



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



HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO
CURSO DE ESPECIALIZACION EN MEDICINA INTERNA

TRASTORNOS TIROIDEOS EN PACIENTES CON EPILEPSIA

TESIS QUE PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

Medicina Interna

PRESENTA:

Hernández Silva Graciela

ASESOR:

Dr. González Muñoz Medardo Alejandro

Número de Registro de Protocolo HJM 0129/16-R

Ciudad de México, Julio 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dr. JOSE MANUEL CONDE MERCADO

Titular de la Unidad de Enseñanza Hospital Juárez de México
Profesor Titular del Curso Universitario Hospital Juárez de México

DR. GONZALEZ MUÑOZ MEDARDO ALEJANDRO

Asesor de Tesis Hospital Juárez de México

Quien ha visto la esperanza, no la olvida. La busca bajo todos los cielos y entre todos los hombres...

Octavio Paz. El laberinto de la soledad, 1950

A Carmen y Leobardo, mis padres, gracias por la paciencia, carácter y amor infinito

A Gabriela y Fabiola por ser mis compañeras de vida

A mi familia

AGRADECIMIENTOS

Al Doctor José Manuel Conde Mercado por darme la oportunidad de formar parte de su grupo de residentes, por la enseñanza, apoyo y confianza. Al doctor González, por enseñarme la pasión por la Neurología. Al doctor Ricardo Berea por el apoyo en los momentos donde la residencia fue difícil.

A mis amigos y compañeros de residencia, por compartir estos 4 años de camino.

INDICE

I. Marco Teórico	-----	5
1.1. Definición y epidemiología Epilepsia		
1.2. Clasificación de Epilepsia		
1.3. Tratamiento de Epilepsia		
1.4. Efecto de las hormonas Tiroideas en SNC		
1.5. Trastornos Tiroideos y Epilepsia		
1.6. Hipotiroidismo subclínico		
II. Justificación	-----	15
III. Pregunta de Investigación	-----	16
IV. Objetivo e Hipótesis	-----	17
V. Metodología	-----	18
VI. Consideraciones éticas	-----	20
VII. Resultados	-----	21
VII. Discusión y Conclusiones	-----	24
IX. Referencias	-----	27

I. MARCO TEORICO

Epilepsia

Tradicionalmente la epilepsia no se ha considerado como una enfermedad sino como un trastorno o familia de trastornos, haciendo hincapié en el hecho de que comprende diferentes enfermedades y patologías.

Se denomina “crisis epiléptica” a la aparición transitoria de signos y/o síntomas provocados por una actividad neuronal anómala excesiva o simultánea en el cerebro. La epilepsia es un trastorno cerebral que se caracteriza por una predisposición continua a la aparición de crisis convulsivas y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de esta enfermedad.

En el 2014 la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE por sus siglas en inglés), emitió una nueva revisión acerca de la definición de la enfermedad, la cual considera a la epilepsia como: al menos dos crisis no provocadas (o reflejas) con >24 h de separación. Una crisis no provocada y una probabilidad de presentar nuevas crisis durante los 10 años siguientes similar al riesgo general de recurrencia (al menos el 60 %) tras la aparición de dos crisis no provocadas. (1)

Aproximadamente 50 millones de personas sufren epilepsia a nivel mundial (2) la prevalencia de la epilepsia es aproximadamente de 6 a 8 por cada 1000 habitantes, y la incidencia es de aproximadamente 26 a 40 por 100 000 personas al año, con tasas más altas entre los niños y las personas mayores de 60 años de edad.

Cerca del 80% de los pacientes viven en países de ingresos bajos y medianos. Las personas con epilepsia responden al tratamiento en aproximadamente un 70% de los casos (3)

Aproximadamente el 70% de los adultos con epilepsia de inicio reciente desarrolla crisis parciales. En la mayoría de los casos (62%), la causa es desconocida: el 9% está asociado a Enfermedad Vasculare Cerebral, Trauma craneoencefálico en un 9%, consumo de alcohol en un 6.0%, enfermedad neurodegenerativa 4.0%, los tumores cerebrales 3.0% e infecciones 2.0%. Aunque causas cerebrovasculares

son más comunes en los ancianos, la causa es desconocida en el 25 al 40% de los pacientes que tienen 65 años de edad o más. (4)

El diagnóstico de Epilepsia se fundamenta en periodos de estado de conciencia alterados, presencia de movimientos anormales y alteraciones conductuales. De acuerdo con las recomendaciones actuales de la Academia Americana de Neurología y la Sociedad Americana de Epilepsia, los pacientes que presentan una crisis convulsiva por primera vez deben someterse a un electroencefalograma (EEG), tomografía computada o la resonancia magnética de cráneo y los análisis de sangre seleccionados de acuerdo con las circunstancias clínicas asociadas.

Clasificación de la Epilepsia

Este año se ha propuesto la nueva clasificación por la Liga Internacional contra la Epilepsia la cual se engloba en el siguiente esquema:

Inicio focal		Inicio Generalizado	Inicio desconocido
Sin deterioro de la conciencia	Con deterioro de la conciencia	Motor: Tónico- clónico Otros movimientos Ausencia	Motor: Tónico- clónico Otros movimientos
Inicio motor			Sin clasificar
Sin inicio motor			
Tónico clónico bilateral			

Adaptado de Clasificación básica Epilepsia ILAE 2017 (5)

Tratamiento

El manejo de los pacientes con epilepsia se centra en tres objetivos principales: el control de las convulsiones, evitar los efectos secundarios del tratamiento, y mantener o restablecer la calidad de vida. (7)

El plan de tratamiento óptimo se obtendrá según un diagnóstico preciso del tipo de convulsión del paciente, una medida objetiva de la intensidad y frecuencia de las convulsiones, la conciencia de los efectos secundarios de los medicamentos, así como una evaluación de los problemas psicosociales relacionados con la enfermedad

Los medicamentos anticonvulsivos tienen diferentes perfiles farmacológicos que son relevantes en la selección y la prescripción de estos agentes en pacientes con epilepsia y otras condiciones. Esto incluye las propiedades farmacocinéticas, propensión a interacciones fármaco-fármaco, y perfiles de efectos secundarios y toxicidades

En las últimas dos décadas, nueve nuevos fármacos anticonvulsivos se han comercializado, por lo que la elección de la terapia inicial es compleja. Los fármacos antiepilépticos están clasificados ya sea de amplio espectro o de espectro estrecho en lo que respecta a la eficacia contra diferentes tipos de crisis y síndromes epilépticos. Fármacos de amplio espectro son particularmente útiles porque son de elección en la mayoría de pacientes adultos, independientemente del tipo de convulsiones o síndrome. Estos medicamentos incluyen el Valproato, Lamotrigina, Topiramato y Levetiracetam. En contraste, los fármacos de espectro estrecho, que incluyen Carbamazepina (CBZ), Fenitoína, Gabapentina, Tiagabina, Oxcarbazepina, y la Pregabalina, debe restringirse a los pacientes que tienen epilepsia relacionada con la localización, crisis parciales y secundariamente generalizadas. Estos fármacos son menos eficaces que los agentes de amplio espectro en los síndromes de epilepsia idiopática generalizada y pueden incluso agravar algunos tipos de convulsiones en estos pacientes. (8)

a) Carbamazepina

Benzodiacepina que posee un amplio uso como un fármaco anticonvulsivo para el tratamiento de convulsiones focales y generalizadas. También es eficaz para el tratamiento de enfermedades afectivas tales como el trastorno bipolar y síndromes de dolor crónico tales como la neuralgia del trigémino.

Su mecanismo de acción se desconoce pero se sabe que bloquea los canales de sodio dependientes de potencial, interactuando con su forma inactivada, actuando de forma selectiva sobre las neuronas que sufren descargas epilépticas, en las que se incrementa el número de estos canales inactivados. Como anticonvulsivo provoca una depresión del núcleo ventral anterior del tálamo.

Se metaboliza en el hígado por el citocromo P450 3A4 (CYP) y es un inductor potente y de amplio espectro del sistema CYP. El metabolito principal, carbamazepina epóxido, tiene actividad anticonvulsiva y se puede medir en el suero.

La dosis inicial habitual es de 2 a 3 mg / kg al día, administrado dos, tres, o cuatro veces al día; la dosis se aumenta cada cinco días a 10 mg / kg al día. En general, se recomienda tres veces la dosis diaria de la formulación de liberación inmediata. Sin embargo, si los pacientes experimentan efectos secundarios de dos a cuatro horas después de una dosis, la dosis diaria total podría ser repartida en cuatro dosis.

Las formulaciones de liberación prolongada permiten la dosificación dos veces al día con los niveles en sangre más estables. (9)

Los niveles séricos deben medirse inicialmente a tres, seis y nueve semanas, con un nivel objetivo de 4 a 12 mcg / ml. Los niveles séricos, posteriormente, deberán ser verificados por lo menos cada dos meses, hasta que las determinaciones sucesivas son constantes, con mayor frecuencia si se cambian las dosis de CBZ o dosis de los fármacos antiepilépticos concomitantes.

b) Ácido Valproico

Es un fármaco anticonvulsivo de amplio espectro que se utiliza solo y en combinación para el tratamiento de crisis generalizadas y focales. Tiene múltiples mecanismos celulares de la acción coherente con su amplia efectividad, parece suprimir alta frecuencia, la descarga neuronal repetitiva mediante el bloqueo de los canales de sodio dependientes de voltaje, pero en sitios diferentes que la carbamazepina y la fenitoína. Aumenta las concentraciones cerebrales gamma-aminobutírico (GABA) a dosis clínicamente relevantes, aunque se discute la base de este efecto. Por otra parte, el AV puede aumentar la síntesis de GABA mediante la activación de la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD). Finalmente, AV actúa contra las corrientes de calcio de tipo T.

Se une fuertemente unido a proteínas. Se metaboliza en el hígado y es un inhibidor de amplio espectro moderado del sistema CYP. Se requieren ajustes de dosis en

pacientes con insuficiencia hepática .AV está contraindicado en pacientes con trastornos del ciclo de la urea.

La dosis inicial de es de 15 mg / kg por día en tres dosis divididas; que se puede aumentar en un 5 a 10 mg / kg por día cada semana según sea necesario. Un nivel sérico se debe revisar una a dos semanas después de la dosis inicial; concentraciones terapéuticas son por lo general en el 50 a 125 mcg / ml (346 a 875 micromol / L).

Los efectos secundarios de incluyen náuseas, vómito, pérdida de cabello, moretones con facilidad, y el temblor, se asocia con aumento de peso, la obesidad, la resistencia a la insulina y síndrome metabólico; también puede causar trombocitopenia y otras alteraciones de la coagulación y también se ha asociado con hipotiroidismo subclínico con leve a elevaciones moderadas en los niveles de tirotrópina (TSH). (11)

c) Oxcarbazepina

Es un compuesto con una estructura química similar a la carbamazepina y probablemente un mecanismo de acción similar. La eficacia de la oxcarbazepina es comparable a la carbamazepina y otras terapias de primera línea para el tratamiento de las crisis focales y secundariamente generalizadas

La Oxcarbazepina se absorbe casi completamente independientemente de la ingesta de alimentos. Las concentraciones séricas de su metabolito activo, el 10 monohidroxi (MHD), alcanzan un pico máximo de concentración en cuatro a seis horas, con una vida media de 8 a 10 horas. La vida media no cambia significativamente con la administración crónica debido a la falta de autoinducción. La concentración de este metabolito disminuye durante el embarazo y después del parto aumenta, lo que sugiere la necesidad de una estrecha monitorización clínica de las mujeres que tomaron el medicamento durante el embarazo.

El metabolismo de la oxcarbazepina se produce en el hígado, pero sólo afecta mínimamente el sistema CYP. Esto representa una gran ventaja sobre la carbamazepina, en particular en pacientes que requieren múltiples fármacos.

Los efectos secundarios más comunes de la oxcarbazepina son sedación, dolor de cabeza, mareos, erupción cutánea, vértigo, ataxia, náuseas, hiponatremia, y diplopía. Con la excepción de la hiponatremia, estos efectos secundarios parecen ocurrir en una frecuencia similar a los pacientes que toman carbamazepina. Los estudios también han encontrado disminución de los niveles de hormonas tiroideas en pacientes tanto en el tratamiento a corto y largo plazo con oxcarbazepina; la importancia clínica de estos hallazgos no se conoce todavía.(12)

Efecto de las hormonas tiroideas en el SNC

Los mecanismos por los cuales el funcionamiento tiroideo influiría en la psicopatología anímica o ansiosa no son conocidos. El hecho que una de las principales acciones de las hormonas tiroideas, el aumento del consumo de oxígeno, no se verifica a nivel del SNC, ha llevado a postular que la acción de estas hormonas se ejercería a través de otros mecanismos. La existencia de acciones de las hormonas tiroideas sobre el SNC resulta innegable si se considera que ellas son fundamentales para su desarrollo y maduración.

Las hormonas tiroideas pueden actuar a nivel del SNC modulando el número de receptores adrenérgicos postsinápticos alfa y beta, tanto en la corteza cerebral como en el cerebelo. Este hecho es relevante, si se considera que para algunos autores la depresión es debida en parte a una deficiencia de catecolaminas y en particular de norepinefrina. De esta forma, en el hipotiroidismo la disminución de receptores adrenérgicos podría explicar la hipoactividad neuronal y con ello los efectos en la esfera anímica asociados a esta enfermedad.

Recientemente se postuló un novedoso mecanismo de acción de las hormonas tiroideas en el SNC, el cual se expresaría modulando la concentración de serotonina intracerebral. Estudios en animales han demostrado que la administración tanto aguda como crónica de triyodotironina (T3) aumenta la concentración de serotonina

intracerebral. En humanos se ha establecido una correlación positiva entre los niveles plasmáticos de serotonina y la concentración circulante de T3. Por otra parte, se ha demostrado que la serotonina cerebral disminuye en el hipotiroidismo y aumenta en el hipertiroidismo. De esta forma, los cambios en la concentración de serotonina intracerebral podrían explicar la sintomatología anímica de pacientes afectados por disfunción tiroidea y en particular por hipotiroidismo. (14)

Interacción de fármacos con Hormonas Tiroideas

Muchos poseen afección de la función tiroidea secundaria al consumo de medicamentos para una variedad de enfermedades no tiroideas. Antes de mencionar las diferentes interacciones de medicamentos con hormonas tiroideas, es útil revisar brevemente el metabolismo hormonal de la tiroides y las vías que pueden ser afectados por la administración de fármacos.

La síntesis de hormonas tiroideas, secreción de tiroxina (T4) y triyodotironina (T3) son dependientes de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) Bajo la influencia de TSH, las células foliculares tiroideas realizan sucesivamente las siguientes funciones:

- Transporte de yoduro de suero en las células
- La oxidación de yoduro y yodación de residuos de tirosina
- Síntesis de T4 y T3

Los dos últimos pasos se producen dentro de la tiroglobulina en la interfaz entre las células foliculares y el lumen de los folículos tiroideos. La tiroglobulina posteriormente vuelve a entrar en la célula y se hidroliza en sus aminoácidos constituyentes, incluyendo las hormonas tiroideas. Las hormonas son entonces secretados en la circulación, en la que están estrechamente vinculados proteínas de unión séricas, la mayoría de globulina (TBG), sino también la transtiretina y albúmina vinculante. La mayor parte de la hormona secretada es T4.

La vía principal del metabolismo de la hormona tiroidea es de yodación progresiva a metabolitos inertes. Sin embargo, 20% de las hormonas tiroideas se conjugan ya sea con glucurónido o sulfato y se excreta en la bilis. En el intestino, algunos de estos conjugados son hidrolizados por las enzimas bacterianas y las hormonas liberados son entonces reabsorbidas en la circulación.

La glándula tiroides requiere TSH para la síntesis y la secreción de hormonas tiroideas. En sujetos normales, las concentraciones séricas de las hormonas tiroideas y TSH están íntimamente relacionados por un sistema de retroalimentación negativa delicado por el cual las hormonas tiroideas inhiben la secreción de TSH. En ausencia de una enfermedad hipotalámica o pituitaria, la concentración de TSH en suero es la guía más valiosa para la evaluación de la función tiroidea y el índice más sensible de la acción de la hormona tiroidea.

Los fármacos pueden afectar a cualquier vía del sistema de producción de las hormonas tiroideas, incluyendo la secreción de TSH, la producción de T4 y T3, su transporte en el suero, y su metabolismo. El resultado puede ser la disfunción tiroidea manifiesta o anomalías bioquímicas que no conducen a una disfunción tiroidea clínicamente importante, pero puede ser malinterpretada como una indicación de su presencia.

Los fármacos anticonvulsivos que afectan el metabolismo hormonal de la tiroides

Fenobarbital, Fenitoína y Carbamazepina aumentan el metabolismo de T4 y T3. Como resultado, los pacientes con hipotiroidismo tratado con T4 pueden necesitar una dosis más alta durante el tratamiento con cualquiera de estos fármacos. Por el contrario, las dosis de estos fármacos pueden necesitar un ajuste porque su metabolismo varía de acuerdo con el estado del tiroides.

Las interacciones de fenitoína y carbamazepina en el sistema de la tiroides son más complejas. Estos fármacos aumentan tanto la tasa de metabolismo de la hormona tiroidea (similar al fenobarbital y rifampicina) y desplazan las hormonas tiroideas del suero proteínas de unión, principalmente TBG. Como resultado, las concentraciones séricas de T4 total y T4 libre disminuyen un 40 por ciento; la

disminución de T3 en suero es menor, pero las concentraciones de TSH se mantienen dentro de la gama normal. La disminución de T4 libre es un artefacto en la mayoría de los ensayos de T4 libre.

La carbamazepina produce un efecto al inducir enzimas hepáticas que aceleran la metabolización de hormonas tiroideas, determinando una caída en los niveles de T4 y T3 totales y fracciones libres. Es curioso que esta disminución de hormonas tiroideas no vaya acompañada de un incremento de TSH, dando pie a especular un efecto central de carbamazepina, que impide su elevación.

La oxcarbazepina, un antiepiléptico que tiene menos de un efecto sobre el sistema enzimático P-450 hepática, sin embargo, todavía se asocia con bajas concentraciones de T4 en suero y niveles normales de TSH.

Trastornos hormonales en pacientes con epilepsia

Las interacciones entre las hormonas, la epilepsia y los medicamentos utilizados para tratar la epilepsia son complejos, con interacciones que afectan tanto a los hombres y mujeres de diversas maneras. Las anomalías del estado endocrino de línea de base se producen con mayor frecuencia en personas con epilepsia, y más a menudo se describen para el eje de la hormona esteroide sexual. Los síntomas comunes incluyen disfunción sexual, disminución de la fertilidad, menopausia prematura, y el síndrome de ovario poliquístico.(15) Los fármacos antiepilépticos y hormonas tienen una interacción bidireccional, con una disminución en la eficacia de los agentes anticonceptivos hormonales con algunos anticonceptivos orales o una disminución en la concentración y la eficacia de otros fármacos antiepilépticos con anticonceptivos hormonales.

Las hormonas endógenas pueden influir en la severidad de las crisis y la frecuencia, lo que resulta en patrones menstruales de la epilepsia. Sin embargo, este conocimiento puede ser utilizado para desarrollar estrategias hormonales para mejorar el control de convulsiones en pacientes con epilepsia. (16)

Trastornos Tiroideos y Epilepsia

Existen estudios que demostraron que pueden existir alteraciones en las pruebas de función tiroidea con la utilización de algunas drogas antiepilépticas (Carbamazepina, Acido Valproico y Oxcarbamazepina) Su mecanismo es desconocido, pero se propone la inhibición de la somatostatina, un potente inhibidor de la secreción de TSH a través de la vía del GABA, disminución de la globulina transportadora de hormonas tiroideas y reducción y de la actividad de la 5' deionidasa. (17)

Se han realizado estudios prospectivos en donde se han analizado pruebas de función tiroidea antes del inicio de fármacos, seguidos de pruebas a los 3, 6 y 12 semanas en donde se observó que un gran porcentaje de los mismo son eutiroideos, sin embargo existe una pequeña proporción de pacientes con hipotiroidismo subclínico. (18)

Hipotiroidismo subclínico

La situación de insuficiencia tiroidea leve, conocida como hipotiroidismo subclínico, queda definida por la presencia de concentraciones de tirotrópina (TSH) por encima del límite superior de la normalidad junto con concentraciones de tiroxina libre dentro del intervalo de referencia. (19)

Para el diagnóstico del hipotiroidismo subclínico basta la comprobación de la elevación de TSH en presencia de normalidad de la concentración de tiroxina libre.

Diversos estudios han asociado la presencia de elevaciones de TSH con trastornos metabólicos o alteraciones en diferentes sistemas orgánicos.

Se han realizado pocos ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo para estudiar los efectos del tratamiento con tiroxina sobre los síntomas del hipotiroidismo subclínico. (20).

II. JUSTIFICACION

La cantidad de población con epilepsia es uno de los argumentos para considerarla un problema de salud pública. Se estima que en el mundo existen de 2.7 a 41.3 por cada 1000 personas en riesgo de padecerla. En nuestro medio en diversos estudios se ha encontrado que de 11.4 a 20.3 en 1000 personas en riesgo. Traducidas estas cifras a la población nacional, se puede calcular que existen cerca de 10 a 20 millones de nacionales con epilepsia.

Como puede apreciarse por el número de personas con el problema de salud justifica su importancia en las necesidades de salud en el país. Es una afección crónica de etiología, diversa que tiene fuertes consecuencias biológicas y efectos complejos sobre la función social, profesional, laboral, psicológica y económica no solo en el paciente y su familia, sino también en la sociedad en general.

Al menos 60% de los pacientes no son diagnosticados o no reciben tratamiento pese a ser este altamente efectivo. De este modo resulta de suma importancia identificar factores que alteren la eficacia o el curso de la terapéutica.

Las tasas de en general son aproximadamente tres veces mayor en las personas con epilepsia crónica en comparación con las cohortes de edad y sexo similares. Los estudios poblacionales han encontrado que los índices de mortalidad normalizados pueden ser estratificados según la etiología y son más altos para la epilepsia sintomática remota e inferior para la epilepsia idiopática

El difícil control de los eventos convulsivos en un paciente con epilepsia se ven favorecidos por muchos factores, desde la etiología de las convulsiones, hasta la presencia de la correcta adherencia terapéutica. En las últimas décadas la aparición de fármacos anticonvulsivos cada vez con mayor eficacia, aunado a las interacciones medicamentosas, farmacocinética y farmacodinamia tornan difícil la elección de fármacos, por lo que resulta de suma importancia el conocer los efectos secundarios y las probables implicaciones de los mismos en el curso de la enfermedad.

III. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuáles son alteraciones tiroideas presentes en pacientes con diagnóstico de Epilepsia y consumo de Carbamazepina, Oxcarbazepina y Acido Valproico?

IV. OBJETIVOS

Objetivo Primario

Identificar la presencia de alteraciones tiroideas en pacientes con diagnóstico de epilepsia y que se encuentren en tratamiento con Carbamazepina, Oxcarbazepina y Acido Valproico

Objetivos Secundarios:

Describir la existencia de Hipotiroidismo subclínico en pacientes con Epilepsia

Describir la existencia de alteraciones en el perfil tiroideo en pacientes con consumo de diferentes anticonvulsivos (Carbamazepina, Oxcarbazepina y Acido Valproico)

HIPOTESIS

· No se requiere de hipótesis por el tipo de diseño usado.

V. METODOLOGIA

Diseño de la investigación

El estudio se realizará en el Hospital Juárez de México, unidad de tercer nivel de atención enfocado a preservar la salud mediante actividades de promoción específica, así como diagnóstico precoz, tratamiento oportuno y rehabilitación

El presente estudio es de tipo descriptivo, retrospectivo, transversal, de no intervención.

Definición de Población

a) Criterios de inclusión

- Hombres y mujeres con diagnóstico de Epilepsia de 18 a 65 años
- Pacientes que reciban atención medica en el servicio de Consulta Externa en Hospital Juárez de México
- Pacientes que reciban tratamiento médico base de Carbamazepina, Oxcarbazepina y Acido Valproico durante al menos 6 meses.

b) Criterios de exclusión

- Alteración funcional o estructural tiroidea evidenciada.
- Pacientes con diagnóstico de Epilepsia que reciban algún otro tratamiento anticonvulsivo.
- Pacientes que abandonen el seguimiento médico en la Consulta Externa Clínica de Epilepsia

Definición de variables:

Variable	Definición conceptual	Tipo de variable
Epilepsia	Dos o más eventos convulsivos secundarios a una descarga neuronal anormal que no tiene otra causa atribuible	Cualitativa nominal

Tiotropina (TSH)	Hormona producida por la hipófisis que regula la producción de hormonas tiroideas.	Cuantitativa
T4 libre	Únicamente la tiroxina que no está adherida a las proteínas (ésta es la porción de T4 presente en la sangre que está disponible para afectar el funcionamiento de muchos tipos de células del organismo)	Cuantitativa
Ácido Valproico	Fármaco anticonvulsivo	Cualitativa
Carbamazepina	Fármaco anticonvulsivo	Cualitativa
Oxcarbazepina	Fármaco anticonvulsivo	Cualitativa
Hipotiroidismo subclínico	Concentraciones de TSH por encima del límite superior de la normalidad junto con concentraciones de tiroxina libre dentro del intervalo de referencia	Cualitativa

- Se revisaran los expedientes de consulta externa de enero 2012 a marzo 2017 en pacientes con diagnóstico de Epilepsia, no se incluye un aproximado del tamaño de la muestra debido a que no existe un registro acerca del número de pacientes con diagnóstico de Epilepsia en consulta externa. Se obtendrán los datos en un formulario.
- La determinación del perfil tiroideo se realizó empleando la metodología de quimioluminiscencia, la cual se basa en el principio de emisión de energía luminosa a través de una reacción química (enzima-sustrato). Es el método más sensible debido a la posibilidad de amplificación y multiplicación de la señal, se emplearon los valores normales determinados en el laboratorio clínico.

VI. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Aspectos éticos: Se siguieron los lineamientos establecidos en la Declaración de Helsinki, a partir de su última revisión (2013) y el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. La presente tesis se llevó a cabo de acuerdo con las normas marcadas por la CIOMS y lo regulado por las Buenas Prácticas Clínicas.

Riesgo de la investigación: Investigación con riesgo mínimo.

VII. RESULTADOS

En un estudio descriptivo y transversal. Se revisaron 150 expedientes de pacientes con epilepsia que toman para el control de enfermedad Carbamazepina, Acido Valproico, Oxcarbazepina, en un periodo comprendido del 2012 al 2017.

Se analizaron 35 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión y que contaban con niveles séricos de hormonas tiroideas (HT). Se excluyeron aquéllos que presentaron alguna condición que alterara el nivel de HT.

Dentro de las características demográficas de la población un 51% correspondía a género masculino y 49% femenino. (Figura 1). La media de edad de la muestra fue de 40 años. Las principales causas de epilepsia se muestran en la figura 2.

Los fármacos antiepilépticos utilizados fueron: Carbamazepina (31.42%), Acido Vaproico (34.28%), Oxcarbazepina (8.5%) y Carbamazepina en combinación con Ácido Valproico (25.7%).

Características demográficas de la muestra

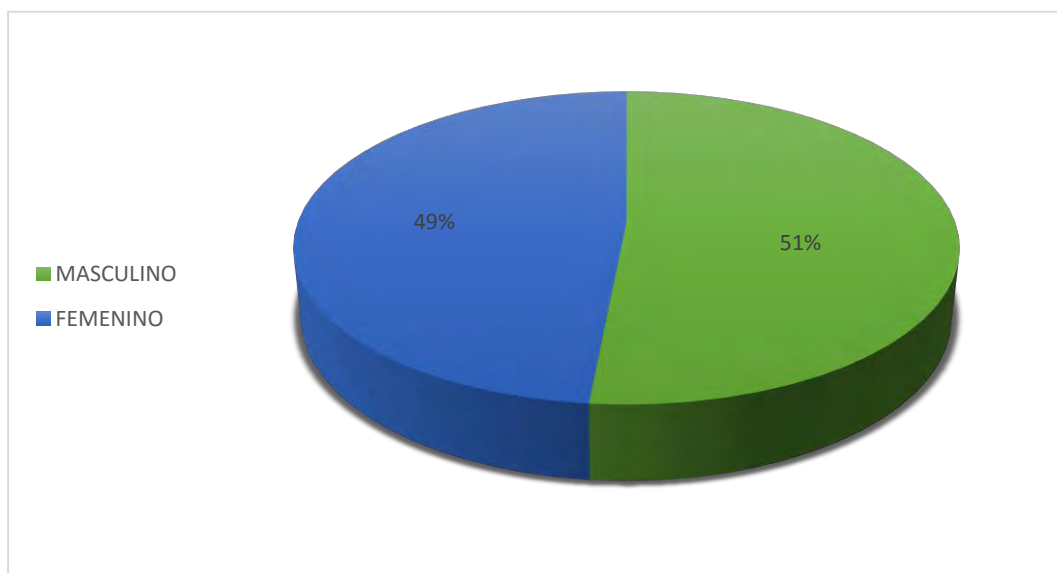


Figura 1. Género de pacientes con Epilepsia dentro de la muestra

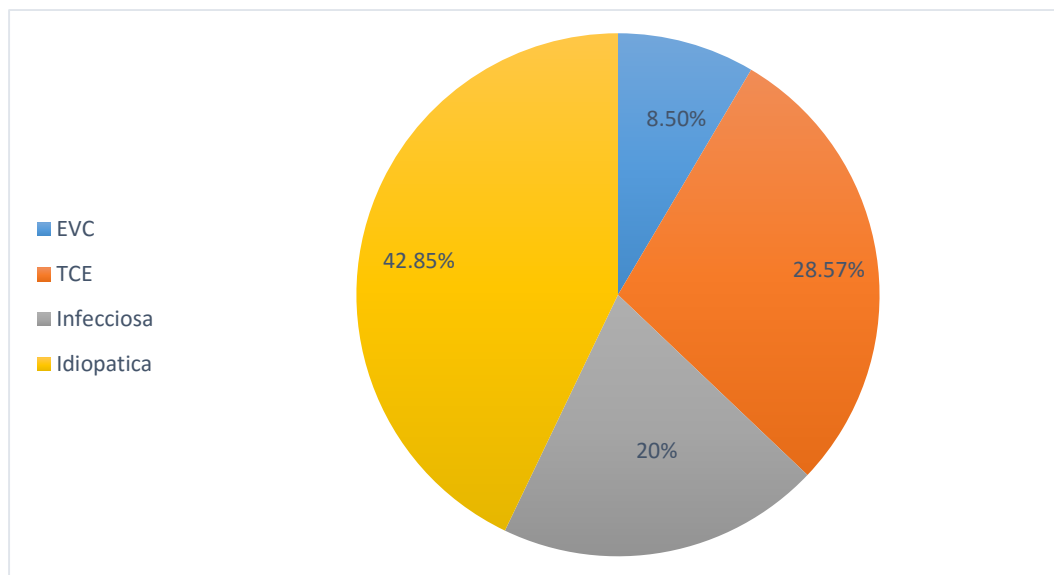


Figura 2. Causas de Epilepsia en pacientes de la muestra. Enfermedad Vascular Cerebral (EVC), Traumatismo Craneoencefálico (TCE), Infecciones e Idiopática.

TSH

Estadístico

Media		4.41
95% IC para la media	Límite inferior	3.84
	Límite superior	4.99
Mediana		4.90
Varianza		2.81
Desviación estándar		1.67

Tabla 1. Análisis estadístico de los niveles séricos de TSH en el total de la muestra

T4libre

Estadístico

Media		1.44
95% IC para la media	Límite inferior	1.30
	Límite superior	1.57
Mediana		1.43
Varianza		0.15

Tabla 2. Análisis estadístico de los niveles séricos de T4 libre en el total de la muestra

Análisis por grupos

A los resultados obtenidos se les realizaron análisis estadísticos, las variables cualitativas se describieron como número y proporción, las variables continuas como media, desviación estándar o mediana ; de acuerdo a la distribución obtenida, se empleó la prueba de ANOVA para comparación de 4 variables en el caso de la t4 libre y análisis de medias con Kruskal-Wallis para TSH.

Se consideró estadísticamente significativo $p \leq 0.05$. Para el análisis estadístico se utilizó Stata ver.12.0

TSH	CARBAMAZEPINA	ACIDO VALPROICO	OXCARBAZEPINA	CARBAMAZEPINA / ACIDO VALPROICO
Promedio	4.24	4.77	5.00	4.69
DE	1.85	1.58	1.63	1.78
EE	0.56	0.46	0.94	0.59
N	11	12	3	9

Tabla 3. Análisis estadístico de los niveles séricos de TSH por grupos

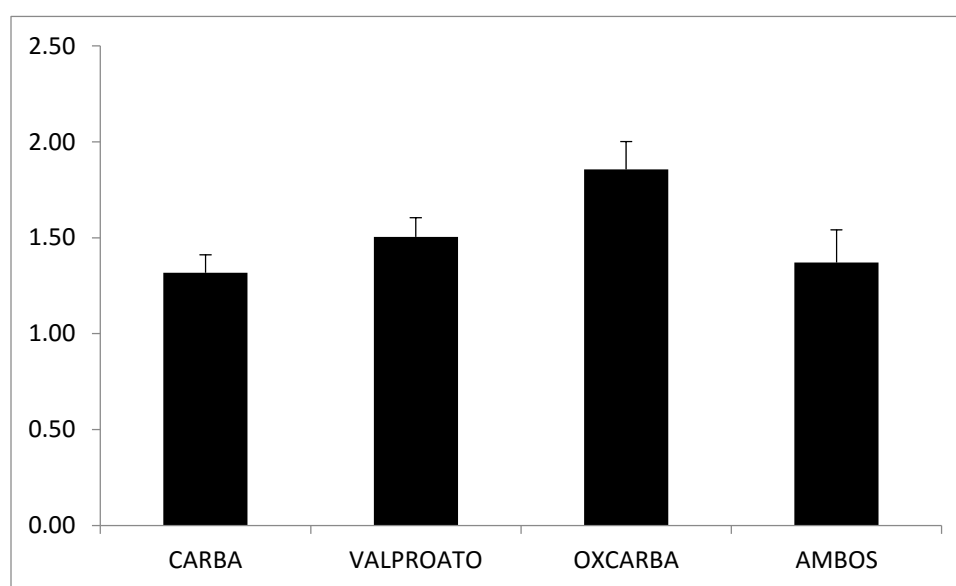


Figura 4. Promedio de T4 libre de por grupos

Tabla 5. Análisis de medias con un factor (ANOVA) para T4 libre

	<i>P</i>	IC 95%
CARBAMAZEPINA VS ACIDO VALPROICO	0.186	0.61 a 0.24
CARBAMAZEPINA VS OXCARBAZEPINA	0.539	1.21 a 0.13
CARBAMAZEPINA VS AMBOS	0.053	0.51 a 0.41
ACIDO VALPROICO VS OXCARBAZEPINA	0.352	1.02 a 0.31
ACIDO VALPROICO VS AMBOS	0.133	0.32 a 0.58
OXCARBAZEPINA VS AMBOS	0.485	0.20 a 1.17

VIII. DISCUSION

De un total de 35 pacientes cuya media de edad era los 40 años, con un patrón de género bimodal, destaca que el 42% las crisis convulsivas se consideraron de origen idiopático siendo la presentación inicial durante la infancia, sin causa atribuible aparente, seguido por traumatismo craneoencefálico, causas infecciosas y en menor proporción Enfermedad Vascular Cerebral lo que correlaciona con las características demográficas de la población. Del total un 34% empleaba Acido Valproico como monoterapia, 31% carbamazepina, 25% terapia dual y solo 8.5% Oxcarbazepina.

La media de TSH fue de 4.41 para el total de la población, considerado dentro de parámetros normales sin embargo, se identificó elevación de TSH superior al límite normal en pacientes con consumo de Ácido Valproico y Oxcarbazepina, hallazgos que concuerdan con lo descrito en la literatura; durante el análisis por subgrupos para comparar los efectos de los diferentes fármacos sobre la TSH no se encontró diferencia significativa ($p = 0.795$) entre ellos lo cual puede explicarse debido al tamaño de la muestra. Se encontró una diferencia significativa al realizar la comparación entre Acido Valproico y Carbamazepina ($p < 0.0001$) en favor a Acido Valproico, sin embargo aún se desconoce si el aumento en la producción de TSH en nuestra población se realiza a nivel central a través de la vía del GABA o se debe a mecanismos periféricos.

El diagnóstico de Hipotiroidismo subclínico se demostró en 17 pacientes, con una prevalencia en nuestra población de estudio del 48.57% ($p < 0.0001$), una proporción considerable en comparación con los hallazgos descritos y corroborando así la teoría acerca de este efecto secundario producido por los fármacos en pacientes con un consumo crónico Carbamazepina, Acido Valproico y Oxcarbamazepina.

El análisis de T4 libre el promedio de toda la muestra fue de 1.44, considerada dentro de parámetros normales, dentro del análisis por subgrupos nuevamente la Oxcarbazepina fue el grupo que mostró los niveles séricos elevados, sin encontrar diferencia significativa (tabla 4), aun no se han descrito las implicaciones clínicas que ocasiona solo la elevación de T4libre, sin embargo debe ser considerada ante el escenario clínico de cada paciente.

Destaca que un cuarto de la población total consume en terapia dual Acido Valproico y Carbamazepina, terapia que cada día se encuentra en desuso por no encontrar nivel de evidencia de control adecuado de crisis convulsivas, y que podría condicionar mayor alteración en hormonas tiroideas (TSH) y menor beneficio clínico, por lo que inferimos que la combinación de dichos fármacos y la elevación de TSH no deben ser considerados como hallazgos con significancia clínica.

Nuestro estudio tiene limitaciones, debido a que no está descrito aun por la literatura la prevalencia del Hipotiroidismo subclínico en la población mexicana por consumo de fármacos antiepilépticos, resulta difícil establecer si los hallazgos de nuestro estudio son representativos para la población total. El bajo número de muestras obtenidas por subgrupo fue considerado la razón por la cual los hallazgos no se consideraron significativos entre los diferentes grupos de fármacos.

Las directrices acerca de la sustitución hormonal en paciente con Hipotiroidismo subclínico se centran en la determinación y positividad de anticuerpos anti TPO, la existencia de factores de riesgo cardiovascular o alteraciones en el perfil lipídico (23)(24) , sin embargo aún no existen estudios acerca del beneficio de la sustitución hormonal en pacientes que cursan con dicha alteración debido a fármacos, y en este caso si existe alguna relación entre el descontrol de la epilepsia y estas alteraciones, por lo que resulta necesario continuar con estudios acerca de las implicaciones clínicas de estas asociaciones.

CONCLUSIONES

La relación entre la epilepsia, las hormonas y los fármacos son complejas, con afecciones que involucran a la población de diferentes maneras, se han descrito en mayor proporción las afecciones al eje hormonal esteroideo sexual, sin embargo cada día se realizan estudios para describir la afección tiroidea y el significado clínico de las mismas.

En este estudio, se demostró la presencia de alteraciones tiroideas, es decir Hipotiroidismo subclínico, sobre todo en pacientes con consumo de Ácido Valproico, seguido por Oxcarbazepina y Carbamazepina respectivamente.

La evaluación ideal y el cuidado de pacientes adultos con epilepsia deben incluir consideraciones de las alteraciones hormonales, con la oportuna realización de pruebas bioquímicas y la referencia oportuna a otros especialistas debido a que dichas alteraciones pueden resultar en riesgos de salud a largo plazo, así como tener un impacto negativo en la calidad de vida.

Aun no existen estudios acerca del reemplazo hormonal en pacientes con Hipotiroidismo subclínico con Epilepsia, por lo que se considera una propuesta para la realización de investigaciones posteriores.

IX. REFERENCIAS

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014 Apr; 55(4):475-82.
2. Megiddo I, Colson A, Chisholm D, Dua T, Nandi A, and Laxminarayan R (2106). Health and economic benefits of public financing of epilepsy treatment in India: An agent-based simulation model. *Epilepsia Official Journal of the International League Against Epilepsia*
3. www.oms.com
4. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55:475.
5. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512
6. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia* 2017; 58:531.
7. Kwan P, Brodie MJ. Effectiveness of first antiepileptic drug. *Epilepsia* 2001; 42:1255.
8. Deckers CL, Czuczwar SJ, Hekster YA, et al. Selection of antiepileptic drug polytherapy based on mechanisms of action: the evidence reviewed. *Epilepsia* 2000; 41:1364.
9. Tegretol and Tegretol-XR (carbamazepine) [prescribing information]. East Hanover, NJ: Novartis; September 2015.

10. Tohen M, Castillo J, Baldessarini RJ, et al, "Blood Dyscrasias With Carbamazepine and Valproate: A Pharmacoepidemiological Study of 2,228 Patients at Risk," Am J Psychiatry, 1995.
11. Robinson D, Langer A, Casso D, et al, "Pancytopenia and Valproic Acid - A Possible Association," J Am Geriatr Soc, 1995, 43(2):198.
12. Paliwal V, Garg RK, Kar AM, Singh MK. Oxcarbazepine induced hyponatremic coma. Neurol India. 2006; 54:214–5.
13. French JA¹, Pedley TA. Clinical practice. Initial management of epilepsy. N Engl J Med 2008;359:166-76.
14. Pennell PB, Hormonal aspects of epilepsy. Neurol Clin. 2009 Nov;27(4):941-65
15. Harden C, Pennel P. Neuroendocrine considerations in the treatment of men and women with epilepsy. Lancet Neurol; 12:72-83, 2013
16. Pack AM. Implications of hormonal and Neuroendocrine changes associated with seizures and antiepileptic drugs: A clinical perspective. Epilepsia, 51 (3):150-153, 2010
17. Ijorvi JIT, Turkka J, Pakarinen J, Kotila M, Rättyä J. and Myllylä VV. Thyroid function in men taking carbamazepine, oxcarbazepine or valproate for epilepsy. Epilepsia. 42:930-934, 2001
18. Kim S, Chung H, Kim S, Kim H, Lim B, Chae J, Kim K, Hwang Y, Hwang H. Subclinical Hypothyroidism during Valproic Acid Therapy in Children and Adolescents with Epilepsy. Neuropediatrics. 43:135-139, 2012

19. Biondi B, Wartofsky L. Treatment with thyroid hormone. *Endocrine Reviews* 35: 433–512, 2014)
20. Caraccio N, Ferrannini E, Monzani F. Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine replacement, a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1533-8
21. Verrotti A, Laus M, Scardapane A, Franzoni E, and Chiarelli F. Thyroid hormones in children with epilepsy during long-term administration of carbamazepine and valproate. *Eur J Endocrinol* 160:81-86, 2009
22. Veliskova J, DeSantis K. Sex and hormonal influences on seizures and epilepsy. *Hormones and Behavior.* 63:267-277, 2013.
23. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, Franklyn JA, Hershman JM, Burman KD, Denke MA, Gorman C, Cooper RS, Weissman NJ. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA.* 2004;291:228–238.
24. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al; American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism In Adults. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid.* 2012;22:1200–1235
25. McDermott MT, Ridgway EC. Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:4585–4590.
26. Isojarvi JI, Pakarinen AJ, Myllyla VV. Thyroid function in epileptic patients treated with carbamazepine. *Arch Neurol* 1989;46:1175.

27. Isojarvi JI, Turkka J, Pakarinen AJ, et al. Thyroid function in men taking carbamazepine, oxcarbazepine, or valproate for epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42:930.
28. Tiihonen M, Liewendahl K, Waltimo O, et al. Thyroid status of patients receiving long-term anticonvulsant therapy assessed by peripheral parameters: a placebo-controlled thyroxine therapy trial. *Epilepsia* 1995; 36:1118.
29. Gomez JM, Cardesin R, Virgili N, et al. Thyroid function parameters and TSH in patients treated with anticonvulsant drugs. *An Med Interna* 1989; 6:235.
30. Herzog AG. Neuroendocrinology: Epilepsy. *Continuum Lifelong Learning Neurology* 2009;15:37.