



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

**“FACTORES PRONÓSTICOS EN EL SÍNDROME DE LENNOX
GASTAUT Y SU EVOLUCIÓN DE LA NIÑEZ A LA VIDA
ADULTA EN PACIENTES DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL
20 DE NOVIEMBRE.”**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
NEUROLOGÍA

PRESENTA:

DR. ERICK BAUTISTA ANGELES

ASESOR DE TESIS:

DRA. LILIA NÚÑEZ OROZCO

CIUDAD DE MÉXICO, 2018.



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.

DR. FÉLIX OCTAVIO MARTÍNEZ ALCALÁ
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DRA. LILIA NÚÑEZ OROZCO
TITULAR DEL CURSO DE NEUROLOGÍA

DRA. LILIA NÚÑEZ OROZCO
ASESOR DE TESIS

DR. ERICK BAUTISTA ANGELES
TESISTA

ÍNDICE

RESUMEN-----	1
INTRUDUCCIÓN-----	2
ANTECEDENTES-----	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA-----	6
JUSTIFICACIÓN-----	7
HIPÓTESIS-----	7
OBJETIVOS-----	8
METODOLOGÍA-----	9
VARIABLES-----	10
RESULTADOS Y ANÁLISIS-----	13
DISCUSIÓN-----	13
CONSIDERACIONES ÉTICAS Y DE BIOSEGURIDAD-----	14
BIBLIOGRAFIA-----	15
ANEXOS-----	17

RESUMEN

El síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) es considerado una encefalopatía epiléptica severa, que clásicamente se caracteriza por la triada de epilepsia farmacorresistente con múltiples tipos de crisis, discapacidad intelectual (1) y patrones en electroencefalograma (EEG) que muestran lentitud de la actividad de fondo con brotes de complejos punta onda lenta de 2 Hz o paroxismos de actividad rápida generalizada. El SLG es una de las encefalopatías epilépticas dependientes de la edad y el pronóstico hacia la vida adulta depende de diversos factores como la edad de inicio, el tipo de crisis y los registros electroencefalográficos. Un detallado conocimiento de los mismos puede ayudar a la certeza del comportamiento en esta transición y adecuar tanto la atención como el tratamiento (3) (4).

El estudio que proponemos es transversal y tiene como finalidad identificar los factores de riesgo (las características de las crisis, edad de inicio y control, así como trazo electroencefalográfico y su evolución desde la etapa infantil a la actualidad), ya que son factores pronósticos que influyen tanto en la evolución de la enfermedad como en el desarrollo social de los pacientes con SLG del servicio de Neurología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. Se utilizará el expediente electrónico de los pacientes diagnosticados con SLG con seguimiento desde la infancia, que cuenten con descripción del tipo de crisis, inicio de las mismas, tratamiento y trazos de EEG.

INTRODUCCIÓN

El SLG es una encefalopatía epiléptica severa que afecta al desarrollo y tiene un alto índice de morbilidad y de mortalidad debido a la presentación clínica de las crisis, los patrones electroencefalográficos y la discapacidad intelectual. Existen múltiples abordajes terapéuticos tanto médicos como quirúrgicos, sin embargo el punto clave en la enfermedad es la transición de la niñez a la vida adulta (5), ya que implica un gran impacto familiar, social y vocacional debido al riesgo de muerte y de discapacidad que genera (6). Diversas publicaciones coinciden en la necesidad de la reevaluación de la etiología apoyada en estudios de neuroimagen, reportes de EEG así como el ajuste de los fármacos antiepilépticos (FAEs).

Otro punto clave para la determinación de los factores pronósticos es el tratamiento, ya que tanto la dieta cetogénica como la cirugía de epilepsia han resultado efectivas para el control de las crisis. A pesar de no lograrse el control total de las mismas, su mejoría impacta directamente en el trazo del EEG que a su vez se traduce en una mejoría del 39.7% de pacientes para realizar de manera independiente sus actividades diarias según la literatura (7).

Por otra parte, en cuanto al comportamiento y la evolución de las crisis, se ha determinado en un estudio multicéntrico que mantienen un comportamiento polimórfico con predominio de ausencias atípicas, crisis tónicas y una reducción en la presentación de crisis atónicas; en cuanto al registro de EEG no se evidenció diferencia significativa en los registros de adultos con respecto a los niños, teniendo actividad basal anormal por

presencia de un ritmo de fondo lento y fragmentado (70-90%), ondas lentas difusas abundantes y desorganización electroencefalográfica. El deterioro cognoscitivo es directamente proporcional al grado de lentificación (8) (9).

Por último, en diversos estudios se llega a la conclusión que la transición de la niñez a la vida adulta de un paciente con epilepsia es difícil debido, entre otros factores, al distinto seguimiento y comorbilidades propias de la vida adulta que impactan en el desarrollo y desenvolvimiento en la vida cotidiana de los pacientes; así mismo, diversas publicaciones comentan la necesidad de programas para la transición que involucren a los pacientes, a neurólogos pediatras, neurólogos de adultos, epileptólogos y padres o tutores para tratar de mejorar la terapéutica, reducir las crisis y a su vez la incapacidad con la finalidad de lograr una mejor calidad de vida para quienes padecen la epilepsia y para sus allegados (10).

ANTECEDENTES

La incidencia del SLG ocurre en 0.1-0.5 por cada 100,000 habitantes y representa del 3 al 5 % de todas las epilepsias, la edad de aparición se sitúa entre los dos y los siete años de edad, predomina en el sexo masculino en un 60% y hasta en un 30% de los casos se asocia antecedente familiar de epilepsia; por otro lado, 40 -50% tienen el antecedente de síndrome de West. El síndrome fue descrito inicialmente por Tissot en 1770 y en 1939 por Gibbs y colaboradores, quienes describieron el patrón de punta-onda lenta con frecuencia de 1.5 a 2.5 Hz en el EEG; en 1960 Lennox y Davis identificaron la triada diagnóstica: retraso mental, crisis epilépticas de diferentes tipos de inicio temprano y el patrón de EEG característico (9) (11).

A lo largo del tiempo se han tratado de identificar las causas del SLG, sin embargo se ha llegado a la conclusión de que la etiología es oculta o no aparente hasta en un 20 a un 30% de los casos y en el 70 a 80% se encuentra una causa: secuelas de encefalopatía hipóxico isquémica, neuroinfecciones, enfermedad vascular cerebral, un síndrome neurocutáneo u otros síndromes genéticos.

En cuanto a los factores pronósticos, la literatura reporta un riesgo relativo de ocurrencia predominantemente en varones, siendo de 5.31 (IC 95 %); las variables edad de inicio de las crisis y edad de diagnóstico, tienen un gran valor en el pronóstico y la conducta terapéutica para la evolución de estos pacientes. Por otro lado, el 70% de los pacientes que iniciaron con crisis antes de los 6 meses de edad tenían el diagnóstico de Síndrome de West; la relación con la edad de inicio sugiere la influencia de la maduración cerebral

(lóbulo frontal) en la forma de presentación de los síntomas y la evolución de la enfermedad; el tipo de crisis relacionadas a más discapacidad son las crisis tónicas y atónicas junto a las ausencias atípicas, y por último la evaluación del trazo característico del EEG, el cual puede no estar presente en el inicio, dificultando su diagnóstico precoz (12) (13) (14).

El pronóstico es relativamente malo con una mortalidad que va del 5 al 90%, clínicamente con afección severa cognitiva y la persistencia de la epilepsia en la vida adulta, lo que hace imprescindible la identificación de los factores predictores de severidad del SLG.

PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA

Hoy en día la discapacidad generada por la epilepsia de difícil control genera un gran impacto en el desenvolvimiento de la vida cotidiana de los pacientes que la padecen; particularmente, el SLG genera una gran merma tanto en la calidad de vida debido a las múltiples crisis epilépticas como al deterioro cognitivo subyacente. A pesar de que la prevalencia del SLG es relativamente baja, no deja de ser un problema de salud para los médicos, los familiares de los pacientes y primordialmente para el paciente.

La transición de los pacientes pediátricos hacia la vida adulta en el contexto de la epilepsia, juega un papel importante para el tratamiento, seguimiento y control, ya que es un punto clave para tomar decisiones en cuanto al ajuste de tratamiento, apego terapéutico, red de apoyo familiar, discapacidad y funcionalidad.

Por otra parte, a los pacientes con SLG se les debe de prestar atención especial ya que por lo regular son pacientes con un largo historial de atención clínica debido a que llevan seguimiento desde la edad pediátrica y al hacer la transición a la vida adulta se enfrentan a otros factores externos que pueden conllevar un descontrol de la epilepsia y por lo tanto mayor discapacidad. Aunque es difícil alcanzar un adecuado control de la epilepsia existe la necesidad de identificar factores pronósticos que nos puedan indicar la discapacidad probable en cada paciente y así poder ejercer acciones para tratar de modificarlos y obtener un resultado más favorable en cuanto a la funcionalidad y calidad de vida.

JUSTIFICACIÓN

La identificación de los factores pronósticos en pacientes con SLG puede ofrecer una idea más clara de su comportamiento durante la transición de la niñez a la edad adulta y el resultado en cuanto al grado de discapacidad del paciente durante su evolución.

En nuestro medio, a pesar de tener una clara identificación de estos factores, existe relativamente poca información con respecto a la modificación que pueden presentar a lo largo del tiempo y sobre todo en la transición a la vida adulta, por lo que el objetivo de este estudio es identificar estos factores y determinar si existe relación en la modificación a lo largo del tiempo y la evolución clínica de nuestros pacientes con SLG que nos pueda ayudar a desarrollar estrategias para mejorar la calidad de vida y reducir los costos de la enfermedad.

HIPÓTESIS

La edad de inicio de crisis, los tipos de crisis, el número de crisis y el trazo del EEG en pacientes con SLG son factores pronósticos relacionados a la discapacidad intelectual.

OBJETIVO GENERAL

Identificar los factores pronósticos en el Síndrome de Lennox Gastaut y su evolución de la niñez a la vida adulta en pacientes del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar los pacientes con diagnóstico de SLG.
- Determinar los factores predictivos en pacientes diagnosticados con SLG.
- Comparar la diferencia de los factores predictivos entre la niñez y la etapa adulta.
- Analizar la asociación de la diferencia de los factores predictivos con respecto a la transición de la niñez a la vida adulta y la discapacidad intelectual de estos pacientes.

METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

DISEÑO

Estudio descriptivo, retrospectivo, observacional y transversal.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes con diagnóstico de síndrome de Lennox-Gastaut de cualquier etiología en seguimiento desde la niñez hasta la vida adulta y que se les hayan realizado electroencefalogramas.

UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes con diagnóstico de síndrome de Lennox-Gastaut de cualquier etiología en seguimiento desde la niñez hasta la vida adulta y que se les hayan realizado electroencefalogramas.

TIEMPO DE EJECUCIÓN

Un año

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico de síndrome de Lennox-Gastaut.
- Expediente clínico electrónico completo.
- Pacientes con seguimiento previo la niñez y con seguimiento actual en la vida adulta
- Que se hayan realizado electroencefalogramas previos y actuales.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico de síndrome de Lennox-Gastaut.
- Expediente clínico electrónico completo.
- Pacientes con seguimiento previo la niñez y con seguimiento actual en la vida adulta
- Que se hayan realizado electroencefalogramas previos y actuales.

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

VARIABLES INDEPENDIENTES

Edad: Es la cantidad de años del paciente al momento de la última consulta. La escala de la variable la sitúa en una variable cuantitativa, numérica y medida en años.

Sexo: Género reportado en el expediente clínico del paciente. Su definición operacional corresponde al sexo biológico: masculino o femenino. Con base a la escala de la variable se considera de tipo cualitativa y nominal.

Edad de diagnóstico de epilepsia: Es la cantidad de años del paciente al momento del diagnóstico de epilepsia. La escala de la variable la sitúa en una variable cuantitativa, numérica y medida en años.

Antecedente de Síndrome de West: Encefalopatía epiléptica dependiente de la edad caracterizada por la tríada electroclínica de espasmos epilépticos, retardo del desarrollo psicomotor y patrón electroencefalográfico de hipsarritmia en el electroencefalograma, aunque uno de estos elementos puede estar ausente. LA definición operacional corresponde a la presencia o ausencia del

antecedente reportado en el expediente. Se considera una variable cualitativa, dicotómica registrándose como presente o ausente.

VARIABLES DEPENDIENTES

Tipo de crisis: Predominio de las características clínicas de las crisis epilépticas siendo variable cuantitativa de razón, identificando ausencia atípica, crisis tónica, crisis atónica, crisis tónico clónica generalizada o algún otro tipo de crisis.

Frecuencia de crisis: Número registrado de crisis epilépticas al mes, variable cuantitativa y unidad de medición numérica.

Número de FAEs: Número de antiepilépticos tomados en el momento del diagnóstico y actual, siendo variable cuantitativa y unidad de medición numérica.

Discapacidad intelectual: Severidad de la discapacidad intelectual reportada en la exploración neurológica, siendo variable cuantitativa con unidad de medida de razón con las escalas de leve, moderado y severo.

Ritmo lento en EEG: Presencia de ritmo lento generalizado en el trazo interictal, reportado como variable cualitativa y nominal, siendo presente o ausente.

TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS A EMPLEAR

Se recolectará toda la información a través del expediente electrónico, iniciando con una búsqueda de pacientes según la base de datos con diagnóstico de epilepsia farmacorresistente del tipo SLG con seguimiento desde antes de la vida adulta.

PROCEDIMIENTO PARA RECOLECCIÓN DE DATOS

Se hará una hoja de vaciado de datos en Excel, en donde se registren todas las variables a analizar, iniciando por el nombre del paciente en orden alfabético. Posteriormente se eliminarán los pacientes que no cuenten con diagnóstico de SLG y no tengan seguimiento desde la infancia en el CMN 20 de Noviembre, así como los que no cuenten con EEG inicial y de seguimiento. Los tipos de crisis, la frecuencia de las mismas, el antecedente del síndrome de West y la discapacidad intelectual se obtendrá de las notas médicas de seguimiento en consulta externa. Se realizará una base de datos con dos grupos, el primero con las condiciones previamente mencionadas al inicio del seguimiento y el segundo con las mismas condiciones en la actualidad.

PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

Los datos se analizarán en el paquete estadístico SPSS versión 24. Los datos se presentarán en medias y desviación estándar y percentiles en el caso de las variables cuantitativas y en frecuencias y porcentaje en el caso de las variables cualitativas.

Las variables continuas se presentan como media \pm desviación estándar (SD). Las variables categóricas se presentan como porcentajes. Después de realizar una prueba de normalidad Shapiro-Wilk, se utilizarán las siguientes pruebas: prueba t de Student, prueba U de Mann-Whitney, chi-cuadrada de Pearson y prueba exacta de Fisher.

RESULTADOS Y ANÁLISIS

De los 163 expedientes revisados sólo 109 (66.8%) cumplían con todos los elementos para diagnóstico de SLG; se identificaron los factores pronósticos, como la edad de diagnóstico obteniendo una media de 11 años, sólo 12 pacientes (11%) presentaban antecedente de Síndrome de West y todos los pacientes presentaban enlentecimiento del trazo electroencefalográfico, retraso moderado al momento del diagnóstico así como múltiples tipos de crisis. En la actualidad se identificó una media de edad de 26 años, en 78 pacientes (71.5%) se evidenció incremento en el grado de discapacidad intelectual y a su vez se observó la disminución de la frecuencia por mes de las crisis en un 64%.

DISCUSIÓN

Los pacientes diagnosticados con SLG que atendemos en la edad adulta que tuvieron peor control de crisis al inicio en la niñez, evolucionaron con mayor discapacidad intelectual a pesar de que eventualmente lograron un mejor control de las crisis. No se encontró significancia en la relación con la edad de inicio ni con las alteraciones electroencefalográficas.

CONSIDERACIONES ÉTICAS Y DE BIOSEGURIDAD

De acuerdo con los Artículos 16, 17 y 23 del CAPÍTULO I, TÍTULO SEGUNDO: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, del REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. El presente proyecto es retrospectivo, documental sin riesgo, que estrictamente no amerita del Consentimiento Informado.

Los investigadores confirmamos que la revisión de los antecedentes científicos del proyecto justifican su realización, que contamos con la capacidad para llevarlo a buen término, nos comprometemos a mantener un estándar científico elevado que permita obtener información útil para la sociedad, a salvaguardar la confidencialidad de los datos personales de los participantes en el estudio, pondremos el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación por encima de cualquier otro objetivo, y nos conduciremos de acuerdo a los estándares éticos aceptados nacional e internacionalmente según lo establecido por la Ley General de Salud, Las Pautas Éticas Internacionales Para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la OMS, así como la Declaración de Helsinki.

El estudio no altera los procedimientos médicos de diagnóstico o tratamiento del paciente que se harían de rutina, y está basados en la mejor práctica clínica. No se tomarán estudios de laboratorio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Asadi-Pooya AA. Lennox-Gastaut syndrome: a comprehensive review. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* marzo de 2018;39(3):403-14.
2. Baram TZ. The brain, seizures and epilepsy throughout life: understanding a moving target. *Epilepsy Curr.* julio de 2012;12(Suppl 3):7-12.
3. Calderón Romero M, Arce Portillo E, López Lobato M, Muñoz Cabello B, Blanco Martínez B, Madruga Garrido M, et al. [Cryptogenic West syndrome: Clinical profile, response to treatment and prognostic factors]. *An Pediatr Barc Spain* 2003. 6 de diciembre de 2017;
4. Nabbout R, Andrade DM, Bahi-Buisson N, Cross H, Desquerre I, Dulac O, et al. Outcome of childhood-onset epilepsy from adolescence to adulthood: Transition issues. *Epilepsy Behav EB.* 2017;69:161-
5. Cross JH, Auvin S, Falip M, Striano P, Arzimanoglou A. Expert Opinion on the Management of Lennox-Gastaut Syndrome: Treatment Algorithms and Practical Considerations. *Front Neurol.* 2017;8:505.
6. Gourfinkel-An I, Dubeau F. Outcome of pediatric epilepsies in adulthood. *Handb Clin Neurol.* 2013;111:809-18.
7. Kim HJ, Kim HD, Lee JS, Heo K, Kim D-S, Kang H-C. Long-term prognosis of patients with Lennox-Gastaut syndrome in recent decades. *Epilepsy Res.* febrero de 2015;110:10-9.
8. Vignoli A, Oggioni G, De Maria G, Peron A, Savini MN, Zambrelli E, et al. Lennox-Gastaut syndrome in adulthood: Long-term clinical follow-up of 38 patients and analysis of their recorded seizures. *Epilepsy Behav EB.* diciembre de 2017;77:73-8.

9. Fernandez-Echávez FL, Serrano C, Solarte RA, Cornejo JW. Características clínicas y electroencefalográficas de los pacientes con Síndrome de Lennox-Gastaut en el programa de epilepsia de la Universidad de Antioquia. Medellín 2007 - 2012. Acta Neurológica Colomb. 31 de marzo de 2015;31(1):2-11
10. Camfield PR, Camfield CS. What happens to children with epilepsy when they become adults? Some facts and opinions. Pediatr Neurol. julio de 2014;51(1):17-23.
11. Zaldívar-Pascua DG, Dávila-Gutiérrez DG. Síndrome de Lennox Gastaut. :3.
12. van Rijckevorsel K. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome: overview and recent findings. Neuropsychiatr Dis Treat. diciembre de 2008;4(6):1001-19.
13. Arzimanoglou A, French J, Blume WT, Cross JH, Ernst J-P, Feucht M, et al. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management, and trial methodology. Lancet Neurol. enero de 2009;8(1):82-93.
14. Herranz JL, Casas-Fernández C, Campistol J, Campos-Castelló J, Rufo-Campos M, Torres-Falcón A, et al. [Lennox-Gastaut syndrome in Spain: a descriptive retrospective epidemiological study]. Rev Neurol. 16 de junio de 2010;50(12):711-7.

AVISO DE PRIVACIDAD

TITULO DEL PROYECTO DE INVESTIGACION: _____

Número de registro: _____

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: _____

Domicilio: _____

Teléfono: _____ Correo electrónico: _____

Su información personal será utilizada con la finalidad de _____ para lo cual requerimos obtener los siguientes datos personales: _____, 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 tomarán para ello serán: _____.

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 _____, o con la Presidente del Comité de Ética en Investigación del CMN "20 de Noviembre", Dra. Zoé Gloria Sondón García. Tel. 52003544 ó 523005003 Ext. 14631, comiteetica20nov@gmail.com.

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: _____