



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**CARACTERIZACIÓN DE LOS PATRONES RESPIRATORIOS  
ANORMALES EN PACIENTES CON SÍNDROME DE RETT Y  
RESULTADOS DE LA CAPNOGRAFÍA TRANSCUTÁNEA, LA  
POLIGRAFÍA RESPIRATORIA Y EL  
VIDEOELECTROENCEFALOGRAMA**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE  
**ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

**DR. JARY DAVIS COUOH CASTAÑEDA**



TUTOR: DRA. VIOLETA CAROLINA MEDINA CRESPO

MÉXICO, D.F. 18 DE SEPTIEMBRE 2014



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.

CARACTERIZACION DE LOS PATRONES RESPIRATORIOS ANORMALES EN  
PACIENTES CON SINDROME DE RETT Y RESULTADOS DE LA CAPNOGRAFIA  
TRANSCUTANEA, LA POLIGRAFIA RESPIRATORIA Y EL  
VIDEOELECTROENCEFALOGRAMA

DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS  
DIRECTORA DE ENSEÑANZA

DR. LUIS MARTIN GARRIDO GARCIA  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO

DRA. MATILDE RUIZ GARCIA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROLOGIA PEDIATRICA

DRA. VIOLETA MEDINA CRESPO  
TUTOR DE TESIS

Dedicatoria y agradecimientos.

Este trabajo de tesis lo dedico especialmente a mi esposa, padres y amigos que han sido partícipes de esta etapa de mi vida necesaria para mi desarrollo personal y profesional.

A mis maestros: Dra. Matilde Ruiz, Dra. Violeta Medina, Dra. Patricia Herrera y Dr. Guillermo Dávila por sus enseñanzas y experiencias que dieron día a día.

Sin duda a mis compañeros y amigos de residencia por compartir dos grandes años de experiencias invaluableles.

## **INDICE.**

I. Título.....	1
II. Autores.....	2
III. Resumen estructurado.....	3
IV. Antecedentes.....	4
V. Justificación.....	18
VI. Objetivos.....	19
VII. Hipótesis.....	19
VIII. Clasificación de la Investigación.....	20
IX. Material y métodos.....	20
X. Análisis Estadístico.....	27
XI. Ética.....	28
XII. Factibilidad y presupuesto.....	28
XIII. Cronograma de Actividades.....	29
XIV. Referencia Bibliográfica.....	30
XV. Anexos.....	35
Anexo I. Criterios Diagnósticos.....	35
Anexo II. Hoja de consentimiento firmado.....	40
Anexo III. Hoja de recolección de datos.....	49
Anexo IV. Metodología.....	53

## **I. Título**

**CARACTERIZACIÓN DE LOS PATRONES RESPIRATORIOS ANORMALES EN PACIENTES CON SÍNDROME DE RETT Y RESULTADOS DE LA CAPNOGRAFÍA TRASCUTÁNEA, LA POLIGRAFÍA RESPIRATORIA Y EL VIDEOELECTROENCEFALOGAMA.**

## II Autores

**Dra. Violeta Carolina Medina Crespo<sup>1</sup>, Dra. Adriana Alva Chaire<sup>2</sup>, Dra. Luz María Cordero Guzmán<sup>3</sup>, Dr. Max Alberto Bernal Moreno<sup>4</sup>, M en C. Luisa Díaz García<sup>5</sup>, Dr. Jary Davis Couoh Castañeda<sup>6</sup>**

1. M en C .Neuróloga pediatra. Adscrita al Servicio Neurología, Instituto Nacional de Pediatría. Secretaria de Salud, Ciudad de México.

2. Neumóloga Pediatra. Adscrita al Servicio Neumología, Instituto Nacional de Pediatría. Secretaria de Salud, Ciudad de México.

3. Neurofisiología Pediatra. Adscrita al Servicio de Neurofisiología, Instituto Nacional de Pediatría, Secretaria de Salud, Ciudad de México.

4. Radiólogo pediatra. Adscrito al Departamento de Imagenología, Instituto Nacional de Pediatría. Secretaría de Salud. Ciudad de México.

5. Asesor Metodológico Maestra en Ciencias, Adscrito al Departamento de la Metodología de la Investigación, Instituto Nacional de Pediatría. Secretaria de Salud, Ciudad de México

6. Residente de 5º año de Neurología Pediátrica. Protocolo que presenta como trabajo final de Tesis para obtener el Diploma de subespecialidad en Neurología Pediátrica, Instituto Nacional de Pediatría, Secretaria de Salud, Ciudad de México

### III. RESUMEN ESTRUCTURADO

#### Introducción

El Síndrome de Rett (SR) es un trastorno genético del neurodesarrollo, se presenta alrededor de los 20 meses de edad, casi exclusivamente en mujeres. Los principales *Criterios Diagnósticos* son: desaceleración del crecimiento cefálico y regresión de las habilidades del desarrollo seguida de recuperación o estabilización. Las características más relevantes son: pérdida total o parcial del lenguaje, apraxia de la marcha y movimientos estereotipados de las manos sobre la línea media.

Existe el fenotipo clásico y variantes. Las manifestaciones se modifican con la edad de presentación y el estadio clínico. El SR tiene además otras manifestaciones: eventos paroxísticos epilépticos y no epilépticos en los que se incluyen alteraciones del patrón respiratorio.

En el 2008 se revisaron 37 casos con SR en el Instituto Nacional de Pediatría. Las disrritmias respiratorias más frecuentes fueron: hiperventilación, apnea y la de tipo Valsalva.

#### Objetivo:

Se describirán los patrones clínicos de la respiración anormal en el SR, y sus resultados con la Capnografía transcutánea, la poligrafía respiratoria y el videoelectroencefalograma (video-EEG).

#### Método:

Se incluirán pacientes con SR de tipo clásico y todas sus variantes, de 10 meses a 18 años de edad, en cualquier estadio. Los casos serán agrupados por el tipo, el estadio clínico y la edad. Los criterios de exclusión serán: las alteraciones respiratorias asociadas con descargas corticales con o sin estado eléctrico, neumopatía crónica y/o escoliosis igual o  $>20^{\circ}$ . Los casos serán estudiados con: Video-EEG, capnografía transcutánea y poligrafía respiratoria. Los datos se capturarán en hojas ex profeso y los resultados se analizarán con estadística descriptiva.

## IV. ANTECEDENTES

### Definición:

EL Síndrome de Rett (SR) es un trastorno de los eventos del neurodesarrollo que corresponden a la organización y sinaptización. Las manifestaciones evidentes inician alrededor de los 18 meses de vida. Su causa es genética (dominante ligado al X), relacionada con mutaciones del gen metilo-citosina de enlace 2 (*MECP2*) hasta en un 85% de los casos. Afecta casi exclusivamente al sexo femenino. El 99% de los casos son esporádicos.<sup>1,2</sup>

### Epidemiología:

La prevalencia del SR es de 1:10-20,000 mujeres, los valores de la incidencia varían de 0.43-0.7/ 10.000 mujeres en Francia. En Australia se reportan una de las mayores incidencias en el mundo (1.09/10.000 mujeres)<sup>3</sup> también en Noruega y Suecia, probablemente porque en dichos lugares el SR se detecta con mayor frecuencia<sup>4</sup>. La epidemiología de esta entidad depende de la población estudiada y del reconocimiento de su estadio clínico.<sup>5</sup>

En México no se tienen los datos para calcular la prevalencia o incidencia nacional. En el Instituto Nacional de Pediatría (INP) el SR se encontró en el 18%, siendo la causa más frecuente de todos los casos de una serie de 99 pacientes con síndrome demencial.<sup>6</sup>

La edad juega un papel importante, el pico más elevado de disritmias se observa entre los 10 y 18 años, algunos autores como Chahrour M y cols. encontraron alteraciones respiratorias desde los 2 años de edad. La respiración rápida y sostenida (forzada y apnéusica) es más frecuente entre el periodo de 5 a 10 años y, el patrón de Valsalva en pacientes adultas jóvenes. Cabe señalar que hay quienes a los 18 años de edad pueden tener respiraciones normales.<sup>7,8,9</sup>

La expectativa de vida de estas pacientes es variable, actualmente el 70% sobrepasa los 35 años de edad.<sup>4,10</sup> En general, la sobrevivencia promedio es de 25

años para los tipos clásicos y 35 para los atípicos, aunque hay referencias de sobrevida hasta la quinta, sexta e incluso séptima décadas.<sup>4,8,11</sup> El índice de mortalidad en las pacientes con SR se incrementa más de trece veces cuando se asocia a disritmias cardio-respiratorias, comparado con la población en general, y más del 26% de las niñas mueren súbitamente por insuficiencia respiratoria.<sup>12,13</sup> De igual forma Julu y cols. detectaron alteraciones cardiovasculares (frecuencia cardíaca, QTc prolongado) y respiratorias, como causa de una disfunción autonómica central y muerte súbita.<sup>15,16,17</sup>

### **Criterios Diagnósticos y Clasificación.**

El diagnóstico del SR es clínico y debe considerarse después de excluir otras patologías.<sup>18</sup> Los *Criterios Diagnósticos* y los *Estadios Clínicos* se establecieron mundialmente primero para los casos clásicos.<sup>18,19,20</sup> Hagberg B y Goutières F. fueron los primeros autores en referir los casos no clásicos como atípicos (variantes) y posteriormente en 1993 Hagberg B y Gillberg C proponen el espectro “Rettoide” reuniendo los casos referidos por otros autores, y después de descubrir las mutaciones y posibles fenotipos del gen MECP2 se publica la amplia variabilidad clinicopatológica.<sup>21,22,23</sup>

En el 2010 se revisaron los *Criterios Diagnósticos* tanto para los clásicos (que son los más frecuentes) como para los atípicos (variantes)<sup>24</sup> Los Cuadros 1 al 3 (Anexo I) muestran los Criterios Diagnósticos para clásicos y atípicos, las tres variantes (actualmente reconocidas) y los *Estadios Clínicos* de la enfermedad.<sup>18,24</sup>

En 1986 Hagberg B y cols. Detectaron una estrecha correlación entre el EEG y los estadios clínicos.<sup>25,26</sup> Cuadro 4 (Anexo I).

El ***Estadio I*** tiene características inespecíficas que no permiten concluir el diagnóstico. El EEG es normal, rara vez lentificado.

En el ***Estadio II*** pueden ocurrir problemas respiratorios incipientes, relacionados con la irritabilidad.

En el ***Estadio III (ESTACIONARIO)*** aparecen con más frecuencia las disritmias respiratorias, que pueden ser muy discapacitantes, así mismo inicia la escoliosis, la cual se considera de tipo idiopático, y provoca a través del tiempo diversos grados de deformidad en el tórax.<sup>27,28</sup> **Figura 1.**

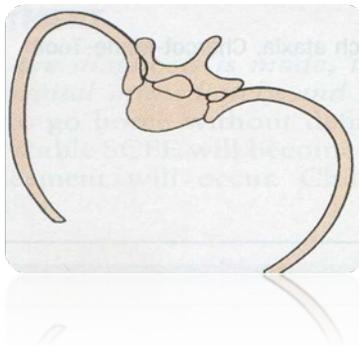
Las disrritmias respiratorias y los movimientos estereotipados de las manos no tienen correlación con descargas paroxísticas de origen cortical.<sup>25,26</sup>

El **Estadio IV** aparece después de algunos años o incluso décadas, en las que pueden persistir las alteraciones respiratorias y las mayores complicaciones inherentes a la deformidad torácica. Este Estadio tiene dos etapas en los casos clásicos, IV-A si la niña caminó y deja de caminar y si nunca deambuló IV-B. En esta última se desarrollan con mayor severidad las alteraciones musculoesqueléticas.<sup>29</sup> Los patrones del EEG que se encuentran en el estadio III pueden persistir en el estadio IV ya que los cambios son muy lentos. Patrones epilépticos especialmente puntas continuas generalizadas y ritmo bilateral sincrónico y estado epiléptico eléctrico tanto en sueño como en vigilia y generalmente sin manifestación clínica. También se presenta en el Estadio IV avanzado lentificación e incluso supresión del ritmo alfa.<sup>26</sup> Los Estadios III y IV son los que se identifican con mayor frecuencia, el deterioro motor ES lento Y puede prevalecer por 5 a 6 décadas.<sup>4</sup>

### Escoliosis Idiopática.

La escoliosis idiopática es la principal alteración músculo-esquelética en SR que se relaciona directamente a patología broncopulmonar Figura 1. Generalmente las pacientes desarrollan escoliosis de doble curvatura, como se aprecia en la Figura 2. La detección y evolución de la curva de la escoliosis en SR se ha valorado con la medición radiológica descrita por Lippman-Cobb (Angulo de Cobb).<sup>29,30</sup>

Un ángulo de 20 a 30 grados requiere corrección con corset y la indicación quirúrgica es cuando rebaza los 30 grados.<sup>29,31,32</sup>

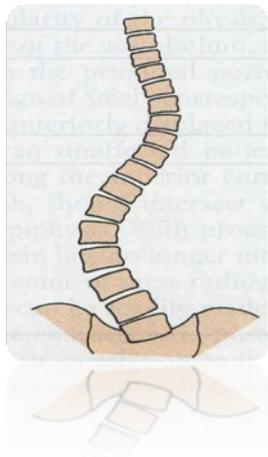


**Figura 1.**

Deformidad torácica secundaria a escoliosis idiopática grave que provoca restricción respiratoria.

Tomado de Spiegel DA, Dormans JP. Idiopathic scoliosis. En: Kliegman, Nelson's Textbook of Pediatrics, 2011.

En 70 casos revisados por Stokland E. y cols. se encontró que a partir de los 12 años la escoliosis se desarrolla en forma rápida con progresión a la deformidad espinal. La más frecuente es la cifo-escoliosis torácico-lumbar que inicia alrededor de los 8 años, o desde los 5 años si existe hipotonía severa.<sup>29</sup> Esta deformidad predispone complicaciones broncopulmonares crónicas, que son una de las causas de muerte en el SR.<sup>30</sup> **Figura 2.**



**Figura 2.**

Escoliosis idiopática severa de doble curvatura.

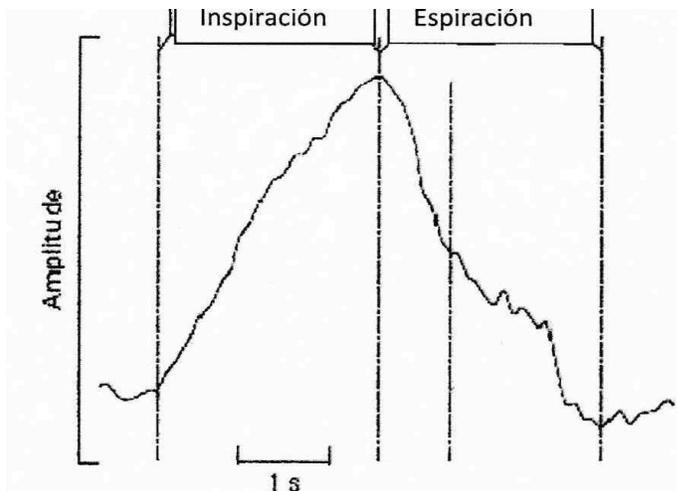
Tomado de Spiegel DA, Dormans JP. Idiopathic scoliosis. En: Kliegman, Nelson's Textbook of Pediatrics, 2011.

### **Función Normal Del Sistema Respiratorio.**

Es conveniente la revisión de los conceptos básicos de la respiración normal para poder comprender la fisiopatogenia del SR.

La ventilación fisiológica está controlada por diversos mecanismos con el fin de mantener un pH arterial y una PaO<sub>2</sub> adecuada. Esta homeostasis se logra a través de un sistema de sensores respiratorios, mecanismos de control en el sistema nervioso central (SNC) y un sistema efector. El sistema de sensores respiratorios incluye quimiorreceptores arteriales periféricos, quimiorreceptores centrales del tallo, receptores intra-pulmonares y mecano receptores musculares y de la pared torácica. Los mecanismos de control central se localizan en un grupo de neuronas del tallo cerebral que son involuntarias y, neuronas de la corteza cerebral que son voluntarias y un sistema efector. El sistema efector está constituido por vías espinales que conectan los centros respiratorios en el cerebro y la médula espinal a los músculos respiratorios. Estas vías tienen como función la inhibición de los músculos espiratorios durante la inspiración y la inhibición de los músculos inspiratorios durante la espiración.<sup>33</sup>

La **Gráfica 1.** representa la amplitud por segundo de la respiración normal. La fase de inspiración seguida de una doble fase de espiración. En un intervalo de 35 respiraciones por minuto.<sup>7</sup>



**Gráfica 1.**  
Respiración normal.

Tomado de Julu PO, Kerr AM, Characterization of breathing and associated central autonomic dysfunction in the Rett disorder. Arch Dis Child 2001

Los mecanismos mediados por los neurotransmisores (NT) inhibidores como el ácido gama aminobutírico (GABA) y excitatorios como la glutamina, también son importantes en la generación del ritmo respiratorio.<sup>34</sup>

Los receptores de serotonina del tipo 5 hidroxitriptamina (5HT4), la angiotensina II y la encefalina son moduladores de la sensibilidad cardíaca en el barorreflejo, en el núcleo del tracto solitario. El GABA se usa también como modulador de la sensibilidad cardíaca en el barorreflejo y del tono vagal cardíaco, por medio de los centros supramedulares y las aferencias vagales de los pulmones. Los sistemas muscarínicos colinérgicos modulan el tono vagal cardíaco y los barorreflejos. Los segundos mensajeros como el adenosin monofosfato cíclico (AMPC) y los diacilgliceroles, necesarios para la transducción de señales nerviosas, pueden estar depletados en las neuronas del tallo cerebral, teniendo como consecuencia la apnea central.<sup>7,33</sup>

### **Trastornos Neuroquímicos y Tipos De Respiración Anormales.**

Las alteraciones respiratorias en el SR constituyen uno de los eventos paroxísticos no epilépticos más prevalentes, fueron mencionados desde la primera publicación de los *Criterios Diagnósticos de Apoyo* y, hasta la revisión de los criterios más recientes del 2010.<sup>19,20,22,24</sup> El patrón respiratorio durante la vigilia puede ser intermitente o continuo. La hiperventilación es la primera manifestación de disautonomía en etapas iniciales.<sup>8</sup>

En el INP se realizó una revisión retrospectiva en el 2008 donde se describieron las alteraciones respiratorias más frecuentes tanto en el tipo clásico como atípicos. La hiperventilación ocupó el primer lugar seguido de aerofagia (con distensión abdominal) y apneas.<sup>35</sup>

Las niñas con SR presentan disfunción monoaminérgica del tallo cerebral que provocan alteraciones del sueño, despertares nocturnos y agitación. Además por alteración simpático-vagal se ha encontrado que el tono simpático es normal y el parasimpático está disminuido lo que propicia disfunción respiratoria.<sup>15</sup>

En el SR, hay evidencia bioquímica de la disrupción de los neurotransmisores glutaminérgicos y gabaérgicos, principales neurotransmisores excitatorios e inhibitorios, respectivamente en la corteza cerebral.<sup>34</sup>

Estudios en ratones en el gen *MECP2*, han evidenciado defectos neuroquímicos a nivel de tallo cerebral. Entre ellos el factor neurotrópico derivado del cerebro (FNDC) juega un papel crítico en la maduración y plasticidad neuronal, siendo esencial para el desarrollo del centro respiratorio y por lo tanto de un patrón respiratorio normal. También se ha encontrado disminución progresiva después del nacimiento en los niveles de NE, dopamina y serotonina; al igual que una disminución en la transmisión gabaérgica asociada a una disminución en la expresión de marcadores pre y postsinápticos de la función del GABA.<sup>36</sup>

Por otro lado, Stettner GM y cols realizaron estudios en ratones knockout *Mecp2-<sup>fl/y</sup>* registrando la actividad del nervio frénico y vagal eferente para analizar el patrón motor de la respiración, discriminando entre la inspiración, post-inspiración y espiración tardía; encontrando apnea severa y prolongada por una alteración en la regulación pontina y el control mediado postsináptico sensorial de la post-inspiración que probablemente afecten el control de los aductores laríngeos que expliquen en el SR los trastornos respiratorios (apneas, aerofagia y pérdida del lenguaje).<sup>37</sup>

Por otra parte, estudios bioquímicos realizados en tejidos cerebrales humanos postmortem en el SR han evidenciado disminución significativa tanto celular como de la actividad de Acetilcolina (ACh), localizados en la corteza cerebral, el hipocampo, tálamo y núcleos basales, tallo cerebral.<sup>38</sup> Las alteraciones en el patrón respiratorio, la reducción del tono vagal y la mayor sensibilidad al barorreflejo, así como alteraciones en la respuesta simpática, indica inmadurez del tallo cerebral y falta de inhibición integral, encontrando como consecuencia una falla en la respuesta a demandas fisiológicas normales; explicando las alteraciones respiratorias con las que cursan estas pacientes y las muertes súbitas que pueden llegar a presentarse.<sup>7,39</sup> También existe dificultad para terminar la fase inspiratoria, lo que sugiere una alteración de las neuronas serotoninérgicas del tallo cerebral<sup>17</sup>, así como de las aminas biogénicas y disminución en la señalización gabaérgica.<sup>13,33</sup>

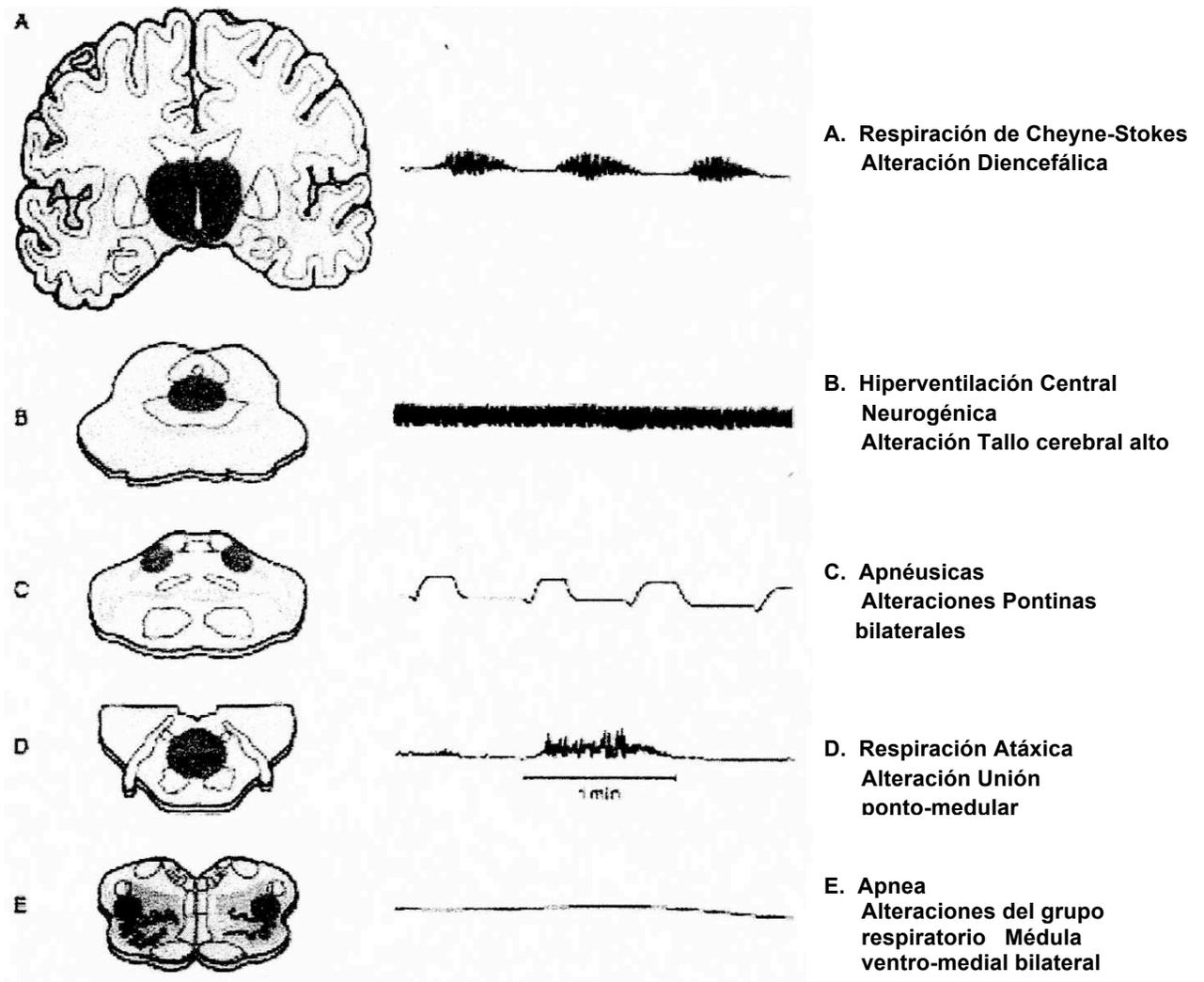
Las alteraciones respiratorias y autonómicas en el SR se provocan por la disfunción del tallo cerebral a diferentes niveles del sistema nervioso central (SNC), estas manifestaciones se pueden diagnosticar clínicamente. Figura 3.<sup>40</sup>

Normalmente las respuestas eferentes de las neuronas del sistema autónomo se ajustan continuamente a través de reflejos o marcapasos neuronales de acuerdo a las necesidades del cuerpo. Un fenómeno interesante es el que se informó en uno de los mejores estudios poligráficos en los trastornos respiratorios del SR. Durante los registros se observaron episodios anormales, breves y aberrantes de la actividad neuronal en el tallo cerebral. Esta respuesta fue definida como “epilepsia del tallo cerebral” aunque sin actividad epileptogénica cortical. Lo anterior difiere de la llamada “tormenta del tallo cerebral” en la cual no hay una predisposición fisiológica que incremente su excitabilidad por factores reconocidos como respiración superficial, disminución de la  $P_{O_2}$  y aumento del  $P_{CO_2}$ .<sup>7</sup>

En el SR las alteraciones respiratorias y autonómicas incluyen patrones variables que han sido descritos por varios autores: Hiperventilación, respiración de Biot, taquipnea, respiración profunda, Maniobra de Valsalva, respiración apnéusica, apnea, respiración de Cheyne Stokes, respiración superficial, respiración rápida y superficial, algunas de éstas se acompañan de aéreo-fagia y/o distensión abdominal.<sup>15,17,39,41</sup> Las alteraciones respiratorias que Julu PO y cols. detectaron tuvieron la siguiente frecuencia en 47 niñas con SR (estudio de casos y controles): respiración de Valsalva (59%), respiración de Biot o atáxica (4%) y de Cheyne Stokes (25%).<sup>7</sup>

### **Figura 3.**

Tipos de respiración relacionados con el sitio anatómico en el sistema nervioso central (SNC).<sup>40</sup>



Posner J, Saper C, Schiff N, Plum F. Plum and Posner's Diagnosis of Stupor and Coma. 4<sup>th</sup> ed. Ed Oxford University Press, London 2007

La **Gráfica 2**. Muestra (incisos **A-F**) las características de los tipos de respiración anormales que detectaron en el 2001 Julu PO y Kerr AM.<sup>7</sup>

**A.** Rápida y superficial, episodio de inspiración superficial seguido de espiración igualmente rápida y superficial, por *arriba* de 35 latidos/min. La respiración se encuentra por abajo del promedio de esa persona.

**B.** Superficial, episodios de inspiración superficial seguido espiración igualmente rápida y superficial, por *debajo* de 35 latidos/min. La respiración se encuentra por arriba del promedio de esa persona.

**C.** Ausencia de movimiento respiratorio al final de la espiración.

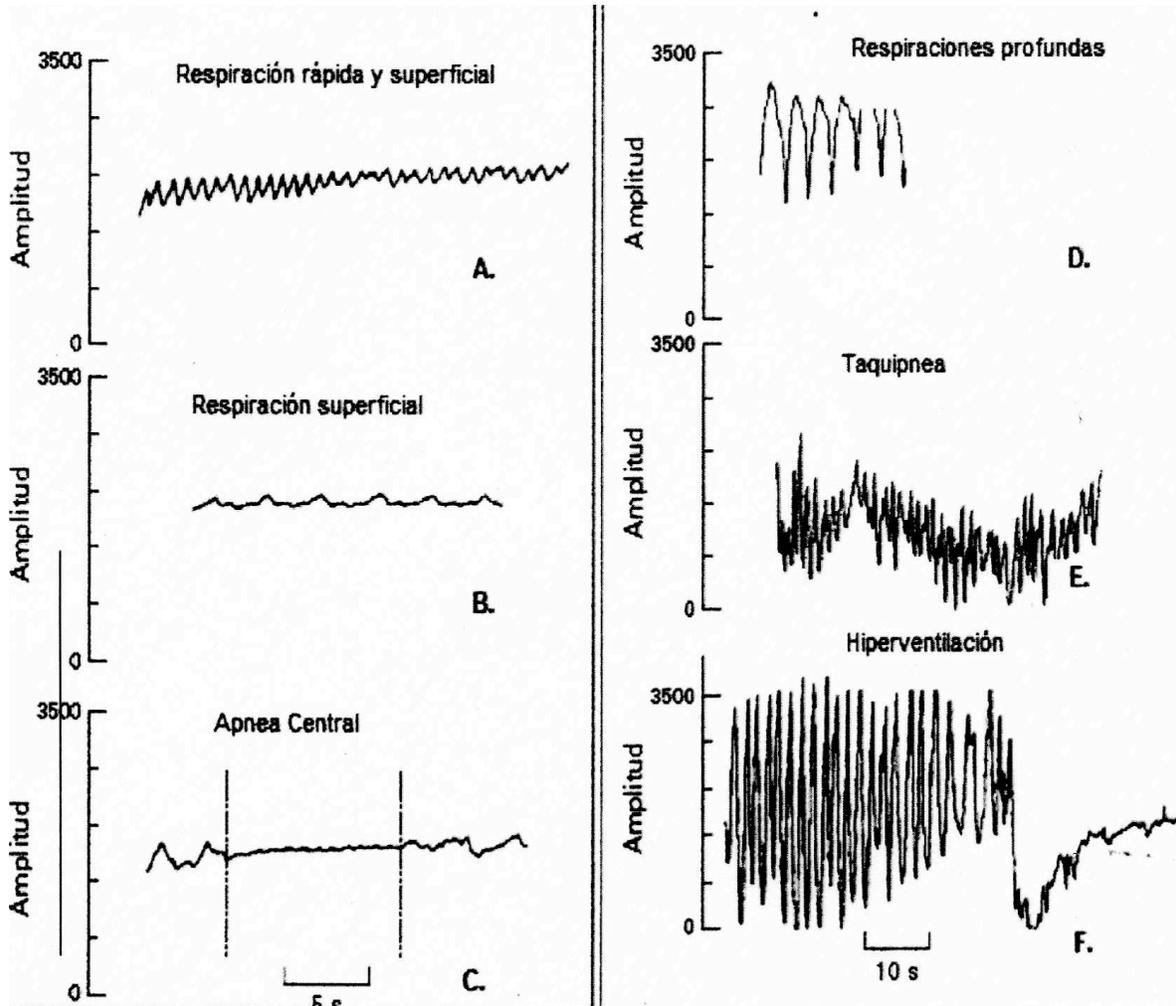
**D.** Profunda, episodio de inspiración exagerada seguida de espiración exagerada, sin causar apnea central, menos de 35 latidos/min por arriba del promedio de esa persona.

**E.** Taquipnea, episodio de inspiraciones rápidas seguido de espiraciones inmediatas, sin causar apnea central. 35 a 45 latidos/min, en promedio o mayor a esa persona.

**F.** Hiperventilación, episodios de inspiración exagerada seguida inmediatamente por espiración igualmente exagerada que contribuye directamente a una apnea de origen central.

## Gráfica 2.

Seis patrones de respiración anormales en pacientes con Síndrome de Rett



Julu PO, Kerr AM, Apartopoulos F, y cols. Characterisation of breathing and associated central autonomic dysfunction in the Rett disorder. Arch Dis Child 2001;85:29-37.

## Trastornos Paroxísticos Epilépticos y No Epilépticos.

El SR tiene una alta frecuencia de crisis epilépticas (50-90%) y cerca de la mitad de los casos son refractarias al tratamiento farmacológico. En ocasiones es difícil diferenciar los paroxismos epilépticos de los movimientos (temblor, atáxico, distónico, estereotipado) y/o de las diritmias respiratorias, ambas manifestaciones muy frecuentes en pacientes con SR. Por lo que resulta indispensable diferenciar las crisis paroxísticas epilépticas de las no epilépticas y evitar la medicación innecesaria. Las crisis epilépticas clínicamente encontradas en el SR son las parciales simples y/o complejas con o sin generalización secundaria, mioclónicas y primariamente generalizadas.<sup>42</sup> En una revisión española se encontró que 8 de 17 pacientes con SR tuvieron más de un tipo de crisis, el tipo de crisis con mayor frecuencia fue tónico-clónico generalizado (CTCG).<sup>43</sup> En el INP se realizó un estudio retrospectivo de 62 casos en el 2008 encontrando epilepsia en 89% (33/37), la edad de inicio osciló entre los 3 a 72 meses de vida. Las crisis parciales complejas predominaron y la mayor frecuencia se presentó entre los 18 y 36 meses (22/33). En esa ocasión no se revisó cuántas de estas pacientes tuvieron simultáneamente alteraciones respiratorias sin evidencia de descargas epilépticas en el registro de electroencefalograma (EEG).<sup>35</sup> Roche A. y cols. han publicado 3 casos, 2 con SR clásico y crisis reflejas auto-provocadas por estrés emocional y, una paciente con la variante congénita con crisis desencadenadas durante su alimentación.<sup>44</sup>

En una revisión retrospectiva de 97 pacientes con SR, la epilepsia apareció con mayor frecuencia durante el Estadio II (regresión) en el 42% de los casos, entre los 12 meses y 5 años de edad. El 9% presentó estado epiléptico eléctrico durante el sueño en pacientes de epilepsia de inicio temprano. El grupo de pacientes que manifestó epilepsia después de los 5 años tuvo mejor respuesta al tratamiento. No encontraron correlación entre el genotipo y el inicio de la epilepsia o la severidad de la misma.<sup>45</sup>

## Video-Electroencefalograma.

Los patrones de EEG más característicos se presentan del estadio II al IV <sup>25</sup> El Cuadro 4. resume los patrones que se encuentran en el EEG en cada uno de los estadios del SR. Anexo I

En 1998 Cooper R y cols. demostraron que con el video-EEG se logró identificar la ausencia de correlación de la hiperventilación con actividad epileptogénica.<sup>46</sup> Ese mismo año, Glaze también enfatizó la utilidad del Video-EEG (8 a 120 horas de registro) en 82 casos. Los eventos clínicos referidos por los padres como crisis epilépticas, correspondieron a paroxismos no epilépticos en 23 de 55 registros (42%).<sup>47</sup> Durante el registro de EEG, se han encontrado episodios de hiperventilación alternando con periodos de apnea y movimientos estereotipados de las manos que no tuvieron correlación con descargas corticales o con patrones intermitentes de somnolencia-sueño.<sup>26</sup> El video-EEG con poligrafía respiratoria y EKG ha demostrado su utilidad para diferenciar las disautonomías (cardíacas y respiratorias) de las crisis epilépticas, ya que muchos eventos, entre ellos los respiratorios que se presumían epilépticos no se correlacionaron con el EEG. Los episodios no epilépticos encontrados fueron de tipo motor (retorcerse, sobresaltos, versión cefálica atonía propulsiva y temblor), así como eventos de mirada fija, risa y otros disautonómicos con dilatación pupilar, pausas respiratorias e hiperventilación.<sup>48</sup> En el 2007 Moser y cols revisaron en forma retrospectiva, los trazos electroencefalográficos de 11 pacientes con SR, 3 de ellos tuvieron actividad epiléptica en el EEG que no se asoció con crisis clínicas. Estos autores enfatizan la dificultad de diferenciar síntomas típicos como las estereotipias manuales y las respiraciones anormales.<sup>49</sup> Un estudio reciente de 8 pacientes resalta la utilidad de la video-poligrafía en sueño y vigilia, que consiste en registrar simultáneamente en un mismo monitor (“polisomnografía”), el EEG, el electrocardiograma (EKG), la electromiografía (EMG), movimientos ventilatorios y la saturación de O<sub>2</sub>. Estos autores pudieron diferenciar paroxismos que estaban erróneamente catalogados como epilépticos y viceversa. Las 8 pacientes que revisaron tuvieron hiperventilación y apneas en vigilia, un caso con apnea central durante el sueño acompañada de desaturación de oxígeno de 89%. En tres casos se detectaron taquicardia y arritmias cardíacas en 4. Se corroboraron crisis mioclónicas de origen cortical en 4 niñas (mayores de 4 años) eventos que habían sido considerados crisis tónico-clónicas generalizadas por sus familiares. Un caso crisis epilépticas tenía además disritmia respiratoria severa que se había manejado con antiepilépticos sin respuesta. Los autores concluyeron la importancia de realizar la video-poligrafía tanto en sueño como en vigilia para ofrecer el mejor tratamiento a las pacientes.<sup>50</sup>

## **Patrón Respiratorio Durante El Sueño.**

La mayoría de los autores coinciden al afirmar que las alteraciones respiratorias en el SR se presentan casi exclusivamente en vigilia. En el SR la arquitectura y la eficiencia del sueño son normales, las alteraciones respiratorias cesan al iniciar el sueño, y se hacen evidentes al despertar.<sup>9,14,51</sup> Durante el sueño noREM la respiración está controlada por quimiorreceptores y mecanismos del tallo cerebral, lo que sugiere que los mecanismos básicos de control respiratorio y la arquitectura en esta etapa del sueño funciona de manera normal en el SR.<sup>9,14,51,52</sup>

En vigilia, las alteraciones respiratorias sugieren una inadecuada integración entre el hipotálamo y la corteza límbica, donde se regula el “estar despierto” y la modulación de la respiración.<sup>7</sup> Los trastornos del dormir como insomnio, despertares nocturnos y agitación, generalmente son referidos por los familiares de pacientes con SR. en cuestionarios sobre el sueño.<sup>51</sup>

En 1994 Marcus CL y cols realizaron polisomnografía en sueño y vigilia en mujeres de 1 a 17 años. El estudio incluyó 30 casos con SR y los controles (con ronquido primario). Estos autores encontraron los trastornos respiratorios de hiperventilación seguida de apnea y des-saturación de oxígeno (O<sub>2</sub>) en 67% de los casos con SR. En ambos grupos no hubo diferencia en la duración de respiraciones periódicas, número de episodios de apnea central con des-saturación. La única diferencia no significativa en el SR fue una leve disminución en la saturación de oxígeno durante el sueño de movimientos oculares rápidos (REM) y la respiración se mantuvo normal en el sueño NoREM (movimientos oculares no rápidos). Los resultados obtenidos, según Marcus CL y cols. sugieren que las pacientes con SR tienen el control ventilatorio del tallo cerebral normal y que los trastornos respiratorios durante la vigilia se deben a una influencia anormal de la corteza sobre la ventilación.<sup>51</sup>

gebeuk EE y cols. estudiaron los trastornos respiratorios y del sueño con polisomnografía en 4 mujeres con SR atípico (2-15 años) causado por la mutación del gen CDKL5. Las anomalías del sueño y la respiración fueron valoradas con una escala validada de Trastornos del Sueño en Niños. Los padres indicaron alteraciones en el inicio y mantenimiento del dormir, somnolencia diurna y problemas respiratorios durante el sueño. A diferencia de otros autores Hagebeuk y cols. sí encontraron en un caso apnea central durante el sueño, con un índice total de apnea-hipopnea (AHI) de 4.9 con una frecuencia de 3.4/ hora. Así mismo en la polisomnografía durante el sueño REM se evidenciaron en dos pacientes despertares frecuentes y una baja eficiencia de sueño, no causadas por apneas o

crisis epilépticas. En vigilia 2 de 4 mujeres tuvieron hiperventilación episódica seguida de apnea central. Estos resultados fueron interpretados como falla de los centros respiratorios del tallo cerebral.<sup>53</sup> En otro estudio del mismo autor, se encontraron con ronquido en 8 de 12 pacientes (67%). En este artículo se destaca la importancia de identificar hipertrofia amigdalina y adenoidea como causa de apneas obstructivas durante el sueño para su corrección quirúrgica.<sup>54</sup>

### **Alteración En El Bióxido de Carbono Durante la Distritmia.**

Las niñas con SR y respiración apneútica acumulan CO<sub>2</sub> provocado por una espiración retrasada e inadecuada. La maniobra de Valsalva se menciona como una complicación común de la disritmia respiratoria en el SR y tiene efectos excitatorios del sistema nervioso autónomo (SNA) y de las funciones de tallo, con cambios en la tensión arterial y la frecuencia cardiaca. Las que tienen espiraciones forzadas tienen niveles bajos de CO<sub>2</sub> (*alcalosis* respiratoria crónica) y las niñas que presentan respiración superficial tienen niveles altos de CO<sub>2</sub> (*acidosis* respiratoria crónica) secundarios a una ventilación inadecuada.<sup>15</sup>

### **Polisomnografía y Capnografía.**

La polisomnografía es un estudio de duración variable que registra en forma simultánea y continua parámetros pre-establecidos durante el sueño diurno o nocturno.

Julu PO y Kerr AM realizaron el estudio poligráfico más completo de la respiración en el SR en el Hospital Universitario de Glasgow del Reino Unido y el Rett Center de Suecia. Se incluyeron 56 pacientes con SR (2-35 años) y 11 controles de 5 a 28 años, a los cuales se les realizó examen clínico y a los familiares se les aplicó un cuestionario sobre la salud de sus pacientes. Se registraron durante una hora las disritmias respiratorias en 47 casos. Los parámetros estudiados midieron al mismo tiempo a través de un sistema mini-computarizado, la actividad eléctrica cortical con VideoEEG, EKG, los movimientos, tanto frecuencia como ritmo respiratorios por medio de unas bandas pletismográficas de resistencia, la pCO<sub>2</sub> y pO<sub>2</sub> se registraron de forma transcutánea. Se utilizó un monitor neurofisiológico llamado NeuroScope<sup>MR</sup> que registra la actividad cardiovascular y respiratoria, por medio de instrumentos no invasivos calcula el tono cardiaco vagal de los intervalos R-R del EKG. Una de las mayores ventajas que ofrece el NeuroScope, es la evaluación en tiempo real y la determinación de alteraciones fisiológicas del tallo cerebral.<sup>7,41</sup> El equipo TCM3 (radiómetro danés) midió de manera transcutánea las presiones parciales de oxígeno (P<sub>O<sub>2</sub></sub>) y bióxido de carbono saturación de carbono (P<sub>CO<sub>2</sub></sub>) a través de un instrumento llamado capnógrafo. El registro digital para la presión arterial sistólica, diastólica y media, latido por latido cardiaco se realizó con

un fotoplestimógrafo digital. En tanto que el sistema autónomo (tallo cerebral) del control de la actividad cardioinhibitoria se midió con un equipo especial mini-computarizado llamado el. El primer hallazgo fue que ninguno de los casos controles presentó disritmias respiratorias espontáneas. Se recomienda la lectura del artículo para obtener la información completa.<sup>7</sup>

## **V. Justificación.**

El SR provoca discapacidad de diferentes grados de severidad, la sobrevivida promedio es igual o mayor a 25 años, tal vez ésta podría estar relacionada al fenotipo. La mayoría de las pacientes con SR presentan disritmias respiratorias con características diversas y curso variable que influyen sobre su calidad de vida. Aunque muchos de los estudios sobre el tema incluyen pacientes en edad adulta, la mayoría de los casos que presentan disritmias respiratorias tienen en promedio 5 años de edad, y en la mayoría las alteraciones respiratorias persisten a lo largo de toda su vida.

En el Instituto Nacional de Pediatría se revisaron 62 casos con SR en el 2008, en donde se detectaron clínicamente las siguientes disritmias respiratorias: hiperventilación, aerofagia (con distensión abdominal) y apneas.

Pocos países, entre los que se encuentran Escocia, Australia, Suecia y España, han realizado estudios sobre la poligrafía respiratoria y el manejo de las alteraciones respiratorias en el SR. En México no se conocen estudios relacionados con poligrafía respiratoria o con la concentración del CO<sub>2</sub> en los diferentes tipos de disritmias en el SR por lo que el presente estudio es original. Si caracterizamos los patrones de las distintas disritmias respiratorias y sus resultados de poligrafía respiratoria y la capnografía, en un futuro se podrían proponer los manejos específicos que mejoren la calidad de vida de las pacientes con SR.

## **VI. Objetivos.**

### **a) General**

Caracterizar los patrones clínicos respiratorios anormales de pacientes con SR según la edad y el estadio clínico, con los resultados de la capnografía transcutánea, la poligrafía respiratoria y el video-EEG.

### **b) Específicos**

- 1.- Detectar clínicamente las disritmias respiratorias en la consulta externa e identificar el patrón respiratorio con la edad y el estadio clínico.
- 2.- Describir y diferenciar los diversos tipos de disritmias respiratorias en el SR con base a las características clínicas descritas en los Criterios Internacionales de los consensos del 2010 para el diagnóstico clínico y del 2002 para los Estadios clínicos.
- 3.- Medir las concentraciones del CO<sub>2</sub> en los distintos tipos de disritmias respiratorias a través de la capnografía transcutánea. Cuantificar el ritmo cardiaco, Oximetría.
- 4.- Registrar la frecuencia y amplitud de los movimientos torácicos y abdominales a través de poligrafía respiratoria durante el registro capnográfico.
- 5.- Registrar la actividad eléctrica cerebral durante el estudio de capnografía para descartar a través del video-EEG, descargas neuronales de la corteza cerebral que pudieran estar relacionadas con la disritmia respiratoria.

## **VII.Hipotesis.**

El tipo de estudio no requiere de hipótesis. A partir de sus resultados generaremos hipótesis para estudios posteriores.

## **VIII. Clasificación De La Investigación.**

Estudio transversal, descriptivo y observacional.

## **IX. Material y Métodos.**

### **a) Población Objetivo:**

Pacientes de nacionalidad mexicana con diagnóstico de Síndrome de Rett clásico o atípico establecidos por los Consensos Clínicos Internacionales.

### **b) Población Elegible:**

Casos con SR clásico o atípico establecidos por el consenso 2010 para los Criterios Diagnósticos y del consenso 2002 para los Estadios Clínicos. Pacientes valoradas por el Servicio de Neurología del INP con diagnóstico de SR clásico o atípico en cualquier estadio clínico.

### **c) Criterios de Inclusión**

- 1) Todas las pacientes con Diagnóstico de Síndrome de Rett clásico o atípico que presenten disritmia respiratoria
- 2) Cualquier género
- 4) Pacientes que en el momento de realizar el estudio estén libres de infecciones de vías aéreas superiores viral o bacteriana y/o temperatura mayor de 37.6
- 5) Pacientes que cuenten con el estudio de biología molecular de las cuatro mutaciones más frecuentes del gen MECP. (Protocolo del INP No.37/2009)
- 6) Firma de consentimiento informado por los padres o tutores.

### **d) Criterios de Exclusión**

- 1) Pacientes con Neumopatía crónica (paciente con síntomas respiratorios de evolución continua durante un lapso de tres meses, o bien de evolución recurrente con seis o más recidivas en un lapso de doce meses)
- 2) Pacientes diagnosticados con obstrucción de vías aéreas (alergias respiratorias, agudas o crónicas sin en tratamiento, hipertrofia adenoidea).

**3)** Pacientes con deformidades de la caja torácica (escoliosis con ángulo de Cobb igual o mayor a 25 grados).

**5)** Pacientes que en el momento del estudio presenten estado epiléptico: clínico o eléctrico.

**e) Criterios de Eliminación:**

No aplican porque es un estudio transversal no longitudinal.

**f) Ubicación del Estudio**

Es un estudio intramuros en las instalaciones del Instituto Nacional de Pediatría: Consulta Externa de Neurología, Imagenología, Neurofisiología, Área de poligrafía respiratoria del Departamento de Neumología y Cirugía de Tórax.

**g) Tamaño de La Muestra:**

Se incluirá a toda la población con el diagnóstico de Síndrome de Rett.

**Método.**

Todo el estudio se realizará intramuros en las instalaciones del Instituto Nacional de Pediatría en el espacio que será asignado para la Clínica del Sueño proyectada por la Dirección General en el 2014. Esta unidad contará con el equipo necesario para la realización del presente protocolo.

**Selección de Pacientes.**

**1) Valoración Clínica inicial.**

Pacientes con SR que cumplan los Criterios Internacionales 2010 se revisarán en la Consulta Externa de Neurología. Las pacientes serán evaluadas por la Dra. Violeta Medina Crespo que estará ubicada en el área de Consulta Externa del Instituto Nacional de Pediatría.

**2) Firma de Carta de Consentimiento Informado. ANEXO II.**

Previo inclusión al proyecto se llenará y firmará la Carta de Consentimiento Informado para ingresar al estudio, ésta será leída conjuntamente por la investigadora responsable y ambos padres. Durante la lectura de dicho documento se informarán en forma clara y en términos fáciles de entender los objetivos y métodos así como también los criterios de exclusión en caso de presentarse. Cualquier duda se aclarará enfatizando la libre voluntad para participar o retirarse del estudio, sin ninguna repercusión en su atención médica presente o futura de

los Servicios que realizan el proyecto, ni en ninguna otra instancia del Instituto Nacional de Pediatría.

### **3) Hoja de Captación de datos. ANEXO III.**

Todos los casos tendrán Hoja de Captación de Datos. El registro del expediente del INP y las iniciales del paciente se utilizarán para identificar los casos una vez seleccionados por los criterios de inclusión. A partir de ese momento y durante todo el estudio se recolectarán los datos en hojas realizadas ex profeso para ello. En el último anexo se hace mención a la secuencia y detalles en que se llevarán a cabo los estudios de gabinete. El material que se requerirá se menciona en hojas adicionales realizadas ex profeso. La Dra. Violeta Medina Crespo será la responsable de llenar la carta de consentimiento informado.

### **4) Estudios Radiográficos**

**A.-**Estudio de Rayos X simple (Rx) lateral cuello para adenoides para descartar hipertrofia adenoidea obstructiva.

**B.-**Rx para radio-pelvimetría para descartar acortamiento de alguno de los miembros inferiores,

**C.-**Rx. antero-posterior (AP) y lateral de columna torácico-lumbar para valorar escoliosis, cifosis o ambas y para medir el Ángulo de Cobb que valora el grado de escoliosis y excluirá los casos con grado igual o mayor a 25 grados.

Todas las imágenes serán interpretadas, incluyendo el Angulo de Cobb por el Dr. Max Bernal, co-investigador de este protocolo. Estos estudios serán realizados en el Departamento de Imagenología y Radiología ubicado en el primer piso del Instituto Nacional de Pediatría.

### **5) Video-EEG en sueño y vigilia**

El estudio de Video-EEG en sueño y vigilia se llevará a cabo para descartar estado epiléptico clínico o eléctrico La colocación de los electrodos será con base al Sistema Internacional 10-20. Este registro se llevará a cabo por la Dra. Luz María Cordero en el área de Video-EEG ubicada en el Servicio de Neurofisiología en el primer piso del Instituto Nacional de Pediatría .

## **6) Poligrafía respiratoria, capnografía transcutánea y video-EEG**

Las Dras. Adriana Alva Chaire, Luz María Cordero Guzmán y Violeta Medina Crespo, investigadoras responsables del protocolo realizarán los registros con el apoyo de médicos residentes de las especialidades de Neumología y Neurología Pediátrica previamente asignados. Los pacientes se citarán los días jueves en horario diurno. En un sólo día se le realizarán a cada paciente todos los registros en forma simultánea, en vigilia y sueño durante 6 horas continuas.

Durante el estudio se relacionarán los tipos de respiración previamente identificados con la monitorización respiratoria y se determinará el índice de eventos por hora para cada uno:

**A.**-Flujo aéreo por medio de una cánula nasal.

**B.**-Amplitud y frecuencia de los movimientos torácicos y abdominales a través de un transductor por medio de bandas pletismográficas de resistencia a nivel xifo-esternal.

**C.**-Saturación de O<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub> transcutáneos integrados al software del polisomnógrafo.

**D.**-Video-EEG La colocación de los electrodos será con base al Sistema Internacional 10-20

Se programará un estudio semanal en el Cubículo No. 8 del primer piso de hospitalización (área de Pensionados) a cargo del Departamento de Neumología y Cirugía de Tórax. Los registros se llevarán a cabo en la próxima área que se asignará a la Clínica del Sueño en el Instituto Nacional de Pediatría.

### 7) Variables Definiciones Operacionales.

<b>Edad</b>	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Cuantitativa	Meses
<b>Sexo</b>	Se refiere a la caracterización fenotípica	Cualitativa	Masculino Femenino
<b>Edad del diagnóstico de SR</b>	Tiempo transcurrido desde el nacimiento medido en meses en el cual se realizó el diagnóstico de SR	Cuantitativa	meses
<b>Estadio de la enfermedad</b>	Periodo evolutivo de la enfermedad determinada por síntomas y signos característicos	Cualitativa	III.- período pseudoestacionario IV.- deterioro motor tardío Estadio IV-A predominante ambulatorio ahora no deambula Estadio IV-B nunca deambulatorio
<b>Epilepsia</b>	Un disturbio cerebral caracterizado por la predisposición persistente del cerebro para generar crisis epilépticas y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de esta condición. Parcial: son aquellas donde las primeras manifestaciones electroencefalográficas indican la activación inicial de un sistema de neuronas limitado a una parte del hemisferio cerebral Generalizadas: son aquellas en que las primeras manifestaciones clínicas indican el compromiso inicial de ambos hemisferios	Cualitativa	Tipos Parcial simple Parcial compleja Secundariamente generalizadas Generalizadas
<b>Estudio molecular del gen <i>MECP2</i></b>	Estudio citogenético realizado para la detección de alguna mutación del gen <i>MECP2</i>	Cualitativa dicotómica	No Sí Especificar
<b>Fenotipo clínico</b>	Se denomina a cualquier característica o rasgo observable de un organismo, como su morfología, desarrollo, propiedades	Cualitativa	Típico Atípico No clasificable

	bioquímicas, fisiología y comportamiento		
<b>Presentación temporal</b>	Se refiere a la fase del ciclo vigilia-sueño, en el cual se presenta con mayor frecuencia un número determinado de crisis	Cualitativa	Vigilia Sueño
<b>Control de crisis</b>	Se refiere al período de tiempo que permanece el paciente sin crisis o sin incremento al número habitual de crisis	Cualitativa dicotómica	No Sí
<b>Número de crisis por mes</b>	Numero de crisis epilépticas clínicas por mes. Referidas por la mamá	Cualitativa	Ninguna <5 por mes >5 por mes
<b>Electroencefalograma</b>	Estudio neurofisiológico en el cual se registra la actividad cerebral	Cualitativa dicotómica	No Sí
<b>Características de electroencefalograma</b>	Se refiere al conjunto de grafoelementos que integran la actividad cerebral. Actividad lenta para la edad: paciente que presenta una actividad eléctrica inferior para su edad Actividad paroxística epileptiforme: se refiere a la presencia de grafoelementos anormales durante el registro de la actividad cerebral.	Cualitativa	Normal Actividad lenta para la edad Actividad paroxística epileptiforme
<b>Tratamiento</b>	Es el conjunto de medios de cualquier tipo, higiénicos, farmacológicos, quirúrgicos o bien físicos destinados a la curación o alivio de enfermedades o algunos síntomas	Cualitativa dicotómica	No Sí
<b>Fármaco antiepiléptico</b>	Sustancia específica, con diversos mecanismos de acción, que tiene como objetivo el control de las crisis epilépticas	Cualitativa	Levetiracetam Lamotrigina Carbamazepina Acido Valproico Otros
<b>Maniobra de Valsalva</b>	Esfuerzo espiratorio forzado con la glotis cerrada o con la boca y nariz cerradas y que	Cualitativa dicotómica	No Sí

	resulta en el incremento de la presión intratorácica en suficiente magnitud y duración con reducción del retorno venoso y que causa cambios característicos en la presión sanguínea y frecuencia cardíaca		
<b>Hiperventilación</b>	Episodio de inspiraciones y espiraciones cuya amplitud y frecuencia están aumentadas	Cualitativa dicotómica	No Sí
<b>Respiración de Biot</b>	Consiste en una apnea súbita entre las cuales se intercalan respiraciones de amplitud y profundidad normal.	Cualitativa dicotómica	No Sí
<b>Apnea</b>	Cese del movimiento de respiración al final de la espiración con una duración de 20 segundos o de menor duración con des-saturación del 3%	Cualitativa dicotómica	No Sí
<b>Respiración Apneústica</b>	Patrón de respiración que se caracteriza por una fase inspiratoria prolongada seguida de apnea que precede a cada espiración.	Cualitativa dicotómica	No Sí
<b>Taquipnea</b>	Aumento de la frecuencia respiratoria por encima de los valores normales. En mayores de 5 años superior a 35 por minuto.	Cualitativa dicotómica	No Sí
<b>Respiración profunda</b>	Episodios de inspiraciones exageradas seguido de espiraciones exageradas, sin causar apnea central y rango inferior a 35 respiraciones por minuto	Cualitativa dicotómica	No Sí
<b>Respiración superficial</b>	Movimientos respiratorios de baja amplitud	Cualitativa dicotómica	No SI

<b>Respiración rápida y superficial</b>	Movimientos respiratorios de baja amplitud y frecuencia aumentada.	Cualitativa dicotómica	No Sí
<b>Amplitud de movimientos toraco-abdominales</b>	Se refiere al registro de la expansión del tórax y del abdomen como resultado de la respiración	Cuantitativa	cm H <sub>2</sub> O
<b>CO<sub>2</sub> transcutáneo</b>	Se refiere al CO <sub>2</sub> medido a través de un capnógrafo transcutáneo	Cuantitativa	mm Hg
<b>SO<sub>2</sub></b>	Valor medio de oxígeno transportada por los hematíes	Cuantitativa	%
<b>Escoliosis idiopática</b>	Desviación lateral en 3ª. dimensión de la espina de su posición normal, asociada con rotación de la vértebra de causa desconocida	Cualitativa dicotómica	No Sí
<b>Angulo de Cobb</b>	Medición del grado de severidad de la escoliosis. Trazado de líneas del borde superior de la vértebra superior hacia la concavidad de la curva y el borde inferior de la vértebra inferior hacia la concavidad. Se mide el ángulo que se forma se la intersección de ambas líneas.	Cuantitativa	Grados

## X. Análisis Estadísticos.

Este estudio original es el primero que se inicia sobre el tema y es descriptivo, por el momento no se realizarán comparaciones. Se utilizará estadística descriptiva no paramétrica. Para variables categóricas y dicotómicas se realizará cuenta de frecuencias absolutas y relativas, distribución de frecuencias y distribución acumulada. (agrupadas por categorías). Para variables dimensionales se utilizara distribución de frecuencias, cuenta de frecuencias, frecuencia relativa. Medidas de tendencia central: Moda, mediana y media aritmética.

1.- Promedio, desviación estándar, mediana y moda para la edad de inicio y de diagnóstico.

- 2.- Histograma de barras para la edad y los Estadios de la enfermedad.
- 3.- Variables binarias (dicotómicas, dimensionales u ordinales) para el número de crisis, tipos de respiración.
- 4.- Tablas de contingencia y prueba exacta de Fisher. Tablas de frecuencia, tablas de 2x2.
- 5.- Variables cuantitativas de resultados: movimiento torácico-abdominal en cm de H<sub>2</sub>O, CO<sub>2</sub> transcutáneo en mmHg., grados del ángulo de Cobb.
  - a) Prueba de asignación de rangos

## **XI. Ética.**

Este estudio es descriptivo y no representa riesgo para los pacientes. El formato de consentimiento informado se realizó ex profeso y explicará en forma clara y sencilla a los padres o tutores de los pacientes, los objetivos y la metodología y los posibles riesgos del presente protocolo. La carta de consentimiento informado será firmada por los investigadores principales, ambos padres de familia y dos testigos. **Anexo II**

La información personal, de identidad así como los resultados del estudio serán manejados en forma estrictamente confidencial, siguiendo las normas establecidas por la Declaración de Helsinki, la Ley General de Salud y las Buenas prácticas Clínicas y de Armonización y del ELSI (del inglés "Ethical, Legal and Social Issues"). El protocolo será revisado y evaluado por el Comité de Ética de la Dirección de Investigación del Instituto Nacional de Pediatría, teléfono: 10840900, extensión 1581. El resultado de esta evaluación será dado a conocer a los autores del protocolo por la presidenta de dicho comité, la Dra. Matilde Ruiz García.

## **XII. Factibilidad y Presupuesto.**

En el Instituto Nacional de Pediatría ya cuenta con el proyecto para instalar una Clínica de Sueño donde se tendrán los recursos materiales (capnógrafo transcutáneo). El Servicio de Neumología a través de la Dra. Adriana Alva, co-investigadora del presente protocolo, ha solicitado el material correspondiente para el estudio de disritmias que será utilizado. Dicho proyecto está aprobado por la Dirección General del Instituto Nacional de Pediatría y se llevará a cabo en el 2014. Una vez aprobado, el protocolo será presentado en el concurso de apoyo de Fondos Federales para la investigación en el INP. También se buscará Financiamiento de la Asistencia Privada y donantes particulares.

### XIII. Cronograma de Actividades.

Actividad Inicio febrero 2013	1 (mes)	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Marco Teórico	++													
Elaboración del protocolo		++												
Presentación Comité de Investigación y Ética*			++											
Captación de pacientes			++	++	++	++	++	++	++	++				
Realización de estudios			++	++	++	++	++	++	++	++				
Recolección de datos			++	++	++	++	++	++	++	++				
Análisis estadístico											++	++	++	
Reporte de resultados												++	++	
Redacción manuscrito													++	
Publicación														++

\*Las fechas serán modificadas una vez aprobado por el Comité de Investigación y Ética

#### **XIV. Referencias Bibliográficas.**

- 1.- Amir RE, Van den Veyver IB, Wan M, et al. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nat Genet* 1999; 23:185-8.
- 2.- Smeets E., et al. Cassidy and Allanson. Management of Genetic Syndromes. Rett Syndrome. Wiley 2005; 457-468.
- 3.- Laurvick CL, de Klerk N, Bower C, Christodoulou J, et al. Rett syndrome in Australia: a review of the epidemiology. *J Pediatr* 2006;148:347-52
- 4.- Kirby RS, Lane JB, Childer J et al. Longevity in Rett syndrome: analysis of the North American Database. *J Pediatr* 2010;156:135-8.
- 5.- Feher S, Bebbington A, Nassar N, et al. Trends in the diagnosis of Rett syndrome in Australia. *Pediatr Res* 2011;70:313-319.
- 6.- Medina V. Síndrome Demencial en Niños. Evaluación Diagnóstica. Universidad Nacional Autónoma de México. Instituto Nacional de Pediatría. México, DF. 1994
- 7.- Julu PO, Kerr AM, Apartopoulos F, et al. Characterization of breathing and associated central autonomic dysfunction in the Rett disorder. *Arch Dis Child* 2001; 85:29-37
- 8.- Chahrour M (2007) Chahrour M, Zoghbi H. The Story Rett Syndrome: From Clinic to Neurobiology. *Neuron* 2007 56, November 8.
- 9.- Weese-Mayer DE, Lieske SP, Boothby CM, et al. Autonomic nervous system dysregulation: Breathing and heart rate perturbation during wakefulness in young girls with Rett syndrome. *Pediatric Res* 2006; 60:443-9
- 10.- Lane RN, Lee HS, Smith LW, Cheng, et al. Clinical severity and quality of life in children and adolescents with Rett syndrome. *Neurology* 2011;77:1812-1818.
- 11.- Hagberg B. Witt Engerstrom I. The Swedish series of females with Rett syndrome En Hagberg B. Rett syndrome clinical & biological aspects, cap. 3 1a. ed. Ed Mac Keith Press, Lavenham Press LTD, CDM 1993: 21-25.
- 12.- Kerr AM, Armstrong DD, Presscott RJ, y cols. Rett syndrome: Analysis of deaths in the British survey. *Eur Child Adolesc Psychiatric* 1997;6(Sppl 1):71-4

- 13.- Ogier M, Katz DM, Breathing dysfunction in Rett síndrome: Undersanting epigenetic regulation of the respiratory network. *Respir Physiol Neurobiol* 2008;164:55-63.
- 14.- Rohdin M, Fernell E, Eriksson M, et al. Disturbances in cardiorespiratory function during day and night in Rett syndrome. *Pediatr Neurol* 2007; 37:338-44
- 15.- Julu PO, Engerström IW, Hansen S et al. clinical update: Addressing the cardiorespiratory challenges posed by Rett Syndrome in medicine. The Frösö Declaration. *The Lancet* 2008;371:1981-1983.
- 16.- Julu PO O, Kerr AM, Hansen S, Apartopoulos F, Jamal G. Immaturity of medullary cardiorespiratory neurons leading to inappropriate autonomic reactions as a likely cause of sudden death in Rett's syndrome (letter) *Arch Dis Child* 1997;77:464-465.
- 17.- Kerr AM, O Julu P. Recent insights into hyperventilation from the study of Rett Syndrome. *Arch Dis Child* 1999; 80:384–387
- 18.- Hagberg B. Clinical criteria, stages and natural history. En Hagberg B. *Rett syndrome clinical & biological aspects*, cap 2. 1a. ed. Ed Mac Keith Press, Lavenham Press LTD, CDM 1993: 4-20
- 19.- Hagberg B, Hanefeld F, Percy A, et al. An update on clinically applicable diagnostic criteria in Rett syndrome. Comments to Rett Syndrome Clinical Criteria Consensus Panel Satellite to European Pediatric Neurology Society Meeting, Baden Baden, Germany, 11 September 2001. *Eur J Pediatric Neurol* 2002; 6:293–297.
- 20.-Trevathan E, Moser HW. Diagnosis criteria for Rett síndrome. *Ann Neurol* 1988;23:425-428.
- 21.- Goutières F, Aicardi J. Atypical forms of Rett síndrome *Am J Med Gen* 1986 24 (Sppl 1):183-194.
- 22.- Hagberg B, Gillberg C. Rett Variants-Rettoid phenotypes.En Hagberg B. *Rett syndrome clinical & biological aspects*, cap 5. 1a. ed. Ed Mac Keith Press, Lavenham Press LTD, CDM 1993: 40-60
- 23.- Erlandson A, Hagberg B. MECP2 abnormality phenotypes: clinicopathologic area with broad variability. *J Child Neurol* 2005;20:727-732.

- 24.- Neul J, Kauffman W, et al. Revised RTT Diagnostic Criteria. *Ann Neurol* 2010; 68:944–950
- 25.- Hagberg B, Witt-Engerström I. Rett syndrome: a suggested staging system for describing impairment profile with increasing age towards adolescence. *Am J Med Gen* 1986;24 (Sppl 1): 47-59.
- 26.- Bader G, Hagne I. Neurophysiological diagnosis. En Hagberg B. Rett syndrome clinical & biological aspects, cap. 7 1a. ed. Ed Mac Keith Press, Lavenham Press LTD, CDM 1993: 72-79.
- 27.- Spiegel DA, Dormans JP. Idiopathic scoliosis. En: Kliegman RM ed, Nelson's *Textbook of Pediatrics*, 19a. ed. Saunders Philadelphia 2011. Cap.671.1
- 28.- Ager S, Fyfe S, Christodoulou J, Jacoby P, Schmitt L, Leonard H. Predictors of scoliosis in Rett syndrome. *J Child Neurol* 2006;21:809-813.
- 29.- Stokland E, Linström J, Hagberg B. Scoliosis in Rett syndrome. En: Hagberg B. ed, *Rett syndrome-Clinical & Biological Aspects*. London: Mac Keith Press, Cambridge University Press. CDM 127 1993. P.61-71
- 30.- Percy AK, Lee H S, Neul J et al. Profiling scoliosis in Rett syndrome. *Pediatr Res* 2010; 67:435-439.
- 31.- Kerr AM, Webb P, Prescott RJ Milne Y. Results of surgery for scoliosis in Rett syndrome. *J Child Neurol* 2003;18:703-708.
- 32.- Larsson E., Aaro S, Ahlinder P, Normelli H, et al Long-term follow up of functioning after spinal surgery in patients with Rett syndrome. *Eur Spine J* 2009; 18:506-511.
- 33.-Cuarana-Montaldo,Gleeson K, Clifford W,Zwillich C. The control of breathing in clinical practice. *Chest* 2000;117:205-225.
34. Goyal M, O'Riordan MA and Wiznitzer M. Effect of Topiramato on Seizures and Respiratory Dysrhythmia in Rett Syndrome. *J Child Neurol* 2004 19: 588
- 35.- Rubio-Rendón G, Medina-Crespo V. Características fenotípicas en los pacientes con síndrome de Rett del Instituto Nacional de Pediatría: serie de casos. Universidad Nacional Autónoma de México. Instituto Nacional de Pediatría. México D.F. 2008

- 36.-Katz DM, Dutschmann M, Ramírez J, Hilaire G. Breathing disorders in Rett syndrome: progressive neurochemical dysfunction in the respiratory network after birth. *Resp Physiol Neurobiol* 2009;168:101-108.
- 37.- Settner GM, Huppke P, Brendel C, Richter DW y cols. Breathing dysfunctions associated with impaired control of postinspiratory activity in *Mecp2*<sup>-/-</sup> knockout mice. *J Physiol* 2007 579.3:863-76.
- 38.- Wenk GL, O'Leary MO, Nemeroff CB, Bissette G et al. Neurochemical alterations in Rett syndrome. *Developmental Brain Research* 1993;74:62-72.
- 39.- Kerr AM, A review of the respiratory disorder in Rett syndrome. *Brain Dev.* 1992;14 Suppl:S43-5.
- 40.- Posner J, Saper C, Schiff N, Plum F. Plum and Posner's Diagnosis of Stupor and Coma. 4<sup>th</sup> ed. Ed Oxford University Press, London 2007.
- 41.- Julu PO O, Engerstrom W.I (2005). Julu PO, Engerström WI. Assessment of the maturity-related brainstem functions reveals the heterogeneous and facilitates clinical management of Rett syndrome. *Brain Dev* 2005;27 Suppl 1:543-553.
- 42.- Dolce A, Zeev-Ben B, Naidu S, Kossof EH. Rett syndrome and epilepsy: an update for child neurologists. *Pediatric Neurol* 2013;48:337-45.
- 43.- Nieto-Barrera M, Nieto-Jiménez M, Díaz F, Campaña C et al *Rev Neurol* 1999;28:449-53.
- 44.- Roche A, Alonso MI, Gomes A, Sanmatí FX y cols. Reflex seizures in Rett syndrome. *Epileptic Disord* 2011;13:389-93.
- 45.- Nissenkorn A, GaK E, Vecsler M, Reznik H, et al. Epilepsy in Rett syndrome-The experience of a National Rett Center. *Epilepsia* 2010;51(7):1252-1258.
- 46.- Cooper R, Kerr A, Amos P. Rett syndrome: Critical examination of clinical features, serial EEG and video-monitoring in understand and management. *Eur J Pediatr Neurol* 1998;2:127:135.
- 47.- Glaze DG, Schultz RJ, Frost JD. Rett syndrome: characterization of seizures versus non-seizures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;106:79-83.
- 48.- Glaze DG. Neurophysiology of Rett syndrome *J Child Neurol* 2005;20:740-6
- 49.- Moser SJ, Weber P, Lütschg J. Rett syndrome: clinical and electrophysiologic aspects *Pediatr Neurol* 2007;36:95-100.

- 50.- d'Orsi G, Trivisano M, Luisi C, Demaio D y cols. Epileptic Seizures, movement disorders and breathing disturbances in Rett syndrome: Diagnostic relevance of video-poligraphy. *Epilepsia & Behavior* 2012;25:401-407.
- 51.- Marcus CL, Carroll JL, McColley SA, et al. Polysomnographic characterization of patients with Rett syndrome. *J Pediatr* 1994;125:218-224.
- 52.- Lugaresi E, Cirignotta F, Montagna P. Abnormal breathing in Rett syndrome. *Brain Dev* 1985;7 (3):329-33.
- 53.- Hagebeuk EE, VAN DEN Bossche RA, DE Weerd AW. Respiratory and sleep disorders in female children with atypical Rett syndrome caused by mutations in the CDKL5 gene. *Dev Med Child Neurol* 2013;55:480-4.
- 54.- Hagebeuk EE, Bijlmer RP, Koelman JH, Poll-The BT. Respiratory disturbances in Rett syndrome: don't forget to evaluate upper airway obstruction. *J Child Neurol* 2012;27:888-92.

## Anexo I.

### Cuadro 1. Criterios Diagnósticos RTT Revisados 2010

#### Considerar el diagnóstico cuando:

Exista desaceleración postnatal del crecimiento del perímetro cefálico

#### Criterios requeridos para RTT típico o clásico.

1. Un periodo de regresión seguido de recuperación o estabilización <sup>a</sup>
2. Todos los criterios principales y todos los criterios de exclusión
3. No se requieren los *Criterios de Apoyo*, aunque generalmente están presentes en RTT típico o clásico.

#### Criterios requeridos para RTT atípico o variante

1. Un periodo de regresión seguido de recuperación o estabilización <sup>a</sup>
2. Al menos 2 de los 4 *Criterios Principales*
3. 5 de los 11 *Criterios de Apoyo*

#### **Criterios Principales**

1. Pérdida parcial o completa de las habilidades manuales previamente adquiridas
2. Pérdida parcial o completa del lenguaje hablado previamente adquirido <sup>b</sup>
3. Anormalidades de la marcha: alteración (dispraxia) o ausencia de la capacidad
4. Movimientos estereotipados de las manos como: retorcer, aplaudir, exprimir, lavar, frotar, golpetear/ “automatismo” de llevarse las manos a la boca.

#### **Criterios de Exclusión para RTT típico**

1. Lesión cerebral secundaria a: trauma (peri o postnatal), enfermedad metabólica, infecciosa severa, como causa de problema neurológico <sup>c</sup>
2. Retraso psicomotor importante en los 6 primeros meses de vida <sup>d</sup>

#### **Criterios de Apoyo para RTT atípica o variante <sup>e</sup>**

1. Disritmias respiratorias en vigilia
2. Bruxismo en vigilia
3. Patrón de sueño alterado
4. Tono muscular anormal
5. Alteraciones vasomotoras periféricas
6. Escoliosis/cifosis
7. Retraso en el crecimiento
8. Manos y pies pequeños y fríos
  
9. Risa inapropiada/gritos

- 10. Respuesta disminuida al dolor
- 11. Comunicación intensa con la mirada (“apuntan” con la mirada lo que desean).

<b>Incisos de los Criterios Diagnósticos RTT 2010</b>
---

**a** Debido a que las mutaciones del gen *MECP2* ahora se identifican en algunos individuos antes de cualquier evidencia clara de regresión, el diagnóstico “**POSIBLE**” RTT se establece en aquellos pacientes menores de 3 años de edad, quienes no han perdido habilidades pero tienen de cualquier forma características clínicas sugestivas de RTT.

Sin embargo, El diagnóstico de RTT se pone en duda si la niña no muestra ninguna evidencia de regresión a los 5 años.

**b** La pérdida de lenguaje adquirido se considera a partir de la mejor habilidad del lenguaje hablado y no estrictamente a la adquisición de palabras distintivas o de las mayores habilidades en el desarrollo del lenguaje.

**c** Debe haber una clara evidencia (al examen neurológico u oftalmológico y IRM/TAC) de que la lesión presumible sea la directamente responsable de la disfunción neurológica.

**d** Francas alteraciones de las habilidades del desarrollo que no se adquieren en forma normal (control adquirido del sostén cefálico, deglución, sonrisa social). La hipotonía generalizada leve u otra alteración sutil del desarrollo durante los primeros 6 meses de vida son comunes en el RTT y no deben ser consideradas como *Criterios de Exclusión*.

**e** Si una paciente tiene o alguna vez tuvo características clínicas enlistadas en los *Criterios de Apoyo*. Muchas de estas características son edad dependiente, se manifiestan y predominan en ciertas edades. Por lo que el diagnóstico de RTT atípico puede ser más fácil en pacientes en edades mayores que en las más jóvenes.

**PROBABLE RTT atípica** se puede definir en los casos de pacientes menores de 5 años quienes han tenido un periodo de regresión y 2 o más *Criterios Principales* aunque no reúnan los 5/11 *Criterios de Apoyo*. Estos casos deben ser revalorados a la edad y de acuerdo al diagnóstico.

## Anexo I.

**Cuadro 2.**  
**Variantes o Criterios para SR atípico**

<b>Congénita (Tipo Rolando)</b>	<b>Epilepsia de inicio temprano (Tipo Hanefeld)</b>	<b>Preservación de lenguaje (Tipo Zapella)</b>
<p><b><u>Características clínicas</u></b></p> <p>-Compromiso inicial del desarrollo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Retraso psicomotor severo</li> <li>• Incapacidad para la marcha</li> </ul> <p>-Microcefalia postnatal severa &lt; 4meses</p> <p>-Regresión en los primeros 5 meses</p> <p>-Fijación de la mirada</p> <p>-Alteraciones autonómicas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Manos y pies fríos y pequeños</li> <li>• Alteraciones vasomotoras periféricas</li> <li>• Disritmias respiratorias en vigilia</li> </ul> <p>-Alteraciones específicas del movimiento</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estereotipias de la lengua</li> <li>• Movimientos mioclónicos de las extremidades</li> </ul> <p>-Genética molecular Mutación del gen <b>MECP2</b> es raramente encontrado Realizar estudio para mutación de <b>FOXP1</b></p>	<p><b><u>Características clínicas</u></b></p> <p>-Epilepsia de inicio temprano</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antes de los 5 meses</li> <li>• Espasmos infantiles</li> <li>• Epilepsia mioclónica refractaria</li> <li>• Inicio de las crisis antes del período de regresión</li> </ul> <p>-Disminución en la frecuencia de características de SR típico</p> <p>-Genética molecular Mutación del gen <b>MECP2</b> raramente encontrado Realizar estudio para mutación de <b>CDKL5</b></p>	<p><b><u>Características clínicas</u></b></p> <p>-Regresión 1-3 años, fase de meseta prolongada</p> <p>-Reducción leve de habilidades de la mano</p> <p>-Recuperación del lenguaje después de regresión</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad de recuperación a los 5 años</li> <li>• Palabras aisladas o frases</li> </ul> <p>-Discapacidad intelectual leve (IQ &gt; 50)</p> <p>-Espectro autista</p> <p>-Disminución de características típicas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Raramente epilepsia</li> <li>• Raramente disfunción autonómica</li> <li>• Escoliosis/ cifosis leve</li> <li>• Perímetro cefálico normal</li> <li>• Talla y peso normal, mayoría de los casos</li> </ul> <p>-Genética molecular Mutación del gen <b>MECP2</b> en la mayoría de los casos</p>

## ANEXO I.

## Cuadro 3.

ANEXO I. Cuadro 3.	
ESTADIOS CLINICOS DE SINDROME DE RETT. CONSENSO 2001. <sup>(10-11)</sup>	
<p><b>Estadio I:</b> estancamiento de inicio temprano</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Edad de inicio de 6 a 18 meses</li> <li>- Retardo en el progreso del desarrollo</li> <li>- Patrón de desarrollo aún no francamente anormal</li> <li>- Duración entre semanas y meses</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Edad de inicio a los 5 meses</li> <li>- Retraso postural temprano</li> <li>- Se arrastra sentado</li> </ul>
<p><b>Estadio II:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Regresión rápida del desarrollo</li> <li>- Edad de inicio 1 a 4 años</li> <li>- Perdida de habilidades adquiridas</li> <li>- Se hace evidente la deficiencia mental</li> <li>- Duración semanas, meses hasta un año</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Perdida de los logros: uso de los dedos, balbuceo y juego activo</li> <li>- Ocasionalmente “en otro mundo”</li> <li>- Contacto ocular preservado</li> <li>- Problemas respiratorios modestos</li> <li>- Crisis en un 15%</li> </ul>
<p><b>Estadio III:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Periodo pseudoestacionario</li> <li>- Después del estadio II</li> <li>- Algo de recuperación en la comunicación</li> <li>- Preservación aparente de la capacidad de deambular</li> <li>- Regresión neuromotora inaparente</li> <li>- Duración de años a décadas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Periodo de despertar</li> <li>- Apraxia, dispraxia (del lenguaje)</li> <li>- Estadio III/IV fase no ambulatoria</li> </ul>
<p><b>Estadio IV:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Deterior motor tardío</li> <li>- Inicia cuando cesa la deambulaci3n del estadio III</li> <li>- Dependencia completa a silla de ruedas</li> <li>- Discapacidad grave, deformidad distal</li> <li>- Duraci3n de d3cadas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estadio IV-A predominante ambulatorio ahora no deambula</li> <li>- Estadio IV-B nunca deambulatorio</li> </ul>

**ANEXO I****Cuadro 4.**

<b>Estadio I.</b>	<b>Características del EEG. Progresivas por Estadios</b>
<b>Estadio II.</b>	EEG Puntas centrales, (centro parietales) seguidas por otros patrones epilépticos. Por ejemplo: puntas multifocales o sincrónicas bilaterales y ondas lentas.
<b>Estadio III.</b>	Brotos theta y delta intermitentes con intervalos de supresión (semejantes a las observadas en encefalitis de virus lentos, Creutzfeldt Jakob) o actividad lenta monorrítmica. Puede persistir el patrón del Estadio II.
<b>Estadio IV.</b>	Ondas rítmicas generalizadas contínuas.

**El EEG puede variar en algunos pacientes**

Progresar de un salto del Estadio II al IV.

Estadio IV con EEG normal o sólo con bajo voltaje

En el Estadio II el EEG es más útil, desde el punto de vista del diagnóstico clínico diferencial con otras patologías (Sd. Angelman, Lipofuscinosis cerioidea).

Bader y cols. no encontraron correlación clínica con descargas paroxísticas corticales en trastornos respiratorios (hiperventilación alternando con apnea) ni con los movimientos estereotipados de las manos.

En estudios poligráficos de sueño se presentan puntas más frecuentes en el sueño No-REM, aumentando durante la segunda mitad de sueño.

Bader G, Hagne I. Neurophysiological diagnosis. En Hagberg B. Rett syndrome clinical & biological aspects, cap. 7 1a. ed. Ed Mac Keith Press, Lavenham Press LTD, CDM 1993: 72-79.

**ANEXO II****HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO****Protocolo No. \_\_\_\_\_****Registro ( ) ( ) ( ) ( ) ( )****CARACTERIZACIÓN DE LOS PATRONES RESPIRATORIOS ANORMALES EN PACIENTES CON SÍNDROME DE RETT Y SUS RESULTADOS CON LA CAPNOGRAFÍA TRASCUTÁNEA, LA POLIGRAFÍA RESPIRATORIA Y EL VIDEOELECTROENCEFALOGRAMA****Investigador principal (medico del estudio):** Dra. Violeta Medina Crespo**Institución:** Instituto Nacional de Pediatría**Domicilio:** Insurgentes Sur 3700-c, Col. Insurgentes Cuicuilco, delegación Coyoacán CP 04530, México DF**Teléfono:** (55) 10840900 Ext. 1358 y 1628**Teléfono celular:** 044 55 26 53 63 53**Comité de Ética:** Comité de Ética del Instituto Nacional de Pediatría**Presidente del Comité de Ética:** Dra. Matilde Ruiz García**Teléfono:** (55) 10840900 Ext. 1581

El propósito de este Formulario de consentimiento informado es que lo utilice el padre/tutor. Antes de que pueda comenzar cualquier procedimiento del estudio, el padre/tutor debe leer y firmar este consentimiento informado por escrito.

Este consentimiento informado está dirigido al padre/madre o tutor legal en el cual se solicita que su hija participe en un estudio de investigación. El presente formulario de consentimiento le brinda información importante sobre el estudio para ayudarlo a decidir si desea que su hija participe. Éste describe el propósito y los procedimientos de este estudio, los posibles riesgos y proporciona información sobre los derechos de su hija como participante del mismo.

Tome el tiempo necesario para leer con atención. Cualquier duda puede dirigirse con el médico o personal del estudio para su aclaración. En caso que decida que su hija participe en el estudio deberá firmar el formato por duplicado y recibirá un original del firmado.

Después de firmar este formulario, el médico y el personal del estudio realizarán algunas pruebas para verificar que su hija cumpla con los requisitos del estudio.

La participación de su hija es voluntaria. Tiene la libertad de aceptar o rechazar la invitación. Si no desea que su hija participe su atención médica y derechos jurídicos regulares no se verán afectados. Aún sí su hija se incluye en este estudio puede retirarse en cualquier momento.

## **1.- LO QUE DEBE SABER ACERCA DEL ESTUDIO**

### **a) ¿Por qué se realiza este estudio?**

El síndrome de Rett es una enfermedad genética del neurodesarrollo, que se caracteriza por la pérdida de habilidades adquiridas, con afección de la interacción social, funciones cognitivas, se presenta alrededor de los 20 meses, casi exclusivamente en mujeres. Durante su evolución desarrollan crisis convulsivas y alteraciones del patrón respiratorio. Estas últimas ha sido estudiadas en varios países con el fin de proporcionar una alternativa terapéutica y mejorar la calidad de vida. Este estudio tiene como objetivo conocer con detalle las alteraciones respiratorias en pacientes mexicanas con Síndrome de Rett, lo que nos permitirá en un futuro implementar estrategias similares a las reportadas en otros países, para mejorar su condición de salud y su calidad de vida.

### **b) ¿Cuántos niñas participarán en este estudio?**

Se espera que participen todos los casos que cumplan los Criterios de Inclusión.

### **c) ¿Cuánto tiempo permanecerá su hija en este estudio?**

Una semana

### **d) ¿Puede dejar de participar su hija en el estudio?**

Usted tiene la libertad de que su hija deje de participar en cualquier momento. Si esto se decidiera, su hija no perderá ningún beneficio médico, excepto los beneficios que haya recibido en relación con este estudio. Si desea que su hija deje de participar, por favor hágaselo saber al médico del estudio.

## **2. ¿QUE SUCEDERÁ SI SU HIJA FORMA PARTE DE ESTE ESTUDIO?**

### **a) ¿Cuáles serán sus responsabilidades si participa en este estudio?**

Deberá asegurarse que su hija se presente a sus visitas médicas. Si es posible el médico de su hija procurará que las visitas sean el mismo día en que su hija se presente en la clínica por razones diferentes al estudio. Se consideran cinco visitas involucradas para participar en este estudio.

**b)¿En qué consisten las pruebas que se le realizarán a su hija?**

Selección Día 1 y 2	Revisión de antecedentes médicos y medicamentos utilizados, exploración física. Revisión de los casos con Criterios RTT 2010. Llenado de Hoja de Recolección de Datos y Consentimiento Informado. Solicitud de radiografías y videoEEG,
Día 3 y 4	Toma de radiografía simples de pelvis y columna torácico- lumbar para descartar alteraciones de la cadera o deformaciones de la columna. Toma del registro de Video-EEG
Día 5	Medición de actividad cerebral a través de video EEG, registro de alteraciones respiratorias mediante la poligrafía respiratoria y medición de gases como CO <sub>2</sub> a través de la capnografía transcutánea ( no invasivo)

Un día antes de cada visita el personal encargado le proporcionara las especificaciones de la preparación para cada estudio.

La Capnografía transcutánea (es un estudio no invasivo, que consiste en la medición de los gases, específicamente el CO<sub>2</sub>, que participan durante la respiración y que puede verse afectado en enfermedades como el Síndrome de Rett). Se colocará un sensor en el dedo de la mano del paciente para su registro por un tiempo de 6 horas.

La Poligrafía respiratoria, consiste en la medición de los movimientos torácicos abdominales, a través de una banda resistencia pletismográfica colocada en el pecho del paciente con una duración de 6 horas. Al término del registro se analizara el índice de respiraciones por hora.

El Video EEG (es una cámara conectado al equipo de electroencefalograma, que permite el registro de los movimientos respiratorios) se realizara de forma simultánea con el poligráfico respiratorio y la capnografía y ayudara a descartar

que las alteraciones respiratorias presentadas se relacionen con crisis convulsiva. Para el video EEG, se colocaran los electrodos en la cabeza de la paciente con base al sistema 10-20. Es importante que para el video EEG no se ponga ningún tipo de acondicionador o spray previo al estudio. Todos los estudios de neurofisiología se llevaran a cabo en el cubículo 8 de pensionados del Instituto Nacional de Pediatría y en el área de Clínica de Sueño. Los registros se realizaran en una sola ocasión.

En los estudios se utilizará material estéril y desechable.

Asegúrese de hablar con el personal del estudio con el fin de comprender claramente las instrucciones.

Si los resultados de las pruebas muestran que su hija cumple con los requisitos, entonces podrá iniciar el estudio. En caso de que los resultados de las pruebas muestren que su hija no cumple con los requisitos, entonces no podrá participar en el estudio.

### **3. SEGURIDAD: RIESGOS Y MALESTARES POTENCIALES**

#### **a) ¿Existe algún riesgo al participar en este estudio?**

Los riesgos son mínimos y pueden estar relacionados con el descontrol de las crisis convulsivas por la irritabilidad o ansiedad que genera el procedimiento durante la preparación para el registro de la poligrafía respiratoria y video electroencefalograma.

Si presenta descontrol de las crisis convulsivas durante los registros se atenderá por personal del Servicio de Neurología (supervisados por la Dra. Violeta Medina Crespo) en ese momento, en caso necesario se llevará al Servicio de Urgencias para realizar niveles séricos de los antiepilépticos que se miden en el INP. Se reprogramará el procedimiento para otro día una vez se encuentre en control de crisis.

#### **4. BENEFICIOS DE SU PARTICIPACIÓN**

**a) ¿Existe algún beneficio al participar en este estudio?**

La información obtenida de este estudio podría ayudar a desarrollar mejores tratamientos en el futuro para las alteraciones respiratorias en el Síndrome de Rett

#### **5. Alternativas de participación**

a) usted puede optar porque su hija no participe.

#### **6. Posibles costos y reembolsos**

**a) ¿Cuánto le costará a su hija este estudio?**

No se contempla que usted tenga que pagar por la participación de su hija en este estudio. Durante el mismo no se le cobrará ninguna visita médica, radiografías, video electroencefalograma, poligrafía respiratoria o material que se requiera para este protocolo. Los costos adicionales serán cubiertos por los recursos asignados para este estudio

Los costos relacionados con la atención médica de rutina, diferentes al presente protocolo serán su responsabilidad.

Cualquier duda sobre los costos deberá comunicarse con el médico del estudio

**b) ¿Recibirá algún reembolso por cualquier gasto normal en el que incurra como resultado de su participación?**

No está contemplado ningún tipo de reembolso por parte de este estudio

#### **7. CONFIDENCIALIDAD**

**a) ¿Cómo se mantendrá la confidencialidad de la información y de los registros médicos su hija?**

Su historia médica será confidencial tal como se describe en esta forma y según lo permitido por las leyes aplicables. Si los resultados del estudio se publican, su identidad se mantendrá confidencial.

Los resultados de los registros de los estudios no se identificarán con su nombre.

Todos los registros de Video, se utilizarán sólo para el análisis de los resultados de este estudio. Si en el Video-EEG la imagen de su hija se llegara a utilizar para

finés académicos o de presentación en congresos, se le informaría y solicitaría por escrito su firma de autorización. En caso de no autorizarlo, no se utilizaría ese material.

**b) ¿Quién tendrá acceso a la información médica de su hija?**

La participación de su hija en este estudio se documentará en sus registros médicos. Si el médico de atención primaria es alguien diferente al médico del estudio, también será notificado. Sus registros médicos también podrían ser revisados, verificados y copiados ya sea por miembros del Comité institucional de revisión/Comité independiente de ética responsable del estudio

Sólo el médico del estudio y su personal del estudio recopilarán y mantendrán esa información.

## **8. COMPENSACIÓN POR LESIONES**

**a) ¿Qué hacer si cree que su hija tenga una lesión que esté relacionada con su participación en el estudio?**

Si piensa que su hija tenga algún daño que esté relacionado con el estudio, debe notificarlo inmediatamente a la **Dra. Violeta Medina Crespo** o alguno de los miembros del personal que trabaje en el protocolo. El médico del estudio y el personal del Estudio pueden ser contactados en el **Instituto Nacional de Pediatría** ubicado en **Insurgentes Sur 3700-C. Col. Insurgentes Cuicuilco, Delegación Coyoacán, C.P. 04530, México D.F.**, o en los teléfonos **(55) 1084 - 0900 Extensión: 1358 al teléfono celular 044 552653653**

Si su hija tiene algún daño que tenga relación con el estudio, los médicos y el personal del estudio se asegurarán de que reciba la asistencia médica necesaria y el tratamiento oportuno en el INP sin costo alguno para usted.

## 9. INFORMACIÓN

Si usted tiene alguna pregunta en cualquier momento, sobre cualquiera de los procedimientos, riesgos, beneficios y cualquier otra información relacionada sobre este estudio, o si desea dejar de participar en este estudio, usted debe llamar al médico del estudio:

**Nombre:** Dra. Violeta Medina Crespo

**Número Telefónico:** (55) 1084 -0900 Extensión 1358.

**Dirección:** Insurgentes Sur 3700-C. Col. Insurgentes Cuicuilco, Delegación Coyoacán, C.P. 04530, México D.F.

**Nombre del Contacto del Comité de Ética:** Dra. Matilde Ruiz García

**Número Telefónico:** (55) 1084 - 0900 Ext.: 1358

**Dirección:** Insurgentes Sur 3700-C, Col. Insurgentes Cuicuilco, Delegación Coyoacán, CP 04530,

## 10. SU CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO

Al firmar este documento, usted confirma que:

- Ha leído esta forma y se le ha explicado el estudio.
- Se le ha dado la oportunidad de hacer preguntas acerca de este estudio y sus preguntas han sido contestadas.
- La participación de su hija en el estudio es voluntaria y puede retirarse del estudio en cualquier momento sin penalización o pérdida de los beneficios a los cuales tiene derecho.
- Usted autoriza el acceso a los registros médico de su hija.
- Su hija no renuncia a ninguno de sus derechos legales al firmar esta forma.
- Usted está de acuerdo en que su hija participe en este Estudio.
- Al firmar este documento, usted se compromete a que su hija forme parte de este estudio y confirma haber recibido un duplicado original firmado de este documento.

\_\_\_\_\_  
Nombre del padre o tutor      Firma del padre o tutor      Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre de la madre o tutor      Firma de la madre o tutor      Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre del testigo 1      Firma del testigo      Fecha

\_\_\_\_\_  
Dirección      Relación con el sujeto

\_\_\_\_\_  
Nombre del testigo 2      Firma del testigo      Fecha

\_\_\_\_\_  
Dirección      Relación con el sujeto

\_\_\_\_\_  
Investigador principal      Firma del investigador      Fecha

**Nombre de quien realizo la lectura y revisión del consentimiento junto con el padre o tutor**

\_\_\_\_\_  
Nombre

\_\_\_\_\_  
Firma

**Recibí copia del consentimiento Informado:**

\_\_\_\_\_  
Nombre

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Fecha

## ANEXO III.

## Hoja 1

## HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Protocolo No. \_\_\_\_\_

**Título:** Caracterización de los patrones respiratorios anormales en pacientes con Síndrome De Rett y sus resultados con la capnografía transcutánea, la poligrafía respiratoria y el videoelectroencefalograma

**Nombre:** \_\_\_\_\_

Apellido paterno

Apellido materno

Nombre (s)

**Expediente:** ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( )

**1.- Edad**..... ( ) Meses

**2.- Sexo**..... ( )

1= masculino

2= femenino

**3.- Edad de inicio de manifestaciones**..... ( ) Meses

**4.- Edad del diagnóstico de SR**..... ( ) Meses

**5- Estadio de la enfermedad**..... ( )

1= III

2= IV A

3= IV B

4= III-IV

**6- Estudio molecular (MECP2)**..... ( )

1= No

2= Sí. Especificar \_\_\_\_\_

**7.- Fenotipo**..... ( )

1= Típico

2= Atípico. Especificar \_\_\_\_\_

3= No clasificable. Especificar \_\_\_\_\_

**8.- Epilepsia**..... ( )

1= No

2= Sí

## Hoja 2

Protocolo: No. \_\_\_\_\_ Hoja de recolección de datos Registro ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( )

**9.- Tipo de epilepsia**..... ( )

1= Parcial

2= Parcial simple

3= Parcial compleja

4= Parcial Secundariamente generalizada

5= Parcial y Generalizada

6= Generalizada

7= Otros

Especifique \_\_\_\_\_

**10.- Presentación temporal**..... ( )

1= Predominantemente en vigilia

2= Predominantemente en sueño

**11.- Control de crisis**..... ( )

1= No

2= Sí

**12.- Número de crisis por mes**..... ( )

1= Ninguna

2= < 5 por semana

3= > 5 por semana

**13.- Característica del electroencefalograma**..... ( )

1= Normal

2= Actividad de base lenta para la edad

3= Actividad paroxística epileptiforme

4= Actividad lenta y paroxística

6=Otra. Especificar: \_\_\_\_\_

**14- VIDEO Electroencefalograma**..... ( )

1= Normal

2= Actividad de base lenta para la edad

3=Actividad paroxística epileptiforme

4= Actividad lenta y paroxística

5= Disritmia respiratoria. Especificar \_\_\_\_\_

6=Otra. Especificar: \_\_\_\_\_

Protocolo: No. \_\_\_\_\_ Hoja de recolección de datos Registro ( ) ( ) ( ) ( ) ( )

**15.- Tratamiento antiepiléptico al momento del estudio**..... ( )

1= No

2= Sí

**16.- Tipo de fármaco antiepiléptico**..... ( )

1= Levetiracetam

2= Lamotrigina

3= Carbamazepina

4= Acido Valproico

5= Clobazam

6=Combinación.

Especifique \_\_\_\_\_

**17.- Tipo de disritmia respiratoria**..... ( )

1= Maniobra de Valsalva

2= Taquipnea

3= Respiración profunda

4= Hiperventilación

5= Respiración de Biot

6= Respiración de Cheyne-Stokes

7= Respiración apnéusica

8= Apnea

9= Respiración superficial

10= Respiración rápida y superficial

11= Combinaciones.

Especificar \_\_\_\_\_

12= Otra

Especifique \_\_\_\_\_

**18.- Radiopelvimetría**..... ( )

1= Normal

2= Anormal

**17.- Desviación columna torácico-lumbar**..... ( )

1= No

2= Escoliosis una curvatura

3= Escoliosis con doble curvatura

4= Cifosis

5= Cifo-escoliosis

6= Cifo-escoliosis con doble curvatura

Protocolo: No. \_\_\_\_\_ Hoja de recolección de datos Registro ( ) ( ) ( ) ( ) ( ) ( )

**18.- Angulo de Cobb**

1= No aplica (no desviaciones)

2=Grados de desviación. Especificar \_\_\_\_\_

**19.- Amplitud de movimientos torácico-abdominales**..... cmH<sub>2</sub>O

**19.- CO<sub>2</sub> transcutáneo**..... mmHg

**20.- SO<sub>2</sub>**..... ( )

1= 80-84

2= 85-89

3= 90-94

4=>95%

## **ANEXO IV.**

### **METODOLOGÍA**

#### **1) Valoración Clínica inicial.**

Pacientes con SR que cumplan los Criterios Internacionales 2010 se revisarán en la Consulta Externa de Neurología. Las pacientes serán evaluadas por la Dra. Violeta Medina Crespo que estará ubicada en el área de Consulta Externa del Instituto Nacional de Pediatría.

#### **2) Hoja de Captación de datos. ANEXO III**

Todos los casos tendrán Hoja de Captación de Datos. El registro del expediente del INP y las iniciales del paciente se utilizarán para identificar los casos una vez seleccionados por los criterios de inclusión. A partir de ese momento y durante todo el estudio se recolectarán los datos en hojas realizadas ex profeso para ello. En el último anexo se hace mención a la secuencia y detalles en que se llevarán a cabo los estudios de gabinete. El material que se requerirá se menciona en hojas adicionales realizadas ex profeso.

#### **2) Firma de Carta de Consentimiento Informado. ANEXO II.**

Previa inclusión al proyecto se llenará y firmará la Carta de Consentimiento Informado para ingresar al estudio, ésta será leída conjuntamente por la investigadora responsable y ambos padres. Durante la lectura de dicho documento se informarán en forma clara y en términos fáciles de entender los objetivos y métodos así como también los criterios de exclusión en caso de presentarse. Cualquier duda se aclarará enfatizando la libre voluntad para participar o retirarse del estudio, sin ninguna repercusión en su atención médica presente o futura de los Servicios que realizan el proyecto, ni en ninguna otra instancia del Instituto Nacional de Pediatría.

La Dra. Violeta Medina Crespo será la responsable de llenar la carta de consentimiento informado

#### **4) Estudios Radiográficos**

**A.-**Estudio de Rayos X simple (Rx) lateral cuello para adenoides para descartar hipertrofia adenoidea obstructiva.

**B.-**Rx para radio-pelvimetría para descartar acortamiento de alguno de los miembros inferiores,

**C.-**Rx. antero-posterior (AP) y lateral de columna torácico-lumbar para valorar escoliosis, cifosis o ambas y para medir el Ángulo de Cobb que valora el grado de escoliosis y excluirá los casos con grado igual o mayor a 25 grados.

Todas las imágenes serán interpretadas, incluyendo el Angulo de Cobb por el Dr. Max Bernal, co-investigador de este protocolo. Estos estudios serán realizados en el Departamento de Imagenología y Radiología ubicado en el primer piso del Instituto Nacional de Pediatría.

#### **5) Video-EEG en sueño y vigilia**

El estudio de Video-EEG en sueño y vigilia se llevará a cabo para descartar estado epiléptico clínico o eléctrico La colocación de los electrodos será con base al Sistema Internacional 10-20. Este registro se llevará a cabo por la Dra. Luz María Cordero en el área de Video-EEG ubicada en el Servicio de Neurofisiología en el primer piso del Instituto Nacional de Pediatría

#### **6) Poligrafía respiratoria, capnografía transcutánea y video-EEG**

Las Dras. Adriana Alva Chaire, Luz María Cordero Guzmán y Violeta Medina Crespo, investigadoras responsables del protocolo realizarán los registros con el apoyo de médicos residentes de las especialidades de Neumología y Neurología Pediátrica previamente asignados. Los pacientes se citarán los días jueves en horario diurno. En un sólo día se le realizarán a cada paciente todos los registros en forma simultánea, en vigilia y sueño durante 6 horas continuas.

Durante el estudio se relacionarán los tipos de respiración previamente identificados con la monitorización respiratoria y se determinará el índice de eventos por hora para cada uno:

**A.**-Flujo aéreo por medio de una cánula nasal.

**B.**-Amplitud y frecuencia de los movimientos torácicos y abdominales a través de un transductor por medio de bandas pletismográficas de resistencia a nivel xifo-esternal.

**C.**-Saturación de O<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub> transcutáneos integrados al software del polisomnógrafo.

**D.**-Video-EEG La colocación de los electrodos será con base al Sistema Internacional 10-20

Se programará un estudio semanal en el Cubículo No. 8 del primer piso de hospitalización (área de Pensionados) a cargo del Departamento de Neumología y Cirugía de Tórax. Los registros se llevarán a cabo en la próxima área que se asignará a la Clínica del Sueño en el Instituto Nacional de Pediatría.