



Acceso público del HHS

Manuscrito del autor

Comportamiento de la epilepsia. Manuscrito del autor; disponible en PMC 2018 Mayo 01.

Publicado en su forma final editada como:

Comportamiento de la epilepsia. 2017 mayo; 70 (Parte A): 245–252. doi:10.1016/j.yebeh.2017.02.007.

Influencia de las convulsiones en el desarrollo temprano en pacientes con tuberculosis

Complejo de esclerosis

Jamie K Capala, Beatrice Bernardino-Custab, Paul S. Horna, Donna Murray, i, Byarsa, Nicole M. Bingc, Anna Weber
Bridget Kentc, Deborah A. Pearsonh, Mustafa Sahind, Darcy A.

Kruegera, Sarah O'Kelleyg, Rosleen Mansourh, Marian E. Williams, Ellen M. Hansone,
Jurriaan Petersd, Monisha Goyalg, Amy Walshd, Stephanie Brunsa, Rajna Philip-Dhimad, Terry Mitchell, Gary Cutterg,
Hope Northruph, Joyce Y. Wuf, y Martina Bebing ON
EN NOMBRE DEL GRUPO DE ESTUDIO TACERN

aDepartamento de Neurología MLC 2015, Centro Médico del Hospital Infantil de Cincinnati, 3333 Burnet
Avenida, Cincinnati, OH, 45229, EE. UU.

bSección de Neuropediatría, Hospital Infantil Universitario Nino Jesus, Madrid, Spain

cDepartamento de Pediatría del Desarrollo y del Comportamiento, Hospital Infantil de Cincinnati
Centro, 3430 Burnet Avenue, Cincinnati, OH, 45229, EE. UU.

Departamento de Neurología, Hospital Infantil de Boston, 300 Longwood Avenue, Boston, MA,
02115, Estados Unidos

División de Medicina del Desarrollo, Hospital Infantil de Boston y Facultad de Medicina de Harvard,
Boston, MA, 300 Longwood Avenue, 02115, EE. UU.

División de Neurología Pediátrica, Hospital Infantil Mattel UCLA, Facultad de Medicina David Geffen
Medicine, University of California Los Angeles, 10833 Le Conte Ave, Los Angeles, CA 90095,
ciervo

Autor correspondiente: Jamie K Capal, Departamento de Neurología, Centro Médico del Hospital Infantil de Cincinnati, MLC 2015, 3333 Burnet
Avenue, Cincinnati, OH 45229. Teléfono: 513-636-4222. Fax: 513-636-1888. Jamie.capal@cchmc.org.

DIVULGACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES

JYW es miembro del consejo asesor profesional de la Tuberous Sclerosis Alliance; ha recibido honorarios y es miembro del consejo asesor
científico y de la oficina de oradores de Novartis Pharmaceuticals Inc. y Lundbeck; y ha recibido apoyo para investigación de la Tuberous Sclerosis
Alliance, Novartis Pharmaceuticals Inc., Today's and Tomorrow's Children Fund, el Departamento de Defensa/Programa de Investigación
Médica Dirigido por el Congreso y el NIH (U01NS082320, P20NS080199, R01NS082649, U54NS092090 y U01NS092595).

MS cuenta con el apoyo del Consorcio de Sinaptopatías del Desarrollo (U54 NS092090), que forma parte de la Red de Investigación Clínica de
Enfermedades Raras (RDCRN) del NCATS. Su laboratorio recibe financiación para investigación de Roche y Pfizer, y ha formado parte del
Consejo Asesor Científico de Sage Therapeutics. Además, forma parte del Consejo Asesor Profesional de la Alianza para la Esclerosis Tuberosa
y es editor asociado de Pediatric Neurology.

DAK ha recibido honorarios por consultoría y conferencias, así como gastos de viaje, de Novartis, y apoyo adicional para investigación del Instituto
Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares de los NIH (U01-NS082320, U54-NS092090, P20-NS080199), la Alianza para
la Esclerosis Tuberosa, el Instituto de Investigación Van Andel, Novartis y Upsher-Smith Pharmaceuticals. Además, forma parte del consejo
asesor profesional y del comité de relaciones internacionales de la Alianza para la Esclerosis Tuberosa y del consejo editorial de Pediatric
Neurology. DAP ha recibido apoyo para investigación de los NIH (U01-NS082320; U54-NS092090; U01-NS092595); apoyo para investigación,
honorarios por consultoría y reembolso de viajes de Curemark, LLC; y apoyo para investigación de Biomarin y Novartis.

Los demás autores no tienen conflictos de intereses.

Aviso legal del editor: Este es un archivo PDF de un manuscrito sin editar, aceptado para su publicación. Como servicio a nuestros clientes,
proporcionamos esta versión preliminar del manuscrito. El manuscrito se someterá a corrección de estilo, composición tipográfica y revisión de las
pruebas resultantes antes de su publicación en su versión final citable. Tenga en cuenta que durante el proceso de producción podrían
detectarse errores que podrían afectar el contenido, por lo que se aplican todos los avisos legales aplicables a la revista.

Universidad de Alabama en Birmingham, 1720 2nd Ave S, Birmingham, AL 35233, EE. UU.

Facultad de Medicina McGovern, Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Texas en Houston, 6431
Calle Fannin, Houston, TX 77030, EE. UU.

iAutism Speaks Inc., 85 Devonshire St, Boston, MA 02109, EE. UU.

Facultad de Medicina JKeck de la USC, Universidad del Sur de California, 1975 Zonal Ave. Los Ángeles, CA 90033, EE. UU.

Abstracto

Objetivo: La epilepsia es frecuente en el complejo de esclerosis tuberosa (CET). Se ha descrito la relación entre las convulsiones y el desarrollo, pero pocos estudios la han examinado de forma prospectiva y longitudinal. El objetivo del estudio fue evaluar la relación entre las convulsiones y el desarrollo temprano en el complejo de esclerosis tuberosa (CET).

Métodos: Se realizó un análisis de 130 pacientes de 0 a 36 meses con TSC que participaron en la Red de Centros de Excelencia en Autismo de TSC, un amplio estudio observacional, multicéntrico y prospectivo que evaluó biomarcadores predictivos del trastorno del espectro autista (TEA). Los bebés fueron evaluados longitudinalmente con evaluaciones estandarizadas, que incluyeron medidas cognitivas, adaptativas y específicas para el autismo. Se recogió el historial de convulsiones de forma continua durante todo el estudio, incluyendo el tipo y la frecuencia de las convulsiones.

Resultados: Los datos se analizaron a los 6, 12, 18 y 24 meses de edad. Los pacientes sin antecedentes de convulsiones obtuvieron mejores resultados en todas las evaluaciones del desarrollo en todos los momentos, en comparación con los pacientes con antecedentes de convulsiones, y mostraron un desarrollo normal a los 24 meses. Los pacientes con antecedentes de convulsiones no solo obtuvieron peores resultados, sino que su progreso en el desarrollo fue inferior al del grupo sin convulsiones. Todos los pacientes con antecedentes de espasmos infantiles obtuvieron peores resultados en todas las evaluaciones del desarrollo a los 12, 18 y 24 meses. Una mayor frecuencia de convulsiones se correlacionó con peores resultados en las pruebas de desarrollo en todos los momentos, pero especialmente a los 12 meses y más. Los pacientes con mayor frecuencia de convulsiones durante la infancia continuaron teniendo peores resultados en el desarrollo hasta los 24 meses. Un modelo logístico que analizó el impacto individual de los espasmos infantiles, la frecuencia de convulsiones y la edad de inicio de las convulsiones como predictores del retraso del desarrollo reveló que la edad de inicio de las convulsiones fue el factor más importante para determinar el desarrollo.

Conclusiones: Los resultados de este estudio definen con mayor precisión la relación entre las convulsiones y los resultados del desarrollo en niños pequeños con CET. La aparición temprana de convulsiones en bebés con CET afecta negativamente el desarrollo neurológico temprano, que persiste hasta los 24 meses de edad.

Palabras clave

Complejo de esclerosis tuberosa; Epilepsia; Convulsiones; Espasmos infantiles; Desarrollo cognitivo; Trastorno del espectro autista

1. INTRODUCCIÓN

El complejo de esclerosis tuberosa (CET) es un trastorno genético que afecta a múltiples sistemas orgánicos y se presenta en aproximadamente 1 de cada 6000 personas [1]. Las manifestaciones neurológicas son las más comunes, y la epilepsia afecta aproximadamente al 80 % de las personas, dos tercios de

que comienzan a desarrollar epilepsia en el primer año de vida [2]. Los trastornos del desarrollo neurológico, como la discapacidad intelectual, el trastorno del espectro autista (TEA) y las dificultades de conducta, también son muy frecuentes y afectan a aproximadamente el 50 % de las personas con CET [3–5].

La asociación entre la edad temprana al inicio de las convulsiones y un mal resultado del desarrollo neurológico se ha reportado consistentemente [6, 7]. El tipo y la gravedad de las convulsiones, especialmente los espasmos infantiles, junto con la edad temprana del inicio de las convulsiones también parecen estar asociados con una mayor probabilidad de dificultades cognitivas y conductuales, particularmente si las convulsiones no se controlan [8–12]. Se han reportado asociaciones similares para un mayor riesgo de TEA en TSC [9, 13–15], y se ha sugerido que la epilepsia puede ser un predictor independiente de la capacidad intelectual en TSC [7, 10, 16]. En este momento, no está claro si los trastornos del desarrollo neurológico son causados por las anomalías cerebrales subyacentes observadas en TSC, el desarrollo posterior de epilepsia o ambos [17]. Pocos estudios han analizado la relación entre las convulsiones y los resultados del desarrollo y el comportamiento de manera prospectiva y longitudinal, y carecen de una caracterización fenotípica detallada del desarrollo en los primeros años de vida, cuando emergen por primera vez las convulsiones y la epilepsia.

Al evaluar la relación temporal entre el inicio de la epilepsia y el desarrollo funcional antes y después de la aparición de las convulsiones, nuestro objetivo fue definir mejor la asociación entre el resultado del neurodesarrollo y la epilepsia en bebés y niños pequeños diagnosticados con TSC. Aquí informamos del análisis de 130 pacientes de 0 a 36 meses con TSC que participan en la Red del Centro de Excelencia del Autismo para TSC (TACERN), un gran estudio observacional prospectivo multicéntrico para identificar biomarcadores clínicos, estructurales y electrofisiológicos predictivos del TEA. A través de evaluaciones seriadas del desarrollo y el informe continuo de convulsiones, podemos informar sobre la caracterización en profundidad y la evolución temporal del perfil de desarrollo de los bebés con TSC durante los primeros dos años de vida y explorar el impacto en tiempo real de las convulsiones durante esta fase crítica del neurodesarrollo.

2. MÉTODOS

2.1 Reclutamiento de sujetos

Se inscribieron bebés con CET en TACERN (NCT 01780441) en cinco centros de Estados Unidos (Centro Médico del Hospital Infantil de Cincinnati, Hospital Infantil de Boston, Universidad de Alabama en Birmingham, Universidad de California en Los Ángeles y Facultad de Medicina McGovern del Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Texas en Houston). Se obtuvo la aprobación del Comité de Ética de Investigación (CEI) en cada uno de los cinco centros y se obtuvo el consentimiento informado de todas las familias participantes antes de la inscripción.

Los criterios de inclusión para el estudio consistieron en lo siguiente: 1) edad de 3 a 12 meses en el momento de la inscripción; 2) cumple con los criterios clínicos o genéticos para el diagnóstico definitivo de CET [18]. Se excluyó a los pacientes si: 1) la edad gestacional era <36 semanas en el momento del parto con complicaciones perinatales significativas (es decir, asistencia respiratoria, infección confirmada, hemorragia intraventricular, compromiso cardíaco); 2) habían tomado un fármaco en investigación como parte de otro estudio de investigación dentro de los 30 días previos a la inscripción en el estudio; 3) estaban tomando un inhibidor de mTOR (rapamicina, sirolimus o everolimus) por vía oral en el momento de la inscripción en el estudio; 4) tenían

un astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA) que requirió tratamiento médico o quirúrgico; 5) tenía antecedentes de cirugía de epilepsia; 6) o tenía alguna contraindicación para la exploración por resonancia magnética.

2.2 Diseño del estudio

Los sujetos de TACERN fueron evaluados longitudinalmente a las edades de 3, 6, 9, 12, 18, 24 y 36 meses. En cada edad, los niños se sometieron a evaluaciones estandarizadas mediante medidas de desarrollo y adaptación. Se recopilaron datos clínicos al momento de la inscripción y en cada momento posterior, incluyendo datos demográficos básicos, antecedentes médicos y familiares, participación en terapias (incluido el tipo y la frecuencia), historial de convulsiones pasadas y actuales (utilizando diarios de pacientes recopilados y revisados en cada visita, como se describe con más detalle a continuación), medicación concomitante y comorbilidades médicas para determinar si factores clínicos específicos modifican el curso del desarrollo. En cada visita se realizó una exploración física, a partir de la cual se registraron los hallazgos clínicos. Aunque no son el objetivo del presente análisis, también se obtuvieron EEG y MRI a intervalos programados como parte del estudio TACERN. Se celebró una reunión de calibración anual para garantizar la fiabilidad de la evaluación del desarrollo en todos los centros durante todo el período del estudio.

2.3 Evaluaciones del desarrollo y del comportamiento

Las evaluaciones de desarrollo en cada visita fueron realizadas por un psicólogo y/o logopeda certificado que desconocía el historial clínico y de convulsiones del paciente en el momento de la prueba y que había obtenido fiabilidad de la investigación en medidas diagnósticas (p. ej., ADI-R y ADOS-2) y experimentales (p. ej., AOSI, ESCS) incluidas en este proyecto. Todo el personal fue certificado como fiable en la investigación sobre estas medidas. El funcionamiento del desarrollo en cada visita se evaluó utilizando las Escalas de Mullen de Aprendizaje Temprano (MSEL)[19]. La MSEL consta de cinco dominios (motricidad gruesa, motricidad fina, lenguaje expresivo, lenguaje receptivo y recepción visual) y también proporciona una puntuación compuesta general. El funcionamiento adaptativo se evaluó utilizando las Escalas de Conducta Adaptativa de Vineland, 2.^a Edición, Entrevista de Encuesta (VABS) y se completó a los 6, 12, 18, 24 y 36 meses [20]. La VABS es una entrevista para cuidadores que evalúa las habilidades sociales, de comunicación, motoras y de la vida diaria. Español La Escala de Lenguaje Preescolar-5ta Edición (PLS-5) se completó en todas las visitas [21]. Esta es una evaluación interactiva, basada en el juego, que proporciona información sobre las habilidades del lenguaje receptivo y expresivo para niños desde el nacimiento hasta los 7 años. Se realizaron otras evaluaciones, incluyendo las Escalas de Comunicación Social Temprana (ESCS) y la Lista de Verificación del Comportamiento Infantil (CBCL), pero los resultados no estaban disponibles para su inclusión en el análisis actual. A los 12 meses de edad, se realizó una evaluación del riesgo de autismo utilizando la Escala de Observación del Autismo para Infantes (AOSI)[22]. La AOSI es una herramienta que examina marcadores de riesgo conductual específicos para el TEA. A los 24 y 36 meses, se realizó una evaluación formal para el autismo utilizando el Esquema de Observación Diagnóstica del Autismo-2 (ADOS-2) [23], así como la Entrevista Diagnóstica del Autismo-Revisada (ADI-R)[24]. La ADOS es una herramienta de observación semiestructurada e interactiva que se utiliza para evaluar el TEA. El ADI-R es una entrevista con los padres que se centra en el historial de desarrollo del niño, su funcionamiento actual, sus habilidades sociales, comunicación, comportamientos e intereses. El análisis actual se centra en evaluaciones realizadas hasta los 24 meses de edad, ya que la mayoría de los participantes del TACERN no habían completado la visita de los 36 meses al momento del corte de datos.

2.4 Determinación del inicio y la frecuencia de las convulsiones

Se obtuvo un historial detallado de convulsiones de los pacientes mediante un diario de convulsiones. Los diarios se entregaron a los padres/tutores para registrar el tipo y la frecuencia de las convulsiones. Al momento de la inscripción, se mostró a los padres un DVD educativo sobre el reconocimiento de convulsiones para mejorar la identificación y la precisión del informe. A partir de los diarios, el neurólogo del centro clasificó las convulsiones (es decir, focales, generalizadas, espasmos infantiles) según los criterios de la ILAE [25]. En el presente análisis, el inicio de las convulsiones se definió como la primera convulsión clínica registrada en el diario de convulsiones. Para registrar la frecuencia general de las convulsiones en relación con el momento de cada evaluación del desarrollo, se utilizó el número total de convulsiones durante el período de seis meses (consulte más detalles sobre el análisis de datos a continuación) entre evaluaciones para obtener un promedio de convulsiones por mes. Debido a la variabilidad significativa entre los sujetos con valores atípicos en el extremo superior (rango de 0 a 981 convulsiones al mes), la frecuencia de las convulsiones también se agrupó en categorías de gravedad para análisis adicionales, como se describe a continuación: Categoría 1 (sin convulsiones), Categoría 2 (de 1 a 30 convulsiones, lo que corresponde a un promedio de menos de una convulsión diaria), Categoría 3 (de 31 a 60 convulsiones, lo que corresponde a un promedio de una convulsión diaria) y Categoría 4 (más de 60 convulsiones, lo que corresponde a un promedio de múltiples convulsiones diarias). Cabe destacar que el manejo de las convulsiones en cada centro fue determinado por el neurólogo tratante, siguiendo las mejores prácticas clínicas [26].

2.5 Análisis estadístico

Evaluaciones realizadas a los 6, 12, 18 y 24 meses se utilizaron para el análisis. Una puntuación estándar compuesta de aprendizaje temprano del MSEL se utilizó para determinar el funcionamiento general del desarrollo, con una puntuación < 70 utilizada para definir el retraso del desarrollo. En algunos casos, la puntuación compuesta de aprendizaje temprano no se pudo calcular en individuos de menor funcionamiento (14 de 300 visitas). Para dar cuenta de los individuos de menor funcionamiento, las puntuaciones equivalentes a la edad del MSEL se convirtieron en cocientes de desarrollo (DQ) para cada dominio (equivalente de edad / edad cronológica x 100). Luego, se obtuvo una puntuación compuesta general tomando el promedio de los DQ para cuatro subpruebas (lenguaje receptivo, lenguaje expresivo, motricidad fina y recepción visual). Las puntuaciones estándar de los dominios MSEL, VABS y PLS5 y las compuestas se utilizaron para examinar la relación entre las convulsiones y el funcionamiento general del desarrollo, adaptativo y del lenguaje respectivamente. Las puntuaciones totales de AOSI, las puntuaciones totales de ADOS-2 y los puntos de corte de ADI-R se utilizaron en la visita de los 24 meses para definir el riesgo de TEA para cada sujeto.

Los sujetos se dividieron en varios grupos para el análisis estadístico. El momento de las convulsiones se examinó dividiendo la cohorte entre quienes habían tenido o no una convulsión en los seis meses previos a cada momento de la prueba de desarrollo. Otros grupos de interés se basaron en si un sujeto había tenido alguna vez una convulsión o un espasmo infantil en algún momento previo a la evaluación. Al comparar dos grupos con respecto a las diversas medidas de rendimiento, se realizaron pruebas de suma de rangos de Wilcoxon y pruebas t.

Se utilizaron los coeficientes de correlación de Spearman para examinar la relación entre la frecuencia de las convulsiones, definida por una de las cuatro categorías de convulsiones descritas anteriormente, y las medidas de rendimiento. En cada uno de los cuatro puntos temporales (6, 12, 18 y 24 meses), la

Se derivó la correlación entre la frecuencia de las convulsiones y las puntuaciones de la prueba. Además, también se derivó la correlación entre la frecuencia de las convulsiones en un momento dado y las puntuaciones en momentos posteriores; por ejemplo, la correlación entre la frecuencia de las convulsiones a los seis meses y la puntuación del MSEL a los 12, 18 o 24 meses. Estas correlaciones se denominarán correlaciones de retardo debido a que los puntos temporales son diferentes. Se utilizó la prueba exacta de Fisher para examinar la asociación, si la hubiera, entre los cuatro posibles puntos de corte del ADI-R y si el sujeto había tenido epilepsia, espasmos infantiles y la frecuencia de las convulsiones a los 24 meses.

La Escala de Aprendizaje Temprano (MSEL) se utilizó como indicador indirecto del retraso en el desarrollo (puntuación <70 , es decir, 2 DE por debajo de la media, lo que indica un retraso significativo). Para cada punto temporal, se ajustó un modelo de regresión logística donde la respuesta fue retraso en el desarrollo y las variables independientes fueron la edad de inicio de las convulsiones y la presencia o ausencia de antecedentes de espasmos infantiles. Los puntos temporales también se combinaron para generar un modelo logístico mixto de medidas repetidas, con el cociente diagnóstico y la puntuación compuesta descrita longitudinalmente. Para estos modelos, todas las medias y diferencias de medias citadas se basan en las medias de mínimos cuadrados ajustadas y sus diferencias. Los errores estándar de estas medias se expresan con la abreviatura habitual de error estándar (SEM).

La significación estadística se estableció en un nivel alfa de 0,05 y los valores p se informaron sin ajuste por comparaciones múltiples (los ajustes por comparaciones múltiples se realizaron utilizando la Tasa de Falsos Descubrimientos (FDR) y no se observaron cambios en los resultados). Se detectaron valores faltantes ocasionales en la visita de un paciente, pero fueron tan escasos que no fue necesaria la imputación. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el software estadístico SAS® versión 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC).

3. RESULTADOS

3.1 Características del paciente

Se incluyeron en el estudio 134 pacientes. Cuatro pacientes no completaron ninguna evaluación y, por lo tanto, fueron excluidos del análisis. La edad promedio al momento del reclutamiento fue de 5,2 meses y al momento del corte de datos, de 23,3 meses (Tabla 1).

La distribución por género fue uniforme. Se realizaron 513 evaluaciones de desarrollo.

La puntuación compuesta media de aprendizaje temprano fue 94,2 (DE=19,0) a los 6 meses, 83,1 (DE=20,0) a los 12 meses, 80,7 (DE=21,85) a los 18 meses y 78,3 (DE=22,5) a los 24 meses.

Se observó retraso en el desarrollo en el 7,7 % de los pacientes a los 6 meses, el 28,2 % a los 12 meses, el 32,9 % a los 18 meses y el 45,5 % a los 24 meses. En total, 95 pacientes desarrollaron epilepsia (73,1 %), con una edad promedio de inicio de $5,6 \pm 3,9$ meses (rango: un día a 18,8 meses). El tipo de convulsión más frecuente fueron los espasmos infantiles, que se observaron en 73 pacientes (75 %).

3.2 Relación entre convulsiones previas, resultados del desarrollo y conductas específicas del autismo

Se compararon pacientes con y sin antecedentes de convulsiones para determinar el efecto de haber tenido convulsiones previas en relación con el momento de la evaluación, en el desarrollo. Como era de esperar,

Los pacientes sin epilepsia tuvieron un mejor desempeño que aquellos con epilepsia, y la cognición en los pacientes sin epilepsia permaneció estable mientras que en aquellos con epilepsia disminuyó con el tiempo (Figura 1).

Al evaluar a los seis meses de vida, los pacientes que ya presentaban convulsiones obtuvieron peores resultados en la escala MSEL (puntuación compuesta de aprendizaje temprano, $p < 0,001$). Si bien casi todos los subdominios fueron significativos, la recepción visual y la motricidad fina se vieron afectadas en mayor medida que los dominios del lenguaje. También se observaron diferencias generales significativas a los seis meses con la VABS (puntuación compuesta de conducta adaptativa, $p = 0,04$), impulsadas principalmente por las habilidades motoras ($p < 0,01$), y la PLS-5 (puntuación estándar total del lenguaje, $p = 0,03$), con los dominios receptivo y expresivo igualmente significativos. A los 12 meses, los pacientes mostraron diferencias significativas en todas las áreas (con la excepción del subdominio de motricidad gruesa en la MSEL, que se acercó a la significación, $p = 0,051$). Las deficiencias persistieron durante 24 meses en las áreas de la MSEL, la VABS y la PLS5 (véase la Figura 2 para las diferencias en las puntuaciones compuestas y la Tabla 1 complementaria para obtener más detalles, incluidos los subdominios).

Los pacientes con antecedentes de convulsiones antes de la evaluación AOSI a los 12 meses y ADOS-2 a los 24 meses mostraron más conductas específicas del autismo, evidenciado por puntuaciones totales más altas en el AOSI ($p < 0,01$) a los 12 meses y en el ADOS-2 ($p < 0,01$) a los 24 meses. En el ADI-R a los 24 meses, los pacientes con antecedentes de convulsiones tuvieron mayor probabilidad de alcanzar los valores de corte para anomalías en la comunicación asociadas al TEA ($p = 0,03$) en comparación con los pacientes sin antecedentes de convulsiones. Cabe destacar que los pacientes que no presentaron convulsiones durante los primeros 12 meses de vida continuaron teniendo un mejor desempeño en las visitas posteriores, en comparación con los pacientes con convulsiones. En conjunto, estos datos sugieren que los 12 meses pueden ser un momento importante para determinar el desarrollo posterior y el resultado del TEA en bebés diagnosticados con CET, utilizando el historial de convulsiones previas como un predictor clave.

Estudios previos han implicado los espasmos infantiles como un factor de riesgo específico para el retraso del desarrollo y el TEA en la CET [6, 7, 10]. Por lo tanto, evaluamos la relación independiente entre los espasmos infantiles y las pruebas de desarrollo en cada momento (Tabla 2).

Curiosamente, no se observó una asociación significativa entre el rendimiento del desarrollo a los seis meses en aquellos que ya habían desarrollado espasmos infantiles, pero a los 12 meses, este grupo sí presentó un rendimiento significativamente peor en las pruebas MSEL, VABS y PLS-5, tanto en las puntuaciones generales como en las subdominios individuales ($p < 0,01$). También se observaron retrasos significativos en el desarrollo con cada instrumento (MSEL, VABS, PLS-5) a los 18 y 24 meses ($p < 0,01$).

La asociación temporal entre las características de riesgo de TEA y las convulsiones en general y los espasmos infantiles específicamente fue idéntica a lo que se observó para la neurocognición. Los espasmos infantiles o cualquier otro tipo de convulsión con inicio antes de los seis meses no fue predictivo de características posteriores de TEA. Sin embargo, a los 12 meses de edad, el historial de espasmos se volvió altamente significativo para la presencia de conductas de riesgo de autismo en el AOSI ($p < 0,001$) a los 12 meses y ADOS-2 ($p < 0,01$) a los 24 meses. También a los 24 meses, las anomalías de ADI-R correlacionaron con espasmos infantiles para interacción social recíproca ($p = 0,02$), comunicación ($p = 0,02$), y patrones de comportamiento restringidos, repetitivos y estereotipados ($p = 0,03$). Por lo tanto, como fue el caso para las convulsiones de todo tipo, los espasmos infantiles que ocurren antes de los 12 meses de edad son un punto temporal importante para predecir el riesgo de desarrollo neurológico y TEA en TSC.

3.3 Relación entre la frecuencia de las convulsiones, los resultados del desarrollo y las conductas específicas del autismo

Además de los antecedentes de convulsiones, la mayor frecuencia de convulsiones en los seis meses inmediatamente anteriores a la evaluación del desarrollo también demostró un impacto significativo (Tabla Suplementaria 2). A los seis meses de edad, una mayor frecuencia de convulsiones se correlacionó con puntuaciones más bajas en general y en cada subdominio del MSEL, particularmente en las áreas de motricidad fina y recepción visual ($p < 0,01$). En la VABS se observaron diferencias significativas en las habilidades motoras finas, las actividades de la vida diaria y la puntuación compuesta general ($p < 0,05$). Se observaron diferencias en la PLS5 en la puntuación total del lenguaje, que se debió principalmente a las diferencias en el lenguaje receptivo ($p = 0,02$). A los 12 meses, una mayor frecuencia de convulsiones se correlacionó con puntuaciones más bajas en todas las pruebas de desarrollo y lenguaje, lo cual persistió durante los 24 meses.

El aumento de las conductas autistas en el AOSI ($p < 0,01$) y el ADOS-2 ($p < 0,01$) también se asoció con una mayor frecuencia de convulsiones a los 12 y 24 meses, respectivamente. La frecuencia de convulsiones no se correlacionó con los puntos de corte del ADI-R, aunque la interacción social recíproca se acercó a la significación ($p = 0,055$).

Investigamos si las convulsiones más frecuentes en etapas tempranas de la vida (antes de los 6 meses), cuando podría ocurrir una mayor lesión al cerebro en rápido desarrollo, tienen un mayor impacto negativo en el desarrollo evaluado en puntos temporales posteriores (Tabla 3). Si bien la frecuencia de las convulsiones se correlacionó con puntuaciones de desarrollo más bajas a los seis meses, no se correlacionó con los resultados a los 24 meses en la mayoría de los dominios. La única excepción encontrada fue el VABS Adaptive Behavior Composite. No fue hasta los 12 meses que la frecuencia actual de las convulsiones fue predictiva de puntuaciones más bajas en MSEL, VABS y PLS5 a los 18 y 24 meses ($p < 0,01$). Además, el impacto de la reducción de las convulsiones a lo largo del tiempo (presumiblemente debido a un tratamiento eficaz) fue decepcionante. La frecuencia reducida de las convulsiones en puntos temporales posteriores, en comparación con los puntos temporales anteriores, generalmente no se correlacionó significativamente con mejores puntuaciones en las pruebas de desarrollo. La única excepción observada fueron los pacientes que lograron un control completo de las convulsiones (cero convulsiones en los seis meses anteriores en lugar de una reducción de las convulsiones), donde se vio una mejora en las puntuaciones del lenguaje receptivo en el MSEL ($p = 0,02$) y en el dominio de la comunicación en el VABS ($p = 0,02$) a los 12 meses en comparación con los seis meses.

3.4 El momento de inicio de las convulsiones es más importante que el tipo de convulsión o la frecuencia de las convulsiones para predecir el resultado del desarrollo y el riesgo de autismo.

Se utilizaron datos longitudinales para modelar logísticamente los cambios en el desarrollo que eran específicamente atribuibles al desarrollo de la epilepsia en esta población. Examinamos tanto el cociente de desarrollo (DQ) como el compuesto de aprendizaje temprano (ELC) del MSEL por separado para comparar la sensibilidad de cada medida en puntos temporales tempranos y para evaluar el cambio a lo largo del tiempo que era directamente atribuible a la epilepsia coexistente. El DQ fue 10,6 puntos (SEM = 7,0) más alto en pacientes sin epilepsia a los seis meses que en aquellos con epilepsia, pero no significativo ($p = 0,14$). Sin embargo, a los 12 meses, esta diferencia aumentó a 24,4 puntos (SEM = 10,5) y fue significativa ($p = 0,02$). ELC, por el contrario, se encontraron resultados significativos a los 6 meses (+16,3, SEM = 5,9, $p < 0,01$) pero no a los 12 meses (+12,1, SEM = 7,5, $p = 0,10$). Cuando examinamos la diferencia entre pacientes con y sin epilepsia en los cuatro puntos temporales (6, 12, 18 y 24 meses) y ajustamos la visita en la que se diagnosticó la epilepsia, tanto DQ (+32,2, SEM = 5,7, $p < 0,001$) como ELC (+32,3, SEM 5,6, $p < 0,001$) continuaron demostrando

Diferencia significativa entre los grupos a los 24 meses. Ambos grupos también mostraron una brecha de déficit creciente entre los 12 y los 24 meses, pero solo el ELC fue estadísticamente significativo ($p < 0,01$). En conjunto, los modelos demuestran que, si bien tanto la DQ como la ELC pueden utilizarse para identificar y monitorizar el retraso general del desarrollo atribuible a la epilepsia en lactantes con TSC, la ELC parece ser más sensible que la DQ en lactantes más pequeños (6 meses) y para evaluar los cambios en la trayectoria del desarrollo a lo largo del tiempo en lactantes mayores (12-24 meses). Sin embargo, la DQ siguió siendo útil para identificar el retraso del desarrollo específicamente asociado con la epilepsia a los 12 meses de edad en esta población.

Finalmente, utilizamos el modelo para evaluar la contribución individual de los espasmos infantiles, la frecuencia de las convulsiones y la edad de inicio de las convulsiones al retraso del desarrollo en cada momento (Figura 3). En presencia de la edad de inicio de las convulsiones, la frecuencia de las convulsiones y el antecedente de espasmos infantiles no afectaron significativamente las puntuaciones de las pruebas de desarrollo. Por lo tanto, el momento de inicio de las convulsiones fue más importante que el tipo y la frecuencia de las convulsiones para determinar el desarrollo. Este efecto no fue evidente a los seis y 12 meses de edad ($p = 0,23$ y $0,19$, respectivamente), pero a los 18 meses de edad, el odds ratio fue de 1,34 (IC del 95 %: 1,07). 1,66, $p < 0,01$). A los 24 meses, el odds ratio aumentó a 1,61, pero este resultado fue direccional (IC del 95 %: 0,99-2,64, $p = 0,057$). En otras palabras, por cada mes de aumento en la edad al inicio de las convulsiones, la probabilidad de no presentar retraso en el desarrollo aumenta aproximadamente un 34 % a los 18 meses de edad y un 61 % a los 24 meses.

4. DISCUSIÓN

Este estudio prospectivo multicéntrico aporta más evidencia de la relación integral entre las convulsiones y los resultados del neurodesarrollo en bebés con CET. La asociación negativa entre la frecuencia de las convulsiones y el funcionamiento cognitivo se ha descrito previamente en estudios retrospectivos y de casos y controles [4, 11]. El único estudio prospectivo de tamaño y diseño similares hasta la fecha en bebés y niños pequeños es el estudio TSC2000 de Bolton et al. [6]. Al evaluar los factores de riesgo genéticos, neurológicos y relacionados con la epilepsia para el desarrollo en la CET, se observó que una mayor carga de convulsiones, medida con la Escala de Gravedad de la Epilepsia en la Primera Infancia (E-CHESS), se asociaba con un peor desarrollo intelectual. Sin embargo, los datos sobre las convulsiones solo se recopilaban en tres momentos y, en muchos casos, la información sobre las convulsiones se recopiló retrospectivamente. Además, el funcionamiento intelectual solo se midió en un momento. Nuestro diseño de estudio prospectivo, con una batería estandarizada de evaluación del desarrollo repetida a intervalos programados entre los 3 y los 36 meses de edad, combinado con la recopilación continua de datos sobre las convulsiones, permite una verdadera evaluación repetida del desarrollo en curso y una investigación más exhaustiva de la relación temporal de las convulsiones durante este período crítico del desarrollo. Nuestros datos muestran que el inicio temprano de las convulsiones, junto con una mayor frecuencia de las mismas, especialmente a los 12 meses de edad, afecta negativamente los resultados inmediatos y futuros del desarrollo neurológico. Además, se pueden detectar retrasos en el desarrollo en algunos pacientes incluso a los 6 meses, especialmente en aquellos con mayor frecuencia de convulsiones. Estos retrasos tempranos se observan particularmente en los dominios no verbales, lo cual concuerda con el trabajo de Jeste et al. [27]. Sin embargo, fue a los 12 meses cuando el historial de convulsiones en general y de espasmos infantiles en particular fue predictivo de un retraso más global del desarrollo y de conductas TEA en momentos posteriores. Esto fue especialmente cierto cuando las convulsiones no estaban 100 % controladas y los pacientes presentaban una buena evolución a los 12 meses.

Es muy probable que los niños de 6 a 12 meses sigan teniendo un buen desarrollo hasta los 24 meses. Por lo tanto, parece que el período de 6 a 12 meses es un momento importante para considerar el uso de intervenciones para mejorar el control de las convulsiones, lo que a su vez se esperaría que tenga un beneficio correspondiente en el desarrollo a los 24 meses.

Si bien el tipo y la frecuencia de las convulsiones son importantes, observamos que la aparición temprana de las convulsiones es la que mejor predice el desarrollo, en consonancia con estudios previos [2, 4, 7, 11]. La presencia de espasmos infantiles influye significativamente en el desarrollo, pero esta relación fue secundaria al momento de la aparición de las convulsiones.

En otras palabras, aunque el tipo de convulsión con mayor probabilidad de ocurrir al inicio de las convulsiones en nuestra población fueron los espasmos infantiles, encontramos que la edad al inicio de las convulsiones exhibió un mayor impacto en la predicción del resultado del desarrollo. Nuestro hallazgo de que el momento del inicio de las convulsiones es más significativo que la presencia o ausencia de espasmos infantiles difiere de las conclusiones extraídas por otros [2, 10, 11, 15, 28]. Por ejemplo, Jozwiak et al. encontraron que la presencia de espasmos infantiles se asoció con un riesgo 3-4 veces mayor de retrasos moderados a profundos independientemente de la edad de inicio de las convulsiones [11]. Con la superposición entre la edad de inicio de las convulsiones y los espasmos infantiles, solo con la recopilación continua de datos de convulsiones y evaluaciones seriadas del desarrollo en este rango de edad es que la contribución específica de cada predictor para el resultado del desarrollo puede apreciarse y diferenciarse individualmente. Variables adicionales aún pueden ser importantes en la predicción de resultados neurocognitivos o neuroconductuales a largo plazo que no se evaluaron en nuestra cohorte. Por ejemplo, el estudio TSC2000 reveló que el genotipo de TSC, la carga tuberosa y el historial de estado epiléptico también contribuyen al CI estimado [6]. El análisis futuro de nuestra población de pacientes incluye determinar el impacto del tipo de mutación de TSC en el desarrollo. También estamos investigando el momento, los tipos y la intensidad de las terapias intervencionistas administradas a estos bebés y su impacto en el desarrollo.

Algunas áreas del desarrollo parecieron mejorar con el tiempo al lograrse la completa liberación de convulsiones. Sin embargo, fue desalentador descubrir que un control mejorado, aunque incompleto, de las convulsiones generalmente no mejoró el resultado general del desarrollo a los 24 meses. Esto es importante a considerar al considerar las opciones de tratamiento para esta población de pacientes jóvenes, con el objetivo de eliminar completamente las convulsiones, cuando sea posible, para obtener el mejor resultado en el desarrollo neurológico. Bombardieri et al. informaron que los bebés tratados con vigabatrina durante la primera semana tras el inicio de las convulsiones tuvieron un mejor control general de las convulsiones, y ninguno desarrolló TEA ni discapacidad intelectual grave en comparación con los pacientes tratados posteriormente con vigabatrina y con control incompleto de las convulsiones [29]. Otro estudio, abierto y preventivo, arrojó resultados similares con vigabatrina para tratar las descargas epileptiformes antes de la primera convulsión en bebés con CET [30]. Por lo tanto, el tratamiento temprano, incluso preventivo, cuando las condiciones para el control completo de las convulsiones son más favorables, proporciona la estrategia más deseable y racional para obtener el mejor resultado cognitivo y de desarrollo a largo plazo. Dirigirse a personas mayores puede pasar por alto una ventana crítica en la que las intervenciones y el tratamiento podrían ser más beneficiosos.

Todos nuestros pacientes sin antecedentes de convulsiones tuvieron un desarrollo típico, en consonancia con otros estudios [3, 11, 31, 32]. Humphrey et al. encontraron que los pacientes con espasmos infantiles tenían un desarrollo normal antes de la aparición de los espasmos, que descendió al rango tardío después

inicio del espasmo, y que esta caída en el desarrollo fue significativamente menor que en pacientes que desarrollaron otros tipos de convulsiones [33]. Esto sugeriría que las convulsiones causan o al menos contribuyen al inicio o progresión de deterioros neurocognitivos e intelectuales. Sin embargo, otro estudio informó disfunción intelectual en el 12% de los pacientes sin antecedentes de convulsiones [2] y varios modelos animales han demostrado déficits incluso en ausencia de malformaciones cerebrales o convulsiones [34, 35], lo que sugiere que los deterioros neurocognitivos, el TEA y otras características del trastorno neuropsiquiátrico asociado a TSC (TAND) no dependen exclusivamente del desarrollo preexistente o concurrente de convulsiones [17]. El TSC a nivel molecular es causado por la pérdida de regulación de mTOR. Varios modelos animales de TSC de epilepsia y TAND pueden rescatarse con un inhibidor de mTOR, lo que sugiere que la falta de mTOR en sí misma es totalmente responsable o es un contribuyente importante al funcionamiento del desarrollo neurológico. Clínicamente, se ha demostrado que el tratamiento con mTOR reduce la frecuencia de las convulsiones en pacientes con CET refractaria al tratamiento médico [36–40]. Estos mismos pacientes han reportado mejoras en las mediciones cognitivas, conductuales y de calidad de vida [36]. Al investigar detenidamente la evolución temporal del desarrollo al mismo tiempo que aparecen las convulsiones clínicas, esperamos determinar si las convulsiones impactan directamente en los resultados neurocognitivos y conductuales en la CET. La hipótesis alternativa es que las convulsiones, la neurocognición y el TEA son fenómenos paralelos y están estrechamente correlacionados entre sí, pero son manifestaciones independientes de un desarrollo físico aberrante del SNC y la conectividad neuronal que se explican mutuamente.

En última instancia, ambos modelos podrían resultar ciertos, ya que las convulsiones actúan como desencadenantes de un neurodesarrollo aberrante predispuesto o proporcionan un daño aditivo que aumenta la probabilidad o la gravedad de los déficits. De hecho, observamos que la aparición temprana de convulsiones y su peor frecuencia se correlacionaban fuertemente con un desarrollo deficiente, lo que sugiere un posible efecto negativo directo en el cerebro en etapa temprana. Sin embargo, un mejor control de las convulsiones no mejoró significativamente los resultados del desarrollo, por lo que la aparición temprana de convulsiones también podría predecir la respuesta al tratamiento, o podría existir un período crítico en el que el cerebro en desarrollo sea más vulnerable a los impactos negativos de las convulsiones que no se pueden revertir fácilmente. Se están realizando ensayos clínicos para investigar esto último, evaluando si el tratamiento temprano, antes de la aparición de convulsiones clínicas, puede prevenir la progresión de la epileptogénesis y la aparición de convulsiones clínicas y, por lo tanto, mejorar los resultados del desarrollo a largo plazo. Se están realizando análisis adicionales del EEG y la RM recopilados en nuestra cohorte, que podrían proporcionar información adicional sobre esta cuestión sin resolver, que tiene importantes implicaciones mecanicistas y clínicas para las terapias preventivas y modificadoras de la enfermedad.

CONCLUSIONES

Los déficits cognitivos y los trastornos del comportamiento son comunes en la CET y pueden detectarse durante el primer año de vida. Las convulsiones pasadas y actuales son altamente predictivas de retrasos en el desarrollo en bebés y niños pequeños con CET, siendo el momento de inicio de las convulsiones el que más predice el desarrollo futuro. La frecuencia de las convulsiones y la presencia de espasmos infantiles también son importantes, pero tienen menor impacto que la edad de inicio de las convulsiones. Es probable que la prevención o el control de las convulsiones a los 12 meses de vida brinde la mejor oportunidad para mejorar el desarrollo a largo plazo en pacientes con CET en riesgo.

Material complementario

Consulte la versión web en PubMed Central para obtener material complementario.

Expresiones de gratitud

Esta investigación fue apoyada por el Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares del NIH (U01-NS082320, P20-NS080199) y la Alianza para la Esclerosis Tuberosa. El estudio utilizó instalaciones y recursos de investigación clínica financiados por el Centro Nacional para el Avance de las Ciencias Traslacionales (NCATS) de los Institutos Nacionales de Salud (UL1-TR000077 y UL1-TR000124).

Referencias

- Osborne JP, Fryer A, Webb D. Epidemiología de la esclerosis tuberosa. *Ann NY Acad Sci.* 1991; 615:125–7. [PubMed: 2039137]
- Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S, Muzykewicz D, Thiele EA. Historia natural de la epilepsia en el complejo de esclerosis tuberosa. *Epilepsia.* 2010; 51:1236–1241. [PubMed: 20041940]
- Joinson C, O'Callaghan FJ, Osborne JP, Martyn C, Harris T, Bolton PF. Discapacidad de aprendizaje y Epilepsia en una muestra epidemiológica de individuos con complejo de esclerosis tuberosa. *Psychol Med.* 2003; 33:335–44. [PubMed: 12622312]
- Winterkorn EB, Pulsifer MB, Thiele EA. Pronóstico cognitivo de pacientes con esclerosis tuberosa. *Complejo. Neurología.* 2007; 68:62–4. [PubMed: 17200495]
- Curatolo P, Moavero R, de Vries PJ. Aspectos neurológicos y neuropsiquiátricos del complejo de esclerosis tuberosa. *Lancet Neurol.* 2015; 14:733–45. [PubMed: 26067126]
- Bolton PF, Clifford M, Tye C, Maclean C, Humphrey A, le Marechal K, Higgins JN, Neville BG, Rijdsdijk F, Yates JR. Capacidades intelectuales en el complejo de esclerosis tuberosa: factores de riesgo y correlatos del Estudio de Esclerosis Tuberosa 2000. *Psychol Med.* 2015; 45:2321–31. [PubMed: 25827976]
- Jansen FE, Vincken KL, Algra A, Anbeek P, Braams O, Nellist M, Zonnenberg BA, Jennekens-Schinkel A, van den Ouweland A, Halley D, van Huffelen AC, van Nieuwenhuizen O. El deterioro cognitivo en el complejo de esclerosis tuberosa es una afección multifactorial. *Neurología.* 2008; 70:916–23. [PubMed: 18032744]
- Bolton PF. Correlatos neuroepilépticos de la sintomatología autista en la esclerosis tuberosa. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2004; 10:126–131. [PubMed: 15362169]
- Bolton PF, Park RJ, Higgins JNP, Griffiths PD, Pickles A. Determinantes neuroepilépticos de los trastornos del espectro autista en el complejo de esclerosis tuberosa. *Brain.* 2002; 125:1247–1255. [PubMed: 12023313]
- Humphrey A, MacLean C, Ploubidis GB, Granader Y, Clifford M, Haslop M, Neville BG, Yates JR, Bolton PF. Desarrollo intelectual antes y después de la aparición de espasmos infantiles: un estudio longitudinal prospectivo y controlado en esclerosis tuberosa. *Epilepsia.* 2014; 55:108–16. [PubMed: 24417555]
- Jozwiak S, Schwartz RA, Janniger CK, Michalowicz R, Chmielik J. Lesiones cutáneas en niños con complejo de esclerosis tuberosa: prevalencia, evolución natural y relevancia diagnóstica. *Int J Dermatol.* 1998; 37:911–7. [PubMed: 9888331]
- Vignoli A, La Briola F, Turner K, Scornavacca G, Chiesa V, Zambrelli E, Piazzini A, Savini MN, Alfano RM, Canevini MP. Epilepsia en CET: cierta etiología no significa cierto pronóstico. *Epilepsia.* 2013; 54:2134–42. [PubMed: 24304436]
- Jeste S, Sahin M, Bolton P, Ploubidis G, Humphrey A. Caracterización del autismo en jóvenes Niños con complejo de esclerosis tuberosa. *J Child Neurol.* 2008; 23:520–525. [PubMed: 18160549]
- Numis AL, Major P, Montenegro MA, Muzykewicz DA, Pulsifer MB, Thiele EA. Identificación de factores de riesgo para trastornos del espectro autista en el complejo de esclerosis tuberosa. *Neurología.* 2011; 76:981–987. [PubMed: 21403110]
- Vignoli A, La Briola F, Peron A, Turner K, Vannicola C, Sacconi M, Magnaghi E, Scornavacca GF, Canevini MP. Trastorno del espectro autista en el complejo de esclerosis tuberosa: búsqueda de marcadores de riesgo. *Orphanet J Rare Dis.* 2015; 10:154. [PubMed: 26631248]

16. Kaczorowska M, Jurkiewicz E, Domańska-Pakińska D, Syczewska M, Łojaszczyk B, Chmielewski D, Kotulska K, Kuczyński D, Kmiec T, Dunin-Wasowicz D, Kasprzyk-Obara J, Jóźwiak S. El recuento de tubérculos cerebrales y su impacto en la salud mental: evolución de los pacientes con complejo de esclerosis tuberosa. *Epilepsia*. 2011; 52:22–27. [PubMed: 21204819]
17. Curatolo P, Aronica E, Jansen A, Jansen F, Kotulska K, Lagae L, Moavero R, Jozwiak S. ¿Encefalopatía epiléptica de inicio temprano o encefalopatía genéticamente determinada con epilepsia de inicio temprano? Lecciones aprendidas de la CET. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016; 20:203–11. [PubMed: 26758984]
18. Northrup H, Krueger DA. Actualización de los criterios diagnósticos del complejo de esclerosis tuberosa: recomendaciones de la conferencia internacional de consenso sobre el complejo de esclerosis tuberosa de 2012. *Pediatr Neurol*. 2013; 49:243–54. [PubMed: 24053982]
19. Mullen, E. Mullen, Escalas de Aprendizaje Temprano. Circle Pines, MN: Servicio Americano de Orientación; 1995.
20. Sparrow, SS., Cicchetti, DV., Balla, DA. Escalas de comportamiento adaptativo de Vineland: Segunda edición (Vineland II), formulario de entrevista de encuesta/formulario de calificación del cuidador. Livonia, MN: Evaluaciones Pearson; 2005.
21. Zimmerman, I., Steiner, V., Pond, R. Escala de Lenguaje Preescolar. 5. Pearson; 2011. (PLS-5)
22. Bryson SE, Zwaigenbaum L, McDermott C, Rombough V, Brian J. Escala de Observación del Autismo para Bebés: desarrollo de la escala y datos de fiabilidad. *J Autism Dev Disord*. 2008; 38:731–8. [PubMed: 17874180]
23. Lord C, Risi S, Lambrecht L, Cook EH Jr, Leventhal BL, DiLavore PC, Pickles A, Rutter M. El programa genérico de observación diagnóstica del autismo: una medida estándar de los déficits sociales y de comunicación asociados con el espectro autista. *J Autism Dev Disord*. 2000; 30:205–23. [PubMed: 11055457]
24. Lord C, Rutter M, Le Couteur A. Entrevista de diagnóstico de autismo revisada: una versión revisada de una Entrevista diagnóstica para cuidadores de personas con posibles trastornos generalizados del desarrollo. *J Autism Dev Disord*. 1994; 24:659–85. [PubMed: 7814313]
25. Shinnar S. La nueva clasificación de la ILAE. *Epilepsia*. 2010; 51:715–7. [PubMed: 20394644]
26. Krueger DA, Northrup H. Vigilancia y manejo del complejo de esclerosis tuberosa: Recomendaciones de la conferencia de consenso internacional sobre el complejo de esclerosis tuberosa de 2012. *Pediatr Neurol*. 2013; 49:255–65. [PubMed: 24053983]
27. Jeste SS, Wu JY, Senturk D, Varcin K, Ko J, McCarthy B, Shimizu C, Dies K, Vogel-Farley V, Sahin M, Nelson CA 3.^o. Trayectorias tempranas del desarrollo asociadas con TEA en bebés con complejo de esclerosis tuberosa. *Neurología*. 2014; 83:160–8. [PubMed: 24920850]
28. Yates JR, Maclean C, Higgins JN, Humphrey A, le Marechal K, Clifford M, Carcani-Rathwell I, Sampson JR, Bolton PF. El Estudio de Esclerosis Tuberosa 2000: presentación, evaluaciones iniciales e implicaciones para el diagnóstico y el tratamiento. *Arch Dis Child*. 2011; 96:1020–5. [PubMed: 21813552]
29. Bombardieri R, Pinci M, Moavero R, Cerminara C, Curatolo P. El control temprano de las convulsiones mejora el pronóstico a largo plazo en niños con complejo de esclerosis tuberosa. *Revista Europea de Neurología Pediátrica*. 2010; 14:146–149. [PubMed: 19369101]
30. Jóźwiak S, Kotulska K, Domańska-Pakińska D, Łojaszczyk B, Syczewska M, Chmielewski D, Dunin-Wasowicz D, Kmiec T, Szymkiewicz-Dangel J, Kornacka M, Kawalec, Kuczyński D, Borkowska J, Tomaszek K, Jurkiewicz E, Respondek-Liberska M. El tratamiento antiepiléptico antes de la aparición de las convulsiones reduce la gravedad de la epilepsia y el riesgo de retraso mental en bebés con complejo de esclerosis tuberosa. *Revista europea de neurología pediátrica*. 2011; 15:424–431. [PubMed: 21507691]
31. Gómez, MR. Criterios para el diagnóstico. 2. Raven; 1988.
32. Shepherd CW, Gomez MR, Lie JT, Crowson CS. Causas de muerte en pacientes con tuberculosis Esclerosis. *Mayo Clin Proc*. 1991; 66:792–6. [PubMed: 1861550]
33. Humphrey A, Williams J, Pinto E, Bolton PF. Un estudio longitudinal prospectivo del desarrollo cognitivo temprano en la esclerosis tuberosa: un estudio clínico. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2004; 13:159–65. [PubMed: 15254843]

34. Goorden SM, van Woerden GM, van der Weerd L, Cheadle JP, Elgersma Y. Déficits cognitivos en ratones Tsc1+/- en ausencia de lesiones cerebrales y convulsiones. *Ana Neurol.* 2007; 62:648–55. [PubMed: 18067135]
35. Ehninger D, Han S, Shilyansky C, Zhou Y, Li W, Kwiatkowski DJ, Ramesh V, Silva AJ. Reversión de los déficits de aprendizaje en un modelo murino de esclerosis tuberosa con Tsc2+/- . *Nature Medicine.* 2008; 14:843–848.
36. Krueger DA, Wilfong AA, Holland-Bouley K, Anderson AE, Agricola K, Tudor C, Mays M, Lopez CM, Kim MO, Franz DN. Tratamiento con everolimus de la epilepsia refractaria en el complejo de esclerosis tuberosa. *Ann Neurol.* 2013
37. Krueger DA, Care MM, Holland K, Agricola K, Tudor C, Mangeshkar P, Wilson KA, Byars A, Sahmoud T, Franz DN. Everolimus para astrocitomas subependimarios de células gigantes en la esclerosis tuberosa. *New England Journal of Medicine.* 2010; 363:1801–1811. [PubMed: 21047224]
38. Franz DN, Agricola K, Mays M, Tudor C, Care MM, Holland-Bouley K, Berkowitz N, Miao S, Peyrard S, Krueger DA. Everolimus para el astrocitoma subependimario de células gigantes: análisis final a los 5 años. *Ann Neurol.* 2015
39. French JA, Lawson JA, Yapici Z, Ikeda H, Polster T, Nabbout R, Curatolo P, de Vries PJ, Dlugos DJ, Berkowitz N, Voi M, Peyrard S, Pelov D, Franz DN. Terapia adyuvante con everolimus para las convulsiones de inicio focal resistentes al tratamiento asociadas con la esclerosis tuberosa (EXIST-3): un estudio de fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. *Lancet.* 2016; 388:2153–2163. [PubMed: 27613521]
40. Krueger DA, Wilfong AA, Talley CM, Mays M, Agricola K, Tudor C, Capal J, Holland-Bouley K, Franz DN. Tratamiento a largo plazo de la epilepsia con everolimus en la esclerosis tuberosa. *Neurología.* 2016; 87:2408–15. [PubMed: 27815402]

REFLEJOS

- Los bebés con esclerosis tuberosa que desarrollan convulsiones a temprana edad tienen más probabilidades de presentar déficits globales del desarrollo a los 24 meses de edad que los bebés con esclerosis tuberosa sin convulsiones tempranas.
- Los espasmos infantiles son los más comunes en esta población y ocurren solos o en combinación con convulsiones focales.
- Los espasmos infantiles, la mayor frecuencia de convulsiones y la edad temprana de aparición de las convulsiones se correlacionan significativamente con un peor resultado del desarrollo.
- La edad de inicio de las convulsiones tiene un mayor impacto en el resultado del desarrollo a los 24 meses de edad que el tipo de convulsión o la frecuencia de las convulsiones.

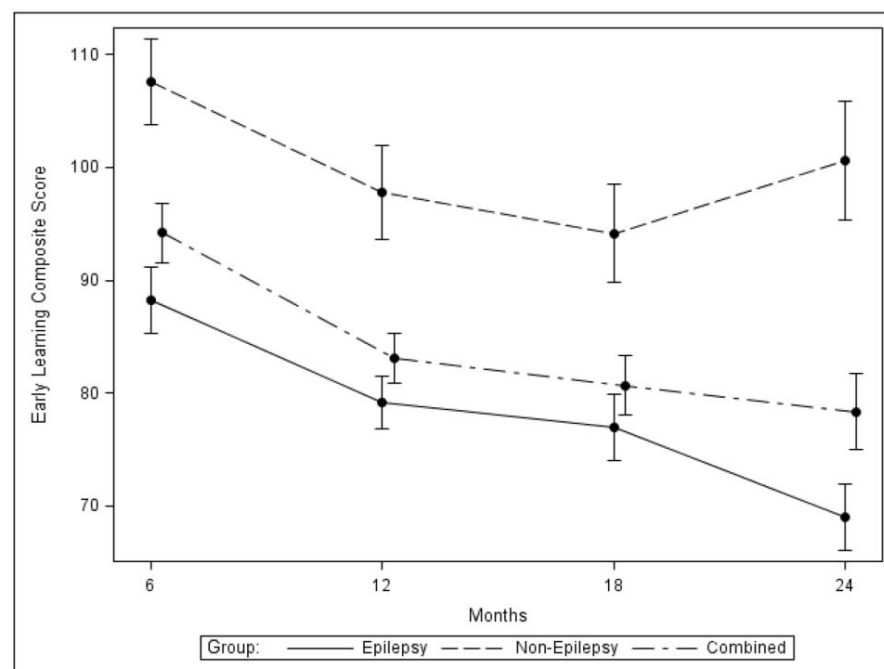


Figura 1. Relación entre el historial de convulsiones y el resultado general del desarrollo.

Escalas de Mullen para el aprendizaje temprano El compuesto de aprendizaje temprano (media $\pm$ DE) se grafica desde los 6 meses hasta los 24 meses para todos los pacientes (línea discontinua/punteada), aquellos con (línea continua) o sin (línea discontinua) antecedentes de convulsiones.

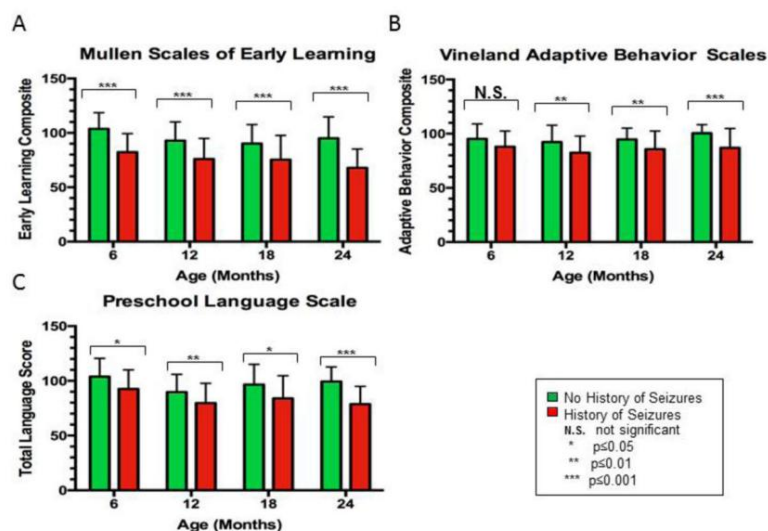


Figura 2. Evaluación repetida del desarrollo en bebés y niños pequeños con TSC a lo largo del tiempo. Media $\pm$ DE para pacientes con (rojo) o sin (verde) antecedentes de convulsiones antes del punto de evaluación. (A) Escalas de Mullen de Aprendizaje Temprano, Compuestas de Aprendizaje Temprano, (B) Escalas de conducta adaptativa de Vineland, escala compuesta de conducta adaptativa y (C) puntuación total del lenguaje en la escala del lenguaje preescolar.

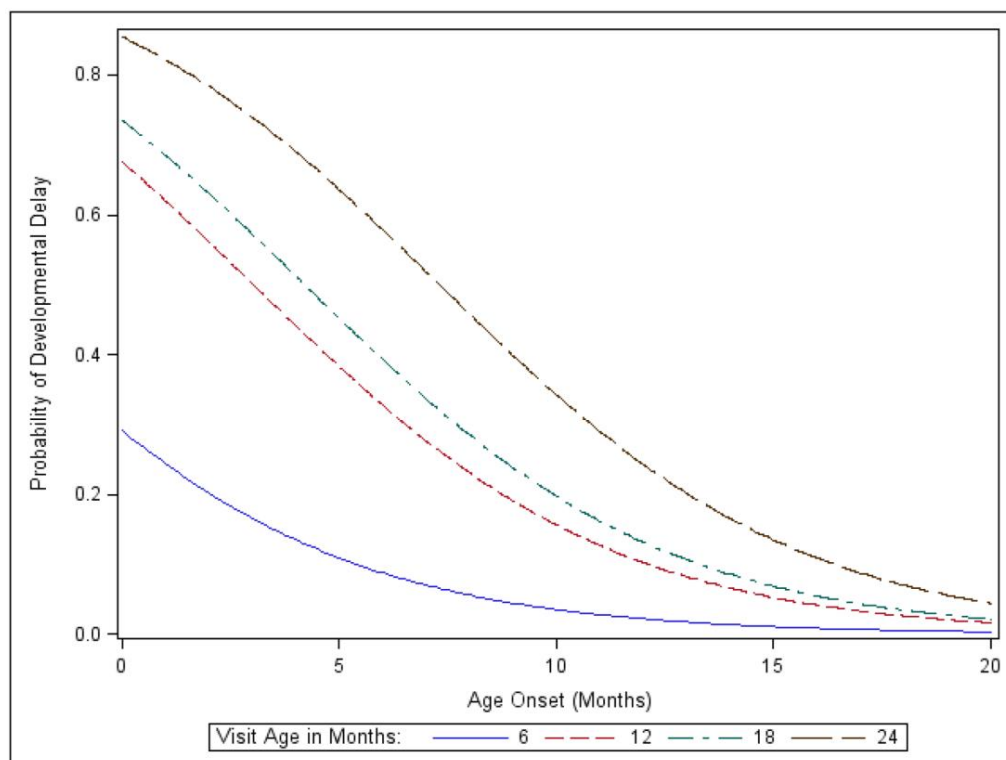


Figura 3. Modelo logístico que predice la probabilidad de retraso en el desarrollo en función de la edad de inicio de las convulsiones.

Cada gráfico muestra la probabilidad de retraso en el desarrollo en cada momento de determinación del riesgo (6 meses, azul; 12 meses, rojo; 18 meses, verde; y 24 meses, negro), en función de la edad en el momento del inicio de la convulsión.

Tabla 1

Características del paciente

Edad promedio	
Inscripción	5,2 ± 3,3 meses
Edad en el momento del corte de datos	23,3 ± 10,2 meses
Sexo (M:F)	68:62
Historial de medicación	Número de pacientes en el momento de la inscripción (%)
Esteroides (orales/inyectables)	11 (8.5)
Vigabatrina	46 (35.4)
Más de un medicamento para las convulsiones	28 (21.5)
Historial de convulsiones	Acumulativo (%)
3 meses	18.5
6 meses	45.4
12 meses	66.9
18 meses	72.3
24 meses	73.1
Tipos de convulsiones	N (%)
espasmos infantiles	29 (30)
convulsiones focales	21 (22)
Espasmos infantiles + convulsiones focales	42 (43)
convulsiones generalizadas	4 (3)
Sin clasificar	6 (6)

Manuscrito del autor

Manuscrito del autor

Manuscrito del autor

Manuscrito del autor

Tabla

Resumen

Resumen
Resumen
Resumen

Resumen					
Resumen	Significar	...	Significar	...	pvalor
Resumen	95.3	19.8	91.2	16.5	0.469
Resumen	91.4	14.5	93.6	15.0	0.639
Resumen	99.8	18.4	94.5	16.2	0.339

Resumen					
Resumen	Significar	...	Significar	...	pvalor
Resumen	93.3	18.9	75.1	17.2	<0.001*
Resumen	92.8	13.2	82.3	16.7	0.001*
Resumen	90.6	15.4	79.5	18.3	0.004*
Resumen	5.5	3.5	10.7	6.9	<0.001*

Resumen					
Resumen	Significar	...	Significar	...	pvalor
VABS	92.0	21.6	71.7	17.7	<0.001*
Resumen	95.7	11.5	84.1	15.9	0.0008*
Resumen	97.6	16.6	81.3	21.1	0.0005*

Resumen					
Resumen	Significar	...	Significar	...	pvalor
Resumen	94.7	20.7	67.0	15.8	<0.001*
Resumen	100.7	7.6	86.3	17.8	0.0004*
Resumen	96.4	14.1	78.6	15.9	<0.001*
Resumen	5.8	6.6	11.0	8.4	0.03*

Tabla

Regression				
Residuals				
Residuals	-0.39296	-0.3676	0.021*	0.001*
Mean	19	30	41	52
Model				
Model	-0.62064	-0.45976	-0.47335	-0.47335
Mean	44	67	84	84
Residuals				
Residuals	-0.59028	-0.45446	0.0001**	0.0001**
Mean	44	70	70	44
Model				
Model	-0.6138	0.0001**	0.0001**	0.0001**
Mean	44			
Regression				
Residuals				
Residuals	-0.51403	-0.23513	0.4346	0.0208*
Mean	21	30	44	54
Model				
Model	-0.50517	-0.37251	-0.43386	-0.43386
Mean	48	66	91	91
Residuals				
Residuals	-0.45686	-0.32492	0.0003**	0.0001**
Mean				

Manuscrito del autor

Manuscrito del autor

Manuscrito del autor

Manuscrito del autor

Comportamiento				
Epilepsias				
peior	0.0065*		0.0011**	48
mejor				
Epilepsias				
peior			-0.35231	0.0141*
mejor				48
Epilepsias				
peior	-0.3034	-0.17109	-0.03877	-0.39855
mejor	0.0322*	0.2912	0.8359	0.1014
peior	50	40	31	18
Epilepsias				
peior	-0.38189	0.0003**	-0.39748	-0.40049
mejor	85	69	0.0071*	44
Epilepsias				
peior	-0.33323	0.0042**	-0.56745	0.0001**
mejor	72	44		44
Epilepsias				
peior			-0.40216	0.0068*
mejor				44