subclinical thyroid dysfunction. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and metabolism* 2012; 26: 431-446.
39. Gurnell M, Halsall DJ, Chatterjee VK. What should be done when thyroid function tests do not make sense? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011 Jun;74(6):673-8.
40. Palmieri EA, Fazio S, Lombardi G, Biondi B. Subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk: a reason to treat? *Treat Endocrinol*. 2004; 3(4):233-44.

41. Teixeira P, Reuters V, Ferreira M, Almeida C, Reis F, et al. Treatment of subclinical hypothyroidism reduces atherogenic lipid levels in a placebo-controlled double-blind clinical trial. *HormMetab Res.* 2008; 40: 50-55.
42. Wasniewska M, Salerno M, Cassio A, Corrias A, Aversa T, Zirilli G, et al. Prospective evaluation of the natural course of idiopathic subclinical hypothyroidism in childhood and adolescence. *Eur J Endocrinol.* 2009; 160:417-21.
43. Díez JJ, Iglesias P, Burman KD. Spontaneous normalization of thyrotropin concentrations in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin EndocrinolMetab.* 2005 Jul;90(7):4124-7.
44. Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR. Clinical review 115: effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000Sep;85(9):2993-3001.
45. Bona G, Prodam F, Monzani A. Subclinical hypothyroidism in children: natural history and when to treat. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2013;5 Suppl 1:23-8.
46. Hueston W, Pearson W. Subclinical hypothyroidism and the risk of Hypercholesterolemia. *Ann Fam Med.*2004; 2:351-355.
47. Aijaz N, Flaherty E, Preston T, Bracken S, Lane A, Wilson T. Neurocognitive function in children with compensated hypothyroidism: Lack of short term effects on or off thyroxin. *BMC Endocr Disor* 2006;6: 2.
48. Karmisholt J, Andersen S, Laurberg P. Variation in thyroid function in subclinical hypothyroidism: importance of clinical follow-up and therapy. *Eur JEndocrinol.* 2011 Mar; 164(3):317-23.
49. Kaplowitz PB. Subclinical hypothyroidism in children: normal variation or sign of a failing thyroid gland? *Int J Pediatr Endocrinol.* 2010: 1-8.
50. Eirís-Puñal J, Del Río-Garma M, Del Río-Garma MC, Lojo-Rocamonde S, Novo-Rodríguez I, Castro-Gago M. Long-term treatment of children with epilepsy with valproate or carbamazepine may cause subclinical hypothyroidism. *Epilepsia.* 1999 Dec;40(12):1761-6.
51. Castro-Gago M, Novo-Rodríguez MI, Gómez-Lado C, Rodríguez-García J, Rodríguez-Segade S, Eirís-Puñal J. Evolution of subclinical hypothyroidism in children treated with antiepileptic drugs. *Pediatr Neurol.* 2007; 37(6):426-30.
52. 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.
53. Yilmaz U, Yilmaz TS, Akıncı G, Korkmaz HA, Tekgül H. The effect of antiepileptic drugs on thyroid function in children. *Seizure.* 2014Jan;23(1):29-35.
54. Garnett WR. Lamotrigine pharmacokinetics. *J Child Neurol.* 1997; 12:S10-S15.

55. Gross G, Brodde OE, Schümann HJ. Effects of thyroid hormone deficiency on pre and post synaptic noradrenergic mechanisms in the rat cerebral cortex. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1980 Apr; 244(2):219-30.
56. Semm P, Demaine C, Vollrath L. Electrical responses of pineal cells to thyroid hormones and parathormone. A microelectrophoretic study. *Neuroendocrinology.*1981;33(4):212-7.
57. Giné E, Morales-Garcia JA, Perez-Castillo A, Santos A. Developmental hypothyroidism increases the expression of kainate receptors in the hippocampus and the sensitivity to kainic acid-induced seizures in the rat. *Endocrinology.*2010 Jul; 151(7):3267-76.

ANEXOS

ANEXO 1. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	ENE 2015	FEB 2015	MAR 2015	ABR 2015	MAY 2015	JUN 2015
DELIMITACIÓN DEL TEMA A ESTUDIAR	X	X				
REVISION Y SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFIA		X	X			
EVALUACION POR EL COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACION			X	X		
OBTENCION DE LA INFORMACION				X		
ANALISIS DE DATOS					X	
ELABORACION DE INFORME FINAL					X	x
PRESENTACION DE RESULTADOS					X	X

ANEXO 2

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA
SERVICIO DE NEUROLOGIA
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Lugar y Fecha _____

Estamos invitando a participar a usted y a su hijo (a) en un estudio de investigación que se llevará a cabo en este hospital, cuyo título es: ***“Hipotiroidismo subclínico en pacientes con epilepsia refractaria”***.

Propósito del estudio. A pesar del avance científico en la terapéutica de los pacientes epilépticos, se calcula que 30% de los pacientes no responden a los fármacos antiepilépticos (FAE) disponibles en la actualidad; a dicha condición se conoce como epilepsia farmacorresistente, se ha asociado drogas antiepilépticas a la posible presencia de una complicación llamada hipotiroidismo subclínico que con el tiempo puede dar disminución de las hormonas tiroideas, que son importantes para el buen funcionamiento de todas las células del cuerpo. Por lo anterior, el conocimiento de los niveles en sangre de los FAE y de hormonas tiroideas, resultan imprescindibles para detectar hipotiroidismo subclínico y la asociación que existe entre ambas.

Objetivo es: medir en la sangre la concentración de cada uno de los medicamentos que su hijo toma para controlar su epilepsia, en esa misma muestra de sangre se medirá la cantidad de hormonas de la tiroides que su hijo tiene.

Procedimientos. Si usted acepta que su hijo(a) participe en el estudio, ocurrirá lo siguiente:

1. Le solicitaremos información acerca de la enfermedad de su hijo(a).
2. Le tomaremos una muestra de 5 ml de sangre (que es el equivalente a una cuchara sopera) en la cual mediremos las cantidades de los medicamentos que su hijo toma y la cantidad de hormonas de la tiroides que tiene.
3. Este procedimiento solo toma 10 minutos

Posibles riesgos y molestias. Lapunción venosa para la extracción de la sangre, solo puede causar dolor o un moretón en el sitio de la punción, en ese caso le daremos un analgésico.

Posibles Beneficios que recibirá al participar en este estudio. Un posible beneficio de la participación de su hijo(a) en este estudio, es que podremos detectar alteración en hormonas tiroideas y niveles séricos de fármacos antiepilépticos, lo que permitirá modificar el plan de manejo en su hijo(a), permitiendo de esta forma un adecuado control y por consiguiente disminución de las complicaciones que pueda presentar en el curso de la enfermedad. No recibirá un pago por su participación en este estudio, pero su participación tampoco le ocasionará gastos.

Resultados o información nueva sobre alternativas de tratamiento. Durante el curso de este estudio, le informaremos de cualquier hallazgo (ya sea bueno o malo) que sea importante para el buen control de la enfermedad de su hijo, como modificar, agregar o retirar el tratamiento que recibe

Participación o retiro. La participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide que su hijo no participe o se quiere retirar del estudio, seguirá recibiendo la atención médica brindada por el IMSS.

Privacidad y confidencialidad. La información proporcionada que pudiera ser utilizada para identificar a su hijo(a) (nombre, teléfono y dirección) será guardada de manera confidencial, al igual que los resultados de sus pruebas clínicas y de sangre. El equipo de investigadores, su médico tratante en el servicio y las personas que estén involucradas en el cuidado de la salud de su hijo,

sabrán que está participando en este estudio. Sin embargo, nadie más tendrá acceso a la información personal que nos proporcione durante su participación en este estudio, a menos que usted así lo desee. Sólo proporcionaremos su información si fuera necesario para proteger sus derechos o su bienestar, o si lo requiere la ley. Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados (por ejemplo en conferencias), no se dará información que pudiera revelar la identidad de su hijo o de usted, por lo que nos comprometemos a proteger su identidad. Para lograr esto, le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestras bases de datos.

Personal de contacto para dudas y aclaraciones sobre el estudio. Si tiene preguntas o quiere hablar con alguien sobre este estudio puede comunicarse con los investigadores responsables del área clínica del proyecto: la Dra. Adriana Lorena Aparicio Claure el Dr. Darío Rayo Mares, ambos se puede localizar de lunes a viernes en los consultorios del servicio de Neurología, o bien, al teléfono 56376900 ext. 22264, en un horario de 8 a 15 horas. O bien en el celular de la Dra. Adriana Aparicio:5511959219

Personal de contacto para dudas sobre los derechos de su hijo como participante en un estudio de investigación. Si usted tiene dudas o preguntas sobre los derechos de su hijo al participar en un estudio de investigación, puede comunicarse con los responsables de la

Comisión de Ética en Investigación del IMSS, a los teléfonos 56 27 69 00 extensión 21230, de 9:00 a 16:00 horas, o si lo prefiere al correo electrónico. La Comisión de Ética se encuentra ubicada en el Edificio del bloque B, Unidad de Congresos, piso 4, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330 Colonia Doctores, C.P. 06725, México, D.F.

Declaración de Consentimiento Informado

Se me ha explicado con claridad en qué consiste el estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato.

Al firmar este formato estoy de acuerdo en que participe mi hijo(a) _____, en la investigación que aquí se describe.

Nombre y Firma de la Madre o Tutor o representante legal

Nombre y Firma del Padre o Tutor o representante legal

Nombre y firma del encargado de obtener el consentimiento informado
Dra. Adriana Lorena Aparicio Claure

Mi firma como testigo certifica que el padre/tutor/madre firmó este documento de consentimiento informado en mi presencia de manera voluntaria.

Nombre, dirección y relación del testigo con el paciente

Testigo1

Testigo 2

ANEXO 3

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA
SERVICIO DE NEUROLOGIA
CARTA DE ASENTIMIENTO INFORMADO**

Lugar y Fecha _____

Te estamos invitando a participar en un estudio en donde nos interesa conocer la cantidad que tienes en la sangre de los medicamentos que tomas para el control de tu enfermedad y también la cantidad de hormonas de la tiroides que tienes también en la sangre.

Si aceptas participar, vamos a realizar las siguientes actividades:

1. Te realizaremos unas preguntas acerca de cómo has estado de tu salud o si tienes algún malestar.
2. Te vamos a revisar con la finalidad de detectar como te encuentras físicamente.
3. Te tomaremos una muestra de 5 ml de sangre (que es el equivalente a una cuchara sopera) en la cual mediremos las cantidades de los medicamentos que tomas y la cantidad de hormonas de la tiroides que tienes.
3. Este procedimiento toma menos de 10 minutos.

La ayuda que te podemos dar si aceptas participar en este estudio es la siguiente:

Si detectamos que hubiera algún problema, te podemos modificar el tratamiento para lograr el control en la función tiroidea, o bien la disminución de las crisis convulsivas de la enfermedad que tienes.

Te comentamos que la participación en el estudio es totalmente voluntaria. Por esta razón, en caso que no desees participar, no habrá problema ya que te seguiremos dando la atención en este Hospital como la has venido recibiendo hasta el momento.

Finalmente te aseguramos que no daremos a conocer tu nombre o el de tus papás y que toda la información que nos des, sólo tendrá un número.

Puedes preguntar todas las dudas que tengas a la Dra. Adriana Lorena Aparicio Claire o el Dr. Darío Rayo Mares del servicio de Neurología.

Si aceptas participar, por favor anota tu nombre a continuación:

Nombre del paciente:

ANEXO 4

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA
SERVICIO DE NEUROLOGIA
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS
"Hipotiroidismo Subclínico en pacientes con Epilepsia"**

No. de folio _____

IDENTIFICACIÓN:

Nombre:

Número de Afiliación:

Dirección:

Teléfono:

DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS:

- 1) Género (circular la respuesta):
 - a) Femenino b) Masculino
- 2) Fecha de nacimiento: ___ / ___ / _____
- 3) Edad en meses:

EPILEPSIA

- Fecha del diagnóstico de epilepsia: ___/___/___
- Edad en meses al momento del diagnóstico de Epilepsia: _____
- Tiempo de evolución de epilepsia (meses): _____
- Edad en meses al momento de epilepsia Farmacorresistente: _____
- Tiempo en meses desde el diagnóstico de epilepsia farmacorresistente al momento de tamiz para hipotiroidismo subclínico _____
- Tratamiento farmacológico actual para la epilepsia: (Número de fármacos, dosis ponderal, tiempo de administración en meses)

- Estudios de imagen normales: Si: _____ No: _____

NIVELES SERICOS DE FARMACOS ANTIEPILEPTICOS

VALPROATO DE MAGNESIO: _____ mcg/mL
CARBAMAZEPINA: _____ mcg/ml
FENITOINA: _____ mcg/ml

NIVELES SERICOS DE HORMONAS TIROIDEAS

T 3 TOTAL: _____ ng/ml
T3 LIBRE: _____ pg/ml
T4 TOTAL: _____ ug/dl
T4 LIBRE: _____ ng/dl
TSH: _____ uUI/ml

ANEXO 5

Valores de referencia para niveles de hormonas tiroideas utilizados en el Laboratorio del Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social		
Hormonas tiroideas	Valores de Referencia / Unidades	
Hormona estimulante de la tiroides (TSH)	Recién nacidos 6 días a 3 meses 4-12 meses 1 – 6 años 7 a 11 años 12 a 20 años Adultos	0.70 – 15 uU/ml 0.72 – 11 uU/ml 0.73 – 8.35 uU/ml 0.70 – 5.97 uU/ml 0.60 – 4.84 uU/ml 0.51 – 4.30 uU/ml 0.27 – 4.20 uU/ml
Triyodotironina Total (T3 total)	Recién nacidos 6 días a 3 meses 4-12 meses 1 – 6 años 7 a 11 años 12 a 20 años Adultos	0.73 – 2.88 ng/ml 0.80 – 2.75 ng/ml 0.86 – 2.65 ng/ml 0.92 – 2.48 ng/ml 0.93 – 2.18 ng/ml 0.91 – 2.18 ng/ml 0.80 – 2.0 ng/ml
Triyodotironina Libre (T3 Libre)	Recién nacidos 6 días a 3 meses 4-12 meses 1 – 6 años 7 a 11 años 12 a 20 años Adultos	Recién nacidos 1.95 – 6.04 pg/ml 0.86 – 2.65 pg/ml 2.41 – 5.50 pg /ml 2.53 – 5.22 pg/ml 2.56 – 5.01 pg/ml 2.04 – 4.4 pg/ml
Tiroxina Total (T4 Total)	Recién nacidos 6 días a 3 meses 4-12 meses 1 – 6 años 7 a 11 años 12 a 20 años Adultos	5.04 – 18.5 ug/dl 5.41 – 17.0 ug/dl 5.67 – 16.0 ug/dl 5.95 – 14.7 ug/dl 5.99 – 13.8 ug/dl 5.91 – 13.2 ug/dl 5.1 – 14.1 ug/dl
Tiroxina Libre (T4 Libre)	Recién nacidos 6 días a 3 meses 4-12 meses 1 – 6 años 7 a 11 años 12 a 20 años	0.86 – 2.49 ng/dl 0.89 – 2.20 ng/dl 0.92 – 1.99 ng/dl 0.96 – 1.77 ng/dl 0.97 – 1.67 ng/dl 0.98 – 1.63 ng/dl