

Alteraciones del desarrollo físico y sexual en varones prepúberes y púberes con epilepsia, Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín, Colombia, 2005-2006.

José Antonio Vargas Soler¹, Jaime Carrizosa Moog², Juan Manuel Alfaro Velásquez³, Vital Balthazar González³, José William Cornejo Ochoa⁴, Ana María Cadavid⁵, María Cristina Jaramillo⁵

Resumen

Antecedentes: se han descrito diversas alteraciones endocrinas y de la salud sexual en adultos y en mujeres púberes con epilepsia. En varones púberes hay pocos estudios al respecto, ninguno de ellos en Colombia.

Objetivos: establecer la frecuencia de alteraciones del desarrollo físico y sexual de varones prepúberes y púberes con epilepsia y explorar su asociación con el uso de fármacos antiepilépticos y con las características clínicas, electroencefalográficas e imaginológicas de la enfermedad.

Métodos: se evaluaron 29 varones epilépticos entre 8 y 18 años, que no estaban recibiendo esteroides, ni tenían retardo mental moderado o grave, parálisis cerebral o trastornos endocrinos. Se obtuvieron los datos en una entrevista estructurada a los padres, en los registros médicos y evaluando la maduración física y sexual (antropometría, Tanner, longitud del pene y volumen testicular).

Resultados: el 6,9% de los pacientes presentaban alteración del desarrollo sexual y el 31%, alteración del desarrollo físico: sobrepeso 20,7%, obesidad 6,9% y talla baja 13,8%. Los pacientes tratados con ácido valproico tenían tasas más altas de sobrepeso (50% frente a 5,3%, $p = 0,01$) y menor volumen testicular (3,25 frente a 5,5 mL, $p = 0,08$) que quienes no tomaban

¹ Residente de tercer año de Pediatría y Puericultura, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

² Neurólogo Infantil, Hospital Universitario San Vicente de Paúl; docente del Departamento de Pediatría y Puericultura, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

³ Pediatra Endocrinólogo, docente del Departamento de Pediatría y Puericultura, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

⁴ Neurólogo Clínico y Epidemiólogo; docente del Departamento de Pediatría y Puericultura, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

⁵ Estudiantes de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

contacto: carrizosa@une.net.co

Recibido: noviembre 27 de 2007

Aceptado: mayo 14 de 2008

este medicamento. Los pacientes con talla baja habían tenido una duración mayor de la epilepsia comparados con los de talla normal (9,75 frente a 4,0 años, $p = 0,02$).

Conclusión: los varones prepúberes y púberes con epilepsia presentan tasas altas de sobrepeso y obesidad asociadas con la administración de ácido valproico, y de talla baja asociada con una mayor duración de la enfermedad; estos trastornos se deben controlar durante el tratamiento.

Palabras clave

Desarrollo sexual, Desarrollo físico, Drogas antiepilépticas, Epilepsia

Summary

Disorders of physical and sexual development in prepubertal and pubertal males with epilepsy, at Hospital Universitario San Vicente de Paul Medellin 2005-2006

Background: Diverse endocrine and sexual alterations have been described in adults and pubertal women with epilepsy. There are few studies of these disorders in pubertal males, none of them in Colombia.

Objectives: To establish the frequency of alterations of physical and sexual development in prepubertal and pubertal males with epilepsy and to explore its association with the use of antiepileptic drugs and with the clinical, electroencephalographic and imaginological features of the disease.

Methods: Twenty-nine epileptic males between 8 and 18 years of age were evaluated. They were not receiving steroids, and none of them had either moderate or severe mental retardation, cerebral palsy or endocrine dysfunctions. Data were obtained from a structured interview with their parents, from the medical registrations and by evaluating the physical and sexual maturation (anthropometric measures, Tanner, penile length and testicular volume).

Results: There were alterations of the sexual development in 6.9% of the patients, and of the physical development in 31%, namely: overweight in 20.7%, obesity in 6.9% and short stature in 13.8%. Those taking valproate had higher rates of overweight (50% vs 5.3%, $p = 0.01$), and lower testicular volume (3.25 vs 5.5 mL, $p = 0.08$) in comparison with the ones that did not use it. Patients with short stature had had longer duration of the epilepsy as compared to those with normal stature (9.75 vs 4.0 years, $p = 0.02$).

Conclusion: Prepubertal and pubertal males with epilepsy presented high rates of overweight and obesity associated with the use of valproate, and of short stature associated with longer duration of their illness; such alterations should be controlled during treatment.

Key words

Antiepileptic drugs, Epilepsy, Physical development, Sexual development

INTRODUCCIÓN

La epilepsia, definida como la presencia de dos o más convulsiones no provocadas en los últimos dos años, es una enfermedad relativamente frecuente en niños y adolescentes con una prevalencia del 1%.¹ En Colombia la prevalencia global ajustada para la edad es de 10,8/1.000 habitantes con tasas aún mayores en la región noroccidental del país donde alcanza 24,1/1.000 habitantes.²

Los trastornos endocrinos reproductivos son más frecuentes en pacientes con epilepsia que en la población general.³ Si bien esos efectos se pueden atribuir a la propia enfermedad, especialmente a la epilepsia focal del lóbulo temporal,^{4,5} las drogas antiepilépticas también tienen variados efectos sobre la función endocrina.⁶⁻⁹ En mujeres con epilepsia se ha encontrado que es alta la frecuencia de hiperandrogenismo,^{8,10-13} trastornos menstruales con falla

ovulatoria,^{10,14} ovarios poliquísticos y síndrome de ovarios poliquísticos (SOP)^{8,10,13,15} e hiperinsulinemia,^{15,16} los cuales se han descrito particularmente en asociación con el ácido valproico, y son más comunes en las mujeres que ganan peso durante el tratamiento.^{7,8,17}

En mujeres púberes se han observado hiperandrogenismo,^{18,19} ovarios poliquísticos y SOP relacionados con el uso de ácido valproico, los cuales persisten hasta la vida adulta si continúan el medicamento pero desaparecen al discontinuarlo.¹⁹ En contraste con las mujeres adultas, en adolescentes estos efectos no se han relacionado con hiperinsulinemia, aunque las jóvenes pospuberales que consumían este medicamento eran más obesas que los controles, y la frecuencia de ganancia de peso e hiperandrogenismo tendía a incrementarse durante la maduración puberal.^{18,20} Sin embargo, ningún medicamento antiepiléptico pareció afectar el crecimiento lineal o la maduración sexual en niñas con epilepsia.²⁰

La carbamazepina está asociada con alteraciones de la concentración sérica de esteroides sexuales, hormonas tiroideas, globulina fijadora de hormonas sexuales (*sexual hormones binding globulin, SHBG*) y proteína 3 ligadora del factor de crecimiento similar a la insulina,^{12,21,22} lo cual se debe, al parecer, a inducción de enzimas hepáticas.²³ Estos cambios pueden tener como resultado hiposexualidad y trastornos menstruales en mujeres con epilepsia.^{21,22}

Los trastornos reproductivos endocrinos y la disfunción sexual son más comunes en hombres con epilepsia que en la población general.^{6,24} En hombres adultos se han reportado disminución de la fertilidad²⁵ y casos de infertilidad relacionados con el uso de ácido valproico.²⁶ Estos efectos pueden estar relacionados con alteraciones en la morfología, motilidad y concentración de los espermatozoides, y con el volumen testicular reducido que se encuentran en hombres con epilepsia generalizada tratados con diferentes medicamentos antiepilépticos, particularmente ácido valproico.²⁷ Si bien es cierto que la epilepsia por sí sola (especialmente la del lóbulo

temporal) puede afectar directamente la función testicular por disminución de la testosterona libre y de la relación testosterona/hormona luteinizante (T/LH), la carbamazepina incrementa estos efectos negativos.²⁸

Con respecto a los trastornos de índole sexual, se han descrito disfunción eréctil, disfunción orgásmica, pérdida del deseo sexual e insatisfacción con la vida sexual en 18-24% de los pacientes, principalmente en aquellos con epilepsia del lóbulo temporal, sobre todo si toman drogas inductoras enzimáticas como carbamazepina y fenitoína. Estos trastornos están asociados con SHBG elevada e índices androgénicos libres bajos.²⁹⁻³¹

Desde el punto de vista hormonal la mayoría de los estudios encuentran hiperandrogenismo con obesidad asociado con el empleo de ácido valproico, además de incremento de la SHBG y disminución de la testosterona libre o bioactiva, efectos que no parecen ocurrir con la oxcarbazepina²⁹ y que son menos frecuentes y de aparición más tardía con la lamotrigina.³⁰ Otro trabajo encontró elevación del péptido C y la insulina, hiperandrogenismo a expensas del sulfato de dihidroepiandrosterona (DHEAS), disminución de las hormonas folículo-estimulante (FSH) y luteinizante (LH) y de la relación carnitina libre/carnitina total, relacionados con ácido valproico. Esto último podría explicar las alteraciones de la motilidad espermática.³²

Por otra parte, en varones púberes son pocos los estudios que hayan evaluado los efectos de la enfermedad y los medicamentos antiepilépticos en el desarrollo sexual.³³⁻³⁵ Uno de ellos encontró hiperandrogenismo a expensas de la androstenediona en todos los estados de la pubertad, pero más notorio en prepúberes, asociado con ácido valproico, y niveles disminuidos de DHEAS y elevados de SHBG en pacientes púberes que tomaban carbamazepina. Sin embargo, en ese estudio no se hallaron diferencias en el tamaño testicular.³⁵ Por su parte, otro trabajo informó que los varones mayores de 16 años que tomaban medicamentos antiepilépticos tenían la

estatura significativamente más corta y una pubarquia retardada comparados con los controles de la misma edad. En todos los subgrupos etarios el volumen testicular y la longitud del pene fueron menores en quienes tomaban antiepilépticos, lo que estuvo asociado con aumento de la testosterona total, pero disminución de la testosterona libre, incremento del estradiol y más bajo nivel T/LH.³⁴ Otro trabajo en niños y niñas tratados con ácido valproico no encontró hiperandrogenismo, ni diferencias en el tamaño testicular en los niños, mientras que las niñas tuvieron hiperandrogenismo sin repercusión clínica.³⁵

Dadas las inconsistencias en cuanto a los efectos clínicos de las alteraciones hormonales encontradas y puesto que en Medellín no existen trabajos al respecto, nos propusimos realizar un estudio de corte transversal con el fin de establecer la frecuencia de las alteraciones en el desarrollo físico y sexual de varones prepúberes y púberes con epilepsia, y explorar su asociación con los diversos fármacos antiepilépticos y las características clínicas y paraclínicas de la epilepsia.

Materiales y métodos

Se diseñó un estudio observacional de corte transversal, descriptivo, en varones prepúberes y púberes entre 8 y 18 años con diagnóstico de epilepsia, atendidos en el servicio de Neurología infantil del Hospital Universitario San Vicente de Paúl (HUSVP) de Medellín, Colombia, entre julio de 2005 y diciembre de 2006, que estuvieran o no recibiendo medicamentos antiepilépticos en el momento de la evaluación. Se excluyeron quienes no deseaban participar en el estudio, recibían esteroides, tenían retardo mental moderado o grave, parálisis cerebral, daño cerebral, diagnóstico de hipotiroidismo, hipertiroidismo, diabetes u otro trastorno endocrino. El estudio fue aprobado por los comités de ética de la Universidad de Antioquia y el HUSVP y cumplió con lo dispuesto en la resolución n.º 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia y la Declaración de Helsinki (Revisión de octubre de 1996).

Los sujetos que cumplían los criterios de inclusión se contactaron telefónicamente para invitarlos a participar en la investigación. Previa aprobación y firma del consentimiento informado escrito por parte de los representantes legales, se diligenció un cuestionario de variables sociodemográficas, clínicas, electroencefalográficas, imaginológicas y farmacológicas, y se efectuó una evaluación estructurada antropométrica y de maduración sexual. La epilepsia y sus crisis se clasificaron de acuerdo con la propuesta de la Liga Internacional contra la Epilepsia.^{36,37} Para la caracterización de los aspectos clínicos de la enfermedad y su tratamiento se revisó la historia clínica del paciente. La evaluación del desarrollo físico y sexual estuvo a cargo de dos de los investigadores endocrinólogos (JMA y VBG). El peso se midió en una balanza de pie (Detecto® Scale Inc.) con precisión de 250 gramos. La talla se midió con un estadiómetro milimetrado fijo a la pared (Acustat™ Genetech®). Se determinó el índice de masa corporal (IMC) como el peso (kg) sobre el cuadrado de la talla (metros) mediante el *software* STAT Growth-BP™ versión 2.52. Se definieron el sobrepeso como un IMC por encima del percentil 85, y la obesidad como un IMC por encima del percentil 95,³⁸ utilizando las gráficas de los Centros para el Control y Prevención de la Enfermedad (CDC), de Estados Unidos, del año 2000.³⁹ Se consideró talla baja la que estaba por debajo del percentil 3 o 2,5 desviaciones estándar (DE) con respecto a la curva de crecimiento.⁴⁰ Se definió la alteración del desarrollo físico como tener sobrepeso u obesidad o talla baja. Para evaluar la maduración sexual se utilizaron las gráficas de Tanner del desarrollo genital y el vello pubiano.⁴¹ La longitud del pene se midió en estado flácido y máximo estiramiento, sobre la superficie dorsal, desde la unión con el pubis hasta la punta del glande, con una regla rígida milimetrada; la circunferencia se tomó en la parte media, con una cinta métrica milimetrada. Para determinar anomalías en el tamaño del pene, se lo comparó con los valores de la población normal.⁴² El volumen testicular se evaluó con un orquidómetro de Prader y se lo comparó con curvas existentes para la población normal.^{43,44} Se

definió la alteración del desarrollo sexual como la presencia de una etapa Tanner 2 o superior a una edad mayor de 2 DE del promedio, o una longitud del pene o un volumen testicular menor de 2 DE del promedio para una determinada edad.

Los resultados de cada evaluación se digitaron en una base de datos en Microsoft Excel. Para el análisis se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 8.0. En la descripción de las características de la muestra evaluada, las variables de tipo cuantitativo se expresan en promedios y DE, mientras que las cualitativas se consignan como porcentajes. Las variables cuantitativas con datos dispersos se expresan como la mediana con sus respectivos percentiles (P) 5 y 95. En el análisis exploratorio para buscar algún tipo de asociación se utilizaron la chi al cuadrado y la prueba exacta de Fisher para comparar variables cualitativas. En el caso de las variables cuantitativas, se hizo una prueba gráfica de normalidad y si resultaba asimétrica, se utilizaba la prueba U de Mann Whitney. Se utilizó un nivel de significancia de 0,05.

RESULTADOS

En la base datos de la consulta externa de Neurología infantil se detectaron 68 candidatos a participar en el estudio entre julio de 2005 y diciembre de 2006. A 21 de ellos no fue posible localizarlos, seis no se pudieron evaluar por razones geográficas, tres aceptaron participar pero no asistieron a la evaluación, uno no aceptó participar y ocho se excluyeron por presentar retardo mental moderado o grave, parálisis cerebral o mielomeningocele; finalmente quedaron 29 pacientes.

La edad promedio fue $12,1 \pm 2,62$ años. El 79,3% residían en Medellín y su área metropolitana (Bello, Itagüí, Sabaneta). En cuanto a la seguridad social, el 48,3% eran beneficiarios del régimen contributivo. El 62% pertenecían a familias de estratos socioeconómicos bajos (1 y 2) y el 69% se encontraban cursando algún grado de educación básica primaria (Tabla n.º 1).

Tabla n.º 1. Características sociodemográficas de 29 varones prepúberes y púberes con epilepsia en el HUSVP, Medellín, 2005-2006.

Variable		Número	%
Municipio	Medellín	19	65,5
	Área Metropolitana	4	13,8
	Otros	6	20,7
Zona	Rural	6	20,7
	Urbana	23	79,3
Seguridad social	Contributivo	14	48,3
	Subsidiado	7	24,1
	Vinculado	6	20,7
	Ninguna	2	6,9
Estrato socioeconómico	1	5	17,2
	2	13	44,8
	3	6	20,7
	4	4	13,8
	5	1	3,4
	6	0	0,0
Escolaridad	Primaria	20	69,0
	Secundaria	9	31,0

Con respecto al tipo de crisis, 19 niños (66,5%) las presentaban parciales. De las crisis generalizadas las más frecuentes fueron las tónico-clónicas (TCG) (27,6%), seguidas por las ausencias (20,7%). Se clasificó la epilepsia como criptogénica en 14 niños (48,2%), idiopática en 8 (27,6%) y sintomática en 7 (24,1%). Todos los niños tenían por lo menos un electroencefalograma (EEG), el cual fue anormal en 18 (62,1%) y tuvo hallazgos de focalización en 10 de los casos (34,5%). Los estudios imaginológicos cerebrales (tomografía computarizada o imágenes de resonancia magnética) estuvieron disponibles en 25 niños, de los cuales solo 6 (24%) presentaban algún hallazgo anormal: secuelas de hemorragia intraparenquimatosa (1), leucomalacia periventricular (1), quiste aracnoideo y atrofia corticosubcortical bilateral (1), secuelas de evento hipóxico-isquémico (1), encefalomalacia (2). De los 4 niños que no tenían imágenes disponibles, 2 tenían crisis de ausencias (Tabla n.º 2). El promedio de duración de la epilepsia había sido

5,39 ± 3,88 años, mientras que la mediana del tiempo sin crisis era de 9 meses, P₅ (0,0); P₉₅ (72,0).

Tabla n.º 2. Características clínicas, electroencefalográficas e imaginológicas de 29 varones prepúberes y púberes con epilepsia en el HUSVP, Medellín 2005-2006.

Variable		Número	%
Tipo de crisis*	Parciales	13	44,8
	Parciales que se generalizan	6	20,7
	Ausencias	6	20,7
	TCCG	8	27,6
	Mioclónicas generalizadas	1	3,4
	Otras	1	3,4
Tipo de epilepsia	Idiopática	8	27,6
	Sintomática	7	24,1
	Criptogénica	14	48,3
EEG	Anormal	18	62,1
	Focalización	10	34,5
Imágenes	Anormales	6/25	24,0

*Algunos niños presentaban varios tipos de crisis

La terapia anticonvulsivante más utilizada (Tabla n.º 3) fue el ácido valproico en 10 (34,5%) de los niños. Cuatro niños (13,8%) estaban controlados sin medicación en el momento de recolectar los datos por haber logrado control de las crisis durante más de 2 años. La duración del tratamiento actual osciló entre 15 y 26 meses, y las dosis promedio estuvieron dentro de los rangos terapéuticos usuales para los distintos fármacos. Raramente se usaron los medicamentos de segunda línea: lamotrigina (1), topiramato (1), gabapentina (1), clonacepam (1) y diacepam (1). En 18 pacientes se empleó monoterapia y los 11 restantes recibieron dos o más medicamentos

Cinco pacientes (17,2%) tenían antecedentes familiares de obesidad en primer grado, 4 (13,8%) de diabetes mellitus, 3 (10,3%) de talla baja, 2 (6,9%) de hipotiroidismo y uno de pubertad retardada.

A la exploración endocrinológica se encontró que ocho (27,6%) pacientes presentaban acné; nueve (31%) estaban impúberes (Tanner genital 1), 14 (48,3%) estaban en la pubertad (Tanner genital 2, 3 ó 4) y 6 (20,7%)

ya habían completado el desarrollo puberal (Tanner genital 5) (Tabla n.º 4). La mediana de la longitud del pene fue 5,5 cm, P₅ (4,0); P₉₅ (14,0) y la del volumen testicular, 5 mL, P₅ (2,0); P₉₅ (23,7). Dos niños tenían la longitud del pene por debajo de 2 DE para la edad, lo que podría sugerir una alteración del desarrollo sexual; ninguno presentaba pubertad retardada.

Tabla n.º 3. Terapia actual de 29 varones prepúberes y púberes con epilepsia en el HUSVP, Medellín, 2005-2006.*

Medicamento	Número	%	T (DE) meses	Dosis (DE) mg/kg/día
Ácido valproico	10	34,5	16,5* (1,8-108) [§]	28,41 (18,40)
Carbamazepina	8	27,6	25,31 (14,83)	14,98 (4,51)
Fenobarbital	5	17,2	15* (0,86-92) [§]	3,47 (1,51)
Fenitoína	3	10,3	21,33 (13,05)	4,90 (2,72)

DE = Desviación estándar, * Mediana, [§] Percentil 5 - 95, T = tiempo

* Algunos niños recibían varios medicamentos y cuatro de ellos no recibían ninguno

El peso promedio fue 41,38 ± 11,56 kg; la talla media, 148,13 ± 12,98 cm y el IMC promedio, de 18,46 ± 2,53 kg/m². Seis niños (20,7%) presentaban sobrepeso, 2 (6,9%) obesidad y 4 (13,8%) talla baja. De acuerdo con lo anterior se encontró alteración del desarrollo físico en 9 (31%) de los casos.

Al explorar la asociación entre el sobrepeso y la administración de ácido valproico, se encontró que los niños que tomaban este medicamento antiepiléptico tenían tasas significativamente más altas de sobrepeso comparados con quienes no lo tomaban (50% frente a 5,3%, p = 0,011; OR 18,0 (IC 95%: 1,69-191)). Sin embargo, no se encontró asociación estadística con la dosis promedio ni con el tiempo promedio de administración (p = 0,25 y 0,92 respectivamente, U Mann Whitney). Los pacientes tratados con ácido valproico tenían volúmenes testiculares menores que quienes no lo tomaban (mediana de 3,25 frente a 5,5 mL), pero la diferencia no fue estadísticamente significativa (p = 0,081, U Mann Whitney). Tampoco se encontraron diferencias en la longitud del pene

entre los que tomaban y los que no tomaban ácido valproico (mediana 5,5 frente a 6,0 cm, $p = 0,298$ U. Mann Whitney).

Tabla n.º 4. Edad, tamaño peniano y volumen testicular según Tanner de 29 varones prepúberes y púberes con epilepsia en el HUSVP, Medellín, 2005-2006

	Etapa	Número	%	Edad (DE) en años	Longitud del pene (DE) en cm	Volumen testicular (DE) en mL
Tanner genital	G1	9	31,0	10,78 (1,48)	5,00 (0,50)	2,44 (0,41)
	G2	7	24,1	10,00 (1,83)	5,07 (0,84)	4,29 (0,85)
	G3	5	17,2	13,00 (1,23)	6,70 (1,40)	8,90 (2,51)
	G4	2	6,9	14,00 (1,41)	9,50 (1,41)	20,00 (3,54)
	G5	6	20,7	15,17 (2,56)	10,58 (3,34)	20,63 (2,93)
	Total	29	100,0	12,10 (2,62)	6,78 (2,82)	8,97 (7,75)
Tanner vello púbico	P1	15	51,7	10,73 (1,75)	5,17 (0,82)	3,55 (1,88)
	P2	6	20,7	11,50 (1,87)	5,67 (0,68)	8,96 (7,09)
	P3	1	3,4	14,00 (0,00)	9,00 (0,00)	12,00 (0,00)
	P4	5	17,2	15,20 (1,92)	11,30 (3,09)	18,75 (1,77)
	P5	2	6,9	15,50 (3,54)	9,75 (1,06)	23,75 (1,77)
	Total	29	100,0	12,10 (2,62)	6,78 (2,82)	8,97 (7,75)

La duración de la epilepsia había sido significativamente mayor ($p = 0,023$, U Mann Whitney) en los pacientes con talla baja que en aquellos con talla normal (mediana de 9,75 años frente a 4,0 años). No se encontró ninguna asociación entre la talla baja y el hecho de tomar ácido valproico, ni carbamazepina, ni con el tipo de epilepsia.

Discusión

La edad promedio para cada una de las etapas del Tanner genital y púbico fue ligeramente inferior a la encontrada en una población de niños normales en Cali, Colombia,⁴⁵ y no se presentó ningún caso de pubertad retardada, a diferencia de lo que reportaron El-Khayat y colaboradores, quienes encontraron pubarquia retardada en niños mayores de 16 años que consumían medicamentos antiepilépticos.³⁴

La prevalencia de sobrepeso (IMC > p 85) de 20,7% y de obesidad (IMC > p 95) de 6,9% fue ligeramente superior a la encontrada recientemente en una po-

blación escolar de Sabaneta, Colombia, de 17,7% y 5,9%, respectivamente.⁴⁶ Las frecuencias de estas dos condiciones en nuestro estudio pueden ser reflejo de las descritas en la comunidad; sin embargo, se resalta que el 50% de los pacientes en tratamiento con ácido valproico presentaban sobrepeso.

La asociación entre tratamiento con ácido valproico y sobrepeso encontrada en este estudio ha sido bien documentada en mujeres^{7,8} y varones adultos junto con hiperandrogenismo.²⁹ En estudios de niños mayores y adolescentes con epilepsia tratados con ácido valproico se ha encontrado que 58% presentan ganancia de peso y 14% tienen sobrepeso u obesidad.⁴⁷ Este efecto aparece desde la décima semana de tratamiento, pero no se ha encontrado relación con la dosis, los niveles terapéuticos, el tiempo de tratamiento, la edad, el sexo, el peso previo ni el tipo de convulsiones.^{17,47} En niñas púberes también se encontró ganancia de peso después de iniciar el tratamiento con ácido valproico comparadas con controles (peso relativo de 109,8% frente a 100,6%);²⁰ sin embargo, en este último trabajo se definió la obesidad como un peso relativo mayor del 120% y se utilizaron tablas de crecimiento finlandesas lo que dificulta las comparaciones. Balaguer y colaboradores,³⁵ también describieron mayor prevalencia de obesidad en niños tratados con ácido valproico comparados con controles sanos (26,6% frente a 10%), aunque no encontraron diferencias en los IMC. Al igual que en nuestro estudio, no informaron asociación entre el peso o el IMC y la dosis y duración del tratamiento.

No están claros los mecanismos por los cuales el ácido valproico genera sobrepeso y obesidad. Se ha propuesto que hay una disminución del nivel de carnitina con el subsecuente trastorno de la utilización de los ácidos grasos por la beta oxidación, pero esta hipótesis no ha sido confirmada en estudios clínicos.⁴⁸ De otro lado, se han documentado hiperinsulinemia y relación elevada glucemia/insulinemia en ayunas en niños^{48,49} y adultos,^{50,51} que podrían explicarse por estímulo directo de la secreción de

insulina en las células beta pancreáticas. Sin embargo, la evidencia apunta más a una disminución del metabolismo hepático de la insulina inducida por el ácido valproico.⁵¹ Este efecto se observa en personas que inician dicho medicamento a edades tempranas lo cual indica que la hiperinsulinemia precede a la obesidad y no al contrario.^{51,52} También se ha observado aumento de los niveles de leptina, cortisol y neuropéptido Y asociado a la ganancia de peso. Estas sustancias regulan el peso corporal, el gasto energético y el apetito.⁴⁹

Aunque no fue estadísticamente significativa hubo una tendencia en los niños con epilepsia tratados con ácido valproico a tener un volumen testicular menor como lo reportaron Isojärvi y colaboradores²⁷ en varones adultos y El-Khayat y colaboradores en niños prepúberes y púberes,³⁴ pero este hallazgo no pudo ser demostrado en el trabajo de Mikkonen y colaboradores,³³ quienes evaluaron el tamaño testicular por ecografía en niños púberes. Igualmente hubo una tendencia en los niños que reciben ácido valproico a tener el pene más corto, sin alcanzar significancia estadística, hallazgo que fue reportado por El-Khayat y colaboradores.³⁴

La alteración de la talla (13,8% de talla baja en este estudio) y su asociación con la duración de la epilepsia es compatible con los hallazgos de El-Khayat y colaboradores³³ y Novak y colaboradores,⁵⁴ quienes encontraron tallas significativamente más bajas en niñas con epilepsia que en los controles, inversamente correlacionadas con la duración de la enfermedad. De igual forma, El-Khayat y colaboradores³⁴ en otro trabajo encontraron tallas significativamente más bajas en niños mayores de 16 años, aunque no especificaron si estaban en el rango de talla baja. Por su parte, Rättyä y colaboradores,²⁰ en su trabajo en niñas con epilepsia no encontraron afectación del crecimiento lineal. Parece que la enfermedad influye negativamente en el crecimiento pero no hay informes de alteración en la hormona de crecimiento.

Reconocemos las debilidades del estudio como son: el ser descriptivo, la ausencia de controles sanos, el

reducido número de pacientes y el no haber hecho mediciones hormonales por falta de financiación. Sin embargo, el análisis exploratorio realizado está de acuerdo con datos reportados en la literatura. Por lo tanto, es fundamental continuar la línea de investigación con un mayor número de pacientes de distintos centros, haciendo mediciones hormonales e incluyendo controles sanos.

En conclusión, se encontraron altas frecuencias de sobrepeso y de obesidad en niños con epilepsia, asociadas particularmente con la administración de ácido valproico; frecuencias altas de talla baja relacionadas con la mayor duración de la enfermedad y una tendencia hacia un volumen testicular menor en niños que recibían ácido valproico. Para confirmar estos hallazgos se requieren estudios controlados con un mayor tamaño de muestra.

AGRADECIMIENTOS

Al Hospital Universitario San Vicente de Paúl por permitir la realización del trabajo; a Diana Álvarez y Paula Alejandra Vargas por la colaboración para contactar a los pacientes; al personal de enfermería de la Consulta Externa Infantil del HUSVP y a Yira Sánchez por la construcción de la base de datos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fejerman N. Epilepsy in children and adolescents. *Epilepsia* 2002; 43 (Suppl. 6): 44-46.
2. Takeunchi Y, Guevara JG. Prevalencia de las enfermedades neurológicas en el Valle del Cauca- Estudio Neuroepidemiológico Nacional (EPINEURO). *Colombia Med* 1999; 30: 54-58.
3. Webber MP, Hauser WA, Ottman R, Angeners JF. Fertility in persons with epilepsy: 1935-1974. *Epilepsia* 1986; 27: 746-752.
4. Cummings LN, Giudice L, Morrell MJ. Ovulatory function in epilepsy. *Epilepsia* 1995; 36: 353-357.
5. Herzog AG. Temporolimbic brain dysfunction-role in reproductive endocrine disorders. *Fertil Steril* 1996; 65: 210-211.

6. Mattson RH, Cramer JA. Epilepsy, sex hormones, and antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1985; 26 (Suppl. 1): 40-51.
7. Isojärvi JI, Laatikainen TJ, Knip M, Pakarinen AJ, Juntunen KT, Myllylä VV. Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy. *Ann Neurol* 1996; 39: 579-584.
8. Isojärvi JI, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, Juntunen KT, Myllylä VV. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med* 1993; 4: 1383-1388.
9. Isojärvi JI, Rättä J, Myllylä VV, Knip M, Koivunen R, Pakarinen AJ, et al. Valproate, lamotrigine and insulin mediated risks in women with epilepsy. *Ann Neurol* 1998; 43: 446-451.
10. Murialdo G, Galimberti CA, Magri F, Sampaolo P, Copello F, Gianelli MV, et al. Menstrual cycle and ovary alterations in women with epilepsy and antiepileptic therapy. *J Endocrinol Invest* 1997; 20: 519-526.
11. Murialdo G, Galimberti CA, Gianelli MV, Rollero A, Polleri A, Copello F, et al. Effects of valproate, phenobarbital, and carbamazepine on sex steroids setup in women with epilepsy. *Clin Neuropharmacol* 1998; 21: 52-58.
12. Rättä J, Pakarinen AJ, Knip M, Repo-Outakoski M, Myllylä VV, Isojärvi JI. Early hormonal changes during valproate or carbamazepine treatment: a 3-month study. *Neurology* 2001; 57: 440-441.
13. Bauer J, Isojärvi JI, Herzog AG, Reuber M, Polson D, Tauboll E, et al. Reproductive dysfunction in women with epilepsy: recommendations for evaluation and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 121-125.
14. Morrell MJ, Giudice L, Flynn KL, Seale CG, Paulson AJ, Done S, et al. Predictor of ovulatory failure in women with epilepsy. *Ann Neurol* 2002; 52: 704-711.
15. Isojärvi JI, Taubøll E, Pakarinen AJ, van Parys J, Rättä J, Harbo HF, et al. Altered ovarian function and cardiovascular risk factors in valproate-treated women. *Am J Med* 2001; 111: 290-296.
16. Stephen LJ, Kwan P, Shapiro D, Dominiczak M, Brodie MJ. Hormone profiles in young adults with epilepsy treated with sodium valproate or lamotrigine monotherapy. *Epilepsia* 2001; 42: 1002-1006.
17. Biton V, Mirza W, Montouris G, Vuong A, Hammer AE, Barrett PSG. Weight change associated with valproate and lamotrigine monotherapy in patients with epilepsy. *Neurology* 2001; 56: 172-177.
18. Vainionpää LK, Rättä J, Knip M, Tapanainen JS, Pakarinen AJ, Lanning P, et al. Valproate-induced hyperandrogenism during pubertal maturation in girls with epilepsy. *Ann Neurol* 1999; 45: 444-450.
19. Mikkonen K, Vainionpää LK, Pakarinen AJ, Knip M, Järvelä LY, Tapanainen JS, et al. Long-term reproductive endocrine health in young women with epilepsy during puberty. *Neurology* 2004; 62: 445-450.
20. Rättä J, Vainionpää L, Knip M, Lanning P, Isojärvi JI. The effects of valproate, carbamazepine, and oxcarbazepine on growth and sexual maturation in girls with epilepsy. *Pediatrics* 1999; 103: 588-593.
21. Isojärvi JI, Pakarinen AJ, Myllylä VV. Thyroid function in epileptic patients treated with carbamazepine. *Arch Neurol* 1989; 46: 1175-1178.
22. Isojärvi JI, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, Juntunen KT, Myllylä VV. Menstrual disorders in women with epilepsy receiving carbamazepine. *Epilepsia* 1995; 36: 676-681.
23. Perucca E, Hedges A, Makki KA, Ruprah M, Wilson JF, Richens AA. A comparative study of the relative enzyme inducing properties of anticonvulsant drugs in epileptic patients. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 18: 401-410.
24. Herzog AG, Seibel MM, Schomer DL, Vaitukaitis JL, Geschwind N. Reproductive endocrine disorders in men with partial seizures of temporal lobe origin. *Arch Neurol* 1986; 43: 347-350.
25. Schupf N, Ottman R. Reproduction among individuals with idiopathic/cryptogenic epilepsy: risk factors for reduced fertility in marriage. *Epilepsia* 1996; 37: 833-840.
26. Yerby MS, McCoy GB. Male infertility possible association with valproate exposure. *Epilepsia* 1999; 40: 520-521.
27. Isojärvi JI, Löfgren E, Juntunen KST, Pakarinen AJ, Päivänsalo M, Rautakorpi I, et al. Effect of epilepsy and antiepileptic drugs on male reproductive health. *Neurology* 2004; 62: 247-253.
28. Bauer J, Blumenthal S, Reuber M, Stoffel-Wagner B. Epilepsy syndrome, focus location, and treatment choice affect testicular function in men with epilepsy. *Neurology* 2004; 62: 243-246.
29. Rättä J, Turkkä J, Pakarinen A, Knip M, Kotila MA, Lukkarinen O, et al. Reproductive effects of valproate, carbamazepine, and oxcarbazepine in men with epilepsy. *Neurology* 2001; 56: 31-36.
30. Herzog AG, Drislane FW, Schomer DL, Pennell PB, Bromfield EB, Lelly KM, et al. Differential effects of

- antiepileptic drugs on sexual function and reproductive hormones in men with epilepsy: interim analysis of comparison between lamotrigine and enzyme-inducing antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2004; 45: 764-768.
31. Kuba R, Pohanka M, Zákopčan J, Novotná I, Rektor I. Sexual dysfunctions and blood hormonal profile in men with focal epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47: 2135-2140.
 32. Røste LS, Taubøll E, Mørkrød L, Bjørnenak T, Sætre ER, Mørland T, et al. Antiepileptic drugs alter reproductive endocrine hormones in men with epilepsy. *Eur J Neurol* 2005; 12: 118-124.
 33. Mikkonen K, Tapanainen P, Pakarinen AJ, Päivänsalo M, Isojärvi JI, Vainionpää LK. Serum androgen levels and testicular structure during pubertal maturation in male subjects with epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45: 769-776.
 34. El-Khayat HA, Salta HM, Ali GKH, Abdulgani MO, Tomoum HY, Attya HA. Physical and hormonal profile of male sexual development in epilepsy. *Epilepsia* 2003; 44: 447-452.
 35. Balaguer JV, López MJ, Andrés M, Contell A, Castelló ML. Efectos del ácido valproico sobre el desarrollo sexual. *An Pediatr (Barc)* 2003; 58: 443-448.
 36. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22: 485-505.
 37. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389-399.
 38. Rosner B, Prineas R, Loggie J, Daniels SR. Percentiles for body mass index in US children 5 to 17 years of age. *J Pediatr* 1998; 132: 211-222.
 39. 2000 CDC Growth Charts: United States. National Centers for Health Statistics (en línea) 2000, May 30 (fecha acceso noviembre 3 de 2006). URL disponible en: <http://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/growthcharts/Spanishpdf95/co061023.pdf>
 40. Cassorla F, Gaete X. Clasificación y valoración de la talla baja. En: Pombo M, editor. *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. 3ª ed. Madrid: Mc Graw-Hill – Interamericana; 2002. pp. 276-282.
 41. Tanner HM. *Growth at Adolescence*, 2ª ed. Oxford: Blackwell Scientific Pub; 1962.
 42. Shonfeld WA. Penile growth in stretched length from pubic ram to the tip. *Am J Dis Child* 1943; 65: 535-543
 43. Burr IM, Sizonenko PC, Kaplan SL, Grumbach MM. Hormonal changes in puberty. 1. Correlation of serum luteinizing hormone and follicle stimulating hormone with stages of puberty, testicular size and bone age in normal boys. *Pediatr Res* 1970; 4: 25-35.
 44. Waaler PE, Thorsen T, Stoa KF, Aarskog D. Studies in normal male puberty. *Acta Paediatr Scand* 1974; (Suppl): 1-36.
 45. Conde LH, Rueda A, Gracia B, Hormaza A, Agudelo JC. Edad sexual en escolares de Cali, Colombia. *Colomb Med* 2003; 34: 69-76.
 46. Gómez AC, Gómez LF, Cornejo W, González AC, Botero D. Prevalencia de sobrepeso y riesgo de sobrepeso en niños escolares en el municipio de Sabaneta (Colombia) y factores de riesgo asociados. *Temas Pediatr* 2005; 22: 5-17.
 47. Wirrell EC. Valproic acid-associated weight gain in older children and teens with epilepsy. *Pediatr Neurol* 2003; 28: 126-129.
 48. Demir E, Aysun S. Weight gain associated with valproate in childhood. *Pediatr Neurol* 2000; 22: 361-364.
 49. Aydın K, Serdaroglu A, Okuyuz C, Bideci A, Gueyener K. Serum insulin, leptin, and neuropeptide Y levels in epileptic children treated with valproate. *J Child Neurol* 2005; 20: 848-851.
 50. Pylvänen V, Knip M, Pakarinen AJ, Turkkka J, Kotila M, Rättä J, et al. Fasting serum insulin and lipid levels in men with epilepsy. *Neurology* 2003; 60: 571-574.
 51. Pylvänen V, Pakarinen A, Knip M, Isojärvi JI. Characterization of insulin secretion in valproate treated patients with epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47: 1460-1464.
 52. Pylvänen V, Pakarinen A, Knip M, Isojärvi JI. Insulin-related metabolic changes during treatment with valproate in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2006; 8: 643-648.
 53. El-Khayat AH, Abd El-Basset FZ, Tomoum HY, Tohamy SM, Zaky AA, Mohamed MS, et al. Physical growth and endocrinal disorders during pubertal maturation in girls with epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45:1106-1115.
 54. Novak GP, Maytal J, Alshansky A, Eviatar L, Sy-Kho R, Siddique Q. Risk of excessive weight gain in epileptic children treated with valproate. *J Child Neurol*. 1994; 14: 490-495.