



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO (ISSSTE)

**ANÁLISIS DE ESTUDIOS ELECTROFISIOLÓGICOS ASOCIADOS A ALTERACIONES VISUALES EN
PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE EPILEPSIA EXPUESTOS A VIGABATRINA POR MÁS DE UN AÑO
EN EL SERVICIO DE NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA DEL CMN 20 DE NOVIEMBRE**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. KENIA YANELY CRUZ CALVO

DIRECTOR DE TESIS:

DR. JUVENAL GUTIÉRREZ MOCTEZUMA

CO-ASESOR DE TESIS

DRA. JOSEFINA HERNÁNDEZ CERVANTES

SERVICIO DE NEUROLOGIA PEDIATRICA DE CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

NUMERO DE REGISTRO: 621.2016

CIUDAD DE MÉXICO MARZO 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dra. Aura Argentina Erazo Valle Solís

Subdirectora de Enseñanza e Investigación
del Centro Médico Nacional —20 de Noviembre ISSSTE

Dr. Juvenal Gutiérrez Moctezuma

Profesor Titular de la Especialidad de Neurología Pediátrica Universidad Nacional Autónoma de México.
Asesor de tesis y Jefe de Servicio de Neurología Pediátrica en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE

Dra. Josefina Hernández Cervantes

Profesor titular de Neurofisiología Clínica por la Universidad Nacional Autónoma de México.

Co-asesora de tesis y Jefe de Servicio del servicio de Neurofisiología Clínica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE

Dra. Kenia Yanely Cruz Calvo

Tesista

Residente de Segundo año de Neurología Pediátrica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE

INDICE

| | |
|---------------------------------|----|
| I. INTRODUCCIÓN | 6 |
| II. MARCO TEÓRICO | 7 |
| III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 13 |
| IV. JUSTIFICACIÓN | 13 |
| V. OBJETIVO GENERAL | 14 |
| VI. OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 14 |
| VII. DISEÑO DEL ESTUDIO | 15 |
| VIII. RESULTADOS | 17 |
| IX. DISCUSIÓN | 23 |
| X. CONCLUSIONES | 26 |
| XI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS | 27 |
| XII. ANEXOS | 30 |

AGRADECIMIENTOS

A mi familia que ha sido mi apoyo durante mi preparación profesional.

Especialmente dedico este trabajo a mi querida madre, María Concepción Calvo Sánchez, quien me enseñó a seguir mis sueños, trabajar por ellos y no dejarme vencer ante la adversidad.

A mi padre, Simón Cruz Villa por ser siempre incondicional y darme su apoyo en todo momento.

A mi hermana, Catherine Cruz Calvo que me ha ayudado siendo mejor persona y médico.

A mis amigos que se convierten en familia y representan un gran complemento de vida, especialmente Adriana Aguilar Salinas que me ha acompañado en mi desarrollo profesional y personal.

A mis maestros: Dr. Juvenal Gutiérrez Moctezuma, Dr. José Antonio Venta Sobero, Dra. Elsa Solórzano Gómez, les agradezco por la confianza puesta en mi persona, y darme la oportunidad de aprender de ustedes Neurología Pediátrica, mi gratitud por siempre.

A la Dra. Josefina Hernández Cervantes, y a todo su equipo de Neurofisiología Clínica del CMN "20 de Noviembre" por su colaboración y entusiasmo hacia este proyecto.

Al Dr. Guillermo Vargas López por su apoyo en el análisis metodológico de este proyecto de investigación

ABREVIATURAS

VGB – Vigabatrina

FAE – Fármacos antiepilépticos

EI- Espasmos infantiles

CPC – Crisis parciales complejas

CPR – Crisis parciales refractarias

EDC- Epilepsia de difícil control

CVp –Campo visual periférico

EREM- Evaluación de riesgos y estrategias de mitigación

GABA– Acido gama aminobutírico

GABA-T- enzima GABA transaminasa alfa-cetoglutarato

ERG – Electrorretinograma

ERG-P- Electrorretinograma a patrón reverso

I. INTRODUCCIÓN:

La vigabatrina tiene sus inicios en Estados Unidos 1990, pero fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en el 2000. Actualmente la VGB es un fármaco antiepiléptico eficaz y bien tolerado (FAE) para el tratamiento de espasmos infantiles (EI), y crisis parciales complejas refractarias (CPR) pero sus beneficios deben ser evaluados en relación con su riesgo de retinopatía y con el desarrollo defectos del campo visual periférico (DCVp). Los primeros reportes de estas lesiones ocurrieron en 1997 La FDA retuvo la aprobación de vigabatrina hasta que se pudiera reunir y analizar la información adicional sobre los DCVp ^(4, 12). Desde esa fecha a la actual se han realizado muchas investigaciones para determinar las alteraciones visuales asociadas al vigabatrina.

La vigabatrina está indicado como monoterapia para pacientes pediátricos con EI y CPR. Su eficacia en el logro de un mejor control de crisis debe ser evidente dentro de las primeras 2-4 semanas después de alcanzar la dosis apropiada para los pacientes. También se debe considerar su empleo, en pacientes que no han logrado el control apropiado con otros fármacos antiepilépticos o no tienen tolerancia a otros FAEs, o si tampoco es candidato para cirugía de epilepsia. Así mismo su uso está probado en pacientes que continúan experimentando crisis dentro de las 12 semanas posteriores al inicio de otros antiepilépticos. Por otro lado se sabe que su uso por más de 3 meses condiciona defectos visuales, el riesgo a alteraciones del campo visual periférico puede ser minimizado mediante la interrupción de vigabatrina tempranamente en el curso de la terapia para los pacientes con respuesta inadecuada.

Se recomienda por tanto examen oftalmológico en niños y adolescentes al inicio del tratamiento y cada 3 meses durante el tratamiento y finalmente una revisión a los 6 meses después de la interrupción (si la terapia se ha extendido por más de un año). Estas recomendaciones se dificultan en pacientes lactantes y pacientes con alteraciones cognitivas que representan el 70% de los pacientes que usan vigabatrina. Si se detecta una lesión oftalmológica en cualquier etapa del tratamiento se debe tomar la decisión de interrumpir el tratamiento, ya que la progresión de la lesión después de la suspensión de vigabatrina es poco probable ⁽³⁾.

La Vigabatrina es una opción de tratamiento sobre todo en pacientes con espasmos infantiles, especialmente asociados a Esclerosis Tuberosa y en epilepsias severas. La retinopatía si bien es un evento adverso grave, no es peligroso para la vida y su riesgo puede ser controlado efectivamente con la vigilancia del fármaco y su revisiones periódicas ya comentadas. Actualmente el uso de vigabatrina es ampliamente recomendado ⁽⁴⁾ Las crisis parciales complejas refractarias por sí mismas causan grandes secuelas en el paciente epiléptico ⁽⁶⁾.

La tasa de mortalidad prematura reportada para los pacientes con una historia de EI oscila entre el 2% y el 31%, con un 61% de las muertes que ocurren antes de los 10 años de edad ⁽⁴⁻⁶⁾. Esto se evidenció por una cohorte de base poblacional de 245 niños con un diagnóstico de epilepsia la cual se siguió prospectivamente durante 40 años ⁽⁷⁾. La tasa de

mortalidad fue del 24% en esta cohorte, tres veces mayor que la tasa de mortalidad por edad y sexo esperada para la población en general.

II. MARCO TEÓRICO

La vigabatrina (VGB) es un fármaco antiepiléptico (FAE) se indica actualmente en los EE.UU y México como monoterapia para pacientes de 1 mes a 2 años de edad con espasmos infantiles (EI) y como terapia adyuvante para los pacientes mayores de 6 años de edad con crisis convulsivas parciales complejas refractarias (CPR) cuyas crisis han respondido inadecuadamente a varios tratamientos alternativos y para quienes los beneficios potenciales superan el riesgo de alteraciones visuales ⁽¹⁻³⁾.

La vigabatrina (4 - amino - 5 - hexenoico ácido o gamma -vinil- GABA), está disponible en Europa , México y Canadá para el tratamiento de las crisis parciales. La VGB también tiene su uso en convulsiones fotosensibles, crisis reflejas inducidas por sonido, y las que se producen en la región amigdalina. Se han hecho estudios de ensayos clínicos controlados con buena respuesta en crisis tónico clónicas generalizadas y crisis con mala respuesta a otros manejos.

La Vigabatrina tiene una estructura análoga al GABA, surgió de un programa de síntesis diseñado para desarrollar moléculas que se dirigen a la enzima GABA transaminasa alfa-cetoglutarato (GABA-T), la enzima responsable del metabolismo del GABA A. La VGB se une a GABA-T y permanentemente inactiva la enzima, lo que aumenta los niveles de GABA en el cerebro y la mejora de la neurotransmisión GABAérgica². La VGB produce un aumento dependiente de la dosis, en los niveles de GABA en el líquido cefalorraquídeo. Así, el tratamiento con VGB conduce a un aumento de la cantidad de GABA presináptica disponible para su liberación, lo que indirectamente conduce a un aumento de la actividad GABAérgica en los receptores GABA postsinápticas³. El consiguiente aumento de la actividad de GABA en los receptores post- sinápticas resulta en aumento de la inhibición de las neuronas implicadas en la actividad convulsiva y representa la base para la actividad clínica de VGB contra las convulsiones parciales. En los ensayos clínicos en pacientes pediátricos con EI, y crisis parciales de difícil control el tratamiento con VGB 100-150 mg / kg / día resultó en un rápido cese de las crisis en el 36-54% de los pacientes y en el caso de los espasmos se ha informado induce la completa ausencia de espasmos en 12-14 meses de seguimiento en 76% de los niños ^(4, 5)

A pesar de la eficacia probada, el uso de vigabatrina se ha visto limitado por el riesgo asociado de la retinopatía, caracterizado por la constricción irreversible, bilateral, y concéntrica del campo visual periférico ⁽³¹⁾ . La vigabatrina es por lo demás bien tolerado en comparación con otros fármacos antiepilépticos y no está asociado con efectos adversos conocidos que amenacen la vida, después de más de 21 años de uso en todo el mundo.

Teniendo en cuenta las graves consecuencias de los espasmos infantiles y las CPR (eficacia demostrada de vigabatrina para estas indicaciones), los beneficios pueden superar el riesgo del fármaco. Sin embargo se debe hacer una selección apropiada de los pacientes candidatos a este tratamiento.

En el área pediátrica el uso de la vigabatrina está probado para diversas etiologías: espamos infantiles, de tipo criptogénico (65%), Esclerosis Tuberosa sintomática (100%). La mayoría de los pacientes con EI (56%) la vigabatrina fue el fármaco de primera línea, el 16% recibió la hormona adrenocorticotrópica antes de la vigabatrina y un tercio de los pacientes con EI estaban recibiendo tratamiento concomitante con vigabatrina. Para los pacientes con CPR el 30% de los pacientes presenta convulsiones intratables a pesar del tratamiento con múltiples fármacos antiepilépticos (FAE) ⁽¹⁾. De estos 39% se trató con 1-3 fármacos; 27% recibía 4 fármacos. Las crisis parciales complejas se asocian con riesgos significativamente mayores comparados con la población general, incluyendo mayor riesgo de lesiones corporales ⁽²⁾ o la muerte súbita ⁽³⁾. Además, las tasas de mortalidad de los pacientes con CPR son mucho mayores que las tasas de mortalidad de los individuos sanos de la misma edad y es cuatro a siete veces mayor la tasa de mortalidad que para pacientes con convulsiones controladas ^(2,3)

Toxicidad Retiniana. La toxicidad inducida por fármacos consiste en un grupo diverso de condiciones clínicas poco comunes, y requieren del reconocimiento temprano. La mayoría de los efectos secundarios oculares son reversibles después del uso de los fármacos, pero deben ser descubiertos tempranamente. Sin embargo, si los efectos tóxicos no son detectados pueden progresar y llevar a una disfunción ocular irreversible asociada a pérdida visual. Hay un gran número de fármacos que pueden causar varios grados de toxicidad ocular, implicando la retina ^(8, 15,18).

Retinopatía por vigabatrina: Una complicación común ocular de toxicidad por VGB es la lesión del campo visual. Los estudios electrofisiológicos confirman la toxicidad mostrando lesiones del campo visual periférico (CVp). Los pacientes con alteraciones del CVp asociados con VGB tenían pérdida difusa de la función y/o reducción de las amplitudes en el electroretinograma (ERG) flash⁽¹⁰⁾. En algunos pacientes, las anomalías en ERG se dividieron en alteraciones de la amplitud y pareció corresponder con defectos de campo visual, mientras que en otros pacientes las anomalías pueden ser más difusas que las alteraciones en el campo visual o tener una correlación pobre según Besch et al. Se ha observado retraso en la conducción en los potenciales evocados retinianos en pacientes que toman VGB con defectos del campo visual y con alteraciones visuales en color y umbrales de adaptación a colores oscuros. McDonagh, usó PERG ⁽⁷⁾, y examinó la función retiniana de pacientes tratados con vigabatrina y encontró que este estudio tiene una sensibilidad del 100 % y la especificidad del 86 %. Además, el ERG puede hacerse bajo la supervisión de los padres ya que muchos de estos pacientes no cooperan en pruebas de campo visual. A continuación se presenta un cuadro que describe los estudios más representativos de los últimos 5 años, ver Tabla 1.

Tabla 1. Descripción de los estudios más representativos de los últimos 5 años.

| ESTUDIO | MUESTRA | DISEÑO | RESULTADOS |
|--|---|---|---|
| Schwarz MD Li M Epilepsy Behav. 2016 Apr;57(Pt A):29-33. | n=257, 143 (53%) expuestos a vigabatrina y 114 no expuestos. Pacientes expuestos de 3.6 meses con espasmos infantiles y dosis de VGB de 104.8- 166 mg/kg/día) | Se les realizo EEG solo a los pacientes que tenían mas de 6 meses con vigabatrina y se excluyeron a los pacientes que tenían otras condiciones que podrían causar lesión en la retina. Como displasia retinal y síndrome de Aicardi. | 31% VGB tuvieron pérdida de la visión; 32% tuvieron pérdida de la visión sin VGB. El riesgo de pérdida de la visión periférica con uso de vigabatrina es de 3.2% La exposición breve (6-9 meses) a la vigabatrina no aumenta el riesgo de pérdida de la visión. La amplitud fue el parámetro que sustancialmente se redujo, y las latencias aumentadas con asimetría marcada. |
| Raili Riikonen Zvonka Rener et al. Dev Med Child Neurol. 2015 Jan;57(1):60-7. | n= 32 NIÑOS Rango 8–12 AÑOS | Se dividieron en grupos por tiempo de exposición a VGB para el análisis de los resultados. GP1= menos 12 meses GP2= 12 meses a 24 meses GP3= más de 24 meses Para el análisis de los resultados. Se realizo tomografía de coherencia óptica y electroretinograma flash. | Alteraciones en el campo visual: GP1 (9%) GP2 (30%) GP3 (63%) VFD 11 de 32 (34%) niños: DCVp leve N=5 y severo N=6 con Esclerosis tuberosa mayor riesgo de VFDs (seis de cada 10 niños). |
| Noémie Hébert- Lalonde Ph. Pediatric Neurology 59 (2016) 47-53 | n= 16 niños n=7 expuestos n=9 no expuestos Rango 10.1 +/-3.5 años | Dos grupos No expuestos y expuestos Se le realizo Electroretinograma con patrón reverso y flas. | Las respuestas a la estimulación visual fueron significativamente más bajas en el grupo expuesto a VGB. La visión periférica de la retina se correlacionó negativamente con la duración de la exposición a la vigabatrina.. Las anomalías visuales se corroboraron con tratamientos (3 +/-1.6 años) no por dosis. |
| Westall CA, Wright T, et al Neurology 2014;83:2262–2268 | n= 146 Estudio de cohorte observacional. Niños de 3 to 34.9 meses de edad (mediana de 7.4 meses) | Se les realizó ERG Pre Medicación y a las 4 semanas de inicio de vigabatrina. Se realizaron dos estudios más a los 6 y 12 meses de establecida la medicación. | Treinta de los 146 participantes (21%) mostraron alteraciones en el EGR. La amplitud del ERG se redujo con la duración del tratamiento con VGB (p = 0,0004) sin recuperación después del cese del VGB. Con 6 y 12 meses de tratamiento con VGB, 5,3% y 13,3%, respectivamente, desarrollaron alteraciones del campo visual. |
| Lisa M. Clayton et al. Epilepsy Research (2013) 105, 262–271 | n= 201 pacientes expuestos a vigabatrina por un período de hasta 128 meses | Resumen de los estudios de seguimiento con informe de los cambios en el campo visual con la exposición continua del VGB Con un total de 10 estudios de 1999 a 2010. | Todos los sujetos mostraron una tendencia a disminuir el tamaño del campo visual con el aumento de la exposición acumulativa de vigabatrina. |

En Estados Unidos de Norteamérica existe una Evaluación de Riesgos y Estrategia de Mitigación (EREM) puesto en marcha en agosto de 2009, en relación con aprobación de la Food and Drug Administration de la vigabatrina. ERRM se administra a través de la Lundbeck Inc. un programa de soporte, ayuda y Recursos para la epilepsia. El objetivo de REMS es disminuir el riesgo de pérdida de visión asociada a la vigabatrina mientras que proporciona beneficios de análisis de riesgos para las poblaciones de pacientes apropiados. REMS en vigabatrina incluye la implementación de un registro de pacientes para evaluar la incidencia, prevalencia, tiempo de inicio, progresión y severidad de la pérdida de la visión en los pacientes tratados con vigabatrina. Todos los pacientes tratados con vigabatrina estadounidenses están obligados a inscribirse en el registro. se requieren evaluación oftalmológica al inicio del estudio (4 semanas después de la terapia de inicio), cada 3 meses durante el tratamiento, y 3 a 6 meses después de la discontinuación de la terapia.

Hasta el 1º de febrero de 2014 un total de 2473 pacientes (1507 con EI, 846 con los CPR, y 120 con otros diagnósticos se habían inscrito en el registro). Un total del 83% de los pacientes con CPR se mantuvo en el registro por más de 3 meses, y el 97 % de los pacientes con EI se mantuvo en el registro por más allá del 1 año según el análisis de Kaplan - Meier. El registro en curso garantizará el cumplimiento de la vigilancia visual, su regulación y las evaluaciones del riesgo-beneficio.

- **Electroretinograma flash.** Un tejido vivo al ser estimulado responde por lo regular con variaciones en su composición iónica provocando cambios locales de corriente. Este es el caso del electroretinograma (ERG) que no es más que una suma de biopotenciales provocados en la retina por un estímulo luminoso. *Holmgren*, en 1865, describió el cambio que se producía en el potencial de reposo del ojo por la acción de la luz. En Edimburgo, en 1873, *Dewar* y *McKendrick* descubrieron este mismo fenómeno sin tener conocimiento de los trabajos de *Holmgren*⁽¹⁰⁾. Desde entonces mucho se ha adelantado en el estudio de este biopotencial y actualmente normas internacionales rigen su registro. En Cuba se comenzó a practicar después de la asesoría técnica de la soviética, Dra. *Angélica Shamshinova* miembro de la Sociedad Internacional para la Electrofisiología Clínica de la Visión (ISCEV)⁽⁸⁾. El ERG es reflejo del estado funcional de capas medias y externas de la retina y su alteración suele ser debida a daño funcional o histológico de esa estructura, por lo que es muy útil en el estudio de las enfermedades que la afectan. Del ERG se describen dos respuestas fundamentales; las ondas *A* y *B* que aparecen en el orden de 15 a 80 ms y reflejan la actividad funcional de capas externas y medias de retina. Existen otras ondas del ERG como la onda *C* generada en el epitelio pigmentario de la retina en el orden de los 1 a 3 s y respuestas específicas de determinado grupo de fotorreceptores, como el de conos y bastones. Aún se siguen describiendo nuevas respuestas específicas pertenecientes a estructuras retinianas por separado, lo que hace de este estudio un rico ejemplo de como explorar su actividad fisiológica en detalle. Los valores de amplitud, dada en microvolts, la latencia en milisegundos. Los valores del ERG pueden cambiar según la metodología de registro y parámetros del equipo que se use, ejemplo preadaptación a la luz o la oscuridad, intensidad y tipo de fotoestimulador y electrodo, parámetros de registro, entre otros.
- **Electrorretinograma.** El electroretinograma (ERG), es el registro de la respuesta eléctrica en masa de los fotorreceptores (conos y bastones) y células no neuronales de la retina inducida por estímulos luminosos difusos. Es una prueba electrofisiológica objetiva, ampliamente utilizada para el estudio funcional de la capa externa y media de la retina. En 1865, *Holmgren*, describió el cambio que se producía en el potencial de reposo del ojo por la acción de la luz. En 1873, en Edimburgo, *Dewar* y *McKendrick*⁽¹⁸⁾ descubrieron este mismo fenómeno sin tener conocimiento de los trabajos de *Holmgren*. Los conos aportan del 20 al 25% de la respuesta del ERG y los bastones del 75 al 80%, con destellos de luz blanca y en condiciones de adaptación a la oscuridad. La mácula central contiene aproximadamente 450,000 conos que corresponden al 7% del total

de la población retiniana de conos. El ERG con flash se genera principalmente por la actividad tanto de los conos como de los bastones, por lo tanto, es un estudio útil en la detección del compromiso funcional de los fotorreceptores, pero no para las anomalías que sólo afecten la mácula central, en cuyo caso se utiliza el ERG con patrón (pERG), el cual consiste en la medición de la respuesta retiniana central ante un estímulo estructurado, generalmente un damero de luminancia constante que alterna blanco y negro. Los pacientes con alteración visual por atrofia óptica o enfermedades corticales tienen preservado el ERG con flash en respuesta al destello de luz.^{1,2,3}

- **Componentes del ERG.** El ERG es el producto de la suma algebraica de sus generadores y está constituido por la superposición de las respuestas fotópicas y escotópicas de la retina. Las ondas “a” y “b” se consideran los componentes principales del ERG por su prominencia y constancia más que por su relevancia fisiológica. Inicialmente aparece la onda “A” (negativa) que se origina en los fotorreceptores (conos y bastones), seguida de una onda “B” (positiva) con origen en las células bipolares. Las células ganglionares no participan en el ERG con flash.

El ERG es una respuesta transitoria, es decir, una respuesta que es completa antes de la siguiente inversión de contraste.

Registro de *transitorios* permite separación de los componentes. Estos registros pueden hacerse como los antes mencionados en onda A, y B.

Existe otra técnica descrita para la valoración retiniana. Es la exploración del electroretinograma a patrón reverso (ERGP). *Riggs* describió este electroretinograma (ERG) usando patrones estructurados que podían ser cuadrados, barras o sinusoides en los que se alternaban el blanco y el negro manteniendo igual luminancia. A la respuesta así obtenida se le llamó electroretinograma a patrón reverso (ERG-P). Con esta técnica se obtuvo un registro con 4 respuestas de ERG-P, cada una compuesta por una pequeña deflexión negativa, seguida de una onda positiva más amplia a la que siguió una deflexión negativa más lenta y de mayor amplitud que la onda positiva, que se corresponden con las ondas N35, P50 y N95. La forma de la onda del potencial consiste en una onda negativa inicial con una latencia de aproximadamente 35 ms (N35), seguida de una positividad entre los 45-60 ms y por último una negatividad entre los 90-100 ms (N95). La amplitud P50 se mide desde el valle de N35 al pico de P50. La amplitud N95 se mide desde el pico de P50 al valle de N95. La forma de la onda depende de la frecuencia temporal del estímulo. Por convención, y dado que el electrodo activo se encuentra en la córnea, la onda positiva se muestra hacia arriba¹¹, ver Ilustración 1 e Ilustración 2.

Ilustración 1. Componentes del electroretinograma flash (ERG)

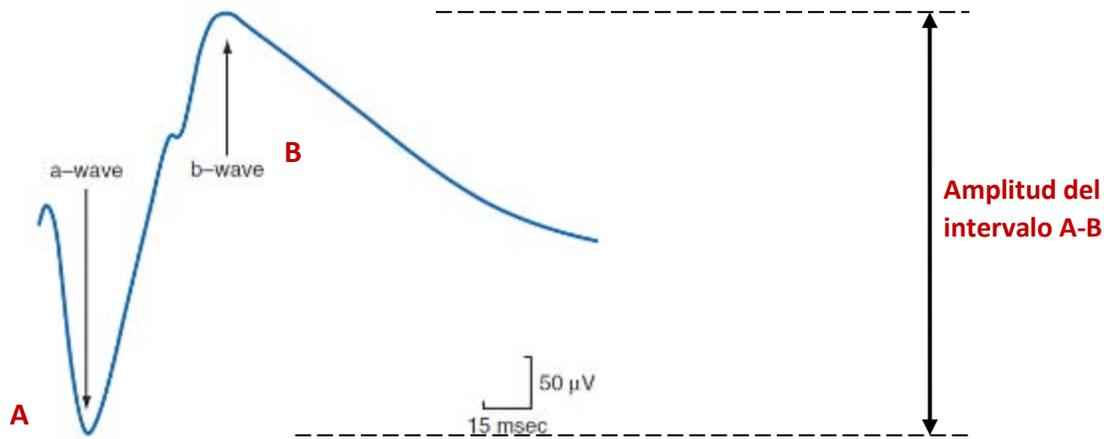
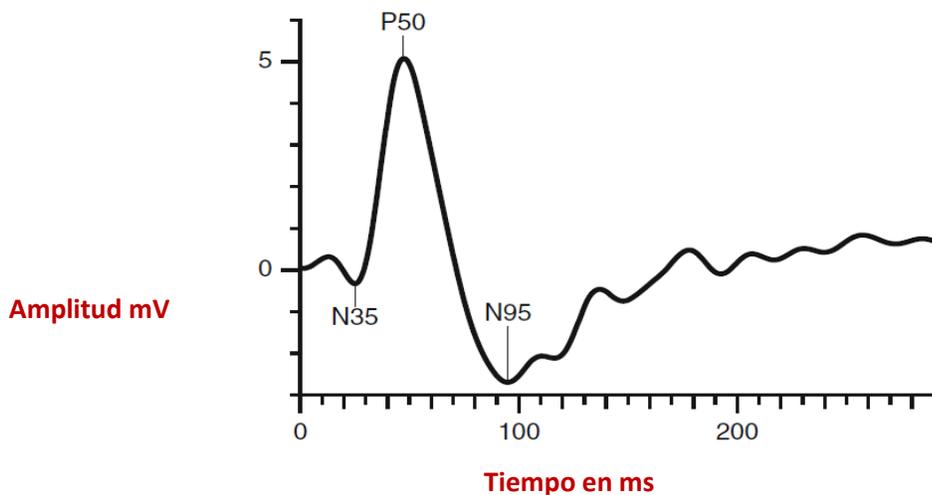


Ilustración 2. Componentes del ERG. Modificado de Aminoff MJ.³



De estas dos técnicas de acuerdo a los estudios experimentales de Maffei y Fiorentini vieron como los valores de ambas técnicas se mantenían normales los trazados del ERG (flash) y los del mismo PERG.¹²

Mediciones del ERG. Los valores de amplitud expresada en microvoltios (μV) y de latencia en milisegundos (ms), son los parámetros que más se estudian en el ERG. La Sociedad Internacional para la Electrofisiología Clínica de la Visión (ISCEV) desde 1989 dio los primeros pasos para la estandarización internacional del ERG, lo cual ha tenido como propósito servir de guía para la estimulación, el registro, la instrumentación, la medición y la interpretación del ERG clínico. Estas normas se revisan desde 1989 cada cuatro años.^{3,5,6,7}

Técnica para la realización del ERG.

- **Estímulo luminoso.** Para la estimulación se utiliza un flash emitido desde una cúpula que permite la estimulación total de la retina (Ganzfeld) o por medio de difusores oculares con un destello estándar de luz blanca de alta intensidad. La duración del estímulo debe ser de aproximadamente 5 ms. Para exámenes especializados se utiliza destellos focales.^{6,8,12}
- **Electrodos.** El ERG puede ser grabado desde la superficie corneal por lentes de contacto integrados con un electrodo de anillo corneal y una referencia conjuntival; o bien el registro puede realizarse con electrodos de superficie colocados sobre la piel periorbitaria. Los electrodos cutáneos mejoran significativamente la comodidad del paciente y se recomienda especialmente para los niños y los bebés, pero por lo general requieren un promedio de señal adicional para optimizar la respuesta.^{3,6}

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La vigabatrina es un antiepiléptico ampliamente usado en neurología pediátrica que produce un aumento de los niveles del GABA (neurotransmisor de tipo inhibitorio) por inhibición de la enzima GABA transaminasa. Los pacientes tratados con este fármaco manifiestan alteraciones del campo visual que parece ser asimétrico, bilateral y específico.

Debido a que la mayoría de los pacientes no tienen síntomas y presentan una agudeza visual normal, es lo que hace que el trastorno pueda identificarse tardíamente. Se considera que el fármaco compromete esencialmente la periferia de la retina, porque el GABA en esa localización tiene un importante papel como neurotransmisor. Los datos disponibles sugieren que los defectos campimétricos pueden ser irreversibles incluso tras la suspensión de la vigabatrina. Se sabe que estos efectos tóxicos pueden ser transitorios y la mayoría de los efectos adversos son leves si se detectan a tiempo y desaparecen cuando se suspende el tratamiento; pero si esto no sucede pueden progresar y hacerse irreversibles. Es necesario considerar una serie de factores que se encuentran asociados con un mayor riesgo de incrementar dichos efectos oculares como son: tratamientos de larga duración, dosis elevadas de fármacos o factores genéticos, pudiendo existir variaciones hereditarias de la calidad o cantidad de las enzimas que afectan al metabolismo de los fármacos.

Muchos de los pacientes recibidos en el CMN 20 de noviembre llegan a este hospital tras años de exposición a vigabatrina que como ya se comentó es a un fármaco con toxicidad retiniana, la mayoría de ellos sin revisión oftalmológica. Y sin vigilancia semestral de fármaco por cualquiera de los medios disponibles (electrorretinograma, tomografía de coherencia óptica etc), la presencia de una agudeza visual normal o ligeramente disminuida no excluye la toxicidad causada por este fármaco a las células ganglionares por lo que se debe tener una evaluación electrofisiológica que corrobore la integridad de las células receptoras de la retina.

Este estudio pretende hacer una evaluación de los pacientes que tenemos actualmente con una exposición prolongada a este fármaco y analizar las alteraciones de sus estudios neurofisiológicos (electrorretinograma) así como determinar si hay factores asociados a estos.

IV. JUSTIFICACIÓN

En el servicio de Neurología Pediátrica del “CMN 20 de Noviembre” ISSSTE se atienden pacientes con diagnóstico de epilepsias refractarias, además de ser un centro de referencia de casos de esclerosis tuberosa y Síndrome de West, donde el uso de vigabatrina como fármaco de primera o segunda línea se vuelve indispensable. Por ello que es necesario determinar en estos pacientes si existe evidencia de lesiones electrofisiológicas, ya que de acuerdo a lo revisado en la literatura, las alteraciones que son detectadas a tiempo son reversibles pero es una tarea difícil de alcanzar; sin embargo las alteraciones detectadas tardíamente provocan lesión irreversible. Existiendo la consecuente pérdida de la visión secundaria a su uso.

V. OBJETIVO GENERAL:

Analizar la asociación entre el uso prolongado (más de un año) de vigabatrina y las alteraciones electrofisiológicas, en los pacientes atendidos por el servicio de Neurología Pediátrica del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”.

VI. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Identificar las alteraciones en el electroretinograma flash de los pacientes con uso prolongado de vigabatrina
2. Describir el perfil del paciente (edad, género, tipo crisis, clasificación de la epilepsia y control de la misma)
3. Conocer las características del uso de la vigabatrina dentro de la población de estudio (la edad de los pacientes al inicio de la medicación, dosis media de uso, duración del tratamiento en meses).
4. Describir hallazgos electrofisiológicos en aquellos que presenten alteraciones a partir del uso prolongado de la vigabatrina.
5. Definir la edad a la que se detectan las alteraciones en el electroretinograma flash.

VII. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN.

A.-Diseño y tipo de estudio.

Se trata de un estudio descriptivo, observacional, transversal y ambilectivo donde se buscara en los expedientes electrónicos de la institución a todos aquellos pacientes pediátricos quienes reciben o recibieron vigabatrina entre el periodo comprendido de enero del 2014 a agosto de 2016. Una vez identificados los pacientes se procederá a recabar los datos de sus expedientes electrónicos y durante su consulta de control y seguimiento a los que cumplieran con los criterios de inclusión se les citará al servicio de neurofisiología para la realización del electrorretinograma. Al obtener los datos del pacientes y sus resultados neurofisiológicos se procederá a realizar el análisis estadístico y el texto de nuestros hallazgos en forma de tesis.

B.- Población de estudio.

Pacientes con diagnóstico de epilepsia y uso de vigabatrina atendidos en el servicio de neurología pediátrica del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” atendidos en el periodo enero de 2014 a agosto de 2016 en consulta externa por control y seguimiento de su epilepsia.

C.-Criterios de inclusión

- Pacientes derechohabientes del ISSSTE.
- Pacientes en edad pediátrica de 1 a 18 años con uso de vigabatrina mayor a 12 meses para manejo y control de la epilepsia.
- De ambos sexos y menores de 18 años de edad.
- Que hayan acudido a consulta de seguimiento por su epilepsia en el periodo de enero de 2014 a agosto de 2016 en el servicio de Neurología Pediátrica del CMN “20 de Noviembre”

D.-Criterios de exclusión.

- Pacientes que hayan o estén recibiendo en forma adicional algún otro medicamento retinotóxico u oclotóxico (cloroquina y derivados, etambutol, mefloquina, isoniacida, alopurinol, amiodarona, corticoides, ciclofosfamida, doxorubicina, fenoticidas, tamoxifeno)
- Pacientes con factores de riesgo para cualquier retinopatía

- Pacientes con daño o síndromes asociados a retinopatías, maculopatías o depósitos en la retina

E.-Criterios de eliminación

Pacientes cuyos padres no autoricen su participación en el estudio

F.-Variables

A continuación se muestran las definiciones categórica, operacional, escala y unidad de medición de cada una de las variables utilizadas en el estudio ver Tabla 2.

Tabla 2. Descripción de las variables utilizadas en el estudio.

| VARIABLES | CATEGORÍA | ESCALA | UNIDAD DE MEDICIÓN | DEFINICIÓN OPERACIONAL |
|-------------------------------------|--------------|--------------------|--|---|
| SEXO | Cualitativa | Nominal dicotómica | 1. Masculino 2. Femenino | a) Dos grupos b) División del género humano en 2 grupos. |
| EDAD | Cuantitativa | Continua | Meses | a) razón b) tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo. |
| EDAD DE INICIO DE LA EPILEPSIA | Cuantitativa | Continua | Meses | a) razón b) tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo. |
| EDAD DE INICIO DE LA VIGABATRINA | Cuantitativa | Ordinal | Peso medido en kilogramos | Suma de todos los componentes del organismo y representa la masa corporal total. |
| DOSIS | Cuantitativa | Ordinal | Medida en miligramos por kilo de peso por día | Cantidad de fármaco administrada en relación al peso del paciente |
| TIEMPO DE EXPOSICIÓN | Cuantitativa | Ordinal | Meses | En relación al tiempo transcurrido en meses desde el inicio de la medicación hasta la suspensión o continuidad |
| TIEMPO FUERA DEL USO DE VIGABATRINA | Cuantitativa | Ordinal | Meses | En relación al último mes en que se recibió la medicación |
| TIPO DE CRISIS | Cualitativa | Nominal | Tónica Clónica Tónico-clónica generalizada Parcial Compleja Espasmos infantiles | Característica clínica del tipo de crisis de acuerdo a su presentación |
| EPILEPSIA SINDROMICA | Cualitativa | Nominal | Sindrómica No sindrómica | Conjunto de signos y síntomas específicos, que comparten las siguientes características: edad de inicio, mismo tipo de crisis (única o múltiple), patrón electroencefalografico, un tratamiento y pronóstico. |
| VALORES DE AMPLITUD | Cuantitativa | ordinal | - expresada en microvoltios | Amplitud del intervalo As y Bs que son parámetros en el electrorretinograma |
| LATENCIA PARA LAS ONDAS A Y B | Cuantitativa | ordinal | - expresada en ms | Es el tiempo que tarda en producirse la onda desde su llegada a los foto receptores |

G.- Definición del plan de procesamiento y presentación de la información

Se realizó en tres fases:

- **Fase 1** Análisis descriptivo univariado de las variables cualitativas y cuantitativas por medio de medidas de tendencia central y dispersión.
- **Fase 2.** Análisis bivariado donde se utilizará una correlación de Spearman para las variables de tipo cualitativas de interés contra las variables cuantitativas independientes.

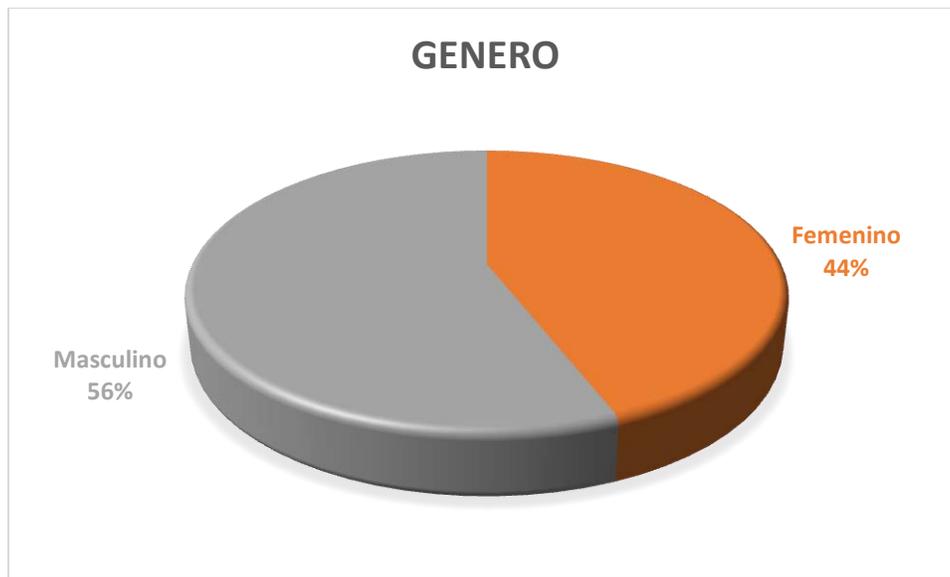
H.-Consideraciones éticas.

En acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud Publicado en el Diario Oficial de la Federación el 06 de enero de 1987, título segundo, Capítulo I, artículo 17, la investigación propuesta se trata de una investigación sin riesgo, señalándose en el Artículo 23 del mismo reglamento que en caso de investigaciones con riesgo mínimo, la Comisión de Ética, por razones justificadas, podrá autorizar que el consentimiento informado se obtenga sin formularse escrito, y tratándose de investigaciones sin riesgo, podrá dispensar al investigador la obtención del consentimiento informado.

VIII. RESULTADOS DEL ESTUDIO

Se revisaron un total de 18 pacientes con diagnóstico de epilepsia atendidos en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” del ISSSTE. De estos, el 44% (8) fueron del sexo femenino y el 56% (10) fueron del masculino; la mediana de edad fue de 58 meses (p 25-75: 46 – 102 meses) (ver Ilustración 3).

Ilustración 3. Gráfico de sectores que muestra la distribución proporcional de sujetos femeninos y masculinos en el total de la muestra.



Con respecto al inicio de las crisis epilépticas, la mediana de inicio de las crisis epilépticas fue de 14 meses, otras características de la epilepsia de los sujetos en el estudio se muestra en la Tabla 3

Tabla 3. Descripción de las condiciones de la epilepsia de la población de estudio

| Variables | n=18 | % |
|-----------------------------|------|----|
| Tipo de crisis | | |
| • Crisis parcial compleja | 2 | 11 |
| • Generalizada | 16 | 89 |
| Tipo de epilepsia | | |
| • No sindrómica | 6 | 33 |
| • Sindrómica | 12 | 67 |
| Control de epilepsia | | |
| • Si | 10 | 56 |
| • No | 8 | 48 |

Por otro lado, con respecto al uso de la vigabatrina dentro de la población estudio las características más relevantes se muestran en la Tabla 4 y su comportamiento acorde a la distribución dentro del histograma de las variables más importantes se muestran en las Ilustración 4, Ilustración 5 e

Ilustración 6.

Tabla 4. Descripción de las condiciones de la epilepsia de la población de estudio

| Variables | Mediana | P 25 – 75 |
|--|---------|-----------|
| Edad inicio (meses) | 14 | 1 – 1 |
| Inicio de vigabatrina (meses) | 8 | 6 – 8 |
| * Dosis media (mg) | 106 | +/- 15 |
| Tiempo de exposición al fármaco (meses) | 43 | 26 – 50 |
| Tiempo de suspensión del fármaco (meses) | 12 | 4 – 17 |

* La variable dosis tiene una distribución paramétrica y se describe mediante media y desviación estándar.

Ilustración 4. Histograma de la variable edad de inicio de la vigabatrina

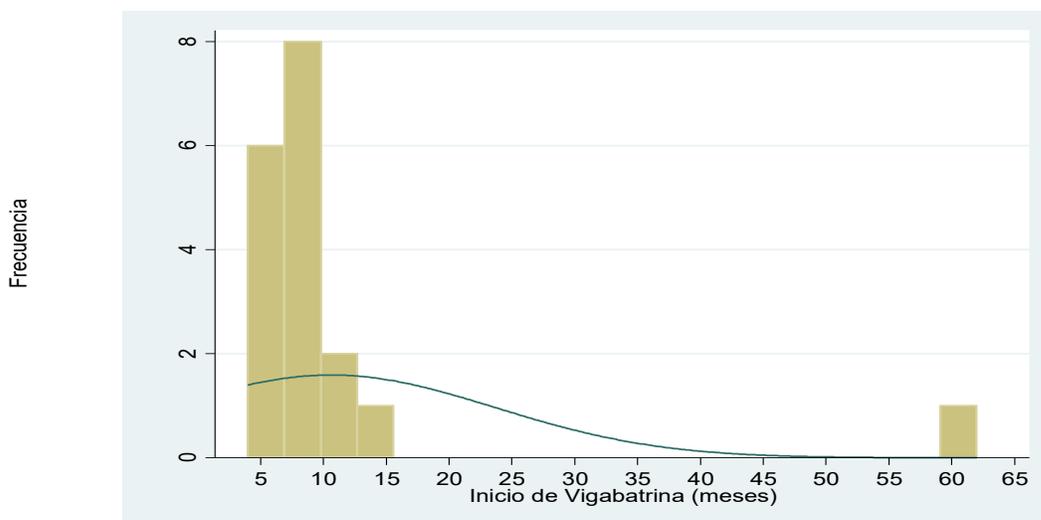


Ilustración 5. Histograma de la variable dosis de vigabatrina (mg)

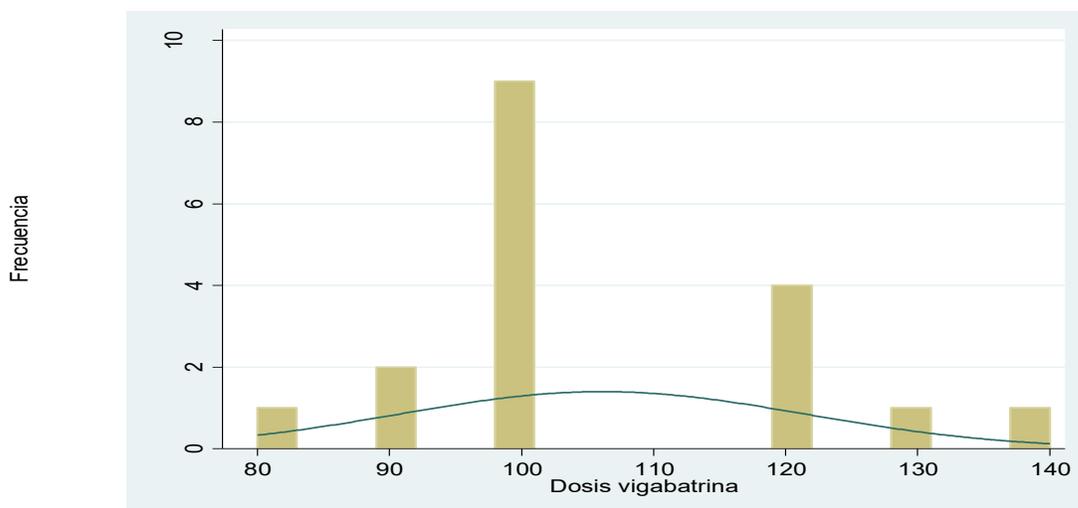
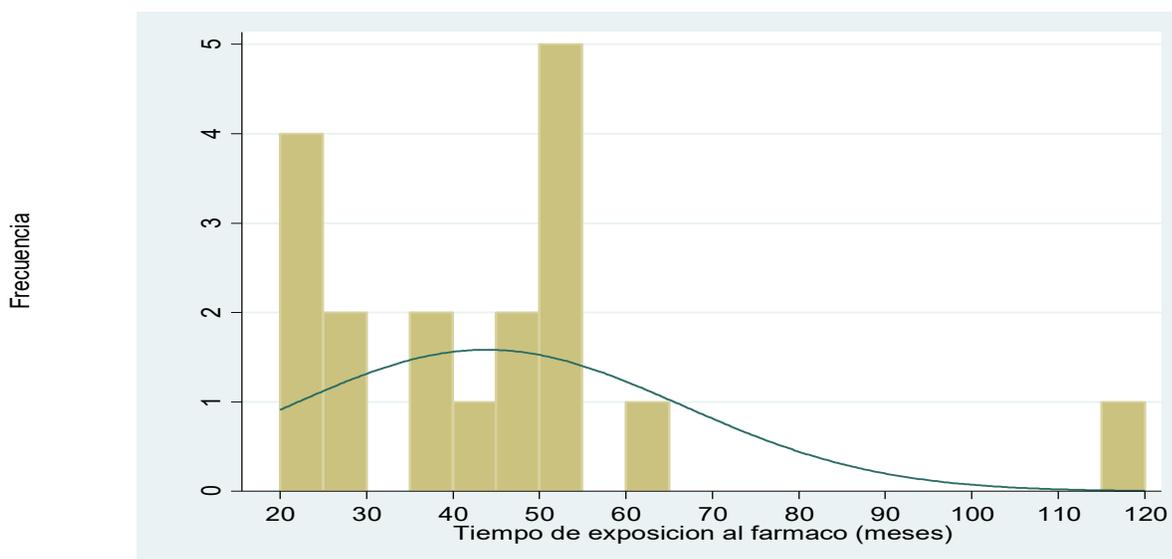


Ilustración 6. Histograma de la variable tiempo de exposición al fármaco



Se evaluó la visión periférica a través de electroretinograma flash donde se midió tanto la amplitud de la onda B como la latencia de la onda A y B, encontrándose para la amplitud del ojo derecho el 39% (7) anormales y el 39% (7) anormales para el ojo izquierdo; con respecto a las latencias, la de la onda A del ojo derecho el 28% (5) anormales y para la onda B 17% (3) anormales. Con respecto a la onda A del ojo izquierdo el 6% (1) anormales y para la onda B 22% (4) anormales.

Con respecto a la correlación que existe entre el tiempo de exposición y las variables neurofisiológicas del electroretinograma, observamos una tendencia de correlación leve a discretamente moderada sin significancia estadística. Los hallazgos se muestran en la Tabla 5 y en las Ilustración 7, Ilustración 8, Ilustración 9 e Ilustración 10.

Tabla 5. Correlación entre el tiempo de exposición y resultados electroretinograma

| | R (correlación spearman) | P |
|---|--------------------------|------|
| Tiempo de exposición y amplitud onda B | | |
| Ojo derecho | - 0.41 | 0.08 |
| Ojo izquierdo | - 0.25 | 0.31 |
| Tiempo de exposición y latencia onda A | | |
| Ojo derecho | - 0.29 | 0.23 |
| Ojo izquierdo | - 0.32 | 0.18 |
| Tiempo de exposición y latencia onda B | | |
| Ojo derecho | - 0.22 | 0.36 |
| Ojo izquierdo | - 0.41 | 0.08 |

Ilustración 7. Correlación entre el tiempo de exposición y amplitud de onda B ojo derecho.

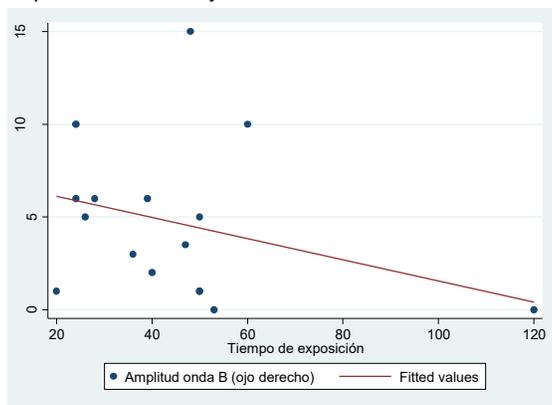


Ilustración 9. Correlación entre el tiempo de exposición y latencia de onda B ojo derecho.

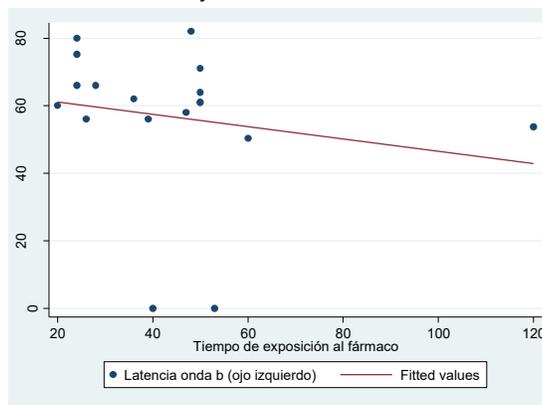


Ilustración 8. Correlación entre el tiempo de exposición y latencia de onda A ojo izquierdo.

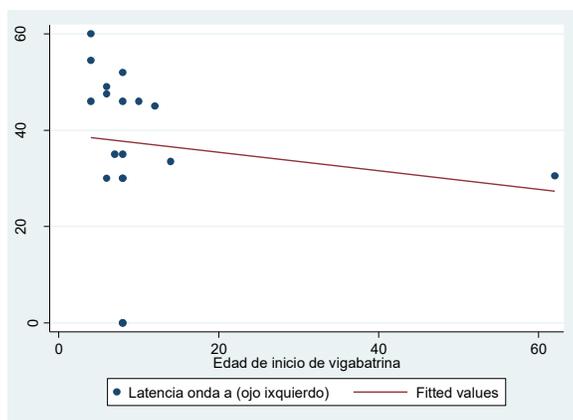
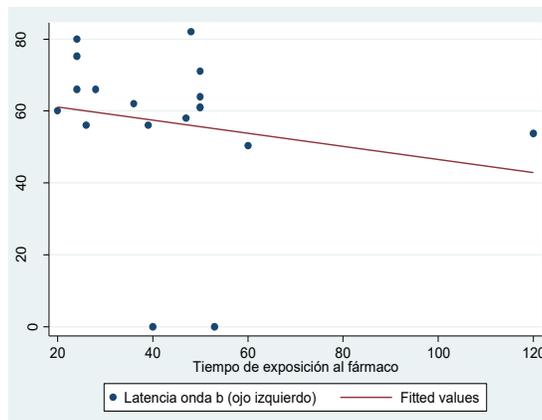


Ilustración 10. Correlación entre el tiempo de exposición y latencia de onda A ojo izquierdo.



Hicimos una correlación de Spearman para la variable dosis media de vigabatrina y los resultados en el estudio, se encontraron las siguientes correlaciones (ver Tabla 6)

Tabla 6. Correlación entre dosis media, amplitud y latencia de las ondas A y B.

| Dosis media de vigabatrina | Correlación de Spearman | P |
|--------------------------------------|-------------------------|------|
| Dosis media y amplitud onda B | | |
| Ojo derecho | - 0.21 | 0.38 |
| Ojo izquierdo | - 0.26 | 0.28 |
| Dosis media y latencia onda A | | |
| Ojo derecho | 0.01 | 0.94 |
| Ojo izquierdo | 0.19 | 0.44 |
| Dosis media y latencia onda B | | |
| Ojo derecho | 0.07 | 0.77 |
| Ojo izquierdo | 0.21 | 0.38 |

En este cuadro observamos que no hubo ninguna correlación entre la dosis media del fármaco y los diferentes resultados del electroretinograma.

Finalmente este es el cuadro más representativo del estudio, donde encontramos una correlación negativa entre la edad de inicio del fármaco y las latencias (tanto en onda A como de la onda B) de predominio para el ojo izquierdo (p de 0.05 y 0.03, respectivamente). Esto quiere decir que es decir a menor edad de inicio del fármaco se encontraran las latencias más prolongadas, y por el contrario, a mayor edad de inicio del fármaco menor prolongación de las latencias (ver Tabla 7).

Tabla 7. Correlación entre dosis media, amplitud y latencia de las ondas A y B.

| Edad de inicio de vigabatrina | Correlación de Spermán | P |
|---|------------------------|-------------|
| Edad de inicio y amplitud onda B | | |
| Ojo derecho | - 0.21 | 0.39 |
| Ojo izquierdo | - 0.08 | 0.73 |
| Edad de inicio y latencia onda A | | |
| Ojo derecho | - 0.42 | 0.08 |
| Ojo izquierdo | - 0.46 | 0.05 |
| Edad de inicio y latencia onda B | | |
| Ojo derecho | - 0.36 | 0.13 |
| Ojo izquierdo | - 0.51 | 0.03 |

IX. DISCUSIÓN

Existe actualmente mucho debate sobre los potenciales factores de riesgo para el desarrollo de toxicidad retiniana asociados a la vigabatrina así como de los mecanismos de desarrollo de la toxicidad en pacientes que la reciben. La verdadera incidencia es incierta.

El mecanismo de la toxicidad retiniana inducida por vigabatrina se presume generalmente que es mediado por GABA. Un interesante estudio de Kinirons examinó si puede haber una predisposición genética entre los pacientes que desarrollan esta toxicidad. Examinaron 6 genes candidatos; Sin embargo, no identificaron una asociación replicable.

Otros autores de estudios clínicos como los publicados por Faught (4), Ben-Menachem, Sander (5), y Carmant (1,29) indica que la relación que existe entre la vigabatrina y los defectos de CVp pueden ser un resultado de disfunción retiniana con predisposición genética. González et al. ^[17] investigó defectos visuales asociados con vigabatrina con el empleo de perimetría estática en 204 pacientes epilépticos con y sin la exposición a VGB. De modo interesante se observaron defectos visuales bilaterales en la casi la mitad de los pacientes con el empleo de VGB y en el 24 % de pacientes nunca expuestos a este fármaco, lo que apoya que la predisposición genética y la exposición pueden contribuir a las alteraciones. Estos autores concluyeron que una proporción de pacientes con la epilepsia tiene defectos de campo visual nasal que no pueden ser atribuidos a la exposición vigabatrina, y Ellos sugirieron que una medida objetiva de función retiniana es el retinograma, es un método inmejorablemente para el uso de toxicidad retiniana.

En nuestro estudio no es significativo el tiempo de exposición al fármaco y las alteraciones en el ERG flash, sin embargo McDonagh, usó ERG con patrón reverso (PERG) ⁽⁷⁾ y determino que la función de pacientes tratados con vigabatrina tienen defectos del campo visual que dependen del tiempo de exposición y que estos persisten a pesar de la suspensión la terapia con VGB.

En una Revisión de 11 estudios que ya se han comentado previamente, se informó que se detectaron defectos de campo visual periférico en 169 de 528 pacientes (32%) Tratados con Vigabatrina, en nuestra muestra de 18 pacientes encontramos que el porcentaje de afectación del campo visual está en un rango que va del 18 al 32%.

Con base en la revisión de estudios González et al. ⁽⁷⁾ reportaron una prevalencia de lesiones en el campo visual de 19% de los pacientes tratados con vigabatrina por CPR y la y hasta el 21% de los lactantes tratados con vigabatrina por EI, para nosotros no se pudo determinar la relación a espasmos infantiles, ya que muchos de ellos iniciaron como Síndrome de West (12 pacientes) pero posteriormente, eevolucionaron a otro tipo de epilepsia sindromática como es el Síndrome de Lennox Gastaut, con una edad de inicio en promedio de 4 años, el 87% de estos pacientes continuaron con vigabatrina en un rango de 2 a 3 años.

Sergott Faught et al, en Deerfield, IL, USA publicó en 2010 un artículo sobre los defectos del campo visual inducidos por vigabatrina en el que se dividieron a los pacientes en 3 grupos uno con exposición menor de 6 meses y otro con exposición mayor a 6 meses y uno más sin exposición al fármaco . Dieciséis por ciento de los pacientes expuestos tenían defectos del campo visual moderada (30-60° conservaron la visión temporal), y el 3% tienen defectos graves (<30° retenido visión temporal). Concluye que existe una débil correlación entre la gravedad de la constricción del campo visual y los síntomas visuales.¹³ Estos resultados se correlacionan también con nuestra serie.

McCoy et al en Ontario, Canadá publicó en 2011. Los cambios en el electroretinograma en una población pediátrica con epilepsia donde encontró en 18 de 160 pacientes toxicidad retiniana (11,25%) durante un período de 10 años.¹⁴ Estos resultados difieren un poco en relación a los nuestros, encontrando que el uso prolongado hasta 10 años correspondería a 18%, aunque esta comparación se ve sesgada por el número de muestra .

Raili Riikonen et al, en el hospital infantil de LA universidad de Kuopio en Finlandia en 2014 mostró que la tasa de DCV se incrementó de 9% a 63% como la duración del tratamiento. Los resultados de este estudio mostraron que la relación riesgo-beneficio debe considerarse siempre². En nuestro estudio tal vez por el número de pacientes de la muestra no se mostró significancia estadística en lo relativo a la duración del tratamiento y los defectos del campo visual, pero si hubo una tendencia sin alcanzar significancia estadística (p 0.18).

Dianne Barrett et al en la Universidad de Columbia New York, USA en 2014, encontró que los primeros cambios visuales por ERG asociados a vigabatrina consistió en disminución de la máxima de la onda B del ERG lo que se corroboró con un estudios de tomografía por coherencia óptica en el cual se mostró un adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas de la retina⁸, en nuestro análisis estadístico la tendencia fue hacia la disminución de la amplitud de la onda con una relación estadística de (p 0.08).

Noémie Hébert-Lalonde et al en Quebec, Canada evaluó en 2015 el electrorretinograma de 23 niños en tres grupos con epilepsia sin tratamiento con vigabatrina, pacientes expuestos a vigabatrina y otro grupo de pacientes sanos con edades de entre 3.5 y 10 años encontrando que las alteraciones de procesamiento ocular se encontraron sólo en los niños expuestos a vigabatrina. El estudio sugiere que la toxicidad visual puede ser asintomática y que puede estar presente a largo plazo incluso varios años después de la interrupción de la terapia con vigabatrina¹. Con respecto a este estudio podemos decir que el curso asintomático de los pacientes es un rasgo característico de estas alteraciones ya que suelen ser sutiles clínicamente pero con gran repercusión en el desarrollo intelectual y cognitivo nuestros pacientes cumplen estas características.

Schwarz et al en la Universidad de California publicaron en 2016 un estudio retrospectivo que incluyo a 257 niños, 143 (53%) expuestos a vigabatrina y 114 no expuestos. Aquellos expuestos mantuvieron dosis del fármaco entre 104.8-166 mg/kg/dia. 31% tuvieron pérdida de la visión con vigabatrina; y 32% tuvieron pérdida

de la visión sin VGB. Con este estudio se estimó un riesgo de pérdida de la visión periférica con uso de vigabatrina es de 3.2% En este artículo se recomienda el electrorretinograma seriado para evaluar la visión periférica en pacientes expuestos a vigabatrina ¹⁰. Nosotros tuvimos rangos similares en cuando a las dosis administradas de vigabatrina de 80-140mgkgdia, sin embargo no tuvimos grupo control de pacientes no expuestos para determinar si este porcentaje puede tener relación sin embargo como ya se ha comentado previamente hay estudios que demuestran que las alteraciones del campo visual pueden estar presentes en pacientes aún sin exposición a vigabatrina o bien la vigabatrina aumentar un condición genéticamente predispuesta.

X. CONCLUSIONES.

1. Encontramos que la mayoría de los niños tratados a dosis terapéuticas de vigabatrina (80 a 140 mg/kg/día) y cuyo tiempo de tratamiento ha sido menor a 2 años, no muestran ningún defecto del campo visual periférico.
2. Sin embargo, dentro de nuestro estudio hubo un 18 a 32% de los pacientes con defectos del campo visual pero estos resultados no tuvieron relación con el tiempo de exposición o la dosis del fármaco
3. Otro hallazgo a considerar es que en todos los pacientes con defecto del campo visual y electroretinograma anormal, la disminución en la amplitud de la onda B, es el primer dato electrofisiológico reportado.
4. Un último hallazgo a considerar es la discreta correlación que existe entre la edad de inicio del fármaco y el riesgo de lesión del campo periférico, donde a edades más tempranas de inicio de vigabatrina existe un mayor riesgo de lesión en la retina, como se ha visto en otras patológicas pediátricas asociadas a inmadurez.

XI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Noémie Hébert-Lalonde PhDa,b, Lionel Carmant MD, Electrophysiological Evidences of Visual Field Alterations in Children Exposed to Vigabatrin Early in Life *Neurology* 2016;59: 47-53
- 2.- Raili Riikonen, Zvonka Rener-Primec , Lionel Carmantmaria Dorofeeva, Does vigabatrin treatment for infantile spasms cause visual field defects? An international multicentre study *Developmental Medicine & Child Neurology* 2015, 57: 60–67
- 3.- J. M. Pellock Balancing clinical benefits of vigabatrin with its associated risk of vision loss . *Acta Neurol Scand*: 2011: 124 (Suppl. 192): 83–91.
- 4.- Faught RE. Vigabatrin therapy for refractory complex partial seizures: review of major US trials. *Acta Neurol Scand* 2011;124(Suppl. 192):29–35.
- 5.-Menachem E, Sander JW. Vigabatrin therapy for refractory complex partial seizures: review of major European trials. *Acta Neurol Scand* 2011;124(Suppl. 192):16–28.
- 6.-Peter Hardus, Willem Verduin, Tos Berendschot, Gina Postma, Jan Stilma and Cees van Veelen Vigabatrin: longterm follow-up of electrophysiology and visual field examinations. *Acta Ophthalmol. Scand.* 2013: 81: 459–465
- 7.- Anne Moskowitz • Ronald M. Hansen • Susan E. Eklund • Anne B. Fulton. Electroretinographic (ERG) responses in pediatric patients using vigabatrin. *Doc Ophthalmol* 2012; 124:197–209
- 8.- Dianne Barrett, Jin Yang, Tharikarn Sujirakul, and Stephen H. Tsang. Vigabatrin Retinal Toxicity First Detected with Electroretinographic Changes: *J Clin Exp Ophthalmol.* 2014;1-5
- 9.- Rachel Dragas • Carol Westall • Tom Wright Changes in the ERG d-wave with vigabatrin treatment in a pediatric cohort. *Doc Ophthalmol* 2014; 129:97–104
- 10.- Maria Dettoraki Marilita M. Moschos. The Role of Multifocal Electroretinography in the Assessment of Drug-Induced Retinopathy: A Review of the Literature. *Ophthalmic Res.* 2016; 1-9
- 11.- Pastrana, M. M., Ferras, R. C., & Forzate, I. M. Estudio normativo del electroretinograma a patrón. *Revista Cubana de Tecnología de la Salud*; 2014:1-8
- 12.-Bach M, Brigell M, Hawlina M, iscev Standard for clinical pattern electroretinography (PERG): 2012 Update. *Doc Ophthalmol.* 2013;126:1-7
13. R. Sergott, M. Bittman, E. ChristeN. Vigabatrin-induced peripheral visual field defects in patients with refractory partial epilepsy *Epilepsy Research.* 2010; 92: 170—176

- 14.-McCoy B, Wright T, Weiss S, Go C, Westall CA. Electroretinogram changes in a pediatric population with epilepsy: is vigabatrin acting alone? *J Child Neurol*. 2011;26:729-733.
- 15.-Greiner HM, Lynch ER, Fordyce S, et al. Vigabatrin for childhood partial-onset epilepsies. *Pediatr Neurol*. 2012;46:83-88.
- 16.-Curatolo P, Verdecchia M, Bombardieri R. Vigabatrin for tuberous sclerosis complex. *Brain Dev*. 2011;23:649-653.
- 17.-Sergott RC, Westall CA. Primer on visual field testing, electroretinography, and other visual assessments for patients treated with vigabatrin. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2011;192:48-56.
- 18.-Hebert-Lalonde N, Carmant L, Safi D, Roy MS, Lassonde M, Saint-Amour D. A frequency-tagging electrophysiological method to identify central and peripheral visual field deficits. *Doc Ophthalmol*. 2014; 129:17-26.
- 19.-Wheless JW, Ramsay RE, Collins SD. Vigabatrin. *Neurotherapeutics*. 2007;4:163-172.
- 20.- Eke T, Talbot JF, Lawden MC. Severe persistent visual field constriction associated with vigabatrin. *BMJ*. 2007;314:180-181.
- 21.-Akar Y, Yilmaz A, Yucel I. Assessment of an effective visual field testing strategy for a normal pediatric population. *Ophthalmologica*. 2008; 222 :329-333.
- 22.-Durbin S, Mirabella G, Buncic JR, Westall CA. Reduced grating acuity associated with retinal toxicity in children with infantile spasms on vigabatrin therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50: 4011-4016.
- 23.-Morong S, Westall CA, Nobile R, et al. Longitudinal changes in photopic OPs occurring with vigabatrin treatment. *Doc Ophthalmol*. 2003;107:289-297.
- 24.-Westall CA, Logan WJ, Smith K, Buncic JR, Panton CM, Abdolell M. The Hospital for Sick Children, Toronto, Longitudinal ERG study of children on vigabatrin. *Doc Ophthalmol*. 2002;104:133-149.
- 25.-Westall CA, Nobile R, Morong S, Buncic JR, Logan WJ, Panton CM. Changes in the electroretinogram resulting from discontinuation of vigabatrin in children. *Doc Ophthalmol*. 2003;107:299-309.
- 26.-Coupland SG, Zackon DH, Leonard BC, Ross TM. Vigabatrin effect on inner retinal function. *Ophthalmology*. 2001;108:1493-1496. discussion 1497-1498.
- 27.-Graniewski-Wijnands HS, van der Torren K. Electro-ophthalmological recovery after withdrawal from vigabatrin. *Doc Ophthalmol*. 2002;104:189-194.
- 27.-Van der Torren K, Graniewski-Wijnands HS, Polak BC. Visual field and electrophysiological abnormalities due to vigabatrin. *Doc Ophthalmol*. 2002;104:181-188.

28.-Parisi P, Tommasini P, Piazza G, Manfredi M. Scotopic threshold response changes after vigabatrin therapy in a child without visual field defects: a new electroretinographic marker of early damage? *Neurobiol Dis.* 2004;15:573-579.

29.-Harding GF, Spencer EL, Wild JM, Conway M, Bohn RL. Field-specific visual-evoked potentials: identifying field defects in vigabatrin- treated children. *Neurology.* 2002;58:1261-1265.

30.-Spencer EL, Harding GF. Examining visual field defects in the paediatric population exposed to vigabatrin. *Doc Ophthalmol.* 2003; 107:281-287.



"2016, AÑO DEL NUEVO SISTEMA DE JUSTICIA PENAL"

CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD.

NOMBRE DEL ESTUDIO: Análisis de estudios electrofisiológicos asociados a alteraciones visuales en pacientes con diagnóstico de epilepsia expuestos a vigabatrina por más de un año en el servicio de neurología pediátrica del CMN 20 de noviembre

LUGAR Y FECHA.

Por favor tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento, pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga, para decidir si participa o no deberá tener el conocimiento suficiente acerca de los beneficios y riesgos del presente estudio de investigación.

Estimado Padre de familia o tutor de: _____, se le invita a su hijo (a) a participar en el estudio arriba mencionado, que se desarrollará en el CMN "20 de Noviembre", cuyo objetivo será el de analizar la asociación entre el uso prolongado (mas de un año) de vigabatrina y las alteraciones del campo visual periferico por electroretinograma flash, Lo anterior con la finalidad de determinar en estos pacientes si existe evidencia de lesion electrofisiologica, ya que de acuerdo a lo revisado en la literatura las alteraciones detectadas a tiempo son reversibles sin embargo una alteracion detectadas tardiamente es irreversible. Por lo cual existiría la consecuente pérdida de la visión secundaria al uso de este fármaco

Su participación en el estudio consiste en colocar unos electrodos de registro en el nivel de cuero cabelludo pegados con una pasta conductora. También se pueden poner electrodos en otros puntos del cuerpo. Para realizar esta prueba es necesario que el paciente acuda con el pelo lavado, sin llevar fijador, o cualquier otro producto cosmético. No debe venir en ayunas, se puede desayunar o comer normalmente. En los estudios visuales si el paciente lleva habitualmente lentes aéreos debe traérselos consigo. Favor de no dejar dormir a su bebé, niño o niña antes del estudio ya que es necesario el desvelo.

BENEFICIOS: En el hospital CMN 20 de Noviembre ISSSTE se atienden pacientes con diagnostico de epilepsias refractarias, además de ser un centro de referencia de casos de esclerosis tuberosa y síndrome de West, donde el uso de vigabatrina como fármaco de primera o segunda línea se vuelve muy frecuente. En caso de no realizarse se perdería información diagnostica o de seguimiento que podría ser importante para el seguimiento y tratamiento correcto.

RIESGOS: Su participación no conlleva riesgo alguno para su salud. No producen ninguna consecuencia negativa previsible. Esta prueba no tiene ningún riesgo en sí misma. Suele ser poco molesta, y generalmente bien tolerada. No producen ninguna consecuencia importante previsible. Riesgos poco frecuentes. Muy rara vez los electrodos del cuero cabelludo pueden dejar una mínima irritación que desaparece espontáneamente en pocos días.



ISSSTE

INSTITUTO DE SEGURIDAD
Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

“2016, AÑO DEL NUEVO SISTEMA DE JUSTICIA PENAL”

PARTICIPACIÓN. Su participación es **VOLUNTARIA**, usted puede decidir libremente participar o no, esto no afectará su derecho para recibir atención médica en el CMN “20 de Noviembre”, si participa, puede retirarse del estudio en el momento en que lo desee sin que esto influya sobre el tratamiento habitual que le ofrece el hospital para su enfermedad de base.

INFORMACIÓN DE LOS PROCEDIMIENTOS ALTERNATIVOS O TRATAMIENTOS EXISTENTES: Si es el caso, que su hijo presentara alteración en el estudio se suspendería el fármaco inmediatamente si aun lo tuviera prescrito

MANEJO DE LA INFORMACION.

En la recolección de datos personales se siguen todos los principios que marca la ley (art. 6): Licitud, calidad, consentimiento, información, finalidad, lealtad, proporcionalidad y responsabilidad. Se han implementado las medidas de seguridad, técnicas, administrativas y físicas necesarias para proteger sus datos personales y evitar daño, pérdida, alteración, acceso o tratamiento no autorizado. Se llevara a una recolección de datos de los estudios obtenidos los cuales manejaremos sin especificar nombre de paciente, solo datos demográficos (edad, género, tipo de epilepsia), el tiempo del uso del fármaco, la dosis media a la que se le administro el fármaco y los hallazgos encontrados en el estudio, estos serán resguardados en una hoja con formato excel, bajo estricto uso de los investigadores responsables. Usted podrá tener acceso a la información sobre este estudio el cual se encontrara en su expediente clínico y puede solicitar información sobre el mismo durante su consulta de seguimiento.

PARTICIPANTE.

Confirmando haber recibido información suficiente y clara sobre el estudio propuesto, doy mi autorización para ser incluido en este proyecto de investigación, reservándome el derecho de abandonarlo en cualquier momento si así lo decido.

Si procede: Así mismo manifiesto que se ha obtenido el **ASENTIMIENTO** del menor a mi custodia, para participar voluntariamente en el proyecto de investigación.

Nombre y firma del Participante o Representante legal.

Parentesco: _____

Domicilio.

TESTIGOS:

(1) Nombre y firma

Parentesco: _____

Domicilio. _____

(2) Nombre y firma

Parentesco: _____

Domicilio. _____



ISSSTE
INSTITUTO DE SEGURIDAD
Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

“2016, AÑO DEL NUEVO SISTEMA DE JUSTICIA PENAL”

INVESTIGADOR O MÉDICO QUE INFORMA: KENIA CRUZ CALVO. RESIDENTE DE NEURLOGIA PEDIATRICA

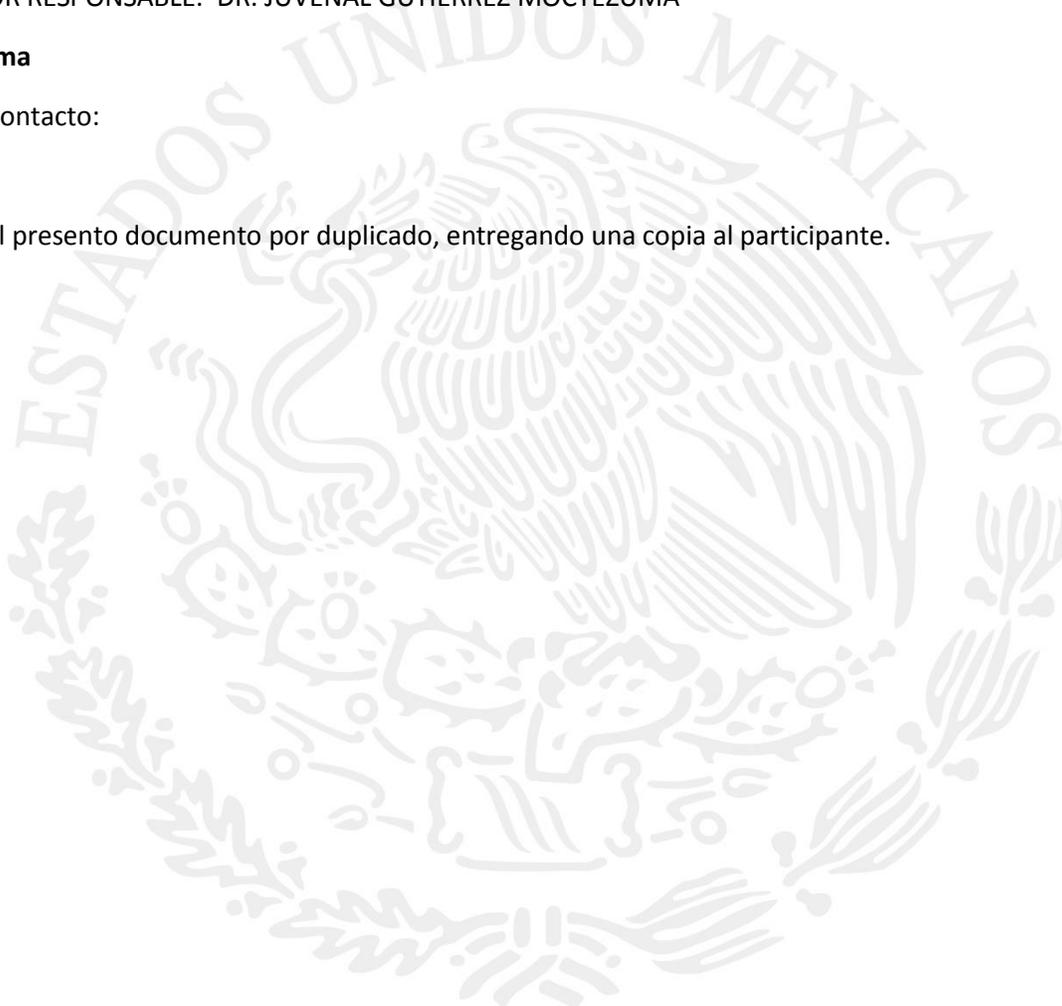
Le he explicado al Sr (a) _____, la naturaleza y los propósitos de la investigación, así como los riesgos y beneficios que implica su participación. He dado respuesta a todas sus dudas, y le he preguntado si ha comprendido la información proporcionada, con la finalidad de que pueda decidir libremente participar o no en este estudio. Acepto que he leído, conozco y me apego a la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos, que pondré el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación, por encima de cualquier otro objetivo.

INVESTIGADOR RESPONSABLE. DR. JUVENAL GUTIERREZ MOCTEZUMA

Nombre y firma

Teléfono de contacto:

Se extiende el presente documento por duplicado, entregando una copia al participante.





TÍTULO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN: Análisis de estudios electrofisiológicos asociados a alteraciones visuales en pacientes con diagnóstico de epilepsia expuestos a vigabatrina por más de un año en el servicio de neurología pediátrica del CMN 20 de noviembre

Número de registro: 6212016

El presente Aviso de Privacidad tiene como objeto informarles sobre el tratamiento que se le dará a sus datos personales cuando los mismos son recabados, utilizados y almacenados.

Investigador responsable de recabar sus datos personales, de su uso y protección:

Nombre: Juvenal Gutierréz Moctezuma

Domicilio. Avenida Felix Cuevas No. 540 Colonia del Valle Cp 03229. 5to piso. Seccion A

Teléfono: 52003479 Correo electrónico: tmx5555844946

Su información personal será utilizada con la finalidad de tener **contacto con usted para informarle cambios de fecha, horarios, consultas médicas, proporcionar información sobre exámenes practicados, información sobre su padecimiento, evaluar la calidad del servicio brindado etc.** para lo cual requerimos obtener los siguientes datos personales: **nombre de usted y su hijo (a) paciente del cmn 20 de noviembre y que recibe atención medica en el servicio de neurología pediátrica, fecha de nacimiento de su hij(o)a, correo electrónico, teléfono celular y particular,** estos datos son considerados como sensibles de acuerdo a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares.

Es importante que usted sepa que todo el equipo de investigación que colabora en este estudio se compromete a que todos los datos proporcionados por usted serán tratados bajo medidas de seguridad y garantizando siempre su confidencialidad. En el caso de este proyecto las medidas que se tomaran para ello serán: **utilizar códigos, y número de expediente, únicamente** y se almacenaran en **archivo electrónico a cargo del investigador**

Los datos que usted nos proporcione no serán compartidos con otras instancias o instituciones y únicamente serán usados por el equipo de investigadores para este proyecto.

Usted tiene derecho de acceder, rectificar y cancelar sus datos personales, así como de oponerse al manejo de los mismos o anular el consentimiento que nos haya otorgado para tal fin, presentando una carta escrita dirigida a el/ la investigador responsable Dr. Juvenal Gutierréz Moctezuma o con la Presidente del Comité de Ética en Investigación del CMN "20 de Noviembre", Dra. Zoé Gloria Sondón García. Tel. 52003544.



ISSSTE

INSTITUTO DE SEGURIDAD
Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

DECLARACION DE CONFORMIDAD: Manifiesto estar de acuerdo con el tratamiento que se dará a mis datos personales

Nombre y firma del sujeto de investigación o paciente: _____

Fecha: _____

