



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**PREVALENCIA DE OBESIDAD Y SÍNDROME METABÓLICO EN LOS
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON EPILEPSIA TRATADOS EN
MONOTERAPIA CON ÁCIDO VALPROICO.**

TESIS

QUE PRESENTA EL

DR. CARLOS RAÚL CARMONA VÁZQUEZ

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA**

**DRA. MATILDE RUIZ GARCÍA
TUTOR**

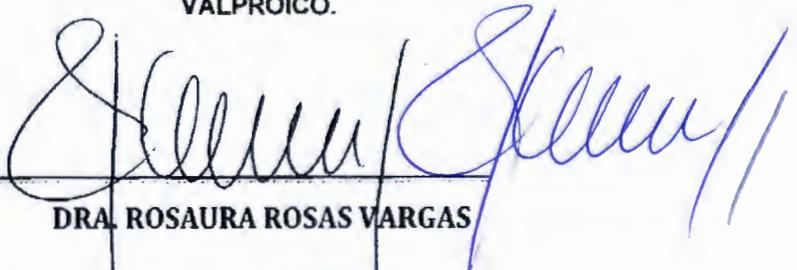
**M.C. LUISA DÍAZ GARCÍA
TUTOR METODOLÓGICO**

México, DF,

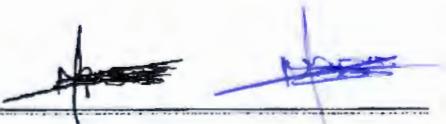
-Diciembre 2014-



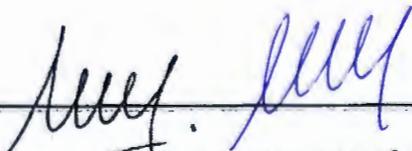
**PREVALENCIA DE OBESIDAD Y SÍNDROME METABÓLICO EN LOS PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON EPILEPSIA TRATADOS EN MONOTERAPIA CON ÁCIDO
VALPROICO.**



DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA

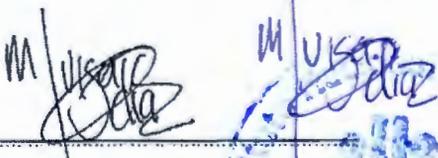


DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DRA. MATILDE RUIZ GARCÍA

**PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE SUBESPECIALIDAD EN
NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA Y TUTOR DE TESIS**



M.C. LUISA DÍAZ GARCÍA
TUTOR METODOLÓGICO



AGRADECIMIENTOS

Le agradezco a Dios por haberme acompañado y guiado a lo largo de mi carrera.

A mi Familia, por el apoyo durante este tiempo, por su confianza, paciencia y sobre todo por su incondicionalidad, son y serán mi motor para seguir adelante.

A mis amigos del posgrado de Neurología Pediátrica por haber compartido su amistad estos dos años; lo logramos.

A mi asesora Dra. Matilde Ruiz simplemente esto no hubiera sido posible sin ella, muchas gracias por haberme inyectado la curiosidad por investigar, agradecerle por su disciplina, motivaciones y hacernos sentir como en nuestro segunda casa.

A mis maestros adscritos muchas gracias por sus experiencias y por su constante refuerzo del conocimiento (Dr. Dávila, Dra. Hernández, Dra. Herrera, Dra. Medina y Dra. Munive)

Al Instituto Nacional de Pediatría por ser mi hogar en estos dos años, por haberme ofrecido toda la materia prima para explotar mi potencial, no habría podido elegir mejor lugar.

Y finalmente a mis pacientes por haberme permitido hacer diagnósticos y tratamientos oportunos, gracias a todos los niños porque cada uno de ellos es una fuente de sabiduría.

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
ANTECEDENTES.....	3
JUSTIFICACIÓN.....	13
OBJETIVOS.....	14
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
MATERIAL Y MÉTODOS.....	16
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	22
RESULTADOS.....	23
DISCUSIÓN.....	31
CONCLUSIONES.....	33
BIBLIOGRAFÍA.....	34
ANEXOS.....	37

Prevalencia de obesidad y síndrome metabólico en los pacientes pediátricos con epilepsia tratados en monoterapia con ácido valproico.

*Carmona Vázquez Carlos Raúl, *Ruiz García Matilde **Díaz García Luisa, ***Greenway Rodríguez Sydney René.

*Servicio de Neurología Pediátrica

Instituto Nacional de Pediatría

**Servicio de Investigación Metodológica

***Servicio de Pediatría

RESUMEN

Introducción: El ácido valproico (AVP) es un antiepiléptico de amplio espectro que es útil para el control sobre diferentes tipos de epilepsia. Este fármaco, tiene diferentes efectos colaterales, dentro de los cuales puede causar un considerable aumento de peso corporal. Lo cual parece estar asociada con alteraciones metabólicas y endócrinas, entre ellas el síndrome metabólico (SM).

Objetivo: Conocer la prevalencia de obesidad y síndrome metabólico en los pacientes pediátricos con epilepsia tratados en monoterapia con ácido valproico.

Material y Métodos: Estudio transversal, observacional y analítico, donde se estudiaron los pacientes que se manejaron en el 2010 hasta el 2014 tratados en monoterapia con ácido valproico y que cumplieron los criterios de inclusión; se midió índice de masa corporal (IMC), perímetro abdominal (PA), presión arterial (TA), glucosa (Gluc), triglicéridos (TG) y lipoproteínas de alta densidad (HDL), buscando intencionadamente obesidad y parámetros del síndrome metabólico. La obesidad fue definida con IMC mayor de la percentil 95. El síndrome metabólico fue definido con al menos tres de los siguientes cinco criterios: perímetro abdominal mayor de la percentil 90, presión arterial sistémica mayor de la percentil 90, triglicéridos mayor de 110mg/dl y HDL menor de 40mg/dl.

Resultados: Se estudiaron 47 pacientes con la edad promedio de 10.1 años \pm 4 DE (desviación estándar); 51% fueron masculinos. El 17 % desarrolló obesidad (n=8) y de ellos 2 SM (25%). 3 pacientes desarrollaron sobrepeso (6%). Observamos diferencias estadísticamente significativas de la media de edad comparado con los grupos de IMC,

donde los pacientes obesos eran adolescentes con ANOVA 3.49 (p 0.0001) y los pacientes que tomaban más miligramos al día eran los obesos con ANOVA 3.49 (p 0.024).

Conclusiones: Los pacientes tratados con AVP que se convierten en obesos pueden desarrollar SM. En este estudio sugiere que dichos pacientes pueden desarrollar complicaciones metabólicas y endócrinas asociadas con el AVP. Estos pacientes requieren una monitorización cuidadosa y ante la presencia de ganancia ponderal de peso se deberá valorar el retiro del mismo.

Palabras clave: Ácido Valproico (AVP), Obesidad, Síndrome metabólico (SM), Epilepsia, Índice de Masa Corporal (IMC).

ANTECEDENTES

Historia

El ácido valproico (AVP) es un antiepiléptico de amplio espectro que se ha establecido como efectivo sobre todo tipo de crisis, con especial valor para las epilepsias generalizadas idiopáticas (Losher, 1981; Fariello y cols, 1995).

La introducción del AVP como un fármaco antiepiléptico (FAE) en la década de 1960 revolucionó el tratamiento en la epilepsia. Su metabolito activo, el ácido 2-propil pentanoico, 2-propil ácido valérico tiene una cadena corta de ácido graso ramificado. El descubrimiento de la actividad antiepiléptica en 1963 fue fortuito, el AVP fue sintetizado por Burton en los Estados Unidos en 1882 y se le usó principalmente como solvente orgánico.¹

En 1963 Meunier, en Francia, lo usó como vehículo de otras drogas antiepilépticas y observó que estas sólo eran efectivas en compañía de su "vehículo". De ahí en adelante la investigación se centró en esta droga y su uso como antiepiléptico se autorizó en Francia en 1967, en Holanda y Alemania en 1968, en el Reino Unido en 1973 y en los Estados Unidos en 1978.¹

El AVP es un término general que se utiliza para incluir todas las formas disponibles, tales como el valproato de sodio, valproato de magnesio y divalproato sódico. Las indicaciones autorizadas del AVP son: monoterapia y terapia adyuvante en crisis parciales y generalizadas. Se ha utilizado además para control de impulsos, trastorno bipolar y como profiláctico migrañoso.¹

Farmacocinética

La biodisponibilidad oral es casi completa, la absorción varía de acuerdo con la fórmula utilizada; es rápida y los niveles máximos se alcanzan dentro de las 2 primeras horas de la administración oral de la presentación en suspensión o comprimidos no recubiertos; a las 3-8 horas con tabletas de recubrimiento entérica. La unión a proteínas es del 90 %. Sin embargo, si el nivel en plasma de AVP se eleva por encima de 120 mg/l o si la concentración de albúmina en suero disminuye, los sitios de unión pueden saturarse, provocando que la cantidad de fármaco libre pueda elevarse rápidamente, con cualquier aumento en la dosis.¹

El AVP puede desplazar el fenobarbital y fenitoína de los sitios de unión a proteínas plasmáticas. Tiene un metabolismo complejo; es rápido y casi totalmente eliminado por metabolismo hepático con numerosos metabolitos que contribuyen a su eficacia y toxicidad. Dos metabolitos de valproato: ácido-2-eno-valproico y 4-eno-valproico, son los más activos y tienen una potencia similar a la del fármaco original. Ambos son producidos por la acción de las enzimas citocromo P (CYP) inducidas por otros fármacos antiepilépticos. Ellos se eliminan principalmente en la orina. La principal vía de eliminación es a través de glucuronidación (40-60%). El resto se metaboliza en gran medida a través de vías de oxidación que es dependiente del CYP P450. Sólo el 1-3% de la dosis ingerida se excreta sin cambios por la orina. La vida media de eliminación es variable, en general es de 8-12 horas (rango 4-16 horas). Existen numerosas interacciones farmacológicas con AVP porque: - Su metabolismo es sensible a la inducción enzimática, - Inhibe el metabolismo de otros medicamentos, - Tiene una alta afinidad por las proteínas del suero, ya que puede ser desplazado o desplazar otros fármacos; estos efectos de otros medicamentos antiepilépticos son principalmente: inductores enzimáticos, particularmente aquellas que elevan los niveles de glucuroniltransferasa (UGT), como el fenobarbital, fenitoína y carbamazepina, pueden aumentar la eliminación del AVP, reduciendo así sus niveles en plasma en un 30-50%. La adición de etosuximida puede reducir la concentración plasmática de AVP. Éste, no interactúa con la mayoría de los nuevos FAE. Una excepción notable es lamotrigina.^{1,2}

El valproato es un potente inhibidor del metabolismo de UGT-dependiente de la lamotrigina, y duplica o triplica su vida media en plasma. La adición de valproato a la etosuximida o fenobarbital puede duplicar la concentración plasmática de estos fármacos antiepilépticos con toxicidad concomitante. Hay evidencia de severa depresión del SNC, con o sin elevaciones significativas de barbitúricos o las concentraciones plasmáticas de AVP. Todos los pacientes que reciben tratamiento concomitante con barbitúricos deben ser estrechamente monitorizados para la toxicidad neurológica. Los niveles plasmáticos de carbamazepina disminuyen alrededor del 17%, mientras que los de carbamazepina-10, 11-epóxido aumentan en un 45% con la administración conjunta del AVP. El valproato desplaza la fenitoína de sus sitios de unión a la albúmina del plasma e inhibe su metabolismo hepático.^{1,2}

La dosis inicial en niños es de 10 mg/kg/día, con incrementos de 10 mg/kg/día cada 3 días. La dosis de mantenimiento es de 20-60 mg/kg/día dividida en dos dosis. En adultos es de 1000 a 1500 mg/día (máximo 3000 mg/día) administrada en dos dosis.²

Los niveles séricos de AVP a menudo no tienen correlación entre la dosis y los niveles plasmáticos. Sin embargo, debido a las interacciones significativas con otros medicamentos, determina que la monitorización de los niveles séricos puede ser útil cuando se agregan o retiran fármacos inductores enzimáticos; el rango de referencia es de 50-100 ug/ml.³

El mecanismo de acción es múltiple y se postulan: varios mecanismos que pueden ser responsables de su función antiepiléptica.¹⁻⁴

- Inhibición de los canales de sodio sensibles al voltaje, la activación de la conductancia de potasio dependiente de calcio y posiblemente por acción directa sobre otros canales iónicos.^{3,4}

- Efecto GABAérgico a través de la elevación de GABA en el cerebro por diversos mecanismos, tales como la inhibición de GABA-transaminasa (GABA-T), el aumento de la liberación de GABA y la inhibición de la captación de GABA. Sin embargo, solo se observa esta acción GABAérgica, con niveles elevados de AVP.^{3,4}

Efectos adversos

Los efectos adversos graves del AVP son múltiples e incluyen necrosis hepática aguda y pancreatitis hemorrágica aguda, que puede ser fatales, sin embargo son raros y es más probable que ocurra en niños con susceptibilidad genética o que reciben polifarmacia. Se calcula que el riesgo de defectos del tubo neural, predominantemente espina bífida, en recién nacidos de mujeres que recibieron AVP es del 1-2%, y el riesgo general de los principales efectos teratogénicos con valproato es dos a tres veces mayor que otras anomalías congénitas no sindrómicas.³

El temblor es el efecto adverso más común del sistema nervioso central (SNC). Existe una gran susceptibilidad individual al desarrollo del mismo, suele ser leve, pero puede llegar a ser incapacitante, es reversible al disminuir la dosis. Otro efecto adverso es la encefalopatía hiperamonémica, en ocasiones fatal, reportada al inicio de la terapia con

AVP en pacientes con trastornos del ciclo de la urea, desnutridos y en pacientes con depleción de carnitina y sepsis.³

La trombocitopenia y otras anormalidades hematológicas debido a la inhibición de la fase secundaria de la agregación plaquetaria, son bien conocidas y se recomienda determinar recuento de plaquetas y pruebas de coagulación a intervalos periódicos o si el paciente va a ser sometido a cirugía. La evidencia de hemorragia, hematoma o un trastorno de la hemostasia/coagulación es una indicación para la reducción o suspensión de AVP. La pérdida de cabello y cambios en la textura o color son relativamente raras, por lo general ocurren en los primeros meses del tratamiento y pueden remitir de forma espontánea a pesar de la continuación del fármaco.¹⁻⁴

Otras reacciones adversas se refieren al sistema gastrointestinal: anorexia, estreñimiento, xerostomía, estomatitis y del sistema urogenital (incontinencia urinaria, vaginitis, dismenorrea, amenorrea y poliuria).¹⁻⁴

En niños menores de 2 años, tiene un mayor riesgo de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos en polifarmacia o con trastornos metabólicos congénitos, retraso mental o enfermedad cerebral orgánica.⁴

En la gran mayoría de la literatura se reporta un porcentaje de aumento de peso asociado a AVP del 20%. Esto suele ser reversible al retirar el fármaco de manera temprana. Este último efecto adverso es en el que nos centramos, ya que existen varios reportes en cuanto a la variabilidad de porcentajes de aumento de peso.

El presente estudio es similar al único encontrado en niños con las palabras MESH (Medical Subject Headings): ácido valproico y síndrome metabólico en sistema de búsqueda en PubMed (Publicaciones Médicas) y RIMA (Red Informática de Medicina Avanzada) en los últimos 20 años en la literatura publicada en Estados Unidos y Canadá, relacionando AVP al síndrome metabólico, ya que sólo se han reportado esta relación a obesidad. Se buscó intencionadamente los pacientes pediátricos con epilepsia tratados en monoterapia con ácido valproico que desarrollen obesidad y/o síndrome metabólico, ya que la prevalencia se desconoce en nuestro medio.

Efectos adversos asociados a aumento de peso y alteraciones endocrinológicas.

En un estudio en niños y adolescentes que tomaron AVP se encontró que el efecto secundario más común fue el aumento de peso. La incidencia de aumento de peso no deseado fue del 26% en los adultos y 15% en niños y adolescentes. El aumento de peso se observó dos veces más en mujeres [Clark y cols, 1980; Wirrell, 2003]. El aumento de peso fue independiente de la dosis [Covanis y cols, 1982].¹⁻⁴

El aumento del apetito es otro efecto secundario común, observándose en el 11% de los pacientes tratados con AVP con cubierta entérica en el Grupo de Estudio Colaborativo. Wirrell y cols. han observado aumento de peso leve a moderado en el 58% de los niños en tratamiento con AVP, el único predictor de ganancia de peso significativa fue el sobrepeso previo al inicio de tratamiento. También se ha observado que el aumento de peso significativo se encontró en los pacientes que responden mejor al fármaco.³

Panayiotopoulos reporta que el aumento de peso se produce en el 20% de los pacientes y en ocasiones es marcado, donde se refiere que las mujeres son más vulnerables. Esto suele ser reversible si el valproato se retira en etapas iniciales.⁴

Zhang y cols. estudiaron las alteraciones de glucuronosiltransferasas (UDP) en ratas y la asociación del uso ácido valproico y dieta alta en grasa, que induce hígado graso. observando que tanto la dieta alta en grasas con el AVP interfieren con la β - oxidación de ácidos grasos a nivel mitocondrial, y posteriormente produce disfunción metabólica e hígado graso microvesicular.⁵

Sonmez y cols. reportaron los efectos bioquímicos de la terapia con topiramato y valproato sobre la insulina, péptido C, leptina, neuropéptido Y, adiponectina, visfatina, y los niveles de resistina en 41 niños con epilepsia, en el grupo con AVP el peso se incrementó significativamente, los niveles de leptina y resistina estuvieron incrementados en pacientes con sobrepeso. Ese estudio concluyó que los mecanismos por los cuales el AVP genera cambios en el peso aún no están claros, especialmente en niños. El valproato y topiramato afectan de manera inversa el peso, índice de masa corporal (IMC) y la insulina, leptina y los niveles de adipocitoquinas en niños prepúberes, y sugieren realizar más estudios en poblaciones más amplias para poder afirmar estas alteraciones bioquímicas.⁶

Se han realizado estudios de revisión abordando las reacciones adversas del AVP, en términos de hepatotoxicidad, toxicidad mitocondrial, encefalopatía hiperamonémica, reacciones de síndrome de hipersensibilidad, toxicidad neurológica, metabólica y los eventos adversos endocrinos y teratogenicidad donde se observa que el aumento de peso es un factor adverso constante.⁷

Otros biomarcadores nuevos descritos como son las adipocitoquinas (vaspina , apelina, visfatina, adiponectina) se estudiaron en 44 niños tratados con ácido valproico, donde se observó que los niveles de Vaspina fueron más altos en el grupo que consumía AVP que el grupo control , pero la diferencia no fue significativa. Con base en los hallazgos de este estudio, los niveles de apelina, visfatina y adiponectina pueden ser considerados como posibles reguladores de la glucosa y el metabolismo de las grasas durante la terapia con ácido valproico.⁸

En un estudio de revisión por Verotti y cols reportaron que el aumento de peso durante el tratamiento con valproato puede ser observado dentro de los primeros 3 meses de terapia y las mujeres parecen ser más susceptibles que los hombres. Las mediciones de peso corporal antes de iniciar la terapia con ácido valproico se debe hacer en el marco del seguimiento de los pacientes con epilepsia para detectar cambios antes de que haya consecuencias adversas graves, donde un aumento o descenso de 2 kg de peso después de 1 mes de tratamiento debe condicionar el cambio de terapia con medicamentos antiepilépticos.⁹

Se han analizado los niveles circulantes de Alopregnanolona, un esteroide neuroactivo, y la leptina durante el tratamiento con ácido valproico en niños con epilepsia realizado en 101 niñas prepúberes con epilepsia. Se reportó que no hubo diferencias en la leptina y los niveles plasmáticos de AVP. Sin embargo se concluyó una correlación entre la obesidad y los esteroides neuroactivos. Queda por determinar si el aumento en el nivel circulante de Alopregnanolona es un efecto secundario de los procesos de tipo ansiolítico sedantes que ocurren en pacientes con anomalías emocionales y de conducta relacionados con la obesidad , o juega un papel central en la determinación de los comportamientos anormales de alimentación.¹⁰

En el estudio realizado por Masuccio y cols relacionó el aumento de peso y la resistencia a la insulina en niños tratados con valproato y se concluyó que estos resultados pueden ser útiles para mejorar el conocimiento de la acción del ácido

valproico en la resistencia a la insulina y el aumento de peso, lo que puede permitir planificar el enfoque apropiado para la prevención de las consecuencias del tratamiento con ácido valproico.¹¹

Abaci reportó alteraciones metabólicas durante tratamiento de AVP. Fue un estudio prospectivo de 30 pacientes evaluados antes y después de 6 y 12 meses de tratamiento, se analizó IMC observándose un aumento significativo durante el tratamiento. Aunque no hubo significancia estadística en relación con la glucosa en ayunas, insulina en suero, triglicéridos y los niveles de colesterol de HDL y el índice de resistencia a la insulina, un aumento estadísticamente significativo en los niveles de colesterol total y VLDL se habían producido después de 12 meses de tratamiento con ácido valproico. Al final del período de estudio, 4 pacientes eran obesos, y 6 pacientes tenían sobrepeso (30%). Hubo una correlación significativa entre los niveles séricos de ácido valproico y el IMC a los 6 meses de tratamiento. No hubo ningún cambio significativo en los niveles hormonales de andrógenos durante el tratamiento en el grupo prepuberal. El IMC y puntuaciones de la desviación estándar del IMC se incrementaron durante los primeros 6 meses de tratamiento con ácido valproico.¹²

Otro estudio cuyo objetivo era identificar los mecanismos a través de los cuales el AVP provoca un aumento de peso, concluyó que el aumento de peso asociado a AVP no es debido a los cambios en la actividad física o las hormonas intestinales estudiadas. Parece ser que el aumento del deseo de alimentos altos en carbohidratos, el hambre y la ingesta compulsiva sugieren que el consumo de energía podría aumentar, al menos de forma aguda, después del tratamiento de AVP.¹³

Verrotti es un autor que ha publicado al respecto y reporta que la resistencia a la insulina inducida por valproato y obesidad en los niños siguen sin estar claros, aunque es probable que la obesidad es la causa de la hiperinsulinemia y todos los cambios metabólicos relacionados.¹⁴

Grosso analizó el IMC y cambios en los lípidos séricos durante el tratamiento con el ácido valproico por al menos 3 meses en niños con epilepsia, donde se incluyeron 87 pacientes midiéndose colesterol y triglicéridos posterior a la terapia donde concluyó el aumento de peso por AVP asociados pueden ocurrir en niños pequeños, sin embargo no observándose cambios significativos en los lípidos.¹⁵

Además se han realizado estudios en población mexicana de la farmacocinética de AVP en niños con epilepsia. Correa y cols en un estudio determinaron los factores que influyen en la depuración del AVP en pacientes pediátricos epilépticos mexicanos donde se concluye que el peso corporal y la dosis total diaria de AVP son factores que influyen de manera significativa con la farmacocinética del AVP y deben ser considerados en los regímenes de dosificación de programación para este fármaco antiepiléptico en la población pediátrica mexicana.¹⁶

El problema del sobrepeso y la obesidad está aumentando en todo el mundo. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), hay más de 1,6 mil millones con sobrepeso y 400 millones de personas obesas en el mundo; y en el año 2015, se espera que estas cifras puedan llegar a 2,3 mil millones y 700 millones, respectivamente. El 90% de los adolescentes obesos están en riesgo de convertirse en adultos obesos, el 75% de los obesos de 12 años de edad se convierten en adultos obesos, el 41% de los obesos de 7 años de edad se convierten en obesos en la edad adulta, el 25 % de los obesidad en el período preescolar se convierten en adultos obesos, y 14 % de los niños obesos corren el riesgo de convertirse en adultos obesos. La presencia de la obesidad infantil aumenta el riesgo de enfermedades no transmisibles, como el SM, Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), Hipertensión arterial sistémica (HAS), hiperlipidemia y por ende enfermedades cardiovasculares. En estudios clínicos, la prevalencia de SM en la infancia se encontró que era aproximadamente el 3-4%.¹⁷

AVP y síndrome metabólico

Prodam y cols, evaluaron 923 niños para establecer la tasa de concordancia para predecir el SM en diferentes clasificaciones pediátricas utilizando la clasificación de National Cholesterol Education Program (NCEP), Pediátrica / Adult Treatment Panel III (ATP III) y la Federación Internacional de Diabetes (FID), concluyendo que dichas clasificaciones no identifican la misma población pediátrica, y aquellos pacientes que cumplían cualquier criterio de clasificación fueron los más comprometidos.¹⁸

El AVP puede causar un considerable aumento de peso corporal, y la obesidad inducida por éste parece estar asociada con diversas alteraciones metabólicas y endocrinas (Isojarvi y cols, 1993; Verrotti y cols, 2002;. Pylvanen y cols, 2006a, 2006b;. Verrotti y cols 2008). La obesidad juega un papel importante en el desarrollo de enfermedades metabólicas incluyendo intolerancia a la glucosa, dislipidemia,

hipertensión y aterosclerosis (Steinberger y Daniels, 2003). En 1988, Reaven y colegas describen al "Síndrome Metabólico" (SM) como una asociación entre la resistencia a la insulina y la hipertensión, dislipidemia, diabetes mellitus tipo 2, y otras anomalías metabólicas (Reaven y Banting Lecture 1988, 1988; Levitt y Lambert, 2002; Ozanne y Hales, 2002). La obesidad, que es la causa más común de resistencia a la Insulina en niños, también se asocia con dislipidemia, diabetes mellitus Tipo 2 y las complicaciones de tipo vasculares a largo plazo (Arslanian, 2002; Caprio, 2002; Steinberger y Daniels, 2003).¹⁹

La prevalencia del SM en la infancia es del 10% en la población general, mientras que esta tasa se incrementa a 30-50% cuando existe sobrepeso/obesidad en niños, 39% en forma de obesidad moderada y el 49% en severa (Cook y cols, 2003; Sen y cols, 2008). A pesar de estudios que han abordado el problema de la obesidad en los pacientes tratados con AVP (Egger y Brett, 1981; Covanis y cols, 1982; Isojarvi y cols, 1993; Novak y cols, 1999; Verrotti y cols, 1999; Pylvanen y cols, 2002), no hay datos sobre la prevalencia del SM en pacientes epilépticos tratados con VPA. En un estudio de 114 niños (54 niños y 60 niñas), bajo monoterapia con AVP asociado a SM se encontró que 40% (n:46) desarrollaron obesidad y de ellos 43% (n:20) desarrollaron SM. El estudio concluyó que los pacientes que aumentan de peso durante la terapia con AVP puede desarrollar SM con un posible riesgo de enfermedad cardiovascular.²⁰

El SM es una constelación de factores de riesgo metabólicos que incluye el aumento de la circunferencia de cintura, dislipidemia-aterogénica, hipertensión arterial sistémica (HAS), e hiperglucemia (Alberti et al., 2006). Múltiples meta-análisis han demostrado que el SM se asocia aproximadamente 2 veces con más riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares (Isomaa y cols, 2001; Lakka y cols, 2002; Mottillo y cols, 2010). Estudios recientes han revelado que el SM representa una carga económica enorme y es considerado un problema grave de Salud Pública (Fu y cols, 2007; Wang y cols, 2010).²⁰

La alta prevalencia del SM se ha informado también en pacientes con trastorno bipolar bajo tratamiento con AVP que experimentaron una ganancia de peso significativa.²¹

Otro estudio en pacientes de 18 a 70 años, sugiere que los pacientes obesos con epilepsia tratados con AVP están en mayor riesgo de desarrollar SM que los pacientes obesos sin la misma.²²

Recientemente se han descrito otros factores de riesgo para el síndrome metabólico, entre ellos, un estudio encontró que los recuentos de eritrocitos y leucocitos se correlacionaron con los niveles de glucosa en sangre, la relación cintura-estatura, los triglicéridos séricos y los niveles de presión arterial, índice de masa corporal, sexo, colesterol total, colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (VLDL), el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y la circunferencia de la cadera, donde se concluyó que los hallazgos pueden servir como prueba confirmatoria para el inicio del proceso inflamatorio relacionado con los factores cardio-metabólicos de la vida temprana.²³

En este trabajo nos basaremos en la Guía ALAD “Diagnóstico, control, prevención y tratamiento del Síndrome Metabólico en Pediatría” Donde se describe la clasificación de sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes (ver tabla 1), Criterios Diagnósticos de SM de acuerdo a NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III) adaptada a la población pediátrica (ver tabla 2), criterios diagnósticos de SM en adolescentes de acuerdo a la IDF (International Diabetes Federation) (ver tabla 3) y valores de perímetro de cintura en población México-Americana (ver tabla 4).²⁴

Los estudios sobre la asociación del SM en pacientes pediátricos con epilepsia tratados con AVP son escasos.

Desde la década de los noventas, en la literatura se ha documentado, la consistente relación que existe del uso de AVP en monoterapia con el incremento de peso, la resistencia a la insulina aunado a otros efectos adversos endocrinológicos.²⁵⁻³⁴

JUSTIFICACIÓN

En México el AVP es un fármaco de uso frecuente en niños, adolescentes y adultos. No existen estudios que relacionen la monoterapia con ácido valproico a contribuir como un factor de riesgo a desarrollar obesidad y síndrome metabólico.

Se encontró en un estudio de PubMed que evalúa la asociación del SM y el AVP en pacientes pediátricos en los últimos 20 años. Este constó de 114 niños (54 niños y 60 niñas), bajo monoterapia con AVP seguidos durante 24 meses el cual reportó que 46 (40%) pacientes desarrollaron obesidad y de ellos 20 (43%) desarrollaron SM.

Se deben de implementar técnicas de escrutinio en aquellos pacientes candidatos a inicio de monoterapia con AVP, considerando que tenemos una población tan heterogénea en sus comorbilidades que pueden tener mayores o menores factores de riesgo para desarrollar SM.

Lo que se pretende con este estudio es conocer la prevalencia del efecto secundario del ácido valproico como aumento de peso y detectar si algunos de estos pacientes presentan síndrome metabólico.

Con los resultados obtenidos, considerando que tanto el sobrepeso, la obesidad y el síndrome metabólico son padecimientos muy frecuentes y de alto impacto en la salud pública, por lo que se desea fomentar a que el facultativo seleccione adecuadamente la terapia antiepiléptica individualizando a cada paciente en el inicio de la misma y considerar otros fármacos antiepilépticos como monoterapia cuando presenten factores de riesgo como obesidad.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Conocer la prevalencia de obesidad y síndrome metabólico en los pacientes pediátricos con epilepsia tratados en monoterapia con ácido valproico entre el 2010-2014.

Objetivo específico:

Determinar el perfil clínico de la epilepsia de los pacientes pediátricos tratados en monoterapia con ácido valproico entre el 2010- 2014.

Conocer las prevalencias de los parámetros del síndrome metabólico (hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia e hiperglucemia) en los pacientes pediátricos tratados en monoterapia con ácido valproico entre el 2010- 2014.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La obesidad es un problema de salud pública de etiología multifactorial que afecta la calidad de vida en la población pediátrica. El padecer epilepsia aunado a los efectos secundarios de los fármacos antiepilépticos como el AVP incrementa el riesgo de desarrollar morbilidades metabólicas.

Actualmente en México no existen estudios del efecto del AVP sobre el peso en la población pediátrica, y en muchas ocasiones no se toma en cuenta para el inicio de este fármaco en la población pediátrica y es el más utilizado en mono o polifarmacia, por lo tanto no se aplican medidas preventivas para el inicio de este fármaco en este grupo de edad.

En un estudio retrospectivo que analizó el desarrollo de obesidad en pacientes epilépticos tratados con AVP en monoterapia en el año 2009, informó que de 25 pacientes el 7% (n=2) desarrollaron obesidad (Carmona y Cols 2009).

Muchos estudios que han abordado el problema de la obesidad en los pacientes tratados con AVP (Egger y Brett, 1981; Covanis y cols, 1982; Isojarvi y cols, 1993; Novak y cols, 1999; Verrotti y cols, 1999; Pylvanen y cols, 2002), reportando desde el 10% hasta 58% de obesidad.

Pocos estudios reportan la prevalencia del SM en pacientes epilépticos tratados con AVP en pacientes adultos; y el único estudio que se encontró en RIMA y PubMed en pacientes pediátricos incluyeron 114 niños bajo monoterapia con AVP por 24 meses donde se encontró que 46 pacientes desarrollaron obesidad y de ellos 20 pacientes desarrollaron SM. El estudio concluyó que los pacientes que aumentan de peso durante la terapia con AVP puede desarrollar SM con un posible riesgo de enfermedad cardiovascular.¹

En México desconocemos la prevalencia de obesidad y parámetros del síndrome metabólico en los pacientes pediátricos con epilepsia tratados en monoterapia con ácido valproico.

Por lo que nos hacemos la siguiente pregunta:

¿Cuál es la prevalencia de obesidad y síndrome metabólico en pacientes pediátricos con epilepsia tratados en monoterapia con ácido valproico?

MATERIAL Y MÉTODOS

CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Diseño de estudio: Transversal, Observacional y Analítico.

POBLACIÓN

Pacientes de 6 años a 17 años 11 meses de edad atendidos en la consulta externa de Neurología Pediátrica y Clínica de Epilepsia en el Instituto Nacional de Pediatría”

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Paciente mayor o igual a 6 años y menor a 18 años de edad.

Cualquier sexo

Que cuente con diagnóstico definitivo de epilepsia

Paciente que se encuentre en tratamiento en monoterapia con ácido valproico por más de seis meses.

Contar con IMC previo al tratamiento con ácido valproico en rangos normales o bajos para la edad del paciente.

Con consentimiento bajo información

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes que antes de iniciar el AVP en monoterapia tengan el antecedente de:

Diabetes Mellitus, dislipidemia, hipertensión arterial, síndrome metabólico o que reciban alguna terapia farmacológica que tenga efecto sobre el peso corporal (antipsicóticos, esteroides, etc.)

UBICACIÓN DE ESTUDIO

Consulta externa de Neurología Pediátrica del "Instituto Nacional de Pediatría"

TAMAÑO DE MUESTRA

Se incluirán todos los pacientes del año 2010 al 2014 con epilepsia en monoterapia con ácido valproico de por lo menos 6 meses de tratamiento, que cumplan los criterios de inclusión.

VARIABLES DEL ESTUDIO

Variable	Definición operacional	Medición	Categoría
Edad	Cantidad de años cumplidos a la fecha de aplicación del estudio.	Años	Cuantitativa discreta
Sexo	Fenotipo del participante de la investigación.	Masculino Femenino	Cualitativa nominal
Peso	Cantidad en gramos del participante a la fecha de realización del estudio.	Gramos (g)	Cuantitativa continua
Talla	Estatura del participante al momento de realizar el estudio.	Metro (m) con centímetros (cm)	Cuantitativa continua
Índice de masa corporal	Índice que relaciona el peso del individuo (expresado en kg) con la altura de dicho individuo (expresada en metros) y elevada al cuadrado (kg/m^2), se clasificó de acuerdo a las percentilas de la CDC para edad y sexo.	Kilogramos sobre metro cuadrado (kg/m^2)	Cuantitativa continua
Perímetro abdominal	Se midió con una cinta métrica en la zona abdominal a un nivel intermedio entre el último arco costal y la cresta iliaca y clasificó por percentil a edad y sexo.	Centímetros (cm)	Cuantitativa continua

Presión arterial sistémica	Se midió en una ocasión con esfigmomanómetro aneróide mediante la técnica de Korotkoff y se clasificó por percentil a edad y sexo.	mmHg	Cuantitativa continua
Glucosa sérica	Valor sérico de glucosa se obtuvo mediante la toma de sangre con el paciente en ayuno de 8hrs.	mg/dl	Cuantitativa continua
Lipoproteína de alta densidad	Valor sérico de HDL se obtuvo mediante la toma de sangre con el paciente en ayuno de 8hrs.	mg/dl	Cuantitativa continua
Triglicéridos	Valor sérico de triglicéridos se obtuvo mediante la toma de sangre con el paciente en ayuno de 8 hrs.	mg/dl	Cuantitativa continua
Sobrepeso	Definido como IMC mayor de la percentil 85 a la 94	Si/No	Cualitativa nominal
Obesidad	Definido como IMC mayor a la percentil 95.	Si/No	Cualitativa nominal
Síndrome metabólico	Definido como 3 o más de los siguientes 5 criterios: 1. Obesidad abdominal = Mayor del percentil 90. 2. Triglicéridos = Mayor de 110mg/dl. 3. Colesterol HDL = Menor de 40mg/dl. 4. Presión arterial = Mayor de la percentil 90. 5. Glucemia en ayuno = Mayor de 110mg/dl.	Si/No	Cualitativa nominal
Tipo de epilepsia	Según la clasificación de la Liga Internacional contra la Epilepsia 1989 (ILAE 1989).	Generalizada/Parcial /Parcial secundariamente generalizada	Cualitativa nominal
Etiología de la epilepsia	Según la clasificación de la Liga Internacional contra la Epilepsia 2010 (ILAE 2010).	Desconocida/Genética/Estructural-metabólica	Cualitativa nominal
Control de crisis epilépticas	Se compararon las crisis epilépticas en base a las crisis actuales y antes del tratamiento con AVP.	70%, 80% 90% 100% de control de crisis	Cualitativa ordinal
Dosis de AVP	Dosis ponderal por kilo de peso por día de ácido valproico y dosis	10 a 20, 21 a 29, 30 a 39, 40 a 49, 50 a 60 mg/kg día y Dosis	Cualitativa ordinal y Cuantitativa

	total al día en mg	total al día en mg	continua.
Niveles séricos de AVP	Valor sérico de ácido valproico suspendiendo la ingesta previa a la toma de muestra de sangre.	ug/ml	Cuantitativa continua
Presentación comercial de AVP	Nombre comercial de la sustancia activa ácido valproico	Depakene/Atemperator/Epival/Valcote/Genérico/Otros	Cualitativa nominal
Tiempo de uso de AVP en monoterapia	Tiempo transcurrido en años que ha tomado en AVP desde el 2010 hasta la captura.	años	Cuantitativa discreta

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó estadística descriptiva en las variables cualitativas categóricas (sexo, obesidad, síndrome metabólico, tipo de epilepsia, etiología de la epilepsia, control de crisis epilépticas, dosis de AVP por peso y presentación comercial de AVP las cuales se reportaron frecuencias y proporciones; las variables cuantitativas continuas se reportaron medidas de tendencia central y de dispersión (edad, peso, talla, IMC, perímetro abdominal, presión arterial sistémica, glucosa, HDL, triglicéridos, niveles séricos de AVP, tiempo transcurrido de AVP en monoterapia y dosis total de AVP en mg al día).

Las variables dependientes finales fueron sobrepeso, obesidad y síndrome metabólico, las cuales se reportaron las prevalencias de cada una de ellas. Además se describió el perfil clínico de la epilepsia.

Se realizó estadística analítica de ANOVA, donde se contrastó la edad con los grupos de IMC, la dosis total de mg al día de ácido valproico, con los 4 grupos de IMC (peso adecuado, bajo peso, sobrepeso y obesidad). Además del perfil demográfico y epiléptico contrastando con el grupo de obesos y no obesos.

METODOLOGÍA

El protocolo de este estudio se aprobó por el comité de Ética y de Investigación del Instituto Nacional de Pediatría con número de registro: 042/2014 (ver anexo 1) y posteriormente por el grupo académico del mismo Instituto con número de registro: GA/085/14 (ver anexo 2).

Se incluyeron los pacientes atendidos en la consulta externa de neurología de esta unidad del Hospital "Instituto Nacional Pediatría", y una vez cumpliendo los criterios de inclusión, se seleccionaron todos los pacientes desde el año 2010 hasta el presente año que contaron con diagnóstico de epilepsia en monoterapia con ácido valproico de por lo menos seis meses. Se citó al paciente y a sus padres para explicarle el protocolo de estudio y una vez que aceptaron participar y firmar el consentimiento y asentamiento (ver anexo 3), se realizó lo siguiente:

1. Se revisó historia clínica, perfil epiléptico, dosis utilizada de AVP y presentación comercial.
2. Se midió el peso del paciente con la mínima ropa sin zapatos en dos ocasiones por una persona, expresándose en gramos en una báscula médica digital de precisión KS36 previamente calibrada y la talla en un estadímetro de pared (Health o Meter), expresada en metros con centímetros, para posteriormente sacar IMC dividiendo el peso en kilos entre la talla en metros al cuadrado, para expresar el resultado en kg/m^2 .
3. Se midió parámetros necesarios para el diagnóstico de síndrome metabólico: perímetro de cintura en centímetros, el cual se midió con una cinta métrica en la zona abdominal a un nivel intermedio entre el último arco costal y la cresta iliaca, se midió presión arterial con esfigmomanómetro de mercurio, utilizando un brazalete (mango) de tamaño adecuado para el brazo del paciente con la técnica de Korotkoff. Se entregó solicitud para exámenes de laboratorio: glucosa, triglicéridos y HDL; y se recabaron los resultados en la hoja de recolección de datos (ver anexo 4).
4. Se consideró sobrepeso cuando el IMC se encuentre entre la percentil 85 y 94 para su edad y sexo según tablas de la Centers for Disease Control and Prevention (CDC),
5. Se consideró obesidad cuando el IMC sea igual o mayor a la percentil 95 para su edad y sexo según tablas de la CDC (ver anexo 5).
6. Se consideró síndrome metabólico cuando el paciente cuente con las características propuestas por los criterios diagnósticos del SM de acuerdo a NCEP-ATP III adaptado para la población pediátrica según Cook y cols (ver anexo 6).

Para hacer el diagnóstico se requirió mínimo 3 de los siguientes 5 parámetros:

1. Obesidad abdominal = Mayor de la percentil 90 (NHANES III)

2. Triglicéridos = Mayor de 110mg/dl
3. Colesterol HDL = Menor de 40mg/dl
4. Presión arterial = Mayor de la percentil 90 (NHBPEP) (ver anexo 7).
5. Glucemia en ayuno = Mayor de 110mg/dl

TÉCNICAS BIOQUÍMICAS:

- Glucosa sérica: Se realizó mediante un test colorimétrico enzimático a través de un kit comercial GOD-PAP de marca Roche/Hitachi 912.
- HDL sérico: Se realizó mediante un test colorimétrico enzimático a través de un kit comercial HDL-C plus 3rd generation de marca Roche/Hitachi 912/917.
- Triglicéridos séricos: Se realizó mediante un test colorimétrico enzimático a través de un kit comercial Triglicéridos GPO-PAP de marca Roche/Hitachi 912.
- Niveles séricos de AVP: Se realizó mediante test colorimétrico enzimático a través de un kit comercial CEDIA.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

La investigación se desarrolló respetando los aspectos éticos y legales establecidos por la comunidad científica del Instituto Nacional de Pediatría y la repercusión de sus resultados beneficiará a la población en general.

Los resultados son confidenciales y manejados exclusivamente con fines de investigación.

El presente estudio contempla lo dispuesto en las normas internacionales de la ética de la investigación médica como de la declaración de Helsinki y el código de ética médica de Nuremberg que ha sido promulgada por la Asociación Médica Mundial; así como la Norma Oficial Mexicana 012 (NOM) y en la Ley General de Salud en México con la última actualización en el 2013 donde se encuentra estipulado en el Título V de Investigación para la salud las normas éticas, además basándose en el artículo 41 Bis del Capítulo III de prestadores de servicio de salud, donde se expresa que los Comités hospitalarios de bioética y ética en la investigación se sujetan a la legislación vigente y a los criterios que establezca la Comisión Nacional de Bioética, los cuales son integrados por personal médico de distintas especialidades.

RESULTADOS

Durante el lapso de 5 años (2010, 2011, 2012, 2013 y 2014) se atendieron un total de 170 pacientes, de los cuales se incluyeron 47 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión.

La edad promedio fue de 10.1 +- 4 DE (desviación estándar); 51% fueron masculinos. (ver tabla 1).

En cuanto al tipo de crisis, la más frecuente fue de tipo parcial compleja (ver gráfico 1). La etiología más frecuente fue la estructural metabólica, y las secuelas de neuroinfección fueron las causas principales (ver tabla 2). No se identificó causa genética demostrable en esta población.

El control de crisis se presentó en todos los pacientes en monoterapia, con niveles de AVP con media de 79ug/ml +- 23 DE (ver gráfico 2). Las dosis de AVP por kg de peso se reportaron frecuencias de 15-20mg/kg/día 45% (n = 21), 21-29mg/kg/día (21% n = 10) y de 30-49mg/kg/día (34% n = 16). La marca comercial más frecuente fue atemperator con 44% (n=21) (ver gráfico 3). El tiempo de uso de AVP, fue de 1 año 25.5% (n12), 2 años 27.7% (13), 3 años 17% (n8), 4 años 29.8% (14).

El 23 por ciento (n11) tuvieron una ganancia de peso anormal (ver gráfico 4).

La presión arterial sistémica se encontró una media de 100/60mmHg +- 2 DE, todos dentro de rangos normales.

La glucosa se reportó con una media 82mg/dl +- 7.8 DE, todos dentro de rangos normales. HDL con media de 41mg/dl +- 7.4 DE, donde el 49% (n23) fue inferior a 40mg/dl. Triglicéridos 102mg/dl +- 49 DE, se reportaron 81% dentro de rangos normales (n38), y 19% mayor de 110mg/dl (n9).

Se describen las características clínicas de los pacientes con sobrepeso y obesidad (ver tabla 3 y 4). El perímetro abdominal se encontró por encima del percentil 90, en 2 de ellos, que además cumplieron con criterios de síndrome metabólico (ver tabla 4).

Observamos diferencia estadísticamente significativa de la media de edad comparado con los grupos de IMC, a mayor edad, mayor aumento de peso con ANOVA 3.49 (p 0.0001 (ver gráfico 4).

Además la media de dosis total de AVP en pacientes obesos contra los no obesos, donde los pacientes que tomaban más miligramos por día eran los pacientes obesos con una $p = 0.024$ con ANOVA 3.49. (ver gráfico 5).

Tabla 1.

Datos Demográficos	Población (T: 47 (%))
Género	
Masculino	24 (51.06%)
Edad	
Media (rango)	10.1 (6- 17 a)
6 - <10 años	23 (49%)
10 - <14 años	11 (23.4%)
14 - 17 años	13 (27.6%)

Gráfico 1.



Tabla 2.

Etiología	Diagnóstico	Pacientes (%)
Estructural-metabólica (51%)	Neuroinfección	8 (33%)
	EIH	6 (25%)
	EVC	4 (17%)
	Disgenesia cerebral	4 (17%)
	TCE (hematoma subdural)	1 (4%)
	Tumores (craneofaringioma)	1 (4%)
Desconocida (49%) <i>(Incluye idiópática y criptogénica: ILAE, 1989)</i>	-	23 (48%)
Genética	0	0

Gráfico 2.



Gráfico 3.

IMC según CDC en percentil para edad y sexo

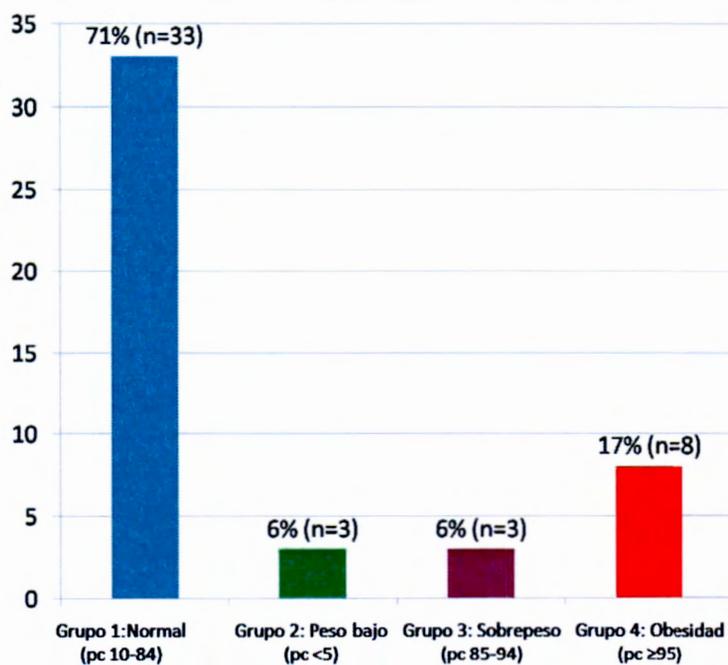


Tabla 3. Características clínicas de los 3 pacientes (px) con sobrepeso.

Datos	Px1	Px2	Px3
Edad (años)	16	12	17
Sexo	Masc	Fem	Fem
Peso (Kg)	63.4	35.4	55.7
Talla (m)	1.64	1.29	1.49
IMC (Kg/m ²)	24.6	21.3	25.0
PA (cm)	80	75	87
TA (mmHg)	110/70	100/60	110/70
Gluc (mg/dL)	76	90	81
HDL (mg/dL)	50	55	48
TRIG (mg/dL)	78	86	109
Tipo crisis ¹	TCG	PC	PSG
Etiología ²	D	D	D
Control crisis	100%	100%	100%
Dosis AVP (mg/kg/día)	30-49	15-20	15-20
NS AVP (ug/ml)	82	77	101
Presentación Comercial	Depakene/ Atemperator	Atemperator	Atemperator
Tiempo uso AVP (años)	4	4	4

¹Tipo de crisis: PC: Parcial Compleja, TCG: Tónico-clónico Generalizada, PSG: Parcial Secundariamente Generalizada.

²Etiología: EM: Estructural-Metabólica, D: Desconocida.

Tabla 4. Características clínicas de los 8 pacientes con obesidad (incluyendo dos pacientes (px) 7 y 8 que cumplieron criterios de síndrome metabólico).

Datos	Px1	Px2	Px3	Px4	Px5	Px6	Px7	Px8
Edad (años)	6	14	16	17	14	16	14	16
Sexo	Masc	Masc	Fem	Fem	Masc	Fem	Masc	Masc
Peso (Kg)	90.0	50.0	56.3	62.0	74.0	60.5	66.0	66.5
Talla (m)	1.20	1.38	1.55	1.55	1.67	1.45	1.62	1.68
IMC (Kg/m ²)	20.8	26.3	23.4	25.8	26.6	28.8	26.3	26.8
PA (cm)	67	95	96	105	95	91	95*	104*
TA (mmHg)	100/60	90/60	100/60	110/60	100/50	100/70	90/60	120/70
Gluc (mg/dL)	79	88	88	83	85	83	85	88
HDL (mg/dL)	36	42	39	51	36	34	39*	37*
TRIG (mg/dL)	84	86	135	65	144	336	169*	278*
Tipo crisis ¹	PC	TCG	PC	PSG	PC	TCG	PC	PSG
Etiología ²	EM	D	D	EM	D	EM	D	D
Control crisis	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Dosis AVP (mg/kg/día)	21-29	15-20	15-20	20-29	21-29	21-29	15-20	15-20
NS AVP (ug/ml)	96	91	111	58	96	78	92	82
Presentación Comercial	Depakene	Atemperator	Atemperator	Atemperator	Atemperator	Depakene	Atemperator/Depakene	Atemperator
Tiempo uso AVP (años)	2	1	3	4	4	3	2	2

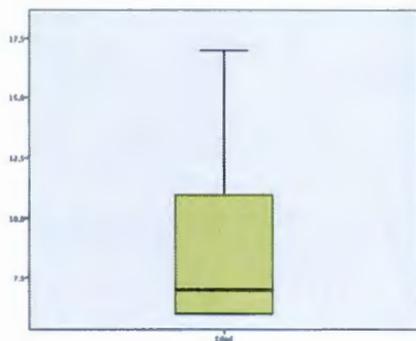
¹Tipo de crisis: PC: Parcial Compleja, TCG: Tónico-clónico Generalizada, PSG: Parcial Secundariamente Generalizada.

²Etiología: EM: Estructural-Metabólica, D: Desconocida.

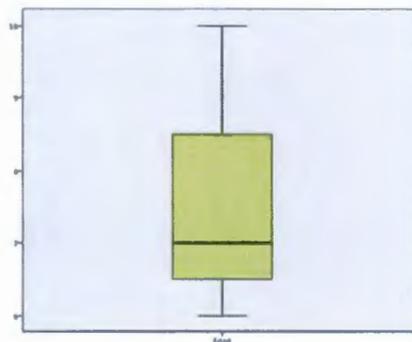
*Px 7 y 8 cumplieron 3 de los 5 criterios para Síndrome Metabólico.

Gráfico 4 (caja y bigotes) IMC comparado con el promedio de edad.

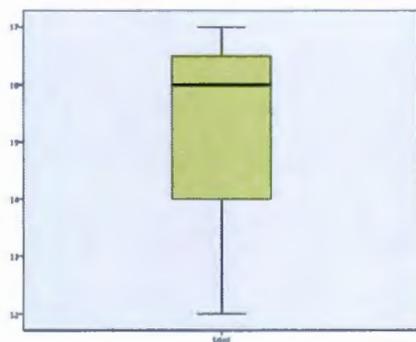
Grupo 1: Peso normal: media 7 años



Grupo 2: Peso bajo: Media 6.8 años



Grupo 3: Sobrepeso: Media 16 años



Grupo 4: Obesidad: Media 14 años

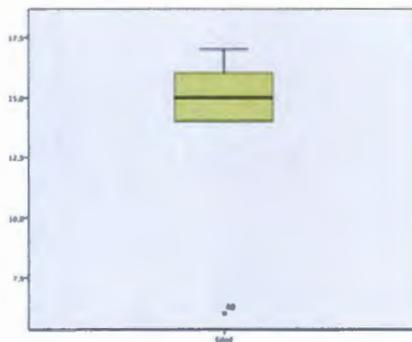
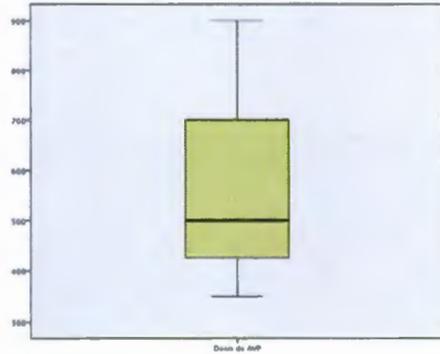
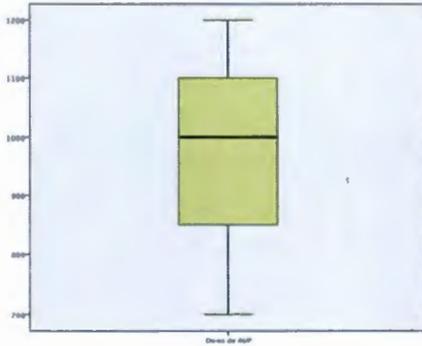


Gráfico 5 (caja y bigotes) IMC comparado con el promedio de dosis total de AVP

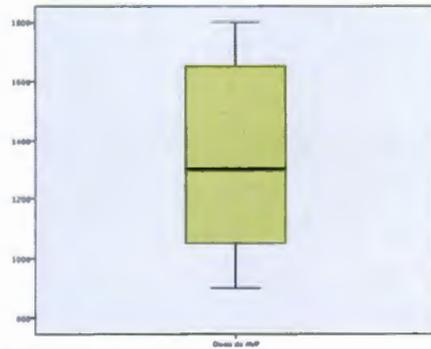
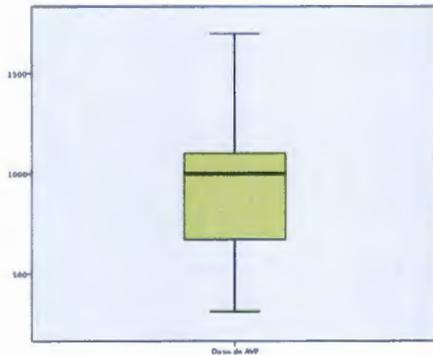
Grupo 1: Peso normal: media 990mg

Grupo 2: Peso bajo: Media 583mg



Grupo 3: Sobrepeso: Media 966mg

Grupo 4: Obesidad: Media 1,337mg



No hubo diferencias significativas en cuanto a sexo, perfil epiléptico, tiempo de uso de AVP, marca comercial de AVP, así como parámetros del síndrome metabólico como presión arterial, glucosa, colesterol HDL y triglicéridos en el grupo de obesos contra los no obesos.

Sin embargo cabe mencionar que los únicos dos pacientes que cumplieron con criterios de síndrome metabólico eran varones y presentaron obesidad abdominal definida por el perímetro abdominal por arriba de la percentil 90 .

DISCUSIÓN

El uso de AVP está relacionado a un aumento en el peso corporal y pueden resultar en cambios hormonales y metabólicos.¹⁸ En este estudio el 23% de los pacientes presentaron una ganancia anormal de peso; 8 desarrollaron obesidad y 2 de estos obesos cumplieron criterios para síndrome metabólico; 3 sobrepeso (6%). lo cual es similar a la reportado en la literatura, con porcentajes que varían desde el 10 hasta el 58%.¹⁹

El AVP per se no parece causar SM, porque no está presente en todos los pacientes que lo toman. Es probable que los cambios metabólicos (hiperglucemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia) reportados en pacientes epilépticos tratados con AVP sean secundarias al exceso de grasa, debido a que estos cambios no están presentes en los pacientes epilépticos tratados con AVP que no aumentan de peso.¹⁹

En la literatura existen diversas declaraciones sobre el impacto del sexo y la pubertad (Cook et al, 2003;. Cruz et al, 2003.; Sen et al., 2008), con una mayor prevalencia de SM y sus componentes en varones en comparación con los sujetos femeninos. En este estudio no hubo diferencia en cuanto al sexo, sin embargo se observó un claro predominio de ganancia de peso en pacientes adolescentes con una media de 14 años de edad, en comparación con 10 años de edad en los que no ganaron peso, lo cual fue estadísticamente significativo con una p 0.0001.

En nuestro estudio dos pacientes, ambos del género masculino desarrollaron SM, sin embargo no podemos afirmar que existe una relación del sexo.

Las limitaciones de este estudio es que transversal, por lo que no se puede afirmar una asociación, pero sienta las bases para realizar estudios longitudinales, con grupos comparativos obesos sin recibir ácido valproico que permiten realizar pruebas hacer pruebas analíticas para establecer causalidad.

En las últimas décadas, se ha incrementado el interés sobre el estudio de los efectos adversos del AVP. La mayoría de las publicaciones están centrados en el aumento de peso, la hiperinsulinemia y alteraciones endocrinas. La falta de estudios sobre el SM entre los pacientes tratados con AVP deja abierta una línea de investigación interesante.

El diseño de nuestro estudio permitió estimar la prevalencia del problema, por lo que sienta las bases para futuras investigaciones.

Otro punto del presente estudio fue describir la características de los parámetros del síndrome metabólicos, no se encontró hipertensión arterial en ningún paciente considerando las tablas de la Blood Pressure Levels for by and Percentile (NHBPEP) de acuerdo a edad y sexo, mientras que la proporción de personas que se reunieron los criterios diagnósticos para síndrome metabólico anormal de HDL menor a 40mg/dl fue de 49% (n23) de 47 pacientes; considerándose que la población latinoamericana es más propensa a presentar HDL bajo, se corrobora en este estudio.²¹. Por otra parte, los niveles de glucosa, se reportaron todos por debajo de 110mg/dl, considerado dentro de límites normales para todos los pacientes, aunque debemos recordar que una limitante es que no medimos resistencia a la insulina, señalado por algunos autores como criterios del síndrome metabólico.²²

La razón por la que el AVP causa SM en algunos pacientes no está bien estudiada y es probable que estén involucrados factores endógenos, ambientales y nutricionales.

En consecuencia, el estudio no demuestra que la presencia de síndrome metabólico es asociado con dosis elevadas de ácido valproico, pero sí la obesidad con una p estadísticamente significativa, aunque la dosis ponderal se encuentre entre 15 a 20mg/kg/día, debemos tener precaución al usar dosis por arriba de 1000mg al día, por el riesgo de estar contribuyendo a la obesidad. El sexo, tipo de crisis, y la duración de la medicación, no tuvo significancia estadística.

CONCLUSIONES

De la población estudiada la mitad fueron masculinos. La edad promedio fue en etapa escolar.

Un cuarto de los pacientes presentaron una ganancia de peso anormal, de los cuales la mayoría eran adolescentes, resultado estadísticamente significativo.

Los pacientes obesos tomaban mayor mg al día de AVP que los no obesos, por lo que sugiere que debemos vigilar y/o reducir las dosis por arriba de 1000mg en caso de ganancia anormal de peso.

La prevalencia de obesidad en población pediátrica con epilepsia en tratamiento con AVP en monoterapia es similar a lo reportado en la literatura mundial.

En este estudio sugiere que dichos pacientes pueden desarrollar complicaciones metabólicas y endócrinas asociadas con el AVP.

El diseño de nuestro estudio permitió estimar la prevalencia del problema, sin embargo al ser un estudio transversal, no podemos establecer asociación, pero sienta las bases para futuras investigaciones de diseños longitudinales, o inclusive ensayos clínicos para establecer causalidad.

Más que vigilar el peso por sí solo; el perímetro abdominal, presión arterial y parámetros bioquímicos del síndrome metabólico (glucosa, colesterol HDL y triglicéridos) deben tomarse en consideración en la terapia con AVP.

Estos pacientes requieren una monitorización cuidadosa y ante la presencia de ganancia ponderal de peso se deberá valorar el retiro del mismo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bourgeois B. Valproate. En: Pellock J, Bourgeois B, Dodson. *Pediatric Epilepsy Diagnosis and Therapy*. New York: Demos, 2008; 685-97.
2. Conway J., Leppik I., and Birnbaum A. Antiepileptic Drug Therapy in Children. En: Swaiman KF, *Pediatric Neurology Principles and Practice*. Philadelphia: Elsevier, 2012; 824.
3. Sankar R., Koh S., Wu J., Menkes J. Paroxysmal Disorders. En: Menkes, John H.; Sarnat, Harvey B.; Maria, Bernard L. *Child Neurology*, Los Angeles California, Lippincott Williams & Wilkins, 2006; 898-901.
4. Panayiotopoulos. *Pharmacopoeia*. En: *A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment.*, British UK, Springer, 2010; 605-09.
5. Zhang, L et al. Dysregulations of UDP-glucuronosyltransferases in rats with valproic acid and high fat diet induced fatty liver. *European Journal of Pharmacology*, 2013; 1-3: 277 - 85.
6. Sonmez, F.M. The effects of topiramate and valproate therapy on insulin, c-peptide, leptin, neuropeptide Y, adiponectin, visfatin, and resistin levels in children with epilepsy. *Seizure*, 2013; 10: 856 - 61.
7. Nanau, R.M.; Neuman, M.G. Adverse drug reactions induced by valproic acid. *Clinical Biochemistry*, 2013; 15: 1323 - 38.
8. Meral, C.; Cekmez et al. New adipocytokines (Vaspin, apelin, visfatin, adiponectin) levels in children treated with valproic acid. *Eur. Cytokine Netw*, 2011; 2: 118 - 22.
9. Verrotti, A.; DEgidio, C.; Mohn, A.; Coppola, G.; Chiarelli, F. Weight gain following treatment with valproic acid: pathogenetic mechanisms and clinical implications. *Obesity reviews*, 2011; 501: e32 - e43.
10. Grosso, S. et al. Circulating Levels of Allopregnanolone, a Neuroactive Steroid, and Leptin during Treatment with Valproic Acid in Children with Epilepsy. *Neuroendocrinology*, 2011; 3: 159 - 64.
11. Masuccio, F. Weight Gain and Insulin Resistance in Children Treated With Valproate: The Influence of Time. *Journal of Child Neurology*, 2010; 8: 941 - 47.

12. Abaci, A.; Saygi, M.; Yis, U.; Demir, K.; Dirik, E.; Bober, E. Metabolic Alterations During Valproic Acid Treatment: A Prospective Study. *Pediatric Neurology*, 2009; 6: 435 - 39.
13. Martin, C.K.; Han, H.; Anton, S.D.; Greenway, F.L.; Smith, S.R. Effect of valproic acid on body weight, food intake, physical activity and hormones: results of a randomized controlled trial. *J Psychopharmacol*, 2009; 7: 814 - 25.
14. Verrotti, A.; La Torre, R.; Trotta, D.; Mohn, A.; Chiarelli, F. Valproate-Induced Insulin Resistance and Obesity in Children. *Hormone Research in Pediatrics*, 2009; 3 : 125 - 31.
15. Grosso, S.; Mostardini, R.; Piccini, B.; Balestri, P. Body Mass Index and Serum Lipid Changes During Treatment with Valproic Acid in Children with Epilepsy. *Pediatric Neurology*, 2009; 1: 45 - 50.
16. Correa, T.; Rodriguez, I.; Romano, S. Population Pharmacokinetics of Valproate in Mexican Children with Epilepsy. *Biopharmaceutic & Drug Disposition*, 2008; 9: 511 - 20.
17. Inanç, B.B. Metabolic syndrome in school children. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, 2013; 2: 140 - 1.
18. Prodam, F. et al. Ricotti. Comparison of two classifications of metabolic syndrome in the pediatric population and the impact of cholesterol. *Journal of Endocrinological*, 2013; 7: 466 - 73.
19. Verrotti, A.; Manco, R.; Agostinelli, S.; Coppola, G.; Chiarelli, F. The metabolic syndrome in overweight epileptic patients treated with valproic acid. *Epilepsy Research*, 2010; 2: 268 - 73.
20. Belcastro, V.; D'Egidio, C.; Striano, P.; Verrotti, A. Metabolic and endocrine effects of valproic acid chronic treatment. *Epilepsy Research*, 2013; 1-2: 1 - 8.
21. Hung Chi et al. The prevalence of metabolic syndrome in drug-naïve bipolar II disorder patients before and after twelve week pharmacological intervention. *Journal of Affective Disorders*, 2013; 1: 79 - 83.
22. Fang, J.; Chen, S.; Tong, N.; Chen, L.; An, D.; Mu, J.; Zhou, D. Metabolic syndrome among Chinese obese patients with epilepsy on sodium valproate. *Seizure*, 2012; 8: 578 - 82.

23. Mansourian, M.; Kazemi, I.; Kelishadi, R. Pediatric metabolic syndrome and cell blood counts: bivariate bayesian modeling. *Journal of Tropical Pediatrics*, 2014; 1: 61 - 7.
24. Guía Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) "Diagnóstico, control, prevención y tratamiento del Síndrome metabólico en Pediatría"
25. Pylvanen V, Pakarinen AJ, Knip M, Isojarvi J. Characterization of insulin secretion in valproate-treated patients with epilepsy. *Epilepsia*, 2006; 47:1460–64.
26. Greco R., Latini G., Chiarelli F., Lannetti P., Verrotti A. Leptin, ghrelin, and adiponectin in epileptic patients treated with valproic acid. *Neurology*, 2005; 65:1808–09.
27. Pylvanen V, et al. Fasting serum insulin and lipid levels in men with epilepsy. *Neurology*, 2003; 60: 571–74.
28. Wirrell EC. Valproic acid-associated weight gain in older children and teens with epilepsy. *Pediatric Neurology*, 2003; 28:126 -29.
29. Biton V. et al. Weight change associated with valproate and lamotrigine monotherapy in patients with epilepsy. *Neurology*, 2001; 56:172–77.
30. Novak GP. et al. Risk of excessive weight gain in epileptic children treated with valproate. *Journal of Child Neurology*, 1999; 14:490–95.
31. Easter D, O'Bryan-Tear CG, Verity C. Weight gain with valproate or carbamazepine—a reappraisal. *Seizure*, 1997; 6 (2):121–25.
32. Jouko I. T. Isojarvi, et al. Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy. *Annals of Neurology*, 1996; 39: 579-84.
- 33 Dean JC, Penry JK. Weight gain patterns in patients with epilepsy: comparison of antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 1995; 4:72.
- 34 Breum L, et al. Metabolic changes during treatment with valproate in humans: implications for weight gain. *Metabolism*, 1992; 1:666–670.

ANEXOS

SALUD

SECRETARÍA DE SALUD



Instituto Nacional de Pediatría
Dirección de Investigación
Comité de Investigación

INP

ANEXO 1 Carta de aceptación del Comité de Ética y de Investigación
MÉXICO, D.F., a 29 de Julio de 2014.
REGISTRO: 042/2014.

DRA. MATILDE RUIZ GARCÍA
JEFE DE SERVICIO DE NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA
P R E S E N T E.

Nos complace informarle que su proyecto titulado: "Prevalencia de obesidad y síndrome metabólico en los pacientes pediátricos con epilepsia tratados en monoterapia con ácido valproico". Ha sido registrado y aprobado con el número **042/2014**, por el Comité de Investigación el 29 de Julio y el Comité de Ética el 02 de julio del 2014, este proyecto se llevará a cabo en el Instituto Nacional de Pediatría y fue aprobado en base a las normas vigentes de la Dirección de Investigación.

Su protocolo estará vigente a partir de la fecha y por un período de 12 meses de acuerdo al cronograma propuesto por usted.

Para conocer el seguimiento de esta investigación, le solicitamos un informe semestral.

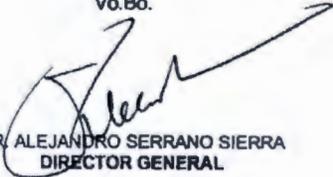
Espero que pueda llevar a buen término la citada investigación y cuando esto ocurra solicitamos nos envíe una copia del o los artículos o la copia de la carátula y resumen de la tesis generada.

Sin más por el momento, nos despedimos de Usted.

ATENTAMENTE


DRA. MARÍA DOLORES CORREA BELTRÁN
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE
DE INVESTIGACIÓN


DR. JOSÉ F. GONZÁLEZ ZAMORA
SECRETARIO TÉCNICO DEL COMITÉ
DE ÉTICA

Vo.Bo.

DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
DIRECTOR GENERAL

C.c.p. - Dr. Silvestre García de la Puente - Secretario Técnico del Comité de Investigación.

"2014, Año de Octavio Paz"

México, DF a 03 de septiembre de 2014

Asunto: Dictamen del grupo académico

DRA. MATILDE RUIZ GARCÍA
INVESTIGADOR RESPONSABLE Y TUTOR DE TESIS
P R E S E N T E

Por éste conducto me permito enviar a usted el dictamen del grupo académico sobre el proyecto de tesis para la titulación de la Especialidad de Neurología Pediátrica del Dr. Carlos Raúl Carmona Vázquez quien sometió a dictamen el proyecto titulado: *Prevalencia de Obesidad y Síndrome Metabólico en los Pacientes Pedlátricas con Epilepsia Tratados en Monoterapia con Acido Valproico.*

La modalidad de la tesis es de protocolo de Investigación, con la aprobación del Comité de Investigación con número 42/2014. Me complace informarle que su petición fue aprobada por el Grupo Académico con número de registro GA/085/14.

Sin otro particular agradezco su atención y reciba un cordial saludo

ATENTAMENTE


DR. LUIS MARTÍN GARRIDO GARCÍA
SECRETARIO EJECUTIVO

C.c.p. Dra. Rosaura Margarita Rosas Vargas. Presidente
Dr. Carlos Raúl Carmona Vázquez. Tesista

LMGG*^{nsp}

ANEXO 3

CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

NOMBRE DEL ESTUDIO: PREVALENCIA DE OBESIDAD Y SÍNDROME METABÓLICO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON EPILEPSIA TRATADOS EN MONOTERAPIA CON ÁCIDO VALPROICO. México D.F. a _____ del mes _____ del año _____

PROPÓSITO DEL ESTUDIO

Se invita a su hijo (a) o familiar a participar en un estudio de investigación clínica en el Instituto Nacional de Pediatría en el cual se incluirán a pacientes de cualquier sexo, con edad igual o mayor a 6 años y menor a 18 años con diagnóstico de epilepsia, quienes inicien tratamiento con ácido valproico en monoterapia.

Su participación dentro de este proyecto de investigación es importante ya que nos ayudará a determinar la relación del ácido valproico con incremento de peso y la prevalencia del síndrome metabólico en individuos con epilepsia.

Consideramos que su hijo (a) reúne los requisitos para ser incluido en el estudio.

Su participación es completamente voluntaria, por favor lea la información que le proporcionamos y haga las preguntas que desee antes de decidir si su hijo ingresa a este proyecto de investigación.

PROCEDIMIENTOS A REALIZAR

Antes que nada es importante que usted sepa que no se realizará ningún tipo de procedimiento que dañe la integridad física de las personas. El estudio consiste en realizar una exploración física de la cual obtendremos peso y estatura de su hijo, además se medirá perímetro abdominal, presión arterial sistémica y se tomará muestra de sangre por punción venosa y enviará a laboratorio para medir glucosa sérica, triglicéridos séricos y lipoproteínas de alta densidad (HDL) en sangre. Además se medirán niveles séricos de AVP.

Si usted acepta que su hijo (a) participe ocurrirá lo siguiente:

1. Se revisará historia clínica, perfil epiléptico, dosis utilizada de AVP y presentación comercial.
2. Se medirá el peso del paciente con la mínima ropa sin zapatos en dos ocasiones por dos personas diferentes, expresándose en kg en una báscula médica digital de precisión KS36 previamente calibrada y la talla en un estadímetro de pared (Health o Meter), expresada en metros y centímetros, para posteriormente sacar IMC dividiendo el peso en kg con un punto decimal y elevando la talla al cuadrado con un punto decimal, para expresar el resultado en kg/m².
3. Se medirán parámetros necesarios para el diagnóstico de síndrome metabólico: perímetro de cintura, el cual se medirá con una cinta métrica en la zona abdominal a un nivel intermedio entre el último arco costal y la cresta iliaca, se medirá presión arterial con esfigmomanómetro de mercurio con la técnica de Korotkoff. Se entregará solicitud para exámenes de laboratorio: glucosa, triglicéridos y HDL; y se recabaran los resultados en la hoja de recolección de datos.

4. En una cita se le explicaran los resultados de sus estudios.

POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS

El riesgo que pudiera presentar su hijo es reacción de la piel al pinchazo con la aguja cuando se obtenga la muestra de sangre, pudiendo presentar irritación, hematomas, aunque el riesgo es mínimo y no se presenta en la mayoría de las personas, no tiene repercusiones graves y remite en la mayoría de los casos.

BENEFICIOS QUE RECIBIRAN LOS PARTICIPANTES DEL ESTUDIO.

No recibirá un pago por su participación en este estudio, ni este estudio implica gasto alguno para usted, sin embargo un beneficio de su participación en este estudio es que los resultados de la prueba que realizaremos nos proporcionen información acerca del aumento de peso de su hijo o realizarle diagnóstico de síndrome metabólico. Además el proyecto también ampliará el conocimiento de la prevalencia de obesidad y parámetros del síndrome metabólico en pacientes pediátricos con epilepsia tratados en monoterapia con ácido valproico y pretende sentar las bases de futuras líneas de investigación que beneficiarán a este tipo de pacientes.

LIBERTAD DE PARTICIPACION O RETIRO.

En el caso de que por alguna razón usted no desee que su hijo (a) participe en el estudio, aún y cuando se haya firmado la presente autorización, podrá solicitar su salida del mismo sin que por esto haya repercusiones en la atención que se le brinda en el Instituto Nacional de Pediatría (INP), es decir, su decisión, no afectará su relación con el Instituto y el derecho a obtener los servicios de salud u otros servicios que reciba en esta institución.

Para los fines de esta investigación sólo utilizaremos la información que usted nos ha brindado desde el momento en que aceptó que su hijo (a) participara. Se garantiza asimismo que las consultas médicas seguirán siendo proporcionadas por este hospital.

Privacidad y confidencialidad.

La información que nos proporcione que pudiera ser utilizada para identificar a su familiar (como su nombre, teléfono y dirección) será guardada de manera confidencial y por separado que los resultados del estudio, para garantizar su privacidad.

El equipo de investigadores, su médico en el Servicio de Neurología del INP y las personas que estén involucradas en el cuidado de su salud sabrán que usted está participando en este estudio. Sin embargo, nadie más tendrá acceso a la información que usted nos proporcione durante su participación en este estudio, al menos que usted así lo desee. Sólo proporcionaremos su información si fuera necesario para proteger sus derechos o su bienestar o si lo requiere la ley.

Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, por ejemplo, no se dará información que pudiera revelar la identidad de su hijo (a). Su identidad será protegida y ocultada. Para proteger su identidad le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestras bases de datos.

Personal de contacto para dudas y aclaraciones sobre el estudio

Si tiene preguntas o quiere hablar con alguien sobre este estudio de investigación puede comunicarse de 8:00 a 15:00 hrs, de lunes a viernes con la Dra. Matilde Ruiz García que es la investigadora responsable del estudio o con el Dr. Carlos Raúl Carmona Vázquez (Investigador, responsable de la recolección de datos), al teléfono 10-84-09: extensión 1358, en el Servicio de Neurología Pediátrica ubicado en el piso 1 del Hospital: Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700-C. Col. Insurgentes Cuicuilco. México DF. Código postal: 04530. México D.F. O si lo prefiere al correo electrónico dr_carloscarmona@yahoo.com.mx

Declaración de consentimiento

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

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

Nombre y firma del participante

Nombre y firma del padre del participante

Nombre y firma de la madre del participante

Firma de los testigos

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento bajo información en mi presencia, de manera voluntaria.

Nombre y dirección del Testigo 1

Parentesco con el participante

Firma del Testigo 1

Fecha:

Nombre y dirección del Testigo 2

Parentesco con el participante

Firma del Testigo 2

Fecha:

Nombre y firma del investigador que obtiene los datos del protocolo

Nombre y forma del responsable del estudio

CARTA DE ASENTAMIENTO (PARA 12 AÑOS DE EDAD O MAYORES)

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

NOMBRE DEL ESTUDIO: PREVALENCIA DE OBESIDAD Y SÍNDROME METABÓLICO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON EPILEPSIA TRATADOS EN MONOTERAPIA CON ÁCIDO VALPROICO. México D.F. a _____ del mes _____ del año _____

PROPÓSITO DEL ESTUDIO

Se te invita a participar en un estudio de investigación clínica en el Instituto Nacional de Pediatría en el cual se incluirán a pacientes de cualquier sexo, con edad igual o mayor a 6 años y menor a 18 años con diagnóstico de epilepsia, quienes inicien tratamiento con ácido valproico en monoterapia.

Tu participación en este proyecto de investigación es importante ya que nos ayudará a determinar la relación del ácido valproico con incremento de peso y la prevalencia del síndrome metabólico en pacientes con epilepsia.

Consideramos que tú tienes los requisitos para este estudio.

Tu participación es completamente voluntaria, por favor lea la información que te damos y has las preguntas que desees antes de decidir si quieres participar en el proyecto de investigación.

PROCEDIMIENTOS A REALIZAR

Antes que nada es importante que tu sepas que no se realizará ningún tipo de procedimiento que dañe integridad física de otras personas. El estudio consiste en realizar una exploración física de la cual obtendremos tu peso y estatura, además mediremos tu perímetro abdominal, presión arterial sistémica y se te tomará una muestra de sangre en tu vena y enviará a laboratorio para medir glucosa sérica, triglicéridos séricos y lipoproteínas de alta densidad (HDL) en sangre. Además se medirán niveles séricos de AVP.

Si usted desea participar ocurrirá lo siguiente:

1. Se revisará historia clínica, perfil epileptico, dosis utilizada de AVP y presentación comercial.
2. Se medirá tu peso con la mínima ropa sin zapatos en dos ocasiones por dos personas diferentes, expresándose en kg en una báscula médica digital de precisión KS36 previamente calibrada y la talla en un estadiómetro de pared (Health o Meter), expresada en metros y centímetros, para posteriormente sacar IMC dividiendo el peso en kg con un punto decimal y elevando la talla al cuadrado con un punto decimal, para expresar el resultado en kg/m².
3. Se medirán parámetros necesarios para el diagnóstico de síndrome metabólico: perímetro de cintura, el cual se medirá con una cinta métrica en la zona abdominal a un nivel intermedio entre el último arco costal y la cresta iliaca, se medirá presión arterial con esfigmomanómetro de mercurio con la técnica de Korotkoff. Se entregará solicitud a tus papas para exámenes de laboratorio: glucosa, triglicéridos y HDL; y se recabarán los resultados en la hoja de recolección de datos.
4. En una cita se le explicarán los resultados de tus estudios a tus papas y a ti.

POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS

El riesgo que pudieras presentar es reacción de la piel al pinchazo con la aguja cuando te saquen la muestra de sangre, pudiendo presentar irritación, hematomas, aunque el riesgo es mínimo y no se presenta en la mayoría de las personas, no tiene repercusiones graves y se quita en la mayoría de los casos.

BENEFICIOS QUE RECIBIRÁN LOS PARTICIPANTES DEL ESTUDIO.

No recibirás un pago por tu participación en este estudio, ni este estudio implica gastos para ti o tus papas, sin embargo un beneficio de tu participación en este estudio es que los resultados de la prueba que realizaremos nos dan información acerca del aumento de peso o realizarte el diagnóstico de síndrome metabólico. Además el proyecto también aumentará el conocimiento de la prevalencia de obesidad y parámetros del síndrome metabólico en pacientes pediátricos con epilepsia tratados en monoterapia con ácido valproico y puede ayudar a futuras investigaciones que beneficiarán a este tipo de pacientes.

LIBERTAD DE PARTICIPACIÓN O RETIRO.

En el caso de que por alguna razón no quieras participar en el estudio, aún y cuando ya hayas firmado esta autorización, podrás solicitar tu salida sin que por esto haya repercusiones en la atención que se te brinda en el Instituto Nacional de Pediatría (INP).

Para los fines de esta investigación sólo utilizaremos la información que tú nos des desde el momento en que aceptes participar hasta el momento en el cual nos hagas saber que ya no deseas participar.

Privacidad y confidencialidad.

La información que nos proporciones que pudiera ser utilizada para identificarte (como tu nombre, teléfono y dirección) será guardada de manera confidencial y por separado que los resultados del estudio, para garantizar tu privacidad.

El equipo de investigadores, tu médico en el Servicio de Neurología del INP y las personas que estén involucradas en el cuidado de tu salud sabrán que estás participando en este estudio. Sin embargo, nadie más tendrá acceso a la información que nos proporciones durante tu participación

en este estudio, al menos que tu quieras. Sólo proporcionaremos tu información si fuera necesario para proteger tus derechos o tu bienestar o si lo requiere la ley.

Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, por ejemplo, no se dará información que pudiera revelar tu identidad. Tu identidad será protegida y ocultada. Para proteger tu identidad te asignaremos un número que utilizaremos para identificar tus datos, y usaremos ese número en lugar de tu nombre en nuestras bases de datos.

Personal de contacto para dudas y aclaraciones sobre el estudio

Si tienes preguntas o quiere hablar con alguien sobre este estudio de investigación puedes comunicarse de 8:00 a 15:00 hrs, de lunes a viernes con la Dra. Matilde Ruiz García que es la investigadora responsable del estudio o con el Dr. Carlos Raúl Carmona Vázquez (Investigador, responsable de la recolección de datos), al teléfono 10-84-09: extensión 1358, en el Servicio de Neurología Pediátrica ubicado en el piso 1 del Hospital: Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700-C. Col. Insurgentes Cuicuilco. México DF. Código postal: 04530. México D.F. O si lo prefiere al correo electrónico dr_carloscarmona@yahoo.com.mx

Declaración de consentimiento

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

Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

Nombre y firma del participante

Nombre y firma del padre del participante

Nombre y firma de la madre del participante

Firma de los testigos

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento bajo información en mi presencia, de manera voluntaria.

Nombre y dirección del Testigo 1

Parentesco con el participante

Firma del Testigo 1

Fecha:

Nombre y dirección del Testigo 2

Parentesco con el participante

Firma del Testigo 2

Fecha:

Nombre y firma del investigador que obtiene los datos del protocolo

Nombre y forma del responsable del estudio

ANEXO 4

HOJA DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

Nombre y apellidos:	Registrado como paciente 01/02/03 etc.
Número del expediente de INP	Expresado en números enteros
Edad	Expresado en años con meses
Sexo	Masculino/Femenino
Peso	Expresado en kg con dos decimales
Talla	Expresado en cm con dos decimales
Perímetro abdominal	Expresado en cm con un decimal
Presión arterial	Expresado en mmHg en números enteros
Glucemia en ayuno	Expresado en mg/dl en números enteros
Colesterol HDL en ayuno	Expresado en mg/dl en números enteros
Triglicéridos en ayuno	Expresado en mg/dl en números enteros

PERFIL CLÍNICO DE EPILEPSIA	DE
Tipo	Clasificación Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) 2010
Etiología	Clasificación Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) 2010
Control de crisis	70%, 80%, 90%, 100%.
Dosis de AVP	15 a 20 , 21 a 29, 30 a 49, 50 a 60 mgkgdia.
Niveles séricos de AVP	ug/ml
Presentación comercial de AVP	Depakene/Atemperator/Epival/Valcote/Genérico/Otros
Tiempo de uso de AVP en monoterapia	En meses

ANEXO 6

Tablas 1, 2, 3 y 4 de la Guía Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) "Diagnóstico, control, prevención y tratamiento del Síndrome metabólico en Pediatría"

Tabla 1. Clasificación de sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes

Clasificación	IMC (Kg./m ²)	Riesgo
Peso bajo	< p 10	Bajo
Normal	< p 10 – 85	Promedio
Sobrepeso	≥ p 85	Moderado
Obesidad	≥ 95	Alto
Obesidad mórbida	≥ 97	Muy alto

Esta clasificación arbitraria permitirá identificar individuos con alto riesgo de desarrollar componentes del síndrome metabólico y para tomar decisiones para solicitar exámenes de laboratorio y para su manejo.

P = percentilo

Tabla 2. Criterios diagnósticos de SM de acuerdo a NCEP-ATPIII*. El diagnóstico se establece cuando están presentes 3 o más de los siguientes factores

Factores de Riesgo	Adultos ¹	Cook ²	De Ferranti ³	Cruz ⁴	Weiss ⁵	Ford ⁶	Jolliffe ⁷
Obesidad abdominal Cintura (cm) Hombres Mujeres	> 102 > 88	≥ p 90 (NHANES III)	≥ p 75	≥ p 90 (NHANES III)	≥ 2 Z Score IMC	≥ p 90 (NHANES III)	NHANES III) ≥ p 92 ≥ p 72
TG (mg/dL)	>150	≥ 110 (NCEP)	≥ 100	≥ p 90 (NHANES III)	> p 95 (NGHS)	≥ 110 (NCEP)	≥ p 89
C-HDL (mg/dL) Hombres Mujeres	< 40 < 50	< 40 < 40	≤ 45 ≤ 50	≤ p 10 ≤ p 10 (NHANES III)	≤ p 5 ≤ p 5 (NGHS)	< 40 < 40	≤ p 26 ≤ p 43
PA (mmHg) Hombres (PAS/PAD) Mujeres (PAS/PAD)	≥ 130/85	> p 90 (NHBPEP)	> p 90	> p 90 (NHBPEP)	> p 95 (NHBPEP)	> p 90 (NHBPEP)	– 130/85 ≤ p 92/97 ≤ p 93/99
Glucemia en ayunas (mg/dL)	≥ 110	≥ 110	≥ 110	≥ 110	≥ 110	≥ 110, ≥ 100	≥ 100

TG = triglicéridos, C-HDL = colesterol de lipoproteínas de alta densidad, PA = presión arterial PAS = presión arterial sistólica, PAD = presión arterial diastólica
¹JAMA 2001; 285: 486; ²Cook S. Arch Pediatr Adolesc Med 2003; 157: 821; ³De Ferranti S. Circulation 2004;110: 2494–2497. ⁴Cruz ML. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89,108-113. ⁵Weiss R. N Engl J Med 2004; 350, 2362-2374. ⁶Ford ES. Diabetes Care 2005; 28: 878-81. ⁷Jolliffe C. J Am Coll Cardiol 2007; 49: 891-898.

Tabla 3. Criterios diagnósticos de SM en adolescentes, de acuerdo a la IDF El diagnóstico se establece cuando está presente la obesidad abdominal más dos de los 4 criterios restantes

Factores de Riesgo	IDF ¹ Adultos	Jolliffe ²	Alberti ³	ALAD
Obesidad abdominal Cintura (cm) Hombres Mujeres	≥ 84 ≥ 80	≥ p 83 ≥ p 50	≥ p 90 (NHANES III)	> p 90 ≥ 100
TG (mg/dL)	>150	≥ p 89	≥ 150	
C-HDL (mg/dL) Hombres Mujeres	< 40 < 50	≤ p 26 ≤ p 43	< 40 < 40	≤ 40 ≤ 40
PA (mmHg) Hombres (PAS/PAD) Mujeres (PAS/PAD)	≥ 130/85	~ 130/85 ≤ p 92/97 ≤ p 93/99	≥ 130/85	≥ 130/85
Glucosa de ayuno (mg/dL) Glucosa 2 h	≥ 110	> 100	> 100	> 100 ≥ 140

TG = Triglicéridos, C-HDL = colesterol de lipoproteínas de alta densidad, PA = presión arterial PAS = presión arterial sistólica, PAD = presión arterial diastólica
¹Diabet Med 2006; 23: 469-480. ²J Am Coll Cardiol 2007; 49: 891-898 ³Pediatr Diabetes 2007 Oct;8(5) 299-306

Tabla 4. Valores correspondientes al percentilo 90 y 75 de circunferencia de cintura, en centímetros en población Mexicano-americana

Edad (años)	Percentilo 90		Percentilo 75	
	NIÑOS	NIÑAS	NIÑOS	NIÑAS
6	67	66	61	60
7	71	69	63	63
8	74	73	66	66
9	78	76	69	68
10	81	79	72	71
11	85	82	74	73
12	88	85	77	76
13	92	88	88	79
14	95	92	83	81
15	98	95	85	84
16	102	98	88	86
17	105	101	91	89
18	109	104	93	92

Modificado de Fernandez JR. J Pediatr 2004;145:439-444. Los valores fueron llevados al entero más próximo para quitar los decimales

ANEXO 7

Percentil de hipertensión arterial sistémica de niños y niñas de 1 a 17 años de edad de la Blood Pressure Levels for by and Percentile (NHBPEP)

TABLE 4
Blood Pressure Levels for Boys by Age and Height Percentile*

Age (Year)	BP Percentile	Systolic BP (mmHg)								Diastolic BP (mmHg)							
		-- Percentile of Height --								-- Percentile of Height --							
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th		
1	50th	80	81	83	85	87	89	90	54	36	36	37	38	39	39		
	90th	94	95	97	99	100	102	103	68	50	51	52	53	53	54		
	95th	98	99	101	102	104	106	108	74	54	55	56	57	58	58		
	99th	106	108	109	110	112	113	114	81	60	63	64	65	66	66		
2	50th	84	85	87	89	90	92	92	39	40	41	42	43	44	44		
	90th	97	98	100	102	104	105	106	54	56	56	57	58	58	59		
	95th	101	102	104	106	108	109	110	58	59	60	61	62	63	63		
	99th	108	110	111	112	114	115	117	68	67	68	69	70	71	71		
3	50th	86	87	89	91	93	94	95	44	44	45	46	47	48	48		
	90th	100	101	103	106	107	108	109	60	60	61	62	63	63	63		
	95th	104	106	107	109	110	112	113	63	63	64	65	66	67	67		
	99th	110	112	114	116	118	119	120	71	71	72	73	74	75	75		
4	50th	88	89	91	93	95	96	97	47	48	49	50	51	51	52		
	90th	102	103	106	107	109	110	111	62	62	64	65	66	66	67		
	95th	106	107	109	111	112	114	115	66	67	68	69	70	71	71		
	99th	112	114	116	118	120	121	122	74	75	76	77	78	78	79		
5	50th	90	91	93	95	98	98	99	50	51	52	53	54	55	55		
	90th	104	106	108	109	110	111	112	66	66	67	68	69	69	70		
	95th	108	109	110	112	114	116	116	69	70	71	72	73	74	74		
	99th	116	118	118	120	121	123	123	77	78	79	80	81	81	82		
6	50th	91	92	94	96	99	99	100	52	53	54	55	56	57	57		
	90th	106	108	109	110	111	112	113	68	68	69	70	71	72	72		
	95th	109	110	112	114	116	117	117	72	72	73	74	75	76	76		
	99th	116	117	119	121	123	124	126	80	80	81	82	83	84	84		
7	50th	92	94	96	97	99	100	101	55	55	56	57	58	59	59		
	90th	107	108	111	113	114	115	115	70	70	71	72	73	74	74		
	95th	110	111	113	116	117	118	118	74	74	76	76	77	78	78		
	99th	117	118	120	122	124	126	126	82	82	83	84	85	86	86		
8	50th	94	95	97	99	100	102	102	56	57	58	59	60	60	61		
	90th	107	109	110	112	114	116	116	71	72	72	73	74	75	75		
	95th	111	112	114	116	118	119	120	75	75	77	78	79	80	80		
	99th	119	120	122	123	126	127	127	83	84	85	86	87	87	88		
9	50th	95	96	98	100	102	103	104	57	58	59	60	61	61	62		
	90th	109	110	112	114	116	117	118	72	73	74	75	76	76	77		
	95th	113	114	116	118	119	121	121	76	77	78	79	80	81	81		
	99th	120	121	123	126	127	129	129	84	85	86	87	88	88	89		
10	50th	97	98	100	102	103	106	106	58	59	60	61	61	62	63		
	90th	111	112	114	116	117	119	119	73	73	74	75	76	77	77		
	95th	115	116	117	119	121	122	123	77	78	79	80	81	81	82		
	99th	122	123	126	127	129	130	130	85	86	86	88	88	89	90		

* The fourth report of the National Heart and Lung Institute and treatment of high blood pressure in children and adolescents.

Age (Year)	BP Percentile	Systolic BP (mmHg)								Diastolic BP (mmHg)							
		-- Percentile of Height --								-- Percentile of Height --							
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th		
11	50th	99	100	102	104	106	107	107	59	59	60	61	62	63	63		
	90th	113	114	116	117	119	120	121	74	74	75	76	77	78	78		
	95th	117	118	119	121	123	124	126	78	79	80	81	82	82	83		
	99th	124	125	127	129	130	132	132	86	86	87	88	89	90	90		
12	50th	101	102	104	106	108	109	110	59	60	61	62	63	63	64		
	90th	115	116	118	120	121	123	123	74	75	76	77	78	79	79		
	95th	119	120	122	123	125	127	127	78	79	80	81	82	82	83		
	99th	126	127	129	131	133	134	136	86	87	88	89	90	91	91		
13	50th	104	105	106	108	110	111	112	60	60	61	62	63	64	64		
	90th	117	118	120	122	124	126	126	76	76	78	79	80	81	81		
	95th	121	122	124	126	128	129	130	79	79	80	81	82	83	83		
	99th	129	130	131	133	135	136	137	87	87	88	89	90	91	91		
14	50th	106	107	109	111	113	114	115	60	61	62	63	64	65	65		
	90th	120	121	123	125	126	128	128	75	76	77	78	79	79	80		
	95th	124	125	127	128	130	132	132	80	80	81	82	83	84	84		
	99th	131	132	134	136	138	139	140	87	88	89	90	91	91	92		
15	50th	109	110	112	113	115	117	117	61	62	63	64	65	66	66		
	90th	122	124	126	127	129	130	131	76	77	78	79	80	80	81		
	95th	126	127	129	131	133	134	135	81	81	82	83	84	85	85		
	99th	134	135	136	138	140	142	142	89	89	90	91	92	93	93		
16	50th	111	112	114	116	119	119	120	62	63	64	65	66	67	67		
	90th	126	128	129	130	132	134	134	78	79	80	81	82	83	83		
	95th	130	132	134	136	138	139	140	82	83	84	85	86	86	87		
	99th	136	137	139	141	143	144	146	90	90	91	92	93	94	94		
17	50th	114	115	116	118	120	121	122	65	65	66	67	68	69	69		
	90th	127	128	130	132	134	135	136	80	80	81	82	83	84	84		
	95th	131	132	134	136	138	139	140	84	85	86	87	87	88	89		
	99th	139	140	141	143	145	146	147	92	93	93	94	95	96	97		

BP: blood pressure.
 * The 50th percentile is 1.28 SD, 90th percentile is 1.65 SD, and the 95th percentile is 2.05 SD, use the mean. For percentiles between the standard deviations in appendix 2, it is also possible to convert the 25th and 75th percentiles for boys with height percentiles given in table 2 (i.e., the 5th, 10th, 25th, 50th, 75th, 90th, and 95th percentiles). These height percentiles must be converted to height Z scores given by 2.5% = -1.645, 10% = -1.28, 25% = -0.68, 50% = 0, 75% = 0.68, 90% = 1.28, 95% = 1.645 and then multiply according to the methodology in appendix 2. For children with height percentiles other than these, follow table 2 as described in appendix 2.

Blood Pressure Levels for Girls by Age and Height Percentile*

Age (Year)	BP Percentile †	Systolic BP (mmHg)								Diastolic BP (mmHg)							
		-- Percentile of Height --								-- Percentile of Height --							
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	99th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	99th
1	50th	83	84	85	86	88	89	90	30	30	30	30	40	41	41	42	
1	90th	87	87	88	100	101	102	108	82	83	83	84	85	85	85	86	
1	95th	100	101	102	104	106	108	107	84	87	87	88	89	89	89	90	
1	99th	108	108	108	111	112	113	114	84	84	85	85	86	86	87	87	
2	50th	85	85	87	88	89	91	91	43	44	44	45	46	46	47	47	
2	90th	98	98	100	101	102	104	105	67	68	68	69	70	70	71	71	
2	95th	102	103	104	106	107	108	109	61	62	62	63	64	64	65	65	
2	99th	108	110	111	112	114	116	116	68	69	70	70	71	72	72	72	
3	50th	86	87	88	89	91	92	92	47	48	48	49	50	50	51	51	
3	90th	100	100	102	103	104	106	108	61	62	62	63	64	64	65	65	
3	95th	104	104	105	107	108	109	110	65	66	66	67	68	68	69	69	
3	99th	111	111	113	114	116	116	117	73	73	74	74	75	76	76	76	
4	50th	88	88	90	91	92	94	94	50	50	51	52	52	53	54	54	
4	90th	101	102	103	104	105	107	108	64	64	65	65	67	67	67	68	
4	95th	105	106	107	108	110	111	112	68	68	69	70	71	71	72	72	
4	99th	112	112	114	116	117	118	119	76	76	76	77	78	79	79	79	
5	50th	89	89	91	92	94	95	95	52	53	53	54	55	56	56	56	
5	90th	100	100	102	103	104	106	108	65	67	67	68	69	69	70	70	
5	95th	107	107	108	110	111	112	113	70	71	71	72	73	73	74	74	
5	99th	114	114	116	117	118	120	120	78	78	79	79	80	81	81	81	
6	50th	91	92	93	94	96	97	97	54	54	55	56	56	57	57	58	
6	90th	104	105	106	108	109	110	111	68	68	69	70	70	71	71	72	
6	95th	108	109	110	111	113	114	115	72	72	73	74	74	75	75	76	
6	99th	115	116	117	119	120	121	122	80	80	80	81	82	82	83	83	
7	50th	92	93	95	96	97	99	99	56	56	56	57	58	58	59	59	
7	90th	106	107	108	109	111	112	113	69	70	70	71	72	72	73	73	
7	95th	110	111	112	113	116	116	118	73	74	74	75	76	76	77	77	
7	99th	117	118	119	120	122	123	124	81	81	82	82	83	84	84	84	
8	50th	95	95	96	98	99	100	101	57	57	57	58	59	59	60	60	
8	90th	108	109	110	111	113	114	114	71	71	71	72	73	74	74	74	
8	95th	112	112	114	116	118	118	118	75	76	76	76	77	78	78	78	
8	99th	119	120	121	122	123	126	126	82	83	83	83	84	84	85	85	
9	50th	96	97	98	100	101	102	103	58	58	58	59	60	60	61	61	
9	90th	110	110	112	113	114	116	116	72	72	72	73	74	74	75	75	
9	95th	114	114	116	117	118	119	120	76	76	76	77	78	78	79	79	
9	99th	121	121	123	124	125	127	127	83	83	84	84	84	85	86	86	
10	50th	98	98	100	102	103	104	105	59	59	59	60	61	61	62	62	
10	90th	112	112	114	116	118	118	118	73	73	73	74	75	76	76	76	
10	95th	118	118	117	119	120	121	122	77	77	77	78	79	80	80	80	
10	99th	123	123	125	126	127	129	129	84	84	85	85	86	86	87	87	

* This Health Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents

Age (Year)	BP Percentile †	Systolic BP (mmHg)								Diastolic BP (mmHg)							
		-- Percentile of Height --								-- Percentile of Height --							
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	99th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	99th
11	50th	100	101	102	103	105	106	107	60	60	60	61	62	63	63	63	
11	90th	114	114	116	117	118	119	120	74	74	74	75	76	77	77	77	
11	95th	118	118	119	121	122	123	124	78	78	78	79	80	81	81	81	
11	99th	125	126	126	128	129	130	131	85	85	85	85	87	87	88	88	
12	50th	102	103	104	106	107	108	109	61	61	61	62	63	64	64	64	
12	90th	116	116	117	119	120	121	122	75	75	75	76	77	78	78	78	
12	95th	119	120	121	123	124	125	126	79	79	79	80	81	82	82	82	
12	99th	127	127	128	130	131	132	133	86	86	87	88	88	89	89	89	
13	50th	104	105	106	107	109	110	110	62	62	62	63	64	65	65	65	
13	90th	117	118	119	121	122	123	124	76	76	76	77	78	79	79	79	
13	95th	121	122	123	124	126	127	128	80	80	80	81	82	83	83	83	
13	99th	128	129	130	132	133	134	135	87	87	88	89	89	90	90	91	
14	50th	106	106	107	109	110	111	112	63	63	63	64	65	66	66	66	
14	90th	119	120	121	122	124	125	126	77	77	77	78	79	80	80	80	
14	95th	123	123	125	126	127	129	129	81	81	81	82	83	84	84	84	
14	99th	130	131	132	133	135	136	136	89	89	89	90	90	90	91	92	
15	50th	107	108	109	110	111	113	113	64	64	64	65	66	67	67	67	
15	90th	120	121	122	123	125	126	127	78	78	78	79	80	81	81	81	
15	95th	124	125	126	127	129	130	131	82	82	82	83	84	85	85	85	
15	99th	131	132	133	134	136	137	138	89	89	90	91	91	92	92	93	
16	50th	108	108	110	111	112	114	114	64	64	65	66	66	67	67	68	
16	90th	121	122	123	124	126	127	128	78	78	79	80	81	81	81	82	
16	95th	125	126	127	128	130	131	132	82	82	82	84	85	85	85	86	
16	99th	132	133	134	135	137	138	139	90	90	90	91	92	93	93	93	
17	50th	108	109	110	111	113	114	115	64	65	65	66	67	67	68	68	
17	90th	122	122	123	125	126	127	128	79	79	79	80	81	81	81	82	
17	95th	126	126	127	129	130	131	132	82	83	83	84	85	85	85	86	
17	99th	133	133	134	135	137	138	139	90	90	91	91	92	93	93	93	

SD: standard deviation

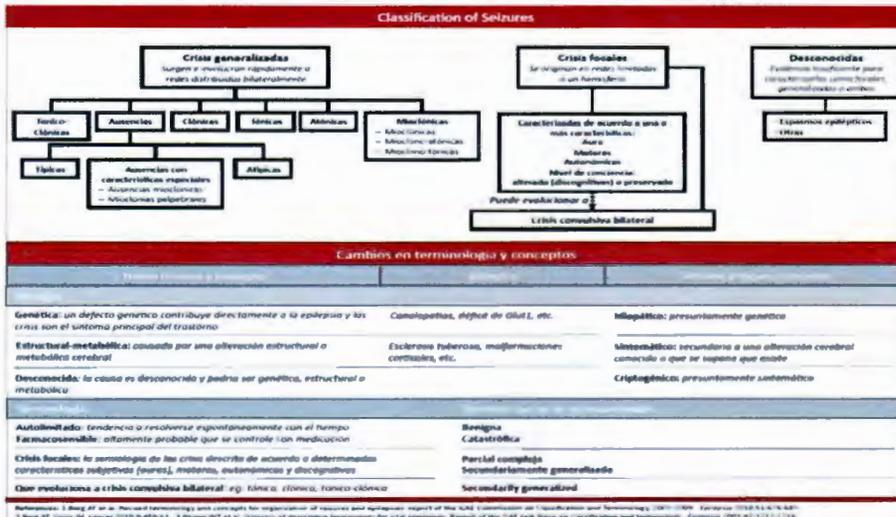
* The 50th percentile is 1.28 SD, 85th percentile is 1.64 SD, and the 99th percentile is 2.325 SD over the mean. For research purposes.

† The selection criterion in appendix table B-1 above are to convert BP z-scores and percentiles for girls with height percentiles given in table 4 (i.e., the 5th, 10th, 25th, 50th, 75th, 90th, and 95th percentiles). These height percentiles must be converted to height z-scores given by 5th = -1.645, 10th = -1.28, 25th = -0.675, 50th = 0, 75th = 0.675, 90th = 1.28, 95th = 1.645 and then converted according to the methodology in steps 2-4 described in appendix E. For children with height percentiles other than those, follow steps 1-4 as described in appendix E.

ANEXO 8

Clasificación de crisis epilépticas y epilepsia de la Liga Internacional Contra la Epilepsia 2010 (ILAE 2010)

Propuesta de la ILAE de Terminología Revisada para la Organización de Crisis y Epilepsias 2010



ILAE Proposal for Revised Terminology for Organization of Seizures and Epilepsies 2010

Síndromes Electroclínicos y Otras Epilepsias Agrupadas por Especificidad del Diagnóstico

