



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE PEDIATRÍA**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

**TÍTULO:**

**“Impacto del tratamiento sustitutivo hormonal sobre el control epiléptico en pacientes con hipotiroidismo subclínico y epilepsia farmacorresistente”**

**ALUMNA:**

**Dra. Nancy Contreras Sosa**

Residente de la especialidad de Pediatría Médica  
Hospital de Pediatría CMN SXXI del IMSS.

**TUTORES:**

**ASESOR TEMÁTICO**

**Dr. Jesús Darío Rayo Mares**

Servicio de Neurología Pediátrica  
Hospital de Pediatría CMN SXXI del IMSS

**ASESOR METODOLÓGICO**

**D.C Mario Enrique Rendón Macías**

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

CIUDAD DE MÉXICO, 10 DE MARZO DE 2016.



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.

*DEDICADO A MI FAMILIA, A MIS TUTORES  
POR APOYARME INCONDICIONALMENTE  
A ELLOS CON AMOR*

## INDICE

1. RESUMEN.....	4
2. MARCO TEORICO.....	5
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	23
4. JUSTIFICACION.....	24
5. OBJETIVO.....	25
6. MATERIAL Y METODO.....	25
7. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS CASOS.....	30
8. DISCUSION.....	36
9. CONCLUSION.....	36
10. BIBLIOGRAFIA.....	38
11. ANEXOS.....	42

## RESUMEN

**Antecedentes.** En diferentes estudios se ha informado una mayor frecuencia de hipotiroidismo subclínico en pacientes pediátricos que reciben tratamiento con antiepilépticos, tales como: el ácido valpróico, la carbamazepina y la fenitoína. Esta condición parece ser más frecuente en los pacientes con epilepsia farmacorresistente. Asimismo, hay alguna evidencia de que un estado de hipotiroidismo pudiera causar descontrol de la epilepsia. **Objetivo.** Evaluar el impacto del tratamiento sustitutivo hormonal para el control de las crisis epilépticas en pacientes con hipotiroidismo subclínico y epilepsia farmacorresistente.

**Lugar:** Servicio de Neurología Pediátrica del Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional "Siglo XXI". **Diseño metodológico.** Estudio descriptivo. **Serie de casos.** Participantes. Niños menores de 17 años con epilepsia farmacorresistente e hipotiroidismo subclínico atendidos en el servicio de neurología pediátrica de nuestro hospital.

**Diseño metodológico:** Serie de casos.

**Procedimiento:** Se realizará una evaluación del patrón de crisis convulsivas previo a la confirmación del hipotiroidismo subclínico. El diagnóstico de hipotiroidismo subclínico se determinó en un estudio descriptivo transversal realizado en el servicio de neurología pediátrica del Hospital de Pediatría CMN SXXI en noviembre de 2015<sup>57</sup>. Una vez confirmado el hipotiroidismo se realizó EEG. Los pacientes recibieron por 3 meses tratamiento sustitutivo con levotiroxina a dosis entre 1-3 mcg/Kg/día. Se registró el patrón de crisis convulsivas en su domicilio por medio de una libreta llevada por las madres. A los 3 meses se revisaron a los pacientes, se determinó nuevamente los niveles de hormonas tiroideas y nuevo EEG.

**Resultado principal:** Reducción de las crisis convulsivas en más del 50% del pre-tratamiento.

**Seguridad:** se revisó presencia de datos de hipertiroidismo.

**Tamaño de muestra:** 4 pacientes.

**Factibilidad:** Hay la población necesaria, se tienen los insumos y no requiere financiamiento externo.

**Aspectos éticos:** El riesgo es mínimo por lo que se pedirá consentimiento informado escrito y asentimiento del menor (mayores de 8 años y si tienen capacidad mental para ello). El beneficio potencial es para el paciente y para futuros casos. El proyecto fue aceptado por el comité de investigación y ética del hospital.

**Justificación:** La levotiroxina va disminuir los niveles de TSH, lo cual va contribuir al control de las crisis epilépticas en pacientes con hipotiroidismo subclínico y epilepsia farmacorresistente.

**Resultados:** En 3 de los 4 pacientes se logró la reducción de las crisis convulsivas asociado a cambios favorables en el electroencefalograma y a disminución de los niveles de TSH en 2 pacientes. La mejoría en la capacidad de memoria, atención, coordinación de los movimientos y desarrollo psicomotor observado en los 3 pacientes se consideró secundario a la reducción de las crisis convulsivas. **Conclusiones:** En los niños con hipotiroidismo subclínico y epilepsia farmacorresistente parece que el tratamiento con levotiroxina puede ayudar a la reducción de sus crisis convulsivas.

## **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 paraclínicas”(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 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).

### **Fisiopatología**

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<sup>+</sup>), potasio (K<sup>+</sup>) y calcio (Ca<sup>2+</sup>), 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 estructurales / 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**

Ante las diferentes publicaciones sobre la terminología y los conceptos de las crisis epilépticas, la ILEA realizó un reordenamiento conceptual apareciendo en el 2010. El trabajo liderado por Berg cambios conceptuales, siendo muy significativa la supresión entre epilepsias focales y generalizadas, pero manteniendo la categoría de crisis epilépticas focales y generalizadas (1, 2,10):

- **Clasificación de las crisis:** Crisis generalizadas representan los síntomas derivados de la activación de grupos de neuronas extendidas en ambos hemisferios cerebrales; están se clasifican en convulsivas (Tónico, clónicas, Tónico-Clónicas y mioclónicas) y no convulsivas (ausencias y atónicas).
- **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). Es 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 ha 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, zonisamida, 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 mayores 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). 10

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). 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 farmacorresistencia y pobre pronóstico (30).

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).

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).

Otras alteraciones asociadas con los fármacos antiepilépticos son las relacionadas con el aumento de peso. 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. También se han descrito alteraciones psiquiátricas también, ya sea por su acción gabaérgica y glutamérgica (20).

## **HIPOTIROIDISMO E HIPOTIROIDISMO SUBCLINICO**

### **HIPOTIROIDISMO**

El hipotiroidismo subclínico 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 inferiores. 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  $\alpha$  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 etiología del hipotiroidismo subclínico es el asociado a fármacos, entre ellos los fármacos antiepilépticos.

### **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 solo en pruebas bioquímicas. 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**

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 cardiacos 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 cardiacas, 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  $4.12 \pm 2$  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 HSC valores 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 describe 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 medición 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, 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).

En diversos estudios se ha encontrado una mayor alteración de la TSH y tiroglobulinas con el uso de valproato de Magnesio en comparación con otros fármacos antiepilépticos. Si bien no se conoce el mecanismo exacto por el cual, el valproato de magnesio aumenta la TSH, se sabe que este fármaco requiere ser metabolizado a nivel hepático para llevar a cabo su función en el organismo, por lo que se plantea que al mismo tiempo pudiera intervenir en el metabolismo de sulfatación y conjugación que las hormonas tiroideas requieren como parte de su metabolismo (13). 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
<b>Eiris J.,1999</b>	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).
<b>Mikati., 2007</b>	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)
<b>Kim SH., 1012</b>	N= 61 pacientes con epilepsia entre 1 a 18 años de edad	Valproato de magnesio	Incidencia de hipotiroidismo subclínico a más 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

En nuestro hospital la atención de pacientes epilépticos con resistencia al tratamiento aún sigue siendo un problema relativamente común. Se estima que los pacientes con hipotiroidismo subclínico y epilepsia farmacorresistente ocupan el 25% de los pacientes atendidos en la consulta externa y hospitalización del servicio de neurología pediátrica de nuestro hospital.

Por otro lado, aunque es justificable la sustitución hormonal en pacientes con hipotiroidismo, sobre todo con síntomas, el impacto de éste en el control de las crisis convulsivas aún no ha sido totalmente estudiado.



### **Por lo cual nos planteamos las siguientes preguntas de investigación**

¿La sustitución con levotiroxina en los pacientes con hipotiroidismo y crisis epilépticas farmacorresistente disminuirá la frecuencia de sus episodios?

### **HIPÓTESIS DE TRABAJO**

La Levotiroxina disminuirá los niveles de TSH permitiendo la mejoría del control epiléptico en pacientes con hipotiroidismo subclínico y epilepsia farmacorresistente.

### **JUSTIFICACIÓN**

Aquellos pacientes que presentan niveles limítrofes de valores normales de TSH en más de 2 determinaciones seriadas en tiempo diferente, requieren tratamiento sustitutivo con levo tiroxina 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. 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 ciclase acoplada a la misma (55). 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. Nuestro estudio considera que la terapéutica con levotiroxina disminuirá los niveles de TSH y de esta manera, va contribuir al control epiléptico en pacientes con hipotiroidismo subclínico y epilepsia farmacorresistente.

## **OBJETIVO**

- Establecer el impacto de la Levotiroxina en la reducción de las crisis convulsivas en pacientes con hipotiroidismo subclínico y epilepsia farmacorresistente.

## **MATERIAL Y METODO**

### **1.- Tipo de estudio:**

Serie de casos

### **2.- Periodo de estudio:**

1 de noviembre de 2015 - febrero de 2016

### **3.- Universo de trabajo:**

**Población.** Pacientes menores de 17 años con diagnóstico de epilepsia farmacorresistente e hipotiroidismo atendidos en el Servicio de Neurología Pediátrica del Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional "Siglo XXI", IMSS.

### **Criterios de inclusión:**

1. Derecho habiente del IMSS y adscritos a nuestra unidad.
2. Menores de 17 años.
3. De cualquier sexo.
4. Con diagnóstico de epilepsia y con el requerimiento de al menos dos o más fármacos antiepilépticos a dosis máxima, y aun con episodios de crisis epiléptica (evidencia por EEG), sin lesión estructural por estudio de neuroimagen.
5. Que acepten los padres y/o el menor participar en el estudio.
6. Hipotiroidismo subclínico (TSH entre 4.5-10  $\mu$ U/mL).

### **Criterios de exclusión.**

1. Pacientes con previo tratamiento sustitutivo hormonal tiroideo.

### **Criterios de Eliminación.**

1. Cuando el padre o tutor solicite terminar la participación del menor en el estudio.

### **METODOLOGÍA**

Detección de pacientes. Los pacientes se obtuvieron de un estudio transversal, retrospectivo, realizado en el servicio de Neurología Pediátrica del Hospital de pediatría CMNSXXI en el periodo de Enero a Junio de 2015, el cual lleva por nombre "Hipotiroidismo Subclínico en pacientes con Epilepsia Refractaria", donde se estudiaron 20 pacientes con epilepsia refractaria al tratamiento sin lesión orgánica en sistema nervioso central a los cuales se determinaron niveles de hormonas tiroideas detectándose en 5 pacientes (25%) un aumento de niveles de TSH (TSH entre 4.5-15  $\mu$ U/mL) con T3 y T4 en niveles normales, determinándose hipotiroidismo subclínico(57). Se invitó a participar en el estudio, un paciente no acepto participar. Se incluyeron los 4 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. Una vez aceptada su participación bajo consentimiento informado por escrito se les realizó lo siguiente:

- 1.- Valoración del tipo de crisis y frecuencia de presentación. Esta información se obtuvo del interrogatorio y del registro que las madres como cuidadoras principales llevan de las crisis de sus hijos como parte del manejo habitual de estos niños.
- 2.- Se tomó estudio de electroencefalograma de acuerdo a los reglamentos establecidos por la Academia americana de Electrofisiología, se utilizó un sistema 10-20, con desvelo de 6 h, en vigilia y sueño, con un tiempo de registro de 20 min. Con parámetros técnicos: filtro bajo de 1 Hz, filtro alto de 35 Hz, velocidad de barrido de 10 s/pagina, con ganancia de 150 mv/pp. En pacientes cooperadores se utilizó maniobras de activación: Apertura y cierre ocular, hiperventilación y fotoestimulación.
- 3.- Medición de niveles de hormonas tiroideas. Se realizó con el método inmunológico in vitro de electroquimioinmunoluminiscencia, para lo cual se obtuvo tres ml de sangre. Los resultados se reportarán en 24h.

La sensibilidad analítica de cada prueba es la siguiente: TSH 0.005  $\mu$ UI/ml (0.005 -100.0  $\mu$ UI/ml), T3L 0.260pg/ml (0.260-32.6 pg/ml), T3T 0.195ng/ml (0.195-6.51ng/ml) T4L 0.023mg/dl (0.023-7.77mg/dl), T4T 0.420mg/dl (0.420-24.86mg/dl). Una vez confirmado el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico se indicó tratamiento con levotiroxina.

**Maniobra:**

Tratamiento sustitutivo: Levotiroxina tableta de 100 mcg dosis, a dosis calculada de 1- 3 mcg/Kg /día, tomando como referencia la dosis utilizada para hipotiroidismo de acuerdo a las guías de práctica clínica de CENETEC 2015(48). Se administró por las mañanas en ayuno con agua 30 minutos previos del alimento. El seguimiento se dio por 3 meses. Tratamiento anticonvulsivo: Se mantuvo sin modificaciones de dosis durante el estudio.

**Seguimiento:**

Los pacientes cuentan con el apoyo de ambos padres como cuidadores principales. Durante el seguimiento se les contactó vía telefónica cada semana con el objetivo de conocer las condiciones de las crisis epilépticas presentadas, así como si los pacientes referían síntomas asociados a hipertiroidismo (taquicardia, sudoración, irritabilidad, diarrea y fiebre). En las consultas se evaluó si el paciente estaba cumpliendo la toma de los medicamentos. Se resolvieron las dudas de los familiares.

Terminación del estudio. Al cumplir 3 meses de tratamiento o antes si se presentan datos de exacerbación de las crisis que ameriten algún cambio de manejo, presencia de síntomas de hipertiroidismo o por voluntad de los padres o tutores del menor. A los 3 meses se les realizó electroencefalograma y determinación sérica de hormonas tiroideas.

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

**Variable resultado (dependientes)**

VARIABLE Independientes	DEFINICION	TIPO	ESCALA	UNIDAD - MEDIDA
<b>Número de crisis epilépticas</b>	<b>Definición conceptual:</b> Numero de crisis/día	Cuantitativa	Conteo	No.Crisis/día
<b>Tipo de crisis</b>	<b>Definición conceptual:</b> Generalizadas o parciales	Cualitativas	Conteo	G o P

**LOGÍSTICA:** (Recursos: Humanos, materiales y financieros)

**I) Recursos humanos**

**Investigador principal:** Dra. Nancy Contreras Sosa Residente Pediatría Médica

Análisis de expediente clínico y elección de los pacientes para la toma de muestra sanguínea, administración de medicamentos, 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. Mario Enrique Rendón Médico maestro en ciencias

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

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 y se administró levotiroxina.

**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 a los padres y asentimiento a los niños con capacidad intelectual para tomar decisiones (mayores de 8 años y con función neurológica normal). El riesgo principal fue la sobredosificación de hormona tiroidea que se vigiló y la toma de sangre. La administración del tratamiento se indicó por 3 meses. Al obtener beneficio en los pacientes la duración del tratamiento puede variar. Por lo que se continuará con el seguimiento de los pacientes, que nos permitirá establecer la duración del tratamiento.

## ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS CASOS

### Caso 1.

Femenino de 5 años de edad con diagnóstico de Sx de Lennox Gastaut idiopático, con cuadriparesia mixta de predominio hipotónico. Peso: 19kg Talla: 110cm, se encuentra con peso en el percentil 49, Talla en el percentil 37 IMC P 59. Clínicamente eutrófica, con hipotonía axial, con sedestación parcial, con deambulación asistida, obedece ordenes sencillas, seguimiento visual, emite bisílabos y sonidos, repite. Cráneo normocéfalo, cuero cabelludo con adecuada implantación de cabello, oscuro, hidratado. Tez morena clara, piel delgada, hidratada, uñas fuertes. Cara simétrica, sin facies característica, adecuada implantación de pabellones auriculares. Cuello cilíndrico con arcos de movilidad conservados, tiroides se palpa en cara anterior del cuello de características normales. Tórax simétrico, sin anormalidades. Abdomen plano, blando, cicatriz umbilical central. Reflejos mucocutaneos normales. Genitales fenotípicamente femeninos, Tanner mamario y púbico 1. Extremidades integras hipotónicas. Padecimiento neurológico desde recién nacida, a los 18 meses se diagnosticó Síndrome de West con espasmos mixtos. Posteriormente evoluciona a Sx Lennox Gastaut, actualmente crisis generalizadas tipo clónicas 10 eventos al día con duración de 10segundos. Ausencias atípicas 20 eventos al día, duración de 30 segundos. Tratamiento anticonvulsivo actual: Valproato de magnesio dosis 32mg/kg/día, Levetiracetam dosis 58mg/kg/día, Topiramato 11mg/kg/día. Electroencefalograma (ver anexo 1.) con Desorganización difusa severa con frecuentes paroxismos en complejos polipunta -onda lenta de alto voltaje. Niveles de TSH: 10.31 T4L: 1.68 T3t: 1.35 Valproato de Magnesio 60 µg/ML. Recibió tratamiento con Levotiroxina a dosis de 3mcg/Kg/día x 3 meses. Durante el estudio no se documentaron datos clínicos de hipertiroidismo, la administración del medicamento se llevó a cabo de manera correcta por la madre. En su última evaluación a los 3 meses de tratamiento se logró el control total de las crisis epilépticas. Electroencefalograma (Ver anexo 1.) muestra Actividad de sueño en fase N2. Husos sigma con actividad focal fronto-temporal izquierda en forma de polipuntas. Niveles de TSH: 3.68 T4L:1.66 T3t: 1.26 Valproato de Magnesio 90 µg/ML . Además, Se documentó una mejoría en la coordinación de los movimientos y mejoría en el desarrollo psicomotor permitiéndole una mejor integración familiar.

## Caso 2.

Masculino de 7 años 10 meses de edad con diagnóstico de Síndrome de Dravet. Peso: 29Kg Talla: 130cm. Se encuentra con peso en el percentil 79, Talla en el percentil 69 IMC P 78. Clínicamente eutrófico, con espasticidad de las extremidades, logra la sedestación sin apoyo, deambulación asistida, obedece órdenes sencillas, no logra un seguimiento visual, emite bisílabos y sonidos, no repite. Cráneo normocéfalo, cuero cabelludo con adecuada implantación de cabello, oscuro, hidratado. Tez morena, piel delgada, seca, uñas fuertes. Cara simétrica, sin facies característica, adecuada implantación de pabellones auriculares. Cuello cilíndrico asimétrico por posición lateralizada derecha que mantiene, con arcos de movilidad limitados. Tiroides se palpa de características normales. Tórax asimétrico, por anomalías posturales. Abdomen plano, blando, cicatriz umbilical central. Reflejos mucocutaneos exaltados. Genitales fenotípicamente masculinos, Tanner púbico y testicular 1. Extremidades integrales hipotónicas, espásticas, reflejos osteomusculares profundos aumentados. Padecimiento neurológico desde los 4 meses de edad iniciando con crisis convulsivas parciales motoras de difícil control evolucionando a crisis parciales secundariamente generalizadas con versión cefálica y ocular a la izquierda, antecedente de estatus epiléptico en dos ocasiones a los 12 y 18 meses de edad. Ha recibido tratamiento con pulsos de Metilprednisolona sin obtener respuesta favorable. Actualmente con crisis epilépticas primariamente generalizadas dadas por crisis de ausencias 3 eventos al día con duración de 3 segundos. Recibe terapia anticonvulsiva con Valproato de magnesio dosis de 18mg/kg/día, clonazepam 0.02mg/kg/día. Levetiracetam 33mg/kg/día. Electroencefalograma (Anexo 1) Gran desorganización difusa que se entremezcla con actividad de complejos punta-onda aguda en regiones fronto-temporales. Niveles de TSH: 5.68 T4t: 6.58 T3t: 1.38 Niveles de Valproato de magnesio: 88µg/ML. Recibió Levotiroxina a dosis de 2mcg/kg/día x 2 meses. Durante el segundo mes del estudio presento neumonía que condiciono descontrol de las crisis convulsivas y madre suspende tratamiento sustitutivo hormonal. No se documentaron datos de hipertiroidismo durante el periodo de administración de levotiroxina. A los 3 meses del estudio continúa con mismo patrón de crisis epilépticas. Electroencefalograma (Anexo 1.) Se muestra sin cambios respecto al pre-tratamiento. Niveles de TSH: 7.01 T4l:1.14 T4t:6.54 T3t: 1.38.



### Caso. 3

Masculino de 9 años 4 meses de edad con diagnóstico de Síndrome de Lennox Gastaut idiopático. Peso: 33kg Talla: 137cm, Peso se encuentra en el percentil 59, talla en el percentil 41, IMC 17.6 p67. Peso al final del estudio 36kg (p85). A la exploración física se encuentra eutrófico, tono muscular conservado, con marcha lateralizada a la izquierda sin apoyo, poca coordinación de sus movimientos, obedece ordenes, emite palabras completas aproximadamente 6 palabras, repite, tiene seguimiento visual. Cráneo normocéfalo, con adecuada implantación de cabello, rojizo, hidratado. Tez blanca, piel delgada, hidratada, uñas fuertes. Cara simétrica, sin facies característica, adecuada implantación de pabellones auriculares. Cuello cilíndrico, con adecuados arcos de movilidad pasivos, tiroides se palpa en cara anterior del cuello de características normales. Tórax simétrico, sin anormalidades. Abdomen semigloboso, blando, cicatriz umbilical central. Reflejos mucocutaneos normales. Genitales fenotípicamente masculinos sin alteraciones aparentes, Tanner púbico y testicular 1. Extremidades integras eutróficas, reflejos osteomusculares profundos conservados. Padecimiento neurológico lo inicia desde los 2 meses de edad con diagnóstico de Sx de West con espasmos infantiles mixtos, posteriormente desarrollo síndrome de Lennox Gastaut idiopático, actualmente con patrón de crisis generalizadas tipo tónico-clónicas 2 eventos al día con duración de 20segundos y tipo mioclonias eventos de 20 al día duración de 10 segundos. Terapia anticonvulsiva con Levetiracetam a 46 mg/kg/día, topiramato a 6.4mg/kg/dia, Valproato de magnesio a 16mg/kg/día, Risperidona 4-0-4 gotas. Electroencefalograma (ver anexo 1) Desorganización difusa severa con ritmos rápidos superpuestos y paroxismos frontoparietales de predominio izquierdo con generalización secundaria. Niveles de TSH:4.5 T4L: 1.15 T3t:1.4 Niveles de valproato de magnesio: 60 µg/ML. recibió Levotiroxina a dosis de 3mcg/kg/día x 3 meses. Durante el estudio no se documentaron datos clínicos de hipertiroidismo, la levotiroxina fue administrada de manera correcta por la madre al igual que el registro del patrón de crisis convulsivas. Al término del estudio se logró un control total de las crisis convulsivas asociado a un incremento de los niveles de TSH. Niveles de TSH: 5.2 T4l: 1.47 T3t: 1.4 Niveles de valproato de Magnesio: 72µg/mL. Una posible explicación a este comportamiento es la condición de obesidad que presentaba. El Electroencefalograma mostró Desorganización difusa con ritmos rápidos superpuestos (por fármacos) con paroxismos en polipuntas región temporal izquierda. En este paciente se observó una mejoría en la coordinación de los movimientos, capacidad de atención, concentración y cambios favorables en la conducta (menor impulsividad e irritabilidad) al reducir sus crisis convulsivas.

#### Caso 4.

Femenino de 12 años 9 meses con diagnósticos de crisis convulsivas parcial compleja. Peso: 78kg Talla: 157cm, Peso se encuentra en el percentil 99, Talla en el percentil 54, IMC: p99. Se encuentra con obesidad. Peso al final del estudio 85kg. A la exploración física se encuentra paciente con un Glasgow de 15, con respuesta lenta a las órdenes, emite, repite, nomina. Con obesidad central. Cráneo normocéfalo, con adecuada implantación de cabello, color castaño, hidratado. Tez blanca, piel delgada, hidratada, uñas fuertes. Cara simétrica, sin facies característica, adecuada implantación de pabellones auriculares. Cuello cilíndrico, con adecuados arcos de movilidad pasivos, se observa acantosis nigricans, glándula tiroidea se palpa de características normales. Tórax simétrico, sin anomalías. Abdomen globoso a expensas de panículo adiposo, blando, cicatriz umbilical central. Reflejos mucocutáneos normales. Genitales fenotípicamente femeninos sin alteraciones aparentes, tanner mamario y púbico 2. Extremidades integra eutróficas, reflejos osteomusculares profundos conservados. Padecimiento neurológico lo inicia desde los 6 años de edad con desconexión del medio por 15 segundos, mirada fija, no parpadeos con posteriores gesticulaciones bucales 2 veces al día. Actualmente con desconexión del medio, bruxismo tipo parcial discognitivo en frecuencia de 2 eventos al día, cada 3er día con duración de 60 segundos. En tratamiento anticonvulsivo con valproato de magnesio a dosis 15.8mg/kg/día, levetiracetam 39mg/kg/día, vigabatrina 36mg/dl. Electroencefalograma (ver anexo 1.) con Paroxismos de inicio fronto-central izquierdo en forma de complejos polipunta onda lenta con generalización secundaria. Preservación de una actividad de base normal. Niveles de TSH: 9.04 T4l:1.16 T3t: 2.22 Niveles de Valproato de magnesio: 67 µg/mL. Recibió Levotiroxina a dosis de 1.5mcg/kg/día por 3 meses. Durante el estudio la administración de Levotiroxina se dio de manera correcta por la madre. La madre llevó el registro de las crisis epilépticas. No se registrarán datos clínicos de hipertiroidismo. Al final del estudio se logró la reducción de las crisis convulsivas asociado a una disminución de los niveles de TSH y cambios favorables en el electroencefalograma. Electroencefalograma de control muestra Paroxismos en complejos polipunta onda lenta que inicia en región frontal izquierda con generalización secundaria. Con ritmo de fondo normal. Niveles de TSH: 3.42 T4l:1.09 T3t: 2.06 Niveles de Valproato de magnesio: 67 µg/mL. La mejoría en la memoria, coordinación de los movimientos y en la velocidad de respuesta ante estímulos se observó posterior a la reducción de las crisis convulsivas.

Tabla 1. Registro de datos clínicos, electroencefalograma y niveles séricos de hormonas tiroideas durante los 3 meses de estudio.

Caso clínico	Patrón de crisis convulsivas Tratamiento hormonal		Electroencefalograma Tratamiento hormonal		Hormonas tiroideas Tratamiento hormonal Antes Después
	Antes	Después	Antes	Después	
Caso 1. 5 años	Generalizadas: - Clónico. 10 eventos al día duración 10 segundos.  - Atípicas: 20 eventos al día . Duración 30 segundos.	Sin crisis  Sin crisis	Desorganización difusa severa con frecuentes paroxismos en complejos polipunta -onda lenta de alto voltaje.	Actividad de sueño en fase N2. Husos sigma con actividad focal fronto- temporal izquierda en forma de polipuntas	TSH:10.31 T4L: 1.68 T3t:1.35
Caso 2. 7 años 8 meses	Generalizadas: - Ausencia 3 eventos al día duración del 3 s.	Ausencias 3 eventos al día duración de 3 s.	Gran desorganización difusa que se entremezcla con actividad de complejos punta-onda aguda en regiones fronto- temporales.	Gran desorganización difusa que se entremezcla con actividad de complejos punta-onda aguda en regiones fronto- temporales.	TSH:5.68 T4L: ND T3t:1.38
Caso 3 9 años 4 meses	Generalizadas: -Tónico-Clónicas:2eventos al día, duración 20 s - Mioclonias:20 eventos al día, duración de 10 s.	Sin crisis convulsivas	Desorganización difusa severa con ritmos rápidos superpuestos y paroxismos frontoparietales de predominio izquierdo con generalización secundaria	Desorganización difusa con ritmos rápidos superpuestos (por fármacos) con paroxismos en polipuntas región temporal izquierda	TSH: 4.5 T4libre: 1.15 T3t: 1.41
Caso.4 12 años 9 meses	Parcial compleja: --Desconexión del medio con bruxismo 2 eventos al día, cada 3er día, duración de 60 segundos	Desconexión del medio con bruxismo 1 evento día / cada 3er día duración de 20 s.	Paroxismos de inicio fronto-central izquierdo en forma de complejos polipunta onda lenta con generalización secundaria.	Paroxismos en complejos polipunta onda lenta que inicia en región frontal izquierda con generalización secundaria	TSH:9.04 T4l:1.16 T3t:2.21

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

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 disponibles en la actualidad; condición conocida como epilepsia farmacorresistente (45).

Existen en México estudios, los cuales determinan la asociación entre hipotiroidismo subclínico y epilepsia farmacorresistente, sin embargo, no hay estudios en los cuales se determine el impacto que puede tener la terapia de reemplazo hormonal con Levotiroxina en el control de las crisis epilépticas. Ya que el hipotiroidismo subclínico puede ser una causa que condicione la ausencia de respuesta al control epiléptico, a pesar de utilizar los anticomociales de primera elección (26).

En el primer paciente, hubo una reducción de las crisis convulsivas asociado a una disminución de los niveles de TSH y cambios favorables en el electroencefalograma. Este paciente mostró un apego adecuado al tratamiento. La mejoría en su capacidad de atención, memoria y desarrollo psicomotor que se observó pudo haberse logrado por la reducción de sus crisis convulsivas. Son necesario más estudios para conocer el verdadero papel del uso de levotiroxina en pacientes con hipotiroidismo subclínico y epilepsia farmacorresistente, sin embargo, la terapéutica con reemplazo hormonal en estos pacientes puede ofrecer beneficios neurológicos (47).

En el segundo paciente, no se observó reducción de sus crisis convulsivas y se asoció a un aumento de niveles de TSH. Una posible explicación a este comportamiento pudiera ser la falla terapéutica a la falta de administración del medicamento que presentó este paciente. La falla terapéutica secundaria a la falta de apego al medicamento es considerada una de las principales causas de la mala evolución de las enfermedades cuando el diagnóstico y el tratamiento se ha hecho de manera correcta (9).

En el tercer paciente, el control de sus crisis epilépticas se logró a pesar de no haberse normalizado sus niveles de TSH. Una posible explicación a este comportamiento pudiera ser la condición de obesidad que presentaba. En diversos estudios se ha asociado a la obesidad como un factor que genera hipertirotropinemia hasta en el 20% de los pacientes (37). Más estudios son necesarios para comprobar esta hipótesis. Al igual que el primer paciente, la mejoría de su capacidad de memoria, concentración y coordinación de movimientos pudo deberse a la supresión de sus crisis epilépticas.

En el cuarto paciente, se tuvo una reducción en las crisis convulsivas asociado a la normalización de sus niveles de TSH. Este paciente fue el que mostró mejor apego al tratamiento y en el estudio EEG hubo cambios favorables. Aún es necesario establecer el tiempo necesario de tratamiento, esto es, si el control se mantendrá solo durante la suplementación hormonal y si es factible la reducción de los fármacos antiepilépticos. Para contestar a estas preguntas se hace fundamental el seguimiento de este y los pacientes anteriores.

## BIBLIOGRAFÍA

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; 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; 55(4):475-82.
3. Russ SA, Larson K, Halfon N. A national profile of childhood epilepsy and seizure disorder. *Pediatrics*. 2012 ;129(2):256-64.
4. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980. *Epilepsia*. 1991 ; 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 ; 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 ; 36(9):866-72.
7. Hauser WA, Annegers JF, Rocca WA. Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota. *M. Clin Proc*. 1996; 71(6):576-586.
8. Neligan A, Hauser WA, Sander JW. The epidemiology of the epilepsies. *Hand Clin Neurol* 2012;107:113-133.
9. 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; 40(4):439-44.
10. Rubio DF, Reséndiz AJC, Sentíes MH, Alonso VM, Salgado LP, Ramos PJ. *Epilepsia. Programa prioritario de epilepsia. Sector Salud*; 2007; 20 (3):25-28.
11. Villanueva V, Sanchez-Alvarez JC, Pena P, et al. Treatment initiation in epilepsy: an expert consensus in Spain. *Epilepsy Behav* 2010; 19:332-342.
12. Reséndiz JC, Aguirre E. *Epilepsia, magnesio y valproato. Rev Méx Neuc*. 2008; 9(3): 206-214.
13. Elena Urrestarazu E, Viteri C. Optimización del tratamiento antiepiléptico. *Rev. Epilepsy Send*; 2009; 23(7):14-23.
14. Camfield P, Camfield C. Unprovoked status epilepticus: the prognosis for otherwise normal children with focal epilepsy. *Pediatrics* 2012; 55(4):475-482.
15. Berg AT, Testa FM, Levy SR. Complete remission in non syndromic childhood onset epilepsy. *Ann Neurol* 2011; 70:566-573.
16. 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; 52(12):2192-202.
17. 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 ;53(6):1051-9.

18. 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.
19. 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* 2011; 46:1526–1532.
20. 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(34):497–510.
21. 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.
22. Wirrell EC. Predicting pharmacoresistance in pediatric epilepsy. *Epilepsia.* 2013; 54(2):19-22.
23. Penfield W, Steelman H. The treatment of focal epilepsy by cortical excision. *Ann Surg.* 1912; 126(47); 470-510.
24. Téllez JF, Dhar R, Wiebe S. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and metaanalysis. *Brain.* 2005; 128: 1188-98.
25. 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(3):595–600.
26. 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 ; 43(3):135-9.
27. 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.
28. Feria VA, Martínez MD, Rubio DF. Epilepsia aspectos neurobiológicos, médicos y sociales. *Epilepsy.* 2011; 35(24); 360-430.
29. Hitiris, Mohanraj R, Norrie J, Sills GJ, Brodie MJ. Predictors of pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsy Res.* 2007 ;75(2-3):192-6.
30. DeBoer MD, La Franchi SH. Pediatric thyroid testing issues. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2007 5); 570–577.

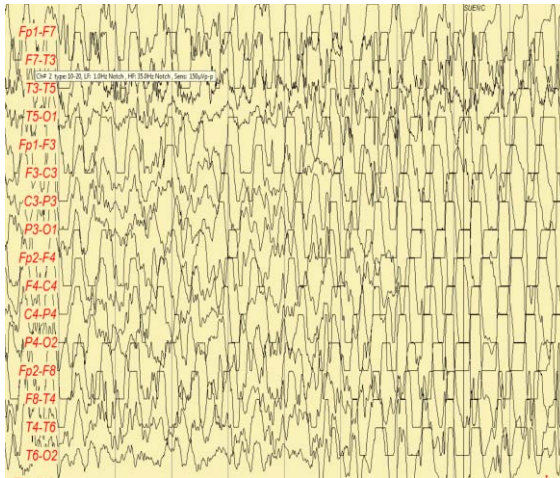
31. Catli G, Abaci A, Büyükgebiz A, Bober E. Subclinical hypothyroidism in childhood and adolescence. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2014;27(11-12):1049-57.
32. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, Franklyn JA, Hershman JM, Burman KD, Denke MA, Gorman C, Cooper RS, Weissman NJ. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA.* 2014; 291(2):228-38.
33. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev.* 2008 ;29(1):76-131.
34. Małecka-Tendera: Natural history of subclinical hypothyroidism in children and adolescents. *Thyroid Research* 2013; 6(2);26-40.
35. Paoli M, Jimenez V, Arias A, Briceno M Arata G. Atherogenic lipid profile in children with subclinical hypothyroidism. *An Pediatr.*2005; 62: 128-34.
36. 38. Biondi B. Natural history, diagnosis and management of subclinical thyroid dysfunction. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and metabolism* 2012; 26: 431-446.
37. Gurnell M, Halsall DJ, Chatterjee VK. What should be done when thyroid function tests do not make sense? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011; 74(6):673-8.
38. Palmieri EA, Fazio S, Lombardi G, Biondi B. Subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk: a reason to treat? *Treat Endocrinol.* 2004; 3(4):233-44.
39. Texeira 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.
40. 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.
41. Díez JJ, Iglesias P, Burman KD. Spontaneous normalization of thyrotropin concentrations in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin EndocrinolMetab.* 2005 ;90(7):4124-7.
42. 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.* 2000; 85(9):2993-3001.
43. Bona G, Prodam F, Monzani A. Subclinical hypothyroidism in children: natural history and when to treat. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2013; 5 (1); 23-8.
44. Hueston W, Pearson W. Subclinical hypothyroidism and the risk of Hypercholesterolemia. *An Fam Med.*2004; 2;351-355.
45. 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); 13-23.



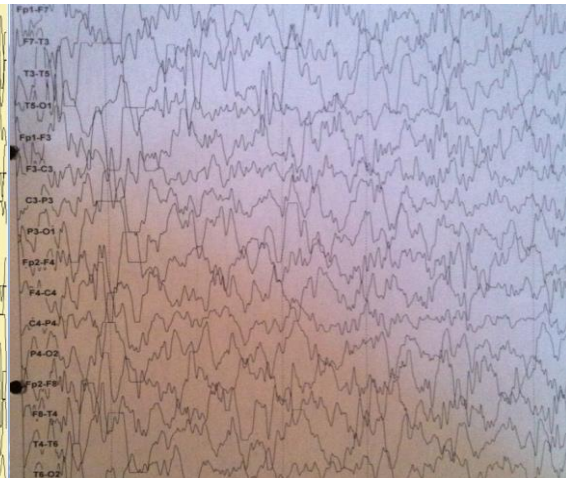
46. Karmisholt J, Andersen S, Laurberg P. Variation in thyroid function in subclinical hypothyroidism: importance of clinical follow-up and therapy. *Eur JEndocrinol.* 2011; 164(3):317-23.
47. Kaplowitz PB. Subclinical hypothyroidism in children: normal variation or sign of a failing thyroid gland? *Int J Pediatr Endocrinol.* 2010: 1-8.
48. 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; 40(12):1761-6.
49. 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):426-300.
50. 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; 151(2):178-81.
51. Yilmaz U, Yilmaz TS, Akinci G, Korkmaz HA, Tekgül H. The effect of antiepileptic drugs on thyroid function in children. *Seizure.* 2014J;23(1):29-35.
52. Garnett WR. Lamotrigine pharmacokinetics. *J Child Neurol.* 1997; 12(2);10-15.
53. 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 ; 244(2):219-30.
54. Semm P, Demaine C, Vollrath L. Electrical responses of pineal cells to thyroid hormones and parathormone. A microelectrophoretic study. *Neuroendocrinology.*1981;33(4):212-216.
55. 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 ; 151(7):3267-76.
56. Aparicio Claude Adriana A. Hipotiroidismo subclínico y epilepsia farmacorresistente, tesis.2015; 1(1); 3-31.

ANEXO 1.

Caso 1.

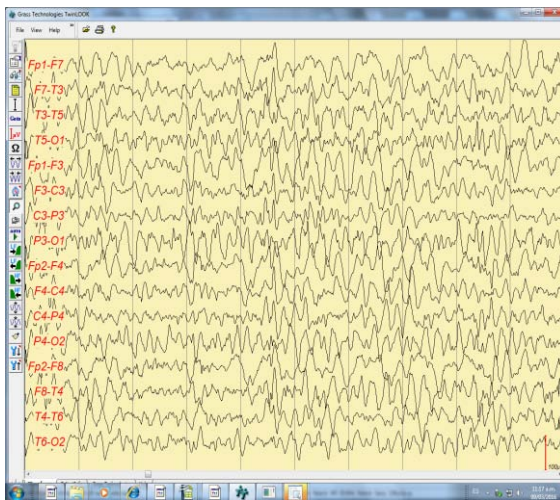


Electroencefalograma previo al estudio  
(24/02/2015)

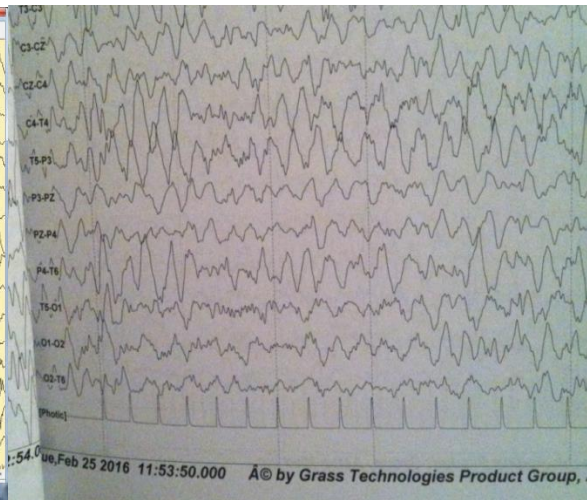


Electroencefalograma al término del estudio  
(19/02/2016)

Caso clínico 2.

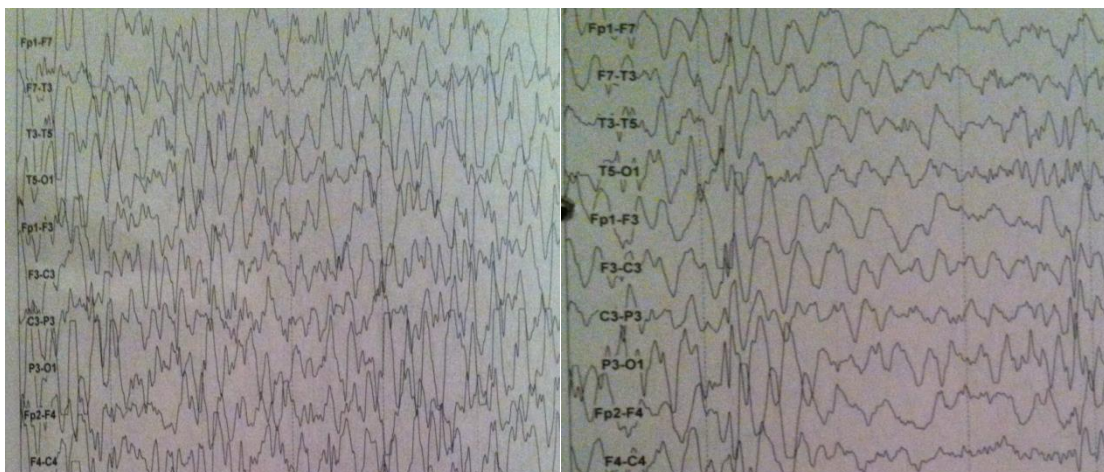


Electroencefalograma previo al estudio  
(18/10/2015)



Electroencefalograma al término del estudio  
(25/02/2016)

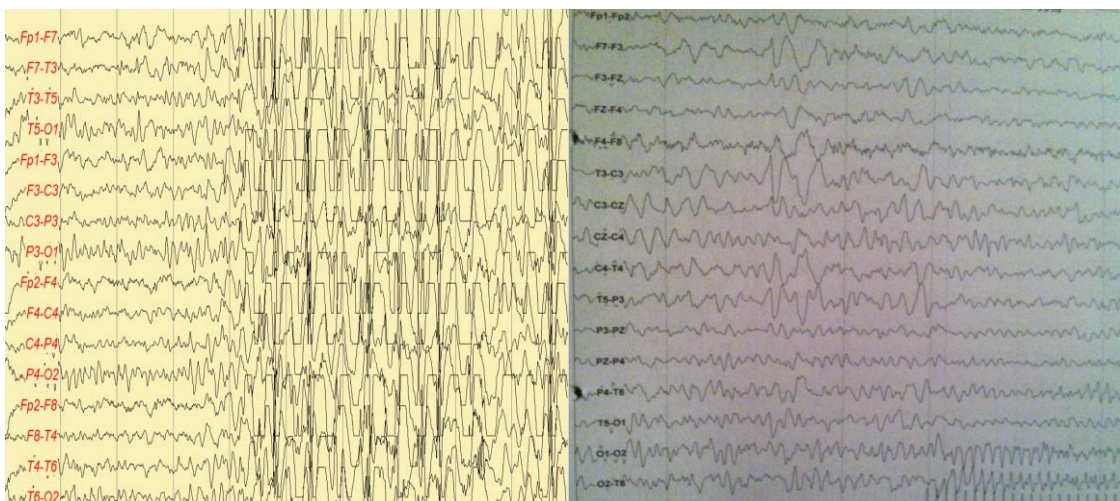
### Caso Clínico 3.



Electroencefalograma previo al estudio  
(9/10/2015)

Electroencefalograma al termino del estudio  
(19/02/2016)

### Caso clínico 4.



Electroencefalograma previo al estudio  
(9/10/2015)

Electroencefalograma al termino del estudio  
(26/02/2016)

ANEXO. 2

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES PARA ELABORACION DE TESIS				
<b>“Impacto del tratamiento sustitutivo hormonal sobre el control epiléptico en pacientes con hipotiroidismo subclínico y epilepsia fármacorresistente”</b>				
Nombre: Contreras Sosa Nancy				
Periodo: Noviembre 2015 – Febrero de 2016				
ACTIVIDADES	NOVIEMBRE	DICIEMBRE	ENERO	FEBRERO
AUTORIZACION DE PROTOCOLO				
RECOLECCION DE DATOS				
ANALISIS DE INFORMACIÓN				
CONSTRUCCIÓN DE TABLA DE SALIDA				
REDACCIÓN DE DOCUMENTOS				
DIFUSION DE RESULTADOS Y PUBLICACION				

ANEXO 3.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UMAE PEDIATRIA

CONSENTIMIENTO INFORMADO

PROTOCOLO DE INVESTIGACION

**“Efecto del tratamiento sustitutivo hormonal sobre el control epiléptico en pacientes con hipotiroidismo subclínico y epilepsia fármacoresistente”**

Nombre del paciente \_\_\_\_\_ Edad \_\_\_\_\_

No. De afiliación \_\_\_\_\_

Yo \_\_\_\_\_ Padre ( ) Madre ( ) del menor  
Autorizo a la Dra. Nancy Contreras Sosa residente de 3er año de pediatría adscrita al Hospital de Pediatría Centro Médico Siglo XXI, realice la toma de muestras sanguíneas y electroencefalograma previo y al termino del estudio, además de la administración de levotiroxina con reajuste de dosis de acuerdo a modificaciones en los niveles séricos de hormonas y cambios en el peso.

RIESGOS: Toxicidad por levotiroxina manifestado por irritabilidad, vómitos, diarrea, fiebre, taquicardia, insomnio, diaforesis, dolor abdominal, hipertensión arterial, arritmias auriculares. Por lo que para evitar algún riesgo nos mantendremos en contacto vía telefónica y llevaré un registro de las manifestaciones clínicas ya comentadas.

BENEFICIOS: El conocimiento obtenido permitirá reducir rehospitalizaciones de los pacientes, potencialmente reducir medicación anticonvulsiva y mejorar la calidad de vida del paciente.

Tengo la plena libertad que en caso de no querer continuar siendo parte del estudio puedo dejarlo.

\_\_\_\_\_  
NOMBRE Y FIRMA DEL TESTIGO

\_\_\_\_\_  
NOMBRE Y FIRMA DEL PADRE O TUTOR

\_\_\_\_\_  
FIRMA DEL MEDICO

\_\_\_\_\_  
FECHA Y HORA

**HOJA DE REGISTRO DE DATOS  
PROTOCOLO DE INVESTIGACION**

**“Impacto del tratamiento sustitutivo hormonal sobre el control epiléptico en pacientes con hipotiroidismo subclínico y epilepsia fármacorresistente”**

Nombre:

Edad:

Género:

Peso:

Talla:

Tipo de crisis convulsivas previo al estudio:

Tratamiento antiepiléptico:

Numero de crisis convulsivas /día 1 mes previo al tratamiento:

Numero de crisis convulsivas/día en el último mes del tratamiento:

Síntomas durante el tratamiento:

TSH Basal:

TSH a las 12 semanas:

T3 – T4 Basal:

T3- T4 a las 12 semanas:

Niveles de valproato de magnesio previo al estudio:

Al termino del estudio:

Características electroencefalograficas de las crisis convulsivas:

EEG antes del tratamiento:

EEG Después del tratamiento:

Comentarios: