



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL CENTRAL "DR. IGNACIO MORONES PRIETO"

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA

"Impacto de los niveles séricos de ácido valproico, luego de 6 meses de su uso, sobre la función tiroidea en pacientes pediátricos con epilepsia o crisis febriles"

Dra. Adriana Reyes Loredo

DIRECTOR CLÍNICO

Dr. Francisco Goldaracena Orozco

DIRECTOR METODOLÓGICO

M. en C. Ma. del Pilar Fonseca Leal

CO - DIRECTOR

Dr. Antonio Bravo Oro

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA

TÍTULO DE TESIS

“Impacto de los niveles séricos de ácido valproico, luego de 6 meses de su uso, sobre la función tiroidea en pacientes pediátricos con epilepsia o crisis febriles”

PRESENTA

Dra. Adriana Reyes Loredo

Firmas

| | |
|--|--|
| DIRECTOR CLÍNICO Dr. Francisco Goldaracena Orozco Endocrinólogo Pediatra | |
| DIRECTOR METODOLÓGICO M. en C. Ma. del Pilar Fonseca Leal | |
| CO – DIRECTOR Dr. Antonio Bravo Oro Neurólogo Pediatra | |

Sinodales

Firmas

| | |
|---|--|
| Dr. Abel Salazar Martínez Gastroenterólogo Pediatra | |
| Dr. Jorge Luis García Ramírez Neurólogo Pediatra | |
| Dr. José Silvano Medrano Rodríguez Cirujano Pediatra | |
| | |
| M. en C. Ma. del Pilar Fonseca Leal Jefe de Investigación y Posgrado Clínico de la Facultad de Medicina | Dr. Francisco Alejo González Coordinador de la Especialidad en Pediatria |



RESUMEN

El ácido valproico (AVP) es un fármaco de primera línea para manejo de epilepsia y crisis febriles en pediatría.

La literatura señala mayor frecuencia de alteraciones del perfil tiroideo en pacientes que reciben AVP comparados con niños sanos, sin ser concluyente sobre la necesidad de monitoreo de dicho perfil.

OBJETIVOS: Evaluar la asociación entre niveles séricos de AVP luego de 6 meses de administración, su tiempo de uso y alteraciones en el perfil tiroideo en pacientes pediátricos con epilepsia o crisis febriles.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se revisaron expedientes de pacientes con crisis febriles o epilepsia de 0 a 15 años, en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, diagnosticados de enero de 2012 a diciembre de 2016, en manejo con AVP como monoterapia y que tenían niveles séricos simultáneos de AVP, TSH, T4L y T3L después de 6 meses de iniciado el antiepiléptico. Se excluyeron pacientes con otra(s) patología(s) crónica(s) y uso crónico de otros fármacos, así como con enfermedad tiroidea previa. Se eliminaron aquellos en quienes se agregó otro anticomicial o que iniciaron con administración de levotiroxina antes de obtener la(s) muestra(s).

RESULTADOS: En un primer muestreo, de 33 pacientes seleccionados, 27.2% presentaron hipotiroidismo subclínico. De los cuales, en el 44.4% se descartó tiroiditis de Hashimoto.

Hubo 11 pacientes seleccionados en un segundo muestreo, en los que no se estableció ningún nuevo diagnóstico de hipotiroidismo subclínico. 2 pacientes identificados con hipotiroidismo subclínico en el primer muestreo resultaron negativos para dicho diagnóstico en el segundo. Sin embargo, en estos 2 pacientes no fue posible determinar que la alteración encontrada en la primera evaluación fuera secundaria al uso de AVP. Se estableció una correlación estadísticamente significativa (p 0.003) y positiva fuerte entre los niveles de AVP y TSH (Pearson 0.77)(IC95% 0.35 – 0.93).

CONCLUSIONES: Luego de 6 meses de uso de AVP está justificada la búsqueda intencionada de alteraciones en el perfil tiroideo de los pacientes con epilepsia o crisis febriles, ya que existe una prevalencia alta de hipotiroidismo subclínico.

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| RESUMEN | I |
| ANTECEDENTES..... | 1 |
| JUSTIFICACIÓN..... | 9 |
| HIPÓTESIS..... | 10 |
| OBJETIVOS..... | 10 |
| SUJETOS Y MÉTODOS..... | 11 |
| ANÁLISIS ESTADÍSTICO..... | 14 |
| ÉTICA..... | 15 |
| RESULTADOS..... | 16 |
| DISCUSIÓN..... | 29 |
| LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN..... | 32 |
| CONCLUSIONES..... | 33 |
| BIBLIOGRAFÍA..... | 34 |
| ANEXOS..... | 40 |

INDICE DE GRÁFICAS Y TABLAS

| | |
|---|----|
| Gráfica 1. TSH 1:Tiempo de uso de AVP1..... | 18 |
| Gráfica 2. TSH 1: AVP 1..... | 19 |
| Gráfica 3. T4L 1: Tiempo de uso AVP 1..... | 20 |
| Gráfica 4. T4L 1: AVP 1..... | 21 |
| Gráfica 5. T3L: AVP..... | 22 |
| Gráfica 6. T3L: Tiempo de uso de AVP..... | 23 |
| Gráfica 7. TSH 2: Tiempo de uso AVP 2..... | 24 |
| Gráfica 8. T4L 2: Tiempo de uso AVP 2..... | 25 |
| Gráfica 9.T4L 2: AVP 2..... | 26 |
| Gráfica 10.TSH 2: AVP 2..... | 27 |
| Tabla-1 Cuadro de Antecedentes..... | 6 |
| Tabla-2 Cuadro de Variables..... | 13 |
| Tabla-3 Resultados Generales..... | 16 |

LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

AVP: ácido valproico
CBZ: carbamazepina
DFH: fenitoína
EEG: electroencefalograma
GABA: ácido gamma amino butírico
ILAE: Liga Internacional Contra la Epilepsia
Na⁺: sodio
NMDA: N-Metil-D-Aspartato
OXT: oxcarbazepina
PBI: yodo ligado a proteínas
PFT: pruebas de función tiroidea
SNC: sistema nervioso central
T3: triyodotironina
T3L: triyodotironina libre
T4: tiroxina
T4L: tiroxina libre
TBG: globulina fijadora de tiroxina
Tg: tiroglobulina
TPO: tiroperoxidasa
TRH: hormona liberadora de tirotropina
TSH: tirotropina



ANTECEDENTES.

La epilepsia, según la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE), se define como una patología del Sistema Nervioso Central (SNC) que cumple cualquiera de los siguientes criterios:

1. al menos 2 eventos convulsivos no provocados que ocurren con 24 hrs de separación entre ellos.
2. un evento convulsivo no provocado, con la probabilidad de presentar próximas crisis similar al riesgo general de recurrencia luego de 2 eventos no provocados.
3. Diagnóstico de un síndrome epiléptico. (1)

Para su clasificación se han considerado diferentes aspectos, entre los cuales actualmente se prefiere la etiología, siendo la siguiente una de las clasificaciones más aceptadas:

1. Idiopática: predominantemente, sin una anomalía evidente neuroanatómica o neuropatológica.
2. Sintomática: se considera de causa adquirida o genética, asociada a una anomalía anatómica o patológica evidente, y/o datos clínicos indicativos de una enfermedad subyacente.
3. Provocada: es aquella en la que un factor ambiental o sistémico es la causa de las convulsiones y en la que no existen cambios anatómicos en el cerebro.
4. Criptogénica: de naturaleza presumiblemente sintomática en la que la causa no puede ser identificada. A esta categoría corresponden alrededor del 40% de los casos de epilepsia que tienen inicio en la edad adulta. (2)

Las crisis febriles se consideran un síndrome especial caracterizado por la presencia de fiebre, y una edad típica de presentación de 3 meses a 6 años, sin evidencia de infección en SNC o alguna otra causa identificable de crisis convulsivas y sin historia previa de crisis afebriles.

Alrededor del mundo se estima que al menos 65 millones de personas viven con epilepsia.(3) En los países desarrollados la incidencia anual de epilepsia es cercana a 50 por cada 100,000 habitantes y la prevalencia es de aproximadamente 700 por



cada 100,000.(4) En los países en vías de desarrollo estas tasas son más elevadas.(5) La mayor incidencia en los países en vías de desarrollo, aunque es atribuible a neurocisticercosis, trauma, morbilidad perinatal y consanguinidad, resulta difícil de interpretar debido a situaciones metodológicas en su clasificación y estudio.(6)

La mayoría de las epilepsias y síndromes epilépticos que se inician en las edades preescolar y escolar son benignos. La prevalencia de la epilepsia activa en la población comprendida en estas edades va del 2.6 al 5.7%. El 17.2% de todas las epilepsias inician entre los 3 y 6 años y el 17.7% entre los 7 y 11 años.(7)

Las crisis febriles por lo general se consideran de buen pronóstico.(8,9) Sin embargo, el riesgo de padecer epilepsia se ve incrementado, especialmente si las crisis febriles son complejas.

Berg y sus colaboradores calcularon factores de riesgo individuales para recurrencia de crisis febriles: edad de inicio menor a 18 meses, temperatura relativamente baja (menor de 40°C), historia familiar positiva de crisis febriles. Algunos grupos recomiendan iniciar terapia preventiva con fenobarbital o AVP cuando se presentan 2 factores de riesgo de recurrencia, tomando en cuenta también la duración de más de 15 minutos de la crisis como factor de riesgo.(10,11)

El AVP se considera de primera elección en el manejo de algunas formas concretas de epilepsia, como mioclónica juvenil, crisis infantiles de ausencia, crisis infantiles parciales, crisis infantiles tónico-clónico generalizadas, epilepsia benigna con puntas centro-temporales y en la prevención de crisis febriles.(12) También es utilizado como modulador de conducta y en cuadros de depresión, migraña y esquizofrenia.(13,14)

Luego de su administración oral, el AVP se absorbe rápidamente y cuenta con una biodisponibilidad mayor al 90%. Su volumen de distribución en niños es de 0.2 a 0.3 L/Kg y su unión a proteínas del plasma es de 90%. Este fármaco es extensamente metabolizado en el hígado.(15) En el SNC, el AVP aumenta la actividad del neurotransmisor ácido gamma amino butírico (GABA), inhibiendo su degradación e incrementando su síntesis. También, atenúa la excitación mediada por el receptor N-



Metil-D-Aspartato (NMDA) y bloquea los canales de sodio (Na^+), canales de calcio y potasio dependientes de voltaje.(13)

En la literatura se han reportado varios efectos adversos del AVP, siendo la mayoría de ellos descritos como leves y transitorios, aunque también existen efectos serios en el desarrollo embrionario.(16) A continuación se puntualizan dichos efectos adversos:

1. Metabólicos: ganancia de peso en niños y adultos. No hay datos contundentes que apoyen la presencia de alteración en perfil de lípidos en niños.(17). Se ha identificado que el síndrome de ovario poliquístico es más común en las mujeres tratadas con AVP que con otros antiepilépticos, sin embargo se deben realizar más estudios al respecto.(18)
2. Hematológicos: supresión de médula ósea con la consecuente anemia aplásica. Se ha reportado ocasionalmente falla medular severa. Generalmente la toxicidad hematológica ocurre con niveles séricos altos de AVP y esta puede revertirse reduciendo la dosis. También se han descrito casos de trombocitopenia, disfunción plaquetaria, enfermedad de Von Willebrand, deficiencia de factor XIII de la coagulación, hipofibrinogenemia, deficiencia de factor dependiente de vitamina K, macrocitosis, neutropenia y aplasia pura de serie roja, pero no hay reportes de que estos casos hayan sido graves.(19,20)
3. Dermatológicos: se ha asociado a estomatitis, vasculitis cutánea leucoclástica, erupción psoriasiforme, alopecia transitoria, síndrome de Stevens-Johnson y Síndrome de Lyell.(13)
4. Teratogenicidad: Hay una prevalencia de 1-2.5% de defectos de tubo neural en hijos de madres tratadas con AVP, especialmente en aquellas con politerapia durante el primer trimestre del embarazo. Dicha incidencia es significativamente más alta que con otros antiepilépticos.(21) En este contexto se plantea la importancia de la suplementación con ácido fólico antes y durante el embarazo de mujeres en edad fértil y que reciben tratamiento con AVP.(22) Los defectos incluidos en el síndrome de ácido valproico fetal son: espina bífida, anencefalia, malformaciones cardíacas, craneofaciales, en extremidades, restricción del crecimiento intra-uterino.(23) Además los niños



afectados con este síndrome generalmente presentan problemas de desarrollo y de comunicación, tales como desordenes del espectro autista e inteligencia verbal disminuida.(24)

5. Hepáticos: aumento de las enzimas hepáticas sin que se presenten síntomas clínicos en 15 a 30% de los pacientes en tratamiento con AVP. Se ha demostrado que la hepatotoxicidad es mayor en niños menores de 2 años que además reciben politerapia. La prevalencia de toxicidad hepática es de 1 en 618 en este grupo de edad y disminuye conforme aumenta la edad y al utilizarse AVP como monoterapia.(22, 25-27)
6. Pancreáticos: la pancreatitis aguda inducida por AVP no depende de sus niveles séricos y puede ocurrir en cualquier momento luego del inicio de la terapia.(28) Algunos autores sugieren que el riesgo de pancreatitis aguda aumenta luego del primer año de terapia y que la suspensión del fármaco causa remisión de los síntomas.(29)
7. Neurológicos: somnolencia, encefalopatía sin hiperamonemia, parkinsonismo secundario, hiperamonemia en ausencia de falla hepática, eventos vasculares cerebrales isquémicos en pacientes con mutaciones en metilentetrahidrofolato reductasa.(13)

En cuanto a los efectos adversos metabólicos del AVP, hay puntos que aún son controversiales, destacando los efectos de los antiepilépticos sobre la función tiroidea. La homeostasis de las hormonas tiroideas puede verse alterada por los antiepilépticos a nivel de su biosíntesis, transporte, metabolismo y excreción.(30) El AVP tiene entre sus vías metabólicas predominantes a la β -oxidación y glucuronidación mitocondrial y es un inhibidor del metabolismo hepático.(31) En el humano se sabe que las hormonas tiroideas son excretadas por vía fecal en una proporción baja por lo que se asume que la glucuronidación es de importancia menor en el metabolismo de éstas.(32) Sin embargo las glucuronosiltransferasas son enzimas inducibles por lo que la glucuronidación de hormonas tiroideas puede adquirir una mayor relevancia en humanos tratados con fármacos inductores de isoenzimas de glucuronosiltransferasas.(33,34)



En lo que respecta a la función tiroidea, el hipotiroidismo primario es la situación (congénita o adquirida) resultante de una disminución de la actividad biológica de las hormonas tiroideas por un trastorno a nivel de la glándula tiroidea. El Hipotiroidismo primario congénito (1/3.000 recién nacidos) es permanente cuando está causado por disgenesias tiroideas (80-90%), y por dishormonogénesis. El transitorio puede estar producido por déficit o exceso de yodo, ser inmunológico y muy raramente genético. El adquirido está causado, sobre todo, por déficit de yodo o por tiroiditis autoinmunitaria. El diagnóstico de hipotiroidismo primario se basa en la constatación de valores séricos elevados de TSH y valores bajos de T4L (hipotiroidismo franco) o normales (hipotiroidismo subclínico). El hipotiroidismo primario congénito se detecta por cribado neonatal sistemático. El estudio de confirmación incluye la medida de los valores séricos de T4L y TSH que confirman el hipotiroidismo, la realización de una ecografía y gammagrafía tiroideas, la medida de los valores séricos de tiroglobulina (detecta la existencia de tejido tiroideo), del título de anticuerpos antitiroideos y de la yoduria que esclarecen la etiología. El hipotiroidismo primario adquirido o el hipotiroidismo primario congénito de manifestación tardía, se diagnostican tras la sospecha clínica.(35) Mientras que, la tiroiditis de Hashimoto es la tiroiditis más prevalente en el grupo pediátrico, siendo también la causa más frecuente de bocio e hipotiroidismo adquirido en niños y adolescentes. La entidad se presenta con más frecuencia durante la pubertad y es más prevalente en el sexo femenino. Es una enfermedad autoinmunitaria. El diagnóstico se puede hacer por medición de los anticuerpos antitiroideos, lo que hace innecesaria la biopsia tiroidea. Los anticuerpos contra la tiroperoxidasa (TPO) y anticuerpos contra la tiroglobulina (Tg) son detectables en más del 95% de los casos. Los anticuerpos anti-TPO son más sensibles y específicos. La función tiroidea es variable. En los pacientes que presentan una fase de tirotoxicosis, se encuentra una elevación de la tiroxina total y T4L, así como de la triyodotironina (T3), la TSH aparece baja o es indetectable. En los niños en los que la entidad se manifiesta con hipotiroidismo, la TSH esta incrementada. El hipotiroidismo subclínico se define por el aumento en plasma de TSH (por encima del límite superior de la normalidad) asociado a valores normales de T4L.(36,37)

Las hormonas tiroideas tienen un papel crítico en el crecimiento y desarrollo del SNC, además la disfunción de las hormonas tiroideas y el uso de medicamentos anticonvulsivantes se ha relacionado con la presencia de depresión en el paciente epiléptico.(38,39)

Desde hace más de 30 años se han venido realizando estudios en pacientes con manejo anti-epiléptico que han mostrado alteraciones en las hormonas tiroideas, los cuales se resumen en el siguiente cuadro:

| Autor | Año | N= | Resultados | Conclusiones |
|----------------------------------|------------------|--|---|---|
| Conacher et al. (40) | 1987 (Escocia) | 71 adultos monoterapia AVP, CBZ ó DFH. | ↓T4L ↑TSH (p=<0.05) con CBZ y DFH. | T4L indicador más sensible de alteración tiroidea. AVP no induce cambios en perfil tiroideo. |
| J. Eiris-Pufial et al. (41) | 1999 (España) | 148 niños sanos y 141 con epilepsia, 51 con AVP. | ↓T3 ↓TBG ↑TSH con AVP. | 26% de pacientes con hipotiroidismo subclínico asociado a AVP. |
| Leena K. Vainionpa a et al. (42) | 2004 (Finlandia) | 54 sanas, 41 AVP, 19 CBZ, 18 OXC Niñas de 8 a 18 años | T4/T4L nl ↑TSH (p<0.01) con AVP. | AVP asociado con niveles séricos normales de hormonas tiroideas y niveles aumentados de TSH. |
| Attilakos et al. (43) | 2008 (Grecia) | 30 AVP, 30 sanos. | ↑TSH (p=0.03) | AVP puede causar alteraciones tempranas y persistentes desde los 6 meses de manejo. |
| Verotty et al. (44) | 2009 (Italia) | 18 CBZ, 14 AVP y 30 sanos. | ↑TSH con CBZ | AVP no causa alteraciones en el perfil tiroideo. |
| Sahu et al. (45) | 2012 (India) | 57 AVP, 52 sanos. | Hipotiroidismo subclínico (p=0.012) AVP vs sanos | Mayor prevalencia de hipotiroidismo subclínico en niños con epilepsia en manejo con AVP. |

| | | | | |
|--------------------------|----------------|--|------------------------------------|---|
| Ihsan Kafadar et al (46) | 2015 (Turquía) | 40 AVP, 33 CBZ y 36 sanos. 2 a 18 años. | ↑TSH a los 12 meses de uso de AVP. | TSH significativamente más alta a los 12 meses de uso de AVP. |
|--------------------------|----------------|--|------------------------------------|---|

Tabla-1 Cuadro de Antecedentes

J. Eiris-Pufial y sus colaboradores condujeron en 1999, en España, un estudio para evaluar las pruebas de función tiroidea en niños recibiendo terapia a largo plazo con carbamazepina, AVP y fenobarbital. Para dichos efectos se incluyeron a 148 niños sanos y 141 con epilepsia en tratamiento, 51 de los cuales recibían AVP. Se demostró disminución de los niveles de T4 total, T4L en los grupos de los niños con epilepsia con respecto a los controles sanos. Adicionalmente, aquellos en manejo con AVP tuvieron niveles reducidos de T3 y de globulina fijadora de tiroxina, así como un aumento en la TSH de especial importancia, que correspondió al 26% de los pacientes detectados con hipotiroidismo subclínico.(41)

Para el año 2008 en Grecia Attilakos et al realizaron un estudio con pacientes pediátricos midiendo T3L, T4L y TSH en 30 niños con epilepsia que recibían AVP como monoterapia, al inicio, a los 6, 12 y 24 meses de uso. Sus resultados mostraron niveles significativamente aumentados de TSH desde los 6 meses y concluyeron que el AVP en pacientes pediátricos puede causar alteraciones tempranas y persistentes en la función tiroidea.(43)

Sahu et al en India, en 2012, reportaron resultados de un estudio transversal comparando TSH, T4L, anticuerpos antiperoxidasa tiroidea y niveles de AVP de 57 niños tratados con AVP como monoterapia contra 52 controles sanos, todos en edades entre 3 y 15 años. Se observó que la prevalencia de hipotiroidismo subclínico era mayor en los casos que en los controles y correlacionaba con mayor tiempo de administración del medicamento.(45)

En el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, SLP, en 2012 Quezada y cols llevaron a cabo un estudio que analizó el perfil tiroideo en pacientes pediátricos con diagnóstico de epilepsia o crisis febriles, tratados con AVP como monoterapia, al inicio y a los 3 y 6 meses de uso, con el fin de identificar la presencia de hipotiroidismo clínico o subclínico en los sujetos del estudio, así como de evaluar el



efecto de variables clínicas como el género, edad, los niveles de AVP, diagnóstico y las características electroencefalográficas sobre los cambios en los niveles de hormonas tiroideas. Se concluyó que el AVP, en el paciente pediátrico bajo el diagnóstico de epilepsia o crisis febriles, disminuyó los niveles de T3L, además de incrementar significativamente la TSH, más no incidió sobre la presencia de hipotiroidismo subclínico a los 3 y 6 meses de tratamiento; sugiriendo que se requerían más estudios a largo plazo para abordar el efecto del tiempo de administración y la presencia de hipotiroidismo subclínico en población mexicana. A partir de lo anterior, y tomando en cuenta que las modificaciones de los valores de las hormonas tiroideas pueden tener impacto negativo en el neurodesarrollo de los pacientes de no ser detectados y tratados en caso necesario, el departamento de neuropediatría ha incluido la toma de perfil tiroideo en el seguimiento de los pacientes pediátricos que utilizan AVP.(47)



JUSTIFICACIÓN.

La epilepsia es una entidad que tiene una alta incidencia en la edad pediátrica, siendo un problema de salud pública. Muchos de los pacientes con terapia anticonvulsivante muestran diversos efectos relacionados con la misma. El AVP es utilizado como monoterapia de primera elección en varios tipos de epilepsia y en crisis febriles y su uso generalmente es prolongado. El uso prolongado de AVP se ha relacionado con afección en el perfil tiroideo. Por lo anterior se vuelve importante identificar la aparición de anomalías en el funcionamiento tiroideo con el uso de AVP en pacientes con epilepsia, a fin de conocer mejor las posibles consecuencias de su uso y establecer medidas de prevención que impacten en el seguimiento habitual de estos pacientes.

Una vez que a partir del 2012 se cuenta con resultados de pruebas de función tiroidea en pacientes pediátricos del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto" en tratamiento anticonvulsivo con AVP; tomando en cuenta los resultados obtenidos en la Tesis con número 92-12 del Dr. Arturo Quezada Corona, los cuales demostraron que el uso de AVP en el paciente pediátrico bajo el diagnóstico de epilepsia o crisis febriles disminuye los niveles de T3 libre, además de incrementar significativamente la TSH, sin incidir sobre la presencia de hipotiroidismo subclínico a los 3 y 6 meses de tratamiento. Dicho trabajo sugirió la necesidad de realizar más estudios a largo plazo para abordar el efecto del tiempo de administración de AVP y la presencia de hipotiroidismo subclínico en población mexicana, por lo que resultó imperante la necesidad de realizar un adecuado análisis estadístico de dichos resultados, que permita optimizar el seguimiento de pacientes con las características ya mencionadas.(47)



HIPÓTESIS.

Los niveles séricos de ácido valproico, y su tiempo de uso mayor a 6 meses, impactan de manera directamente proporcional a los niveles séricos de TSH e inversamente a los de T4L en los pacientes pediátricos con epilepsia o crisis febriles en manejo con dicho fármaco.

OBJETIVOS.

1. Objetivo general:

Evaluar el impacto de los niveles séricos de ácido valproico sobre TSH, T3L y T4L posterior a 6 meses de tratamiento, en pacientes pediátricos con epilepsia o crisis febriles.

2. Objetivos específicos:

Recabar los resultados de los niveles séricos TSH, T3L, T4L y AVP en pacientes pediátricos con epilepsia en terapia con AVP posterior a 6 meses de uso.

Evaluar la asociación que existe entre los niveles séricos de AVP, su tiempo de uso y los niveles séricos de TSH, T4L, T3L.

3. Objetivos secundarios

Evaluar el efecto de variables clínicas como edad y electroencefalograma al momento del diagnóstico sobre los cambios en TSH, T3L, T4L en pacientes pediátricos con epilepsia o crisis febriles tratados con AVP, posterior a 6 meses de manejo con éste.



SUJETOS Y MÉTODOS.

Se realizó una cohorte retrospectiva, en la que se incluyó al universo de pacientes que cumplieron con los criterios de selección, diagnosticados entre enero de 2012 y diciembre de 2016.

METODOLOGÍA.

LUGAR DE REALIZACIÓN

Departamento de Pediatría y Neurología Pediátrica del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, en San Luis Potosí.

UNIVERSO DE ESTUDIO

Pacientes entre 0 y 15 años de edad con diagnóstico de epilepsia o crisis febriles, en manejo con AVP, que ya tengan cuantificación de niveles séricos de AVP, TSH, T4L, T3L posterior a 6 meses de iniciado el tratamiento, en el periodo comprendido entre enero de 2012 y diciembre de 2016.

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

- **Inclusión**
Pacientes entre 0 y 15 años de edad con diagnóstico de epilepsia ó crisis convulsiva febril que hayan iniciado su manejo con AVP durante el periodo de estudio y que tengan cuantificaciones simultáneas de niveles séricos de AVP, TSH, T4L, T3L posterior a 6 meses de uso de dicho anticonvulsivo.
- **Exclusión**
Pacientes con patología tiroidea previa (incluidos aquellos en los que los niveles de TSH, T4L y T3L resulten alterados en los primeros 3 meses de uso de AVP en caso de contar con dichas cuantificaciones).



Pacientes con patología crónica diferente de la epilepsia o crisis febriles, así como uso crónico de fármacos diferentes al AVP documentados en el expediente clínico.

- Eliminación

Pacientes en quienes se haya agregado otro anticonvulsivo diferente del AVP luego del diagnóstico de epilepsia o crisis febriles y antes de la obtención de la(s) muestra(s).

Pacientes que hayan iniciado uso de levotiroxina previo a la toma de muestras.

Se decidió no excluir a pacientes que no contaban con pruebas de función tiroidea, señaladas en los criterios de inclusión, completas (TSH, T3L y T4L), ya que cada valor es susceptible de ser analizado separadamente.

TIPO DE MUESTREO.

No probabilístico consecutivo a criterios de inclusión.

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se incluyó al universo de pacientes que cumplieron con los criterios de selección, diagnosticados entre enero de 2012 y diciembre de 2016.

VARIABLES EN EL ESTUDIO:

| Variables Dependientes | | | | |
|--|--|-------------------------|--|-------------------------|
| Variable | Definición operacional | Valores posibles | Unidades | Tipo de variable |
| TSH | Concentraciones séricas de Hormona estimulante de Tiroides | - | Microunidades internacionales por mililitro (μ UI/ml) | Cuantitativa, continua |
| T4 libre | Concentraciones séricas de T4 no unidas a proteínas. | - | Nanogramos por decilitro (ng/dL) | Cuantitativa, continua |
| T3 libre | Concentraciones séricas de T3 no unidas a proteínas. | - | Picogramos por mililitro (pg/ml) | Cuantitativa, continua |
| Variables Independientes | | | | |
| Niveles séricos de AVP | Concentraciones séricas de AVP | - | Miligramos por decilitro | Cuantitativa, continua |
| Tiempo | Tiempo de uso de AVP | 6 meses en adelante | meses | Cuantitativa, continua |
| Variables de Control (confusoras) | | | | |
| Variable | Definición operacional | Valores posibles | Unidades | Tipo de variable |
| Edad | Meses cumplidos al diagnóstico | 0 a 180 | meses | Cuantitativa, continua |

Tabla -1 Cuadro de Variables



ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Para el análisis estadístico se utilizó el paquete Rcmdr versión 2.1-4, del software R version 3.1.2 (48) con un nivel de confianza al 95%. Se evaluó la normalidad de la distribución de las variables continuas con la prueba de Shapiro Wilk, Las variables continuas se reportan como promedio (mediana) [Q1,Q3] (min – max), las discretas como frecuencias (%).

Se realizó un análisis multivariable de regresión lineal de tres modelos para comprobar el objetivo primario.



ÉTICA.

La investigación se llevó a cabo tomando en cuenta las normas establecidas para investigaciones de seres humanos marcadas por la OMS.

Las maniobras diagnósticas que se utilizaron se consideran de riesgo mínimo de acuerdo al artículo 17 del REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, por lo que no se vulneran las normas de la Declaración de Helsinki de 1964 y enmendada en la *59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2013*. Además es prioridad resguardar la integridad física y mental del paciente y se respeta la intimidad, manteniendo la confidencialidad de los datos en todo momento de la investigación así como los datos obtenidos al finalizar la misma.

La presente investigación se considera sin riesgo y fue Aprobada por el Comité de Investigación, con registro en COFEPRIS 17 CI 24 028 093, así como por el Comité de Ética en Investigación con registro CONBIOETICA-24-CEI-001-20160427, siendo su número de registro 63-17. (Ver Anexo 1)



RESULTADOS.

Se revisaron expedientes de 139 pacientes de entre 0 y 15 años de edad que contaban con niveles séricos de AVP, así como TSH, T4L y/o T3L, de acuerdo a lo solicitado por el departamento de Neuropediatría del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, tomados de una misma muestra sanguínea, de los cuales se excluyeron 103 pacientes que no reunían criterios de selección (diagnóstico de epilepsia o crisis febriles establecido fuera del período de estudio, uso de AVP al momento de la toma de muestra menor a 6 meses, uso crónico de fármacos diferentes al AVP, patología crónica diferente de epilepsia o crisis febriles, diagnóstico de enfermedad tiroidea previo al inicio del uso de AVP).

Se incluyeron 36 pacientes pediátricos con diagnóstico de epilepsia (n=35) y crisis febriles (n=1) que se diagnosticaron en el período de estudio y que iniciaron AVP como monoterapia, los cuales contaban con niveles séricos de AVP simultáneos a niveles séricos de TSH, T4L y/o T3L, tomados posterior a 6 meses de uso del antimicrobiano.

De los 36 pacientes, 12 contaban con una segunda toma de muestra de niveles séricos de AVP, TSH, T4L y/o T3L por lo que el análisis se realizó separadamente para el primer y segundo muestreos. Cabe destacar que, tanto para el análisis estadístico del primer como segundo muestreos, sólo se tomaron en cuenta a los pacientes que cumplieron con los criterios de selección al momento de cada evaluación por separado.

A continuación se muestra la tabla de resultados generales obtenidos de los expedientes de pacientes seleccionados en este estudio:

| Variable | N = 36 (%) |
|---|---|
| Edad al inicio AVP | 56.5 [9, 85.5] (1 – 166) meses |
| Indicación para AVP Crisis febriles Epilepsia | 1 (2.77) paciente 35 (97.22) pacientes |
| EEG basal | 22 (61) pacientes |

| | |
|---|-----------------------------------|
| Resultado del EEG | |
| Anormal paroxístico | 14 pacientes |
| Sin actividad epiléptica | 7 pacientes |
| Disfuncional (no especificado) | 1 paciente |
| Con niveles de AVP 1ª muestra | 34 (94%) pacientes |
| Niveles AVP 1ª muestra | 65.8 ± 36.3 (1.9 – 135.7) mg/dL |
| Con T3 libre en 1ª muestra | 30 (83%) pacientes |
| Niveles T3 libre en 1ª muestra | 3.7 ± 0.77 (1.68 – 5.7) pg/ml |
| Con T4 libre en 1ª muestra | 35 (97%) pacientes |
| Niveles T4 libre en 1ª muestra | 1.14 ± 0.2 (0.76 – 1.71) ng/dL |
| TSH en 1ª muestra | 3.6 ± 2.3 (0.5 – 10.7) µUI/ml |
| Tiempo de uso AVP en 1ª muestra | 15.5 ± 9.2 (1 – 38) meses |
| Hipotiroidismo subclínico en 1ª muestra | 9 (25) pacientes |
| Con niveles de AVP 2ª muestra | 12 (33) pacientes |
| Niveles AVP 2ª muestra | 69.5 ± 22.1 (42.9 – 116.02) mg/dL |
| Con T4 libre 2ª muestra | 11 (30) pacientes |
| Niveles T4 libre 2ª muestra | 1.0 ± 0.13 (0.88 – 1.3) ng/dL |
| Niveles TSH 2ª muestra | 4.6 ± 2.3 (1.3 – 10.3) µUI/ml |
| Tratamiento hipotiroidismo en 2ª muestra (levotiroxina) | 1 paciente |
| Tiempo de uso AVP 2ª muestra | 23 ± 10 (11 – 41) meses |
| Hipotiroidismo subclínico en 2ª muestra | 3 (8) pacientes |
| Hipotiroidismo 1 y 2 | 3 (8) pacientes |

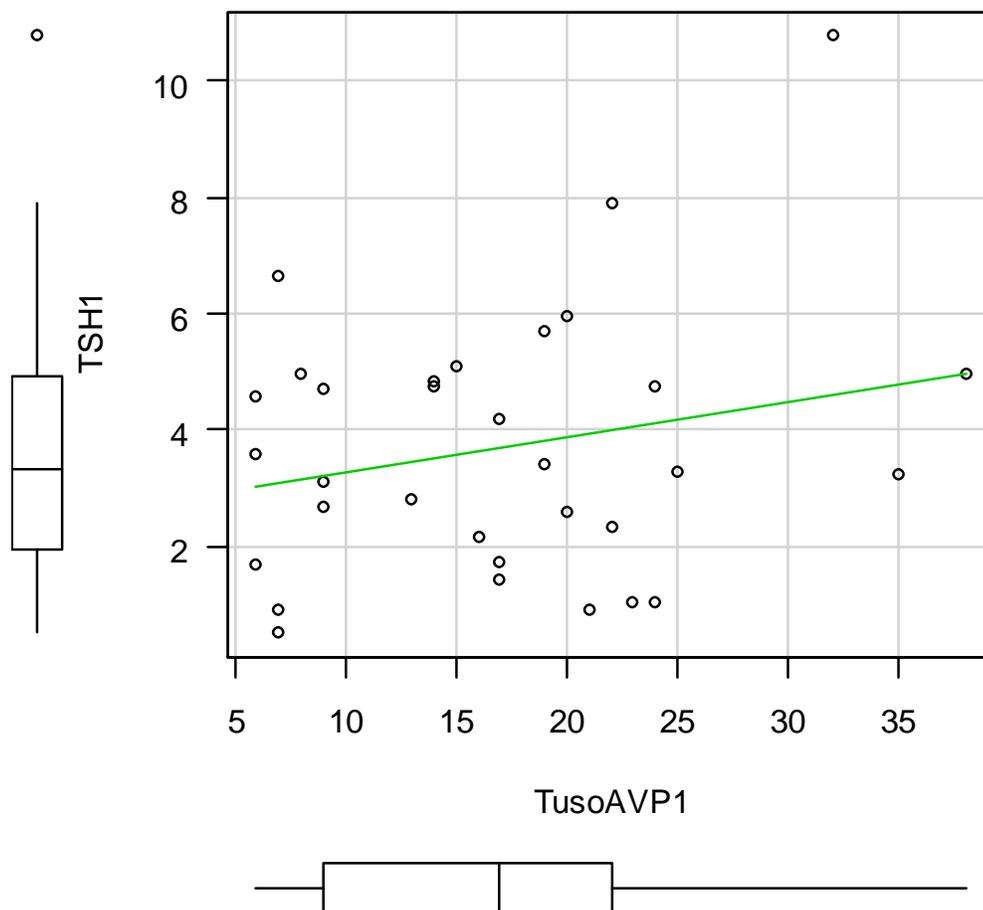
Tabla-3 Resultados Generales

En el análisis del primer muestreo sólo se incluyeron 33 pacientes, tomando en cuenta que 3 de ellos tenían resultados de pruebas obtenidas antes de los 6 meses de uso de AVP en esta primera toma de muestra. Se realizó análisis bivariado con los siguientes resultados:

- La correlación entre el tiempo de uso de AVP en meses (siendo de entre 6 y 38) y los niveles séricos de TSH de 32 pacientes resultó no significativa ($p 0.2$) y positiva baja (Pearson 0.23)(IC95% -0.129 – 0.536). (Gráfica 1);

Gráfica 1. Niveles de TSH 1:Tiempo de uso de AVP 1 en meses

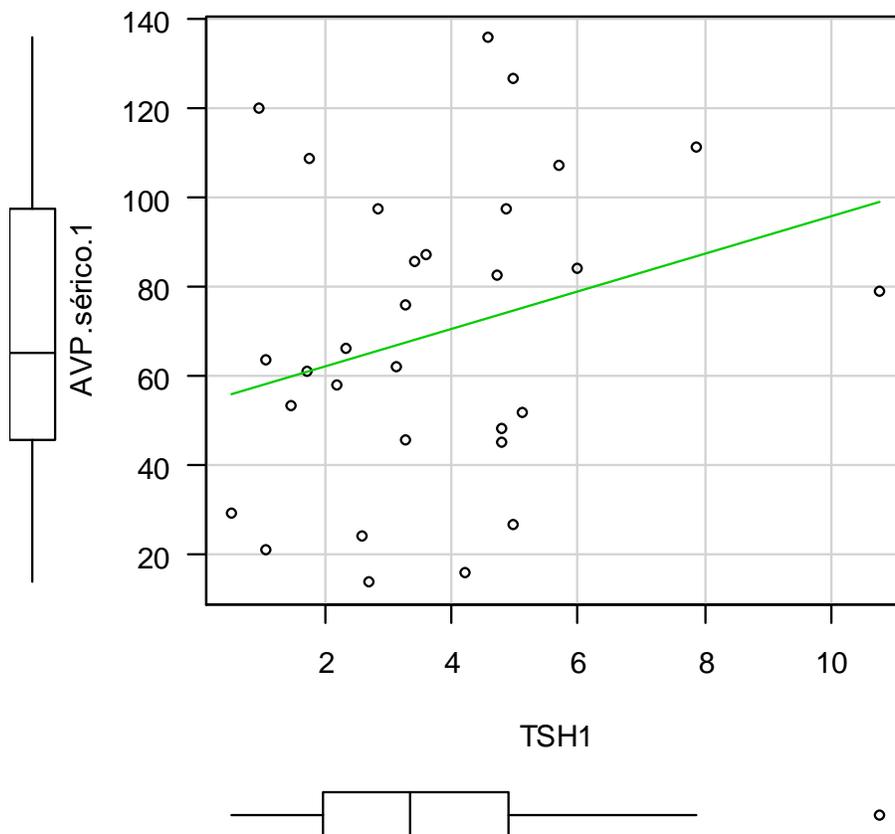
Pearson 0.23, IC95% -0.129 – 0.536 ($p 0.2$)



- Entre los niveles séricos de AVP y los de TSH fue no significativa (p 0.15) y positiva baja (Pearson 0.26)(IC95% -0.101 – 0.574). (Gráfica 2);

Gráfica 2. Niveles de TSH 1: Niveles de AVP 1

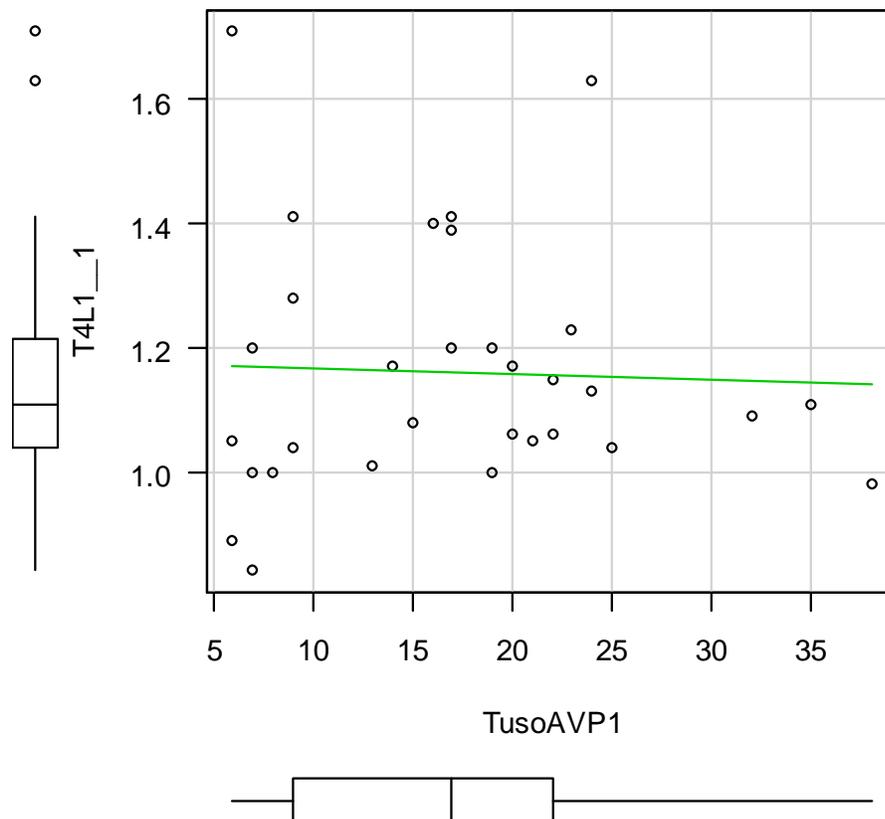
Pearson 0.269, IC95% -0.101 – 0.574 (p 0.15)



- Entre T4L y el tiempo de uso de AVP de 31 pacientes fue no significativa ($p = 0.19$) y negativa despreciable (Pearson -0.04)(IC95% $-0.39 - 0.31$). (Gráfica 3);

Gráfica 3. Niveles de T4L 1: Tiempo de uso AVP 1 en meses

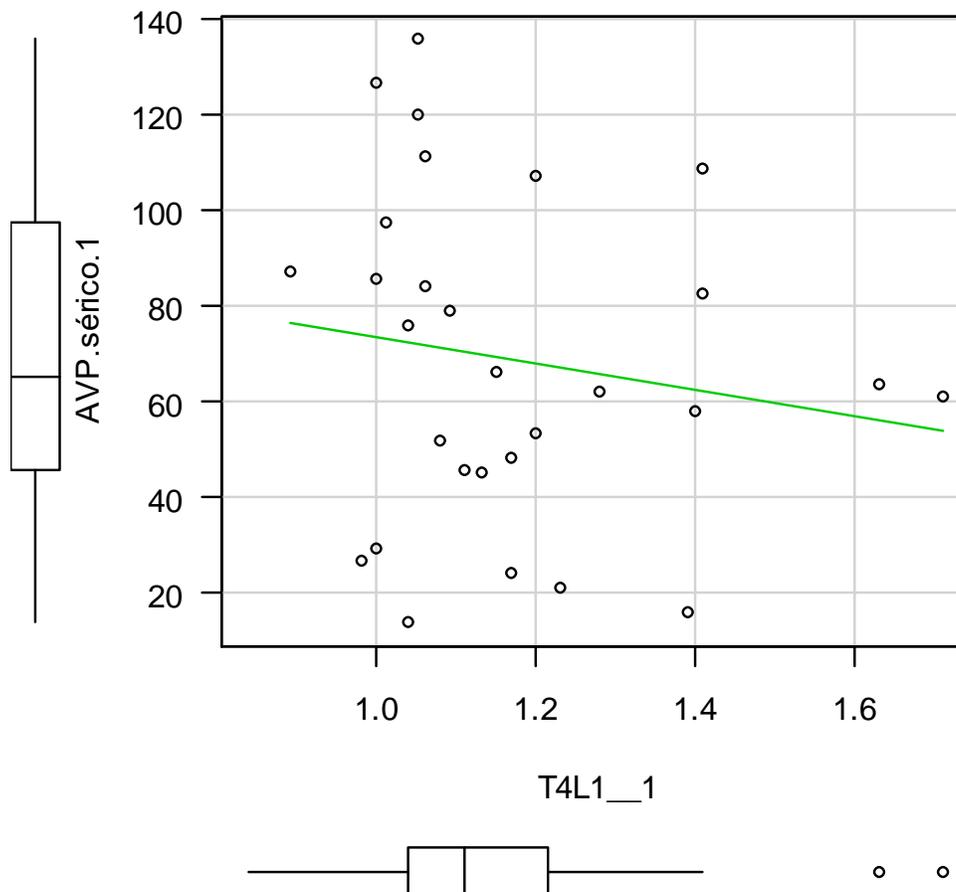
Pearson - 0.043, IC95% -0.39 – 0.31 (p 0.19)



- Entre T4L y niveles séricos de AVP fue no significativa (p 0.41) y negativa baja (Pearson -0.15)(IC95% -0.82 – 0.22). (Gráfica 4)

Gráfica 4. Niveles de T4L 1: Niveles de AVP 1

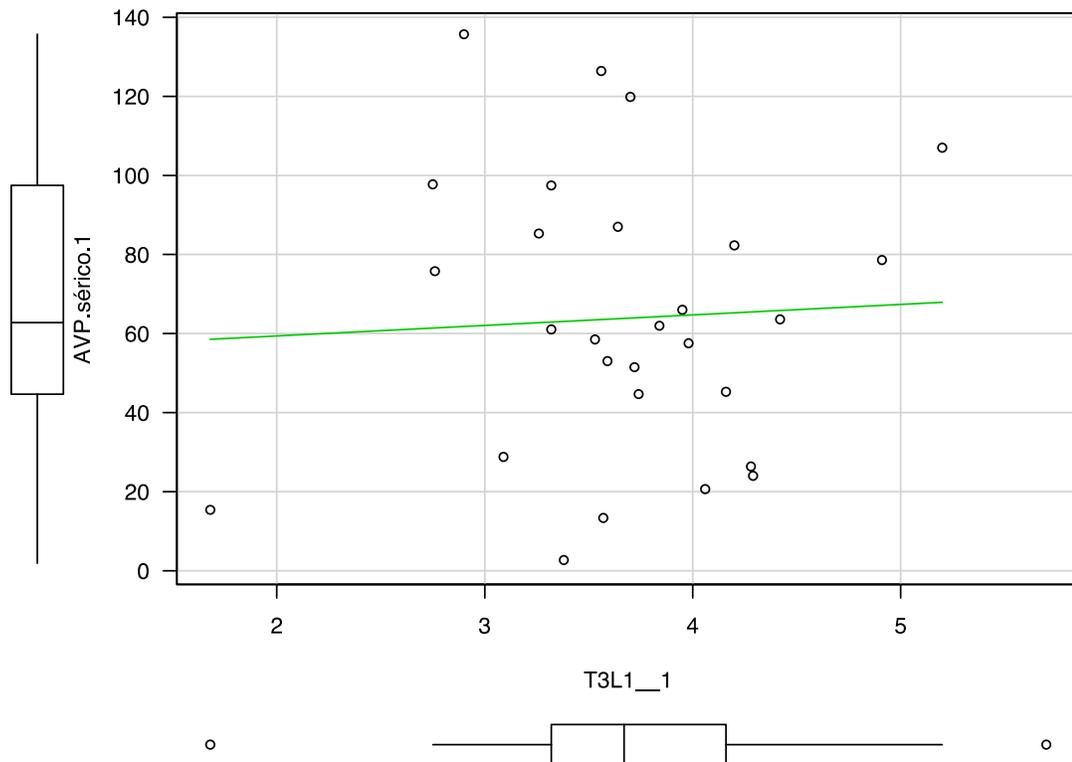
Pearson -0.15, IC95% -0.82 – 0.22 (p 0.41)



- La correlación entre T3L y niveles séricos de AVP de 28 pacientes fue no significativa (p 0.79), y positiva despreciable (Pearson 0.052)(IC95% -0.327 – 0.417). (Gráfica 5);

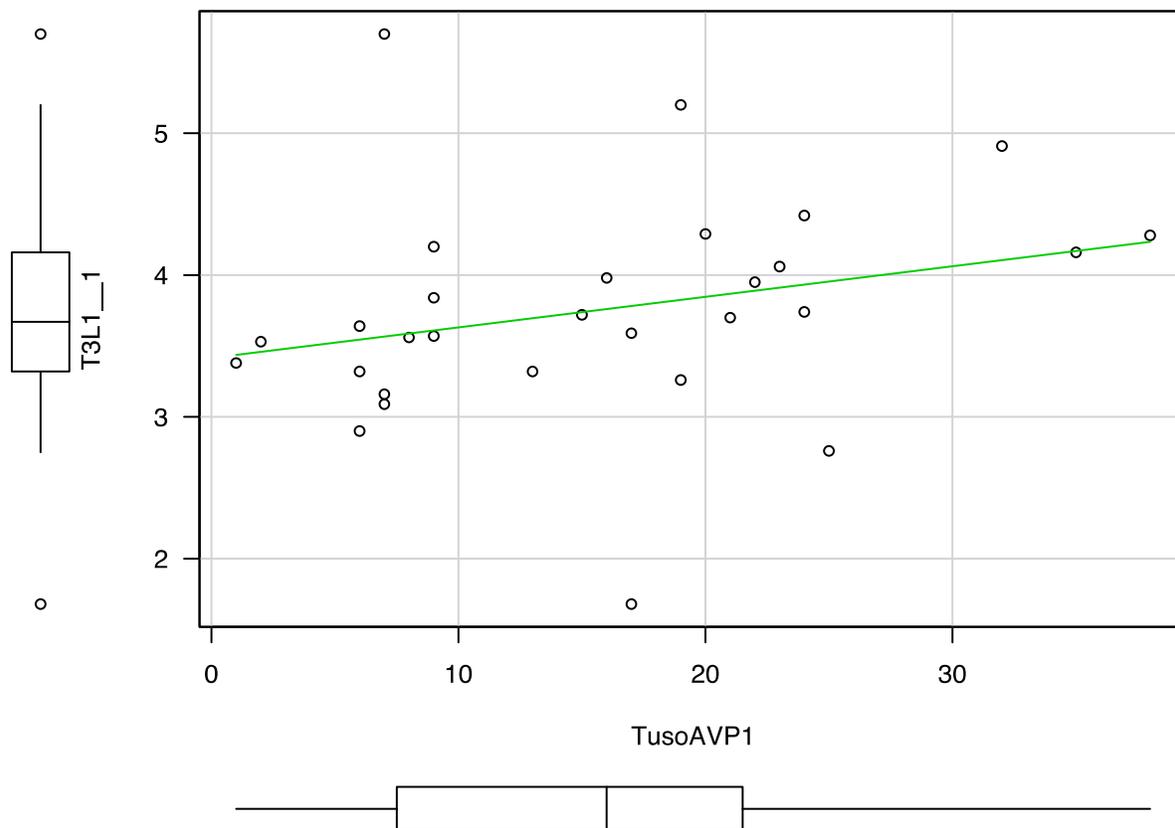
• Gráfica 5. Niveles de T3L: Niveles de AVP

Pearson 0.052, IC95% -0.327 – 0.417 (p 0.79)



- Entre T3L y el tiempo de uso de AVP la correlación fue no significativa ($p = 0.153$) y positiva baja (Pearson 0.273)(IC95% -0.104 – 0.581). (Gráfica 6)

Gráfica 6. Niveles de T3L: Tiempo de uso AVP en meses
 Pearson 0.273, IC95% -0.104 – 0.581 ($p = 0.153$)

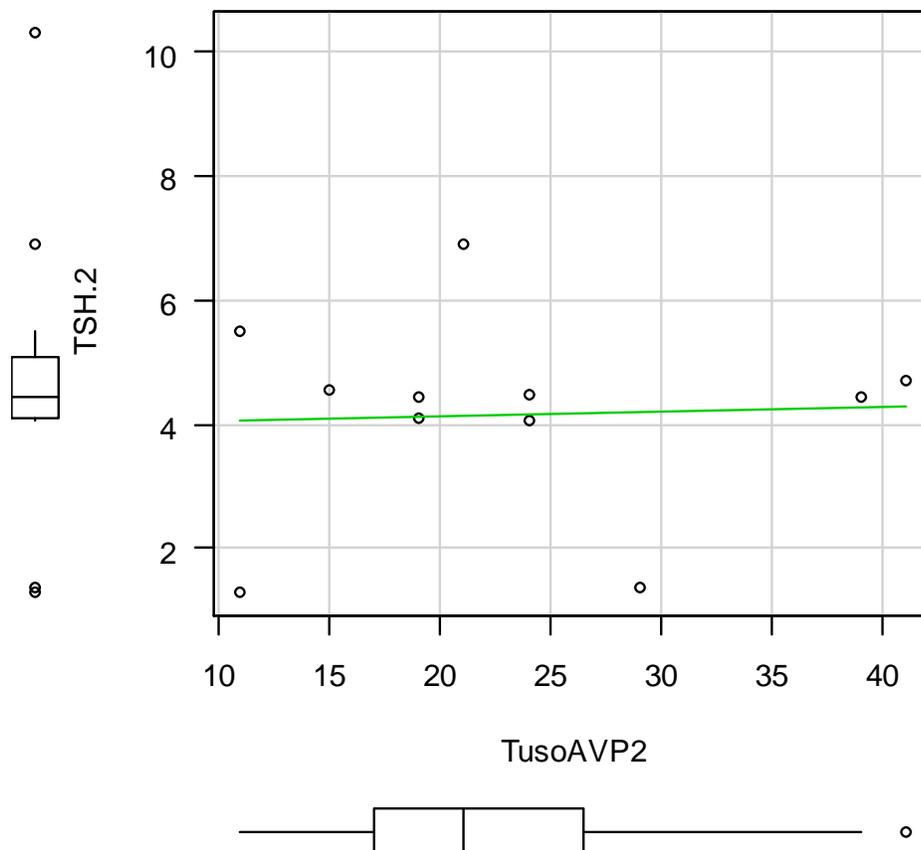


En este primer muestreo se encontraron 9 (27.2%) de 33 pacientes con hipotiroidismo subclínico, siendo el tiempo de uso de AVP en ellos de entre 7 y 38 meses. De esos 9 pacientes sólo 4 fueron sometidos a evaluación en el departamento de endocrinología pediátrica. Ninguno de ellos mostró niveles de anticuerpos antimicrosomales TPO o anti Tg elevados, con lo que se descartó tiroiditis de Hashimoto, así mismo 3 de los 9 contaban con ultrasonido de tiroides reportados como normales.

En el análisis del segundo muestreo sólo se tomaron en cuenta 11 de los 12 pacientes, ya que uno de ellos había iniciado manejo con levotiroxina al momento de la obtención de las pruebas por lo que se eliminó. Los resultados del análisis bivariado se describen a continuación:

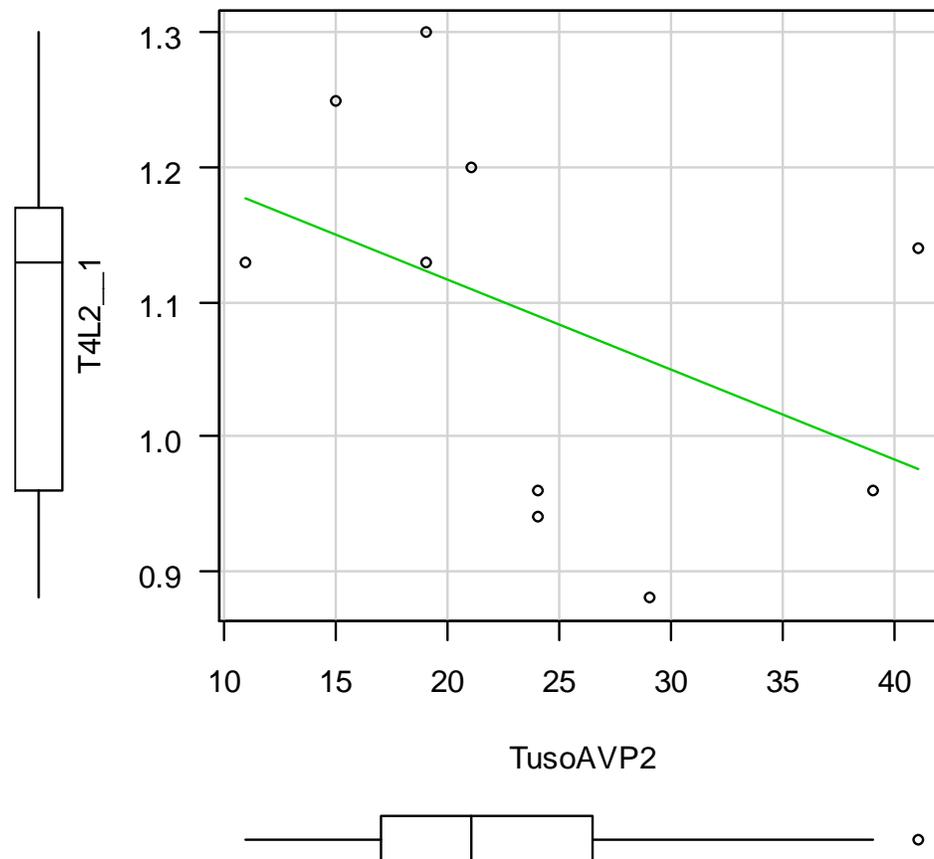
- Entre los niveles séricos de TSH y el tiempo de uso de AVP (siendo de entre 11 y 41 meses) de 11 pacientes fue no significativa ($p=0.8$) y positiva despreciable (Pearson 0.045)(IC95% -0.57 – 0.62). (Gráfica 7)

- *Gráfica 7. Niveles de TSH 2: Tiempo de uso AVP 2 en meses*
Pearson 0.045, IC95% -0.57 – 0.62 ($p=0.8$)



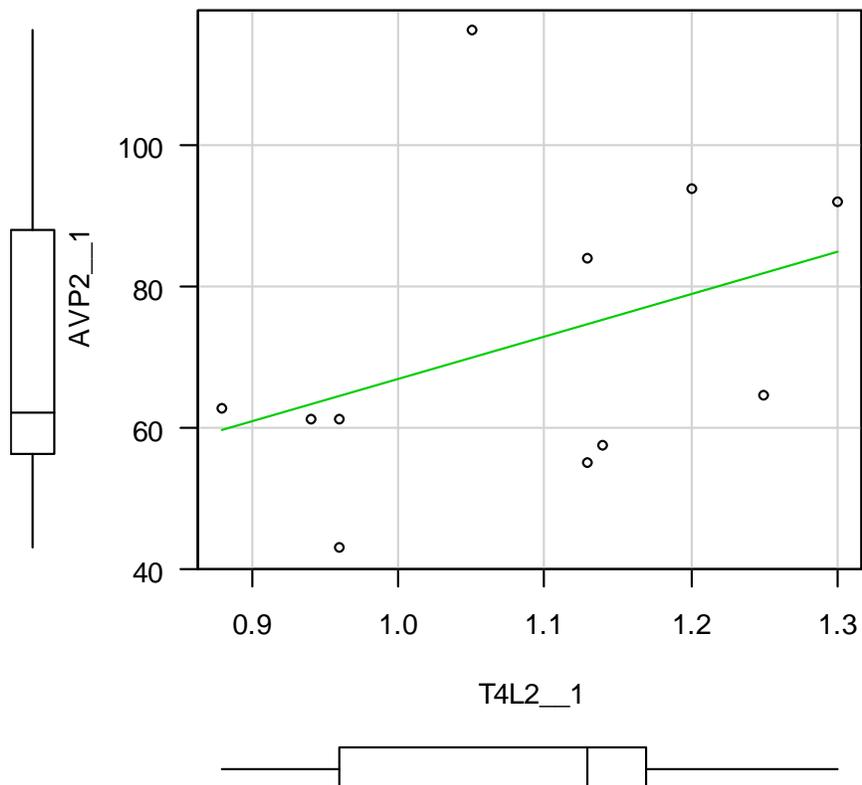
- Entre T4L y tiempo de uso de AVP de 10 pacientes fue no significativa (p 0.19) y negativa mediana (Pearson - 0.45)(IC95% -0.84 – 0.24). (Gráfica 8)

Gráfica 8. Niveles de T4L 2: Tiempo de uso AVP 2 en meses
Pearson - 0.45, IC95% -0.84 – 0.24 (p 0.19)



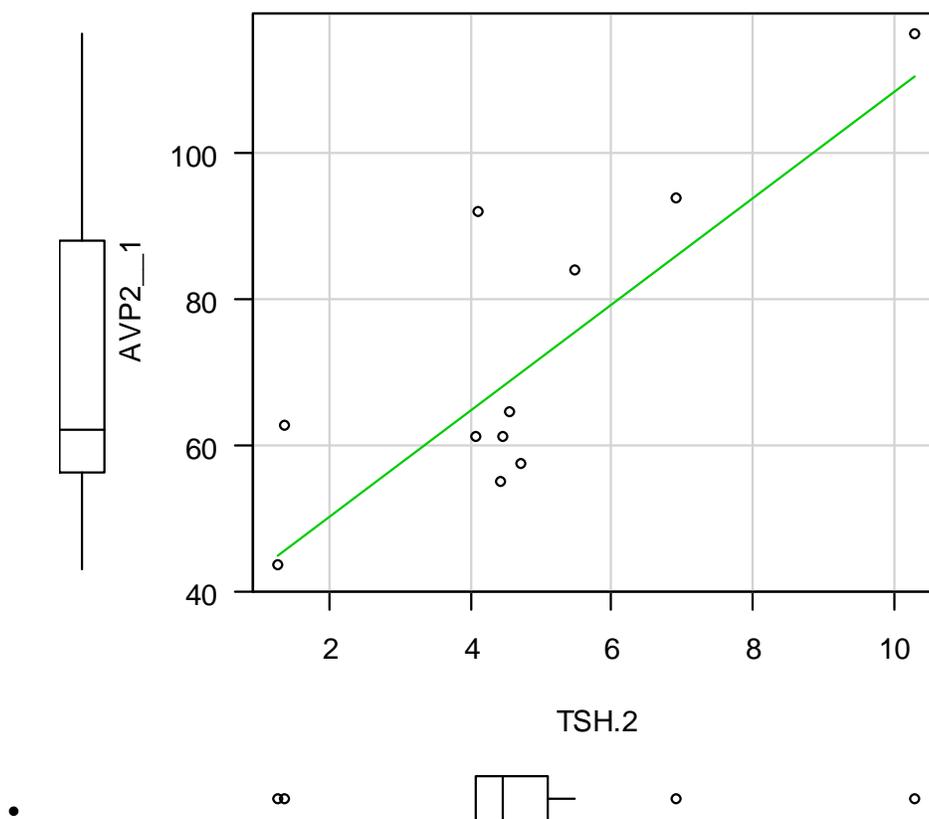
- Entre T4L y niveles séricos de AVP resultó no significativa (p 0.24) y positiva mediana (Pearson 0.38)(IC95% -0.28 – 0.79). (Gráfica 9)

Gráfica 9. Niveles de T4L 2: Niveles de AVP 2
Pearson 0.38, IC95% -0.28 – 0.79 (p 0.24)



- Entre niveles séricos de TSH y AVP de 11 pacientes fue significativa (p 0.003) y positiva fuerte (Pearson 0.77)(IC95% 0.35 – 0.93). (Gráfica 10)

Gráfica 10. Niveles de TSH 2: Niveles de AVP 2
 Pearson 0.77, IC95% 0.35 – 0.93 (p 0.003)



Para el segundo muestreo destaca que no se estableció ningún nuevo diagnóstico de hipotiroidismo subclínico. 2 pacientes identificados con hipotiroidismo subclínico en el primer muestreo resultaron negativos para dicho diagnóstico en un segundo muestreo, sin que lo anterior tuviera relación con la administración de levotiroxina. Sin embargo, estos 2 pacientes no cuentan con evaluación endocrinológica que permita establecer que la alteración encontrada en el primer muestreo fuera secundaria al uso de AVP. De los 9 pacientes restantes, 7 mostraron aumento en los



niveles séricos de TSH de entre 0.46 y 3.44 $\mu\text{UI/ml}$ entre la primera y la segunda muestra, con una media de 2.1 $\mu\text{UI/ml}$, siendo la media de la diferencia en meses de uso de AVP entre la primera y la segunda muestra de 12.4 meses. Los otros 2 pacientes tuvieron disminución en los niveles de TSH de entre 0.32 y 1.09 $\mu\text{UI/ml}$ con una media de 0.7 $\mu\text{UI/ml}$, siendo la media de la diferencia en meses de uso de AVP entre la primera y la segunda muestra de 12 meses.

Durante el estudio no se documentó Tiroiditis de Hashimoto en ningún paciente. No se encontró TSH por debajo del valor de referencia de laboratorio (0.35 - 4.94 $\mu\text{UI/ml}$) en ningún paciente.



DISCUSIÓN.

Aún cuando los fármacos anti-epilépticos cumplen con su objetivo de controlar o reducir el número de crisis convulsivas, la frecuencia y severidad de sus efectos adversos es de suma importancia para la salud de los pacientes.

El uso de medicamentos antiepilépticos puede ocasionar anomalías en los niveles de hormonas tiroideas por lo que múltiples estudios han sido llevados a cabo para evaluar dichas anomalías en pacientes que usan AVP a largo plazo. En el presente estudio se analizaron los niveles séricos de TSH, T3L y T4L después 6 meses de tratamiento con AVP en 36 niños de entre 1 mes y 13 años 10 meses de edad con diagnóstico de epilepsia o crisis febriles.

El diagnóstico de hipotiroidismo subclínico en pediatría se establece con los niveles de TSH por arriba de los valores de referencia con T4L dentro de los valores de referencia.(49)

A diferencia de lo descrito en el trabajo de Tesis con número 92-12 realizado en Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, autorizada el 16 de octubre de 2012, en el que 31 niños con diagnóstico de epilepsia o crisis febriles fueron evaluados a los 3 y 6 meses con niveles séricos de TSH, T4L, T3L y AVP, encontrando ausencia hipotiroidismo subclínico propiamente dicho pero si una tendencia al incremento progresivo de la TSH, durante el presente trabajo se encontró que de 33 pacientes, un 27.2% resultaron con hipotiroidismo subclínico, sin embargo sólo en el 14% (4 de los 33 pacientes) se excluyó la tiroiditis de Hashimoto. Nuestros resultados muestran compatibilidad con los obtenidos en un estudio prospectivo conducido en el University Children’s Hospital en Belgrado, Serbia entre 2011 y 2014, en el cual se incluyeron 41 pacientes con epilepsia, de entre 3 y 19 años de edad, tratados con AVP como monoterapia por más de 6 meses encontrando hipotiroidismo subclínico en 12.5% de ellos.(50)

De igual manera en un estudio observacional conducido entre agosto de 2008 y julio de 2009 en la División de Neurología Pediátrica del All India Institute of Medical Sciences en Nueva Delhi, India; en el que se incluyeron 57 niños con epilepsia en manejo con AVP como monoterapia, durante por lo menos 6 meses, y 52 niños



controles sanos, evaluando niveles de T4L, TSH, anticuerpos anti-TPO en todos ellos y niveles séricos de AVP sólo en los casos, se concluyó que hay una alta prevalencia de hipotiroidismo subclínico en niños con epilepsia tratados con AVP como monoterapia.(45)

Es importante destacar que en los trabajos realizados hasta el momento en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” no se ha comparado el perfil tiroideo de los niños que usan AVP contra el de controles sanos, quedando este terreno aún por explorar y tomando en cuenta que el estudio citado previamente muestra diferencias importantes entre la prevalencia de hipotiroidismo subclínico en los controles sanos con respecto a otras poblaciones.(51,52)

Durante este trabajo no se obtuvo significancia estadística en cuanto a la correlación positiva entre el tiempo de uso de AVP y los niveles séricos de TSH tanto en el primer como en el segundo muestreos, contrastando con estudios realizados previamente por Sahu et al en India, en 2012, donde se observó que la prevalencia de hipotiroidismo subclínico, y por lo tanto la elevación de los niveles de TSH, correlacionaba con mayor tiempo de administración del medicamento.(45)

Diversos estudios han identificado factores de riesgo para presentar hipotiroidismo subclínico entre los que destaca la duración del tratamiento que ha sido discordante entre ellos, así Mikati *et al.*,2007 propone como factor de riesgo la duración del tratamiento entre 6 y 24 meses versus <6 meses y >24 meses.(52)

En contraste, Sahu et al., 2012 propone duración >24 meses del uso de AVP como factor de riesgo.(45) Por otro lado, Kim et al., 2012 reportan que no hay efecto de la duración del tratamiento sobre los niveles de TSH, sin embargo sus pacientes tomaron AVP durante periodos de tiempo menores a los evaluados en los otros trabajos.(53) En nuestro estudio no es posible establecer correlación estadísticamente significativa que permita determinar si la duración del tratamiento tiene algún rango en el que se pueda considerar como factor de riesgo para presentar hipotiroidismo subclínico.

En nuestro estudio, durante el segundo muestreo analizado, se identificó una correlación estadísticamente significativa entre los niveles séricos de AVP y los de TSH, siendo ésta positiva fuerte. Lo anterior en concordancia con lo encontrado por



Kim SH, et al., 2012, que reportaron que los niveles de AVP eran significativamente mayores en 32 niños con hipotiroidismo subclínico que en 29 con valores normales de TSH con una $p < 0.005$. (53) Durante el primer muestreo analizado, la correlación entre niveles séricos de AVP y TSH no fue estadísticamente significativa destacando que la media de los niveles séricos de AVP en dicha toma fue de 65 mg/dL con registros desde 1.9 hasta 135.7 mg/dL, mientras que en el segundo muestreo la media de los niveles séricos de AVP fue de 69 mg/dL con registros desde 42.89 hasta 116.02 mg/dL.

Por último, cabe destacar que durante nuestro estudio no se encontró ningún paciente con niveles de T4L por debajo de lo normal y no se estableció el diagnóstico de hipotiroidismo como tal en ningún paciente. De igual manera no se documentó tiroiditis de Hashimoto en los pacientes que fueron evaluados por Endocrinología Pediátrica en el Hospital Central “Dr, Ignacio Morones Prieto”.



LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.

Durante la búsqueda de antecedentes para la realización de este trabajo, encontramos que nuestro estudio en comparación con otros no contaba con tiempos precisos para la toma de muestras y aunque se tomaron en cuenta los muestreos posteriores a 6 meses de uso de AVP, no hay una temporalidad bien establecida que permita un mejor análisis estadístico, el cual a su vez sería de utilidad para rechazar o aceptar que hay períodos de tiempo de uso de AVP que representan un mayor riesgo para el desarrollo de hipotiroidismo subclínico.

De las 48 muestras analizadas, 13 en total contaban con niveles séricos de AVP por debajo de su rango terapéutico, representando el 27% de pacientes, lo cual podría incidir en los resultados del estudio. Además destaca que el seguimiento de los pacientes en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” no siempre es el óptimo ya que algunos pacientes no se presentan a sus citas con la periodicidad indicada por el servicio de Neurología Pediátrica o se presentan a sus citas sin contar con los estudios solicitados para las mismas.

El presente trabajo fue realizado a partir de la obtención de datos de pacientes con epilepsia o crisis febriles, sin contar con controles sanos que nos ayuden a caracterizar la prevalencia de hipotiroidismo subclínico en nuestra población por lo que este rubro representa una nueva perspectiva de investigación.

Como debilidad de este estudio destaca que, al incluir únicamente pacientes que tienen cuantificaciones simultáneas de AVP, TSH, T3L y/o T4L, se deja de lado a aquellos que durante el uso de AVP tienen alteraciones del perfil tiroideo, aún cuando las determinaciones de AVP, TSH, T3L y T4L sean tomadas en diferentes momentos. Por lo anterior, se sugiere la realización de un análisis que no se limite a relacionar los niveles séricos de AVP con las alteraciones en la función tiroidea, sino que relacione el sólo uso del fármaco con dichas alteraciones.

Toda vez que se ha documentado una alta incidencia de hipotiroidismo subclínico en pacientes con epilepsia o crisis febriles en manejo con AVP, es necesario evaluar el impacto clínico que dicha entidad tiene en nuestros pacientes y establecer la indicación para iniciar tratamiento farmacológico.



CONCLUSIONES.

Luego de 6 meses de uso de AVP está justificado el estudio intencionado de alteraciones en el perfil tiroideo de los pacientes con epilepsia o crisis febriles, toda vez que se ha encontrado una alta prevalencia de hipotiroidismo subclínico en este tipo de pacientes. Sin embargo, luego de los 6 meses no podemos concluir la periodicidad con la que debe abordarse la función tiroidea. Es necesario estandarizar la temporalidad de la toma del perfil tiroideo en pacientes con uso de AVP por más de 6 meses a fin de poder determinar si existe algún rango de tiempo que represente una mayor riesgo para el desarrollo de alteraciones en la función tiroidea en los pacientes con crisis febriles o epilepsia en manejo con AVP.

En una revisión llevada a cabo por Monzani et al en 2013, el hipotiroidismo subclínico se reporta como con progresión a hipotiroidismo que va desde 0 a 28.8%, existiendo un reporte de 50%, dicha entidad puede tener impacto sobre aspectos importantes en el desarrollo de los niños.(54) Cetinkaya et al en 2003 realizaron un estudio con 2067 pacientes prepuberales y puberales con talla baja, de los cuales 39 resultaron con diagnóstico de hipotiroidismo subclínico, quienes a su vez aumentaron su velocidad de crecimiento con la administración de levotiroxina. (55) En lo que respecta al neurodesarrollo, las Guías para el Manejo de Hipotiroidismo Subclínico en el Embarazo y en Niños de 2014 de la European Thyroid Association señalan que mientras que se acepta que los niveles óptimos de hormonas tiroideas son críticos para el neurodesarrollo en los primeros 3 años de vida, hacen falta estudios de alta calidad que aborden este aspecto. En niños de mayor edad aún es controversial el impacto del hipotiroidismo subclínico sobre el neurodesarrollo. Igualmente la asociación entre obesidad e hipotiroidismo subclínico es inconsistente, habiendo estudios que señalan una mayor concentración sérica de colesterol LDL en estos pacientes que en los eutiroides. Por lo anterior, y aunado a que existen pocos estudios aleatorizados al respecto de las indicaciones para el inicio de manejo del hipotiroidismo subclínico, queda abierta esta línea de investigación en nuestra población a fin de normar el seguimiento y tratamiento de estos pacientes.(56)



BIBLIOGRAFÍA.

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel JJ, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshe SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014, 55(4):475–482.
2. Shorvon SD. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia*. 2011, 52(6): 1052 – 1057.
3. Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. *Epilepsia*. 2010, 51:883–890.
4. Hirtz D, Thurman DJ, Gwinn-Hardy K, Mohamed M, Chaudhuri AR, Zalutsky R. How common are the “common” neurologic disorders? *Neurology*. 2007, 68:326–337.
5. Hauser WA. Recent developments in the epidemiology of epilepsy. *Acta Neurol Scand Suppl*. 1995, 162:17–21.
6. WHO, International League Against Epilepsy, International Bureau for Epilepsy. Atlas: Epilepsy Care in the World 2005. Programme for Neurological Diseases and Neuroscience. Department of Mental Health and Substance Abuse. Geneva, World Health Organization, 2005.
7. Nieto-Barrera M, Nieto-Jiménez M, Nieto-Jiménez E. Epilepsias y síndromes epilépticos del preescolar y del escolar. Asociación Española de Pediatría. Protocolos actualizados al año 2008.
8. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. *Epilepsia*. 1993 Jul-Aug;34(4):592-6.
9. A.S. El-Radhi et al. (Eds.) *Clinical Manual of Fever in Children*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2009. p.175-92



10. Berg AT, Shinnar S, Darefsky AS, et al. Predictors of recurrent febrile seizures: a prospective cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1997, 151:371-378
11. Siqueira LF. Febrile seizures: update on diagnosis and management. *Rev Assoc Med Bras.* 2010 Jul-Aug;56(4):489-92.
12. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kälviäinen R, Mattson R, French JA, Perucca E, Tomson T. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia.* 2013;54(3): 551-563
13. Chateauvieux S, Morceau F, Dicato M, Diederich M. Molecular and Therapeutic Potential and Toxicity of Valproic Acid. *J Biomed Biotechnol.* 2010; 2010: 479364. Published online 2010 July 29. doi: 10.1155/2010/479364 PMCID: PMC2926634
14. Klapper J. Divalproex sodium in migraine prophylaxis: a dose-controlled study. *Cephalalgia* 1997; 17: 103–108.
15. Patsalos PN. *Antiepileptic Drug Interactions.* 3rd Ed. Springer; 2016. p133-139
16. Hardy JR, Rees EAJ, Gwilliam B, Ling J, Broadley K, A'Hern R. A Phase II study to establish the efficacy and toxicity of sodium valproate in patients with cancer-related neuropathic pain. *Journal of Pain and Symptom Management.* 2001;21(3):204–209.
17. Grosso S, Mostardini R, Piccini B, Balestri P. Body mass index and serum lipid changes during treatment with valproic acid in children with epilepsy. *Annals of Pharmacotherapy.* 2009;43(1):45–50.
18. Herzog AG, Schachter SC. Valproate and polycystic ovarian syndrome: Final thoughts. *Epilepsia* 2001;42: 311–315.
19. Acharya S, Bussel JB. Hematologic toxicity of sodium valproate. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2000;22:62–65.
20. Gerstner T, Teich M, Bell N, et al. Valproate-associated coagulopathies are frequent and variable in children. *Epilepsia.* 2006;47(7):1136–1143



21. Genton P, Gelisse P. Valproic acid. Adverse effects. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perucca E, Eds. Antiepileptic drugs. 5th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002;837–851.
22. Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate. A summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs* 2002;16:695–714.
23. Clayton-Smith J, Donnai D. Fetal valproate syndrome. *Journal of Medical Genetics*. 1995;32(9):724–727.
24. Ornoy A. Valproic acid in pregnancy: how much are we endangering the embryo and fetus? *Reproductive Toxicology*. 2009;28(1):1–10.
25. Dreifuss FE, Langer DH, Moline KA, Maxwell JE. Valproic acid hepatic fatalities. II. US experience since 1984. *Neurology*. 1989;39(2 I):201–207.
26. Bryant III AE, Dreifuss FE. Valproic acid hepatic fatalities. III. U.S. experience since 1986. *Neurology*. 1996;46(2):465–469
27. Anderson GD. Children versus adults: Pharmacokinetic and adverse-effect differences. *Epilepsia*. 2002; 43(Suppl 3):53–59.
28. M. Cofini, F. Quadrozzi, P. Favoriti, M. Favoriti, G. Cofini. Valproic acid-induced acute pancreatitis in pediatric age: case series and review of literature. 2015. *G Chir*. 36(4): 158-160
29. Negro V, D'Andrassi C, Ceribelli C, Manzi E, D'Amore L, Negro P. Valproic acid-induced pancreatitis in childhood. *Osp Ital Chir*. 2011;17:96-100.
30. Spina E, Scordo MG. Drug interactions in epilepsy. In: Shorvon S, Perucca E, Fish D, Dodson E (Eds) *The treatment of epilepsy*, 2nd Ed. Blackwell Science, Malden Mass. 2004, pp 120–136
31. Tanaka E. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions between antiepileptic drugs. *J Clin Pharm Ther*. 1999, 24:87– 92
32. Hennemann G, Visser TJ. Thyroid hormone synthesis, plasma membrane transport and metabolism. In: *Handbook of Experimental Pharmacology. Pharmacotherapeutics of the thyroid gland*, vol 128. Springer, Berlin Heidelberg New York, 1997 p 75– 117



33. Li AP, Hartman NR, Lu C, Collins JM, Strong JM. Effects of cytochrome P450 inducers on 17 α -ethinyloestradiol (EE2) conjugation by primary human hepatocytes. *Br J Clin Pharmacol*. 1999, 48:733 –742
34. Gregory LG, Cameron GA, Harrison A, Hawksworth GM. Induction of thyroid hormone metabolism by dexamethasone and triiodothyronine in hepatocytes cultured as spheroids. *Human Exper Toxicol*. 1999, 8:52
35. Mayayo E, Labarta JI, Gil MM. Enfermedad Tiroidea. *An Pediatr Contin*. 2006;4(6):361-74
36. Saravan P, Dayan CM. Thyroid autoantibodies. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30:315-337.
37. Nordyke RA, Gilbert FI Jr, Miyamoto LA et al. The superiority of antimicrobial over antithyroglobulin antibodies for detecting Hashimoto's thyroiditis. *Arch Intern Med* 1993; 153:862-865.
38. Scorza F, Arida R, Cysneiros R, Terra V, Albuquerque M, Subclinical hyperthyroidism and sudden unexpected death in epilepsy, Medical hypotheses. 2010, 692-694
39. Cansu A. Antiepileptic drugs and hormones in children. *Epilepsy Res*. 2010 Mar;89(1):89-95.
40. Connacher A, Borseley D, Browning M, Davidson D, Jung R, The effective evaluation of thyroid status in patients on phenytoin, carbamazepine or sodium valproate attending an epilepsy clinic, *Postgraduate Medical Journal* 1987, 63, 841-845
41. Eiris-Pufial J, Del Rio-Garma M, Del Rio-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*, 40(12):1161-1766, 1999.
42. Vainionpää LK, Mikkonen K, Rattya J, Knip M, Pakarinen AJ, Myllylä VV, Isojarvi JIT. Thyroid Function in Girls with Epilepsy with Carbamazepine, Oxcarbazepine, or Valproate Monotherapy and after Withdrawal of Medication. *Epilepsia*, 45(3):197-203, 2004.



43. Attilakos A, Voudris K, Katsarou E, Mastroyuanni S, Fontinoyu A, Prassouli A, et al. Thyroid function in epileptic children treated with sodium-valproate monotherapy: A prospective long-term study, *Pediatrics* 2008 ;121;S145
44. Verotti A, Laus M, Scardapane A, Franzoni E, Chiarelli F, Thyroid hormones in children with epilepsy during long-term administration of carbamazepine and valproate, *Euro J Endoc* 2009, 160 81-86
45. Sahu JK, Gulati S, Kabra M, et al. Evaluation of Subclinical Hypothyroidism in Ambulatory Children With Controlled Epilepsy on Valproate Monotherapy. *J Child Neurol* 2012 27: 594
46. Kafadar I, Kılıç BA, Arapoglu M, Yalçın K, Dalgıç N. Evaluation of Thyroid Hormones in Children Receiving Carbamazepine or Valproate: A Prospective Study. *Journal of Child Neurology* 2015, Vol. 30(1) 63-68
47. Quezada-Corona A. Efecto sobre los niveles de hormonas tiroideas en niños con epilepsia y crisis febriles tratados con ácido valproico [Tesis]. San Luis Potosí: Universidad Autónoma de San Luis Potosí. Facultad de Medicina, 2012.
48. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, 2014, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org/>.
49. Aakre I, Strand TA, Moubarek K, Barikmol, Henjum S. Associations between thyroid dysfunction and developmental status in children with excessive iodine status. *PLoS ONE*. 2017, 12(11): e0187241. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187241>
50. Ilic V, Bogicevic D, Milijkovic B, Jesic M, Kovacevik M, Prostran M, Vezmar-Kovacevic S. Duration of valproic acid monotherapy correlates with subclinical thyroid dysfunction in children with epilepsy. *Epileptic Disord* 2016; 18 (2): 181-86
51. Castro-Gago M, Novo-Rodriguez MI, Gomez-Lado C, Rodriguez-Garcia J, Rodriguez-Segade S, Eiris-Punal J. Evolution of subclinical hypothyroidism in children treated with antiepileptic drugs. *Pediatr Neurol* 2007; 37(6):426-30



52. Mikati MA, Tarabay H, Khalil A, Rahi AC, El Banna D, Najjar S. Risk factors for development of subclinical hypothyroidism during valproic acid therapy. *J Pediatr.* 2007;151(2):178-181.
53. Kim SH, Chung HR, Kim SH, et al. Subclinical hypothyroidism during valproic acid therapy in children and adolescents with epilepsy. *Neuropediatrics* 2012; 43(3): 135-9 Epub May 22, 2012; doi: 10.1055/s-0032-1313913
54. Monzani A, Prodam F, Rapa A, Moia S, Agarla V, Bellone S, Bona G. Natural history of subclinical hypothyroidism in children and adolescents and potential effects of replacement therapy: a review. *European Journal of Endocrinology* (2013) 168 R1–R11
55. Cetinkaya E, Aslan A, Vidinlisan S & Ocal G. Height improvement by L-thyroxine treatment in subclinical hypothyroidism. *Pediatrics International: Official Journal of the Japan Pediatric Society* 2003 45 534–537.
56. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J.* 2014 Jun;3(2):76-94



ANEXOS.



HOSPITAL CENTRAL
"DR. IGNACIO
MORONES PRIETO"

San Luis Potosí, S.L.P., a 06 de julio de 2017

Dra. Adriana Reyes Loredó

Investigador Principal:

Por este medio se le comunica que su protocolo de investigación titulado **"Impacto de los niveles séricos de ácido valproico, luego de 6 meses de su uso, sobre tirotropina (TSH), tiroxina libre (T4L) y triyodotironina libre (T3L) en pacientes pediátricos con epilepsia o crisis febriles"**, fue evaluado por el Comité de Investigación, con Registro en COFEPRIS 17 CI 24 028 093, así como por el Comité de Ética en Investigación de esta Institución con Registro CONBIOETICA-24-CEI-001-20160427, y fue dictaminado como:

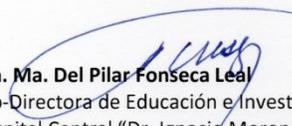
APROBADO

El número de registro es **63-17**, el cual deberá agregar a la documentación subsecuente, que presente a ambos comités.

De igual forma pido sea tan amable de comunicar a los Comités de Investigación y de Ética en Investigación: la fecha de inicio de su proyecto, la evolución y el informe final pertinente.

*Se le recuerda que todos los pacientes que participen en el estudio deben firmar la versión sellada del formato de consentimiento informado.

Atentamente


Dra. Ma. Del Pilar Fonseca Léal
Sub-Directora de Educación e Investigación en Salud
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"



C.C.P. Archivo

Av. Venustiano Carranza No. 2395
Zona Universitaria
San Luis Potosí, S.L.P. C.P. 78290
Tel. 01 (444) 198-10-00
www.hospitalcentral.gob.mx
www.slp.gob.mx

Anexo 1. Carta de Aprobación.