

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en medicina



**Proporción de pacientes con encefalopatía  
epiléptica secundaria a la mutación en el gen  
SLC6A1 con trastornos del sueño: estudio de la  
sobrecarga del cuidador**

Tutor Clínico: Dr. Ángel Aledo Serrano

Servicio: Neurología

Alumno: Eva Fernández Fernández

Hospital: Vithas Arturo Soria

Tutor Metodológico: Ana Isabel Castillo

## AGRADECIMIENTOS:

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a Ana Isabel Castillo, por ayudarme en todo momento y por su cercanía. Siempre que he necesitado algo o he tenido cualquier duda ha estado a pie de cañón para ayudarme, desde el año pasado con el protocolo hasta el final con el TFG. He tenido mucha suerte de tenerla como tutora.

Gracias al doctor Ángel Aledo-Serrano por haberme permitido formar parte de un proyecto tan enriquecedor, tanto a nivel académico como personal.

Gracias también al equipo del Servicio de Neurología del Hospital Vithas Arturo Soria, y a la Asociación Española de Familiares y Afectados por la Encefalopatía Epiléptica del Desarrollo en el gen SLC6A1, por su implicación y colaboración para hacer posible este trabajo.

Agradezco profundamente a los pacientes y cuidadores que, con generosidad y confianza, participaron en el estudio y compartieron una parte tan íntima de sus vidas.

Finalmente, gracias a mi familia y amigos por estar a mi lado durante estos años, por su apoyo constante y por creer en mí incluso cuando yo no lo hacía. Muy especialmente, a mis padres, por su amor incondicional, su paciencia infinita y por enseñarme con su ejemplo a no rendirme nunca. Este logro también es suyo.

## ÍNDICE:

<b>RESUMEN</b> .....	<b>1</b>
<b>ABREVIATURAS</b> .....	<b>3</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>5</b>
<b>2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b> .....	<b>9</b>
<b>3. METODOLOGÍA</b> .....	<b>10</b>
3.1. <i>Diseño del estudio</i> .....	10
3.2. <i>Ámbito y población del estudio</i> . ....	10
3.2.1 <i>Criterios de inclusión</i> . ....	10
3.2.2 <i>Criterios de exclusión</i> .....	10
3.2.3 <i>Cálculo del tamaño muestral</i> . ....	10
3.3. <i>Variables</i> .....	11
3.4. <i>Recogida de datos</i> . ....	12
3.5. <i>Análisis estadístico</i> . ....	13
<b>4. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES</b> .....	<b>14</b>
<b>5. RESULTADOS</b> .....	<b>14</b>
5.1 <i>Descripción de la Muestra</i> .....	14
5.2 <i>Proporción de pacientes con trastorno del sueño y sus causas</i> . ....	16
5.3 <i>Relación entre presencia o no de trastornos del sueño y las características clínicas</i> .....	17
5.4 <i>Nivel de sobrecarga del cuidador y relación con el trastorno de sueño</i> .....	18
<b>6. DISCUSIÓN</b> .....	<b>19</b>
<b>7. CONCLUSIONES</b> .....	<b>22</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>23</b>
<b>9. ANEXOS</b> .....	<b>26</b>
<b>ANEXO I. Hojas de Información al participante y Consentimiento Informado</b> .....	<b>26</b>
<b>ANEXO II. Hojas de Información al cuidador y Consentimiento Informado</b> .....	<b>32</b>
<b>ANEXO III. The Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC)</b> .....	<b>37</b>
<b>ANEXO IV. Escala de Sobrecarga del cuidador de Zarit</b> .....	<b>38</b>
<b>ANEXO V. MEDICACIÓN ANTICRISIS</b> .....	<b>40</b>
<b>ANEXO VI. TABLA VARIABLES</b> .....	<b>41</b>
<b>ANEXO VII. INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA</b> .....	<b>43</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes incluidos en el estudio (n = 11).....	16
<b>Tabla 2.</b> Relación entre la presencia de trastornos del sueño y las características clínicas de los pacientes (n =11). .....	18
<b>Tabla 3.</b> Relación entre el nivel de sobrecarga del cuidador y la presencia de trastornos del sueño en los pacientes. .....	19

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Diagrama de flujo del proceso de inclusión y exclusión de los pacientes en el estudio.....	15
<b>Figura 2.</b> Proporción de pacientes con trastorno del sueño (fig. 2A) y la puntuación media de las subescalas del SDSC en la muestra estudiada (fig. 2B) (DIMS (alteraciones en el inicio y mantenimiento del sueño), DA (trastornos del arousal/pesadillas), DOES (excesiva somnolencia), SBD (trastorno respiratorio del sueño), SWTD (trastornos en la transición sueño-vigilia), SHYPN (sudores nocturnos)).....	17
<b>Figura 3.</b> Proporción de cuidadores con presencia o no de sobrecarga (fig. 3A) y el nivel de sobrecarga (fig. 3B), con un p-valor del test exacto de Fisher de $p = 1,000$ .....	18

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** La mutación del gen *SLC6A1* se asocia con encefalopatía epiléptica del desarrollo, afectando la función del sistema GABAérgico. Esta alteración puede repercutir tanto en la actividad epiléptica como en la arquitectura del sueño. Sin embargo, la relación entre dicha variante y los trastornos del sueño está poco explorada. Este estudio busca profundizar en esa asociación y su impacto en los cuidadores.

**OBJETIVO PRINCIPAL:** Determinar qué proporción de pacientes con encefalopatía epiléptica del desarrollo (EED), secundaria a una mutación en el gen *SLC6A1*, presentan trastornos del sueño.

**METODOLOGÍA:** Se llevó a cabo un estudio piloto, observacional, descriptivo/analítico, prospectivo y transversal, en el que se trataron los datos de forma seudonimizada de 11 pacientes con diagnóstico confirmado de EED asociada a la variante patogénica *SLC6A1*. La recolección de datos se realizó entre octubre de 2024 y marzo de 2025. La variable principal que se estudió fue si presentaban o no trastorno del sueño. También, se realizó un análisis descriptivo y bivariado de las variables sociodemográficas y clínicas y el trastorno del sueño. Además de analizar si había sobrecarga en el cuidador y el nivel de esta.

**RESULTADOS:** EL 45,5% presentó trastornos del sueño según la escala SDSC. La edad media  $\pm$  DE fue de  $8 \pm 3,29$  años y todos los pacientes mostraron retraso en el desarrollo neurológico. La mayoría de los cuidadores (81,8%) refirieron sobrecarga emocional severa. No se hallaron asociaciones estadísticamente significativas entre el trastorno del sueño y variables como edad, índice de masa corporal, edad de inicio de crisis o carga del cuidador, aunque se identificaron tendencias clínicas con tamaños del efecto elevados.

**CONCLUSIÓN:** La elevada prevalencia de alteraciones del sueño en pacientes con EED secundaria a una mutación en el gen *SLC6A1*, subrayando la utilidad de herramientas como la escala SDSC para su detección precoz. Aunque no se establecieron asociaciones significativas con variables clínicas ni con la sobrecarga del cuidador, se identificaron tendencias que deben explorarse en estudios más amplios y longitudinales. Estos hallazgos refuerzan la necesidad de incorporar la evaluación del sueño dentro del abordaje clínico integral de estos pacientes y sus familias.

**PALABRAS CLAVE:** *Epilepsia, SLC6A1, autismo, trastorno del sueño.*

## **ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** The *SLC6A1* gene mutation is associated with developmental and epileptic encephalopathy (DEE), affecting the function of the GABAergic system. This alteration may impact both epileptic activity and sleep architecture. However, the relationship between this mutation and sleep disturbances remains poorly explored. This study aims to investigate that connection and its impact on caregivers.

**MAIN OBJECTIVE:** To determine the proportion of patients with DEE secondary to *SLC6A1* gene mutation who present with sleep disorders.

**METHODOLOGY:** A pilot, observational, descriptive/analytical, prospective, cross-sectional study was conducted, in which pseudonymized data were collected from 11 patients with a confirmed diagnosis of *SLC6A1* mutation-associated DEE. Data collection took place between October 2024 and March 2025. The primary outcome measure was sleep disorder status. A descriptive and bivariate analysis of sociodemographic and clinical variables, as well as sleep disorder status, was also performed. Furthermore, caregiver burden and its level were analyzed.

**RESULTS:** 45.5% presented sleep disorders according to the SDSC scale. The mean  $\pm$  SD age was  $8 \pm 3.29$  years, and all patients showed neurodevelopmental delay. Most caregivers (81.8%) reported severe emotional overload. No statistically significant associations were found between sleep disorders and variables such as age, body mass index, age at seizure onset, or caregiver burden, although clinical trends with high effect sizes were identified.

**CONCLUSION:** This pilot study highlights the high prevalence of sleep disturbances in patients with DEE secondary to mutations in the *SLC6A1* gene, emphasizing the usefulness of tools like the SDSC scale for early detection. Although no significant associations were found with clinical variables or caregiver burden, some trends were observed that should be further explored in larger and longitudinal studies. These findings support the need to include sleep assessment as part of the comprehensive clinical approach for these patients and their families.

**KEY WORDS:** *Epilepsy, SLC6A1, autism, sleep disorder.*

## ABREVIATURAS

- CMA: crisis mioclónico-atónica.
- DA: trastornos del arousal/pesadillas.
- DIMS: alteraciones en el inicio y mantenimiento del sueño.
- DOES: excesiva somnolencia.
- EED: encefalopatía epiléptica y del desarrollo.
- EEG: electroencefalograma
- GABA: ácido  $\gamma$ -aminobutírico.
- GAT-1: transportador de tipo 1 del GABA.
- IMC: índice de masa corporal.
- MAC: medicación anticrisis.
- NREM: sin movimiento rápido de ojos.
- REM: movimientos rápido de ojos (rapid eye movements).
- SBD: trastorno respiratorio del sueño.
- SHYPN: sudores nocturnos.
- SLC6A1-NDD: trastornos del neurodesarrollo asociados al SLC6A1
- SLC6A1: Transportadores de solutos, 6 miembro 1.
- SWTD: trastornos en la transición sueño-vigilia.
- TEA: Trastorno del espectro autista.
- VLPO: núcleo preóptico ventrolateral.

**ABBREVIATIONS:**

- AMS: myoclonic-atonic seizures.
- ASD: Autism spectrum disorder.
- BMI: body mass index.
- DA: arousal disorders/nightmares.
- DIMS: sleep onset and maintenance disorders.
- DOES: excessive sleepiness.
- EED: developmental epileptic encephalopathy.
- EEG: electroencephalogram.
- GABA:  $\gamma$ -aminobutyric acid.
- GAT-1: GABA transporter type 1.
- MAC: antiseizure medication.
- NREM: non-rapid eye movement.
- REM: rapid eye movement.
- SBD: sleep-disordered breathing.
- SHYPN: night sweats.
- SLC6A1-NDD: SLC6A1-associated neurodevelopmental disorders
- SLC6A1: Solute transporters, 6 member 1.
- SWTD: Sleep-wake transition disorders.
- VLPO: ventrolateral preoptic nucleus.

## 1. INTRODUCCIÓN

El gen de la familia de transportadores de solutos, 6 miembro 1 (*SLC6A1*) codifica el transportador del ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) dependiente de voltaje (GAT-1) responsable de la recaptación de GABA, el neurotransmisor inhibitorio más abundante del sistema nervioso central, en neuronas presinápticas y glia (1). GAT-1 es uno de los principales transportadores de GABA en el cerebro y desempeña un papel fundamental en la modulación de las señales inhibitorias a nivel cortical. Los trastornos del neurodesarrollo asociados al *SLC6A1* (*SLC6A1-NDD*) son una causa creciente de epilepsia, discapacidad intelectual y trastorno del espectro autista (TEA) (1–10). De hecho, se estima que la prevalencia de *SLC6A1-NDD* es elevada, con cálculos actuales que sitúan la incidencia en 1 de cada 38.000 nacimientos (11).

El gen *SLC6A1* se encuentra en el cromosoma 3 y contiene 15 exones. La proteína GAT1 codificada tiene 12 dominios transmembrana que forman un transportador monocatenario. La función principal de los transportadores de GABA es reducir la concentración de GABA en el espacio extracelular. El gen *SLC6A1* se expresa en el sistema nervioso central de los mamíferos, predominantemente en la corteza frontal adulta. Además de en el neocórtex, GAT-1 se encuentra en abundancia en el cerebelo (12). GAT1 se expresa casi exclusivamente en las terminales axónicas GABAérgicas, pero también puede estar presente en astrocitos, oligodendrocitos y microglía. Los transportadores de GABA acoplan la translocación de GABA con la disipación del gradiente electroquímico de sodio y cloro. Al mover estos iones a través de la membrana en una proporción fija con GABA (1 GABA por 2 Na<sup>+</sup> y 1 de Cl<sup>-</sup>), GAT1 genera una corriente estequiométrica (4). En reposo, la fuerza impulsora del sodio y el cloro obliga a estos iones a desplazarse desde el espacio extracelular hacia el citoplasma celular, lo que promueve una rápida unión y translocación intracelular del GABA extracelular en cuestión de milisegundos tras su liberación. Dado que la homeostasis del GABA es fundamental para el desarrollo cerebral, es plausible que las estrategias de intervención temprana sean esenciales para el bienestar de los pacientes.

Las variantes sin sentido pueden causar ganancia o pérdida de función; sin embargo, el mecanismo molecular esperado por el cual las variantes conducen a trastornos relacionados con *SLC6A1* es la pérdida de función o haploinsuficiencia (4). No obstante, no se comprenden bien los mecanismos por los cuales la pérdida de función conduce a

manifestaciones clínicas. Aún no está claro cómo la disregulación de los niveles sinápticos de GABA en el contexto de variantes en *SLC6A1* da lugar a los fenotipos clínicos observados. Las variantes patogénicas del gen *SLC6A1* provocan una alteración de la homeostasis del GABA en la hendidura sináptica, lo que resulta en una disminución del aclaramiento del GABA con la consiguiente mejora de la inhibición neuronal (12). Esto, a su vez, se ha asociado con descargas epileptiformes de complejos punta-onda en el electroencefalograma (EEG) que son un fenómeno común durante las crisis de ausencia en pacientes con una variante patogénica del *SLC6A1*. Además, no existe una correlación genotipo-fenotipo clara entre la ubicación de las variantes y los síntomas clínicos o su gravedad en *SLC6A1* y los trastornos del neurodesarrollo.

En los modelos clásicos de epilepsia, el cambio del equilibrio excitación/inhibición hacia la excitación subyace a las descargas epileptiformes espontáneas de la red que originan las crisis epilépticas. No obstante, algunas investigaciones indican que la hiperactividad de los receptores de GABA<sub>A</sub> extrasinápticos que contienen  $\delta$  y del tono GABAérgico también pueden promover la actividad convulsiva (13). Esto concuerda con los modelos de crisis de ausencia debido a la actividad reducida del GAT en los astrocitos. En el tálamo, el aumento del tono de GABA provoca hiperpolarización y una descarga hipsincrónica de las células talamocorticales, como se observa en las crisis de ausencia. Durante las crisis de ausencia, las neuronas del núcleo reticular del tálamo generan descargas intensas de alta frecuencia en respuesta a la entrada cortical, lo que provoca una mayor inhibición fásica e hiperpolarización tónica en las neuronas tálamo-corticales (14). Estos datos sugieren que esta hiperpolarización puede ocurrir cuando las fuertes descargas del núcleo reticular del tálamo aumentan la concentración ambiental de GABA y la corriente tónica. En conclusión, el aumento de la inhibición tónica mediada por GABA<sub>A</sub> puede provocar hiperpolarización neuronal y una descarga en las neuronas talamocorticales, lo que puede promover la generación de complejos de punta-onda en el EEG y crisis de ausencia.

En 2014 (15), se describieron a tres pacientes con discapacidad intelectual, epilepsia, anomalías en el EEG, ataxia y movimientos estereotipados de las manos, y una microdelección en 3p25.3, que incluía los dos genes transportadores de GABA, *SLC6A1* y *SLC6A11*. En 2015, se describió una microdelección 3p que afectaba únicamente a *SLC6A1* y *SLC6A11* en un paciente con síndrome de Doose, una encefalopatía epiléptica del desarrollo (EED) asociada con discapacidad intelectual y epilepsia de inicio temprano

con crisis mioclónico-atónicas (CMA) (anteriormente denominada epilepsia mioclónica-atónica). Además, se identificaron variantes probablemente patogénicas en *SLC6A1* en 6/160 (4%) individuos con epilepsia de inicio temprano con CMA no diagnosticada previamente (1). Estudios adicionales identificaron pacientes individuales con TEA y EED que portaban variantes en *SLC6A1*. Posteriormente también se reportaron pacientes con Síndrome de Lennox-Gastaut, ampliando el espectro fenotípico (16). En general, los tipos de crisis epilépticas más frecuentes asociados con las variantes genéticas *SLC6A1* son las crisis atónicas, mioclónicas, CMA, ausencias típicas, atípicas y con mioclonías palpebrales y las crisis tónico-clónicas bilaterales (2,4,5). Las crisis ocurren principalmente entre los 8 meses y 6 años (6). Cabe destacar que, casi todas las variantes genéticas reportadas surgieron de novo y no están presentes en la población general. No obstante, no es la única variante genética que causa epilepsia con CMA (17).

En la actualidad, las mutaciones del gen *SLC6A1* se consideran una causa de EED, es decir, un trastorno epiléptico asociado con un deterioro del neurodesarrollo que puede ser consecuencia de la etiología subyacente, secundaria a la actividad epiléptica o a una combinación de ambas. Esta reciente terminología subraya el papel de la etiología (genética, metabólica, estructural, etc) en la afectación del desarrollo y no sólo en el curso de la epilepsia (18). Las EED de origen genético, incluyen un grupo de trastornos de inicio precoz y pronóstico neurológico generalmente desfavorable (4). Los pacientes con la variante del gen *SLC6A1* presentan, además de las crisis epilépticas mencionadas previamente, otras síntomas y signos neurológicos como déficits cognitivos y de la conducta, alteraciones motoras, hipotonía, temblor, ataxia e inestabilidad, trastornos del lenguaje, comportamientos autistas y trastorno por déficit de atención e hiperactividad (1–10). Es importante destacar que, tras el inicio de la epilepsia, la función cognitiva se deteriora en un porcentaje significativo de los sujetos y no mejora tras el control de las crisis. Por lo tanto, la contribución de la epilepsia al desarrollo del deterioro cognitivo en pacientes con una variante patogénica de *SLC6A1* es incierta. No obstante, la epilepsia puede empeorar las funciones cognitivas, que ya están dañadas de por sí por la propia variante genética.

La actividad gabérgica juega un papel en el control del sueño. Las corrientes tónicas de GABA regulan el ritmo circadiano al mejorar la sincronización del núcleo supraquiasmático (13,19). Estudios en ratones muestran que estas corrientes aumentan durante el día, disminuyen durante la noche y se activan con la exposición a la luz. Existe,

además, una regulación de la secreción de melatonina en relación al tono simpático y síntesis y liberación de noradrenalina en la glándula pineal, que a su vez también depende de la actividad gabérgica. Por lo tanto, no resulta raro hipotetizar que la disregulación gabérgica observada en los pacientes con variantes patogénicas *SLC6A1* podría asociarse con trastornos y patología del sueño. Adicionalmente, la actividad GABAérgica tónica puede afectar el estado de excitación al promover la activación de neuronas talamocorticales, lo cual está asociado con el estado de sueño sin movimientos oculares rápidos (NREM).

Se sabe desde hace años que existe una interacción bidireccional entre epilepsia y sueño. (20). Los trastornos del sueño son comunes en epilepsia y su diagnóstico y tratamiento temprano pueden mejorar el control de las crisis y potencialmente reducen el riesgo de muerte súbita inesperada (20,21). La etiología de la interrupción del sueño en niños con epilepsia podría considerarse multifactorial y no estar relacionada únicamente con la epilepsia en sí ni con la administración de medicación anticrisis (MAC). De hecho, diversos trastornos del sueño tratables, como el síndrome de apnea obstructiva en sueño y el síndrome de movimiento periódico de piernas, son frecuentes en pacientes con epilepsia, lo que provoca una importante fragmentación del sueño con la consiguiente somnolencia diurna excesiva, lo que, a su vez, podría provocar un control deficiente de las crisis epilépticas (21). No obstante, la EED en sí y su tratamiento pueden contribuir a la interrupción del sueño, lo que puede provocar privación crónica del sueño y fragmentación, ambos con posibles efectos perjudiciales en el control de las crisis epilépticas, lo que genera un círculo vicioso.

Sin embargo, la incidencia de trastornos del sueño y su impacto en la enfermedad entre los pacientes con variantes patogénicas del *SLC6A1* se ha mencionado en el pasado sólo de forma anecdótica (5) y se ha prestado poca atención a la contribución de estos síntomas en la delineación del fenotipo de los sujetos con alteraciones del *SLC6A1*. Goodspeed y colaboradores (6) analizaron el impacto de las crisis epilépticas y otros síntomas de *SLC6A1-NDD* en los pacientes y cuidadores. Estos autores mencionaron la existencia de alteraciones del sueño en general como parte de los síntomas de la enfermedad. Además, previamente se mencionó la existencia de insomnio en 2 de sus 8 pacientes (3). No obstante, no existen estudios descriptivos clínicos detallados de esta patología ni investigaciones que incluyan valoración polisomnográfica.

Por otro lado, se sabe poco sobre el impacto que los *SLC6A1-NDD* tienen en la calidad

de vida de las personas y familias afectadas (6,22). Además, a medida que surgen nuevas intervenciones terapéuticas, se necesita una comprensión más profunda del impacto del espectro completo de gravedad de *SLC6A1-NDD* en los pacientes y cuidadores (6). Así, recientemente, se ha publicado un borrador de un modelo conceptual reflejando la comprensión actual de las EED consecuencia de variantes patogénicas del *SLC6A1*, complementado con un análisis de las interacciones entre cuidadores en redes sociales y entrevistas con líderes de opinión (6).

Teniendo en cuenta todo lo anterior, el objetivo principal de este estudio será establecer la proporción de pacientes con EED secundaria a mutaciones del gen *SLC6A1* que presentan trastornos del sueño y describir los tipos más frecuentes. Adicionalmente, cuantificaremos la sobrecarga que la EED secundaria a *SLC6A1* ocasiona en el cuidador.

## **2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

### **2.1. Hipótesis**

Más del 80% de los pacientes con EED secundaria a mutaciones del gen *SLC6A1* presentan trastornos del sueño.

### **2.2. Objetivo principal**

Determinar el porcentaje de pacientes con EED consecuencia de las mutaciones del gen *SLC6A1* que presentan trastorno del sueño.

La presencia de trastorno del sueño se medirá mediante la escala The Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC) (23). Una puntuación  $\geq 39$ , confirmará que el paciente tiene un trastorno del sueño. Además, nos permitirá clasificar a los pacientes en subtipos, dependiendo del trastorno de sueño que padezcan.

### **2.3. Objetivos Secundarios**

- Describir las características sociodemográficas (edad/sexo) y clínicas (IMC, edad de inicio de las crisis, tipo de crisis, frecuencia de crisis, MAC) de los pacientes con EED asociada a la mutación del gen *SLC6A1*.
- Describir las causas de trastornos del sueño. Estas causas se definirán a través de la escala SDSC.
- Determinar el nivel de sobrecarga del cuidador. Se evaluará con la escala de sobrecarga del cuidador de Zarit (24).
- Evaluar la relación entre presentar o no trastorno del sueño y:
  - Las características clínicas.
  - La sobrecarga del cuidador.

### 3. METODOLOGÍA

#### 3.1. Diseño del estudio.

Llevaremos a cabo un estudio piloto, prospectivo, observacional, descriptivo/analítico y de tipo transversal.

#### 3.2. Ámbito y población del estudio.

Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de EED secundaria a mutaciones del gen *SLC6A1*, y a sus cuidadores procedentes de la Asociación Española de Familiares y Afectados por la Encefalopatía Epiléptica del Desarrollo en el gen *SLC6A1*, en el periodo comprendido desde el 1 de octubre del 2024 hasta 31 de marzo del 2025.

##### 3.2.1 Criterios de inclusión.

- a) Pacientes  $\leq 40$  años.
- b) Pacientes portadores de la mutación en el gen *SLC6A1*.
- c) Pacientes y cuidadores en los que se haya obtenido el consentimiento informado. En pacientes menores de edad o no capacitados, con el consentimiento informado firmado por sus padres o representantes legales.

##### 3.2.2 Criterios de exclusión.

- a) Pacientes con EED de origen desconocido.
- b) Pacientes que tengan otra enfermedad o estén hospitalizados.
- c) Cuidadores cuya calidad de vida se ve afectada por enfermedades propias u otras circunstancias y no por cuidar al paciente.

##### 3.2.3 Cálculo del tamaño muestral.

Se realizó el cálculo mediante el software GRANMO (Versión 7.11, Marzo 2011) para determinar la estimación poblacional en proporciones.

Teniendo en cuenta una prevalencia de trastorno del sueño en pacientes con EED del 80%, una precisión del 5% y una reposición del 3%, con un nivel de confianza del 95% se estima un tamaño muestral de 254 sujetos. Sin embargo, dado que la EED secundaria a la variante en el gen *SLC6A1* es poco prevalente, y que en la actualidad no hay mucha información sobre esta patología, se planteó este proyecto como estudio piloto en el que se esperaba reclutar sólo unos 15 pacientes.

### 3.3. Variables.

La variable principal del estudio fue la presencia de trastornos del sueño en pacientes con encefalopatía epiléptica del desarrollo (EED) secundaria a variantes patogénicas en el gen *SLC6A1*. Para su evaluación se utilizó la Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC). Dicha variable se codificó como dicotómica (presente/ausente). Además, las respuestas obtenidas orientan a una determinada patología y permiten establecer globalmente la causa de dicho trastorno. Esta escala establece la existencia de trastornos del sueño durante los 6 meses previos, evaluando 26 ítems del 1 al 5 donde las puntuaciones más altas reflejan una mayor severidad clínica de los síntomas. La suma de las puntuaciones genera una puntuación total con un rango que oscila de 26 a 130. Cuando la puntuación es  $\geq 39$  se considera que el paciente presenta un trastorno del sueño. El análisis factorial divide esos 26 ítems en 6 factores, representando las áreas más comunes que alteran el sueño durante la infancia y la adolescencia en las siguientes: alteraciones en el inicio y mantenimiento del sueño (DIMS) (preguntas 1, 2, 3, 4, 5, 10 y 11), trastorno respiratorio del sueño (SBD) (preguntas 13-15), trastornos del arousal/pesadillas (DA) (preguntas 17, 20 y 21), trastornos en la transición sueño-vigilia (SWTD) (preguntas 6, 7, 8, 12, 18 y 19), excesiva somnolencia (DOES) (preguntas 22, 23, 24, 25, 26) y sudores nocturnos (SHYPN) (preguntas 9 y 16), los cuales también se analizarán en este estudio (ver anexo III) (23).

Además de la variable principal, se recogieron diversas variables secundarias para caracterizar clínicamente a la muestra (ver anexo VI) y explorar posibles asociaciones con la presencia de trastornos del sueño. Las variables sociodemográficas (edad y sexo), junto con los datos clínicos (IMC, edad de inicio de las crisis, tipo y frecuencia de las crisis, retraso del neurodesarrollo y medicación antiepiléptica), fueron extraídas de la historia clínica del paciente. Asimismo, se recogió si las crisis ocurrían durante el sueño, como posible factor relacionado.

Por otra parte, se evaluó la sobrecarga del cuidador mediante la Escala de Zarit, el cual es un cuestionario autoadministrado de 22 ítems puntuados en una escala tipo Likert de 5 puntos, que van desde: nunca (1), rara vez (2), algunas veces (3), bastantes veces (4), casi siempre (5). Se suma la puntuación obteniendo un resultado entre 22 y 110 puntos. Este resultado califica al cuidador en los siguientes subtipos: i/ausencia de sobrecarga ( $\leq 46$ ); ii/ sobrecarga ligera (47-55) y; iii/sobrecarga intensa ( $\geq 56$ ). En base a los datos obtenidos determinaremos si el cuidador tiene o no sobrecarga. Los ítems de la escala abordan

diversas áreas de la experiencia del cuidador, como el impacto emocional, la carga física, las relaciones sociales y la percepción de la calidad de vida (ver anexo IV) (24).

Finalmente, la propia escala SDSC permitió identificar patrones etiológicos del trastorno del sueño, clasificando a los pacientes según seis subtipos clínicos. Todas estas variables fueron analizadas estadísticamente en relación con la variable principal, utilizando pruebas bivariadas adecuadas al tipo y distribución de los datos.

### **3.4. Recogida de datos.**

#### *3.5.1 Procedimientos previos.*

- Información sobre el estudio

Para la realización de este estudio, el tutor clínico del servicio de Neurología del Hospital Vithas contactó con la Asociación Española de Familiares y Afectados por la Encefalopatía Epiléptica del Desarrollo en el gen *SLC6A1*, para informarles sobre el estudio y les envió las hojas de información al participante o cuidador junto con el correspondiente consentimiento informado. La asociación difundió estos documentos entre sus asociados quienes en caso de querer participar contactaron con el tutor clínico a través del correo electrónico (angel.aledo@vithas.es). Una vez recibido, el tutor clínico contactó con los pacientes para concertar una cita telefónica.

- Cita telefónica.

Durante la cita telefónica, el tutor clínico, les explicó el estudio a los potenciales participantes y, aquellos que quisieron participar, firmaron el consentimiento informado y se lo remitieron de nuevo vía correo electrónico. Una vez firmado se realizó una entrevista al paciente y/o cuidador (según el caso que aplique) y se les aclaró cualquier duda de los cuestionarios del estudio.

#### *3.5.2 Forma de recogida de datos.*

Para cada paciente se creó un cuaderno de recogida de datos con la historia clínica en el programa SAP del Hospital Universitario Vithas Arturo Soria, en donde se incluyeron los datos personales y toda la información clínica del paciente además de un código de asociación para el estudio, que les proporcionó el tutor clínico. Ya que a esta información solo pudo acceder él. Posteriormente, para cada uno de estos participantes, los datos fueron recogidos de forma pseudoanonimizada. Primero se creó una base de datos que incluía los datos personales y el código de asociación por paciente. Esta base fue

custodiada por el tutor clínico junto con los documentos que contienen datos personales como los consentimientos informados. Más tarde, se creó una segunda base que no contuvo ningún dato personal, pero si el resto de datos del estudio, asociados al código de cada paciente. Esta segunda base fue la empleada por la estudiante para realizar el TFG.

### **3.5. Análisis estadístico.**

Se realizaron dos tipos de análisis estadísticos.

#### *3.6.1 Descriptivo.*

Las variables cualitativas como la variable principal se describieron con frecuencias absolutas y relativas. Las variables cuantitativas se expresaron a través de la media y desviación estándar si presentan una distribución normal, o en caso contrario, a través de la mediana y rango intercuartílico. La normalidad se determinó con el Shapiro Wilk.

#### *3.6.2 Bivariado.*

Para estudiar la relación entre dos variables cualitativas como presentar o no trastornos del sueño y sexo, presentar o no sobrecarga del cuidador, tener crisis durante el sueño (si/no) y tener retraso del neurodesarrollo (si/no), se empleó el test de Chi-cuadrado o el test de Fisher.

Para estudiar la relación entre una variable cualitativa dicotómica como presentar o no trastorno del sueño y una cuantitativa como la edad, el IMC y la edad de inicio de las crisis, se empleó la prueba de t de Student si la variable cuantitativa sigue una distribución normal o en caso de no serlo, U de Mann-Whitney.

Si alguna de estas relaciones obtuvo un resultado estadísticamente significativo, se midió la fuerza de asociación, mediante una regresión logística binaria.

Para el análisis se empleó el programa Jamovi para MacOS versión 2.4.8. Se consideró un resultado estadísticamente significativo un valor de  $p < 0.05$ .

Para la representación gráfica de la puntuación media en cada subescala del cuestionario SDSC, se utilizó el módulo de análisis ANOVA de un factor en Jamovi. Aunque no se empleó esta técnica como prueba estadística inferencial en este apartado, su uso permitió obtener un gráfico descriptivo con medias e intervalos de confianza al 95%, facilitando así la visualización comparativa entre las distintas dimensiones del sueño evaluadas.

#### **4. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES**

El protocolo obtuvo el informe favorable (Ver anexo VIII) por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) del Hospital Universitario de Getafe. Hasta que no dispusimos de la aprobación por el comité no comenzó el estudio.

Al tratarse de un estudio prospectivo, a todos los potenciales participantes se les proporcionó información detallada sobre el estudio, la hoja de información y un consentimiento informado (ver anexo II). Sólo aquellos que firmaron el consentimiento fueron incluidos en el estudio.

Se solicitó la firma de un consentimiento informado tanto para el cuidador, el propio paciente, o por los tutores de este (en caso de ser menor de edad o de no estar capacitado).

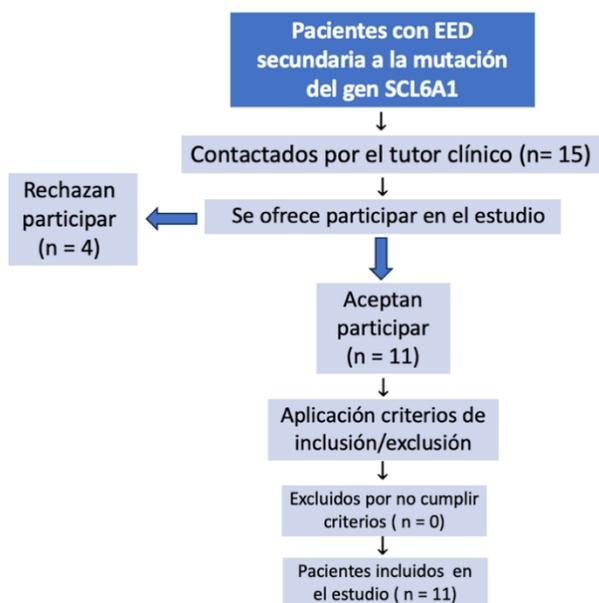
El proyecto se realizó respetando las normativas en materia de bioética según la declaración de Helsinki, el informe de Belmont. El convenio de Oviedo sobre los derechos humanos y la biomedicina y la ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica.

El proyecto se llevó a cabo conforme a la legislación de la UE sobre datos personales, en concreto la Ley orgánica 3/2018 de 5 de diciembre, de protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, el Real Decreto 1720/200, la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica (ver anexo I).

#### **5. RESULTADOS**

##### **5.1 Descripción de la Muestra.**

A continuación, se presenta el diagrama de flujo que describe de forma esquemática el proceso de reclutamiento, aceptación y selección de los participantes en el presente estudio (ver figura 1). Todos los pacientes fueron contactados a través de la Asociación Española de Familiares y Afectados por la Encefalopatía Epiléptica del Desarrollo relacionada con el gen *SLC6A1*. Tras el contacto inicial y la oferta de participación, once pacientes aceptaron participar y fueron incluidos en la muestra final tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión.



**Figura 1.** Diagrama de flujo del proceso de inclusión y exclusión de los pacientes en el estudio.

La muestra final estuvo compuesta por 11 pacientes diagnosticados de encefalopatía epiléptica del desarrollo (EED) secundaria a mutaciones en el gen *SLC6A1*. La mayoría eran mujeres (n = 8), lo que representa un 72,7% del total (ver tabla 1).

La edad media  $\pm$  DE fue de  $8,0 \pm 3,29$  años con edades comprendidas entre 4 y 15. El índice de masa corporal (IMC) medio  $\pm$  DE fue de  $18,3 \pm 2,03$  kg/m. La edad de inicio de la crisis tuvo una distribución no normal con una mediana y rango intercuartílico [RIC] de 2 [1] años. Del mismo modo, el trastorno del sueño medido a través de la puntuación total en la escala SDSC tuvo una mediana de 38 puntos [RIC = 15]. Por otro lado, la puntuación obtenida para la sobrecarga del cuidador medida por la escala de Zarit, mostró una media  $\pm$  DE que fue de  $64,3 \pm 16,3$  puntos (ver tabla 1).

En cuanto al tipo de crisis epiléptica, se observó una distribución heterogénea entre los pacientes. El 27,3% (n = 3) presentaba crisis focales, mientras que otro 27,3% (n = 3) fue clasificado dentro del grupo de crisis generalizadas tónico-clónicas. Por su parte, un 36,4% (n = 4) presentaba otras crisis generalizadas, incluyendo ausencias atípicas, mioclonías o crisis atónicas. Cabe destacar que un único paciente (9,1%) no refería crisis activas en el momento de la evaluación.

Respecto a la frecuencia de crisis epilépticas, el 18,2% de los pacientes refirió crisis epilépticas diarias. Asimismo, el 36,4% (n = 4) reportó crisis durante el sueño.

Es importante destacar que todos los pacientes incluidos presentaban algún grado de retraso en el desarrollo neurológico. Además, no se analizó la variable ‘tipo de medicación

antiepiléptica' debido a la gran heterogeneidad en las combinaciones de fármacos y al reducido número de pacientes en cada categoría, lo que impedía un análisis estadístico fiable.

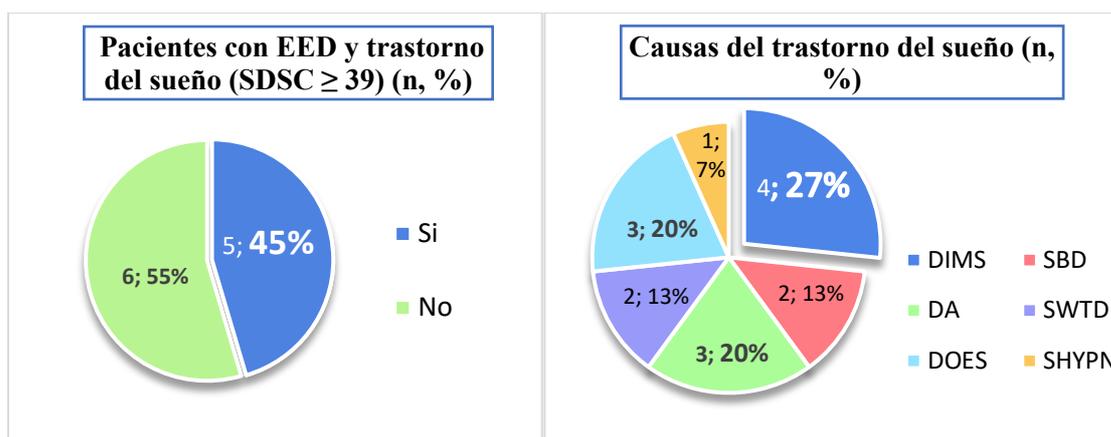
**Tabla 1.** Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes incluidos en el estudio (n = 11).

Variabales	N=11
<u>V. SOCIODEMOGRÁFICAS</u>	
<b>Edad (media ± DE)</b>	8,0 ± 3,29
<b>Género (n, %)</b>	
Femenino	8 (72,7%)
Masculino	3 (27,3%)
<u>V. CLÍNICAS</u>	
<b>IMC (media ± DE)</b>	18,3 ± 2,03
<b>Edad inicio de crisis (mediana, [RIC])</b>	2 [1,00]
<b>Tipo de crisis (n, %)</b>	
Focales	3 (27,3%)
Generalizadas tónico clónicas	3 (27,3%)
Otras generalizadas	4 (36,4%)
No tiene	1 (9,1%)
<b>Frecuencia de crisis (n, %)</b>	
Diaría	2 (18,2%)
<b>Crisis durante el sueño (n, %)</b>	
Sí	4 (36,4%)
<b>Retraso en el desarrollo (n, %)</b>	
Sí	11 (100%)

## 5.2 Proporción de pacientes con trastorno del sueño y sus causas.

El 45,5% de los pacientes (n = 5) presentó algún tipo de trastorno del sueño, definido como una puntuación igual o superior a 39 en la escala SDSC (ver figura 2A).

Además de la puntuación total del cuestionario SDSC, se realizó un análisis desglosado por subescalas con el objetivo de identificar los dominios del sueño más afectados en la muestra. Como mencionamos previamente, el SDSC evalúa seis subtipos clínicos de alteraciones del sueño. En la figura 2B se representa las subescalas con mayor puntuación media, de estas, la que mayor puntuación fue DIMS, lo que indica que este dominio es el más afectado en la muestra. En cambio, la puntuación correspondiente a SHYPN fue considerablemente inferior, lo que sugiere una menor relevancia clínica de este en la población estudiada.



**Figura 2.** Proporción de pacientes con trastorno del sueño (fig. 2A) y la puntuación media de las subescalas del SDSC en la muestra estudiada (fig. 2B) (DIMS (alteraciones en el inicio y mantenimiento del sueño), DA (trastornos del arousal/pesadillas), DOES (excesiva somnolencia), SBD (trastorno respiratorio del sueño), SWTD (trastornos en la transición sueño-vigilia), SHYPN (sudores nocturnos)).

### 5.3 Relación entre presencia o no de trastornos del sueño y las características clínicas.

En la tabla 2 podemos observar la relación entre las características clínicas de los pacientes evaluados y la presencia de trastornos del sueño.

No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre la presencia de trastorno del sueño y las variables clínicas tipo de crisis ( $p = 0,152$ ), frecuencia de crisis ( $p = 0,0887$ ) y crisis durante el sueño ( $p = 0,137$ ) (ver tabla 2).

En relación con las crisis durante el sueño, el 60,0% de los pacientes con trastorno del sueño las presentaba.

En el análisis de la asociación entre el tipo de crisis epiléptica y la presencia de trastornos del sueño, se observó que los pacientes con alteraciones del sueño presentaban mayoritariamente crisis de tipo generalizadas distintas de las tónico-clónicas (60%), seguidas de crisis focales (40%). En contraste, en el grupo sin trastorno del sueño predominaban las crisis tónico-clónicas generalizadas (50%) (ver tabla 2) y, en menor proporción, las focales (16,7%) y otras generalizadas (16,7%). Un único paciente sin trastorno del sueño no refería crisis en el momento de la evaluación (16,7%).

También se analizó la relación entre la presencia del trastorno del sueño y las variables clínicas edad, índice de masa corporal (IMC) y edad de inicio de las crisis. La edad media fue inferior en el grupo con trastorno del sueño (6,0 años) frente al grupo sin trastorno (9,67 años), con una diferencia que no alcanzó significación estadística ( $p = 0,060$ ). El IMC medio también fue más bajo en el grupo con trastorno (17,2 kg/m<sup>2</sup> frente a 19,2 kg/m<sup>2</sup>), con una tendencia a la significación ( $p = 0,099$ ). La edad de inicio de las crisis mostró una mediana ligeramente menor en el grupo con trastorno del sueño (1,0 años frente

a 2,0), sin diferencias estadísticamente relevantes ( $U = 12,0$ ;  $p = 0,622$ ) (ver tabla 2).

**Tabla 2.** Relación entre la presencia de trastornos del sueño y las características clínicas de los pacientes ( $n = 11$ ).

Variables clínicas	Presentan trastorno del sueño n= 5	No presentan trastorno del sueño n=6	P-valor*
<b>IMC (media <math>\pm</math> DE)</b>	17,2 $\pm$ 1,39	19,2 $\pm$ 2,11	0,099
<b>Edad inicio de crisis (mediana, RIC)</b>	1 [1]	2.00 [0,750]	0,622
<b>Tipo de crisis (n, %)</b>			
Focales	2 (40%)	1 (16,7%)	
Generalizadas tónico clónicas	0 (0%)	3 (50%)	
Otras generalizadas	3 (60%)	1 (16,7%)	0,152
No tiene	0 (0%)	1 (16,7%)	
<b>Frecuencia de crisis (n, %)</b>			
Diaria	1 (16,7%)	1 (20,00%)	0,0887
<b>Crisis durante el sueño (n, %)</b>			
Sí	3 (60%)	1(16,7%)	
No	2 (40%)	5 (83,3%)	0,137

\*P-valor de la prueba de Chi-cuadrado (tipo de crisis, frecuencia de crisis, crisis durante el sueño) o U de Mann-Whitney (edad de inicio de crisis) o T de Student (IMC) para detectar diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) entre los grupos con y sin trastorno del sueño.

#### 5.4 Nivel de sobrecarga del cuidador y relación con el trastorno de sueño.

El 81,8% ( $n = 9$ ) de los cuidadores presentó algún grado de sobrecarga emocional (ver figura 3A), y dentro de este grupo, todos los que presentaban sobrecarga fueron clasificados como de tipo intensa según la escala de Zarit (ver figura 3B).



**Figura 3.** Proporción de cuidadores con presencia o no de sobrecarga (fig. 3A) y el nivel de sobrecarga (fig. 3B), con un p-valor del test exacto de Fisher de  $p = 1,000$ .

La sobrecarga del cuidador ocurrió en el 80,0% de los casos de pacientes con trastorno del sueño. En el análisis de la relación entre la sobrecarga del cuidador y la presencia de trastornos del sueño, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $\chi^2 = 0,02$ ;  $p = 0,887$ ). La mayoría de los cuidadores con sobrecarga refirieron tanto presencia como ausencia de alteraciones del sueño en los niños a su cargo (Tabla 3).

**Tabla 3.** Relación entre el nivel de sobrecarga del cuidador y la presencia de trastornos del sueño en los pacientes.

	Con trastorno del sueño (n =5)	Sin trastorno del sueño (n=6)	P-valor*
<b>Nivel de sobrecarga del cuidador (n, %)</b>			
Ausente	1 (20%)	1(16,7%)	
Ligera	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0.887
Intensa	4 (80%)	5 (83,3%)	

\*P-valor de la prueba de Chi-cuadrado para comparar la distribución del nivel de sobrecarga del cuidador en función de la presencia de trastorno del sueño (p = 0,887).

## 6. DISCUSIÓN

### Respuesta al problema planteado

Los trastornos del neurodesarrollo asociados al *SLC6A1* son una de las causas de discapacidad intelectual y epilepsia más frecuentes. Sin embargo, su descripción clínica es incompleta y, en la actualidad, se encuentra en expansión (1–10,25–29). Un alto porcentaje de pacientes con *SLC6A1* sufren epilepsia y las crisis epilépticas más comunes son CMA y crisis de ausencia (2,4,5,9,17,30). La evidencia epidemiológica ha demostrado asociaciones entre el sueño y la epilepsia. Si el sueño afecta la fisiopatología de la epilepsia y el riesgo de crisis, como sugiere la evidencia correlativa, comprender estos efectos podría proporcionar información crucial sobre los mecanismos básicos que subyacen al desarrollo de la epilepsia y la generación dichas crisis epilépticas (31).

En el presente estudio, se analizó además de la presencia de trastornos del sueño entre pacientes EED secundaria a mutaciones en el gen *SLC6A1*, su relación con diversas variables clínicas y la sobrecarga del cuidador. Se observó una alta prevalencia de alteraciones del sueño, con puntuaciones significativamente elevadas en la escala SDSC lo que refuerza su relevancia clínica (23).

Contrariamente a la hipótesis inicial, el porcentaje de pacientes con trastorno del sueño en esta muestra (45,5%) fue inferior a lo observado en otras EED de origen genético (>80%) (32). Esta discrepancia puede estar relacionada con el tamaño muestral limitado, la aplicación estricta del punto de corte en la escala SDSC, o la heterogeneidad clínica individual de los pacientes evaluados.

### Resumen de los principales resultados

A pesar de que el porcentaje de pacientes con trastorno del sueño fue inferior, hemos

constatado la utilidad de la SDSC como instrumento para expandir el fenotipo clínico de la enfermedad, evidenciando una prevalencia no desdeñable de alteraciones del sueño en esta población. Estos resultados son coherentes con lo descrito en estudios previos sobre encefalopatías epilépticas refractarias, donde se reportan alteraciones significativas en la arquitectura del sueño y reducción del sueño REM (20,21).

Aunque se ha descrito que los trastornos del sueño son una manifestación común en pacientes con variantes patogénicas en el gen *SLC6A1*, no hay datos en la literatura que detallen el tipo de alteraciones del sueño. El análisis por subescalas del SDSC permitió detectar no solo la presencia de alteraciones del sueño, sino también el tipo predominante en esta población. Los resultados muestran que las puntuaciones más elevadas se concentraron en las subescalas DIMS, SWTD y DOES, lo que sugiere que las dificultades para conciliar y mantener el sueño, los fenómenos motores durante la transición sueño-vigilia y la somnolencia diurna excesiva constituyen las manifestaciones más frecuentes en estos pacientes. Estos hallazgos son clínicamente relevantes y se alinean con la fisiopatología asociada a la variante del gen *SLC6A1*, que afecta al sistema GABAérgico. Como se ha descrito en estudios previos, la disfunción de este sistema puede alterar la arquitectura del sueño y provocar fragmentación, despertares frecuentes y fatiga diurna. Aunque este análisis es exploratorio, refuerza el valor del SDSC no solo como herramienta de cribado, sino también como instrumento útil para orientar la intervención clínica en función del tipo de alteración predominante.

Por el contrario, la puntuación correspondiente a SHYPN fue considerablemente inferior. Aunque no encontramos una asociación estadísticamente significativa, si parece que los pacientes con trastornos del sueño muestran una tendencia a sufrir crisis nocturnas. Esto es un hallazgo relevante, puesto que, podría sugerir que el control de los trastornos del sueño podría mejorar el control de la epilepsia.

Aunque no se encontró una asociación significativa entre la edad, el IMC o la carga del cuidador con la presencia de trastornos del sueño, algunos estudios sugieren que estas variables podrían tener un efecto modulador indirecto, especialmente en entornos con mayor comorbilidad psiquiátrica o deterioro neurocognitivo. Además, diversos trabajos han destacado que la sobrecarga emocional del cuidador suele estar vinculada con la severidad de los síntomas del paciente y la fragmentación del sueño, aunque en nuestra muestra esta asociación no alcanzó significación estadística, posiblemente debido al reducido tamaño muestral.

La alta prevalencia de alteraciones del sueño observada podría explicarse por la afectación directa del sistema GABAérgico que conlleva la variante del gen *SLC6A1*, actuando sobre múltiples estructuras implicadas en la regulación del ciclo sueño-vigilia. La principal región promotora del sueño NREM es el núcleo preóptico ventrolateral (VLPO) en el hipotálamo anterior, que contiene los neurotransmisores inhibidores GABA y galanina, y el VLPO mantiene conexiones mutuamente inhibitorias con la mayoría de los núcleos mesopontinos relacionados con el despertar. Este proceso permite transiciones rápidas entre estos estados de consciencia. De forma análoga a la transición entre la vigilia y el sueño, la actividad inhibitoria mútua también promueve la transición entre las etapas de sueño NREM y REM. Las estructuras de la red del tronco encefálico pontino necesarias para activar el sueño REM (es decir, la llamada región "REM-on" o promotoras de REM) incluyen las neuronas glutamatérgicas excitatorias del núcleo subcerúleo y las neuronas colinérgicas de los núcleos tegmentales pedunculopontino y laterodorsal, que inhiben recíprocamente a las neuronas GABAérgicas ubicadas en la sustancia gris periacueductal ventrolateral y el tegmento pontino lateral adyacente (es decir, inhibición recíproca con las neuronas REM-off o inhibidoras del REM) que, en cambio, promueven el sueño NREM (33). La disfunción en este sistema puede afectar tanto a la arquitectura del sueño como a la duración y consolidación de sus fases y transiciones entre ellas.

Este estudio presenta varias limitaciones inherentes a su diseño y alcance. En primer lugar, se trata de un estudio unicéntrico y el tamaño muestral reducido limita la potencia estadística y la capacidad para detectar asociaciones sutiles. En segundo lugar, la ausencia de un grupo control impide establecer comparaciones con poblaciones sin variante en el gen *SLC6A1*. En tercer lugar, los datos referentes a los trastornos de sueño se recogieron mediante cuestionarios, pero no se llevaron a cabo consultas de sueño especializadas ni procedimientos diagnósticos como estudios polisomnográficos. En cuarto lugar, la variable de MAC no fue incluida en el análisis por su complejidad y heterogeneidad, lo que podría haber aportado información complementaria relevante. Por último, al tratarse de un diseño transversal, no es posible establecer relaciones de causalidad entre las variables estudiadas.

A pesar de las limitaciones, los hallazgos de este estudio sugieren que el uso de herramientas estandarizadas como el SDSC podría ser útil en la detección precoz de alteraciones del sueño entre pacientes con EED genéticas. Además, la actuación terapéutica sobre dichos trastornos podría contribuir al control de la epilepsia. Futuros

estudios deberían incorporar un mayor número de participantes, seguimiento longitudinal y el uso de pruebas objetivas como la polisomnografía para correlacionar los hallazgos clínicos con marcadores neurofisiológicos. Además, sería interesante analizar si el abordaje específico de los trastornos del sueño contribuye a mejorar no solo el bienestar del paciente, sino también la carga del cuidador, que constituye una dimensión clave en este tipo de enfermedades crónicas.

## **7. CONCLUSIONES**

El presente estudio piloto ha permitido determinar por primera vez en una muestra nacional que los trastornos del sueño son frecuentes entre los pacientes con EED secundaria a variantes patogénicas en el gen *SLC6A1*. Las dificultades para conciliar y mantener el sueño, los fenómenos motores durante la transición sueño-vigilia y la somnolencia diurna excesiva constituyeron las manifestaciones más frecuentes en estos pacientes. Estos hallazgos subrayan la importancia de considerar de forma activa los trastornos del sueño en el abordaje clínico de las encefalopatías epilépticas de base genética, especialmente en contextos con variantes que afectan al sistema GABAérgico, como *SLC6A1*. Asimismo, la aplicación de cuestionarios estandarizados como el SDSC podría facilitar la detección precoz de alteraciones del sueño y, potencialmente, mejorar el control clínico general del paciente y la calidad de vida del cuidador.

Futuros estudios con mayor tamaño muestral, metodología longitudinal y herramientas neurofisiológicas objetivas de evaluación del sueño son necesarios y podrían aportar mayor robustez a los resultados obtenidos y abrir nuevas líneas de intervención personalizadas en esta población altamente vulnerable.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Carvill GL, McMahon JM, Schneider A, Zemel M, Myers CT, Saykally J, et al. Mutations in the GABA Transporter SLC6A1 Cause Epilepsy with Myoclonic-Atonic Seizures. *Am J Hum Genet.* 7 de mayo de 2015;96(5):808-15.
2. Johannesen KM, Gardella E, Linnankivi T, Courage C, de Saint Martin A, Lehesjoki AE, et al. Defining the phenotypic spectrum of SLC6A1 mutations. *Epilepsia.* febrero de 2018;59(2):389-402.
3. Mattison KA, Butler KM, Inglis GAS, Dayan O, Boussidan H, Bhambhani V, et al. SLC6A1 variants identified in epilepsy patients reduce  $\gamma$ -aminobutyric acid transport. *Epilepsia.* septiembre de 2018;59(9):e135-41.
4. Goodspeed K, Pérez-Palma E, Iqbal S, Cooper D, Scimemi A, Johannesen KM, et al. Current knowledge of SLC6A1-related neurodevelopmental disorders. *Brain Commun.* 2020;2(2):fcaa170.
5. Kahen A, Kavus H, Geltzeiler A, Kentros C, Taylor C, Brooks E, et al. Neurodevelopmental phenotypes associated with pathogenic variants in SLC6A1. *J Med Genet.* junio de 2022;59(6):536-43.
6. Goodspeed K, Mosca LR, Weitzel NC, Horning K, Simon EW, Pfalzer AC, et al. A draft conceptual model of SLC6A1 neurodevelopmental disorder. *Front Neurosci.* 2022;16:1026065.
7. Stefanski A, Pérez-Palma E, Brünger T, Montanucci L, Gati C, Klöckner C, et al. SLC6A1 variant pathogenicity, molecular function and phenotype: a genetic and clinical analysis. *Brain J Neurol.* 1 de diciembre de 2023;146(12):5198-208.
8. Kassabian B, Fenger CD, Willems M, Aledo-Serrano A, Linnankivi T, McDonnell PP, et al. Intrafamilial variability in SLC6A1-related neurodevelopmental disorders. *Front Neurosci.* 2023;17:1219262.
9. Trivisano M, Butera A, Quintavalle C, De Dominicis A, Calabrese C, Cappelletti S, et al. Insights into cognitive and behavioral comorbidities of SLC6A1-related epilepsy: five new cases and literature review. *Front Neurosci.* 2023;17:1215684.
10. Baer S, Rebert M, Burger P, Mandel JL, Villeneuve N, Gibaud M, et al. Behavioral, neurodevelopmental profile, and epilepsy trajectory in two series of SLC6A1-NDD: A retrospective study with comprehensive assessment, and a participatory database study. *Eur J Paediatr Neurol EJPJ Off J Eur Paediatr Neurol Soc.* enero de 2025;54:121-9.
11. López-Rivera JA, Pérez-Palma E, Symonds J, Lindy AS, McKnight DA, Leu C, et al. A catalogue of new incidence estimates of monogenic neurodevelopmental disorders

- caused by de novo variants. *Brain J Neurol.* 1 de abril de 2020;143(4):1099-105.
12. Scimemi A. Structure, function, and plasticity of GABA transporters. *Front Cell Neurosci.* 2014;8:161.
  13. Benarroch E. What Is the Role of the «GABA Tone» in Normal and Pathological Conditions? *Neurology.* 27 de febrero de 2024;102(4):e209152.
  14. Cope DW, Hughes SW, Crunelli V. GABAA receptor-mediated tonic inhibition in thalamic neurons. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 14 de diciembre de 2005;25(50):11553-63.
  15. Dikow N, Maas B, Karch S, Granzow M, Janssen JWG, Jauch A, et al. 3p25.3 microdeletion of GABA transporters SLC6A1 and SLC6A11 results in intellectual disability, epilepsy and stereotypic behavior. *Am J Med Genet A.* diciembre de 2014;164A(12):3061-8.
  16. Cai K, Wang J, Eissman J, Wang J, Nwosu G, Shen W, et al. A missense mutation in SLC6A1 associated with Lennox-Gastaut syndrome impairs GABA transporter 1 protein trafficking and function. *Exp Neurol.* octubre de 2019;320:112973.
  17. Tang S, Addis L, Smith A, Topp SD, Pendziwiat M, Mei D, et al. Phenotypic and genetic spectrum of epilepsy with myoclonic atonic seizures. *Epilepsia.* mayo de 2020;61(5):995-1007.
  18. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* abril de 2017;58(4):512-21.
  19. Moldavan M, Cravetchi O, Allen CN. Diurnal properties of tonic and synaptic GABAA receptor-mediated currents in suprachiasmatic nucleus neurons. *J Neurophysiol.* 1 de agosto de 2021;126(2):637-52.
  20. Proost R, Lagae L, Van Paesschen W, Jansen K. Sleep in children with refractory epilepsy and epileptic encephalopathies: A systematic review of literature. *Eur J Paediatr Neurol EJPN Off J Eur Paediatr Neurol Soc.* mayo de 2022;38:53-61.
  21. Carotenuto M, Parisi P, Esposito M, Cortese S, Elia M. Sleep alterations in children with refractory epileptic encephalopathies: a polysomnographic study. *Epilepsy Behav EB.* junio de 2014;35:50-3.
  22. Dahshi H, Kalvakuntla S, Lee M, Goodspeed K. Beyond the Diagnosis: Evaluation of Quality-of-Life Measures and Family Functioning in SLC6A1-Related Neurodevelopmental Disorder. *Pediatr Neurol.* junio de 2024;155:160-6.
  23. Bruni O, Ottaviano S, Guidetti V, Romoli M, Innocenzi M, Cortesi F, et al. The Sleep

Disturbance Scale for Children (SDSC). Construction and validation of an instrument to evaluate sleep disturbances in childhood and adolescence. *J Sleep Res.* diciembre de 1996;5(4):251-61.

24. Breinbauer K H, Vásquez V H, Mayanz S S, Guerra C, Millán K T. [Original and abbreviated Zarit caregiver burden scales. Validation in Chile]. *Rev Med Chil.* mayo de 2009;137(5):657-65.

25. Fischer FP, Kasture AS, Hummel T, Sucic S. Molecular and Clinical Repercussions of GABA Transporter 1 Variants Gone Amiss: Links to Epilepsy and Developmental Spectrum Disorders. *Front Mol Biosci.* 2022;9:834498.

26. Bain JM, Snyder LG, Helbig KL, Cooper DD, Chung WK, Goodspeed K. Consistency of parent-report SLC6A1 data in Simons Searchlight with Provider-Based Publications. *J Neurodev Disord.* 28 de junio de 2022;14(1):40.

27. Lindquist BE, Voskobiynyk Y, Goodspeed K, Paz JT. Patient-derived SLC6A1 variant S295L results in an epileptic phenotype similar to haploinsufficient mice. *Epilepsia.* octubre de 2023;64(10):e214-21.

28. Li Z, Han C, Zhao H. Clinical and genetic analysis of epilepsy with myoclonic-atonic seizures caused by SLC6A1 gene variant. *Front Pediatr.* 2024;12:1492062.

29. Posar A, Visconti P. Mild Phenotype Associated with SLC6A1 Gene Mutation: A Case Report with Literature Review. *J Pediatr Neurosci.* 2019;14(2):100-2.

30. Verhoeven W, Zuijdarn J, Scheick A, van Nieuwenhuijsen F, Zwemer AS, Pfundt R, et al. Myoclonic-Atonic Epilepsy Caused by a Novel de Novo Heterozygous Missense Variant in the SLC6A1 Gene: Brief Discussion of the Literature and Detailed Case Description of a Severely Intellectually Disabled Adult Male Patient. *Int Med Case Rep J.* 2022;15:753-9.

31. Sheybani L, Frauscher B, Bernard C, Walker MC. Mechanistic insights into the interaction between epilepsy and sleep. *Nat Rev Neurol.* abril de 2025;21(4):177-92.

32. Furia F, Johannesen KM, Bonardi CM, Previtali R, Aledo-Serrano A, Mastrangelo M, et al. Sleep disturbances in SCN8A-related disorders. *Epilepsia Open.* diciembre de 2024;9(6):2186-97.

33. Moore JL, Carvalho DZ, St Louis EK, Bazil C. Sleep and Epilepsy: a Focused Review of Pathophysiology, Clinical Syndromes, Co-morbidities, and Therapy. *Neurother J Am Soc Exp Neurother.* enero de 2021;18(1):170-80.

## 9. ANEXOS

### ANEXO I. Hojas de Información al participante y Consentimiento Informado

#### HOJA DE INFORMACIÓN-PARTICIPANTE

TÍTULO DEL ESTUDIO	Proporción de pacientes con encefalopatía epiléptica secundaria a la mutación en el gen SLC6A1 con trastornos del sueño: estudio de la sobrecarga del cuidador
CÓDIGO DEL ESTUDIO	<i>EED-SLC6A1 (V2.0, 30 de julio)</i>
PROMOTOR	Dr. Ángel Aledo
INVESTIGADOR PRINCIPAL	Eva Fernández Fernández
CENTRO	Vithas Arturo Soria

#### INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle e invitarle a participar en un estudio de investigación observacional sobre la enfermedad que padece, la encefalopatía epiléptica y del desarrollo (EDD) secundaria a la mutación en el gen SLC6A1. El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) del Hospital Universitario de Getafe de acuerdo a la legislación vigente.

Nuestra intención es que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda decidir si acepta o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir.

Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

#### PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir NO participar. Si decide participar, puede cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su atención sanitaria.

#### DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO Y OBJETIVOS

Desde hace años se sabe que existe una interacción bidireccional entre la epilepsia y trastornos del sueño. Sin embargo, hasta la fecha no hay muchos estudios en particular, sobre la EDD y su relación con el sueño. El motivo de este estudio es aportar nueva información sobre esta relación. Inicialmente tiene como objetivo principal conocer la proporción de pacientes con EDD secundaria a variantes del gen SLC6A1 que presentan trastornos del sueño, y en segundo término, estudiar entre otros, como afectan estos trastornos a la sobrecarga del cuidador.

La información obtenida se empleará en la realización de un Trabajo de Fin de Grado de una estudiante de medicina y es promovido por su tutor clínico Dr. Ángel Aledo. El cual es miembro del servicio de neurología del hospital universitario Vithas Arturo Soria.

Se trata de un estudio observacional y ello significa que no se le realizará a usted ninguna intervención o prueba fuera de su práctica habitual. En este caso, además, usted no tendrá que acudir al hospital, únicamente si desea participar, atenderá una entrevista online. En dicha entrevista, deberá realizar unos cuestionarios relacionados con las conductas del sueño y se le preguntarán algunos datos clínicos como: IMC, edad de inicio de las crisis, tipo de crisis, frecuencia de crisis, medicación anticrisis.

En el mismo sentido, es importante recalcar que ni los investigadores, ni el centro recibirán compensación económica por las actividades extraordinarias derivadas de la realización del estudio. Informar del interés de realizar la investigación y la intención de publicar los datos (bases de datos, revistas científicas, etc.) garantizando la confidencialidad.

## ACTIVIDADES DEL ESTUDIO

El estudio se realizará entre octubre de 2024 y mayo de 2025. Dentro de este periodo el reclutamiento de participantes tendrá lugar entre octubre de 2024 y marzo de 2025. Si usted desea participar, deberá contactar vía correo electrónico con Ángel Aledo ([angel.aledo@vithas.es](mailto:angel.aledo@vithas.es)) para concertar una cita.

En dicho correo podrá enviar el consentimiento informado firmado o si tiene alguna duda resolverlas durante la cita online y firmarlo durante la misma. Una vez que usted haya firmado el Consentimiento se le hará una entrevista online sobre temas clínicos y se le pedirá que complete un cuestionario (en el que se le acompañará por si tiene alguna duda)

## RIESGOS Y MOLESTIAS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN

La participación en el estudio no le supondrá ningún riesgo adicional por el hecho de participar ni más molestias, salvo la de atender la entrevista online descrita en el punto anterior.

## POSIBLES BENEFICIOS

La Participación en el estudio no le supondrá ningún beneficio personal, pero debe saber que ayudará a aportar nueva información para la enfermedad que padece.

## PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES

Tanto el promotor/investigador como el centro, se asegurarán de que se cumplan los principios contemplados en la normativa de protección de datos, tanto nacional como europea. Durante la recogida de los datos se llevará a cabo un proceso de seudonimización, según el cual se construirán dos bases de datos. Una de las bases contendrá sus datos personales asociados a un código por paciente. Esta base y su consentimiento informado, será custodiado Ángel Aledo. La segunda base, no contendrá ningún dato personal, incluyendo únicamente el código y los datos clínicos o de los estudios del sueño. Para obtener más información sobre la confidencialidad y la protección de datos de carácter personal, consulte el Apéndice 1.

## CONTACTO EN CASO DE DUDAS

En caso de necesitar cualquier información o por cualquier otro motivo no dude en contactar con el investigador principal del estudio, Dr. Ángel Aledo ([angel.aledo@vithas.es](mailto:angel.aledo@vithas.es)). Así mismo, en caso de dudas respecto a sus derechos debe dirigirse al Servicio de Atención

al Paciente del Hospital o centro.

### **HOJA DE CI – PARTICIPANTE**

<b>Título del estudio</b>	<i>PROPORCIÓN DE PACIENTES CON ENCEFALOPATÍA EPILÉPTICA SECUNDARIA A LA MUTACIÓN EN EL GEN SLC6A1, CON TRASTORNOS DEL SUEÑO: ESTUDIO DE LA SOBRECARGA DEL CUIDADOR</i>
<b>Código de protocolo</b>	<i>EED-SLC6A1 (V2.0, 30 de julio)</i>
<b>PROMOTOR</b>	Dr. Ángel Aledo
<b>INVESTIGADOR PRINCIPAL</b>	Eva Fernández Fernández
<b>CENTRO</b>	Vithas Arturo Soria

Yo, <<nombre y apellidos del participante y, en caso de ser menor de edad, nombre y apellidos del padre o madre, tutor o responsable legal>>

- He leído la hoja de información que se me ha entregado sobre el estudio.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con los investigadores; Dr. Ángel Aledo.
- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio:
  - Cuando quiera.
  - Sin tener que dar explicaciones.
  - Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Recibiré una copia firmada y fechada de este documento de consentimiento informado.

Firmar lo que aplique:

Participante mayor de edad y capacitado en todas sus funciones:

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del participante  
Fecha: —/—/—  
(Nombre, firma y fecha)

Firma del investigador  
Fecha: —/—/—

Cuando se obtenga el CI en menores de edad o personas con capacidad modificada para dar su CI:

En el supuesto de que autorizase solo uno de los progenitores, el progenitor que autoriza habrá de declarar una de las siguientes:

Confirmando con la presente que el otro progenitor no se opone a la participación de nuestro hijo/a en el estudio.

El firmante es el único tutor legal.

Firma del representante legal,  
familiar o persona vinculada de hecho  
Fecha: —/—/—  
(Nombre, firma y fecha)

Firma del investigador  
Fecha: —/—/—

## **Apéndice 1 al consentimiento informado. PROTECCION DE DATOS DE CARÁCTER PERSONAL RELATIVO AL DOCUMENTO HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CI DEL ESTUDIO**

¿Quién es responsable?

Tanto el Centro como el Investigador principal son responsables.

El centro es el responsable de todos los datos que figuren en la historia y que puedan identificarle y el investigador principal de los que se recogen en este estudio de forma codificada (seudonimizada).

La función del responsable del tratamiento de datos es asegurarse de que su información se utilice correctamente, en particular aplicando las medidas técnicas y organizativas apropiadas para garantizar que los datos se tratan de acuerdo con la normativa de aplicación. El investigador principal y el centro cumplirán la normativa de protección de datos:

-EL Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 (RGPD) relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos.

- La Ley Orgánica 3/2018 de 5 de diciembre, de Protección de datos Personales y garantía de derechos digitales (LOPDPGDD) y cualquier otra norma de desarrollo.

¿Qué ocurre con la confidencialidad?

En todo momento, se mantendrá la confidencialidad de sus datos. Durante su participación en el estudio se le identificará mediante un código, omitiendo cualquier dato que pudiera identificarle. La lista que relaciona el código de identificación con los datos que le identifican (nombre, apellido, número de historia clínica, etc.) se guardan de manera confidencial en su centro sanitario. La persona que se hará responsable de la custodia de los listados que vinculan la codificación con la identidad de los pacientes será el investigador principal el Dr. Ángel Aledo. El acceso a su información personal identificada quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias, al Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) y personal autorizado, cuando lo precisen para comprobar los datos, procedimientos del estudio, y el cumplimiento de normas de buena práctica clínica; pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos. Su identidad podría ser revelada en casos excepcionales, como situaciones de urgencia médica para su salud o requerimiento legal. El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los participantes se ajustarán a lo dispuesto en la normativa aplicable.

¿Durante cuánto tiempo se guardarán sus datos?

Toda la información que le solicitemos es necesaria para poder participar en este estudio y es obligatorio proporcionarla para poder garantizar el correcto desarrollo del mismo.

El Centro, el investigador y el Investigador/coordinador están obligados a conservar los datos recogidos para el estudio según los plazos legales establecidos en la normativa. El Investigador/coordinador y el investigador durante al menos 5 años tras la finalización del estudio (según normativa de ensayos clínicos) y el centro durante el tiempo necesario para

proporcionarle una adecuada asistencia (según normativa que regula la historia clínica).

¿Qué derechos tengo?

Con respecto a sus datos, tiene los siguientes derechos que podrá ejercer ante el investigador principal y/o centro:

- Puede preguntar en cualquier momento qué datos se están guardando (derecho de acceso), quién los usa y con qué fin; puede solicitar una copia de sus datos personales para su propio uso.
- Puede solicitar recibir una copia de los datos personales proporcionados por usted para transmitirlos a otras personas (portabilidad).
- Puede corregir los datos personales proporcionados por usted y limitar el uso de datos que sean incorrectos (derecho de rectificación y supresión).
- Puede oponerse al uso de sus datos personales o restringirlo (derecho de oposición).

En relación a los derechos sobre sus datos personales, le recordamos que existen algunas limitaciones con objeto de garantizar la validez de la investigación y cumplir con los deberes legales del Investigador.

Si decide dejar de participar en el ensayo o retirar su consentimiento sobre el tratamiento de sus datos no se podrán eliminar aquellos datos recogidos hasta ese momento. Debe saber que si decide retirar el consentimiento sobre el tratamiento de sus datos podría determinar su cese en la participación en el ensayo.

Para proteger sus derechos, utilizaremos la menor cantidad posible de información. Asimismo, le informamos de su derecho a presentar una reclamación ante la Agencia de Protección de Datos ante cualquier actuación del Investigador/coordinador o del Centro que considere que vulnera sus derechos en materia de protección de datos.

¿Con quién contacto?

Puede contactar con los investigadores principales quienes derivarán las dudas al delegado de protección de datos (DPD) del Centro o institución: Dr. Ángel Aledo (aaledo@synaptia.org).

¿Existe alguna compensación económica?

No. El presente estudio no está subvencionado total ni parcialmente por ninguna entidad pública o privada. Los investigadores que participan en el estudio no se beneficiarán de ningún tipo de contraprestación económica ni honorarios. En el mismo sentido, no está prevista la compensación económica en favor de los participantes.

## ANEXO II. Hojas de Información al cuidador y Consentimiento Informado

### HOJA DE INFORMACIÓN-CUIDADOR

TÍTULO DEL ESTUDIO	Proporción de pacientes con encefalopatía epiléptica secundaria a la mutación en el gen SLC6A1 con trastornos del sueño: estudio de la sobrecarga del cuidador
CÓDIGO DEL ESTUDIO	<i>EED-SLC6A1 (V2.0, 30 de julio)</i>
PROMOTOR	Dr. Ángel Aledo
INVESTIGADOR PRINCIPAL	Eva Fernández Fernández
CENTRO	Vithas Arturo Soria

#### INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted como cuidador de un paciente con encefalopatía epiléptica y del desarrollo (EDD) secundaria a la mutación en el gen SLC6A, para informarle e invitarle a participar en un estudio de investigación observacional sobre dicha enfermedad. El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) del Hospital Universitario de Getafe de acuerdo a la legislación vigente.

Nuestra intención es que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda decidir si acepta o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir.

Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

#### PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir NO participar. Si decide participar, puede cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su atención sanitaria.

#### DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO Y OBJETIVOS

Desde hace años se sabe que existe una interacción bidireccional entre la epilepsia y trastornos del sueño. Sin embargo, hasta la fecha no hay muchos estudios en particular, sobre la EDD y su relación con el sueño. El motivo de este estudio es aportar nueva información sobre esta relación. Inicialmente tiene como objetivo principal conocer la proporción de pacientes con EDD secundaria a variantes patogénicas del gen SLC6A1 que presentan trastornos del sueño, y en segundo término, estudiar entre otros, como afectan estos trastornos a la sobrecarga del cuidador.

La información obtenida se empleará en la realización de un Trabajo de Fin de Grado de una estudiante de medicina y es promovido por su tutor clínico Dr. Ángel Aledo. El cual es miembro del servicio de neurología del hospital universitario Vithas Arturo Soria.

Se trata de un estudio observacional y ello significa que no se le realizará a usted ninguna intervención o prueba fuera de su práctica habitual. En este caso, además, usted no tendrá que acudir al hospital, únicamente si desea participar, atenderá una entrevista online. En dicha entrevista, deberá realizar unos cuestionarios relacionados el nivel de sobrecarga que tiene como cuidador.

En el mismo sentido, es importante recalcar que ni los investigadores, ni el centro recibirán compensación económica por las actividades extraordinarias derivadas de la realización del estudio. Informar del interés de realizar la investigación y la intención de publicar los datos (bases de datos, revistas científicas, etc.) garantizando la confidencialidad.

## ACTIVIDADES DEL ESTUDIO

El estudio se realizará entre octubre de 2024 y mayo de 2025. Dentro de este periodo el reclutamiento de participantes tendrá lugar entre octubre de 2024 y marzo de 2025. Si usted desea participar, deberá contactar vía correo electrónico con el Dr. Ángel Aledo ([angel.aledo@vithas.es](mailto:angel.aledo@vithas.es)). para concertar una cita.

En dicho correo podrá enviar el consentimiento informado firmado o si tiene alguna duda resolverlas durante la cita online y firmarlo durante la misma. Una vez que usted haya firmado el Consentimiento se le hará una entrevista online sobre temas clínicos y se le pedirá que complete un cuestionario (en el que se le acompañará por si tiene alguna duda).

## RIESGOS Y MOLESTIAS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN

La participación en el estudio no le supondrá ningún riesgo adicional por el hecho de participar ni más molestias, salvo la de atender la entrevista online descrita en el punto anterior.

## POSIBLES BENEFICIOS

La Participación en el estudio no le supondrá ningún beneficio personal, pero debe saber que ayudará a aportar nueva información para este documento objeto de estudio.

## PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES

Tanto el promotor/investigador como el centro, se asegurarán de que se cumplan los principios contemplados en la normativa de protección de datos, tanto nacional como europea. Durante la recogida de los datos se llevará a cabo un proceso de seudonimización, según el cual se construirán dos bases de datos. Una de las bases contendrá sus datos personales asociados a un código por cuidador. Esta base y su consentimiento informado, será custodiado por Ángel Aledo. La segunda base, no contendrá ningún dato personal, incluyendo únicamente el código y los datos de los cuestionarios sobre la sobrecarga. Para obtener más información sobre la confidencialidad y la protección de datos de carácter personal, consulte el Apéndice 1.

## CONTACTO EN CASO DE DUDAS

En caso de necesitar cualquier información o por cualquier otro motivo no dude en contactar el investigador principal, el Dr. Ángel Aledo ([angel.aledo@vithas.es](mailto:angel.aledo@vithas.es)). Así mismo, en caso de dudas respecto a sus derechos debe dirigirse al Servicio de Atención al Paciente del Hospital o centro.

## HOJA DE CI – CUIDADOR

<b>Título del estudio</b>	<i>PROPORCIÓN DE PACIENTES CON ENCEFALOPATÍA EPILÉPTICA SECUNDARIA A LA MUTACIÓN EN EL GEN SLC6A1, CON TRASTORNOS DEL SUEÑO: ESTUDIO DE LA SOBRECARGA DEL CUIDADOR</i>
<b>Código de protocolo</b>	<i>EED-SLC6A1 (V2.0, 30 de julio)</i>

Yo, <<nombre y apellidos del participante>>, cuidador de <<nombre y apellidos del paciente>>.

- He leído la hoja de información que se me ha entregado sobre el estudio.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con el investigador; Dr. Ángel Aledo.
- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio:
  - Cuando quiera.
  - Sin tener que dar explicaciones.
  - Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Recibiré una copia firmada y fechada de este documento de consentimiento informado.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del participante  
Fecha: —/—/—  
(nombre, firma y fecha)

Firma del investigador  
Fecha: —/—/—

## **Apéndice 1 al consentimiento informado. PROTECCION DE DATOS DE CARÁCTER PERSONAL RELATIVO AL DOCUMENTO HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CI DEL ESTUDIO**

¿Quién es responsable?

Tanto el Centro como el Investigador principal son responsables.

El centro es el responsable de todos los datos que figuren en la historia y que puedan identificarle y el investigador principal de los que se recogen en este estudio de forma codificada (seudonimizada).

La función del responsable del tratamiento de datos es asegurarse de que su información se utilice correctamente, en particular aplicando las medidas técnicas y organizativas apropiadas para garantizar que los datos se tratan de acuerdo con la normativa de aplicación.

El investigador principal y el centro cumplirán la normativa de protección de datos:

-EL Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 (RGPD) relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos.

- La Ley Orgánica 3/2018 de 5 de diciembre, de Protección de datos Personales y garantía de derechos digitales (LOPDPGDD) y cualquier otra norma de desarrollo.

¿Qué ocurre con la confidencialidad?

En todo momento, se mantendrá la confidencialidad de sus datos. Durante su participación en el estudio se le identificará mediante un código, omitiendo cualquier dato que pudiera identificarle. La lista que relaciona el código de identificación con los datos que le identifican (nombre, apellido, número de historia clínica, etc.) se guardan de manera confidencial en su centro sanitario. La persona que se hará responsable de la custodia de los listados que vinculan la codificación con la identidad de los pacientes y cuidadores será el investigador principal, el Dr. Ángel Aledo. El acceso a su información personal identificada quedará restringido al médico del estudio

/colaboradores, autoridades sanitarias, al Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) y personal autorizado, cuando lo precisen para comprobar los datos, procedimientos del estudio, y el cumplimiento de normas de buena práctica clínica; pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos. Su identidad podría ser revelada en casos excepcionales, como situaciones de urgencia médica para su salud o requerimiento legal. El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los participantes se ajustarán a lo dispuesto en la normativa aplicable.

¿Durante cuánto tiempo se guardarán sus datos?

Toda la información que le solicitemos es necesaria para poder participar en este estudio y es obligatorio proporcionarla para poder garantizar el correcto desarrollo del mismo.

El Centro, el investigador y el Investigador/coordinador están obligados a conservar los datos recogidos para el estudio según los plazos legales establecidos en la normativa. El Investigador/coordinador y el investigador durante al menos 5 años tras la finalización del estudio (según normativa de ensayos clínicos) y el centro durante el tiempo necesario para

proporcionarle una adecuada asistencia (según normativa que regula la historia clínica).

¿Qué derechos tengo?

Con respecto a sus datos, tiene los siguientes derechos que podrá ejercer ante el investigador principal y/o centro:

- Puede preguntar en cualquier momento qué datos se están guardando (derecho de acceso), quién los usa y con qué fin; puede solicitar una copia de sus datos personales para su propio uso.
- Puede solicitar recibir una copia de los datos personales proporcionados por usted para transmitirlos a otras personas (portabilidad).
- Puede corregir los datos personales proporcionados por usted y limitar el uso de datos que sean incorrectos (derecho de rectificación y supresión).
- Puede oponerse al uso de sus datos personales o restringirlo (derecho de oposición).

En relación a los derechos sobre sus datos personales, le recordamos que existen algunas limitaciones con objeto de garantizar la validez de la investigación y cumplir con los deberes legales del Investigador.

Si decide dejar de participar en el ensayo o retirar su consentimiento sobre el tratamiento de sus datos no se podrán eliminar aquellos datos recogidos hasta ese momento. Debe saber que si decide retirar el consentimiento sobre el tratamiento de sus datos podría determinar su cese en la participación en el ensayo.

Para proteger sus derechos, utilizaremos la menor cantidad posible de información. Asimismo, le informamos de su derecho a presentar una reclamación ante la Agencia de Protección de Datos ante cualquier actuación del Investigador/coordinador o del Centro que considere que vulnera sus derechos en materia de protección de datos.

¿Con quién contacto?

Puede contactar con los investigadores principales quienes derivarán las dudas al delegado de protección de datos (DPD) del Centro o institución: Dr. Ángel Aledo ([angel.aledo@vithas.es](mailto:angel.aledo@vithas.es)).

¿Existe alguna compensación económica?

No. El presente estudio no está subvencionado total ni parcialmente por ninguna entidad pública o privada. Los investigadores que participan en el estudio no se beneficiarán de ningún tipo de contraprestación económica ni honorarios. En el mismo sentido, no está prevista la compensación económica en favor de los participantes.



## ANEXO IV. Escala de Sobrecarga del cuidador de Zarit

### 22. ESCALA DE SOBRECARGA DEL CUIDADOR DE ZARIT

Fuente: Breinbauer, H; Vásquez, H; Mayanz, S; Guerra, C; Teresa Millán, «Validación en Chile de la Escala de Sobrecarga del Cuidador de Zarit en sus versiones original y abreviada» Rev Med Chile; 137; 657-665, 2009.

El Objetivo de la Escala Zarit es medir la sobrecarga del cuidador evaluando dimensiones como calidad de vida, capacidad de autocuidado, red de apoyo social y competencias para afrontar problemas conductuales y clínicos del paciente cuidado. Las preguntas de la escala sin tipo Likert de 5 opciones:

Nunca	1
Rara vez	2
Algunas veces	3
Bastantes veces	4
Casi siempre	5

#### Aplicación

Esta escala puede ser autoaplicada o aplicada por el profesional que realiza el control del salud.

#### Interpretación

Cada respuesta obtiene una puntuación de 1 a 5. Luego se suma el puntaje obteniendo un resultado entre 22 y 110 puntos. Este resultado clasifica al cuidador en:

Ausencia de sobrecarga	≤46
Sobrecarga ligera	47-55
Sobrecarga intensa	≥56

- El estado de sobrecarga ligera se reconoce como un riesgo para generar sobrecarga intensa.
- El estado de sobrecarga intensa se asocia a mayor morbimortalidad del cuidador, por lo cual se debe indicar.
- La ausencia de sobrecarga, requiere monitoreo, sobre todo ante aumento de los requerimientos de cuidado

	Pregunta	Nunca	Rara vez	Alguna veces	Bastantes veces	Casi siempre
1	¿Piensa que su familiar solicita más ayuda de la que realmente necesita?					
2	¿Piensa que debido al tiempo que dedica a su familiar ya no dispone de tiempo suficiente para usted?					
3	¿Se siente agobiado por intentar compatibilizar el cuidado de su familiar con otras responsabilidades (trabajo, familia)?					
4	¿Se siente vergüenza por la conducta de su familiar?					
5	¿Se siente enfadado cuando está cerca de su familiar?					
6	¿Cree que la situación actual afecta negativamente la relación que Ud tiene con otros miembros de su familia?					
7	¿Tiene miedo por el futuro de su familiar?					
8	¿Piensa que su familiar depende de usted?					
9	¿Piensa que su salud ha empeorado debido a tener que cuidar a su familiar?					
10	¿Se siente tenso cuanto está cerca de su familiar?					
11	¿Piensa que no tiene tanta intimidad como le gustaría debido a tener que cuidar a su familiar?					
12	¿Siente que su vida social se ha visto afectada negativamente por tener que cuidar a su familiar?					
13	¿Se siente incómodo por distanciarse de sus amistades debido a tener que cuidar de su familiar?					
14	¿Piensa que su familiar le considera a usted la única persona que le puede cuidar?					
15	¿Piensa que no tiene suficientes ingresos económicos para los gastos de cuidar a su familiar, además de sus otros gastos?					
16	¿Piensa que no será capaz de cuidar a su familiar por mucho más tiempo?					
17	¿Siente que ha perdido el control de su vida desde que comenzó la enfermedad de su familiar?					
18	¿Desearía poder dejar el cuidado de su familiar a otra persona?					
19	¿Se siente indeciso sobre qué hacer con su familiar?					
20	¿Piensa que debería hacer más por su familiar?					
21	¿Piensa que podría cuidar mejor a su familiar?					
22	Globalmente ¿Qué grado de "carga" experimenta por el hecho de cuidar a su familiar?					

## ANEXO V. MEDICACIÓN ANTICRISIS

<b>FAE</b>	<b>Siglas</b>
Brivarecetam	BRV
Cannabidiol	CBD
Carbamacepina	CBZ
Clobazam	CLB
Clonazepam	CNZ
Eslicarbazepina	ESL
Estiripentol	STP
Etosuximida	ESM
Fenitoína	PHT
Fenobarbital	PB
Lacosamida	LCM
Lamotrigina	LTG
Levetiracetam	LEV
Oxcarbacepina	OXC
Perampanel	PER
Rufinamida	RFM
Sultiame <sup>a</sup>	STM
Topiramato	TPM
Valproato	VPA
Vigabatrina	VGB
Zonisamida	ZNS

## ANEXO VI. TABLA VARIABLES

V. PRINCIPAL	TIPO DE VARIABLE	UNIDADES	ACLARACIONES
Trastorno del sueño	Cualitativa, Nominal, Dicotómica	Presente/Ausente	Se determinará con la Escala SDSC *
V. SECUNDARIAS	TIPO DE VARIABLE	UNIDADES	ACLARACIONES
Sociodemográficas			
Edad	Cuantitativa, Discreta	0-39 años cumplidos	
Sexo	Cualitativa, Nominal, Dicotómica	Hombre / Mujer	
Clínicas			
IMC	Cuantitativa, Continua	15-50	
Edad de inicio de crisis	Cuantitativa, Discreta	0-39 años	
Tipo de crisis	Cualitativa, Nominal, Politómica	Focales/generalizadas tónico clónicas/ otras generalizadas	
Frecuencia de crisis	Cualitativa, Nominal, Politómica	Diaria/Semanal/Mensual	
Medicación anticrisis	Cualitativa, Nominal, Politómica	BRV, CBD, CBZ, CLB, CNZ,ESL, STP, ESM, PTH, PB, LCM, LTG, LEV, OXC, PER, RFM, STM, TPM, VPA, VGB, ZNS	Ver anexo VI

Crisis durante el sueño	Cualitativa, Nominal, Dicotómica	Si/no	
Retraso del neurodesarrollo	Cualitativa, Nominal, Dicotómica	Si/No	
Etiología del trastorno del sueño		Alt. inicio y mantenimiento del sueño / trastorno respiratorio/ Arousal(pesadillas)/ Trastorno en la transición sueño-vigilia/ excesiva somnolencia/ sudores nocturnos	Escala SDSC
<b>V. RELACIONADAS CON EL CUIDADOR</b>	<b>TIPO DE VARIABLE</b>	<b>UNIDADES</b>	<b>ACLARACIONES</b>
Sobrecarga del cuidador	Cualitativa, Nominal, Dicotómica	Presente/Ausente	Escala Zarit***
Nivel de sobrecarga	Cualitativa, Nominal, Politómica	Ausente/Ligera/Intensa	Escala Zarit***

## ANEXO VII. INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA

### INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS (CEIm) DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GETAFE

D. Óscar Peñuelas Rodríguez, Presidente del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Hospital Universitario de Getafe

#### CERTIFICA:

Que este Comité en su reunión del día jueves, 05 de septiembre de 2024 (A07/24) ha evaluado la documentación presentada por Dña. Eva Fernández Fernández, correspondiente al Trabajo fin de Grado titulado: **“Proporción de pacientes con encefalopatía epiléptica secundaria a la mutación en el gen SLC6A1 con trastornos del sueño: estudio de la sobrecarga del cuidador”**.

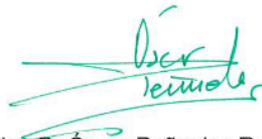
- **Protocolo:** *Versión 2.0, 31/07/2024*

y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del Protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfieren con el respeto de los postulados éticos.

Por ello, este Comité emite **Informe Favorable** sobre la realización de dicho Trabajo fin de Grado a, Dña. Eva Fernández Fernández, alumna del Grado Medicina de la Universidad Europea de Madrid, como Investigadora principal y cuyos tutores son el Dr. Ricardo Morcos Rodríguez y el Dr. Ángel Aledo-Serrano, del Hospital Vithas Arturo Soria.

Lo que firmo en Getafe, a 05 de septiembre 2024.



Fdo.: D. Óscar Peñuelas Rodríguez  
Presidente del CEIm  
Hospital Universitario de Getafe

**D. Óscar Peñuelas Rodríguez**, Presidente del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Hospital Universitario de Getafe.

**HACE CONSTAR QUE:**

Que la composición del CEIm, en la reunión en la que ha sido evaluado el Trabajo fin de Grado titulado: **“Proporción de pacientes con encefalopatía epiléptica secundaria a la mutación en el gen SLC6A1 con trastornos del sueño: estudio de la sobrecarga del cuidador”**.  
*Versión 2.0, 31/07/2024*

Es la siguiente:

Presidente	D. Óscar Peñuelas Rodríguez
Vicepresidenta	Dña. M <sup>a</sup> Teresa Ramírez López
Secretaria Técnica	Dña. Isabel Sánchez Muñoz
Vocales	Dña. Rocío Álvarez Nido Dña. Mercedes M. Cavanagh Dña. Marina Carbonero García Dña. Ana Isabel Castillo Varón Dña. Patricia Cuenca Gómez Dña. Irene Cuadrado Pérez Dña. M <sup>a</sup> Concepción García Escudero Dña. Marta González Bocanegra Dña. Olga Laosa Zafra Dña. Teresa Molina García D. Alfonso Monereo Alonso Dña. Rocío Queipo Matas D. Javier Sánchez-Rubio Ferrández Dña. Ana Rosa Solórzano Martín