



Acceso público del HHS

Manuscrito del autor

Comportamiento de la epilepsia. Manuscrito del autor; disponible en PMC 2020 el 17 de diciembre.

Publicado en su forma final editada como:

Comportamiento de la epilepsia. ; : 106844. doi:10.1016/j.yebeh.2019.106844.

Predictores del lenguaje del trastorno del espectro autista en jóvenes

Niños con complejo de esclerosis tuberosa

Alexandra Schoenberger II, MSA, Jamie K. Capal, MDb,c, Annie Ondracek III, MSA, Paul S. Horn, PhD,b,c, Donna Murray, PhD, CCC-SLP,c,d,e, Anna Weber Byars, PhD,b,c, Débora A. Pearson, doctorado, Marian E. Williams, PhDg, Martina Bebin, MDh, Hope Northrup, MDi, Joyce Y. Wu, MDj, Mustafa Sahin, doctor en medicina y doctor en filosofía Darcy A. Krueger, MD, PhD,b,c

Facultad de Medicina de la Universidad de Cincinnati, Cincinnati, OH

bDepartamento de Neurología, Centro Médico del Hospital Infantil de Cincinnati, Cincinnati, OH

Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina de la Universidad de Cincinnati, Cincinnati, OH

Departamento de Pediatría del Desarrollo y del Comportamiento, Hospital Infantil de Cincinnati Centro, Cincinnati, OH

eAutism Speaks Inc., Boston, MA

Facultad de Medicina fMcGovern, Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Texas en Houston, Houston, Texas

Facultad de Medicina gKeck de la USC, Universidad del Sur de California, Hospital Infantil de Los Ángeles Ángeles, Los Ángeles, CA

Universidad de Alabama en Birmingham, Birmingham, AL

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

División de Neurología Pediátrica, Hospital Infantil Mattel de la UCLA, Facultad de Medicina David Geffen Medicina, Universidad de California en Los Ángeles, Los Ángeles, CA

Departamento de Neurología, Hospital Infantil de Boston, Boston, MA

Abstracto

Antecedentes: La epilepsia se ha relacionado previamente con el desarrollo del trastorno del espectro autista (TEA) en el contexto del complejo de esclerosis tuberosa (CET). Sin embargo, el papel del lenguaje en esta relación no está claro, y la relación específica entre el TEA, la epilepsia y el desarrollo del lenguaje en esta población no se ha estudiado en profundidad.

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.

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 definitiva. 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.

Objetivos: Identificar el papel del lenguaje temprano en el desarrollo posterior del TEA, evaluar el impacto de la epilepsia como covariable en el desarrollo del lenguaje y evaluar la relación entre la epilepsia, el desarrollo del lenguaje y el desarrollo del TEA.

Métodos: Este estudio incluyó a 154 niños de 3 a 36 meses con TSC que fueron inscritos en la Red de Investigación del Centro de Excelencia en Autismo para TSC (TACERN), un estudio observacional prospectivo multicéntrico para identificar biomarcadores de TEA. Se administraron evaluaciones del desarrollo y específicas del autismo longitudinalmente. Se utilizaron variables apropiadas de las Escalas de Aprendizaje Temprano de Mullen (MSEL), las Escalas de Conducta Adaptativa de Vineland, 2.^a Edición (VABS-II) y las Escalas de Lenguaje Preescolar, 5.^a Edición (PLS-5) para evaluar las habilidades lingüísticas de los pacientes. A los 36 meses, se utilizó la mejor estimación clínica, basada en la evaluación clínica y la observación, para determinar un diagnóstico de TEA.

Resultados: A los 12 meses, todas las variables de lenguaje en el MSEL, PLS-5 y VABS-II predijeron significativamente un diagnóstico de TEA a los 36 meses. La edad al inicio de las convulsiones se asoció con las puntuaciones de lenguaje en que el inicio tardío de las convulsiones se asoció con mejores puntuaciones de lenguaje en el MSEL, VABS-II y PLS-5. El inicio de las convulsiones antes de los 6 meses se asoció con un diagnóstico de TEA a los 36 meses. Una mayor frecuencia de convulsiones correlacionó negativamente con las puntuaciones de lenguaje a los 12 meses y más. Una mayor frecuencia de convulsiones también se asoció con un diagnóstico de TEA a los 36 meses. Al observar la relación entre la epilepsia, el lenguaje y el diagnóstico de TEA, a los 18 meses las puntuaciones de lenguaje se asociaron más con un diagnóstico tardío de TEA a los 36 meses en comparación con la edad al inicio de las convulsiones, que fue un mejor predictor de un diagnóstico tardío de TEA más temprano en el desarrollo.

Conclusión: El análisis de las variables del lenguaje y las características de la epilepsia entre los 6 y los 36 meses, así como el diagnóstico de TEA a los 36 meses, reveló relaciones significativas entre las tres variables. Si bien la dirección de estas relaciones requiere mayor investigación, la epilepsia, el lenguaje y el desarrollo del TEA están estrechamente relacionados en niños pequeños con CET.

Palabras clave

Trastorno del espectro autista; Complejo de esclerosis tuberosa; Lenguaje; Desarrollo; Convulsiones

1.1 Introducción

El complejo de esclerosis tuberosa (CET) es un trastorno neurocutáneo poco frecuente con una incidencia que oscila entre aproximadamente 1:6760 y 1:13 520 nacidos vivos al año[1]. Las personas con CET presentan altas tasas de retraso del desarrollo y discapacidad intelectual, con tasas que oscilan entre el 45 % y el 70 %, con una distribución bimodal[2–4]. Dentro de la población con CET, aproximadamente entre el 40 % y el 50 % de los pacientes tienen diagnóstico de trastorno del espectro autista (TEA)[5–8], en comparación con el TEA idiopático, que afecta a entre el 1 % y el 2 % de la población general[9].

Además, aproximadamente entre el 70 % y el 80 % de las personas con CET desarrollan epilepsia en algún momento de su vida, con mayor frecuencia durante los primeros 3 años[10, 11]. El inicio temprano de las convulsiones se ha asociado con déficits en el desarrollo y la cognición[4, 10, 12]. Un estudio prospectivo de Bolton y sus colegas evaluó factores genéticos, neurológicos y relacionados con la epilepsia y descubrió que una mayor carga de convulsiones se asociaba con un peor pronóstico cognitivo[13]. Este mismo estudio también encontró que la carga de convulsiones, los antecedentes de estado epiléptico y la mutación genética para

La CET también contribuyó a la cognición general. Estudios también han implicado repetidamente a la epilepsia como un factor en el desarrollo del TEA en personas con CET[14, 15].

Estudios que analizan a hermanos menores de personas con TEA han mostrado una mayor incidencia de retrasos en el lenguaje en aquellos que finalmente son diagnosticados con TEA[16, 17]. Además, estudios longitudinales prospectivos han demostrado que los bebés con TSC que finalmente son diagnosticados con TEA presentan retrasos en las habilidades no verbales, incluyendo la recepción visual y las habilidades motoras finas, ya a los 6 meses y en todos los dominios del desarrollo a los 9 meses[7]. Si bien el inicio y la frecuencia de las convulsiones se han vinculado a peores resultados del desarrollo en TSC, los estudios aún no han evaluado el papel potencial del desarrollo del lenguaje, específicamente, en esta relación. Además, tanto la epilepsia como el retraso del lenguaje se han asociado con una mayor incidencia de TEA; por lo tanto, vale la pena investigar cada uno por separado y combinado como posibles predictores de un futuro diagnóstico de TEA en bebés y niños pequeños con TSC que tienen un mayor riesgo de retraso del lenguaje, epilepsia y TEA. Debido a que la TSC es el resultado de una mutación genética y puede diagnosticarse antes del nacimiento o al nacer, nos brinda una oportunidad única para estudiar el desarrollo temprano del lenguaje, el TEA y la epilepsia.

Las características de la comunicación, tanto verbal como no verbal, son importantes al considerar el TEA. Si bien existen individuos con TEA de alto funcionamiento que presentan una función lingüística general algo "preservada", presentan otros déficits comunicativos. Estos déficits se manifiestan como déficits pragmáticos del lenguaje, por ejemplo, utilizando un lenguaje muy pedante o socialmente inapropiado. Además, los déficits del lenguaje de cualquier tipo (incluso leves) se traducen en problemas muy significativos más adelante en la vida. Aún no está claro qué medidas de evaluación y a qué edades de la comunicación, en particular del lenguaje, se pueden utilizar de forma fiable para estratificar a los niños en grupos de riesgo para un futuro diagnóstico de TEA. Además, los individuos con CET tienen un alto riesgo tanto de déficits comunicativos como de TEA. Por lo tanto, el propósito de esta investigación es determinar el papel que desempeña el desarrollo del lenguaje en la predicción de qué niños serán diagnosticados posteriormente con TEA. También investigamos cómo las convulsiones comórbidas, comunes en esta población, afectan la relación entre el desarrollo del lenguaje y el TEA.

1.2 Métodos

1.2.1 Reclutamiento de sujetos

Este análisis forma parte de un conjunto más amplio de estudios dentro de la Red de Investigación del Centro de Excelencia en Autismo del TSC (TACERN), un consorcio de cinco programas hospitalarios en todo el país que se estableció en 2012 (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)[18]. TACERN es un estudio observacional prospectivo multicéntrico que utiliza evaluaciones clínicas, estructurales y electrofisiológicas seriadas en la vida temprana para identificar biomarcadores y sondear las relaciones subyacentes y la fisiopatología del TEA en el TSC (clinicaltrials.gov). Se obtuvo la aprobación del IRB en cada uno de los cinco sitios y se obtuvo el consentimiento informado de todas las familias participantes antes de la inscripción.

Los niños se incluyeron en el estudio si tenían entre 3 y 12 meses de edad al momento de la inscripción y cumplían los criterios clínicos o genéticos para el diagnóstico definitivo de CET[19]. Los criterios de exclusión incluyeron edad gestacional < 36 semanas al momento del parto con complicaciones perinatales significativas asociadas (es decir, asistencia respiratoria, infección confirmada, hemorragia intraventricular, compromiso cardíaco) o antecedentes previos al reclutamiento de tratamiento con un inhibidor oral de mTOR (sirolimus, everolimus), presencia de astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA) que requiriera tratamiento médico o quirúrgico, o cirugía de epilepsia.

1.2.2 Diseño del estudio

También se recopilaron datos demográficos básicos, antecedentes médicos y familiares, antecedentes de desarrollo basales e interválicos, participación en terapias intervencionistas no farmacológicas, antecedentes de convulsiones (incluyendo inicio, tipo y frecuencia), medicación concomitante y comorbilidades médicas durante todo el estudio. En cada visita se realizó una exploración física con registro de los hallazgos clínicos. El electroencefalograma (EEG) y la resonancia magnética (RM) obtenidos a intervalos programados como parte del estudio TACERN no se incluyeron en el presente análisis.

Se realizaron evaluaciones longitudinales del desarrollo a los 3, 6, 9, 12, 18, 24 y 36 meses de edad, junto con evaluaciones específicas de TEA a los 12, 24 y 36 meses de edad. Se realizó una reunión de calibración anual para asegurar la confiabilidad de la evaluación del desarrollo en todos los sitios durante todo el período del estudio. La batería completa incluyó las Escalas de Aprendizaje Temprano de Mullen (MSEL), las Escalas de Conducta Adaptativa de Vineland, 2.ª edición (VABS-II), las Escalas de Lenguaje Preescolar, 5.ª edición (PLS-5), la Lista de Verificación del Comportamiento Infantil (CBCL), la Escala de Comunicación Social Temprana (ESCS), el Programa de Observación para el Diagnóstico del Autismo, 2.ª edición (ADOS-2), la Entrevista Diagnóstica del Autismo Revisada (ADI-R) y la Escala de Observación del Autismo para Infantes (AOSI). La MSEL se administró en cada visita y es una evaluación basada en el médico que se utiliza para evaluar la función del desarrollo[20]. Se calcularon los cocientes de desarrollo (CD) para los cinco subdominios (Motricidad gruesa, Motricidad fina, Recepción visual, Lenguaje expresivo y Lenguaje receptivo). Se reportó una Puntuación Compuesta de Aprendizaje Temprano (EAPT) como puntuación estándar que abarca todos los subdominios, excepto la motricidad gruesa. Se utilizó la VABS-II, una herramienta de informe parental, para evaluar la comunicación, las habilidades de la vida diaria, las habilidades motoras y la socialización[21]. La PLS-5 es una herramienta que combina el informe parental y la observación clínica, y que evalúa el lenguaje total, la comprensión auditiva y la comunicación expresiva[22]. Las tres herramientas de evaluación se administraron a los 6, 9, 12, 18, 24 y 36 meses, con la excepción de la VABS-II, que no se administró a los 9 meses.

El diagnóstico clínico de TEA se basó en la mejor estimación clínica, que abarcó evaluaciones objetivas (ADOS-2, ADI-R) y la impresión del médico del estado clínico general del paciente (incluye el funcionamiento del desarrollo y el impacto de las convulsiones).

Se obtuvo un historial detallado de convulsiones de los participantes mediante un diario de convulsiones. Se entregaron diarios de convulsiones a los padres/tutores para que registraran 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 de los informes. A partir de los diarios, el neurólogo del centro clasificó las convulsiones (es decir, focales, generalizadas, espasmos infantiles) según los criterios de la ILAE[23]. Se registraron el tipo de convulsión, la fecha de inicio y la frecuencia de cada tipo de convulsión. En el presente análisis, el inicio de la convulsión se definió como la primera convulsión clínica registrada.

Tipo registrado en el diario de convulsiones. La frecuencia de las convulsiones se calculó dividiendo el número total de convulsiones durante un período de seis meses (el tiempo transcurrido entre las evaluaciones del desarrollo) y se calculó una frecuencia promedio de convulsiones por mes.

1.2.3 Análisis estadístico

El diagnóstico de TEA se utilizó como medida de resultado principal y los niños se agruparon según tuvieran o no un diagnóstico de TEA a los 36 meses.

Las variables específicas del lenguaje en el MSEL y VABS, así como todas las variables del PLS-5, se utilizaron para determinar la asociación entre el desarrollo del lenguaje y el diagnóstico de TEA. Las variables del lenguaje para el MSEL incluyeron el equivalente a la edad del lenguaje expresivo y el equivalente a la edad del lenguaje receptivo. Las variables del lenguaje para el VABS-II incluyeron la puntuación estándar del dominio de la comunicación, el equivalente a la edad del subdominio del lenguaje expresivo y el equivalente a la edad del subdominio del lenguaje receptivo. Para el PLS-5, las puntuaciones de la comunicación expresiva, la comprensión auditiva y el lenguaje total se informaron como puntuaciones estándar y equivalentes a la edad debido a que la evaluación tiene un piso de 50, que puede no capturar a los individuos de menor funcionamiento. Las puntuaciones estándar en el Compuesto de Aprendizaje Temprano en el MSEL y el Compuesto de Conducta Adaptativa en el VABS-II se utilizaron como medidas del funcionamiento general del desarrollo. Los equivalentes a la edad se convirtieron en cocientes de desarrollo.

Se obtuvieron estadísticas de resumen, incluyendo medias, desviaciones típicas y porcentajes, según correspondiera, para las variables demográficas. Se obtuvieron los coeficientes de correlación de Spearman, junto con sus valores p (frente a cero), para la frecuencia de convulsiones con cada una de las puntuaciones MSEL, PLS-5 y VABS-II. Si bien las puntuaciones MSEL y VABS presentaron una distribución normal, se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman para examinar la relación de la carga de convulsiones con las puntuaciones de lenguaje, ya que la carga de convulsiones no se distribuyó normalmente. Se realizaron modelos de regresión logística univariante con el resultado dicotómico de diagnóstico de TEA y la variable independiente fue una de las medidas MSEL, VABS-II o PLS-5. Los odds ratios, con intervalos de confianza del 95%, y los valores p se obtuvieron para cada medición por separado en cada visita. Además, se realizaron modelos logísticos multivariantes en estos casos para pacientes con diagnóstico de epilepsia, ajustando por edad al inicio de las convulsiones. (Cabe destacar que no se realizaron análisis de medidas repetidas porque nos interesaban principalmente los resultados de las pruebas a edades específicas y su efecto en el resultado único de TEA). Se realizaron pruebas exactas de Fisher para cada una de estas variables y el resultado diagnóstico del TEA a los 36 meses. Se realizaron análisis longitudinales donde las respuestas fueron las diferentes variables lingüísticas en función de la edad de inicio de las crisis. Finalmente, se examinó un modelo de análisis de supervivencia con la edad de inicio de las crisis, censurado para aquellos con epilepsia y estratificado según el resultado diagnóstico del TEA.

La significación estadística se estableció en un nivel alfa de 0,05 y los valores p se informaron sin ajuste para comparaciones múltiples. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa estadístico SAS® versión 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC).

1.3 Resultados

1.3.1 Características del paciente

El número de participantes evaluados en cada punto temporal se enumera en la Tabla 1. El mayor número de participantes fue en la visita de los 12 meses, que tuvo 154 participantes en el momento del análisis de datos. La edad promedio general en el momento de la inscripción fue de $5,6 \pm 3,2$ meses. La mayoría de los pacientes eran blancos, no hispanos (consulte la Tabla 1 para la distribución completa de raza y etnicidad). Los resultados de las pruebas genéticas estaban disponibles para 109 participantes (TSC1 = 15 (14%), TSC2 = 82 (75%), Sin mutación identificada = 12 (11%)). Ciento siete de 137 participantes desarrollaron convulsiones a los 36 meses de edad (78%), con una edad promedio al inicio de las convulsiones de $4,7 \pm 3,3$ meses (rango de cero a 22,5 meses). Las medias de las puntuaciones estándar y las desviaciones estándar para el compuesto de aprendizaje temprano MSEL, PLS-5 y el compuesto de conducta adaptativa VABS-II se incluyen en la Tabla 1. La Tabla 1 también enumera la frecuencia de los tipos de convulsiones. A los 12 meses o más, a más del 60 % de los pacientes se les prescribió vigabatrina. Un total de 33 de 137 participantes (24 %) tenían diagnóstico de TEA a los 36 meses de edad.

1.3.2 Predictores lingüísticos del ASP

Se utilizaron las variables de lenguaje y comunicación de las pruebas MSEL, VABS-II y PLS-5 para determinar qué variables, si las hubiera, se asociaban con un diagnóstico de TEA a los 36 meses (Figura 1). A los 6 meses, todas las variables de lenguaje de las pruebas MSEL y PLS-5 se asociaron con un diagnóstico de TEA a los 36 meses. A los 12 meses, todas las variables de lenguaje de las pruebas MSEL, PLS-5 y VABS-II se asociaron con un diagnóstico de TEA ($p \leq 0,01$).

El efecto del desarrollo del lenguaje en el diagnóstico posterior de TEA también se observó dicotomizando el DQ de cada variable individual en el MSEL, VABS-II y PLS-5 para determinar cómo cada puntuación individual se relacionaba con un diagnóstico posterior de TEA. Los individuos con $DQ \geq 80$ se clasificaron como normales, mientras que aquellos con $DQ < 80$ se consideraron retrasados (Figura 2). Curiosamente, en los individuos con un $DQ < 80$, el número de niños con y sin un diagnóstico de TEA fue aproximadamente igual. Como se esperaba, en los individuos con un $DQ \leq 80$, un número menor de individuos tenía un diagnóstico de TEA. También estábamos interesados en determinar si la predicción de un diagnóstico de TEA utilizando medidas individuales del lenguaje del MSEL, VABS-II y PLS-5 era independiente del desarrollo global general del niño.

Por lo tanto, ajustamos el desarrollo general utilizando la puntuación estándar del Compuesto de Aprendizaje Temprano en el MSEL en cada visita. Los indicadores de aprendizaje no verbal en el MSEL, incluyendo la recepción visual y los dominios de motricidad fina, se incluyen en el MSEL. Al tener en cuenta el nivel general de desarrollo, varias variables del lenguaje a los 18 y 24 meses siguieron siendo significativas para predecir un diagnóstico de TEA (a los 18 meses, lenguaje receptivo y lenguaje expresivo VABS-II, comunicación expresiva y lenguaje total PLS-5; a los 24 meses, lenguaje receptivo MSEL, lenguaje expresivo VABS-II, todas las variables del lenguaje PLS-5). El dominio de recepción visual en el MSEL fue significativo a los 9 y 18 meses, y se acercó a la significación a los 12 meses para predecir un diagnóstico posterior de TEA.

1.3.3 Impacto de la epilepsia como covariable en el desarrollo del lenguaje y el TEA

Estudios previos han demostrado que la epilepsia afecta tanto el lenguaje como el desarrollo de TEA[4, 10, 12, 14, 15]; por lo tanto, buscamos verificar estas relaciones en nuestra cohorte y

analizar más a fondo el papel que desempeñan. La frecuencia de convulsiones a los 6 meses de edad fue menos útil para predecir los resultados del lenguaje y la comunicación, mientras que a los 12 meses y más, una mayor frecuencia de convulsiones se correlacionó negativamente con casi todas las medidas de lenguaje y comunicación del MSEL, VABS-II y PLS-5 (Tabla 2). Al considerar el inicio de las convulsiones como una variable continua, la edad al inicio de las convulsiones se asoció con las puntuaciones del lenguaje, ya que el inicio tardío de las convulsiones se asoció con puntuaciones más altas en todas las variables de comunicación en el MSEL, VABS-II y PLS-5 (Tabla 3). Las pendientes (aumento estimado por cada aumento de un año en el inicio de las convulsiones) fueron todas significativamente mayores que cero, con un rango de 0,66 a 1,76 ($p < 0,05$). Se realizó un análisis exacto de Fisher para evaluar la relación entre el inicio de las convulsiones y un diagnóstico de TEA a los 36 meses. La presencia de convulsiones a los 6 meses de edad se asoció con un diagnóstico de TEA a los 36 meses ($p = 0,002$). Un análisis de supervivencia utilizando el inicio de las convulsiones como variable continua mostró que los individuos que finalmente fueron diagnosticados con TEA a los 36 meses exhibieron un inicio más temprano de las convulsiones ($p < 0,0001$). (Figura 3). En quienes no presentaban TEA, la mediana de inicio de las convulsiones fue de 6,5 meses, mientras que en el grupo con TEA fue de 4,3 meses. Un aumento en la frecuencia de las convulsiones también se asoció con un diagnóstico de TEA a los 36 meses (OR: 1,022; IC del 95 %: 1,005-1,040; $p = 0,01$).

Entre los individuos con convulsiones, el 30 % (32/105) obtuvo un diagnóstico de TEA a los 36 meses, frente al 69 % (73/105) de quienes no presentaban TEA. En cambio, solo un paciente (1/29; 3 %) sin epilepsia obtuvo un diagnóstico de TEA ($p = 0,002$).

Finalmente, se realizó un análisis de regresión logística para determinar la relación entre el lenguaje y el diagnóstico de TEA al considerar la edad al inicio de las convulsiones. Todas las variables de lenguaje de MSEL, VABS y PLS-5 a los 18 meses de edad mostraron una relación significativa con el diagnóstico de TEA a los 36 meses, incluso considerando la epilepsia (Tabla 4). Antes de los 18 meses, las variables de lenguaje no fueron más significativas que las convulsiones. Sin embargo, después de los 18 meses, las variables de lenguaje se convirtieron en un indicador más importante de quién tendría un diagnóstico de TEA a los 36 meses, en comparación con la presencia de convulsiones.

1.4 Discusión

En este estudio, buscamos comprender mejor los predictores del lenguaje del TEA en niños con esclerosis múltiple (TSE). Se encontró que tanto la evaluación observacional directa como las mediciones del lenguaje reportadas por los padres durante la infancia y la primera infancia son muy valiosas para predecir el diagnóstico clínico de TEA a los 36 meses en esta población de alto riesgo. También se confirmó que la gravedad de la epilepsia (incluyendo el inicio y la frecuencia de las convulsiones), que es altamente prevalente en niños con esclerosis múltiple (TSE) a estas mismas edades, se asocia con retrasos en el lenguaje y TEA. Al considerar la edad de inicio de las convulsiones, a los 12 meses y más, el lenguaje se asoció con el diagnóstico de TEA a los 36 meses.

Nuestros hallazgos coinciden con un estudio previo de Jeste, en el que se detectaron retrasos en todos los dominios del MSEL a los 9 meses de edad en niños pequeños con CET[7]. Estudios adicionales han identificado una alta prevalencia de déficits cognitivos y TEA en niños mayores y adultos con CET [13, 24, 25]. Nuestros pacientes presentaron una amplia gama de puntuaciones de desarrollo, con muchos en el rango promedio, lo que destaca la variabilidad del desarrollo en esta población joven. Como era de esperar, observamos que los individuos con peor funcionamiento del lenguaje...

Tenían mayor probabilidad de ser diagnosticados con TEA. Sin embargo, al controlar el desarrollo general, observamos que esta relación era menos robusta. No obstante, en momentos específicos, en particular a los 18 y 24 meses, varias variables del lenguaje se mantuvieron significativas. También es importante destacar que el dominio de recepción visual en la Escala de Lenguaje de Señas (MSEL) fue un predictor significativo de TEA en varios momentos, lo que sugiere que esta podría ser un área que requiere monitoreo. En general, los resultados indicarían que el desarrollo del lenguaje podría ser un complemento útil para el desarrollo general durante la infancia en la CET y que, al medir el lenguaje, podemos evaluar adecuadamente el riesgo de TEA sin tener que evaluar completamente la cognición, especialmente en las etapas tempranas. Esto es relevante para los profesionales clínicos que evalúan a niños muy pequeños con CET en la clínica y que podrían no tener acceso a una batería completa de herramientas de desarrollo. Los estudios centrados en comprender la fisiopatología subyacente del desarrollo temprano del lenguaje, incluida la comunicación social, en la CET y los fundamentos mecanicistas que vinculan el lenguaje y la epilepsia con las conductas y rasgos del TEA, aún requerirían una evaluación multimodal, proporcionada únicamente mediante una selección cuidadosa de enfoques y herramientas de evaluación complementarios. Sin embargo, la detección temprana del lenguaje podría ser un enfoque menos costoso y que requiere menos tiempo para identificar a los bebés con TSC en riesgo de TEA, quienes podrían ser evaluados para una evaluación más definitiva o una intervención terapéutica. Cabe destacar, sin embargo, que nuestros hallazgos contradicen un estudio previo de Kenworthy, el cual no tuvo impacto en el diagnóstico de autismo, sino que fue más bien representativo de posibles afecciones comórbidas que alteran el pronóstico, más que el diagnóstico[26]. Dicho estudio excluyó a pacientes con TEA con etiologías genéticas o moleculares, incluyendo TSC, por lo que se recomienda la comparación directa de los resultados. Para este análisis, no intentamos caracterizar la gravedad del TEA ni investigar subconjuntos específicos de las conductas centrales del TEA.

herramienta, quienes encontraron que las habilidades lingüísticas básicas tenían

Estudios previos han demostrado que el retraso cognitivo en niños con CET y epilepsia es evidente a los 12 meses de edad y que la epilepsia pediátrica se asocia sistemáticamente con retrasos en el lenguaje[5]. Sin embargo, estudiar estas relaciones en niños tan pequeños resulta extremadamente difícil, probablemente porque los retrasos cognitivos confunden esta relación al evaluarse en un entorno clínico. En este estudio, aclaramos la relación entre la epilepsia y el desarrollo cognitivo para incluir el desarrollo del lenguaje, en particular, como un aspecto del desarrollo que disminuye sistemáticamente con el aumento de la carga de crisis, definida por una edad más temprana de inicio de las crisis o una mayor frecuencia de las mismas. No podemos concluir causalidad porque solo rastreamos la correlación, pero los resultados indican que ambos se relacionan con un peor funcionamiento del lenguaje.

Asimismo, tanto el inicio temprano de las convulsiones como su mayor frecuencia parecen estar significativamente relacionados con el diagnóstico de TEA. Utilizando esta misma cohorte, informamos previamente que el inicio de las convulsiones antes de los 12 meses de edad se relacionaba significativamente con puntuaciones más altas en la escala ADOS-2[10], lo que indica una sintomatología autista más grave. En el análisis actual, el inicio temprano de las convulsiones se relacionó significativamente con un diagnóstico tardío de TEA. También encontramos que una mayor frecuencia de convulsiones aumentaba la probabilidad de un diagnóstico de TEA a los 36 meses. Es importante destacar que tanto las medidas directas del lenguaje (MSEL y PLS-5) como el informe de los padres sobre el lenguaje en entornos cotidianos (VABS-II) se relacionaron fuertemente con la frecuencia de las convulsiones. Por lo tanto, estas diferencias no solo son algo que medimos en el entorno más controlado de la clínica, sino que también impactan el funcionamiento de la comunicación en el mundo real.

Para comprender la relación temporal entre el desarrollo del lenguaje, las convulsiones y el desarrollo del TEA, evaluamos la capacidad de las puntuaciones de lenguaje para predecir el diagnóstico de TEA al considerar la presencia de epilepsia en cada visita. Antes de los 12 meses, el lenguaje no aporta información adicional sobre la presencia de epilepsia al determinar un diagnóstico posterior de TEA. Sin embargo, a partir de los 18 meses, el lenguaje ejerce un efecto superior a la presencia de epilepsia en personas que posteriormente recibirán un diagnóstico de TEA a los 36 meses. Esto puede deberse, en parte, a que las diferentes áreas del desarrollo están menos diferenciadas durante la infancia, y las medidas de evaluación probablemente sean menos eficaces para diferenciar las habilidades lingüísticas a una edad tan temprana. Para el presente análisis, no separamos a los individuos según el tipo o número de convulsiones, ni consideramos a quienes mejoran frente a quienes continúan con convulsiones frecuentes. A los 12 meses, es posible que hayamos considerado estas diferencias, ya que quienes presentan convulsiones difíciles de controlar a los 12 meses probablemente continuarán en esta trayectoria. Los planes para el análisis futuro incluyen analizar estos factores dentro de los primeros 12 meses y determinar su impacto.

Las limitaciones del presente análisis incluyen no tener en cuenta la variación natural y relacionada con el tratamiento en la frecuencia de las convulsiones entre visitas y la contribución de los diferentes tipos de convulsiones a la carga general de convulsiones, lo que podría tener un impacto adicional en los resultados del lenguaje y el TEA. Este es el enfoque de futuros análisis. Además, solo un individuo con TEA no tenía antecedentes de convulsiones, lo que limita la capacidad de detectar si el lenguaje contribuye de forma independiente al diagnóstico de TEA. Sin embargo, debido al alto porcentaje de convulsiones en TSC, esto era previsible. Nuestro estudio demostró, sin embargo, que un historial de convulsiones por sí solo no predice el riesgo de desarrollo posterior de TEA y que un historial de epilepsia junto con un lenguaje deficiente puede ayudar a mejorar nuestra capacidad para predecir individuos en riesgo e intervenir con mayor rapidez. También cabe destacar que nuestros resultados para la frecuencia del diagnóstico de TEA fueron mucho menores que los reportados por otros [5–8]. En nuestro estudio, cada participante se sometió a una evaluación rigurosa para TEA, que incluyó la administración de la ADOS-2 y la ADI-R a los 24 y 36 meses, junto con evaluaciones longitudinales del desarrollo en múltiples momentos. Por lo tanto, las cifras más bajas podrían reflejar una evaluación más rigurosa y exhaustiva. Además, observamos que una mayor proporción de individuos alcanzó los puntos de corte de ADOS-2 para TEA (40 %) tanto a los 24 como a los 36 meses, pero esto no se reflejó en el diagnóstico clínico de TEA (24 %). Se planea realizar un análisis más detallado para examinar las razones de estas diferencias.

1.5 Conclusión

Tanto la epilepsia como el desarrollo del lenguaje predicen el diagnóstico posterior de TEA. Antes de los 12 meses, el estado de la epilepsia (inicio y frecuencia) parece ser más eficaz para la estratificación del riesgo. Después de 12 a 18 meses, la evaluación independiente del desarrollo del lenguaje proporciona precisión adicional para predecir la probabilidad de un diagnóstico de TEA.

Expresiones de gratitud:

Nos gustaría reconocer al Consorcio TACERN y a todas las personas en cada sitio que han sido parte integral en la realización de evaluaciones y visitas clínicas, así como a los coordinadores de investigación en cada sitio.

Fondos:

Esta investigación fue financiada por el Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares (NINDS) de los NIH (U01-NS082320, P20-NS080199), la Alianza para la Esclerosis Tuberosa y el Consorcio de Sinaptopatías del Desarrollo (U54NS092090), que forma parte de la Red de Investigación Clínica de Enfermedades Raras (RDCRN) del NCATS. La RDCRN es una iniciativa de la Oficina de Investigación de Enfermedades Raras (ORDR) del Centro Nacional para el Avance de las Ciencias Traslacionales (NCATS), financiada mediante la colaboración entre el NCATS, el Instituto Nacional de Salud Mental, el NINDS y el Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano (NICHD). El estudio utilizó instalaciones y recursos de investigación clínica financiados por la subvención del NCATS de los Institutos Nacionales de Salud (UL1-TR000077 y UL1-TR000124).

Declaración de interés:

JKC ha recibido honorarios por consultoría y gastos de viaje de Roche. MS informa de subvenciones de Novartis, Roche, Pfizer, Ipsen, LAM Therapeutics y Quadrant Biosciences, no relacionadas con este proyecto. Ha formado parte de los consejos asesores científicos de Sage, Roche, Celgene y Takeda. 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 Neurología Pediátrica. DAP ha recibido apoyo para investigación de los NIH (U01-NS082320; U54-NS092090; U01-NS092595); apoyo para la investigación, honorarios de consultoría y reembolso de gastos de viaje de Curemark, LLC; y apoyo para la investigación de Biomarin y Novartis. Joyce Wu recibe subvenciones y forma parte de los Consejos Asesores Científicos y las Oficinas de Conferencias de Novartis y Greenwich Biosciences/GW Pharmaceutical, sin relación con este proyecto. Los demás autores no tienen conflictos de intereses.

Referencias:

- [1]. Ebrahimi-Fakhari D, Mann LL, Poryo M, Graf N, von Kries R, Heinrich B, Ebrahimi-Fakhari D, Flotats-Bastardas M, Gortner L, Zemlin M, Meyer S. Incidencia de esclerosis tuberosa y edad en el primer diagnóstico: nuevos datos y tendencias emergentes de un estudio de vigilancia prospectivo nacional. *Orphanet J Rare Dis* 2018;13: 117. [PubMed: 30016967]
- [2]. Curatolo P, Moavero R, de Vries PJ. Aspectos neurológicos y neuropsiquiátricos del complejo de esclerosis tuberosa. *Lancet Neurol* 2015;14: 733–45. [PubMed: 26067126]
- [3]. Joinson C, O'Callaghan FJ, Osborne JP, Martyn C, Harris T, Bolton PF. Dificultad de aprendizaje y epilepsia en una muestra epidemiológica de individuos con complejo de esclerosis tuberosa. *Psychol Med* 2003;33: 335–44. [PubMed: 12622312]
- [4]. Winterkorn EB, Pulsifer MB, Thiele EA. Pronóstico cognitivo de pacientes con complejo de esclerosis tuberosa. *Neurología* 2007;68: 62–4. [PubMed: 17200495]
- [5]. Humphrey A, Williams J, Pinto E, Bolton PF. Estudio longitudinal prospectivo del desarrollo cognitivo temprano en la esclerosis tuberosa: un estudio clínico. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004;13: 159–65. [PubMed: 15254843]
- [6]. Jeste S, Sahin M, Bolton P, Ploubidis G, Humphrey A. Caracterización del autismo en niños pequeños con complejo de esclerosis tuberosa. *J Child Neurol* 2008;23: 520–525. [PubMed: 18160549]
- [7]. 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]
- [8]. van Eeghen AM, Chu-Shore CJ, Pulsifer MB, Camposano SE, Thiele EA. Cognitivo y adaptativo. Desarrollo de pacientes con complejo de esclerosis tuberosa: una investigación retrospectiva y longitudinal. *Epilepsy Behav* 2012;23: 10–5. [PubMed: 22099526]
- [9]. Christensen DL, Baio J, Van Naarden Braun K, Bilder D, Charles J, Constantino JN, Daniels J, Durkin MS, Fitzgerald RT, Kurzius-Spencer M, Lee LC, Pettygrove S, Robinson C, Schulz E, Wells C, Wingate MS, Zahorodny W, Yeargin-Allsopp M. Prevalencia y características del trastorno del espectro autista entre niños de 8 años - Red de monitoreo de autismo y discapacidades del desarrollo, 11 sitios, Estados Unidos, 2012. *MMWR Surveill Summ* 2016;65: 1–23.
- [10]. Capal JK, Bernardino-Cuesta B, Horn PS, Murray D, Byars AW, Bing NM, Kent B, Pearson DA, Sahin M, Krueger DA. Influencia de las convulsiones en el desarrollo temprano del complejo de esclerosis tuberosa. *Epilepsy Behav* 2017;70: 245–252. [PubMed: 28457992]

- [11]. Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S, Muzykewicz D, Thiele EA. La historia natural de Epilepsia en el complejo de esclerosis tuberosa. *Epilepsia* 2010;51: 1236–1241. [PubMed: 20041940]
- [12]. 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]
- [13]. Bolton PF, Clifford M, Tye C, Maclean C, Humphrey A, le Maréchal K, Higgins JN, Neville BG, Rijdsdijk F, Yates JR. Habilidades 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]
- [14]. Curatolo P, Porfiro MC, Manzi B, Seri S. Autismo en la esclerosis tuberosa. *Revista Europea de Neurología Pediátrica* 2004;8: 327–332. [PubMed: 15542389]
- [15]. 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]. Chuthapaisith J, Ruangdaraganon N, Sombuntham T, Roongpraiwan R. Desarrollo del lenguaje en hermanos de niños con trastorno del espectro autista. *Autismo* 2007;11: 149–60. [PubMed: 17353215]
- [17]. Gamilie I, Yirmiya N, Jaffe DH, Manor O, Sigman M. Trayectorias de desarrollo en hermanos de niños con autismo: cognición y lenguaje de los 4 meses a los 7 años. *J Autism Dev Disord* 2009;39: 1131–44. [PubMed: 19326200]
- [18]. Williams ME, Pearson DA, Capal JK, Byars AW, Murray DS, Kissinger R, O'Kelley SE, Hanson E, Bing NM, Kent B, Wu JY, Northrup H, Bebin EM, Sahin M, Krueger D. Impacto en el desarrollo de bebés con complejo de esclerosis tuberosa: colaboración de investigación multidisciplinaria. *Am Psychol* 2019;74: 356–367. [PubMed: 30945897]
- [19]. Northrup H, Krueger DA. Actualización de los criterios diagnósticos del complejo de esclerosis tuberosa: Recomendaciones de la conferencia de consenso internacional sobre el complejo de esclerosis tuberosa de 2012. *Pediatr Neurol* 2013;49: 243–54. [PubMed: 24053982]
- [20]. Escalas de aprendizaje temprano de Mullen E. Mullen. Circle Pines, MN: Servicio Americano de Orientación; 1995.
- [21]. 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.
- [22]. Zimmerman I, Steiner V y Pond R Escala de lenguaje preescolar, quinta edición (PLS-5): Pearson; 2011.
- [23]. Shinnar S. La nueva clasificación de la ILAE. *Epilepsia* 2010;51: 715–7. [PubMed: 20394644]
- [24]. Kingswood JC, d'Augeres GB, Belousova E, Ferreira JC, Carter T, Castellana R, Cottin V, Curatolo P, Dahlin M, de Vries PJ, Feucht M, Fladrowski C, Gislimberti G, Hertzberg C, Jozwiak S, Lawson JA, Macaya A, Nabbout R, O'Callaghan F, Benedik MP, Qin J, Marques R, Sander V, Sauter M, Takahashi Y, Touraine R, Youroukos S, Zonnenberg B, Jansen AC. Registro de esclerosis tuberosa para aumentar la concientización sobre la enfermedad (TOSCA): datos de referencia de 2093 pacientes. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12: 2. [PubMed: 28057044]
- [25]. Yates JRW, MacLean C, Higgins JNP, Humphrey A, Le Marechal K, Clifford M, Carcani-Rathwell I, Sampson JR, Bolton PF, Attard V, Clarke A, Elmslie FV, Saggar AK, Baines D, Kerr BA, Brayne C, Connolly C, Lydon A, Srivastava C, Cook JA, Falconer C, Davies DM, Fryer AE, Haslop M, Granader Y, Griffiths PD, Hunt A, Lam WWK, Kingswood JC, Miedzybrodzka Z, Crawford H, Morrison PJ, Neville BGR, O'Callaghan FJK, Philip SG, Seri S, Sheehan-Dare R, Shepherd CH. El estudio de esclerosis tuberosa 2000: Presentación de evaluaciones iniciales e implicaciones para el diagnóstico y el tratamiento. *Archivos de Enfermedades en la Infancia* 2011;96: 1020–1025. [PubMed: 21813552]
- [26]. Kenworthy L, Wallace GL, Powell K, Anselmo C, Martin A, Black DO. Lenguaje temprano Los hitos del desarrollo predicen el desarrollo posterior del lenguaje, pero no los síntomas de autismo en niños con trastornos del espectro autista de alto funcionamiento. *Investigación en Trastornos del Espectro Autista* 2012;6: 1194–1202.

REFLEJOS:

- Tanto la epilepsia como el desarrollo del lenguaje son predictores de un diagnóstico posterior de TEA
- La epilepsia es altamente predictiva tanto del desarrollo del lenguaje como del diagnóstico de TEA en niños pequeños con CET
- Tanto la evaluación observacional directa como las medidas del lenguaje informadas por los padres durante la infancia y la niñez temprana son muy valiosas para predecir un diagnóstico clínico de TEA a los 36 meses.
- A los 18 meses y más, el lenguaje ejerce un efecto superior a la presencia de epilepsia en individuos que luego serán diagnosticados con TEA a los 36 meses.

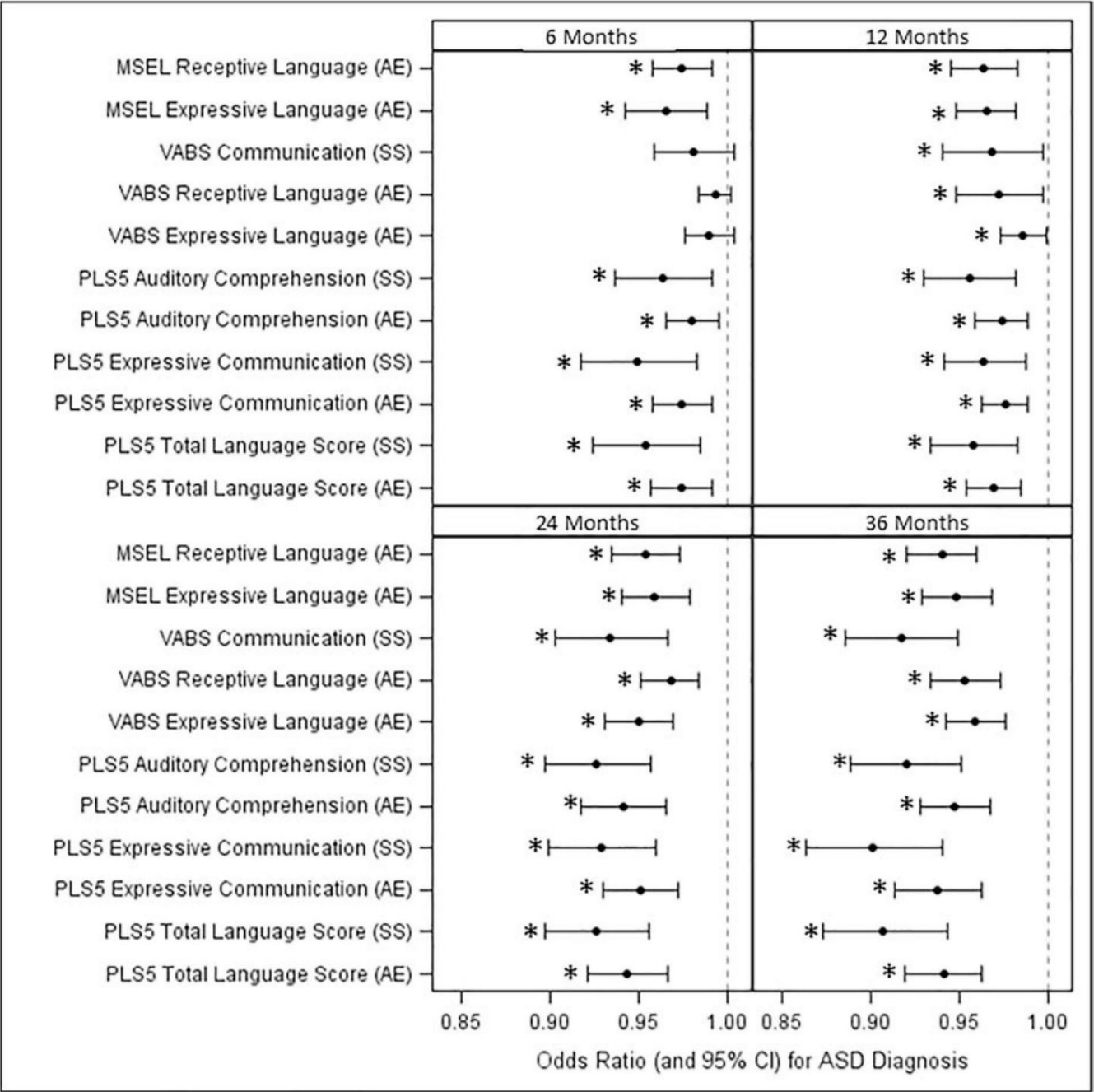


Figura 1:
Asociación entre variables del lenguaje y diagnóstico de TEA a los 36 meses
Leyenda-
Abreviaturas: DQ= Cociente de desarrollo, SS= Puntuación estándar , * = p<0,05

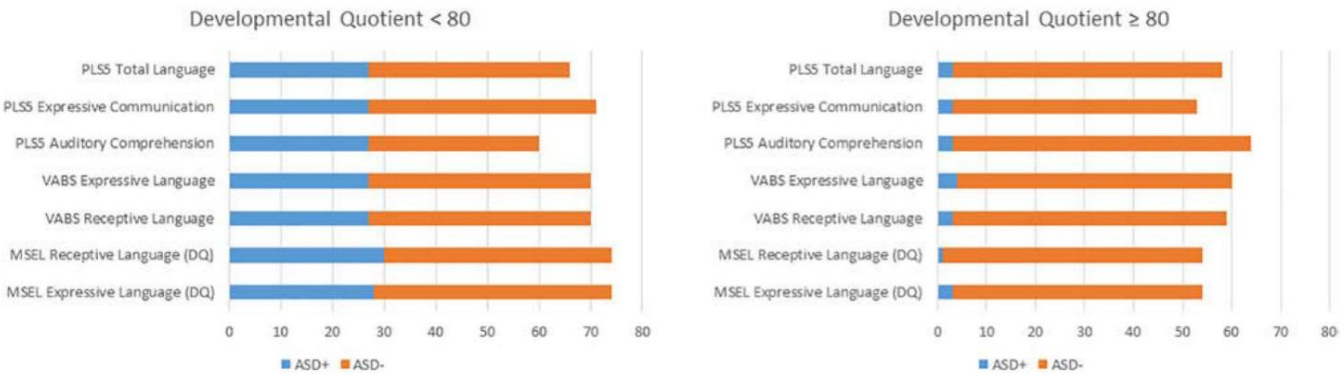


Figura 2:
Influencia de las puntuaciones individuales del lenguaje en el diagnóstico de TEA a los 36 meses
Leyenda:
Todos los análisis tuvieron un valor p de < 0,001

Manuscrito del autor

Manuscrito del autor

Manuscrito del autor

Manuscrito del autor

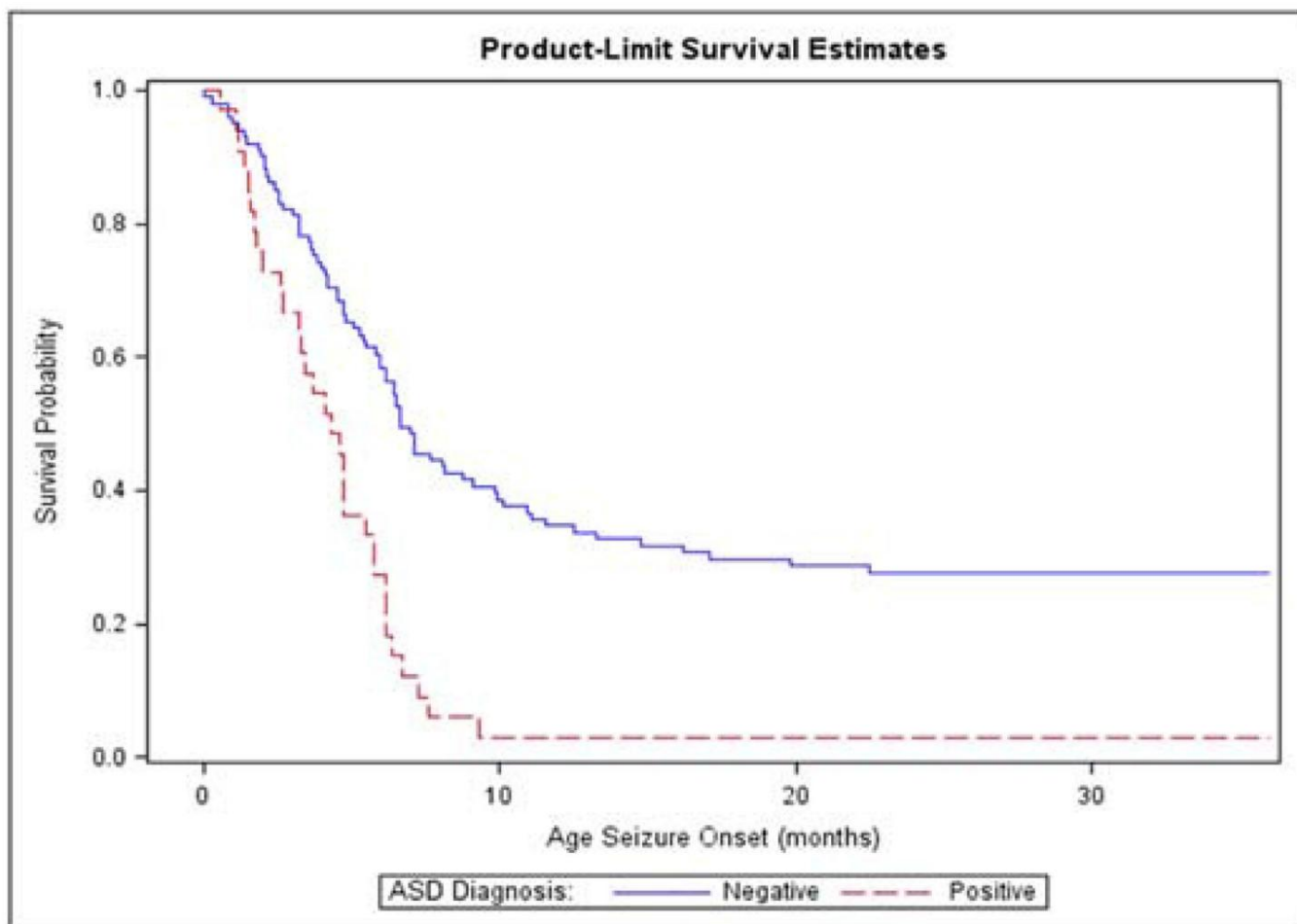


Figura 3.

Análisis de supervivencia de la relación entre el inicio de las convulsiones y el diagnóstico de TEA

Tabla 1:

Características del paciente

	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses
Número de participantes	111	143	154	144	139	137
Masculino; Femenino	48;62	70;73	76;75	73;71	70; 69	67; 70
Etnicidad						
Hispano/Latino	24(22%)	29(20%)	30(20%)	30(21%)	27(19%)	26(19%)
No hispano/latino	86(78%)	114(80%)	121(80%)	114(79%)	112(81%)	111(81%)
Carrera						
Blanco	93(85%)	126(88%)	131(87%)	124(86%)	120(86%)	119(87%)
Negro o afroamericano	2(1,8%)	2(1,4%)	5(3,3%)	5(3,5%)	5(3,6%)	5(3,6%)
Indio americano/nativo de Alaska	1(0,9%)	1(0,7%)	1(0,7%)	1(0,7%)	1(0,7%)	1
asiático	3(2,7%)	4(2,8%)	4(2,7%)	4(2,8%)	4(2,8%)	4(2,9%)
Otro	4(3,6%)	3(2,1%)	3(2%)	3(2%)	2(2%)	2(1,5%)
No reportado	7(6,4%)	7(4,9%)	7(4,6%)	7(4,9%)	7(5%)	7(5,1%)
Prueba compuesta de aprendizaje temprano MSEL (media ± DE)	92,3±17,9	87,6±19	84,9 ± 19,5	81,2 ± 22,3	81,1 ± 24,1	81,4 ± 23,5
Compuesto de comportamiento adaptativo VABS-II (media ± DE)	90 ± 14		86 ± 16,1	87,9 ± 15	88,2 ± 14,9	81,5 ± 16,2
Puntuación total del lenguaje PLS-5 (media ± DE)	96,2±16,8	88,5±18,6	84,3±18	87±19,4	84,7 ± 19,7	79,6 ± 20,3
Medicamentos en cada visita (N)						
más de 1 DEA	16	38	61	72	75	77
más de 2 DEA	7	16	33	43	32	41
Historial de convulsiones						
Espasmos infantiles	59	81	88	85	78	79
Convulsiones focales	68	89	96	90	87	88
Convulsiones generalizadas	16	20	22	19	18	22
Sin clasificar	8	12	13	11	11	10
> 1 Tipo de convulsión	16	36	50	62	68	77
Terapias no farmacológicas						
Físico	16	25	36	55	34	23
Ocupacional	7	23	34	60	33	35
Habla-lenguaje	1	6	16	44	48	53
Intervención temprana	7	31	37	52	26	12
Análisis del comportamiento aplicado	0	0	2	2	5	10

Abreviaturas: AED= fármaco antiepiléptico, SD= desviación estándar

*

No todos los participantes alcanzaron la puntuación estándar compuesta de aprendizaje temprano del MSEL debido a un bajo desarrollo. A los 6 meses, 92 participantes; a los 9 meses, 118 participantes; a los 12 meses, 122 participantes; a los 18 meses, 123 participantes; a los 24 meses, 113 participantes; y a los 36 meses, 95 participantes obtuvieron una puntuación estándar válida.

Tabla 2

Correlación de Spearman entre la frecuencia de convulsiones y las variables de comunicación

	6 meses		12 meses		18 meses		24 meses		36 meses	
	O	p	O	p	O	p	O	p	O	p
Escalas de Mullen de los primeros Aprendiendo										
Lenguaje expresivo (DQ)	-0,28	0,02 *	-0,38	<0,0001 *	-0,4	<0,0001 *	-0,49	<0,0001 *	-0,44	<0,0001 *
Lenguaje receptivo (DQ)	-0,28	0,018 *	-0,41	<0,0001 *	-0,46	<0,0001 *	-0,59	<0,0001 *	-0,43	<0,0001 *
Comportamiento adaptativo de Vineland Balanza										
Dominio de la comunicación (SS)	-0,1	0,4	-0,44	<0,0001 *	-0,4	<0,0001 *	-0,52	<0,0001 *	-0,45	<0,0001 *
Lenguaje expresivo (DQ)	-0,05	0,7	-0,44	<0,0001 *	-0,39	<0,0001 *	-0,5	<0,0001 *	-0,49	<0,0001 *
Lenguaje receptivo (DQ)	-0,11	0,4	-0,35	<0,0001 *	-0,4	<0,0001 *	-0,52	<0,0001 *	-0,41	<0,0001 *
Escala de lenguaje preescolar-5										
Comprensión auditiva (DQ)	-0,16	0,2	-0,43	<0,0001 *	-0,45	<0,0001 *	-0,55	<0,0001 *	-0,44	<0,0001 *
Comprensión auditiva (SS)	-0,22	0,07	-0,44	<0,0001 *	-0,4	<0,0001 *	-0,53	<0,0001 *	-0,47	<0,0001 *
Comunicación expresiva (DQ)	-0,16	0,2	-0,45	<0,0001 *	-0,43	<0,0001 *	-0,53	<0,0001 *	-0,47	<0,0001 *
Comunicación expresiva (CE)	-0,23	0,06	-0,43	<0,0001 *	-0,41	<0,0001 *	-0,49	<0,0001 *	-0,47	<0,0001 *
Lenguaje total (DQ)	-0,18	0,14	-0,47	<0,0001 *	-0,46	<0,0001 *	-0,56	<0,0001 *	-0,46	<0,0001 *
Lenguaje Total (SS)	-0,23	0,057	-0,48	<0,0001 *	-0,39	<0,0001 *	-0,54	<0,0001 *	-0,48	<0,0001 *

Abreviaturas: SS= Puntuación estándar, DQ= Cociente de desarrollo, r= Coeficiente de correlación, p= Valor p

*

=p<0,05

Tabla 3.

Relación entre el inicio de las convulsiones y los resultados del lenguaje

	Valor P	del error estándar de la	pendiente
Escalas de Mullen del aprendizaje temprano			
Lenguaje expresivo (DQ)	1.32	0.37	0.0004 *
Lenguaje receptivo (DQ)	1.54	0.44	0.0006 *
Escalas de comportamiento adaptativo de Vineland			
Comunicación (SS)	0.86	0,28	0.002 *
Lenguaje expresivo (DQ)	1.63	0.48	0.001 *
Lenguaje receptivo (DQ)	1.43	0.64	0.03 *
Escala de lenguaje preescolar-5			
Comprensión auditiva (DQ)	1.76	0.48	0.0004 *
Comprensión auditiva (SS)	1.05	0,28	0.0002 *
Comunicación expresiva (CD)	1.54	0.47	0.001 *
Comunicación expresiva (CE)	0.81	0,25	0.001 *
Lenguaje total (DQ)	1.72	0.45	0.0002 *
Lenguaje Total (SS)	0,96	0,27	0.0004 *

Abreviaturas: DQ= Cociente de desarrollo, SS= Puntuación estándar

*

=p<0,05

CO₂ emissions

[illegible]

$p < 0,05$