

Estrategias mecanicistas para la prevención secundaria de la encefalopatía epiléptica y del desarrollo en niños con complejo de esclerosis tuberosa



Nicola Specchio, a, b, Valentina Di Micco, a Mirte Scheper, c Eleonora Aronica, c, d y Paolo Curatolo



^a Unidad de Neurología, Epilepsia y Trastornos del Movimiento, Hospital Infantil Bambino Gesù, IRCCS, Miembro Titular del Centro Europeo de Referencia Red de Epilepsias Raras y Complejas, EpicARE, Roma, Italia

^b Hospitales Universitarios KU Leuven, Bélgica

^c Departamento de (Neuro)Patología, UMC de Ámsterdam, Universidad de Ámsterdam, Neurociencia de Ámsterdam, Ámsterdam, el

Países Bajos

^d Fundación de Instituciones de Epilepsia de los Países Bajos (SEIN), Heemstede, Países Bajos

^e Unidad de Neurología y Psiquiatría Infantil, Departamento de Medicina de Sistemas, Universidad Tor Vergata, Roma, Italia

Resumen

El complejo de esclerosis tuberosa (TSC) es un trastorno autosómico dominante causado por variantes patogénicas en TSC1 o TSC2, que conduce a la disregulación de la vía mTOR y a un espectro de manifestaciones sistémicas y neurológicas. El complejo de esclerosis tuberosa (TSC) es un trastorno genético multisistémico frecuentemente asociado con epilepsia farmacorresistente de inicio temprano, discapacidad intelectual y trastorno del espectro autista, conocido colectivamente como encefalopatía epiléptica y del desarrollo asociada a TSC (DEE). Los avances en el diagnóstico prenatal y la investigación de biomarcadores ahora permiten la identificación presintomática de bebés de alto riesgo. Esta revisión tiene como objetivo sintetizar la evidencia actual sobre estrategias basadas en mecanismos e informadas por biomarcadores para la prevención secundaria de DEE en TSC, ofreciendo un marco para intervenciones tempranas personalizadas. Los biomarcadores, como las descargas epileptiformes interictales, las variantes patogénicas de TSC2 y las métricas avanzadas de neuroimagen, predicen el riesgo de epilepsia y las trayectorias del neurodesarrollo. Los enfoques preventivos incluyen el inicio temprano del tratamiento con vigabatrina e inhibidores de mTOR, que muestran potencial para reducir la gravedad de la epilepsia y mejorar los resultados. Las estrategias emergentes, como la terapia génica, los perfiles multiómicos y el enriquecimiento ambiental, ofrecen perspectivas prometedoras para la modificación de la enfermedad. Al vincular los biomarcadores predictivos con las estrategias de modificación de la enfermedad, esta revisión describe un enfoque proactivo y personalizado para prevenir o mitigar la DEE asociada a la CET. Estos conocimientos ayudan a mejorar la toma de decisiones clínicas y promueven un cambio hacia la prevención de precisión en la epilepsia pediátrica.

eBioMedicina

2025;116:105740

Publicado en línea xxx

[https://doi.org/10.1016/](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2025.105740)

[j.ebiom.2025.105740](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2025.105740)

Copyright © 2025 Los autores. Publicado por Elsevier BV Este es un artículo de acceso abierto bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Palabras clave: Complejo de esclerosis tuberosa (TSC); Disregulación de la vía mTOR; Encefalopatía epiléptica y del desarrollo (EEE); Intervención presintomática; Biomarcadores y medicina de precisión

Introducción

Las encefalopatías genéticas del desarrollo y epilépticas (EED) se refieren a un grupo diverso de trastornos del neurodesarrollo caracterizados por epilepsia grave de inicio temprano y encefalopatía del desarrollo con un espectro fenotípico significativo.¹ La mayoría de las EED comienzan temprano en la vida, a menudo durante la infancia, y tienden a empeorar con el tiempo debido a convulsiones persistentes, lo que contribuye significativamente a la carga mundial de epilepsia en niños.^{2,3} Los compuestos terapéuticos aprobados por la FDA para la epilepsia comprenden más de 30 medicamentos anticonvulsivos (ASM).⁴ Pocos de los ASM están aprobados específicamente para las EED, como la ganaxolona para el trastorno por deficiencia de quinasa dependiente de ciclina 5 (CDKL5) (CDD), la fenfluramina y el cannabidiol para el trastorno por deficiencia de quinasa dependiente de ciclina 9 (CDD),^{5,6} la

Síndrome de Dravet (SD) y síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) y cannabidiol para el complejo de esclerosis tuberosa (CET).⁵ A pesar de la aprobación de estos nuevos compuestos, muchos niños con ED aún siguen siendo resistentes a los fármacos y actualmente no hay cura disponible.^{6–8} Los avances en la comprensión de los mecanismos subyacentes a algunas epilepsias monogénicas pueden ofrecer un enfoque más proactivo,⁹ que incluya terapia dirigida y prevención secundaria personalizada para minimizar las multimorbilidades y los trastornos del desarrollo neurológico asociados.^{10,11}

El complejo de esclerosis tuberosa (TSC) es un trastorno autosómico dominante multisistémico en el que la identificación temprana de la enfermedad es posible durante la etapa prenatal.^{8,12,13} El TSC es causado por variantes patogénicas.

*Autor correspondiente. Departamento de Neurociencias, Hospital Infantil Bambino Gesù, IRCCS, Piazza S. Onofrio 4, Roma 00165, Italia.

Dirección de correo electrónico: nicola.specchio@opbg.net (N. Espejo).

en los genes TSC1 y TSC2, lo que provoca la sobreactivación de la vía mTOR y un crecimiento anormal y proliferación de tumores benignos en diversos órganos, incluyendo corazón, cerebro, riñones y piel, con amplia variabilidad fenotípica incluso dentro de la misma familia.¹⁴ La TSC es un síndrome en evolución y se manifiesta progresivamente desde el período neonatal, con síntomas dependientes de la edad. síntomas.¹⁵ Los nuevos criterios de diagnóstico incluyen once principales (incluidos tubérculos corticales, nódulos subependimarios, máculas hipomelanóticas y rabdomiomas cardíacos) y siete características menores (como piel de "confeti").

lesiones y fibromas intraorales).¹⁶ Actualmente existen 1429 variantes de ADN público únicas para TSC1 y 4853 para TSC2 reportado en la base de datos de variación abierta de Leiden (www.lovd.nl/TSC1 y www.lovd.nl/TSC2) pero la mayoría Las variantes patógenas son exclusivas de cada individuo o familia, lo que complica las correlaciones genotipo-fenotipo.^{17,18} La identificación genética de las variantes patogénicas de la CET es suficiente para el diagnóstico, independientemente de los hallazgos clínicos.¹⁶ Entre el 10 y el 15 % de los pacientes con CET que cumplen los criterios de diagnóstico. Los criterios no muestran variantes genéticas detectables con pruebas genéticas convencionales.¹⁶ Existe una considerable Número de individuos con mosaicismo de bajo nivel para Variantes patogénicas de TSC2 que no se reconocen clínicamente.¹⁹

Secuenciación genómica dirigida de TSC1 y TSC2 puede revelar variantes crípticas causales en individuos a quienes las pruebas genéticas clásicas (próxima generación) secuenciación—NGS—y dependiente de ligadura multiplex La amplificación de la sonda (MLPA) es normal.²⁰

La epilepsia en la esclerosis tuberosa a menudo comienza en los primeros meses de vida, y los bebés que presentan convulsiones focales o espasmos epilépticos infantiles al inicio con frecuencia desarrollan síntomas de depresión. Epilepsia resistente con anomalías multifocales del EEG.²¹

En la esclerosis tuberosa, las convulsiones tempranas, frecuentes y prolongadas pueden tienen efectos duraderos en la función y el desarrollo cerebral.²²

Capacidades intelectuales en personas con TSC El rango va desde normal hasta gravemente deteriorado, con un 57% Presentando discapacidades de aprendizaje, 26–45% de conducta. cuestiones, incluido el trastorno del espectro autista²³ y 16–57% trastorno por déficit de atención e hiperactividad.^{15,24}

A pesar de los recientes avances en la comprensión de cómo mTOR La desregulación afecta el desarrollo temprano del cerebro, lo que lleva a DEE asociada a TSC, la tasa de epilepsia resistente a fármacos en individuos con CET permanece estable a lo largo de los años.²⁵ Opciones terapéuticas actuales que actúan mediante inhibición de sobreactivación de mTOR, incluyendo everolimus, rapamicina, cannabidiol, vigabatrina y dieta cetogénica, pueden mejoran los resultados de las convulsiones, pero no las abordan eficazmente síntomas de desarrollo y ningún modificador de la enfermedad Existen terapias disponibles hasta la fecha.^{8,26,27}

El objetivo de esta revisión es proporcionar una visión centrada y síntesis integrativa de biomarcadores predictivos y Estrategias basadas en mecanismos para la prevención secundaria de DEE en TSC. Exploramos cómo se pueden utilizar los biomarcadores moleculares, electrofisiológicos y de neuroimagen no solo No sólo para el diagnóstico precoz, sino también para la estratificación del riesgo. e intervenciones terapéuticas personalizadas. Particular

Se hace hincapié en la evidencia de ensayos prospectivos Evaluación del uso presintomático de vigabatrina y mTOR inhibidores, así como estrategias no farmacológicas como el enriquecimiento ambiental.

A diferencia de las revisiones anteriores, que a menudo se realizan por separado, Abordar el tratamiento de la epilepsia o el descubrimiento de biomarcadores, este El artículo reúne estos dominios para delinear un Enfoque integral de medicina de precisión para la atención temprana prevención en la CET. Con ello, buscamos proporcionar a los médicos e investigadores una hoja de ruta estratégica para Mejorar los resultados para los niños en riesgo de CET asociada DEE.

Activación fetal de la vía mTOR

La desregulación de mTOR juega un papel crucial en una variedad de trastornos del desarrollo epileptogénicos conocidos como mTORopatías, incluida la TSC y la displasia cortical focal (FCD) y hemimegalencefalía (HME), todas ellas Se caracteriza por una epilepsia resistente a los fármacos de inicio temprano.²⁸ mTOR, una proteína quinasa de serina/treonina, es vital en diversos procesos celulares y es crucial en el desarrollo del sistema nervioso central (SNC), afectando la guía axonal, el desarrollo dendrítico, la morfogénesis espinal, plasticidad sináptica y función de la memoria, aunque su La contribución exacta a fenotipos neurológicos específicos es no se comprende completamente.^{29,30} En la CET, la sobreactivación de mTOR está vinculado a la diferenciación, proliferación y crecimiento celular anormal y causa alteraciones en las células. tipos, crecimiento axonal y dendrítico y oligodendroglial recambio.^{31,32} La regulación positiva de mTOR también afecta a las células gliales. función, con activación de astrocitos y microglia asociada con respuestas proinflamatorias y citocinas producción.^{31,33}

Tubérculos corticales, base neuropatológica de la red celular epileptogénica, consiste en áreas de dislaminaación cortical que contienen diferentes tipos de células, incluyendo neuronas dismórficas, células gigantes y astrocitos reactivos. La señalización mTORC1 y mTORC2 se activan en el feto. tubérculos.^{34,35} La formación de tubérculos corticales es una proceso complejo que comienza con astrocitos dismórficos por 19-20 semanas de gestación, progresando con células gigantes 24 semanas de gestación y maduración con dismorfia neuronas a las 36 semanas de gestación, lo que conduce al sustrato neuropatológico de la célula epileptogénica El papel de la señalización de mTOR en el desarrollo neuronal y la plasticidad sugiere que puede causar el brote axonal anormal progresivo y la neurogénesis.

implicado en la epileptogénesis y en la concurrencia encefalopatía del desarrollo.³¹ Además, mTOR La desregulación afecta la maduración del sistema GABAérgico, Alterando el desarrollo y las funciones de las interneuronas, reduciendo así el umbral convulsivo.³⁷ El mecanismo subyacente de la epileptogénesis podría deberse a la equilibrio excitatorio-inhibitorio alterado como consecuencia de alteraciones de la red neuronal.³⁸ Este proceso se resume en la figura 1.

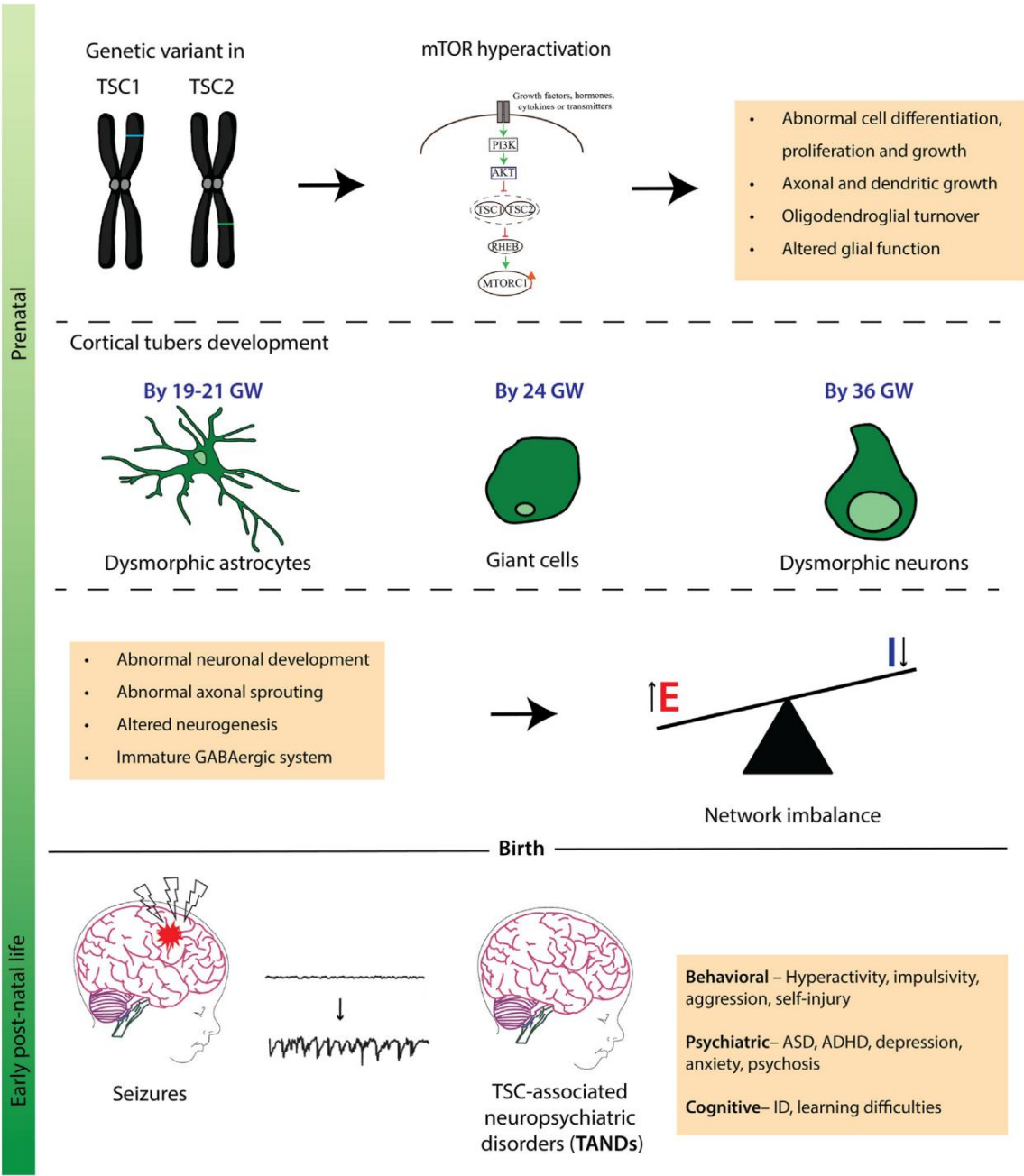


Fig. 1: Modelo mecánico del desarrollo cerebral prenatal y posnatal temprano en el complejo de esclerosis tuberosa (CET). Mutaciones genéticas en Los genes TSC1 o TSC2 provocan la hiperactivación de la vía de señalización mTOR, lo que resulta en procesos celulares anormales, como la diferenciación, la proliferación, el crecimiento axonal y dendrítico, el recambio oligodendroglial y la función glial. Durante el desarrollo prenatal, esta disregulación contribuye a la formación de tubérculos corticales, que se caracterizan por la aparición de astrocitos dismórficos entre las semanas 19 y 21 de gestación (SG). células gigantes por 24 GW y neuronas dismórficas por 36 GW. Estas anomalías celulares perjudican el desarrollo neuronal, la germinación axonal y La neurogénesis y el desarrollo de un sistema GABAérgico inmaduro resultan en un desequilibrio entre las neuronas excitadoras (E) e inhibitoras (I). redes, predisponiendo al cerebro a convulsiones y comorbilidades neuropsiquiátricas, incluido el trastorno del espectro autista (TEA), el déficit de atención/ trastorno de hiperactividad (TDAH) y discapacidad intelectual (DI), observables después del nacimiento.

El momento y los niveles de sobreactivación de mTOR pueden influir en la neuropatología y la gravedad de la epilepsia en ratones. modelos.³⁹ Durante el desarrollo del cerebro, la epileptogénesis en

La TSC implica varios mecanismos convergentes y divergentes que establecen progresivamente una neurona patológica. red capaz de generar convulsiones y coexistencia

Trastornos del desarrollo neurológico.³¹ En un modelo de TSC1 Knock Out, la rapamicina redujo la hiperactividad de la vía mTORC1 que conduce a una red neuronal aberrante debido a cambios patológicos (astroglisis, aumento del tamaño cerebral y desorganización neuronal).^{40–42} Estos hallazgos sugieren que puede existir una ventana terapéutica para intervenciones prenatales antes o durante el período crítico de formación de lesiones cerebrales.³⁴ Se han identificado varios factores reguladores que influyen en el desarrollo y la progresión de la epilepsia asociada a TSC, como complejos proteicos, ARN y genes expresados diferencialmente (DEG) que modulan las cascadas del complemento y la coagulación, glicosaminoglicanos e interacciones entre la matriz extracelular y el receptor.^{43,44}

Diagnóstico presintomático y su valor durante el período latente de la epileptogénesis La TSC a menudo se presenta con rabiomas cardíacos, que pueden diagnosticarse a partir de las 20 semanas de gestación mediante ecografía fetal. El diagnóstico temprano de TSC es posible en el 40% de los fetos que inicialmente presentan un solo rabioma cardíaco y en el 80% con múltiples rabiomas.⁴⁵ El diagnóstico prenatal no invasivo utilizando ADN libre de células es factible para TSC a una edad gestacional promedio y mínima de 17 y 8 semanas, respectivamente.⁴⁶ Los avances en imágenes fetales llevaron a que más de la mitad de los diagnósticos de TSC se confirmaran prenatalmente en niños nacidos después de 2012.²⁵ En Suecia, el diagnóstico de TSC se establece dentro del mes posterior al nacimiento en aproximadamente el 70% de los niños nacidos entre 2010 y 2020 que presentan rabiomas cardíacos en el período neonatal, y se realiza un EEG preventivo en el 46% de los individuos con un diagnóstico de TSC neonatal antes de las convulsiones clínicas.⁴⁷ La resonancia magnética del cerebro fetal al final de la gestación respalda el diagnóstico de TSC en niños con rabioma cardíaco. Si el cribado genético prenatal no confirma la CET, se debe examinar la piel del recién nacido inmediatamente después del nacimiento, ya que puede aparecer una mácula hipomelanótica durante los primeros meses. Se sugiere la resonancia magnética cerebral neonatal y la secuenciación de ambos genes de la CET. Antes de que se cumplan los criterios clínicos, el diagnóstico genético de la CET debe conllevar una vigilancia estricta para la identificación temprana de sus manifestaciones clínicas.¹⁶

El diagnóstico de la CET antes del inicio de las convulsiones permite una monitorización electroencefalográfica (EEG) estrecha durante los primeros meses de vida, lo que facilita la detección y el tratamiento tempranos de las convulsiones.⁴⁸ Sin embargo, en algunos países no se realiza un cribado electroencefalográfico universal o su realización es variable.^{49,50} Además, las directrices internacionales actuales recomiendan el cribado electroencefalográfico, pero no llegan a recomendar la VGB profiláctica para todos los pacientes. La monitorización EEG puede detectar qué lactantes con CET tienen mayor riesgo de desarrollar convulsiones, a menudo varios meses antes de que aparezcan los síntomas clínicos. De hecho, la actividad epileptiforme temprana predijo el inicio de las convulsiones con una antelación media de aproximadamente 3,5 meses.⁵¹ Identificación temprana del espectro autista.

El diagnóstico de trastorno del espectro autista (TEA) en niños con discapacidad intelectual profunda y dificultades de conducta es un desafío.⁵² Recientemente, obtuvimos una comprensión más profunda de las desviaciones tempranas del desarrollo en niños con esclerosis tuberosa que también desarrollarán TEA.²² En el ensayo EPISTOP, los bebés con esclerosis tuberosa que luego manifestarán TEA comienzan a mostrar divergencias en el desarrollo a los 6 meses de edad.⁵³

Identificación de biomarcadores predictivos tempranos de la gravedad y progresión de la enfermedad La caracterización simple de diferentes características genéticas, de EEG y de MRI se puede combinar para predecir el riesgo de epilepsia.⁵⁴ El desarrollo de biomarcadores

para la progresión de la enfermedad es crucial para predecir el resultado neurológico en bebés presintomáticos con riesgo de desarrollar convulsiones epilépticas, TEA y retraso del desarrollo. Las variantes patogénicas de TSC2 se asocian con fenotipos neurológicos más graves que las variantes en mosaico de TSC1 o TSC2,⁵⁵ aunque existen casos más leves,¹⁷ lo que dificulta las predicciones individuales.⁵⁶ Las variantes patogénicas en regiones críticas, especialmente en la

subunidad catalítica TSC2, se asocian con un mayor riesgo de gravedad de la enfermedad; las variantes en exones menos cruciales y en regiones no codificantes pueden conducir a fenotipos más leves.

Estudios funcionales han demostrado la importancia de las regiones codificantes en el dominio N-terminal, específicamente los exones 4-9, así como el exón 18 en el caso de TSC1, mientras que en el caso de TSC2 aproximadamente la mitad de las variantes sin sentido patogénicas informadas codifican el dominio C-terminal.

Comprender esta relación es crucial para una gestión clínica eficaz.⁵⁷

Biomarcadores para la epilepsia resistente a fármacos

La aparición de descargas epileptiformes interictales tiene un valor predictivo positivo del 77% para el desarrollo de convulsiones a la edad de 24 meses.^{51,58} En el estudio EPISTOP la presencia de descargas multifocales interictales tempranas en el EEG fue un predictor del inicio temprano de la epilepsia y del retraso del desarrollo, especialmente en pacientes portadores de variantes patogénicas de TSC2.⁵⁹ Esto crea una oportunidad para identificar a los bebés con alto riesgo de convulsiones e iniciar un posible tratamiento antiepileptogénico antes de que se manifiesten las convulsiones clínicas.²⁷ Las variantes patogénicas de TSC1 se asocian con un inicio de la epilepsia más tardío en comparación con TSC2 y NMI (sin mutación identificada).⁵⁴ Las variantes de TSC2, que se espera que den como resultado un producto no proteico, se asocian con un mayor riesgo de desarrollar epilepsia resistente a fármacos. Algunas variantes de TSC2 pueden estar asociadas con un fenotipo más leve: la variante genética c.2714G > A (R905Q) determinó un fenotipo leve inusual con máculas hipomelanóticas o convulsiones focales que remitieron espontáneamente o se controlaron fácilmente con medicación.⁶⁰ En una familia, la misma variante genética fue responsable de un fenotipo grave y uno muy leve en diferentes miembros.⁶¹ Por último,

La variante genética c.4255_4256delCA se ha asociado con la presencia de pocas características menores no específicas de la esclerosis tuberosa y ningún criterio diagnóstico mayor.⁵⁶ La

conectividad anormal del EEG precede al inicio de los espasmos epilépticos infantiles en bebés con esclerosis tuberosa.⁶² Además, en una cohorte observacional prospectiva, la conectividad anormal entre la ubicación de los tubérculos y el globo pálido bilateral fue una predicción más fuerte de los espasmos epilépticos infantiles.⁶³ Además, en un estudio reciente de neuroimagen, un alto predominio posterior de los tubérculos corticales, una anisotropía fraccional reducida y una mayor difusividad media y radial en los núcleos subependimarios se relacionaron significativamente con un mayor riesgo de epileptogenicidad.⁶⁴ Un análisis multiómico exhaustivo de 93 bebés seguidos desde el nacimiento hasta los 2 años de edad identificó múltiples predictores del desarrollo de la epilepsia en el ensayo clínico prospectivo EPISTOP de intervención temprana con vigabatrina para el tratamiento de la epilepsia presintomática.⁴³

Biomarcadores de discapacidad intelectual (DI) y trastorno del espectro autista (TEA)

La discapacidad intelectual se asocia con antecedentes de espasmos epilépticos infantiles, carga de tubérculos corticales y presencia de tubérculos corticales en áreas cerebrales específicas, como las regiones parietal y occipital.⁶⁵ Un ritmo dominante posterior más lento en el EEG a los 24 meses se asoció significativamente con cocientes de desarrollo cognitivo y motor más bajos, mientras que una fracción más alta de EEG sin descargas epileptiformes se asoció con cocientes de desarrollo cognitivo, del lenguaje y motor más altos a los 24 meses.⁵⁹ Además, controlar las convulsiones focales, y no solo los espasmos epilépticos infantiles, puede reducir el impacto en el resultado intelectual.²¹ La interrupción del sueño puede afectar la sinaptogénesis y puede proporcionar información sobre la susceptibilidad a la encefalopatía del desarrollo.⁶⁶ En niños con TSC y epilepsia resistente a los fármacos, la interrupción de la arquitectura del sueño y el sueño fragmentado pueden contribuir a la gravedad del deterioro cognitivo.^{67,68} Las variantes patógenas de sentido erróneo y en marco de TSC2 se asocian con una ocurrencia más frecuente de discapacidad intelectual que las variantes de cambio de marco y de sitio de empalme,⁶⁹ y los pacientes con variantes genéticas TSC2 tienen un mayor riesgo de TEA.²³ La detección de lesiones cerebrales en la resonancia magnética fetal se correlaciona con la ocurrencia

La presencia de un desarrollo neurológico anormal y TEA a los dos años de edad.⁷⁰ El registro TOSCA (2216 individuos) encontró que el inicio temprano de las convulsiones y una mayor carga de convulsiones se correlacionan con peores resultados del desarrollo, pero el control rápido de las convulsiones reduce la tasa de discapacidad intelectual.²¹ Además, un estudio reciente destacó cómo la carga de convulsiones acumulada (incluidos los espasmos epilépticos infantiles y las convulsiones focales), en lugar de la edad de inicio de las convulsiones, predice los resultados del desarrollo neurológico a los 36 meses de edad en niños con CET.⁷¹ Las convulsiones refractarias tempranas pueden alterar

La conectividad cortical, incluido el giro fusiforme, contribuye a la presencia de conductas autistas.²⁶

El análisis longitudinal de las imágenes del tensor de difusión (ITD) mostró que la anisotropía fraccional en el cuerpo calloso y la difusividad media del pedúnculo cerebeloso inferior derecho estaban relacionadas con los hallazgos positivos de ADOS a los 36 meses en el estudio TACERN.⁷² Finalmente, se han analizado

los miRNA circulantes y los isomiR para respaldar las pruebas clínicas estándar en la evaluación temprana del riesgo de desarrollo de TEA y DI en pacientes con CET.⁷³ Los biomarcadores predictivos para los grupos de alto riesgo se resumen en [la Tabla 1](#).

Estrategias mecanicistas para la prevención secundaria

de la DEE asociada a la TSC El diagnóstico prenatal o posnatal temprano de la TSC permite un tratamiento presintomático, lo que posibilita la prevención secundaria y estrategias de tratamiento personalizadas para reducir el impacto de la enfermedad.

Un tratamiento combinado y dirigido temprano podría mitigar la gravedad de los resultados neurológicos.

Dirigido a la regulación negativa del receptor GABA

tipo a con vigabatrina La vigabatrina se prescribe para convulsiones focales y espasmos epilépticos infantiles en la infancia y la niñez temprana.²¹ Inhibe la transaminasa GABA, aumentando la concentración de GABA en el cerebro, reduciendo efectivamente la frecuencia de convulsiones en niños con TSC.⁷⁹ La vigabatrina también inhibe la proliferación de células gliales, reduce el número de astrocitos e inhibe levemente la vía mTOR, lo que contribuye a su eficacia específica en la enfermedad.⁸⁰ Los estudios EPISTOP y PREVENT revelaron que el uso de Vigabatrina presintomática reduce el riesgo de espasmos epilépticos infantiles.^{27,81} Ambos ensayos no lograron mostrar un beneficio en el resultado del desarrollo neurológico; sin embargo, el resultado general a la edad de 24 meses fue significativamente mejor en ambos estudios que en cualquier cohorte informada anteriormente.²² Es posible que se necesiten estudios más amplios para confirmar los hallazgos con respecto al desarrollo neurológico en los ensayos EPISTOP y PREVENT.

El análisis final del estudio EXIST 3 demostró una eficacia sostenida de everolimus

como terapia adyuvante en niños con CET y epilepsia resistente a fármacos, con un perfil de seguridad tolerable.⁸² En un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 32 niños con CET, el uso de everolimus no mostró

una mejoría en las funciones cognitivas.⁸³ En un ensayo con 249 niños mayores de 2 años con CET asociada a epilepsia resistente a fármacos, everolimus redujo significativamente las convulsiones (28 % para exposición baja, 40 % para exposición alta) en comparación con placebo.

Biomarcadores	Referencia	Diseño y/o objetivos del estudio	TEA/DI	Epilepsia DRE inminente
Clínico	Nabbout, 201921	Informe de una gran cohorte internacional (estudio TOSCA)	El inicio temprano de las convulsiones y una mayor carga de convulsiones se correlacionan con peores resultados de desarrollo	—
	Moavero, 201974	Evaluación de marcadores clínicos tempranos de TEA o DD en bebés con un diagnóstico precoz (Estudio EPISTOP)	Puntuación total de la prueba ADOS a los 12 meses diferenciada niños con un futuro diagnóstico de TEA de niños sin	—
	Moavero, 202053	Evaluación de la relación entre la edad en el momento de la convulsión Inicio y resultado del desarrollo neurológico a los 24 meses	Los niños con epilepsia (63,8%) tenían un mayor riesgo de TEA	—
	Tú, 202471	Evaluación de la edad de inicio de las convulsiones y acumulada Contribución de la carga de convulsiones al desarrollo neurológico Resultados a través de diarios de convulsiones, series Pruebas del desarrollo neurológico y magnetismo cerebral imágenes por resonancia	Carga acumulada de convulsiones en lugar de la edad en el momento de la convulsión El inicio predijo el resultado del desarrollo neurológico a los 36 años meses	—
EEG	Wu, 201951	EEG del cuero cabelludo en 40 pacientes sin antecedentes de convulsiones	—	Los IED tuvieron un valor predictivo positivo del 77,3% para el desarrollo convulsiones
	Davis, 201962	Registros de EEG del cuero cabelludo recopilados prospectivamente en bebés con TSC en el primer año de vida, comparando los primeros EEG registrado de bebés antes del inicio del EE (n = 16) y de bebés que no desarrollaron ES (n = 28)	—	Los bebés que posteriormente desarrollaron ES tenían conectividad EEG en 1 sueño, mayor eficiencia global y agrupamiento promedio coeficientes, longitudes de trayectoria características más cortas y menores Modularidad en la mayoría de las bandas de frecuencia ajustadas por edad
	Cocinero, 202075	Comparación de las mediciones de EEG durante la etapa II del sueño en la CET niños que tenían (TEA+) o no tenían (TEA-) más de 36 seguimiento de meses	La potencia relativa de la banda alfa se elevó significativamente en el Grupo TEA+ a los 24 meses de edad con diferencias menores A edades más tempranas, lo que sugiere que esto puede surgir de diferencias en el desarrollo del cerebro	—
	El caballero, 202176	Asociación entre el momento y las características del primer EEG con IED y epilepsia y neurodesarrollo a los 24 meses en un grupo seguido convencionalmente (inicio de VGB después del inicio de la convulsión) y un grupo preventivo (inicio de VGB antes de las convulsiones) (Estudio EPISTOP)	Una edad más baja en el primer EEG con IED se asoció con Nivel cognitivo más bajo en pacientes con variante genética TSC2	La FS en el primer EEG con IED fue predictiva de una convulsión más temprana inicio en el grupo convencional. El registro temprano de artefactos explosivos improvisados se asoció con un mayor riesgo de tacto rectal en todos los pacientes
	Prohl, 201977	Identificación de déficits microestructurales de la sustancia blanca asociado con TEA en TSC	Los sujetos con TSC y TEA mostraron una fracción reducida anisotropía en 9 de 17 regiones de sustancia blanca	—
	Hulshof, 202170	Correlación de los hallazgos de la resonancia magnética cerebral fetal con la epilepsia Características y neurodesarrollo a los 2 años	Una puntuación baja en la suma de las lesiones se correlaciona con una mejor función cognitiva y desarrollo motor y con menos frecuencia un diagnóstico de TEA	—
	Scherrer, 202078	Evaluación de los patrones de conectividad anatómica de la Giro fusiforme para el riesgo de desarrollar TEA	La conectividad del giro fusiforme captura el riesgo de Desarrollar autismo desde el año de edad	—
Genética	Cohen, 202163	Tubérculos segmentados de 123 niños con (n = 74) y sin (n = 49) ES de un estudio observacional prospectivo cohorte	—	>95% de las ubicaciones de los tubérculos se asociaron con ES (conectado funcionalmente a los globos pálidos y al cerebelo) desaparecido)
	Srivastava, 202472	Análisis del tensor de difusión longitudinal repetido Métricas de imágenes para seleccionar tracts de materia blanca en relación a prueba ADOS positiva (estudio TACERN)	Anisotropía fraccional del cuerpo calloso y media La difusividad del pedúnculo cerebeloso inferior derecho fue relacionado con hallazgos ADOS positivos a los 36 meses	—
	Li, 202464	Biomarcadores de epilepsia por resonancia magnética multimodal para desarrollar un Modelo de predicción de la epileptogenicidad. Pacientes con CET. Se realizaron resonancia magnética a 32 pacientes con epilepsia y 16 sin ella.	—	Mayor PD de tubérculos corticales y disminución de FA, aumento MD y aumento de RD de nódulos subependimarios fueron asociado con epileptogenicidad tanto en el centro como tejido perilesional, independiente de la variación del gen TSC.
	Pepino, 202055	Correlaciones genotipo-fenotipo en una cohorte de 94 bebés (estudio EPISTOP)	—	Ocho de las 24 características clínicas evaluadas a los 2 años de edad fueron Significativamente menos frecuente en aquellos con TSC1 versus TSC2 variantes, incluyendo la resistencia a los fármacos y el retraso del desarrollo epilepsia y supervivencia media sin convulsiones
	Farach, 202454	Correlaciones genotipo-fenotipo para la gravedad de la epilepsia y su inicio en una cohorte exhaustiva seguida desde infancia (ensayo PREVeNT)	—	La presencia de una variante patogénica de TSC2 fue significativa asociado con DRE

(La Tabla 1 continúa en la página siguiente)

Biomarkers	Reference	Subjects	TEA/ Subjects	Exposure
Cellular Cellular	PM2.5 PM2.5	PM2.5 PM2.5	PM2.5 PM2.5	PM2.5 PM2.5
PM2.5 PM2.5	PM2.5 PM2.5	PM2.5 PM2.5	PM2.5 PM2.5	PM2.5 PM2.5

especialmente en niños menores de 6 años.⁸⁴ Un estudio reciente mostró que en individuos con TSC diagnosticada prenatalmente, la intervención temprana poco después del nacimiento con Sirolimus o Vigabatrina redujo la incidencia de epilepsia, el porcentaje de pacientes con epilepsia resistente a los medicamentos y mejoró los resultados del desarrollo.⁸⁵ Los inhibidores de mTORC1 (p. ej., Rapamicina) han mostrado efectos terapéuticos sobre el deterioro cognitivo, la plasticidad sináptica, la astrogliosis y los déficits de mielinización en modelos de ratón con TSC.^{40,86,87} El uso temprano de inhibidores de mTORC1 puede mejorar las anomalías de la sustancia blanca.⁸⁸ Los modelos de ratón sugieren que la intervención postnatal (días 13 a 15) El tratamiento con rapamicina puede reducir las anomalías de la astrogliosis y los defectos de mielinización, aunque no parece actuar sobre la laminación cortical.⁸⁹ Se ha informado sobre la seguridad y eficacia de los inhibidores de mTOR en niños menores de 2 años.⁹⁰ El momento óptimo para el tratamiento con inhibidores de mTORC1 aún no está claro. Everolimus se utiliza cada vez más en lactantes con alto riesgo de rabdomiomas cardíacos. Casos anecdóticos revelaron eficacia clínica en rabdomiomas cardíacos detectados prenatalmente tratados con Sirolimus materno, desarrollo apropiado a corto plazo.^{85,91–93} Se requieren [más](#) estudios para evaluar la toxicidad potencial a largo plazo de Sirolimus y para determinar si la inhibición temprana de mTOR a veces puede ser demasiado tardía para revertir anomalías patológicas y síntomas clínicos. El cannabidiol y la dieta cetogénica también pueden reducir la frecuencia de las convulsiones y podrían desempeñar un papel en la regulación de la vía mTOR.⁹⁴ Dos ensayos clínicos controlados aleatorizados doble ciego (estudio ViRap, NCT04987463; ensayo TSC-STEPS, NCT05104983) han comenzado a reclutar bebés con TSC para evaluar la eficacia y seguridad de Vigabatrina versus Rapamicina como tratamiento preventivo y para evaluar la seguridad y eficacia del tratamiento temprano con Sirolimus para prevenir o retrasar la aparición de convulsiones en bebés con TSC. Se esperan resultados para finales de 2026.

La delimitación temprana de la zona epileptogénica entre múltiples lesiones displásicas es un paso desafiante en las evaluaciones prequirúrgicas de niños con CET.95 Las intervenciones quirúrgicas en niños menores de 3 años de edad tienen un impacto positivo en las trayectorias de desarrollo, particularmente entre pacientes afectados por epilepsia resistente a medicamentos grave y múltiples anomalías epileptiformes en el EEG.

Aunque la presencia de múltiples lesiones hace que los niños con TSC sean malos candidatos para la cirugía, la cirugía resectiva siempre puede considerarse si la zona epileptogénica está confinada a una o dos lesiones.⁹⁶ En tales casos, la tuberectomía da como resultado la ausencia de convulsiones en aproximadamente el 60% de los pacientes.⁹⁷ Un número alto de tubérculos corticales, el inicio de las convulsiones antes de los 12 meses y las descargas multifocales del EEG pueden predecir la recurrencia de las convulsiones después de la cirugía en una cohorte de 35 niños con un seguimiento medio de 7,5 años.⁹⁶ La extensión de la zona de inicio de las convulsiones es otro predictor de la ausencia de convulsiones después de la cirugía de epilepsia.⁹⁸

Organización de la zona epileptogénica del tubérculo focal, en la que Se informó que las convulsiones se limitan al tubérculo dominante y que esto es un predictor de un mejor postoperatorio. resultado.⁹⁹

La identificación de la zona epileptogénica sigue siendo un desafío y requiere una evaluación prequirúrgica integral recomendada después del fracaso de dos tratamientos anticonvulsivos.

medicamentos, evaluados a través de métodos funcionales multimodales y la imagen estructural.¹⁰⁰ Un enfoque híbrido de imágenes abiertas La cirugía asociada con la cirugía mínimamente invasiva puede tienen promesas de que en el futuro próximo serán eficaces y seguro.¹⁰¹ El momento óptimo de la cirugía es crucial para prevenir el síndrome de espasmos epilépticos infantiles (IESS) y un corto La duración de la epilepsia y la cirugía temprana están asociadas con una mejoría en el lenguaje postoperatorio desarrollo.¹⁰²

Abordar las anomalías de la sustancia blanca con enriquecimiento ambiental

La promesa del enriquecimiento ambiental (EE) como estrategia preventiva contra los trastornos neuropsiquiátricos es especialmente alta durante el desarrollo posnatal temprano cuando el cerebro aún es capaz de experimentar una reorganización de la red.¹⁰³ Introducido por primera vez por Donald Hebb a finales de En la década de 1940, el paradigma del enriquecimiento ambiental ilustra cómo la exposición a una rica riqueza sensorial, social y cognitiva Los estímulos pueden influir en la estructura y función del cerebro.

Aunque los métodos varían según los estudios, la investigación demuestra consistentemente que los entornos enriquecidos promueven cambios conductuales y neuroanatómicos positivos en roedores - como mayor plasticidad sináptica, mejora coordinación motora y capacidades cognitivas mejoradas, lo que lo convierte en un enfoque ampliamente utilizado en el estudio de los trastornos del desarrollo neurológico, especialmente del espectro autista. trastornos.^{104,105} La EE, como estrategia preventiva, tiene el potencial de restaurar las consecuencias del desarrollo neurológico. de la sobreactivación de mTOR y puede mejorar la interrupción de la plasticidad sináptica, lo que resulta en una respuesta más eficiente. flujo de comunicación transsináptica.¹⁰⁶ En un estudio piloto de 5 niños con TSC de 1 a 3 años de edad, juego temprano y Se demostró que las intervenciones conductuales mediadas por los padres para mejorar las habilidades de comunicación.¹⁰⁷

Terapia genética

Estamos entrando en una era emergente de terapias basadas en genes con un potencial significativo, en particular para trastornos genéticos raros. Los esfuerzos futuros deberían centrarse en explorar... la posibilidad de aplicar un tratamiento modificador de la enfermedad para los pacientes con esclerosis tuberosa, y la terapia génica puede ser una Una vía prometedora para lograr tal objetivo. Se están desarrollando diferentes enfoques de terapia génica en la fase preclínica. nivel. El tratamiento potencial implica la suplementación de hamartina. En modelos de ratón con variantes de TSC1, la La administración del gen TSC1 humano mediante inyección retroorbital de AAV9 pudo mejorar la patología cerebral. biomarcadores, mejorar el rendimiento del rotarod y aumentar esperanza de vida.¹⁰⁸ En otro estudio preclínico, sistémico

inyección de AAV9 que codifica una forma condensada de La tuberina extendió la supervivencia en un modelo de TSC2, mostrando una Posible terapia alternativa para personas con TSC2 que implica el reemplazo de genes utilizando un vector AAV.¹⁰⁹ Es probable que las nuevas variantes de AAV mejoren aún más transducción de células cerebrales que conduce a una mejor recuperación sintomática.

Recientemente, Guo y sus colegas utilizaron CRISPR-Cas9- Reparación dirigida por homología mediada en células derivadas del paciente células madre pluripotentes inducidas (iPSC) para corregir una Variantes patogénicas de TSC2 con cambio de marco y sin sentido.¹¹⁰

Implicaciones para la práctica clínica

Se debe realizar un diagnóstico adecuado lo más pronto posible. Tras la detección de rabdomiomas cardíacos durante Embarazo, la resonancia magnética del cerebro fetal puede confirmar un diagnóstico definitivo. Diagnóstico. La detección temprana de variantes genéticas debe ocurrir. Tan pronto como se realiza el diagnóstico clínico, ya que el diagnóstico molecular influye significativamente en el manejo clínico y el pronóstico. La monitorización electroencefalográfica neonatal puede Identificar convulsiones subclínicas en pacientes con grandes lesiones displásicas y monitorización EEG estrecha y El seguimiento del desarrollo de los bebés con TSC puede mejorar resultados neurológicos.

Tratamiento presintomático con vigabatrina durante El período latente de la epileptogénesis debe considerarse después de detectar descargas epileptiformes interictales en el EEG. Vigilancia del desarrollo y detección de Las desviaciones en las trayectorias de desarrollo deberían impulsar Intervención temprana con enriquecimiento ambiental para estimular la plasticidad en los circuitos cerebrales sociales, remodelando Conectividad funcional cerebral. No farmacológico. El tratamiento debe integrarse en un enfoque multidisciplinario. cuidado.

Desafíos actuales y direcciones futuras

TSC ejemplifica la revolución en curso en los campos de Prevención secundaria de la epileptogénesis y terapias dirigidas y modificadoras de la enfermedad. Dado que la TSC se asocia con un amplio espectro fenotípico, incluyendo epilepsia, retraso del desarrollo y TEA, temprana El diagnóstico es crucial. La identificación temprana de estos síntomas es esencial para un tratamiento más eficaz de esta enfermedad. trastorno. Nuestra creciente comprensión del trastorno preictal Los cambios nos permiten predecir la aparición de convulsiones y Iniciar el tratamiento antes, pero aún estamos atrasados. Tratamiento temprano de síntomas no convulsivos.

La creación de bases de datos internacionales a gran escala Ha sido fundamental para cerrar las brechas en el conocimiento de la historia natural del TSC y en el desarrollo Estrategias innovadoras para el seguimiento clínico y una mejor Los avances en la identificación de biomarcadores específicos de la progresión de la enfermedad están impulsando nuestra práctica clínica. prácticas hacia adelante.

Ahora estamos en una era en la que el tratamiento de la epilepsia En la CET está pasando de ser meramente sintomática a

Prevención secundaria, con un enfoque proactivo que incluye intervención farmacológica dirigida a la sobreactivación de mTOR durante un período de desarrollo delicado. La medicina preventiva y de precisión sigue siendo compleja; sin embargo, hemos aprendido más sobre biomarcadores de diagnóstico y pronóstico, y estos avances han dado lugar a nuevos enfoques terapéuticos para la DEE asociada a la CET.

El tratamiento presintomático puede dar resultados prometedores, en particular para niños diagnosticados con TSC antes del inicio de las convulsiones, y el EEG sirve como un posible biomarcador para predecir cuándo pueden aparecer convulsiones clínicas. El momento de la intervención preventiva parece crucial para abordar la epileptogénesis neonatal temprana.

El perfeccionamiento continuo de los modelos de predicción de la CET al inicio de la enfermedad tiene el potencial de mejorar significativamente la toma de decisiones clínicas y la predicción de los resultados de los pacientes. Si bien diversos factores epigenéticos pueden influir en la evolución natural de la enfermedad en niños individuales, los avances en medicina preventiva han demostrado que es posible reducir la carga de la epilepsia asociada con el deterioro cognitivo grave. Comprender los perfiles epigenéticos individuales podría conducir a estrategias de tratamiento personalizadas basadas en cambios epigenéticos específicos.

Una comprensión progresiva de la base molecular de la DEE y el discernimiento de los mecanismos patogénicos que desencadenan los componentes epilépticos y de la encefalopatía del desarrollo pueden ayudar a encontrar estrategias de tratamiento combinatorias que involucren diferentes dianas implicadas en la red epileptogénica. El primer paso para desentrañar los mecanismos de la epileptogénesis implica comprender mejor la expresión y la función génica, identificar las regiones cerebrales específicas donde se expresan y determinar los tipos celulares específicos, incluyendo neuronas excitadoras e inhibitoras, así como células gliales.

Es probable que próximamente se adapten estrategias adaptadas a los mecanismos específicos que subyacen a la CET a cada paciente. Analizar la CET en sus múltiples componentes biológicos puede sugerir estrategias de medicina de precisión que podrían lograr mayores tasas de éxito, no solo en el control de las convulsiones, sino también en el tratamiento de la encefalopatía del desarrollo asociada.

Se espera que el uso de la inhibición de mTOR en la CET se generalice en la práctica clínica. Sin embargo, determinar el momento óptimo para iniciar el tratamiento de este trastorno multisistémico sigue siendo un desafío importante. Se necesitan más investigaciones para explorar si la supresión temprana de la señalización anormal de mTOR con inhibidores de mTOR antes del inicio de las convulsiones podría ser una estrategia antiepileptogénica y modificadora de la enfermedad más eficaz en lactantes con CET. Estudios futuros también deberían aclarar si la alteración de la laminación y la morfología neuronal altera la conectividad local y de largo alcance, y si el tratamiento con inhibidores de mTOR puede revertir estas anomalías. Existe una necesidad urgente de...

Estrategia de búsqueda.

Las referencias para esta revisión se identificaron mediante búsquedas en PubMed entre enero de 2017 y noviembre de 2024, así como referencias de artículos relevantes. Los términos de búsqueda utilizados fueron «esclerosis tuberosa» y (como términos combinatorios individuales) «vía mTOR», «epileptogénesis», «epilepsia», «discapacidad intelectual», «autismo», «biomarcadores», «diagnóstico» y «terapia dirigida». No se aplicaron restricciones de idioma. La lista final de referencias se generó en función de su relevancia para los temas tratados en esta revisión. También se incluyeron referencias históricas relevantes fuera del período de búsqueda.

Esfuerzos colaborativos. Futuros ensayos internacionales, prospectivos y a largo plazo que consideren no solo los resultados de las convulsiones, sino también los síntomas cognitivos y conductuales podrían aclarar si las estrategias preventivas basadas en mecanismos para la DEE pueden mejorar la evolución de la enfermedad a largo plazo en niños con CET.

Preguntas pendientes • ¿Cuál es

el momento y la duración óptimos del tratamiento preventivo (por ejemplo, vigabatrina, inhibidores de mTOR) en bebés con CET para alterar eficazmente los resultados del desarrollo neurológico a largo plazo?

¿Pueden los modelos individualizados de estratificación del riesgo, que integran biomarcadores genéticos, electroencefalográficos, de imagen y moleculares, predecir con fiabilidad qué lactantes con CET desarrollarán epilepsia

farmacorresistente, TEA o discapacidad intelectual? ¿Existen biomarcadores tempranos, más allá del electroencefalograma y el genotipo, que puedan orientar intervenciones específicas para comorbilidades

no relacionadas con convulsiones, como el TEA y el deterioro cognitivo? ¿Cuál es la seguridad y eficacia a largo plazo de la inhibición temprana de mTOR,

especialmente cuando se inicia durante el período prenatal o neonatal? ¿Cómo se pueden trasladar las tecnologías de terapia génica y edición genética de los modelos preclínicos a tratamientos seguros y eficaces para lactantes y niños con CET?

• ¿Es posible estandarizar e integrar las intervenciones no farmacológicas (p. ej., enriquecimiento ambiental, terapia parental) con la suficiente antelación para influir significativamente en los resultados cognitivos y sociales? •

¿Qué papel desempeñan los factores epigenéticos y los genes modificadores en la variabilidad fenotípica de la CET? ¿Es posible aprovecharlos para personalizar los enfoques terapéuticos? • ¿Podrán los ensayos longitudinales a gran escala demostrar que las intervenciones basadas en mecanismos y guiadas por biomarcadores realmente modifican la trayectoria del desarrollo de los niños con CET?

Colaboradores

NS contribuyó a la redacción del manuscrito, con la búsqueda bibliográfica y la preparación de figuras y tablas.

VDM contribuyó a la redacción del manuscrito, con la búsqueda bibliográfica y la preparación de tablas.

EA contribuyó a la redacción del manuscrito, con búsqueda bibliográfica y Preparación de figuras y tablas.

MS contribuyó a la redacción del manuscrito y a la preparación de las figuras.

PC diseñó el artículo, contribuyó a la redacción del manuscrito, revisó la búsqueda bibliográfica y coordinó la redacción del artículo en su totalidad.

Todos los autores revisaron de forma independiente los resultados de la búsqueda de trabajos publicados, leyeron todos los artículos seleccionados y revisaron y aprobaron la versión final.

Declaración de intereses

NS recibió pagos u honorarios por conferencias, presentaciones, agencias de oradores, redacción de manuscritos o eventos educativos de GW Pharma, BioMarin, Arvelle, Marinus, Takeda, Eisai, Biomarin, Livanova, Sanofi, Zogenix, Jazz, UCB, y recibió apoyo para asistir a reuniones y/o viajes de UCB y Jazz.

EA recibió una subvención de ZonMw, Programa de Investigación Traslacional n.º 95105004. EA recibió honorarios de consultoría de UCB y Nutricia. Todos los demás autores declaran no tener intereses en conflicto.

Agradecimientos

Séptimo Programa Marco de la Unión Europea (7PM/2007-2013) bajo el acuerdo de subvención n.º 602391 (EPISTOP; EA y PC); programa de investigación e innovación Horizonte 2020 de la Unión Europea bajo el acuerdo de subvención n.º 952455 (EpiEpiNet) (AE); Organización Holandesa de Ciencias Médicas (ZonMw AE).

Este trabajo fue apoyado por el Ministerio de Salud de Italia con Fondos de investigación actuales.

Durante la preparación de este trabajo, el/los autor(es) utilizaron ChatGPT 4.0 para editar el resumen. El/los autor(es) revisaron y confirmaron la validez del texto y asumen plena responsabilidad por el contenido de la publicación.

Referencias

- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. Clasificación de las epilepsias de la ILAE: documento de posición de la comisión de clasificación y terminología de la ILAE. *Epilepsia*. 2017;58(4):512–521. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>.
- Specchio N, Curatolo P. Encefalopatías epilépticas y del desarrollo: lo que sabemos y lo que no. *Cerebro*. 2021;144(1):32–43. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa371>.
- Guerrini R, Conti V, Mantegazza M, Balestrini S, Galanopoulou AS, Benfenati F. Encefalopatías epilépticas y del desarrollo: de la heterogeneidad genética al continuo fenotípico. *Physiol Rev*. 2023;103(1):433–513. <https://doi.org/10.1152/physrev.00063.2021>.
- Sánchez JD, Gómez-Carpintero J, González JF, Menéndez JC. Fármacos antiepilépticos del siglo XXI. Resumen de sus dianas y enfoques sintéticos. *Eur J Med Chem*. 2024;272:116476. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2024.116476>.
- Sills GJ. Diversidad farmacológica entre los anticonvulsivos aprobados y emergentes para el tratamiento de las encefalopatías del desarrollo y epilépticas. *Ther Adv Neurol Disord*. <https://doi.org/10.1177/2023;16:17562864231191000>. 17562864231191000.
- Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. Resultados del tratamiento en pacientes con epilepsia de reciente diagnóstico tratados con fármacos antiepilépticos establecidos y nuevos. *JAMA Neurol*. 2018;75(3):279. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.3949>.
- Devinsky O, Vezzani A, O'Brien TJ, et al. Epilepsia. *Nat Rev Dis Prim*. 2018;4:18024. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.24>.
- Curatolo P, Specchio N, Aronica E. Avances en la genética y neuropatología del complejo de esclerosis tuberosa: cada vez más cerca de la terapia dirigida. *Lancet Neurol*. 2022;21(9):843–856. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(22\)00213-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00213-7).
- Specchio N, Trivisano M, Aronica E, et al. El creciente campo de las encefalopatías genéticas del desarrollo y epilépticas: comprensión actual y perspectivas futuras. *Lancet Child Adolesc Heal*. 2024;8(11):821–834. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(24\)00196-2](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(24)00196-2).

- Nabbout R, Kuchenbuch M. Impacto de las estrategias de medicina predictiva, preventiva y de precisión en la epilepsia. *Nat Rev Neurol*. 2020;16(12):674–688. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-0409-4>.
- D'Gama AM, Poduri A. Terapia de precisión para la epilepsia relacionada con malformaciones cerebrales. *Neurotherapeutics*. 2021;18(3):1548–1563. <https://doi.org/10.1007/s13311-021-01122-6>.
- Kingswood JC, Bruzzi P, Curatolo P, et al. TOSCA: primer registro internacional que aborda las lagunas de conocimiento en la historia natural y el manejo del complejo de esclerosis tuberosa. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9(1):182. <https://doi.org/10.1186/s13023-014-0182-9>.
- Ebrahimi-Fakhari D, Mann LL, Poryo M, et al. Incidencia de esclerosis tuberosa y edad al primer diagnóstico: nuevos datos y tendencias emergentes de un estudio nacional prospectivo de vigilancia. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):117. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0870-y>.
- Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Esclerosis tuberosa. *Lancet*. 2008;372(9639):657–668. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61279-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61279-9).
- Curatolo P, Moavero R, Roberto D, Graziola F. Correlaciones genotipo/fenotipo en el complejo de esclerosis tuberosa. *Semin Pediatr Neurol*. 2015;22(4):259–273. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2015.10.002>.
- Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, et al. Criterios diagnósticos internacionales actualizados del complejo de esclerosis tuberosa y recomendaciones de vigilancia y manejo. *Pediatr Neurol*. 2021;123:50–66. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2021.07.011>.
- Peron A, Au KS, Northrup H. Genética, genómica y correlaciones genotipo-fenotipo del CET: perspectivas para la práctica clínica. *Am J Med Genet C, Semin Med Genet*. 2018;178(3):281–290. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31651>.
- Curatolo P, Trivisano M, Specchio N. Correlaciones genotipo-fenotipo actualizadas en TSC. *Semin Pediatr Neurol*. 2023;47:101086. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2023.101086>.
- Giannikou K, Lasseter KD, Grevelink JM, et al. Mosaicismo de bajo nivel en el complejo de esclerosis tuberosa: prevalencia, características clínicas y riesgo de transmisión de la enfermedad. *Genet Med*. 2019;21(11):2639–2643. <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0562-6>.
- West HD, Nellist M, Brouwer RWW, et al. La secuenciación genómica dirigida de TSC1 y TSC2 revela variantes causales en individuos con resultados normales en pruebas genéticas previas para el complejo de esclerosis tuberosa. *Chen JM, ed. Hum Mutat*. 2023;2023:1–18. <https://doi.org/10.1155/2023/4899372>.
- Nabbout R, Belousova E, Benedik MP, et al. Epilepsia en el complejo de esclerosis tuberosa: hallazgos del estudio TOSCA. *Epilepsia Open*. 2019;4(1):73–84. <https://doi.org/10.1002/epi4.12286>.
- Capal JK, Bernardino-Cuesta B, Horn PS, et al. Influencia de las convulsiones en el desarrollo temprano del complejo de esclerosis tuberosa. *Epilepsy Behav*. 2017;70:245–252. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.02.007>.
- Specchio N, Pietrafusa N, Trivisano M, et al. Autismo y epilepsia en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa. *Front Neurol*. 2020;11:639. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00639>.
- Tye C, McEwen FS, Liang H, et al. Resultados cognitivos a largo plazo en el complejo de esclerosis tuberosa. *Dev Med Child Neurol*. 2020;62(3):322–329. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14356>.
- Braun M, Riney K. ¿Han cambiado los resultados de la epilepsia en niños con complejo de esclerosis tuberosa en Queensland, Australia? *Epilepsia*. 2024;65(9):2709–2717. <https://doi.org/10.1111/epi.18069>.
- Cohen AL, Kroeck MR, Wall J, et al. Los tubérculos que afectan el área fusiforme de la cara se asocian con el diagnóstico de autismo. *Ann Neurol*. 2023;93(3):577–590. <https://doi.org/10.1002/ana.26551>.
- Bebin EM, Peters JM, Porter BE, et al. El tratamiento temprano con vigabatrina no disminuye las convulsiones focales ni mejora la cognición en el complejo de esclerosis tuberosa: el ensayo PREVeNT. *Ann Neurol*. 2024;95(1):15–26. <https://doi.org/10.1002/ana.26778>.
- Curatolo P, Moavero R, van Scheppingen J, Aronica E. Desregulación de mTOR y epilepsia relacionada con la esclerosis tuberosa. *Expert Rev Neurother*. 2018;18(3):185–201. <https://doi.org/10.1080/14737175.2018.1428562>.
- Mühlebner A, Bongaarts A, Sarnat HB, Scholl T, Aronica E. Nuevos conocimientos sobre un espectro de malformaciones del desarrollo relacionadas con las desregulaciones de mTOR: desafíos y perspectivas. *J Anat*. 2019;235(3):521–542. <https://doi.org/10.1111/joa.12956>.
- Moavero R, Mühlebner A, Luinenburg MJ, Craiu D, Aronica E, Curatolo P. Patogénesis genética de las lesiones epileptogénicas en el complejo de esclerosis tuberosa: diana terapéutica de la vía mTOR. *Epilepsy Behav*. 2022;131(Pt B):107713. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107713>.

- 31 Aronica E, Specchio N, Luinburg MJ, Curatolo P. Epileptogénesis en la encefalopatía epiléptica y del desarrollo relacionada con el complejo de esclerosis tuberosa. *Brain*. Febrero de 2023. <https://doi.org/10.1093/brain/awad048>.
- 32 Karalis V, Wood D, Teaney NA, Sahin M. El papel de las proteínas TSC1 y TSC2 en los axones neuronales. *Mol Psychiatry*. 2024;29(4):1165–1178. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-02402-7>.
- 33 Ravizza T, Scheper M, Di Sapia R, Gorter J, Aronica E, Vezzani A. mTOR y neuroinflamación en la epilepsia: implicaciones para la progresión y el tratamiento de la enfermedad. *Nat Rev Neurosci*. 2024. <https://doi.org/10.1038/s41583-024-00805-1>.
- 34 Tsai V, Parker WE, Orlova KA, et al. Activación de la señalización mTOR en el cerebro fetal durante el complejo de esclerosis tuberosa. *Cereb Cortex*. 2014;24(2):315–327. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs310>.
- 35 Prabowo AS, Anink JJ, Lammens M, et al. Lesiones cerebrales fetales en el complejo de esclerosis tuberosa: activación de TORC1 e inflamación. *Patología cerebral*. 2013;23(1):45–59. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2012.00616.x>.
- 36 Gelot AB, Represa A. Progresión de las lesiones cerebrales fetales en el complejo de esclerosis tuberosa. *Front Neurosci*. 2020;14:899. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00899>.
- 37 Talos DM, Sun H, Kosaras B, et al. Inhibición alterada en esclerosis tuberosa y displasia cortical tipo IIb. *Ann Neurol*. 2012;71(4):539–551. <https://doi.org/10.1002/ana.22696>.
- 38 Koene LM, Niggel E, Wallaard I, Proietti-Onori M, Rotaru DC, Elgersma Y. Identificación de los cambios electrofisiológicos y moleculares temporales que contribuyen a la epileptogénesis asociada a la CET. *JCI Insight*. 2021;6(23). <https://doi.org/10.1172/jci.insight.150120>.
- 39 Nguyen LH, Mahadeo T, Bordey A. Los niveles de hiperactividad de mTOR influyen en la gravedad de la epilepsia y la neuropatología asociada en un modelo experimental de complejo de esclerosis tuberosa y displasia cortical focal. *J Neurosci*. 2019;39(14):2762–2773. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2260-18.2019>.
- 40 Zeng LH, Xu L, Gutmann DH, Wong M. La rapamicina previene la epilepsia en un modelo murino de esclerosis tuberosa. *Ann Neurol*. 2008;63(4):444–453. <https://doi.org/10.1002/ana.21331>.
- 41 Rensing N, Han L, Wong M. La administración intermitente de rapamicina mantiene los efectos antiepileptogénicos en un modelo murino de esclerosis tuberosa. *Epilepsia*. 2015;56(7):1088–1097. <https://doi.org/10.1111/epi.13031>.
- 42 Heuvelmans AM, Proietti Onori M, Frega M, et al. Modelado de la epilepsia relacionada con la mTORopatía en neuronas hipocámpicas cultivadas mediante la matriz multielectrodo. *Exp Neurol*. 2024;379: 114874. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2024.114874>.
- 43 Huschner F, Glowacka-Walas J, Mills JD, et al. Molecular EPIS-TOP: un análisis multimóvil exhaustivo de la sangre de lactantes con complejo de esclerosis tuberosa desde el nacimiento hasta los dos años. *Nat Commun*. 2023;14(1):7664. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-42855-6>.
- 44 Sun Y, Ji H, Xu L, et al. Detección de biomarcadores de la epilepsia asociada al complejo de esclerosis tuberosa: un análisis bioinformático. *Transl Pediatr*. 2024;13(7):1190–1200. <https://doi.org/10.21037/tp-24-211>.
- Milon V, Malinge MC, Blanluet M, et al. Diagnóstico de esclerosis tuberosa en el período prenatal: estudio retrospectivo de 240 casos y revisión de la literatura. *Eur J Hum Genet*. 2024. <https://doi.org/10.1038/s41431-024-01631-w>.
- 46 Yang X, Meng Y, Wang Y, et al. Diagnóstico prenatal no invasivo basado en ADN libre de células para la esclerosis tuberosa: un estudio piloto. *Mol Genet Genomic Med*. 2022;10(7). <https://doi.org/10.1002/mgg3.1952>.
- 47 Pearsson K, Björk Werner J, Lundgren J, et al. Complejo de esclerosis tuberosa infantil en el sur de Suecia: un cambio de paradigma en el diagnóstico y el tratamiento. *BMC Pediatr*. 2023;23(1):329. <https://doi.org/10.1186/s12887-023-04137-4>.
- 48 Specchio N, Di Micco V, Trivisano M, Ferretti A, Curatolo P. El fenotipo del trastorno del espectro autista-epilepsia en la era de la genética molecular y la terapia de precisión. *Epilepsia*. 2022;63(1):6–21. <https://doi.org/10.1111/epi>.
- 49 Słowińska M, Kotulska K, Szymanska S, Roberds SL, Fladrowski C, Józwiak S. Enfoque del tratamiento preventivo de la epilepsia en el complejo de esclerosis tuberosa y práctica clínica actual en 23 países. *Pediatr Neurol*. 2021;115:21–27. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2020.11.003>.
- 50 Whitney R, Zak M, Haile D, Nabavi Nouri M. Estado de la atención pediátrica a la epilepsia compleja por esclerosis tuberosa: resultados de una encuesta nacional. *Epilepsia Open*. 2022;7(4):718–728. <https://doi.org/10.1002/epi4.12652>.
- 51 Wu JY, Goyal M, Peters JM, et al. Las puntas de EEG del cuero cabelludo predicen la epilepsia inminente en bebés con TSC: un estudio observacional longitudinal. *Epilepsia*. 2019;60(12):2428–2436. <https://doi.org/10.1111/epi.16379>.
- 52 Curatolo P, Moavero R, de Vries PJ. Aspectos neurológicos y neuropsiquiátricos del complejo de esclerosis tuberosa. *Lancet Neurol*. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)2015;14\(7\):733–745.00069-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)2015;14(7):733–745.00069-1).
- 53 Moavero R, Kotulska K, Lagae L, et al. ¿El autismo está impulsado por la epilepsia en bebés con complejo de esclerosis tuberosa? *Ann Clin Transl Neurol*. 2020;7(8):1371–1381. <https://doi.org/10.1002/acn3.51128>.
- 54 Farach LS, Richard MA, Wulsin AC, et al. La epilepsia farmacorresistente en el complejo de esclerosis tuberosa se asocia con el genotipo TSC2: más hallazgos del ensayo de prevención de la epilepsia con vigatrina (PRE-VeNT). *Pediatr Neurol*. 2024;159:62–71. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2024.06.012>.
- 55 Ogórek B, Hamieh L, Hulshof HM, et al. Las variantes patogénicas de TSC2 predicen manifestaciones clínicas graves en lactantes con TSC: resultados del estudio EPISTOP. *Genet Med*. 2020;22(9):1489–1497. <https://doi.org/10.1038/s41436-020-0823-4>.
- 56 Farach LS, Northrup H, Nellist M, et al. El fenotipo leve de TSC y la no penetrancia asociados con una variante de cambio de marco en TSC2 sugieren precaución al evaluar la patogenicidad de las variantes de cambio de marco. *Gene*. 2023;877:147566. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2023.147566>.
- 57 Man A, Di Scipio M, Grewal S, et al. Genética del complejo de esclerosis tuberosa y mTORopatías relacionadas: conocimiento actual y perspectivas futuras. *Genes (Basilea)*. 2024;15(3):332. <https://doi.org/10.3390/genes15030332>.
- 58 Farach LS, Richard MA, Lupo PJ, et al. Modelo de predicción del riesgo de epilepsia en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa. *Pediatr Neurol*. 2020;113:46–50. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2020.07.015>.
- 59 De Ridder J, Kotulska K, Curatolo P, et al. Evolución del electroencefalograma en lactantes con complejo de esclerosis tuberosa y resultados del neurodesarrollo: un estudio de cohorte prospectivo. *Dev Med Child Neurol*. 2022;64(4):495–501. <https://doi.org/10.1111/dmcn.15073>.
- Jansen AC, Sancak O, D'Agostino MD, et al. Un fenotipo de esclerosis tuberosa inusualmente leve se asocia con la mutación R905Q de TSC2. *Ann Neurol*. 2006;60(5):528–539. <https://doi.org/10.1002/ana.21037>.
- 61 Man A, Di Scipio M, Dale B, et al. Epilepsia grave en un individuo con una variante TSC2 R905Q que provocó un diagnóstico tardío en familiares afectados. *Pediatr Neurol*. 2024;161:158–161. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2024.09.014>.
- 62 Davis PE, Kapur K, Filip-Dhima R, et al. El aumento de la conectividad electroencefalográfica precede a la aparición de espasmos epilépticos en bebés con complejo de esclerosis tuberosa. *Epilepsia*. 2019;60(8):1721–1732. <https://doi.org/10.1111/epi.16284>.
- 63 Cohen AL, Mulder BPF, Prohl AK, et al. Las ubicaciones de los tubérculos asociadas con los espasmos infantiles se asignan a una red cerebral común. *Ann Neurol*. 2021;89(4):726–739. <https://doi.org/10.1002/ana.26015>.
- 64 Li W, Sha L, Zhu J, Long F, Chen L. Predicción de la epileptogenicidad en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa mediante resonancia magnética cerebral multimodal. *Eur J Radiol*. 2024;181:111800. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2024.111800>.
- 65 Wong V, Khong PL. Complejo de esclerosis tuberosa: correlación de los hallazgos de la resonancia magnética (IRM) con comorbilidades. *J Child Neurol*. 2006;21(2):99–105. <https://doi.org/10.1177/08830738060210020901>.
- 66 Gay SM, Chartampila E, Lord JS, et al. Las sinapsis del prosencéfalo en desarrollo son especialmente vulnerables a la pérdida de sueño. *bioRxiv*. 2023. <https://doi.org/10.1101/2023.11.06.565853>.
- 67 Bruni O, Cortesi F, Giannotti F, Curatolo P. Trastornos del sueño en la esclerosis tuberosa: un estudio polisomnográfico. *Brain Dev*. 1995;17(1):52–56. [https://doi.org/10.1016/0387-7604\(94\)00118-H](https://doi.org/10.1016/0387-7604(94)00118-H).
- 68 Proost R, Lagae L, Van Paesschen W, Jansen K. Sueño en niños con epilepsia refractaria y encefalopatías epilépticas: una revisión sistemática de la literatura. *Eur J Paediatr Neurol*. 2022;38:53–61. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2022.03.010>.
- 69 Ng SY, Luk HM, Hau EW, et al. Correlación genotipo/fenotipo en 123 pacientes chinos con complejo de esclerosis tuberosa. *Eur J Med Genet*. 2022;65(10):104573. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2022.104573>.
- 70 Hulshof HM, Slot EMH, Lequin M, et al. Hallazgos de resonancia magnética cerebral fetal predicen el desarrollo neurológico en niños con complejo de esclerosis tuberosa. *J Pediatr*. 2021;233:156–162.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.02.060>.

- 71 Ihnen SKZ, Alperin S, Capal JK, et al. La carga convulsiva acumulada predice el desarrollo neurológico a los 36 meses de edad en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa. *Epilepsia*. 2024. <https://doi.org/10.1111/epi.18172>.
- 72 Srivastava S, Yang F, Prohl AK, et al. Anormalidad del desarrollo temprano de la sustancia blanca en el complejo de esclerosis tuberosa y el trastorno del espectro autista: análisis longitudinal de medidas de imagen del tensor de difusión. *J Child Neurol*. 2024;39(5-6):178–189. <https://doi.org/10.1177/08830738241248685>.
- 73 Scheper M, Romagnolo A, Besharat ZM, et al. MiRNAs e iso-miRs: biomarcadores séricos para el desarrollo de discapacidad intelectual y trastorno del espectro autista en el complejo de esclerosis tuberosa. *Biomedicine*. 2022;10(8). <https://doi.org/10.3390/biomedicine10081838>.
- 74 Moavero R, Benvenuto A, Emberti Gialloreti L, et al. Predictores clínicos tempranos del trastorno del espectro autista en lactantes con complejo de esclerosis tuberosa: resultados del estudio EPISTOP. *J Clin Med*. 2019;8(6). <https://doi.org/10.3390/jcm8060788>.
- 75 Cook IA, Wilson AC, Peters JM, et al. Características espectrales del EEG durante el sueño en niños con trastornos del espectro autista y complejo de esclerosis tuberosa. *J Autism Dev Disord*. 2020;50(3):916–923. <https://doi.org/10.1007/s10803-019-04326-0>.
- 76 De Ridder J, Verhelle B, Vervisch J, et al. La actividad epileptiforme temprana del EEG en bebés con complejo de esclerosis tuberosa predice la epilepsia y los resultados del neurodesarrollo. *Epilepsia*. 2021;62(5):1208–1219. <https://doi.org/10.1111/epi.16892>.
- 77 Prohl AK, Scherrer B, Tomas-Fernandez X, et al. El desarrollo temprano de la sustancia blanca es anormal en pacientes con esclerosis tuberosa que desarrollan trastorno del espectro autista. *J Neurodev Disord*. 2019;11(1):36. <https://doi.org/10.1186/s11689-019-9293-x>.
- 78 Scherrer B, Prohl AK, Taquet M, et al. La huella de conectividad del giro fusiforme refleja el riesgo de desarrollar autismo en bebés con complejo de esclerosis tuberosa. *Cereb Cortex*. 2020;30(4):2199–2214. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhz233>.
- 79 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. *Eur J Paediatr Neurol*. 2010;14(2):146–149. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2009.03.003>.
- 80 Zhang B, McDaniel SS, Rensing NR, Wong M. La vigabatrina inhibe las convulsiones y la activación de la vía mTOR en un modelo murino de esclerosis tuberosa. *Fisone G, ed. PLoS One*. 2013;8(2): e57445. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057445>.
- 81 Kotulska K, Kwiatkowski DJ, Curatolo P, et al. Prevención de la epilepsia en lactantes con complejo de esclerosis tuberosa en el ensayo EPISTOP. *Ann Neurol*. 2021;89(2):304–314. <https://doi.org/10.1002/ana.25956>.
- 82 Franz DN, Lawson JA, Yapici Z, et al. Terapia adyuvante con everolimus para las convulsiones refractarias asociadas al complejo de esclerosis tuberosa: resultados de la fase de posextensión de EXIST-3. *Epilepsia*. 2021;62(12):3029–3041. <https://doi.org/10.1111/epi.17099>.
- 83 Overwater I, Rietman A, van Eeghen A, de Wit M. Everolimus para el tratamiento de las convulsiones refractarias asociadas al complejo de esclerosis tuberosa (CET): perspectivas actuales. *Ther Clin Risk Manag*. 2019;15:951–955. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S145630>.
- 84 Curatolo P, Franz DN, Lawson JA, et al. Everolimus adyuvante para niños y adolescentes con convulsiones refractarias al tratamiento asociadas al complejo de esclerosis tuberosa: análisis post-hoc del ensayo de fase 3 EXIST-3. *Lancet Child Adolesc Heal*. 2018;2(7):495–504. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(18\)30099-3](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30099-3).
- 85 Wang X, Ding Y, Zhou Y, et al. El diagnóstico y la intervención prenatales mejoran los resultados del desarrollo y el pronóstico de la epilepsia en niños con complejo de esclerosis tuberosa. *Dev Med Child Neurol*. 2022;64(10):1230–1236. <https://doi.org/10.1111/dmcn.15265>.
- 86 Ehninger D, Han S, Shilyansky C, et al. Reversión de los déficits de aprendizaje en un modelo murino de esclerosis tuberosa con Tsc2+/- . *Nat Med*. 2008;14(8):843–848. <https://doi.org/10.1038/nm1788>.
- 87 Meikle L, Pollizzi K, Egnor A, et al. Respuesta de un modelo neuronal de esclerosis tuberosa a inhibidores de la diana de rapamicina (mTOR) en mamíferos: los efectos sobre la señalización de mTORC1 y Akt conducen a una mejora de la supervivencia y la función. *J Neurosci*. 2008;28(21):5422–5432. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0955-08.2008>.
- 88 Tillema JM, Leach JL, Krueger DA, Franz DN. El everolimus altera la difusión de la sustancia blanca en el complejo de esclerosis tuberosa. *Neurología*. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182101212> 2012;78(8):526–
- 89 Carson RP, Van Nieten DL, Winzenburger PA, Ess KC. Anormalidades neuronales y glíacas en el prosencéfalo con deficiencia de Tsc1 y rescate parcial con rapamicina. *Neurobiol Dis*. 2012;45(1):369–380. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2011.08.024>.
- 90 Krueger DA, Capal JK, Curatolo P, et al. Seguridad a corto plazo de los inhibidores de mTOR en lactantes y niños muy pequeños con complejo de esclerosis tuberosa (CET): experiencia clínica multicéntrica. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018;22(6):1066–1073. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2018.06.007>.
- 91 Barnes BT, Procaccini D, Crino J, et al. Terapia materna con sirolimus para rabiomas cardíacos fetales. *N Engl J Med*. 2018;378(19):1844–1845. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1800352>.
- 92 Pluym ID, Sklansky M, Wu JY, et al. Rabiomas cardíacos fetales tratados con sirolimus materno. *Prenat Diagn*. 2020;40(3):358–364. <https://doi.org/10.1002/pd.5613>.
- 93 Maász A, Bodó T, Till Á, et al. Seguimiento de tres años después del tratamiento intra-Administración de inhibidores de mTOR uterinos en fetos con rabioma asociado a CET. *Int J Mol Sci*. 2023;24(16):12886. <https://doi.org/10.3390/ijms241612886>.
- 94 Weinstock A, Bebin EM, Checketts D, et al. Eficacia y seguridad a largo plazo del cannabidiol en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa: resultados a 3 años del programa de acceso ampliado al cannabidiol. *Epilepsia Open*. 2024;9(5):1816–1825. <https://doi.org/10.1002/epi4.13013>.
- 95 Hulshof HM, Benova B, Krsek P, et al. La zona epileptogénica en niños con complejo de esclerosis tuberosa se caracteriza por rasgos prominentes de displasia cortical focal. *Epilepsia Open*. 2021;6(4):663–671. <https://doi.org/10.1002/epi4.12529>.
- 96 Vannicola C, Tassi L, Barba C, et al. Evolución de las convulsiones tras la cirugía de epilepsia en el complejo de esclerosis tuberosa: resultados y análisis de predictores de un estudio multicéntrico. *J Neurol Sci*. 2021;427:117506. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.117506>.
- 97 Liu S, Yu T, Guan Y, et al. Cirugía resectiva de la epilepsia en el complejo de esclerosis tuberosa: un estudio retrospectivo multicéntrico nacional de China. *Brain*. 2020;143(2):570–581. <https://doi.org/10.1093/brain/awz411>.
- 98 Miecznikowski KB, Leach J, Rozhkov L, et al. Impacto de la zona de inicio de las crisis y las características icales de la electroencefalografía intracaneal en los resultados de la cirugía de epilepsia en el complejo de esclerosis tuberosa. *Epilepsy Res*. 2024;205:107422. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2024.107422>.
- 99 Neal A, Ostrowsky-Coste K, Jung J, et al. Epileptogenicidad en el complejo de esclerosis tuberosa: un estudio estereoelectroencefalográfico. *Epilepsia*. 2020;61(1):81–95. <https://doi.org/10.1111/epi.16410>.
- Specchio N, Pepi C, de Palma L, et al. Cirugía para la epilepsia asociada al complejo de esclerosis tuberosa resistente a fármacos: quién, cuándo y qué. *Epileptic Disord*. 2021;23(1):53–73. <https://doi.org/10.1684/epd.2021.1253>.
- 101 Ravindra VM, Karas PJ, Lazaro TT, et al. Cirugía de la epilepsia en niños pequeños con complejo de esclerosis tuberosa: un novedoso abordaje quirúrgico híbrido multimodal. *Neurocirugía*. 2023;92(2):398–406. <https://doi.org/10.1227/neu.0000000000002214>.
- 102 Sadeghzadeh S, Johnstone TM, Peters JM, Porter BE, Ihnen SKZ. Asociación de una cirugía temprana con un mejor desarrollo del lenguaje postoperatorio en niños con complejo de esclerosis tuberosa. *J Neurosurg Pediatr*. 2024;34(4):384–392. <https://doi.org/10.3171/2024.4.PEDS2481>.
- 103 Kokras N, Sotiropoulos I, Besinis D, et al. Los correlatos de neuroplasticidad relacionados con el enriquecimiento ambiental combinado con actividad física difieren entre sexos. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2019;29(1):1–15. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.11.1107>.
- 104 Torres RF, Lliont N, Espinoza CS, Kerr B. Enriquecimiento ambiental y cambios epigenéticos en el cerebro: del exterior al interior profundo. *Subcell Biochem*. 2025;108:217–230. https://doi.org/10.1007/978-3-031-75980-2_6.
- 105 Caires CRS, Bossolani-Martins AL. ¿Qué tipo de enriquecimiento ambiental es más efectivo en modelos de autismo con roedores? *Behav Processes*. 2023;211:104915. <https://doi.org/10.1016/j.beproc.2023.104915>.
- 106 Miguel PM, Pereira LO, Silveira PP, Meaney MJ. Influencias ambientales tempranas en el desarrollo de la estructura y función cerebral infantil. *Dev Med Child Neurol*. 2019;61(10):1127–1133. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14182>.
- McDonald NM, Hyde C, Choi AB, et al. Mejora de las capacidades de desarrollo en bebés con complejo de esclerosis tuberosa: un estudio piloto de intervención conductual. *Infants Young Child*. 2020;33(2):108–118. <https://doi.org/10.1097/iyc.000000000000160>.

-
- 108 Prabhakar S, Cheah PS, Zhang X, et al. Eficacia terapéutica a largo plazo del reemplazo de hamartina mediado por AAV intravenoso en un modelo murino de esclerosis tuberosa tipo 1. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2019;15:18–26. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2019.08.003>.
- 109 Cheah PS, Prabhakar S, Yellen D, et al. Terapia génica para el complejo de esclerosis tuberosa tipo 2 en un modelo murino mediante la administración de AAV9 que codifica una forma condensada de tuberina. *Sci Adv.* 2021;7(2): eabb1703. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abb1703>.
- 110 Guo G, Moser M, Chifamba L, et al. Corrección mediada por CRISPR-Cas9 de variantes patogénicas de TSC2 en iPSC de pacientes con complejo de esclerosis tuberosa tipo 2. *Cris J.* 2024. <https://doi.org/10.1089/crispr.2024.0079>.