



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

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A EPILEPSIA
FARMACORRESISTENTE SECUNDARIA AL COMPLEJO DE
ESCLEROSIS TUBEROSA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”

ISSSTE

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. ESTHIBALIZ ARIADNEE ORTEGA RODRÍGUEZ

DIRECTOR DE TESIS:

DR. JOSÉ ANTONIO VENTA SOBERO

NÚMERO DE REGISTRO 357.2022

CIUDAD DE MÉXICO, SEPTIEMBRE 2022



ISSSTE



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

DATOS DE REGISTRO

NÚMERO DE REGISTRO: 357.2022

Servicio(s): Neurología Pediátrica

Unidad Médica(s): C.M.N. "20 de Noviembre"

Delegación(s): Benito Juárez

Teléfono/Ext: 52005003 Ext. 50193

Dirección: Av. Félix Cuevas 540, Col. Del Valle Sur, C.P. 03100, Ciudad de México.
Teléfono 5200-5003.

E-mail: ventadoc@yahoo.com.mx

Tesista: Dra. Esthibaliz Ariadnee Ortega Rodríguez. Neurología Pediátrica. Centro Médico Nacional "20 de Noviembre".

Tutor Principal: Dr. José Antonio Venta Sobero Neurología Pediátrica. Centro Médico Nacional "20 de Noviembre".

Investigador asociado: Dra. Silvia García. Coordinación de Investigación. Centro Médico Nacional "20 de Noviembre".

Investigador asociado: Dra. Verónica Rodríguez García. Neurología Pediátrica. Centro Médico Nacional "20 de Noviembre".

Título de tesis: Factores de riesgo asociados a epilepsia farmacorresistente secundaria al complejo de esclerosis tuberosa en pacientes pediátricos del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE

Folio RPI "De registro de protocolo": 357.2022



Dra. Denisse Añove Bailón
Subdirectora de Enseñanza e Investigación



Dr. Paul Mondragón Terán
Coordinador de Investigación



Dr. Jose Luis Aceves Chimal
Encargado de la Coordinación de Enseñanza



Dr. José Antonio Venta Sobero
Jefe de servicio Neurología Pediátrica



Dr. José Antonio Venta Sobero
Profesor titular del curso Neurología Pediátrica



Dr. José Antonio Venta Sobero
Asesor de tesis

AGRADECIMIENTOS

A mi mamá, la mujer más maravillosa a quien le debo lo que soy el día de hoy, gracias por tu apoyo incondicional, por acompañarme en este largo camino y motivarme a seguir luchando por alcanzar mis sueños, por siempre creer en mí, por ser mi más grande fan, por llenarme de amor y cariño.

A mi papá, porque me enseñaste a ser una princesa con una fuerte armadura, por enseñarme a no dejarme vencer, gracias por darme alas grandes y fuertes para volar, aunque sea lejos de ti.

A mi abuelita, una guerrera, una de las mujeres más extraordinarias que conozco y que admiro tanto, gracias por siempre recibirme con tanto amor, por consentirme, cuidarme y apoyarme en cada paso.

Este logro es para ustedes mi familia, mi motor, por ustedes he podido llegar hasta aquí, me siento muy afortunada y agradecida por tener la fortuna de tenerlos a mi lado en esta aventura.

A mis maestros, gracias por enseñarme, por darme su tiempo, paciencia, por compartir su experiencia, por su apoyo, su confianza, por ser parte en mi formación.

INDICE

ABREVIATURAS	8
RESUMEN	9
ABSTRACT	10
1. ANTECEDENTES.....	11
1.1 ANTECEDENTES HISTÓRICOS	11
1.2 DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA DEL COMPLEJO DE ESCLEROSIS TUBEROSA	11
1.3 GENÉTICA	12
1.4 FISIOPATOLOGÍA DE COMPLEJO DE ESCLEROSIS TUBEROSA	12
1.5 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	13
1.6 MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS.....	14
1.6.1 EPILEPSIA EN EL COMPLEJO DE ESCLEROSIS TUBEROSA.....	14
1.6.1.1 PATOGÉNESIS DE EPILEPSIA EN EL COMPLEJO DE ESCLEROSIS TUBEROSA.....	16
1.6.1.2 NEUROPATOLOGÍA DE LA LESIÓN EPILEPTÓGENA	16
1.6.2 ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS (IMAGEN, NEUROFISIOLÓGICO)	17
1.6.3 TRASTORNOS NEUROPSIQUIÁTRICOS ASOCIADOS.....	18
1.6.4 ASOCIACIÓN CON EPILEPSIA FARMACORRESISTENTE	18
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
3. JUSTIFICACIÓN	20
4. HIPÓTESIS.....	20
4.1 ALTERNA	20
4.2 NULA	20
5. OBJETIVOS	21
5.1 OBJETIVO GENERAL	21
5.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	21
6. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN.....	21
6.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	21
6.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO	21
6.3 UNIVERSO DE TRABAJO	21
6.4 TIEMPO DE EJECUCIÓN.....	22
6.5 DEFINICIÓN DEL GRUPO CONTROL.....	22
6.6 DEFINICIÓN DEL GRUPO A INTERVENIR.	22
6.7 CRITERIOS DE SELECCIÓN	22
6.7.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	22
6.7.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	22

6.7.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	22
6.8 TIPO DE MUESTREO	22
6.9 TAMAÑO DE MUESTRA	22
6.10 OPERALIZACIÓN DE VARIABLES	23
7. TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS	25
8. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS	26
9. IMPLICACIONES BIOÉTICAS	26
9.1 ASPECTOS ÉTICOS	26
9.2 CONSENTIMIENTO INFORMADO	27
9.3 CONFLICTO DE INTERES	27
10. CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD.....	27
11. RECURSOS.....	27
11.1 RECURSOS HUMANOS	27
11.2 RECURSOS FISICOS	28
11.3 RECURSOS FINANCIEROS	28
12. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	28
13. APORTACIONES O BENEFICIOS GENERADOS PARA EL INSTITUTO	28
14. PERSPECTIVAS	29
15. RESULTADOS	29
15.1 DESCRIPCIÓN DE CARACTERÍSTICAS GENERALES DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON CET.	29
15.2 DESCRIPCIÓN DE CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, ELECTROENCEFALOGRAFÍAS Y EN RESONANCIA MAGNÉTICA EN EPILEPSIA SECUNDARIA AL CET EN PACIENTES PEDIÁTRICOS.....	30
15.3 TRASTORNOS NEUROPSIQUIÁTRICOS ASOCIADOS A CET EN PACIENTES PEDIÁTRICOS.	32
15.4 DESCRIPCIÓN DE CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, ELECTROENCEFALOGRAFÍAS Y EN RESONANCIA DE LA EPILEPSIA FARMACORRESISTENTE VERSUS NO FARMACORRESISTENTE SECUNDARIA AL CET EN PACIENTES PEDIÁTRICOS.	32
15.5 TRASTORNOS NEUROPSIQUIÁTRICOS EN GRUPO DE EPILEPSIA FARMACORRESISTENTE VERSUS NO FARMACORRESISTENTE SECUNDARIA AL CET EN PACIENTES PEDIÁTRICOS.	34
15.6 ASOCIACIÓN DE VARIABLES CON RELACIÓN A EPILEPSIA FARMACORRESISTENTE SECUNDARIA AL CET.....	34
15.7 MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA PARA IDENTIFICAR VARIABLES ASOCIADAS A EPILEPSIA FARMACORRESISTENTE EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON CET.	35

16. DISCUSIÓN	38
17. CONCLUSIONES	41
18. LIMITACIONES	42
19. BIBLIOGRAFÍA	43
19. ANEXOS	45

ABREVIATURAS

CET	Complejo de Esclerosis Tuberosa
mTOR	Sistema diana de rapamicina en mamíferos
IGF	Factores de crecimiento similares a la insulina
PI3K	Fosfatidilinositol 3-quinasa
AKT	Proteína quinasa B
MEK	Proteína quinasa activada por mitógeno
ERK	Proteína quinasa relacionada con señales extracelulares
EFR	Epilepsia farmacorresistente
EEG	Electroencefalograma
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
FAEs	Fármacos antiepilépticos
TAND	Trastornos neuropsiquiátricos asociados con CET
DI	Discapacidad intelectual
TEA	Trastorno del espectro autista
TDAH	Trastorno por déficit de atención con hiperactividad
CVRS	Deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud
ILAE	Liga Internacional Contra la Epilepsia

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. El Complejo de esclerosis tuberosa (CET) es una enfermedad multisistémica autosómica dominante caracterizada por la formación de hamartomas secundario a la señalización anormal de la vía mTOR. Tiene una incidencia variable de 1 por cada 6 a 10 mil nacidos vivos. La epilepsia es uno de los síntomas neurológicos más frecuentes de esta entidad. Con una prevalencia de hasta el 93%. Esta tiende a tener un inicio en el primer año de vida hasta en el 78% de los casos y según la literatura hasta el 66% cursaran con epilepsia farmacorresistente. Y la importancia de este aspecto esta dado a que hay una relación directamente proporcional con respecto a su detección temprana y el control de esta y el neurodesarrollo y la cognición. Por lo tanto, es considerado una urgencia médica.

OBJETIVO. Identificar los factores asociados al desarrollo de epilepsia farmacorresistente en pacientes pediátricos con CET en el CMN “20 de noviembre”.

METODOLOGÍA. Se trata de una Cohorte retrospectiva y analítica de 10 años en pacientes pediátricos con diagnóstico de CET. Se realizó análisis estadístico descriptivo utilizando las medidas de tendencia central y dispersión correspondientes, y analítico mediante pruebas no paramétricas: comparación de grupos la prueba U de Mann Whitney / prueba de Chi cuadrado, prueba de asociación por medio Odds ratio con IC 95% y variables significativas se realizó regresión logística binaria para determinar los factores de riesgo asociados para epilepsia farmacorresistente, considerando como significativa una p menor a 0.05.

RESULTADOS. De 23 de 29 pacientes cursaron con epilepsia farmacorresistente, se encontró una fuerte asociación e incrementó en la probabilidad de evolucionar a epilepsia farmacorresistente al presentar la primera crisis en el primer año de vida (OR = 9.5; IC 95% 1.272-70.964, p = 0.016), frecuencia de 10 crisis/mes al inicio (OR = 21; IC 95% 2.252-195.816, p = 0.002, la presentación espasmos infantiles (OR = 11.429; IC 95% 1.119-116.7, p = 0.019), contar con más de 5 tuberes corticales (OR = 10.5; IC 95% 1.211-91.026, p = 0.017) mismo que al realizar modelo de regresión logística se corrobora su asociación estadísticamente significativa para presentar epilepsia farmacorresistente secundaria a CET.

CONCLUSIÓN. La epilepsia es una comorbilidad con alta prevalencia en pacientes con CET. Se encontró que el inicio de crisis en el primer año de vida, la presencia de espasmos infantiles y la presencia de 5 o más tuberes corticales fueron los factores de riesgo asociados al desarrollo de epilepsia farmacorresistente.

ABSTRACT

INTRODUCTION. Tuberous sclerosis complex (CET) is an autosomal dominant multisystemic disease characterized by the formation of hamartomas secondary to abnormal signaling of the mTOR pathway. It has a variable incidence of one for every 6 to 10 thousand live births. Epilepsy is one of the most frequent neurological symptoms of this entity. With a prevalence of up to 93%. This tends to have an onset in the first year of life in up to 78% of cases and, according to the literature, up to 66% will have drug-resistant epilepsy. And the importance of this aspect is given that there is a directly proportional relationship with respect to its early detection and control of it and neurodevelopment and cognition. Therefore, it is considered a medical emergency.

OBJECTIVE. Identify the factors associated with the development of drug-resistant epilepsy in pediatric patients with TSC at the CMN "20 de Noviembre"

METHODOLOGY. This is a retrospective and analytical cohort of 10 years in pediatric patients diagnosed with TSC. It performed descriptive statistical analysis using the corresponding measures of central tendency and dispersion, and analytical by non-parametric tests: for group comparison the Mann Whitney U test / Chi square test, association test by means of Odds ratio with CI 95% and significant variables binary logistic regression was performed to determine the associated risk factors for drug-resistant epilepsy, considering as significant a p less than 0.05.

RESULTS. Of 23 of 29 patients presented with drug-resistant epilepsy, a strong association was found and increased in the probability of evolving to drug-resistant epilepsy when presenting the first seizure in the first year of life (OR = 9.5; 95% CI 1.272-70.964, p = 0.016), frequency of 10 seizures/month at baseline (OR = 21; CI 95% 2.252-195.816, p = 0.002, presentation infantile spasms (OR = 11.429; 95% CI 1.119-116.7, p = 0.019), having more than 5 cortical tubers (OR = 10.5; CI 95% 1.211-91.026, p = 0.017) same that when performing logistic regression model corroborates its statistically significant association to present drug-resistant epilepsy secondary to CET.

CONCLUSION. Epilepsy is a comorbidity with high prevalence in patients with TSC. It was found that the onset of seizures in the first year of life, the presence of infantile spasms and the presence of five or more cortical tubers fu were the risk factors associated with the development of drug-resistant epilepsy.

1. ANTECEDENTES

1.1 ANTECEDENTES HISTÓRICOS

En 1835, Pierre Francois y Olive Rayer describen vegetaciones vasculares en cara. En 1862, Friedrich Von Recklinghausen describió la presencia de rabdomiomas cardiacos, así como lesiones cerebrales en la autopsia de un recién nacido en la Obstetrical Society of Berlin, pero sin asociación de otros hallazgos (1). Las primeras descripciones acerca del Complejo de Esclerosis Tuberosa (CET) fueron por Désiré-Maggiore Bourneville en 1880, quien trató a una adolescente de 15 años con epilepsia, déficit cognitivo y una erupción vesiculopapular confluyente de aspecto vascular en nariz, mejillas y frente además encontró protuberancias con aspecto de tubérculo en el tejido cerebral y propuso el término *Sclerose Tubereuse des Circonvolutions Cérébrales* (2). (3) En 1885, Balzer y Menetrier reconocen la asociación familiar al identificar las mismas características en una madre y su hija. En 1905 Heinrich Vogt realiza la asociación entre las lesiones cerebrales, cardiacas, renales y dermatológicas denominándolo la triada de Vogt, además enfatiza en la epilepsia, déficit cognitivo y los adenomas sebáceos (4) pero en 1911 Sherlock acuñó el término EPILOIA para describir las características clínicas de esta enfermedad con crisis convulsivas, déficit cognitivo y adenomas. En 1923 Van Der Hoeve estudio la asociación de enfermedades similares e introdujo el termino Facomatosis (del griego *facos* que significa lunar de nacimiento). (5) En 1965 Gastaut estudia la asociación de esclerosis tuberosa y la presencia de espasmos infantiles con retraso del neurodesarrollo e hipsarritmia describiéndolas como una de las manifestaciones más comunes de la enfermedad. En 1993 y 1997 se dio a conocer la naturaleza hereditaria con la participación de los genes TSC1 y TSC2 en el desarrollo de la enfermedad. En 1998 se realiza la primera reunión del Consenso Internacional del CET donde se definieron los primeros criterios diagnósticos. (6)

1.2 DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA DEL COMPLEJO DE ESCLEROSIS TUBEROSA

El complejo de esclerosis tuberosa es una enfermedad multisistémica autosómica dominante caracterizada por la formación de hamartomas secundario a la señalización anormal de la vía mTOR. (7) Esta entidad afecta a varios órganos como cerebro, riñones, piel, ojos, corazón y pulmones. Tiene una incidencia variable de 1 por cada 6,000 a

10,000 nacidos vivos con una prevalencia de 1 por cada 20,000, sin predominio de género ni etnia. (7; 3; 8)

1.3 GENÉTICA

Es un trastorno autosómico dominante con alta penetrancia con una expresividad fenotípica muy variable con un índice de mutación del 66-86% con una frecuencia aproximada de 1 en 29,000 o incluso una mutación de Novo hasta en el 30% de los casos. Se ha descrito 2 genes responsables: el gen TSC1 localizados en el cromosoma 9q34 que codifica para la proteína hamartina, esta representa al 20-25% de los casos y se asocia a un fenotipo clínico más leve; por su parte, el segundo gen involucrado es el TSC2 localizado en el cromosoma 16p13 que codifica para la proteína tuberina, esta mutación es la más común (hasta en el 70% de los casos), es más frecuente como una mutación de Novo y se asocia a la enfermedad con mayor severidad, que se manifiesta como epilepsia de inicio temprano, déficit cognitivo, más nódulos subependimarios y angiomiolipoma renal a diferencia del TSC1. Ambos genes son considerados como supresores de tumores. Estas alteraciones están presentes en el 95% de los casos. Considerando el restante 5% como de causa desconocida. (3)

1.4 FISIOPATOLOGÍA DE COMPLEJO DE ESCLEROSIS TUBEROSA

El sistema diana de rapamicina en mamíferos (mTOR) es un sistema de transducción de señales esencial inherente para todas las células de mamíferos. Regula funciones celulares, como el crecimiento, proliferación, metabolismo y supervivencia/muerte. Además de forma crítica en procesos como la neurogénesis, la nutrición y la inmunidad. Todo esto a nivel cerebral de manera esencial en el desarrollo de la corteza cerebral, las funciones sinápticas y las actividades como el aprendizaje, la cognición y las funciones sociales. Este sistema tiene varias vías, una de ellas recibe señales extracelulares, como insulina y factores de crecimiento similares a la insulina (IGF), que transmite la información a través de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) y la proteína quinasa B (AKT); la otra vía recibe señales provenientes del factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento nervioso y factor de crecimiento epidérmico, que comunica la información a través de RAS a la proteína quinasa activada por mitógeno (MEK) y proteína quinasa relacionada con señales extracelulares (ERK). Existen otras vías que funcionan como sensores del estado de energía celular y la

disponibilidad de aminoácidos. De forma intermedia a estas vías se encuentra el complejo Hamartina/Tuberina, este es un regulador negativo del sistema que inhibe las actividades del homólogo RAS enriquecido en el cerebro (Rheb) + complejo mTORC1. El complejo mTORC1 actúa como un sensor capaz de detectar y modular señales intracelulares y ambientales que se integran y transmiten para regular el crecimiento celular y la homeostasis; este consta de 5 componentes: el objetivo de rapamicina en mamíferos (mTOR, una proteína quinasa serina/treonina, subunidad catalítica de los complejos mTORC1 y mTORC2), la proteína TOR asociada a rapamicina (raptor), proteína 8 mamaria letal con SEC13 (mLST8), sustrato rico en prolina AKT (PRAS40) y la proteína que interactúa con mTOR que contiene el dominio DEP (depor). (9) En caso de no existir este bloqueo se activan dos vías más, una de ellas promueve la síntesis de proteínas a través de la proteína ribosómica S6 quinasa (S6K) y la proteína ribosomal S6 (S6), una mejora la traducción dependiente de cap a través de las proteínas de unión al factor de iniciación de la traducción eucariota 4E (eIF4E) y otro inhibe la autofagia a través de la quinasa 1 similar a ULK-51 (ULK). (10)

1.5 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

El Grupo de Consenso Clínico Internacional del CET en su última reunión en el 2021 reafirma la importancia de los criterios diagnóstico genético y clínico de forma independiente. Si bien la identificación de una variante patogénica, que es aquella que claramente previene la síntesis de proteínas y/o inactiva la función de las proteínas hamartina o tuberina, de los genes TSC1 y TSC2 es suficiente para el diagnóstico, resulta beneficioso para garantizar la vigilancia necesaria para identificar las manifestaciones clínicas de forma oportuna. Entre el 10% a 15% de los pacientes con CET no tienen una mutación identificada mediante pruebas genéticas convencionales y esto no excluye el diagnóstico, por ello la importancia de los criterios de diagnóstico clínico. Los últimos criterios de diagnóstico clínico fueron establecidos en el 2012, por lo que en la reunión del 2021 se realizó el cambio en el criterio mayor de “displasias corticales” por “múltiples tuberos corticales y/o líneas de migración radial” ya que este es más específico para CET, así como la reintroducción del criterio menor “lesiones óseas escleróticas” ya que se evidenció que se observaban comúnmente en pacientes con CET a los que se les realizaba tomografía computarizada de tórax para vigilancia de linfangioleiomiomatosis

o en resonancia magnética abdominal para vigilancia de angiomiolipoma renal. Manteniendo los mismos criterios para el diagnóstico: la presencia de 2 criterios mayores o 1 criterio mayor mas 2 criterios menores. (Tabla 1) (11)

1.6 MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS

Es conocido que en el CET las manifestaciones son multisistémicas de las cuales las más frecuentes son a nivel neurológico, las cuales incluyen epilepsia que ocurre hasta en el 93% de los pacientes, discapacidad intelectual presente en el 44% de los pacientes, trastornos del neurodesarrollo hasta en el 61% así como lesiones estructurales. (12)

1.6.1 EPILEPSIA EN EL COMPLEJO DE ESCLEROSIS TUBEROSA

La Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) en el 2014 definió Epilepsia como una enfermedad del cerebro definida por alguna de las siguientes condiciones: 1) al menos dos crisis no provocadas o reflejas que ocurren por un intervalo mayor a 24 horas, 2) una crisis no provocada o refleja más la probabilidad de presentar nuevas crisis durante los diez años siguientes similar al riesgo general de recurrencia de al menos el 60% tras la aparición de dos crisis no provocadas, y 3) diagnóstico de un síndrome de epilepsia (13)

Uno de los síntomas neurológicos más frecuentes en el CET es la epilepsia, tiene una prevalencia aproximadamente entre el 62 al 93%. La importancia de esta entidad está dada a que es la causa más importante de morbilidad en pacientes con CET. (14; 15) Además, hasta el 78% presentará su primera crisis dentro del primer año de vida. (14; 16) El tipo de crisis al inicio tiende a ser diverso, los espasmos infantiles y las crisis focales son los más frecuentes en el primer año de vida. Hasta el 66% de los pacientes cursara con epilepsia farmacorresistente, esto mucho mayor a lo informado en la población en general con epilepsia (23%). Epilepsia farmacorresistente se define como el fracaso de dos fármacos antiepilépticos (FAEs) tolerados, elegidos apropiadamente y utilizados (ya sea en monoterapia o en combinación) para lograr la ausencia sostenida de crisis. (17) La asociación entre la edad temprana en el inicio de las crisis y el mal resultado del desarrollo neurológico se ha informado de manera consistente; así como el tipo y la gravedad de las crisis, principalmente en aquellos que presentan espasmos infantiles, junto con el inicio a edad temprana de las mismas se asocian a mayor probabilidad de alteraciones cognitivas y conductuales. (16)

En el estudio TOSCA, un estudio multicéntrico publicado en el 2021, donde de una muestra inicial de 2211 pacientes, de los cuales el 83.6% (1852) tenían epilepsia, sin predominio de sexo; de los cuales el 78.5% (1461) presentaron crisis durante el primer año de vida, siendo el tipo de crisis más frecuente las crisis focales (67.5%) y los espasmos infantiles (38.9%), resultando en epilepsia farmacorresistente el 25.7% (375). Con respecto a las mutaciones genéticas se asoció con el gen TSC2 64.4% y al gen TSC1 al 19.7%, mientras tanto en 14.4% de los pacientes no se identificó mutaciones. Finalmente con respecto al nivel de coeficiente intelectual, se estudió de forma independiente aquellos que cursaron de inicio con crisis focales versus espasmos epilépticos, encontrando grados más altos de discapacidad intelectual en el grupo que cursó con espasmos epilépticos; con respecto al grupo con crisis focales el 45% (563) habían sido evaluados, de los cuales el 40.7% (229) tenía coeficiente intelectual normal, 31.6% tenían grado leve de discapacidad intelectual, 10.3% grado moderado, 15.3% grado severo y profundo en 2.1%; con relación al grupo de espasmos epilépticos se evaluó al 38.8% (279 pacientes) de los cuales el 21.9% (61) tenía coeficiente intelectual normal, 29.4% tenían grado leve de discapacidad intelectual, 26.2% grado moderado, 16.5% grado severo y profundo en 6.1; a su vez los pacientes con adecuado control de las crisis presentaron mejores niveles de coeficiente intelectual que aquellos con epilepsia farmacorresistente (en el grupo de espasmos epilépticos el 23.5% versus 7.9% y en el grupo de crisis focales 47.5% versus 26.58%). (14)

En el estudio realizado por Davis y colaboradores, estudiaron 130 lactantes con CET encontrando prevalencia de epilepsia del 76% en su cohorte y el 57% de su población presentó su primera crisis durante el primer año de vida, por su parte el tipo de crisis con mayor frecuencia al inicio de la epilepsia fueron los espasmos infantiles (57%) seguido de las crisis focales (55%), además reportaron una mayor prevalencia de crisis en el sexo femenino (84% versus 69%). A su vez mediante estudios de imagen encontraron en 108 pacientes tuberos o líneas de migración cortical, de los cuales el 80% presentó crisis.

1.6.1.1 PATOGÉNESIS DE EPILEPSIA EN EL COMPLEJO DE ESCLEROSIS TUBEROSA

Existen varios efectores regulan los procesos celulares de la vía mTOR, por ejemplo: La proteína quinasa S6 ribosomal p70 (p70S6K) y la proteína de unión al factor de iniciación eucariota 4E (eIF4E) regulan la traducción (tanto en los pasos de iniciación como de elongación); ULK1 está involucrado en la regulación de la autofagia; otros sustratos, como los factores de transcripción de proteínas de unión a elementos reguladores de esteroides median los efectos de mTORC1 en la lipogénesis. Por lo tanto, la vía mTOR ejerce un papel clave durante el desarrollo de la corteza cerebral y las mutaciones en la función de los genes TSC1 o TSC2 dan como resultado una sobreactivación prenatal de mTOR produciendo alteraciones morfológicas y funcionales complejas de diferentes tipos de células tanto en neuronas como las células gliales (regulando la proliferación celular, el crecimiento, la formación dendrítica, la elongación de axones, la apoptosis, la migración y la autofagia) y su señalización aberrante puede interrumpir la corticogénesis e interferir con mielinización adecuada. La inhibición de mTOR puede producir varias modificaciones moleculares y celulares que pueden suprimir las crisis y mejorar potencialmente el estado neurocognitivo y conductual. (9)

1.6.1.2 NEUROPATOLOGÍA DE LA LESIÓN EPILEPTÓGENA

Hay tres lesiones neuropatológicas principales en los pacientes afectados por CET: nódulos subependimarios, astrocitomas subependimarios de células gigantes y tuberos corticales. Se ha demostrado la relación entre los túberes corticales, la generación de crisis y las comorbilidades asociadas en individuos con CET. Los tubérculos corticales representan áreas de malformaciones focales del desarrollo que contienen diferentes tipos de células (neuronas dismórficas, células gigantes y los astrocitos reactivos). El análisis de los marcadores de la capa cortical respalda la alteración grave de la estructura cortical, lo que indica una dismaduración que afecta a los patrones migratorios tempranos y tardíos.

Los tuberos corticales se han considerado la característica distintiva neuropatológica del CET, pero recientemente la hipo/desmielinización generalizada ha surgido como un componente patológico importante que subyace a los fenotipos clínicos complejos en los pacientes con CET. Además, se ha descrito el papel de las alteraciones

del desarrollo del equilibrio entre la excitación y la inhibición en la epileptogenicidad del cerebro en el CET, por medio de la alteración en la maduración del sistema GABAérgico, así como el aumento en la expresión de los receptores de glutamato y la actividad excitatoria mediada por NMDA independientemente de los cambios morfológicos. (9) De forma macroscópica los tuberos son palpables como nódulos firmes, la apariencia de la circunvolución involucrada generalmente es engrosada, elevada y ocasionalmente con hoyuelos y en la sección de corte, se pierde la distinción gris-blanco y toda la región puede aparecer pálida en comparación con el tejido cerebral circundante. A nivel microscópico, se observan células anormales, grandes y dismórficas con características astrocíticas y neuronales variables, con nucléolos prominentes y multinucleación ocasional, tienen abundante citoplasma vítreo y procesos celulares cortos y engrosados, similar a una displasia cortical focal ILAE tipo IIB, a diferencia de esta, los tuberos son más comúnmente multifocales y calcificados. Las neuronas dismórficas y las células gigantes de los tubérculos se pueden ver abarcando las capas corticales y también pueden afectar la sustancia blanca. Cuando un componente importante de estas células está situado en lo profundo de la sustancia blanca, se utiliza el término heterotopía glioneuronal radial, se extienden desde los ventrículos hacia afuera hasta la corteza tuberosa o displásica, y corresponden a líneas de migración radial que se pueden observar en la resonancia magnética del cerebro. (18)

Los nódulos subependimarios ocurren en el 80-90 % de las personas afectadas. La ubicación típica es en el surco tálamo-estriatal en la porción frontal del ventrículo lateral, aunque se pueden observar lesiones en todas las partes del ventrículo lateral. Estos se componen de células gliales regordetas con microcalcificación ocasional, de forma fusiforme o epitelioides, con citoplasma es abundante y anfofilico a débilmente eosinofílico. (18)

1.6.2 ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS (IMAGEN, NEUROFISIOLÓGICO)

Hasta el 95% de los pacientes con CET presentan alteraciones en estudios de neuroimagen; las principales son: tuberos corticales, lesiones en sustancia blanca, nódulos subependimarios y astrocitoma subependimario de células gigantes.

Los tuberos corticales son hamartomas cerebrales glioneurales que pueden extenderse desde la sustancia gris cortical hasta la sustancia blanca subcortical, su

número y distribución están estrechamente relacionados con la gravedad de los síntomas. Principalmente se ubican en los lóbulos frontal y parietal, aquellos localizados en la fosa posterior se describen en alrededor del 15-25% de los pacientes y tradicionalmente se asocian a un fenotipo cognitivo y conductual más grave. En los lactantes, aparecen como engrosamiento cortical localizado dentro de circunvoluciones ensanchadas, con hiperintensidad moderada en T1 e hipointensidad en T2. Después de la maduración de la mielina, en T1 la periferia de la lesión es isointensa a la sustancia gris normal, mientras que el componente subcortical es casi isointenso a la sustancia blanca; por el contrario, en T2 y en FLAIR se muestran como circunvoluciones focales engrosadas y expandidas con escasa diferenciación entre la sustancia gris y blanca, asociadas a una marcada hiperintensidad subcortical (“en forma de llama”). Se clasifican según su apariencia en la RM: tipo A (hiperintenso en T2 e isointenso en T1), tipo B (hiperintenso en T2 e hipointenso en T1) y tipo C (hiperintenso en T2 con núcleo interno de baja señal y halo heterogéneo en FLAIR, hipointenso en T1, con aumento de la difusión en mapas de coeficiente de difusión aparente) (19)

1.6.3 TRASTORNOS NEUROPSIQUIÁTRICOS ASOCIADOS

La epilepsia se asocia con una amplia gama de trastornos neuropsiquiátricos asociados con CET (TAND), que incluyen discapacidad intelectual (DI), trastorno del espectro autista (TEA) y trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), así como deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS).

1.6.4 ASOCIACIÓN CON EPILEPSIA FARMACORRESISTENTE

Varios estudios han intentado establecer aquellos factores predictores para epilepsia farmacorresistente (EFR) en pacientes con CET. Dentro de aquellos con mayor significancia se encuentra una importante relación con la mutación del gen TSC2 (OR 1.7 $p < 0.001$) (7; 20; 21). Jeong y colaboradores reportan que en aquellos con crisis tanto focales como espasmos epilépticos de inicio en el primer año de vida presentan 2 veces más probabilidad de cursar con EFR (OR 1.6 y 2, respectivamente $p < 0.001$) (7) así como el antecedente de estado epiléptico

Con respecto a los trastornos neuropsiquiátricos, la presencia de trastorno del espectro autista se asoció a 1.9 veces mayor probabilidad de cursar con EFR. (7; 22)

Además se relacionó que algún grado de discapacidad intelectual con presencia de refractariedad de las crisis. (20; 22)

Con base en los estudios de diagnóstico complementarios también se ha asociado a EFR, por ejemplo, la presencia de calcificación del parénquima cerebral se determinó como un factor de riesgo significativo (p 0.006) así como la cuantificación de tuberos corticales mayor a 3. En relación con los hallazgos en el electroencefalograma, la presencia de descargas epileptiformes que generalizaron, la aparición a edades más tempranas, la multifocalidad de las descargas o la presencia de actividad de fondo anormal se asocian con EFR (22)

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El complejo de esclerosis tuberosa es el segundo síndrome neurocutáneo más frecuente con una incidencia de 1 por cada 6,000 a 10,000 nacidos vivos. Se trata de una enfermedad multisistémica que afecta a ambos sexos con inicio en la edad pediátrica.

A nivel neurológico tiene una alta tasa de morbilidad y la epilepsia es el síntoma más común afectando hasta el 93% de los pacientes, de los cuales hasta el 78% presentaran su primera crisis dentro del primer año de vida y además hasta el 66% cursaran con epilepsia farmacorresistente, referido por múltiples estudios. En grupos con inicio de la epilepsia a edad temprana, así como la resistencia a fármacos antiepilépticos se ha observado mayor empeoramiento en el neurodesarrollo, así como a nivel cognitivo. Dando la importancia del diagnóstico temprano de este complejo y la detección temprana de crisis para lograr el adecuado control de estas para mejorar tanto la calidad de vida como el pronóstico funcional.

Dado a lo manifestado anteriormente surgió la pregunta de investigación:

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a epilepsia farmacorresistente secundaria al complejo de esclerosis tuberosa en pacientes pediátricos con CET del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”?

3. JUSTIFICACIÓN

El complejo de esclerosis tuberosa es el segundo síndrome neurocutáneo más frecuente en México. Aunque causa afección multisistémica, las manifestaciones neurológicas representan las principales causas de morbilidad de esta entidad. La epilepsia es el síntoma más común en pacientes con CET, mismo que afecta hasta el 93% de los pacientes y tanto la detección de las crisis, así como el tratamiento oportuno limita la progresión de la enfermedad y la aparición de secuelas. Aparte de la alta prevalencia de la epilepsia en pacientes con CET, se presenta hasta el 66% con resistencia a fármacos antiepilépticos.

Actualmente existen pocos estudios o reportes en población mexicana acerca del Complejo de Esclerosis Tuberosa y epilepsia, así como que factores se pudieran asociar a una peor evolución.

El Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” es un hospital de alta especialidad donde son referidos pacientes con patologías complejas y de difícil control. Por lo anterior resulta importante establecer que características se pueden asociar o predecir la evolución de la epilepsia en la población pediátrica, para así poder establecer tratamiento oportuno y limitar el daño. Con la finalidad de la mejorar la calidad de vida de esta población.

4. HIPÓTESIS

4.1 ALTERNA

Aquellos pacientes quienes cursen con crisis dentro del primer año de vida además de crisis motoras de tipo espasmos epilépticos al inicio de la epilepsia, así como la presencia de 5 o más tuberos corticales se asociará con mayor probabilidad de epilepsia farmacorresistente.

4.2 NULA

Aquellos pacientes quienes cursen con crisis dentro del primer año de vida además de crisis motoras de tipo espasmos epilépticos al inicio de la epilepsia, así como la presencia de 5 o más tuberos corticales no se asociará con mayor probabilidad de epilepsia farmacorresistente.

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

Identificar los factores de riesgo asociados a epilepsia farmacorresistente secundaria al complejo de esclerosis tuberosa en pacientes pediátricos con CET del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”

5.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

Describir las características de los pacientes pediátricos con epilepsia y CET.

Identificar las características en la evolución de la epilepsia que se asocian a farmacorresistencia en pacientes pediátricos con CET.

Describir las alteraciones por estudio de imagen y electrofisiológico presentados en pacientes con CET.

Describir los trastornos neuropsiquiátricos que se asocian a CET.

6. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

6.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Cohorte retrospectiva y analítica.

6.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes pediátricos de 0 a 18 años, derechohabientes del ISSSTE, con manejo en el servicio de Neurología Pediátrica del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” que cuenten con el diagnóstico de Complejo de Esclerosis Tuberosa en el periodo del 1ero. de enero de 2011 al 31 de diciembre 2021.

6.3 UNIVERSO DE TRABAJO

Se incluyeron a todos los pacientes pediátricos, es decir de 0 a 18 años, que fueron atendidos en área de consulta externa u hospitalización del Centro Médico Nacional “20 de noviembre” con el diagnóstico de Complejo de Esclerosis Tuberosa según CIE – 10 y epilepsia del 1ero. de enero de 2011 al 31 de diciembre de 2021 que cumplan los criterios de selección mencionados más adelante.

Realizado por Dra. Esthibaliz Ariadne Ortega Rodríguez

Director de tesis: Dr. José Antonio Venta Sobero

Asesor metodológico: Dra. Silvia García

6.4 TIEMPO DE EJECUCIÓN

De 2011 al 2021, 10 años

6.5 DEFINICIÓN DEL GRUPO CONTROL.

No corresponde en este tipo de estudio ya que se trata de un estudio retrospectivo.

6.6 DEFINICIÓN DEL GRUPO A INTERVENIR.

Pacientes pediátricos con diagnóstico Epilepsia secundaria al Complejo de Esclerosis Tuberosa y epilepsia en el Servicio de Neurología Pediátrica del Centro Médico Nacional “20 de noviembre”

6.7 CRITERIOS DE SELECCIÓN

6.7.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Tener entre 0-18 años durante el periodo de estudio.

Contar con diagnóstico de complejo de esclerosis tuberosa basado en criterios clínicos del 2018 del Grupo de Consenso Internacional de CET.

Cursar con epilepsia (focal y/o generalizada) sin importar tratamiento antiepiléptico utilizado.

Pacientes atendidos en CMN “20 de noviembre” ISSSTE

Contar con seguimiento al menos de 1 año por el servicio de Neurología Pediátrica.

Contar con estudio de resonancia magnética de cerebro en corte axial, coronal y sagital en secuencias T1, T2, FLAIR y Gadolinio.

Contar con Electroencefalograma al inicio de la epilepsia

6.7.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Aquellos que no cumplieron seguimiento en unidad hospitalaria

6.7.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Falta de datos en expediente electrónico

6.8 TIPO DE MUESTREO

No probabilístico de casos consecutivos atendidos en consulta externa u hospitalización.

6.9 TAMAÑO DE MUESTRA

Se analizaron todos los expedientes que cumplieran los criterios de inclusión del servicio de Neurología Pediátrica del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”

6.10 OPERALIZACIÓN DE VARIABLES

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	NIVEL DE MEDICIÓN
Edad	Edad cumplida en meses	Cuantitativa continua	meses
Genero	Diferenciación de identidad entre masculino y femenino	Cualitativa nominal dicotómica	1: masculino 2: femenino
Edad de inicio de crisis	Edad al momento de la primera crisis.	Cuantitativa continua	meses
Edad de diagnóstico de CET	Edad al momento del diagnóstico por criterios clínicos de GCICET de 2018	Cuantitativa continua	meses
Numero de crisis al inicio de la epilepsia	Frecuencia de crisis por mes al inicio de la epilepsia	Cuantitativa continua	Crisis/mes
Tipo crisis clínica en el primer evento	Descripción clínica de la primera crisis	Cualitativa ordinal politómica	1: Focal clónica 2: Focal tónica 3: espasmo epiléptico 4: otras
Crisis durante el primer año de vida	Presentación de primera crisis desde el nacimiento hasta los 12 meses	Cualitativa nominal dicotómica	1: Si 2: No
Fármacos antiepilépticos	Numero de fármacos utilizados para un adecuado control de crisis	Cuantitativa continua	1, 2, 3, 4, 5, 6

Epilepsia farmacorresistente	Fracaso de 2 o más FAEs tolerados y bien indicados para mantener libre de crisis	Cualitativa nominal dicotómica	1: Si 2: No
Trastorno del espectro autista	Trastorno del neurodesarrollo con pobre integración social, estereotipias, pobre contacto visual y alteraciones del lenguaje	Cualitativa nominal dicotómica	1: Si 2: No
Discapacidad intelectual	Condición en la cual existe alteración en el desarrollo cognitivo	Cualitativa nominal dicotómica	1: Si 2: No
Grado discapacidad intelectual	Puntaje obtenido mediante prueba de coeficiente intelectual.	Cualitativa nominal Politómica	1: Normal 2: Leve 3: Moderado 4: Severo 5: Profundo
Trastorno por déficit de atención e hiperactividad	Trastorno neurobiológico crónico y progresivo, caracterizado por dificultad de mantener la atención voluntaria a actividades además falta de control de impulsos	Cualitativa nominal dicotómica	1: Si 2: No
Tuberes corticales	Tumoración que se encuentra en encéfalo	Cualitativa nominal dicotómica	1: Si 2: No
Número de tuberes corticales	Cantidad de tuberes corticales evidenciados por estudio de resonancia magnética.	Cualitativo nominal dicotómica	1: Menos de 5 2: 5 o mas

Nódulo subependimario	Hamartoma únicos o múltiples, se localizan en la pared de los ventrículos laterales y del tercer ventrículo cerca del acueducto de Monro.	Cualitativo nominal dicotómica	1: Si 2: No
Electroencefalograma	Estudio neurofisiológico para valorar la presencia de descarga epileptiforme.	Cualitativo nominal Politómica	1: Normal 2: Actividad de fondo anormal 3: Descarga focal 4: Descarga multifocal 5: Descarga focal que generaliza 6: Descarga generalizada

7. TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS

- 1) Búsqueda de pacientes en la base de datos del Servicio de Neurología Pediátrica con diagnóstico de Complejo de Esclerosis Tuberosa.
- 2) Revisión de expedientes electrónicos y físicos de los pacientes con diagnóstico de Complejo de Esclerosis Tuberosa que cursaron con Epilepsia, así como estudios complementarios de tipo resonancia magnética de cerebro y electroencefalograma al diagnóstico de epilepsia.
- 3) Revisión de estudio de imagen de tipo resonancia magnética en sistema TESI y con apoyo de médico radiólogo adscrito a la unidad de Resonancia Magnética del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”
- 4) Revisión electroencefalograma neurólogo pediatra adscrito al servicio de Neurología Pediátrica, así como por médico neurofisiólogo clínico adscrito a la unidad de Electroencefalografía del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”.
- 5) Recolección la información en la hoja de recolección y posteriormente la información se organizó en una base de datos Excel.
- 6) Realización de análisis estadístico descriptivo y analítico de la base de datos en SPSS statistics 28.0

8. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

La información se recolectó en una base de datos en Excel y con relación al análisis estadístico se llevó a cabo mediante el programa SPSS versión 28.0. Dado al tamaño de la muestra mediante la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk se determinó el tipo de pruebas a realizar, obteniendo una distribución anormal, se realizó estadística descriptiva utilizando las medidas de tendencia central y dispersión correspondientes; con respecto a la estadística analítica se realizaron pruebas no paramétricas: para comparación de grupos la prueba U de Mann Whitney para variables cuantitativas y la prueba de Chi cuadrado para variables cualitativas, además como prueba de asociación se realizó Odds ratio con intervalo de confianza al 95% y en aquellas variables significativas se realizó un análisis de regresión logística binaria para determinar los factores de riesgo asociados para epilepsia farmacorresistente, considerando como significativa una p menor a 0.05.

9. IMPLICACIONES BIOÉTICAS

9.1 ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo con la Ley General de Salud 2015 para la investigación clínica, artículo 17, fracción III, se trata de un protocolo con nivel de riesgo 1. (Fracción III: opinar sobre programas y proyectos de investigación científica y de formación de recursos humanos para la salud) (Nivel de riesgo 1: investigación de riesgo, son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental, retrospectivos, y aquellos en los que no se realizan ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, en los que se consideran cuestionarios, revisión de expedientes clínicos y otros en los que no se traten aspectos sensitivos de su conducta).

Respetándose en todo momento los siguientes valores bioéticas:

1. Confidencialidad, al no manejar nombres y solo números de expedientes con el solo fin estadístico y de investigación, sin repercutir en el estado de salud de los pacientes y como parte de trabajo de titulación, siendo aprobado previamente al inicio de

su desarrollo por el subcomité de Investigación y Ética del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”.

2. Beneficencia-no maleficencia, dado que este estudio tiene como fin establecer factores de riesgo asociados a epilepsia farmacorresistente secundaria al complejo de esclerosis tuberosa en pacientes pediátricos del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE, con la finalidad de poder ofrecer un mejor abordaje y tratamiento médico oportuno para ofrecen un manejo integral el paciente.

3. Justicia. Toda conclusión de los resultados obtenidos en el estudio podrá ser usados en población de neonatos similares a los obtenidos.

9.2 CONSENTIMIENTO INFORMADO

Por tratarse de un proyecto documental sin riesgo, se solicitó a los comités correspondientes se dispense la utilización del consentimiento informado, los investigadores nos comprometemos a salvaguardar los datos personales considerados sensibles por Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares.

9.3 CONFLICTO DE INTERES

Ninguno

10. CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD

Ninguno. Por tratarse de un proyecto documental sin riesgo y no se realizará intervención en el manejo de los pacientes, se trata de un estudio retrospectivo y observacional donde solo se realizará revisión de expedientes clínicos por lo tanto los pacientes no corren ningún riesgo.

11. RECURSOS

11.1 RECURSOS HUMANOS

El investigador, residente de segundo año de subespecialidad de Neurología Pediátrica. El tutor de tesis, medico adscrito de subespecialidad de Neurología Pediátrica. Asesor metodológico, medico adscrito a la unidad de investigación de

enfermedades neurológicas. Asesor clínico, medico adscrito de subespecialidad de Neurología Pediátrica.

11.2 RECURSOS FISICOS

Hojas de papel, plumas, computadora portátil Dell, programa office Excel, programa estadístico SPSS, expediente clínico y electrónico por medio del programa SIAH.

11.3 RECURSOS FINANCIEROS

A cargo del investigador.

12. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD/ FECHA	2021		2022								
	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep
Recolección de información											
Elaboración de marco teórico											
Elaboración de protocolo de investigación											
Recolección de pacientes											
Recopilación de datos en base de datos											
Análisis de datos											
Interpretación de resultados											
Discusión y conclusiones											
Entrega de trabajo											

13. APORTACIONES O BENEFICIOS GENERADOS PARA EL INSTITUTO

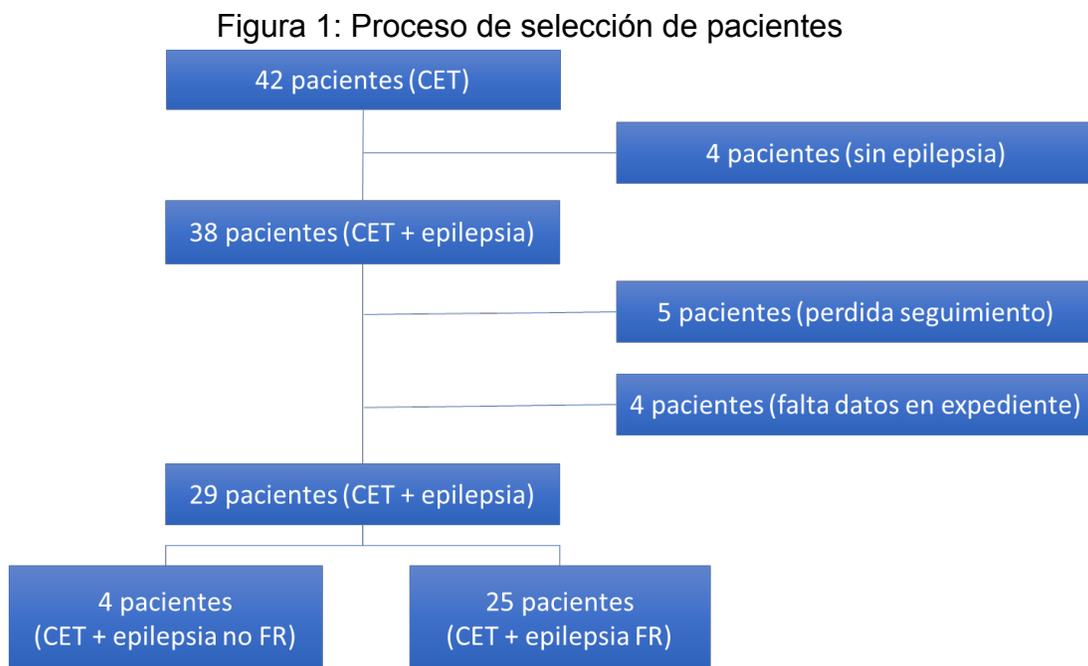
Este estudio pretende brindar datos para la detección oportuna de factores de riesgo asociados para el desarrollo de epilepsia farmacorresistente en pacientes con Complejo de Esclerosis Tuberosa con la finalidad de mejorar el tratamiento y pronóstico de los pacientes.

14. PERSPECTIVAS

Facilitar la identificación de pacientes de forma temprana con riesgo de cursar epilepsia farmacorresistente mediante datos clínicos como con estudios complementarios, así como la asociación entre estos.

15. RESULTADOS

Se recolectaron un total de 42 pacientes con el diagnóstico de Complejo de Esclerosis Tuberosa (CET) atendidos en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” de los cuales por los criterios de selección se obtuvieron 29 pacientes para el estudio (Figura 1).



Nota: CET: complejo de esclerosis tuberosa, FR: farmacorresistente

15.1 DESCRIPCIÓN DE CARACTERÍSTICAS GENERALES DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON CET.

Con respecto a las características generales mostradas en la tabla 1, encontramos un predominio del sexo masculino con una relación Hombre:Mujer de 1.63:1. Se observó que la primera manifestación del CET fue con mediana de 1 mes (IQR 1-5 meses) pero con respecto al diagnóstico de CET se encontró con mediana de 8 meses (IQR 5.5-42 meses). Solo el 24.1% de los pacientes contaban con el antecedente familiar de 1er. grado con CET. Además, se encontró que el 55.2% de los pacientes del estudio

presentaban algún grado de retraso en el neurodesarrollo al momento de la primera evaluación.

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS GENERALES		
	n	%
Femenino	11	37.9
Masculino	18	62.1
	mediana (meses)	IQR (meses)
Edad de inicio de seguimiento	29	(5.5-83.5)
Edad primer manifestación CET	1	(1-5)
Edad diagnóstico CET	8	(5.5-42)
Antecedente familiar CET	7	24.1
Retraso del neurodesarrollo al momento de la evaluación	16	55.2

15.2 DESCRIPCIÓN DE CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, ELECTROENCEFALOGRÁFICAS Y EN RESONANCIA MAGNÉTICA EN EPILEPSIA SECUNDARIA AL CET EN PACIENTES PEDIÁTRICOS.

Con respecto a la epilepsia en pacientes pediátricos con complejo de esclerosis tuberosa, se presentó la primera crisis epiléptica con mediana de 5 meses (IQR 3-15 meses) (Gráfico 2), de los cuales el 72.4% (21 de 29 pacientes) de los pacientes presentó crisis en el primer año de vida (Tabla 2).

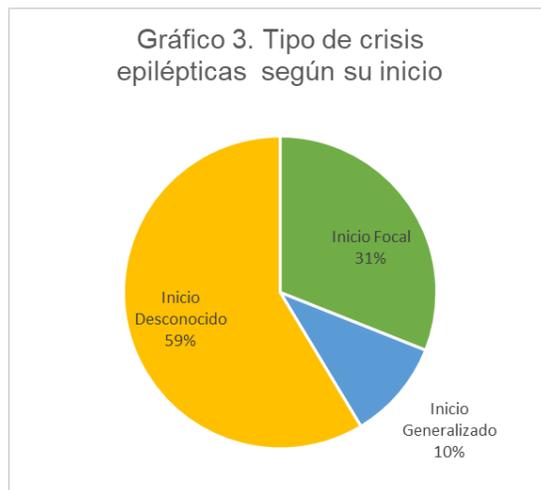
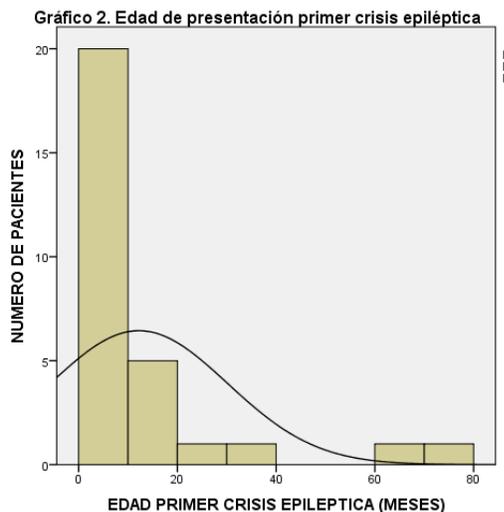


TABLA 2. CARACTERISTICAS SOBRE EPILEPSIA		
	n	%
Numero de pacientes que presentaron crisis en el primer año de vida	21	72.4
	mediana (meses)	IQR (meses)
Edad primer crisis epileptica	5	(3-15)
Numero de crisis epilepticas al debut	60	(9-150)
Tipo de crisis al debut	n	%
Inicio Focal	9	31.0
Tonica	2	22.2
Clonica	7	77.8
Inicio Generalizado Tónico-Clónico	3	10.3
Inicio Desconocido Espasmos infantiles	17	58.6
Numero de Farmacos antiepilépticos utilizados a lo largo de la enfermedad	n	%
1	3	10.3
2	2	6.9
3	14	48.3
4	7	24.1
5	3	10.3
	n	%
Numero de pacientes que cursaron con epilepsia farmacorresistente	23	79.3

El 79.3% presentó epilepsia farmacorresistente (23/29). Según el tipo de crisis en nuestra población, aquellas de tipo espasmos infantiles fueron las más frecuentes, seguidas de aquellas con inicio focal con el 58.6% y 31%, respectivamente (Gráfico 3). Y finalmente, con relación a los fármacos antiepilépticos (FAEs) se utilizaron a lo largo de la enfermedad una mediana de 3 FAEs (rango de 1-5) y observamos que la mayor parte de los pacientes requirió el uso de entre 3-5 fármacos representando entre el 82.8% de nuestra muestra (Tabla 2).

Con respecto a los estudios complementarios al debut de las crisis epilépticas, en cuanto al patrón electroencefalográfico en 24 de 29 pacientes presentaron actividad epileptiforme en su primer electroencefalograma (82.8%), de los cuales el patrón generalizado fue el más frecuente con el 58.6% (17 casos). En el primer estudio realizado de resonancia magnética cerebral se observó la presencia de más de 5 tuberos corticales en el 82.8% de los pacientes (24 casos), al menos un nódulo subependimario en el 65.5%

(19 pacientes) y de astrocitoma subependimario de células gigantes en 4 pacientes (13.8%) (Tabla 3).

TABLA 3. ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS		
Resonancia Magnetica	n	%
Presencia de >5 tuberes corticales	24	82.8
Nodulo subependimario	19	65.5
SEGA	4	13.8
	n	%
Electroencefalograma anormal	24	82.8

15.3 TRASTORNOS NEUROPSIQUIÁTRICOS ASOCIADOS A CET EN PACIENTES PEDIÁTRICOS.

Con base en los trastornos neuropsiquiátricos, se reporta algún grado de discapacidad intelectual representando el 72.4% (21 pacientes), de los cuales 3 fueron de grado severo (10.3%) y 4 de grado profundo (13.8%); en el 24.1% de los pacientes presentaron trastorno de espectro autista y 4 pacientes (13.8%) el trastorno de déficit de atención e hiperactividad (Tabla 4).

TABLA 4. TRASTORNOS NEUROPSIQUIATRICOS		
	n	%
Discapacidad Intelectual	21	72.4
Leve	3	10.3
Moderado	11	37.9
Severo	3	10.3
Profundo	4	13.8
Trastorno Espectro Autista	7	24.1
Trastorno por Deficit de Atencion e Hiperactividad	4	13.8

15.4 DESCRIPCIÓN DE CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, ELECTROENCEFALOGRÁFICAS Y EN RESONANCIA DE LA EPILEPSIA FARMACORRESISTENTE VERSUS NO FARMACORRESISTENTE SECUNDARIA AL CET EN PACIENTES PEDIÁTRICOS.

Al realizar la comparación entre los grupos de epilepsia no farmacorresistente (E noFR) y farmacorresistente (E FR), se observó diferencia estadísticamente significativa en la presentación de la primera crisis epiléptica durante el primer año de vida, donde resultó mayor en el grupo de E FR (p 0.016), con mediana de edad en el grupo E no FR

de 16.5 meses (IQR 8.75-27 meses) y en el grupo E FR con una mediana de 4 meses (IQR 3-9 meses) (Tabla 6)

TABLA 5. CARACTERISTICAS GENERALES POR GRUPO						
	E noFR	n=6	E FR	n=23		
	n	%	n	%	Chi cuadrado	p
Sexo Masculino	4	66.70%	14	60.90%	0.068	0.79
	mediana (meses)	IQR (meses)	mediana (meses)	IQR (meses)	U Mann Whitney	p
Edad de inicio de seguimiento	28	(3.25-75)	29	(6-96)	58	0.553
Edad primer manifestación CET	1	(1-16.5)	1	(1-4)	63	0.703
Edad diagnóstico CET	21	(6.5-66)	8	(5-36)	52	0.359
	n	%	n	%	Chi cuadrado	p
Antecedente familiar CET	2	33.3	5	21.7	0.349	0.554
Retraso del neurodesarrollo al momento de la evaluación	3	50	13	56.5	0.082	0.775

Además, encontramos diferencia significativa en el número de crisis epilépticas al debut de la epilepsia, en el grupo E FR con una mediana de 90 crisis (IQR 30-180 crisis) (p 0.012). Con respecto al tipo de inicio de las crisis epilépticas al inicio de la enfermedad se observó que en el grupo de E noFR el tipo de mayor predominio fueron las de inicio focal con el 66.7% versus 21.7% en el grupo de E FR (p 0.034); distinto en el grupo de E FR donde el tipo de crisis más frecuente fue de inicio desconocido de tipo espasmos infantiles en el 69.6% versus el 16.7% en el grupo E no FR (p 0.019) (Tabla 6)

TABLA 6. CARACTERISTICAS SOBRE EPILEPSIA POR GRUPO						
	E noFR	n=6	E FR	n=23		
	n	%	n	%	Chi cuadrado	p
Crisis epilépticas en el primer año de vida	2	33.3	19	82.6	5.784	0.016
	mediana (meses)	IQR (meses)	mediana (meses)	IQR (meses)	U Mann Whitney	p
Edad primer crisis epiléptica	16.5	(8.75-27)	4	(3-9)	33.5	0.054
Numero de crisis epilépticas al debut	7.5	(1.75-60)	90	(30-180)	22.5	0.012
	n	%	n	%	Chi cuadrado	p
Tipo de crisis al debut						
Inicio Focal	4	66.7	5	21.7	4.488	0.034
Tonica	2	33.3	2	8.7	0.737	0.391
Clónica	4	66.7	3	13	4.488	0.034
Inicio Generalizado Tónico-Clónico	1	16.7	2	8.7	0.326	0.568
Inicio Desconocido Espasmos infantiles	1	16.7	16	69.6	5.49	0.019

En relación a los estudios complementarios en el abordaje del Complejo de Esclerosis Tuberosa y epilepsia, aquellos en los que se encontraron diferencias estadísticamente significativas fueron: dentro de las alteraciones estructurales más frecuentemente encontradas en la primer resonancia magnética realizada fue la

presencia de tuberos corticales en ambos grupos (E noFR 50% y E FR 91.3%) (p 0.017) así como en cuestión de los hallazgos electroencefalográficos se observó con mayor

TABLA 7. ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS POR GRUPO						
	E noFR	n=6	E FR	n=23		
	n	%	n	%	Chi cuadrado	p
Resonancia Magnetica						
Presencia de >5 tuberos corticales	3	50	21	91.3	5.69	0.017
Nodulo subependimario	4	66.7	15	65.2	0.004	0.947
SEGA	0	0	4	17.4	1.21	0.271
Primer electroencefalograma						
Act.epileptiforme focal	2	33.3	2	8.7	2.429	0.119
Act. Epileptiforme focal con generalizacion secundaria	1	16.7	2	8.7	0.326	0.568
Act. Epileptiforme generalizado	0	0	17	73.9	10.717	0.001

frecuencia actividad epileptiforme generalizada en el 73.9% (17 de 23 casos) del grupo E FR (p 0.001) (Tabla 7).

15.5 TRASTORNOS NEUROPSIQUIÁTRICOS EN GRUPO DE EPILEPSIA FARMACORRESISTENTE VERSUS NO FARMACORRESISTENTE SECUNDARIA AL CET EN PACIENTES PEDIÁTRICOS.

Finalmente, los trastornos neuropsiquiátricos más frecuentemente encontrados en los pacientes con CET y epilepsia fue en primer lugar en ambos grupos algún grado de discapacidad intelectual (E noFR 33% y E FR 82.6%) (p0.016), seguido de trastorno espectro autista (E noFR 16.7% y E FR 26.1%) (p0.631) (Tabla 8).

TABLA 8. TRASTORNOS NEUROPSIQUIATRICOS POR GRUPO						
	E noFR	n=6	E FR	n=23		
	n	%	n	%	Chi cuadrado	p
Discapacidad Intelectual	2	33.3	19	82.6	5.784	0.016
Grado Severo-Profundo	0	0	7	30.4	2.407	0.121
Trastorno Espectro Autista	1	16.7	6	26.1	0.231	0.631
Trastorno por Deficit de Atencion e Hiperactividad	0	0	4	17.4	1.21	0.271

15.6 ASOCIACIÓN DE VARIABLES CON RELACIÓN A EPILEPSIA FARMACORRESISTENTE SECUNDARIA AL CET.

Se observó la asociación de ciertas variables en relación con la aparición de epilepsia farmacorresistente siendo significativo que la presentación de primer crisis epiléptica en el primer año de vida presenta un aumento de 9.5 veces, presentar crisis de inicio desconocido motor de tipo espasmos infantiles de 11.429 veces, la presencia de más de 5 tuberos corticales en la primer resonancia magnética de 10.5 veces así como un patrón de actividad epileptiforme generalizado en el primer

electroencefalograma de 2 veces de presentar epilepsia farmacorresistente a lo largo de la evolución de la enfermedad (Tabla 9).

TABLA 9. ODDS RATIO		
	OR	IC 95%
Sexo Masculino	0.778	(0.117-5.162)
Crisis epilépticas en el primer año de vida	9.5	(1.272-70.964)
Tipo de crisis al debut		
Inicio Focal	0.139	(0.019-0.991)
Tonica	0.421	(0.056-3.145)
Clónica	0.139	(0.019-0.991)
Inicio Generalizado Tónico-Clónico	0.476	(0.036-6.354)
Inicio Desconocido Espasmos infantiles	11.429	(1.119-116.700)
Resonancia Magnética		
Presencia de >5 tuberos corticales	10.5	(1.211-91.026)
Nodulo subependimario	0.938	(0.140-6.280)
SEGA	1.316	(1.056-1.640)
Act.epileptiforme focal	0.19	(0.020-1.776)
Act. Epileptiforme focal con generalización secundaria	0.476	(0.036-6.354)
Act. Epileptiforme generalizado	2	(1.136-3.522)

15.7 MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA PARA IDENTIFICAR VARIABLES ASOCIADAS A EPILEPSIA FARMACORRESISTENTE EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON CET.

Es importante considerar que el tamaño de la muestra es pequeño (29 pacientes), por lo que los resultados deben de tomarse con precaución. La primera consideración por tomar es el número de variables a utilizar en el modelo, tomando en cuenta la fórmula de Freeman Jr. que dice que el número de la muestra que se desea modelar debe ser mayor a $10(p+1)$, donde p es el número de covariables, que para nuestro modelo se realizó con 2 covariables, dichas covariables regresoras para los modelos se eligieron según los datos obtenidos en el análisis bivariado previo, en el cual se revelara una asociación estadísticamente significativa (Tabla 5 y 6) en este caso fueron: 1) presencia de crisis epilépticas en el primer año de vida, 2) crisis de inicio desconocido espasmos infantiles, 3) presencia de 5 o más tuberos corticales en resonancia magnética inicial y 4) actividad epileptiforme generalizada en primer electroencefalograma; utilizando el método de introducir dado a que las dos variables serán las definitivas en cada modelo y finalmente elegir aquel modelo que resulte más apropiado.

Modelo 1. Considerando como variables regresoras: 1) crisis epilépticas en el primer año de vida y 2) crisis de inicio desconocido espasmos infantiles. Se muestra el modelo de regresión logística (Tabla 10):

$$g(x) = -0.778 + 2.017 (\text{crisis epilépticas en el primer año}) + 2.221 (\text{espasmos infantiles})$$

	B	E.T.	Wald	p	OR	I.C. 95%
crisismenos1año(1)	2.017	1.124	3.217	.042	7.513	1.829-68.066
ee(1)	2.221	1.257	3.125	.047	9.221	1.785-108.260
Constante	-.778	.890	.766	.181	.459	

Chi cuadrado	gl	Sig.
1.151	2	.562

Observado		Pronosticado		
		Epilepsia farmacorresistente		Porcentaje correcto
		No	Si	
Epilepsia farmacorresistente	No	3	3	50.0
	Si	2	21	91.3
Porcentaje global				82.8

Al contrastar la prueba de hipótesis con ayuda del valor de p (tabla 11), este es mayor al nivel de significancia considerado, es decir, que $0.562 > 0.05$, por lo tanto, decimos que no rechazamos la hipótesis nula y concluimos con que el modelo 1 se ajusta adecuadamente. Lo siguiente es analizar si las variables regresoras contribuyen significativamente al modelo (tabla 10), donde se observa que los tres coeficientes no contribuyen significativamente al modelo, así como el Odds Ratio (OR) y su intervalo de confianza (IC) de estas, encontrando al asociarlas disminuye el OR levemente (OR 9.5 y 11.4 respectivamente sin ajustar) pero aun así representando un riesgo alto en la evolución de epilepsia farmacorresistente pero con un IC amplio como consecuencia al tamaño de muestra pequeño. Por último, se calculó el valor de R^2 por medio del cálculo de Nagelkerke explicado que el 42.3% de la variabilidad del desenlace. Además,

evaluamos la capacidad predictiva del modelo por medio de la tabla de clasificación (tabla 12), donde el modelo 1 clasifica adecuadamente al 82.8% de los casos.

Modelo 2. Considerando como variables regresoras: 1) crisis epilépticas en el primer año de vida y 2) más de 5 tuberos corticales. Se muestra el modelo de regresión logística (Tabla 13):

$$g(x) = -2.147 + 2.540 (\text{crisis epilépticas en el primer año}) + 2.687 (\text{más de 5 tuberos corticales})$$

Al contrastar la prueba de hipótesis con ayuda del valor de p (tabla 14), este es mayor al nivel de significancia considerado, es decir, que $0.826 > 0.05$, por lo tanto, decimos que no rechazamos la hipótesis nula y concluimos con que el modelo 2 se ajusta adecuadamente. Lo siguiente es analizar si las variables regresoras contribuyen significativamente al modelo (tabla 13), donde se observa que los tres coeficientes contribuyen significativamente al modelo, así como el Odds Ratio (OR) y su intervalo de confianza (IC) de estas, encontrando al asociarlas incrementa el OR (OR 9.5 y 10.5 respectivamente sin ajustar) representando un riesgo más alto en la evolución de epilepsia farmacorresistente pero con un IC amplio como consecuencia al tamaño de

Tabla 13. Modelo 2, variables en la ecuación

	B	E.T.	Wald	p	OR	I.C. 95%
crisis menos 1 año(1)	2.540	1.251	4.124	.042	12.681	1.093-147.193
tuberos(1)	2.687	1.368	3.859	.049	14.692	1.006-214.528
Constante	-2.147	1.444	2.210	.137	.117	

Tabla 14. Modelo 2, Prueba de Hosmer y Lemeshow

Chi cuadrado	gl	Sig.
.383	2	.826

Tabla 15. Modelo 2, Tabla de clasificación

Observado		Pronosticado		
		Epilepsia farmacorresistente		Porcentaje correcto
		No	Si	
Epilepsia farmacorresistente	No	2	4	33.3
	Si	0	23	100.0
Porcentaje global				86.2

muestra pequeño. Por último, se calculó el valor de R^2 por medio del cálculo de Nagelkerke explicado que el 44.9% de la variabilidad del desenlace. Además, evaluamos la capacidad predictiva del modelo por medio de la tabla de clasificación (tabla 15), donde el modelo 2 clasifica adecuadamente al 86.2% de los casos.

Se realizó el modelo 3 de regresión logística con las variables regresoras: 1) presencia de crisis epilépticas en el primer año de vida y 2) actividad epileptiforme generalizada ($p = 0.258$ y 0.998), el modelo 4 de regresión logística con las variables regresoras: 1) crisis de inicio desconocido espasmos infantiles y 2) presencia de 5 o más tuberos corticales ($p = 0.058$ y 0.065), el modelo 5 de regresión logística con las variables regresoras: 1) crisis de inicio desconocido espasmos infantiles y 2) actividad epileptiforme generalizada ($p = 0.239$ y 0.998), el modelo 6 de regresión logística con las variables regresoras: 1) presencia de 5 o más tuberos corticales y 2) actividad epileptiforme generalizada ($p = 0.560$ y 0.998): si bien los modelos 3 al 6 al realizar el ajuste de bondad el valor de p del modelo estimado fue mayor a 0.05 y no se rechazaba la hipótesis nula dado a que en todos los modelos los valores de las variables regresoras tuvieron valor de p mayor a 0.05 ninguna contribuía significativamente al modelo y a su vez el cálculo de OR no aportó información al asociar las variables en alguno de estos modelos por lo cual se descartaron.

Una vez ajustados los dos modelos propuestos por medio del análisis del ajuste, contribución, interpretación y capacidad predictiva, ahora se continuó con elegir cuál de los dos modelos describe mejor la pregunta de investigación. Si bien los dos modelos tenían un nivel de significancia apropiado (<0.05), difirieron en cuanto a la contribución de sus variables regresoras, el porcentaje de clasificación y el valor estadístico de Wald siendo el modelo 2 el de mayor valor; en cuanto al valor de R^2 el modelo 2 (0.449 versus 0.423) es el que más variabilidad del problema explica y mayor porcentaje global de clasificado correcto presenta (86.2% versus 82.8%).

16. DISCUSIÓN

El objetivo principal del trabajo fue identificar aquellas variables asociados en la evolución epilepsia farmacorresistente en pacientes pediátricos con complejo de esclerosis tuberosa (CET) y así lograr determinar cuáles pudieran ser llamados “factores

de riesgo” para presentar epilepsia farmacorresistente asociada a CET y a su vez describir las características tanto clínicas como de estudios complementarios presentadas en este grupo de estudio.

Nuestra discusión se dividirá en tres secciones: aquellos hallazgos relevantes de la población general de estudio, las variables significativas obtenidas del análisis bivariado, los factores de riesgo asociados a epilepsia farmacorresistente en pacientes pediátricos con CET obtenidos por el análisis de regresión logística y finalmente lo encontrado acerca de los trastornos neuropsiquiátricos.

Para lograr este trabajo se basó en estudios similares (Chu-Shore (2010), Gul Mert (2019), Vignolli (2013) y Jeong (2017)) se buscó la edad de presentación de la primera crisis epiléptica, el tipo de crisis presentada, hallazgos encontrados en el primer electroencefalograma y resonancia magnética, así como los trastornos neuropsiquiátricos asociado con apoyo del análisis estadístico apropiado. Al realizar el análisis bivariado no se encontró diferencia significativa entre los subgrupos con respecto a la distribución por sexo y el antecedente familiar de CET.

En el grupo de estudio se observó un predominio importante del sexo masculino, más de dos terceras partes del grupo presentó su primera crisis epiléptica a edad temprana, así como algún grado de retraso en neurodesarrollo en la mitad de los pacientes, lo anterior sin relación para la presentación de epilepsia farmacorresistente, similar a lo encontrado por Gul Mert (2019), Vignolli (2013) y Jeong (2017). En nuestro estudio el antecedente familiar de CET no fue significativo, distinto a otros estudios donde se presentó como un factor protector, pudiéndose explicar dado a que al conocer los familiares de la enfermedad logran reconocer de forma temprana algunos síntomas (Vignolli, 2021).

A diferencia a lo encontrado por Chu-Shore (2010), Gul Mert (2019), Vignolli (2013) y Jeong (2017), se encontró en la población de este estudio una mayor frecuencia de epilepsia farmacorresistente (79.3% versus 60-66%), esto pudiera ser atribuible al tipo de pacientes manejados en nuestro centro médico. A su vez, se observó una fuerte relación entre la edad más temprana de inicio de crisis epilépticas con la presencia de epilepsia farmacorresistente (en el primer año de vida 82.6%), similar a estudios reportados por Chu-Shore (2010), Berg (2012), Vignolli (2013), Jeong (2017), Gul Mert

(2019); esto dado a los mecanismos epileptogénicos (genético y estructural) propios de esta entidad, esto ha generado que se recomiende el monitoreo electroencefalográfico oportuno para el tratamiento temprano de crisis. Por otra parte, a diferencia a lo encontrado por Chu-Shore (2010), Gul Mert (2019), Vignolli (2013) y Jeong (2017), se encontró en la población de este estudio una mayor frecuencia en el tipo de crisis al inicio de la epilepsia de tipo espasmos infantiles (58.6% versus 37-45%). Con respecto a los hallazgos electroencefalográficos se encontró una fuerte relación con la presencia de actividad epileptiforme generalizada y la evolución a epilepsia farmacorresistente, similar a lo encontrado por Domanska (2014) y Gul Mert (2019) dado a que se considera como un biomarcador de la epileptogénesis en CET gracias a su fácil acceso y ser un método no invasivo. Por último, dentro de los hallazgos por imagen encontrados en la resonancia magnética se observó que la presencia de tuberos corticales están asociados significativamente a la epilepsia farmacorresistente, gracias a su gran potencial epileptógeno, similar a lo encontrado por Ruppe (2014), Chu-Shore (2010), Gul Mert (2019), Vignolli (2013).

Finalmente se identificó en este estudio ciertos factores estadísticamente significativos se asociaron a una mayor probabilidad de cursar con epilepsia farmacorresistente como: edad menor a un año de la primer crisis epiléptica (OR = 9.5; IC 95% 1.272-70.964, $p = 0.016$), la presentación espasmos infantiles (OR = 11.429; IC 95% 1.119-116.7, $p = 0.019$), contar con más de 5 tuberos corticales (OR = 10.5; IC 95% 1.211-91.026, $p = 0.017$), actividad epileptiforme generalizado en el primer electroencefalograma (OR = 2; IC 95% 1.136-3.522, $p = 0.001$).

Tomando en cuenta las variables estadísticamente significativas, mediante la realización del modelo de regresión logística binaria para pronosticar la evolución a epilepsia farmacorresistente en pacientes pediátricos con CET, se encontró que este se podría ajustar hasta en el 86.2% de los casos con una sensibilidad del ... para utilizando las variables de presencia de crisis epilépticas en el primer año de vida más crisis epilépticas de tipo espasmos infantiles o la presencia de 5 o más tuberos corticales.

Con relación a los trastornos neuropsiquiátricos asociados a CET, el más frecuentemente encontrado en la población de pacientes pediátricos con epilepsia asociada al complejo de esclerosis tuberosa fue la discapacidad intelectual en el 72.4%,

con prevalencia en el grupo de epilepsia farmacorresistente similar a lo reportado por otros autores (82.6% vs 68-82%, Chu-Shore, 2010; Gul Mert, 2019 Vignolli, 2013; Jeong, 2017). En algunos estudios se ha buscado la relación con la epilepsia farmacorresistente como causa o resultado, observándose una fuerte asociación entre la presencia de estos trastornos y la epilepsia farmacorresistente, esto dado a la fuerte afección que causa sobre las redes neuronales y dificulta el desarrollo cognitivo e intelectual de los pacientes. Si bien, la relación con otros trastornos neuropsiquiátricos no es clara, se ha descrito su asociación con ciertas rutas de la vía mTOR alteradas por su funcionamiento inadecuado.

17. CONCLUSIONES

La epilepsia es una de las comorbilidades más relevantes y prevalentes en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa. El presente estudio logró mostrar una asociación importante e incremento de la probabilidad de desarrollar epilepsia farmacorresistente asociada a CET en aquellos pacientes en el que el inicio de crisis fue durante el primer año de vida, la presencia de espasmos infantiles.

Al conocer aquellos factores que se asocian a epilepsia farmacorresistente, que, si bien no son modificables, gracias al monitoreo regular y a la educación adecuada de sus cuidadores; resulta crucial identificarlos a edades tempranas y sirvan como indicadores que faciliten reconocer a pacientes con mayor probabilidad de evolucionar a epilepsia farmacorresistente que pudieran beneficiarse de un tratamiento temprano modificador de la enfermedad y ayudar a determinar su pronóstico.

A su vez se observó en el estudio un porcentaje más alto de pacientes que cursaron con epilepsia farmacorresistente que incrementa la morbilidad, evidenciado por mayor prevalencia de trastornos neuropsiquiátricos.

18. LIMITACIONES

Dentro de las limitaciones encontradas en la realización de estudio fue el tamaño de la muestra, así como que se pudiera considerar que existió un sesgo de selección dado a que el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” es un centro de tercer nivel, en el cual los pacientes referidos cursan con padecimientos complejos o de difícil control, por lo que sería importante considerar un estudio multicéntrico para observar las características de otros pacientes con esta condición. A su vez, la cantidad de trastornos neuropsiquiátricos asociados a CET diagnosticados está por debajo de lo reportado en la literatura, por lo que pudieran estar infradiagnosticados, por lo que se sugeriría un estudio en conjunto con el área psiquiátrica para su diagnóstico y manejo oportuno.

19. BIBLIOGRAFÍA

1. *Historical contributions to pediatric pathology: Tuberous Sclerosis.* **Jay, V.** 2, 1999, Pediatric and Developmental Pathology, Vol. 2, pp. 197-198.
2. *Idiotie el epilepsia symptomatiques de sclerose tubereuse on hypertrophique.* **Bourneville DM, Brissaud E.** 29, 1900, Arh Neurol, Vol. 10.
3. *Genetics of tuberous sclerosis complex: an update.* **Marom, D.** 10, oct 2020, Childs Nerv Syst, Vol. 36, pp. 2489-2496.
4. *Zur diagnostik der tuberosen sklerose.* **Vogt, H.** 1, 1908, Z Erforsch Behandl Schwachsinn, Vol. 2.
5. *Les phacomatoses de Bourneville, de Recklinghausen et de von Piel-Lindau.* **Hoeve, J Van der.** 752, 1933, J Neurol Psychiatr, Vol. 33.
6. *Tuberous sclerosis complex consensus conference: Revised clinical diagnostic criteria.* **Roach E., Gomez M., Northup H.** 12, 1998, Journal of child Neurology, Vol. 13, pp. 624-628.
7. *Predictors of Drug-Resistant Epilepsy in Tuberous Sclerosis Complex.* **Jeong A, Nakagawa JA, Wong M, et al.** 14, Dic 2017, J Child Neurol, Vol. 32, pp. 1092-1098.
8. *Presentation and diagnosis of tuberous sclerosis complex in infants.* **Davis P.E., Filip-Dhima R., Sideridis G., et al.** 2017, Pediatrics, Vol. 140, p. e20164040.
9. *Genetic pathogenesis of the epileptogenic lesions in Tuberous Sclerosis Complex: Therapeutic targeting of the mTOR pathway.* **Moavero R., Muhlebner A., Luinenburg M., et al.** 2022, Epilepsy behav, Vol. 131, p. 107713.
10. *Brain Symptoms of Tuberous Sclerosis Complex: Pathogenesis and Treatment.* **Mizuguchi M., Ohsawa M., Kashii H., et al.** 6677, 2021, Int. J. Mol. Sci, Vol. 22, pp. 1-15.
11. *Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations.* **Northrup H., Aronow M., Bebin E., et al.** 1, Jul 23, 2021, Vol. 123, pp. 50-66.
12. *Central nervous system manifestations of tuberous sclerosis complex.* **Lu DS, Karas, PJ, Krueger, DA, et al.** 2018, Am J Med Genet Part C, Vol. 178C, pp. 291– 298.
13. *Definición clínica práctica de la epilepsia.* **Fisher R., Acevedo C., Arzimanoglou A., et al.** 4, 2014, Epilepsia, Vol. 55, pp. 475-482.
14. *TOSCA Consortium and TOSCA Investigators. Epilepsy in tuberous sclerosis complex: Findings from the TOSCA Study.* **Nabbout R, Belousova E, Benedik MP, et al.** 1, Dic 21, 2018, Epilepsia Open, Vol. 4, pp. 73-84.

15. *Risk Factors Associated with Refractory Epilepsy in Patients with Tuberous Sclerosis Complex: A Systematic Review.* **Miszewska D., Sugalska M., Jozwiak S.** 23, dic 2021, Journal of clinical medicine, Vol. 10, p. 5495.
16. *Influence of seizures on early development in tuberous sclerosis complex.* **Capal J.K., Bernardino-Cuesta B., Horn P.S. et al.** 2017, Epilepsy behav, Vol. 70, pp. 245-252.
17. *Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies.* **Kwan P., Arzimanoglou A., Berg A., et al.** 6, jun 2010, Epilepsia, Vol. 51, pp. 1069-1077.
18. *An update on the central nervous system manifestations of tuberous sclerosis complex.* **J., Cotter.** 1, 2020, Acta Neuropathologica, Vol. 139, pp. 613-6214.
19. *Neuroimaging in tuberous sclerosis complex.* **Russo C, Nastro A, Cicala D, et al.** 10, oct 2020, Childs Nerv Syst, Vol. 36, pp. 2497-2509.
20. *Epilepsy in TSC: certain etiology does not mean certain prognosis.* **Vignoli A, La Briola F, Turner K, et al.** Dic 2013, Epilepsia, Vol. 12, pp. 2134-2142.
21. *The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex.* **Chu-Shore, C.J., Major, P., Camposano, S., et al.** 2010, Epilepsia, Vol. 51, pp. 1236-1241.
22. *Early predictors of clinical and mental outcome in tuberous sclerosis complex: a prospective study.* **Benova B., Petrak B., Jezdik P, et al.** 4, Jul 2018, European Journal of Paediatric Neurology, Vol. 22, pp. 632-641.
23. *Les phacomatoses de Bourneville, de Recklinghausen et de von Piel-Lindau.* **Hoeve, J Van der.** 752, J Neurol Psychiatr, Vol. 33.
24. *Factors affecting epilepsy prognosis in patients with tuberous sclerosis.* **Gül Mert, G., Altunbaşak, Ş., Hergüner, Ö. et al.** 2019, Childs Nerv Syst, Vol. 35, pp. 463-468.
25. *The Neurodevelopmental Pathogenesis of Tuberous Sclerosis Complex (TSC).* **Feliciano, D.** 39, Jul 14, 2020, Front Neuroanat, Vol. 14, pp. 1-18.
26. *Tuberous Sclerosis Complex-Associated Neuropsychiatric Disorders (TAND): New Findings on Age, Sex, and Genotype in Relation to Intellectual Phenotype.* **de Vries PJ, Belousova E, Benedik MP, et al.** 2020, Front Neurol, Vol. 11, p. 603.
27. *Early control of seizures improves long-term outcome in children with tuberous sclerosis complex.* **Bombardieri R., Pinci M., Moavero R. et al.** 2010, Eur J Paediatric Neurol, Vol. 14, pp. 146-149.

19. ANEXOS

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

DATOS GENERALES

Nombre: _____ Edad: _____ Sexo: _____

Fecha de Nacimiento: _____ Antecedente familiar de CET: _____

Edad de primera manifestación clínica CET: _____

Edad de diagnóstico CET: _____

Cuenta con diagnóstico genético: _____

DATOS NEUROLOGICOS

Epilepsia: Si / No Edad de primera crisis: _____

Tipo de crisis al inicio: Focal clónica / Focal tónica / Espasmos epilépticos / Generalizada

Frecuencia de crisis/mes a inicio de la epilepsia: _____

Número de FAEs utilizados: _____ Epilepsia farmacorresistente: Si / No

Fármacos antiepilépticos: VPA / LEV / VGB / PHT / PB / CBZ / OXC / LCS / TPM

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

Tuberes corticales: Si / No Número de tuberes encontrados: _____

Nódulo subependimario: Si / No

SEGA: Si / No

EEG inicial: Normal / Actividad de fondo anormal / Descarga epileptiforme focal / multifocal / focal con generalización / generalizada

TRASTORNOS NEUROPSIQUIATRICOS

Coefficiente intelectual: Normal / Leve / Moderado / Severo / Profundo

Trastorno del Espectro Autista: Si / No

Trastorno de déficit de atención e hiperactividad: Si / No