



Prevalencia de hipotiroidismo subclínico en pacientes pediátricos con epilepsia farmacorresistente

Adriana Lorena Aparicio-Claire,^a
 Jesús Darío Rayo-Mares,^b
 Elisa Nishimura-Meguro,^c
 Julia Rocío Herrera-Márquez,^d
 Juan Pablo Muñoz-Montúfar,^b
 Juan Carlos Núñez-Enríquez^e

Prevalence of subclinical hypothyroidism in pediatric patients with drug-resistant epilepsy

Introducción: en diferentes estudios se ha reportado una mayor frecuencia de hipotiroidismo subclínico en niños con epilepsia secundaria al uso de monoterapia con ácido valproico, carbamazepina y fenitoína. El objetivo de este estudio fue describir la frecuencia de hipotiroidismo subclínico en niños con epilepsia farmacorresistente atendidos en el Servicio de Neurología Pediátrica del Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Métodos: se llevó a cabo un estudio transversal descriptivo, se incluyó a todos los pacientes pediátricos con epilepsia farmacorresistente sin alteración estructural atendidos en el servicio de neurología pediátrica de nuestro hospital entre el 1 de enero y el 1 de junio de 2015.

Resultados: la frecuencia de hipotiroidismo subclínico en nuestra muestra fue del 25%, siendo la mayoría de los pacientes aquellos que recibían politerapia que incluía ácido valproico.

Conclusiones: la búsqueda de hipotiroidismo subclínico en los pacientes con epilepsia farmacorresistente sin alteración estructural podría ser considerada como parte de la atención médica habitual y aquellos pacientes que reciban politerapia con ácido valproico deben ser considerados como un subgrupo con un mayor riesgo de desarrollar dicha comorbilidad.

Background: In several studies it has been reported a high prevalence of subclinical hypothyroidism in children with epilepsy secondary to the use of monotherapy with valproic acid, carbamazepine and phenytoin. The aim of this article is to determine the prevalence of subclinical hypothyroidism in children with drug-resistant epilepsy treated at the Pediatric Neurology Service of the Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI in Mexico City.

Methods: We conducted a descriptive cross-sectional study. All pediatric patients with drug-resistant epilepsy and without structural alteration seen at the pediatric neurology service of our hospital between January 1 and June 1 2015 were included.

Results: Prevalence of subclinical hypothyroidism in our sample was of 25%, with most patients receiving polytherapy with valproic acid.

Conclusions: The intentional searching for subclinical hypothyroidism in pediatric patients with drug-resistant epilepsy without structural alteration might be considered as part of routine medical care and patients receiving combination therapy with valproic acid they should be considered as a subgroup with an increased risk of developing such comorbidity.

Palabras clave

Epilepsia refractaria
 Hipotiroidismo
 Ácido valproico
 Niño

Keywords

Drug resistant epilepsy
 Hypothyroidism
 Valproic acid
 Child

^aServicio de Pediatría Médica, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

^bServicio de Neurología Pediátrica, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

^cServicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

^dDivisión de Investigación, Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

^eUnidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Comunicación con: Juan Carlos Núñez Enríquez
 Teléfono: (55) 5627 6900, extensión 22451
 Correo electrónico: jcarlos_nu@hotmail.com

Introducción

A pesar del avance científico en la terapéutica de los pacientes epilépticos, así como de las reglas fundamentales para el buen tratamiento, diversos estudios reportan que el 30% de los pacientes no responden a los fármacos antiepilépticos (FAE) disponibles en la actualidad; a dicha condición se conoce como epilepsia farmacorresistente,^{1,2,3} la cual afecta aproximadamente a un 20% de los pacientes pediátricos con epilepsia.^{4,5}

El 2009, la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE, por sus siglas en inglés) define la epilepsia farmacorresistente o refractaria como la falla a dos esquemas de FAE tolerados y elegidos adecuadamente (en mono o politerapia) para alcanzar la libertad sostenida de crisis epilépticas. Considerando, además, el término de farmacorresistencia como un concepto dinámico y no estático.^{6,7}

Los FAE inductores clásicos, como la carbamacepina, fenitoína y fenobarbital, pueden tener efectos a largo plazo sobre el estado hormonal que se atribuyen a su efecto inductor enzimático.⁸ Particularmente, se ha mencionado que los fármacos antiepilépticos afectan los niveles de las hormonas tiroideas y causan hipotiroidismo subclínico a través de diferentes mecanismos como el incremento en la función de los sistemas enzimáticos a nivel microsomal hepático, desplazando su unión a la proteína transportadora de tiroglobulina y acelerando su degradación, e incluso interfiriendo con el correcto funcionamiento del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides.^{8,9,10,11} El hipotiroidismo subclínico (HSC) se define como un nivel de hormona estimulante de la tiroides (TSH) por arriba del rango de referencia, con tiroxina libre (T4L) y triyodotironina libre (T3L) normal.^{12,13} Asimismo, se ha documentado que existe acción de las hormonas tiroideas sobre la actividad eléctrica cerebral. Por ejemplo, Gross (1980) en un estudio realizado en ratas, reportó que la deficiencia de hormonas tiroideas a nivel de sistema nervioso central afectaba la transmisión beta adrenérgica o de la adenilato ciclasa acoplada a la misma.¹⁴ Posteriormente, Semm *et al.* (1981), en un estudio realizado en cobayos, reportaron que las células pineales pueden estar sujetas a control de retroalimentación por las hormonas de las glándulas tiroideas y paratiroides;¹⁵ mientras que Giné, en el año 2010, observó que las ratas hipotiroideas son extremadamente sensibles a los efectos proconvulsivos y neurotóxicos de ácido kaínico (AK), ya que incluso presentaron estado epiléptico a dosis de AK tres veces menor que la requerida para alcanzar estado epiléptico en animales de control, y que las ratas hipotiroideas presentaban altos niveles de activación glial y la pérdida neuronal en hipocampo.¹⁶ Por lo cual, es

posible que ante el desarrollo de hipotiroidismo en los pacientes con epilepsia se podría favorecer el descontrol de las crisis convulsivas, sin embargo, esto no ha sido reportado en humanos. Cabe resaltar que actualmente las guías de práctica clínica y recomendaciones de las diferentes sociedades médicas para los pacientes pediátricos con epilepsia bajo tratamiento farmacológico no incluyen como escrutinio rutinario la realización de pruebas de función tiroidea, siendo los pacientes con epilepsia farmacorresistente (quienes reciben más de uno de estos fármacos concurrentemente) puedan tener una mayor frecuencia de hipotiroidismo subclínico y no ser detectados de manera oportuna, pudiendo afectar su pronóstico y calidad de vida. A nuestro entendimiento, hasta el momento no se cuenta con estudios que reporten la frecuencia de hipotiroidismo subclínico en pacientes con epilepsia farmacorresistente. Sin embargo, se ha observado en algunos estudios observacionales que los pacientes que reciben tratamiento crónico con fármacos antiepilépticos desarrollan diferentes grados de hipotiroidismo subclínico.^{8,9,10} Volviéndose interesante, desde el punto de vista clínico y científico, investigar acerca de cuál es la frecuencia de hipotiroidismo subclínico en una subpoblación de pacientes pediátricos mexicanos con epilepsia farmacorresistente.

Material y métodos

Se realizó un estudio transversal, descriptivo, en pacientes con epilepsia farmacorresistente, atendidos en el Servicio de Neurología Pediátrica del Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social durante el periodo comprendido entre 1 de enero al 1 de junio de 2015.

Criterios de inclusión

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

Criterios de exclusión

4. Pacientes con diagnóstico previo al inicio de drogas antiepilépticas de hipotiroidismo y/o hipotiroidismo subclínico y/o que se encuentren recibiendo tratamiento con levotiroxina al momento del tamiz para hipotiroidismo subclínico.

5. Pacientes con enfermedades asociadas a hipotiroidismo o terapia con medicamentos no antiepilépticos que puedan afectar función de tiroides.
6. Antecedentes de asfixia o lesión de sistema nervioso central en la etapa prenatal.

Criterios de eliminación

7. Cuando el padre o tutor solicitó terminar la participación del menor en el estudio.
8. Pacientes en los que no se encontró su expediente clínico.

Descripción del estudio

Previa aprobación del Comité Local de Investigación y de Ética en Investigación de la UMAE, se realizó un estudio transversal de tipo descriptivo en el servicio de Neurología Pediátrica del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, el cual incluyó a los pacientes con epilepsia refractaria sin daño

estructural por estudio de neuroimagen. Se invitó a los padres a participar en el proyecto de investigación de los pacientes con epilepsia refractaria, al aceptar y firmar el consentimiento informado, se obtuvo una muestra de sangre para realizar la cuantificación de hormonas tiroideas y niveles séricos de drogas anti-epilépticas. Los datos de la cuantificación sérica de las hormonas tiroideas y los niveles séricos de fármacos anti-epilépticos fueron capturados en una base de datos realizados con el paquete de Microsoft Office Excel, en donde se incluyeron las características clínicas y los datos demográficos del paciente para posterior análisis de estos. Este estudio fue autorizado por el Comité Local de Investigación del Hospital con el número de registro R-2015-3603-22.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el programa estadístico SPSS versión 21. Se calcularon frecuencias y porcentajes. Debido a que la distribución de las variables cuantitativas se realizó de manera diferente

Cuadro I Características generales de la población en estudio con epilepsia farmacorresistente para variables cualitativas

Variables	<i>n</i>	%
Género		
Masculino	6	30
Femenino	14	70
Tipo de epilepsia		
Epilepsia focal	3	15
Epilepsia focal simple	2	10
Epilepsia focal compleja	1	5
Epilepsia generalizada	17	85
Atónicas	2	10
Espasmos	1	5
Tónico clónica generalizada	1	5
Mioclónicas	3	15
Tónico generalizada	4	20
Ausencias	1	5
Síndromes epilépticos idiopáticos		
Síndrome de Dravet	1	5
Síndrome de West criptogénico	1	5
Síndrome de Doosecriptogénico	1	5
Síndrome de Lennox Gastaut	2	10
Número de fármacos antiepilépticos		
Dos	7	35
Tres	7	35
Cuatro	5	25
Cinco	1	5

a la normal, se determinaron las medianas y rangos mínimo y máximo.

Resultados

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

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

La frecuencia de hipotiroidismo subclínico (HSC) en el presente estudio fue del 25% ($n = 5$), recibiendo la mayoría de ellos politerapia con ácido valproico y siendo el sexo femenino el que se observó más frecuentemente afectado por esta condición (80%; $n = 4$). Dentro del grupo de pacientes con HSC se

observó que todos tenían una edad mayor a 4 años, la mayoría presentaban menos de 10 crisis por día, tres pacientes presentaban crisis convulsivas de tipo generalizadas y dos pacientes de tipo focal (cuadro III). Cabe hacer notar que tres pacientes del grupo de HSC presentaban niveles séricos de valproato dentro de rangos normales (menores de 99.9 mg/dL) y que cuatro pacientes tomaban 3 o más fármacos anti-epilépticos (cuadro III).

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

Discusión

A nuestro entendimiento, el presente estudio representa el primero en describir la prevalencia de hipotiroidismo subclínico (HSC) en pacientes pediátricos mexicanos con epilepsia farmacorresistente sin daño estructural. Nuestra inquietud acerca de explorar cuál es la frecuencia de HSC en dicho subgrupo de pacientes surge a partir de que se ha descrito que el HSC puede presentarse en pacientes que reciben algunos fármacos anti-epilépticos,^{8,9,10} y que es posible que la frecuencia de HSC como una comorbilidad asociada sea mayor en pacientes con epilepsia farmacorresistente, quienes son tratados con diversas combinaciones y número de fármacos anti-epilépticos.

En un estudio de cohorte prospectivo realizado por Berg *et al.* (2006), en donde se incluyeron 613 niños

Cuadro II Número de crisis convulsivas por día/mes, dosis de valproato de magnesio y niveles de hormonas tiroideas de la población en estudio

Variabes	<i>n</i>	Mediana	Mín	Máx
Número crisis convulsivas/día	20	4	0	15
Número crisis convulsivas/mes	20	119	1	450
Dosis valproato de magnesio (mg/kg/día)	16	36.6	20	72
Niveles séricos de valproato de magnesio (mg/dL)	14	92.1	6	162
Niveles TSH (UI/mL)	20	4.87	.87	14.8
Niveles T3 total (ng/mL)	20	1.50	.85	3.91
Niveles T3 libre (pg/mL)	20	3.85	2.36	5.53
Niveles T4 total (ug/dL)	20	7.52	5.16	11.08
Niveles T4 libre (ng/dL)	20	1.19	0.84	1.81

Cuadro III Descripción de las variables de estudio de los pacientes pediátricos con hipotiroidismo subclínico y con epilepsia refractaria atendidos en el Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social

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

con epilepsia, se reportó que la farmacorresistencia en pacientes pediátricos con epilepsia parece desarrollarse tempranamente durante los primeros tres primeros años a partir del diagnóstico en pacientes con epilepsia de tipo generalizado.¹⁷ Siendo la aparición de la epilepsia farmacorresistente más tardíamente en aquellos pacientes con una epilepsia focal. La mayoría de nuestros pacientes desarrollaron epilepsia farmacorresistente de manera temprana (mediana de 7.5 meses) y tenían una epilepsia de tipo generalizada, siendo esto concordante con lo reportado en otros estudios.¹⁷

Por otra parte, existen síndromes epilépticos catastróficos en pacientes pediátricos. En nuestro estudio, dos pacientes tenían síndrome de Lennox-Gastaut, un paciente con síndrome de Dravet, uno con síndrome de West y un paciente, síndrome de Doose. En una publicación reciente se reportó que el síndrome de Lennox-Gastaut, West y el síndrome de Dravet se

asocian a una baja probabilidad de lograr un adecuado control de crisis convulsivas a largo plazo, así como de remisión de la epilepsia y, por lo tanto, tienen un riesgo mayor de desarrollar una epilepsia farmacorresistente, a excepción de los pacientes con epilepsia atónica mioclónica de Doose, quienes son considerados por tener una probabilidad alta de remisión de las crisis convulsivas.¹⁸

La frecuencia de hipotiroidismo subclínico en nuestra muestra fue del 25% y el sexo femenino fue el más afectado. De acuerdo con la literatura revisada, el sexo parece no influir como factor de riesgo para dicha comorbilidad en los pacientes con epilepsia.¹⁰ Notablemente, un total de 4 pacientes que desarrollaron hipotiroidismo subclínico estaban siendo tratados con politerapia, que incluía ácido valproico el cuál se ha reportado como un factor de riesgo para el desarrollo de hipotiroidismo subclínico en pacientes con epilepsia sin farmacorresistencia^{7,8,9,11} a través

Cuadro IV Niveles séricos de hormonas tiroideas en pacientes pediátricos con epilepsia farmacorresistente a quienes se detectó hipotiroidismo subclínico

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

de un mecanismo no bien establecido.^{8,9} Incluso, se ha referido que la duración del tratamiento con este fármaco, y no los niveles séricos elevados, se asocia con un mayor riesgo de presentar HSC. En nuestra investigación, de carácter retrospectivo de revisión de expedientes, no fue posible obtener la información acerca del momento exacto en el cual los pacientes iniciaron el tratamiento con dicho medicamento, siendo esto una limitante importante que podría ser subsanada mediante la realización de estudios prospectivos en donde se pueda controlar de una manera más adecuada la obtención de la información. Finalmente, consideramos importante mencionar que en la muestra estudiada pudimos detectar al menos un caso con hipotiroidismo subclínico desde un tiempo tan temprano como 6 meses posteriores al diagnóstico de epilepsia farmacorresistente. Lo cual deja ver que sería interesante investigar a partir de qué momento en realidad un paciente con epilepsia farmacorresistente desarrolla hipotiroidismo subclínico, con la finalidad de instaurar un seguimiento y/o tratamiento oportuno para estos pacientes. No existen recomendaciones respecto al seguimiento de hipotiroidismo subclínico en pacientes con epilepsia farmacorresistente, pero sí en hipotiroidismo subclínico en población pediátrica,^{19,20} siendo los lineamientos a seguir en esta subpoblación de pacientes.

Conclusiones

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

Agradecimientos

Agradecemos al personal del Servicio de Neurología Pediátrica del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social por el apoyo para la realización del presente trabajo.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE et al. ILAE oficial report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-82.
2. Rubio DF, Reséndiz AJC, Sentíes MH, Alonso VM, Salgado LP, Ramos PJ. *Epilepsia*. Programa prioritario de epilepsia. Sector Salud; 2007.
3. Reséndiz JC, Aguirre E. *Epilepsia*, magnesio y valproato. *Revista Mexicana de Neurociencia*. 2008;9(3):206-214.
4. Urrestarazu E, Viteri C. Optimización del tratamiento antiepiléptico. *Revista del Grupo de Epilepsia de la SEN*. 2009;5:14-23.
5. Berg AT, Testa FM, Levy SR. Complete remission in non syndromic childhood onset epilepsy. *Ann Neurol*. 2011;70:566-573.
6. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg A, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G et al. Special report. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51:1069-77.
7. Castro-Gago M, Novo-Rodríguez MI, Gómez-Lado C, Rodríguez-García J, Rodríguez-Segade S, Eirís-Puñal J. Evolution of subclinical hypothyroidism in children treated with antiepileptic drugs. *Pediatr Neurol*. 2007;37(6):426-30.

8. Yılmaz U, Yılmaz TS, Akıncı G, Korkmaz HA, Tekgül H. The effect of antiepileptic drugs on thyroid function in children. *Seizure*. 2014;23(1):29-35.
9. Eiris-Puñal J, Del Río-Garma M, Del Río-Garma MC, Lojo-Rocamonde S, Novo-Rodríguez I, Castro-Gago M. Long-term treatment of children with epilepsy with valproate or carbamazepine may cause subclinical hypothyroidism. *Epilepsia*. 1999;40(12):1761-6.
10. Mikati MA, Tarabay H, Khalil A, Rahi AC, El Banna D, Najjar S. Risk factors for development of subclinical hypothyroidism during valproic acid therapy. *J Pediatr*. 2007;151(2):178-81.
11. Kim SH, Chung HR, Kim SH, Kim H, Lim BC, Chae JH *et al.* Subclinical hypothyroidism during valproic acid therapy in children and adolescents with epilepsy. *Neuropediatrics*. 2012;43(3):135-9.
12. Catli G, Abaci A, Büyükgebiz A, Bober E. Subclinical hypothyroidism in childhood and adolescence. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2014;27(11-12):1049-57.
13. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, Franklyn JA *et al.* Subclinical thyroid disease: Scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA*. 2004;291(2):228-38.
14. Gross G, Brodde OE, Schümann HJ. Effects of thyroid hormone deficiency on pre and post-synaptic noradrenergic mechanisms in the rat cerebral cortex. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1980;244(2):219-30.
15. Semm P, Demaine C, Vollrath L. Electrical responses of pineal cells to thyroid hormones and parathormone. A microelectrophoretic study. *Neuroendocrinology*. 1981;33(4):212-7.
16. Giné E, Morales-García JA, Pérez-Castillo A, Santos A. Developmental hypothyroidism increases the expression of kainate receptors in the hippocampus and the sensitivity to kainic acid-induced seizures in the rat. *Endocrinology*. 2010;151(7):3267-76.
17. Berg AT, Vickrey BG, Testa FM, Levy SR, Shinnar S, DiMario F, Smith S. How long does it take for epilepsy to become intractable? A prospective investigation. *Ann Neurol*. 2006;60(1):73-9.
18. Stroink H, Brouwer OF, Arts WF, Geerts AT, Peters AC, van Dorselaar AC. The first unprovoked, untreated seizure in childhood: A hospital based study of the accuracy of the diagnosis, rate of recurrence, and long term outcome after recurrence. Dutch study of epilepsy in childhood. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;64:595-600.
19. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev*. 2008;29(1):76-131.
20. Malecka-Tendera: Natural history of subclinical hypothyroidism in children and adolescents. *Thyroid Research*. 2013;6(Suppl 2):A41.

Anexo 1 Valores de referencia para niveles de hormonas tiroideas utilizados en el laboratorio del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social

Hormonas tiroideas	Valores de Referencia / Unidades	
Hormona estimulante de la tiroides (TSH)	Recién nacidos	0.70 - 15 uU/mL
	6 días a 3 meses	0.72 - 11 uU/mL
	4 a 12 meses	0.73 - 8.35 uU/mL
	1 a 6 años	0.70 - 5.97 uU/mL
	7 a 11 años	0.60 - 4.84 uU/mL
	12 a 20 años	0.51 - 4.30 uU/mL
	Adultos	0.27 - 4.20 uU/mL
Triyodotironina total (T3 total)	Recién nacidos	0.73 - 2.88 ng/mL
	6 días a 3 meses	0.80 - 2.75 ng/mL
	4 a 12 meses	0.86 - 2.65 ng/mL
	1 a 6 años	0.92 - 2.48 ng/mL
	7 a 11 años	0.93 - 2.18 ng/mL
	12 a 20 años	0.91 - 2.18 ng/mL
	Adultos	0.80 - 2.0 ng/mL
Triyodotironina libre (T3 libre)	Recién nacidos	Recién nacidos
	6 días a 3 meses	1.95 - 6.04 pg/mL
	4 a 12 meses	0.86 - 2.65 pg/mL
	1 a 6 años	2.41 - 5.50 pg /mL
	7 a 11 años	2.53 - 5.22 pg/mL
	12 a 20 años	2.56 - 5.01 pg/mL
	Adultos	2.04 - 4.4 pg/mL
Tiroxina total (T4 total)	Recién nacidos	5.04 - 18.5 ug/dL
	6 días a 3 meses	5.41 - 17.0 ug/dL
	4 a 12 meses	5.67 - 16.0 ug/dL
	1 a 6 años	5.95 - 14.7 ug/dL
	7 a 11 años	5.99 - 13.8 ug/dL
	12 a 20 años	5.91 - 13.2 ug/dL
	Adultos	5.1 - 14.1 ug/dL
Tiroxina libre (T4 libre)	Recién nacidos	0.86 - 2.49 ng/dL
	6 días a 3 meses	0.89 - 2.20 ng/dL
	4 a 12 meses	0.92 - 1.99 ng/dL
	1 a 6 años	0.96 - 1.77 ng/dL
	7 a 11 años	0.97 - 1.67 ng/dL
	12 a 20 años	0.98 - 1.63 ng/dL