

Los picos de EEG del cuero cabelludo predicen la epilepsia inminente en bebés con TSC: un estudio observacional longitudinal

Joyce Y. Wu | Monisha Goyal | Jurriaan M. Peters | Darcy Krueger
| Mustafa Sahin | Hope Northrup | Kit S. Au | Sarah O'Kelley | Marian Williams |
Deborah A. Pearson | Ellen Hanson | Anna W. Byars | Jessica Krefting
| Mark Beasley | Gary Cutter | Nita Limdi | E. Martina Bebin 

¹División de Neurología Pediátrica, UCLA
Hospital Infantil Mattel, David
Facultad de Medicina Geffen, Universidad de
California en Los Ángeles, Los Ángeles,
California

²Universidad de Alabama Birmingham,
Birmingham, Alabama

³Departamento de Neurología, Boston
Hospital Infantil de Boston, Massachusetts

⁴Hospital de Niños de Cincinnati, Cincinnati,
Ohio

⁵Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Texas
Houston, Houston, Texas

⁶Children's Hospital Los Angeles, Los
Ángeles, California

Correspondencia

E. Martina Bebin, Departamento de
Neurología CIRC 312, Universidad de
Alabama Birmingham, 1720 2nd Ave S,
Birmingham, AL 352940021.
Correo electrónico: ebebin@uabmc.edu

Información de financiación

Instituto Nacional de Enfermedades Neurológicas y Accidentes
Cerebrovasculares, Número de subvención/premio:
P20 NS 080199 , U01 NS 082320 y
R01 NS 82649; Centro Nacional para
Avances en las ciencias traslacionales de la
Subvención de los Institutos Nacionales de Salud, Subvención/
Número de concesión: UL1TR001881 y
8UL1TR000077; Instituto Nacional del Niño
Salud y Desarrollo, Subvención/Premio
Número: U54HD090255

Abstracto

Objetivo: Determinar si la electroencefalografía (EEG) de rutina en bebés con complejo de esclerosis tuberosa (ETC) sin antecedentes de convulsiones puede predecir la epilepsia y los resultados neurocognitivos posteriores.

Métodos: Se incluyeron cuarenta bebés de 7 meses o menos que cumplían los criterios diagnósticos genéticos o clínicos de esclerosis tuberosa. Los criterios de exclusión incluyeron antecedentes de convulsiones o tratamiento con anticonvulsivos. En cada visita, se obtuvieron los antecedentes de convulsiones y un video-EEG de una hora, tanto despierto como dormido, estandarizado en todos los centros, hasta los 2 años de edad. Se realizaron evaluaciones del desarrollo (Mullen y Vineland-II) a los 6, 12 y 24 meses de edad.

Resultados: De 40 niños inscritos (edad media de 82,4 días), 32 completaron el estudio.

Dos se perdieron durante el seguimiento y seis fueron tratados con fármacos antiepilépticos (FAE) debido a convulsiones electrográficas y/o descargas epileptiformes interictales (DEI) en sus estudios de EEG antes del inicio de las convulsiones clínicas. Diecisiete de los 32 niños restantes desarrollaron epilepsia a una edad media de 7,5 meses (desviación estándar [DE] = 4,4). El enlentecimiento generalizado/focal, la hipsarritmia y la atenuación generalizada/focal no fueron predictivos del desarrollo de convulsiones clínicas. La presencia de DEI tuvo un valor predictivo positivo del 77,3% y la ausencia un valor predictivo negativo del 70% para el desarrollo de convulsiones a los 2 años de edad. Las DEI precedieron al inicio de las convulsiones clínicas en 3,6 meses (media). Las pruebas de desarrollo mostraron un declive significativo, solo en bebés con convulsiones en curso, pero no en bebés que nunca desarrollaron convulsiones o cuyos

Las convulsiones quedaron bajo control.

Importancia: Los dispositivos de estimulación eléctrica intracraneal (EIP) identifican epilepsia inminente en la mayoría (77%) de los lactantes con CET sin antecedentes de convulsiones. El uso de un EEG de una hora, tanto en vigilia como en sueño, puede utilizarse como biomarcador de la epileptogénesis en curso en la mayoría de los lactantes con CET, pero no en todos. Las convulsiones persistentes, pero no los antecedentes de actividad epileptiforme interictal ni los antecedentes de convulsiones bien controladas, se correlacionaron con puntuaciones bajas en las pruebas de Vineland y Mullen a los 2 años de edad.

PALABRAS CLAVE

biomarcador, descargas epileptiformes, resultado de convulsiones, complejo de esclerosis tuberosa

1 | INTRODUCCIÓN

El complejo de esclerosis tuberosa (TSC) es un trastorno genético autosómico dominante que afecta aproximadamente a una de cada 6000 personas debido a mutaciones en los genes TSC1 o TSC2.¹³

La epilepsia afecta a aproximadamente el 80 % de las personas con CET, y comienza principalmente en los primeros dos años de vida. Aproximadamente el 65 % de las personas con epilepsia presentan epilepsia refractaria al tratamiento médico, lo que aumenta la probabilidad de presentar retraso del desarrollo comórbido y autismo.

Cada vez más, el TSC se diagnostica a una edad temprana, antes del inicio de la epilepsia, a partir de hallazgos no neurológicos, como rabdomiomas cardíacos.⁵ Por lo tanto, el TSC es un modelo ideal de enfermedad para el estudio prospectivo de la epileptogénesis, mucho antes del inicio de la primera crisis clínica. Este concepto brinda la oportunidad de implementar una posible terapia antiepileptogénica en lactantes para prevenir la epilepsia y, potencialmente, influir positivamente en los resultados del desarrollo.

En un estudio abierto más pequeño, el inicio del tratamiento con vigabatrina tras anomalías en la electroencefalografía (EEG), pero antes del inicio de la epilepsia, mejoró la epilepsia final y los resultados del desarrollo en niños con CET, en comparación con el estándar de atención de tratar las convulsiones cuando ocurren.⁶

Anteriormente describimos un subconjunto de los pacientes en este estudio y mostramos la viabilidad de inscribir a bebés con TSC antes del inicio de la epilepsia y el uso de EEG seriados como una estrategia factible para identificar a los bebés con TSC en riesgo de epilepsia en aquellos monitoreados como mínimo hasta los 12 meses de edad.⁷ Aquí describimos los resultados clínicos y de desarrollo de la cohorte a los 24 meses de edad.

2 | MATERIALES Y MÉTODOS

2.1 | Diseño del estudio y reclutamiento de participantes

Este estudio de cohorte longitudinal inscribió a participantes en cinco centros de TSC: la Universidad de Alabama en Birmingham, la Universidad de California en Los Ángeles, el Hospital de Niños de Boston, el Centro Médico del Hospital de Niños de Cincinnati y el Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Texas en Houston.

Los cinco centros reclutaron pacientes de sus respectivas clínicas de TSC, y el investigador principal de cada centro también era el director de la clínica de TSC correspondiente. El investigador principal de cada centro contactó con sus redes locales y regionales de médicos, incluyendo genetistas, cardiólogos pediátricos y especialistas en medicina materno-fetal. Además, la Alianza para la Esclerosis Tuberosa contribuyó al reclutamiento a nivel nacional mediante la publicidad del estudio. El objetivo de inscripción era de 40 bebés.

Puntos clave

- La presencia de descargas epileptiformes interictales tuvo el mayor valor predictivo para determinar el riesgo de desarrollar convulsiones en bebés con complejo de esclerosis tuberosa (TSC).
- La videoelectroencefalografía (EEG) rutinaria en estado de vigilia y sueño se puede utilizar como un biomarcador de la epileptogénesis en curso en la mayoría de los bebés con TSC
- Este estudio demuestra que la disminución del desarrollo en bebés con TSC está claramente relacionada con la persistencia de las convulsiones.

Los criterios de inclusión/exclusión, así como los horarios de visita y las modalidades de prueba, se resumen en la Tabla 1.

Los participantes remitidos para esta evaluación inicial y la inscripción fueron atendidos en un plazo de dos semanas. Como parte de nuestro protocolo de investigación, para ayudar a los padres a identificar las convulsiones, se les mostró un video educativo sobre el reconocimiento de las convulsiones al momento de la inscripción. Se realizó un seguimiento de los participantes inscritos hasta los 24 meses de edad. Se utilizaron modelos lineales mixtos para evaluar los resultados longitudinales. Estos modelos incluyeron la categorización de las medidas repetidas de los participantes (es decir, 6, 12 y 24 meses) y sus interacciones como efectos fijos, sin incluir otras covariables.

El protocolo del estudio fue aprobado por la junta de revisión institucional de cada sitio, con la dirección del sitio administrativo principal de la Universidad de Alabama en Birmingham.

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los padres o tutores legales de todos los participantes. El ensayo se llevó a cabo de acuerdo con las directrices de Buenas Prácticas Clínicas. Los datos de cada centro de estudio se introdujeron en un sistema de datos distribuido en línea.

Sistema de gestión que cumple con las regulaciones de privacidad HIPAA.

2.2 | Registro e interpretación de video-EEG

Se estandarizó un protocolo de adquisición de video-EEG en estado de vigilia y sueño de 1 hora en los cinco sitios, con una frecuencia de muestreo de 2000 Hz, un filtro de alta frecuencia de 500 Hz, sin filtro de baja frecuencia (aunque las configuraciones predeterminadas del filtro de baja frecuencia variaron entre 0 y 0,05 Hz entre los diversos fabricantes de EEG) y 24 electrodos, incluidos los de tierra y referencia.

Se realizaron estudios de EEG en la visita inicial de inscripción al estudio y luego cada 6 semanas hasta que el participante cumplió 6 meses, luego cada 3 meses hasta los 12 meses y luego cada 6 meses hasta los 24 meses. Cada

TABLA 1 Protocolo y diseño del estudio

Criterios de inclusión del estudio (cumplir los 3)					Criterios de exclusión del estudio (cumplir con uno cualquiera)				
1. Cumple con los criterios de diagnóstico genético o clínico para la citación de TSC1/2					1. Edad gestacional <30 semanas al momento del parto				
2. 7 meses de edad o menos al momento de la inscripción					2. Tomar vigabatrina o inhibidores de la diana mamífera de la rapamicina (mTOR) antes o en el momento de la inscripción				
3. Libre de convulsiones al momento de la inscripción					3. Antecedentes de infección del sistema nervioso central, hipoxia.				
					4. Encefalopatía isquémica, hemorragia intraventricular, antecedentes de convulsiones clínicas, incluidas las infantiles				
Edad en meses									
Pruebas	Nacimiento	1.5	3	4.5	6	9	12	18	24
Historia/examen	completa	completa	completa	completa	completa	completa	completa	completa	completa
Vídeo-EEGb	completa	completa	completa	completa	completa	completa	completa	completa	completa
Pruebas de desarrollo					completa		completa		completa

^a Primera visita: datos demográficos, historial médico incluyendo convulsiones, medicamentos, antecedentes familiares, examen físico/neurológico; en visitas posteriores: tipos y frecuencia de convulsiones, historial médico de intervalo, medicamentos, examen físico/neurológico.

^b Protocolo estandarizado en los cinco sitios, video-EEG de 1 hora en estado de vigilia y de sueño, frecuencia de muestreo de 2000 Hz.

^c Mullen y Vineland II.

El video-EEG se interpretó localmente en cada centro para garantizar que las familias recibieran la notificación oportuna de todos los eventos ictales. Cada EEG se desidentificó y se cargó a un servidor seguro en el centro de UCLA, y fue interpretado de forma independiente por dos electroencefalografistas pediátricos certificados (MG y JMP) de los Institutos Nacionales de Salud.

Formulario de elementos de datos comunes del EEG del cuero cabelludo del Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares (NIH/NINDS). En caso de discrepancia entre las cinco categorías principales de los dos evaluadores centrales (a saber, la presencia o ausencia de descargas epileptiformes interictales (DEI), hipsarritmia, eventos ictales, enlentecimiento generalizado o focal y atenuación generalizada o focal), un tercer electroencefalografista pediátrico certificado (JYW) resolvió el/los ítem(s) en disputa. Salvo la edad, necesaria para una correcta interpretación del EEG pediátrico, los tres evaluadores desconocían la historia clínica del participante, incluyendo el inicio de la epilepsia, el tipo de crisis y el tratamiento anticonvulsivo. El consenso entre los dos evaluadores centrales, o los resultados resueltos, constituyó la interpretación final del EEG para el análisis.

Si el lactante presentó convulsiones clínicas o electroencefalográficas en cualquier momento del estudio, se completaron los antecedentes médicos y se realizó un electroencefalograma (EEG) o video-EEG de duración variable con fines clínicos, a criterio del neurólogo responsable, así como la elección y la dosis del anticonvulsivo inicial. Esta información clínica se registró, al igual que todos los tratamientos médicos durante el estudio. Los estudios de video-EEG de investigación se siguieron recopilando en los momentos designados, según lo descrito en el protocolo, incluso después del inicio de las convulsiones clínicas.

2.3 | Pruebas de desarrollo

Evaluaciones del desarrollo con Escalas de Mullen de Desarrollo Temprano Escalas de comportamiento adaptativo de Learning8 y Vineland,

Segunda Edición (Vineland-II)9 se obtuvieron a los 6, 12 y 24 meses por psicólogos pediátricos certificados en investigación en cada uno de los cinco centros participantes. Se seleccionaron las Escalas Mullen de Aprendizaje Temprano, una medida bien validada y ampliamente utilizada para evaluar el estado de desarrollo en bebés y preescolares, para evaluar el desarrollo general. La Mullen incluye escalas que miden las habilidades motoras finas y gruesas, las habilidades lingüísticas expresivas y receptivas, y la recepción visual. La Vineland-II se utilizó para evaluar a cada niño en busca de retrasos funcionales adaptativos, es decir, retrasos en las habilidades de la vida diaria en las áreas de comunicación, habilidades de la vida diaria, socialización y función motora fina y gruesa.

2.4 | Análisis de datos

Los resultados categóricos, resumidos mediante porcentajes y diferencias intergrupales, se evaluaron con pruebas de chi-cuadrado. Los resultados continuos se resumieron mediante medias, medianas, desviaciones estándar y rangos; las diferencias intergrupales se evaluaron mediante modelos de análisis de varianza (ANOVA). Se utilizaron modelos lineales mixtos para evaluar los resultados longitudinales. Todos los análisis se realizaron en SAS versión 9.4.

2.5 | Disponibilidad de datos

Los datos anónimos de este estudio se conservan en el Centro de Coordinación de Datos de la Universidad de Alabama en Birmingham. Tanto los datos como el protocolo del estudio y el análisis estadístico se compartirán previa solicitud. Para acceder a los datos, se requiere una solicitud formal a través del Consorcio de Investigación Clínica TSC (TSC-CRC), y se debe presentar una propuesta formal de proyecto antes de su publicación. El contacto principal para acceder a los datos es el gerente de proyecto del TSC-CRC en el Hospital Infantil de Boston.

Epilepsia									
Participa	frío	Génerob	Genetibascod	Genetibascod	Genetibascod	Genetibascod	Genetibascod	Genetibascod	Genetibascod
	do	do	TSC1	4.6	ESO	ESO	ESO	ESO	ESO
	do	do	TSC1	7.1	ESO	ESO	ESO	ESO	ESO
	do	do	TSC2	1.4	Focal	Focal	Focal	Focal	Focal
	do	do	TSC2	2.1	ESO	ESO	ESO	ESO	ESO
	do	do	TSC1	7.3	ESO	ESO	ESO	ESO	ESO
	do	do	TSC1	0.4	ESO	ESO	ESO	ESO	ESO
	do	do	TSC2	2.7	2.7	Regional	Regional	Regional	Regional
	do	do	---	2.1	ESO	ESO	ESO	ESO	ESO
	do	do	TSC2	3.8	18.6	Regional	Regional	Regional	Regional
10	do	do	TSC2	1.7	ESO	ESO	ESO	ESO	ESO
11	do	do	---	3.9	18.2	Regional	Regional	Regional	Regional
12	do	do	NMI	5.6	24.7	ESO	ESO	ESO	ESO
13	do	do	TSC1	0.8	0.8	Bilateral	Bilateral	Bilateral	Bilateral
14	---	---	TSC2	0.6	ESO	Focal	Focal	Focal	Focal
15	do	do	TSC2	1.5	ESO	Regional	Regional	Regional	Regional
16e	do	do	TSC2	0.7	0.7	Regional	Regional	Regional	Regional
17	do	do	TSC2	1.2	1.2	Focal	Focal	Focal	Focal + ES
18	do	do	TSC2	1.1	4.0	Regional	Regional	Regional	Regional
19	do	do	TSC2	0.7	0.7	Bilateral	Bilateral	Bilateral	Bilateral
20	do	do	TSC2	1.2	6.1	Bilateral	Bilateral	Bilateral	Bilateral
21	do	do	TSC2	1.3	1.3	Bilateral	Bilateral	Bilateral	Bilateral
22	A	do	TSC2	1.4	1.4	Focal	Focal	Focal	Focal
23	do	do	TSC2	4.4	4.4	Bilateral	Bilateral	Bilateral	Bilateral
24	H	do	TSC2	6.2	6.2	Focal	Focal	Focal	Focal
25	AI	do	TSC2	1.6	1.6	Bilateral	Bilateral	Bilateral	Bilateral
26	do	do	TSC2	1.6	ESO	Focal	Focal	Focal	Focal
27	do	do	TSC2	2.6	4.2	Bilateral	Bilateral	Bilateral	Bilateral
28	do	do	TSC2	4.0	4.0	Regional	Regional	Regional	Regional
29	do	do	TSC1	2.7	ESO	Bilateral	Bilateral	Bilateral	Bilateral
30e	do	do	TSC2	0.7	0.7	Focal	Focal	Focal	Focal
31	do	do	TSC2	3.9	4.2	Bilateral	Bilateral	Bilateral	Bilateral

(Continúa)

ZABLA

(Continuado)

Participante	Edad	Sexo	Genotipo	Localización	EEG	Clínica
32	do	do	TSC2	2.4	4.5	ES + GTC
33	do	do	TSC2	6.0	9.1	ES
34	do	do	TSC1	3.5	3.5	ES
35	do	do	TSC2	6.6	6.6	ES
36	do	do	TSC2	2.1	4.4	ES
37	No.	No.	NMI	2.3	3.7	Focal
38	do	do	TSC2	1.0	1.0	Focal + ES

Continuado;

Continuado.

3 | RESULTADOS

3.1 | Características de la cohorte

Un total de 40 participantes se inscribieron en el estudio durante aproximadamente - Aproximadamente 17 meses desde febrero de 2013 hasta junio de 2014. Su información demográfica, genética y pertinente del EEG y las convulsiones - La información se resume en la Tabla 2.

De los 40 participantes, 2 se perdieron durante el seguimiento (5%) y 32 fueron analizados tanto para el resultado de las convulsiones como para el desarrollo. Resultado final. Los seis restantes recibieron tratamiento previo con vigab. atrin para convulsiones electrográficas antes del inicio de las convulsiones clínicas o para IED antes del inicio de las convulsiones clínicas y excluidos de análisis.

De los 38 participantes, 22 niños y 16 niñas fueron... En este estudio se presentaron pacientes con una edad media de 82,4 días ± 59,8 días. Se realizaron pruebas genéticas a la mayoría de los participantes (n = 35). Se identificaron mutaciones de TSC1 en 7 y de TSC2 en 7. Se identificaron 26 mutaciones en 2 de los participantes y no se identificaron mutaciones en 2 de ellos.

3.2 | Hallazgos de video-EEG y resultado de las convulsiones

Se obtuvieron un total de 268 de las 280 grabaciones de EEG previstas (96 %) de los 38 participantes inscritos. Un total de 132 visitas (49 %) estuvieron sujetas a cambios de programación, generalmente limitados a varios días fuera del período de dos semanas en el primer año, y se permitió una mayor variabilidad en el segundo año debido a un mayor tiempo disponible. Visitas intercaladas. Se calcularon las puntuaciones kappa/fiabilidad interlectora entre los dos lectores centrales para cinco hallazgos principales en el EEG: TEI, enlentecimiento focal o generalizado, atenuación focal o generalizada, hipsarritmia y eventos ictales. Es importante destacar que menos del 5% de los registros de EEG se consideraron con alguna variación de hipsarritmia (hipsarritmia modificada vs. clásica). Los TEI observados como parte de la hipsarritmia se clasificaron en la categoría...

egoría de la hipsarritmia. De los 32 participantes en el análisis de resultados de EEG y convulsiones, 17 mostraron DEI en estudios de EEG realizados antes del inicio de su convulsión clínica (verdaderos positivos) y 3 no tenían DEI en sus registros de EEG antes de su convulsión clínica. Inicio de convulsiones clínicas (falsos negativos). A lo largo del estudio, siete participantes mantuvieron un electroencefalograma normal y nunca desarrollaron convulsiones clínicas (verdaderos negativos), y cinco presentaron TEI, pero nunca presentaron convulsiones clínicas (falsos positivos). El valor predictivo positivo, o la frecuencia con la que los IED pueden prevenir... El pronóstico de epilepsia posterior es del 77,3%. El pronóstico negativo... El valor predictivo, o la frecuencia con la que la ausencia de IED predijo que no habría epilepsia posterior, es del 70 %. La sensibilidad para detectar IED antes de la epilepsia es del 85 %. Finalmente, la especificidad... La eficacia de la ausencia de TEI predijo la ausencia de epilepsia hasta los 2 años de edad, en un 58,3 %. La edad de la primera aparición de TEI

La edad promedio fue de 4,5 meses $\pm$ 4,0 DE, con una mediana de edad de 4,0 meses para los bebés que desarrollaron convulsiones. La edad de inicio de cualquier tipo de convulsión, en aquellos con antecedentes de actividad epileptiforme, fue de 7,5 meses $\pm$ 4,4 DE, con una mediana de edad de 6,0 meses. El intervalo entre el inicio de los TEI y el inicio de la epilepsia clínica fue de 3,6 meses $\pm$ 3,4 DE.

Doce de los 32 participantes (37,5%) permanecieron convulsionados. Libre durante todo el estudio sin tratamiento con fármacos antiepilépticos (FAE); siete mantuvieron hallazgos electroencefalográficos normales y nunca desarrollaron convulsiones, y cinco mostraron evidencia de actividad epiléptica interictal en un solo EEG al finalizar el estudio a los 24 meses de edad. Veinte de los 32 lactantes desarrollaron convulsiones (62,5%). Los tipos de convulsiones consistieron en convulsiones focales en siete (35%), espasmos epilépticos en seis (30%), convulsiones focales y convulsiones tónico-clónicas generalizadas en uno (5%) y convulsiones focales con espasmos epilépticos en seis (30%).

No se reportaron otros tipos de convulsiones.

Tras el inicio de las convulsiones, el 76 % recibió tratamiento en los 2 días siguientes y el 90 % en la semana siguiente. Al finalizar el estudio a los 24 meses, 8 de los 20 participantes (40 %) seguían presentando convulsiones clínicas, y 9 (45 %) se encontraban libres de convulsiones, definidas como ausencia de convulsiones durante 3 meses o más. Solo uno de los tres participantes (15 %) que resultó ser un falso negativo (EEG normal pero desarrolló convulsiones clínicas) se encontraba libre de convulsiones a los 24 meses. Dos de los tres se sometieron a cirugía de epilepsia tras el inicio de las convulsiones: uno se encuentra libre de convulsiones a los 24 meses y el otro otros tuvieron una reducción en la gravedad de sus convulsiones pero continuaron teniendo convulsiones irruptivas ocasionales que requirieron medicación de rescate de emergencia.

De los seis bebés que recibieron tratamiento previo con vigabatrina antes de la aparición de convulsiones clínicas, solo uno no desarrolló convulsiones clínicas. De los cinco que sí presentaron convulsiones mientras recibían vigabatrina, tres presentaron convulsiones focales como único tipo de convulsión, uno presentó convulsiones focales y luego espasmos epilépticos, y uno presentó un tipo de convulsión no clasificado. Dos de los cinco habían estado libres de convulsiones durante 3 meses o más al momento del tratamiento.

Tras 24 meses de finalización del estudio, tres participantes continuaron con convulsiones. Estos seis participantes no se incluyeron en el análisis de resultados del desarrollo debido a la desviación del protocolo durante el estudio.

3.3 | Resultado del desarrollo

Para las puntuaciones compuestas de las Escalas de Mullen de Aprendizaje Temprano y las puntuaciones de Vineland-II obtenidas en los tres puntos temporales de 6, 12 y 24 meses de edad (Figura 1), los resultados se analizaron entre tres subgrupos de los siguientes: (a) bebés verdaderamente positivos con IED en el EEG antes del inicio de la epilepsia clínicamente refractaria (convulsiones en curso a pesar del tratamiento con AED, $n = 8$); (b) bebés verdaderamente positivos con IED en el EEG antes del inicio de la epilepsia clínicamente controlada (control durante al menos 3 meses o más con tratamiento con AED, $n = 9$); y (c) bebés que nunca tuvieron convulsiones, independientemente de los hallazgos de su EEG. Este tercer grupo incluyó bebés verdaderamente negativos (sin IED en ningún EEG ni convulsiones, $n = 7$) y bebés falsos positivos (IED en ningún EEG pero sin convulsiones posteriores, $n = 5$). La justificación para analizar a los cinco pacientes con falsos positivos junto con los pacientes con verdaderos negativos radica en que este estudio fue de carácter observacional y no se inició tratamiento para la epilepsia en pacientes con un EEG anormal únicamente. Además, estos pacientes solo presentaron un EEG anormal.

Las variantes conocidas en los genes TSC1 y TSC2 no influyeron estadísticamente en las escalas Vineland-II o Mullen de aprendizaje temprano; por lo tanto, no se mantuvieron en el modelo final.

El resultado de los modelos lineales mixtos mostró diferencias generales significativas entre las tres clasificaciones para la Mullen ($p = 0,002$) y Vineland-II ($p = 0,04$). Los cambios generales (todos los grupos combinados) en los tres puntos temporales no fueron estadísticamente significativos para ninguna de las escalas. El grupo...

La interacción por tiempo fue significativa para la puntuación Vineland-II ($P = .04$) pero no significativa para la puntuación compuesta de Mullen.

Los análisis de seguimiento mostraron que, de estos tres subgrupos, el grupo con epilepsia refractaria obtuvo puntuaciones progresivamente más bajas a medida que avanzaba la edad, tanto en la prueba Vineland-II ($P = .018$) como en la

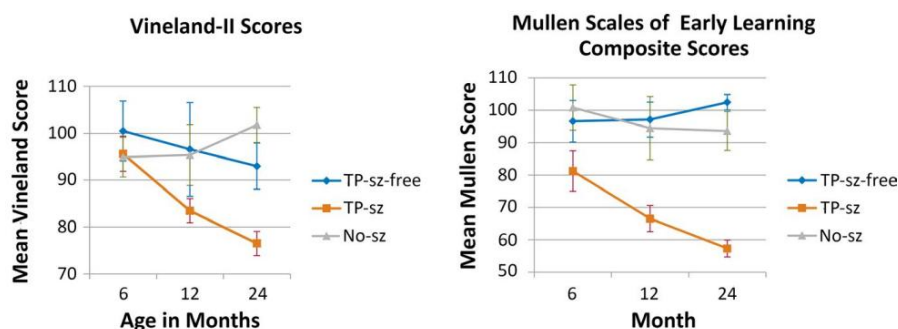


FIGURA 1 Resultados de las evaluaciones del desarrollo (puntuaciones compuestas de las escalas Vineland-II y Mullen de aprendizaje temprano) a partir de modelos lineales mixtos que evalúan los resultados longitudinales del desarrollo. Las evaluaciones del desarrollo se realizaron a los 6, 12 y 24 meses de edad. (TP-sz-libre, positivo verdadero sin convulsiones; TP-sz, positivo verdadero con convulsiones; No-sz, sin convulsiones). Puntuaciones estándar de Vineland-II: <70 Muy por debajo del promedio, 70-84 Por debajo del promedio, 85-115 Rango promedio, 116-130 Por encima del promedio, >130 Muy por encima del promedio. Puntuaciones estándar compuestas de Mullen: 49-70 Muy bajo, 71-84 Por debajo del promedio, 85-115 Promedio, 116-129 Por encima del promedio, 130-155 Muy alto.

TABLA 3 Participantes de la investigación, ubicaciones, roles y contribuciones

Nombre	Ubicación	Role	Contribución
Dra. Joyce Y. Wu	Universidad de California en Los Ángeles Los Angeles, CA	Autor	Diseñó y conceptualizó el estudio; redactó el manuscrito para el contenido intelectual.
Darcy Krueger, doctora en medicina y doctora en filosofía	Hospital Infantil de Cincinnati Cincinnati, Ohio	Autor	Investigador principal del sitio; desarrollo del diseño del estudio; borrador del manuscrito
Mustafa Sahin, doctor en medicina y doctor en filosofía	Hospital Infantil de Boston Boston, Massachusetts	Autor	Investigador principal del sitio; desarrollo del diseño del estudio; borrador del manuscrito
Hope Northrup, doctora en medicina	Universidad de Texas—Houston Houston, Texas	Autor	Investigador principal del sitio; desarrollo del diseño del estudio; borrador del manuscrito
Dra. Monisha Goyal	Universidad de Alabama Birmingham Birmingham, Alabama	Autor	Interpretó los datos; revisó el manuscrito para contenido intelectual
Jurriaan M. Peters, MD, PhD	Hospital Infantil de Boston Boston, Massachusetts	Autor	Interpretó los datos; revisó el manuscrito para contenido intelectual
Kit Sing Au, doctor en medicina	Universidad de Texas—Houston Houston, Texas	Autor	Analizó muestras genéticas y revisó el manuscrito en busca de contenido intelectual.
Sarah O'Kelley, doctora	Universidad de Alabama Birmingham Birmingham, Alabama	Autor	Analizó evaluaciones del desarrollo neurológico; desarrolló el manuscrito.
Marian Williams, doctora	Hospital Infantil de Los Ángeles Los Angeles, CA	Autor	Analizó evaluaciones del neurodesarrollo; manuscrito desarrollado
Deborah A. Pearson, PhD	Universidad de Texas—Houston Houston, Texas	Autor	Analizó evaluaciones del neurodesarrollo; manuscrito desarrollado
Ellen Hanson, doctora	Hospital Infantil de Boston Boston, Massachusetts	Autor	Analizó evaluaciones del neurodesarrollo; manuscrito desarrollado
Dra. Anna Weber Byars	Hospital Infantil de Cincinnati Cincinnati, Ohio	Autor	Analizó evaluaciones del desarrollo neurológico; desarrolló el manuscrito.
Jessica Kretling, enfermera titulada	Universidad de Alabama Birmingham Birmingham, Alabama	Autor	Estudio diseñado, desarrollado y ejecutado; Datos analizados; manuscrito revisado
Mark Beasley, doctor	Universidad de Alabama Birmingham Birmingham, Alabama	Autor	Se realizó un análisis bioestadístico; se revisó el manuscrito.
Gary Cutter, doctor	Universidad de Alabama Birmingham Birmingham, Alabama	Autor	Estudio diseñado; análisis estadístico; revisado manuscrito
Nita Limdi, Doctora en Farmacia, PhD, Maestría en Salud Pública	Universidad de Alabama Birmingham Birmingham, Alabama	Autor	Análisis estadístico; manuscrito revisado
Dra. E. Martina Bebin, AMP	Universidad de Alabama Birmingham Birmingham, Alabama	Autor	Estudio diseñado y conceptualizado; analizado datos; manuscrito revisado

Escala de Mullen de Aprendizaje Temprano (p = 0,03). No se observaron diferencias entre los pacientes que nunca desarrollaron convulsiones y los que lograron la cesación de las mismas.

4 | DISCUSIÓN

Este estudio observacional multicéntrico prospectivo de bebés con TSC proporciona varios hallazgos importantes: los picos interictales en estudios seriados de video-EEG del cuero cabelludo identificaron correctamente a casi el 80% de los bebés que posteriormente desarrollaron epilepsia. Además, los picos antecedentes predijeron la inminente aparición de convulsiones en promedio unos 3,5 meses antes del inicio de las convulsiones. Para estos bebés que inicialmente no habían sufrido convulsiones, este intervalo crítico entre la primera aparición de los TEI y el inicio posterior de las convulsiones presenta una ventana de oportunidad para el desenlace de la convulsión.

una terapia antiepiléptogénica modificadora de la enfermedad. Se necesitan ensayos clínicos para determinar si tales intervenciones pueden alterar la Evolución global de la epilepsia en la CET.

Es interesante notar que en el caso de los cinco bebés que tenían TEI pero nunca desarrollaron convulsiones, los cinco presentaron TEI en un solo EEG solamente, que se resolvió en estudios de EEG posteriores. Esto difirió de los 17 bebés que presentaron IED persistentes en los registros EEG seriados antes del inicio de las convulsiones. No se explica por qué esta irritabilidad cortical se presenta solo transitoriamente y culminó en la aparición de convulsiones en algunos bebés con TSC, pero no en otros. Es claro y merece mayor atención e investigación. Una posible preocupación es que la identificación de picos o puntos sutiles no fue precisa. Las puntuaciones kappa entre los lectores de EEG fueron de 0,54 para TEI y de 0,56 para eventos ictales. Solo los TEI predijeron y correlacionaron con

Aunque el puntaje kappa es inferior al que buscábamos, hay ejemplos en la literatura que citan la dificultad de obtener un puntaje kappa interevaluador más alto en estudios de EEG.

Quizás el mejor ejemplo sea el de Hussain et al. (2015), en el que los registros de EEG de un grupo de edad de bebés similar al de este estudio dificultaron la evaluación de la hipsarritmia. Más específicamente, los evaluadores de diferentes instituciones en el estudio de Hussain et al.¹² obtuvieron una puntuación kappa de 0,52 al evaluar un único foco de TEI, similar a nuestra puntuación kappa interinstitucional en este estudio.

La tasa de incidencia de epilepsia del 62,5% de esta cohorte prospectiva es consistente con, aunque algo menor que, la tasa de incidencia de epilepsia del 77,9% a los 24 meses de edad en un estudio retrospectivo más grande, que puede tener un sesgo inherente dado que los pacientes fueron vistos en un centro de epilepsia o la eliminación de los pacientes con TSC que presentaban epilepsia de nuestra cohorte.⁴ La incidencia del 30% de espasmos epilépticos en nuestros sujetos es consistente con la de la gran serie retrospectiva.⁴ Las convulsiones focales en el 35% de nuestra cohorte a los 2 años de edad son difíciles de comparar con casi el 87% de los pacientes con convulsiones focales en todos los grupos de edad,⁴ no limitados a los primeros 2 años de vida.

Sin embargo, la tasa de convulsiones refractarias del 40% es inferior a la tasa de epilepsia refractaria del 64% notificada en una gran serie retrospectiva.⁴ Una posible explicación de las menores tasas de epilepsia refractaria en este caso incluye las mayores tasas de derivación a centros de epilepsia de pacientes con epilepsia de difícil control en estudios retrospectivos, la exclusión del estudio de pacientes con epilepsia de inicio temprano y un seguimiento a más largo plazo en las cohortes del estudio retrospectivo. A largo plazo, será interesante observar si el reconocimiento temprano y el tratamiento oportuno de las convulsiones en la CET alteran los resultados de las convulsiones a largo plazo.

Quizás, tan o más importante que el pronóstico de la epilepsia, el pronóstico del desarrollo en los subgrupos de lactantes con TSC en este estudio demuestra que el deterioro progresivo en las evaluaciones del desarrollo está claramente vinculado a la persistencia de las convulsiones. Nuestros datos sugieren que existe una asociación específica entre la gravedad de la epilepsia y las comorbilidades, incluido el retraso del desarrollo, reportadas previamente en series retrospectivas y prospectivas.^{4,11-13} Reconocemos que este estudio no incorporó los hallazgos de neuroimagen para esta cohorte, lo cual también podría ser un factor contribuyente al deterioro cognitivo en algunos de los participantes.

Nuestro estudio demuestra que el diagnóstico temprano de CET y la monitorización electroencefalográfica seriada de lactantes pueden identificar a aquellos lactantes con CET con mayor riesgo de desarrollar convulsiones meses antes del inicio de las convulsiones clínicas, pero no aclara el papel de la terapia temprana en el pronóstico a largo plazo. Nuestro biomarcador electroencefalográfico clínicamente disponible, mediante la estratificación del riesgo, puede limitar la exposición a la vigabatrina únicamente a aquellos con alto riesgo de desarrollar epilepsia. Podría utilizarse en ensayos clínicos centrados en la terapia preventiva para la CET, como el EPISTOP, finalizado en agosto de 2018. Este estudio aleatorizado y controlado.

Un ensayo de vigabatrina preventiva en TSC informó un retraso en la aparición de convulsiones clínicas y una reducción de la epilepsia resistente a los medicamentos.¹⁴ Se necesitan más estudios y estudios como el ensayo PREVeNT (NCT02849457) y los resultados finales de EPISTOP (www.EPISTOP.eu) ayudarán a determinar si las intervenciones tempranas antes del desarrollo de la epilepsia con medicamentos anticonvulsivos como la vigabatrina serán útiles para prevenir la epilepsia, la epilepsia refractaria y el deterioro cognitivo en niños con EEG epileptiformes.

EXPRESIONES DE GRATITUD

Este estudio fue financiado por el Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares de los Institutos Nacionales de Salud (P20 NS 080199 y U01 NS 082320). La Tabla 3 detalla los nombres, ubicaciones, roles y contribuciones de los participantes. JYW también fue financiado por NINDS/NIH (R01 NS 82649) y el Fondo para Niños de Hoy y de Mañana del Hospital Infantil Mattel de UCLA en la Universidad de California en Los Ángeles. MS también fue financiado por la beca de Investigador Sénior del Programa de Investigación Traslacional de Boston Children's. Este estudio también utilizó instalaciones y recursos de investigación clínica financiados por la subvención del Centro Nacional para el Avance de las Ciencias Traslacionales de los Institutos Nacionales de Salud (UL1TR001881, 8UL1TR000077) y el Instituto Nacional de Salud y Desarrollo Infantil (U54HD090255). Contribuciones de los autores: Dres.

Wu, Goyal, Peters, Krueger, Sahin, Northrup, Cutter, Limdi y Bebin contribuyeron por igual al diseño y la concepción del estudio, así como al análisis y la interpretación de los resultados. Los Dres. Au, O'Kelley, Williams, Pearson, Hanson, Byers, Beasley y Jessica Krefting participaron en la adquisición, el análisis y la interpretación de los datos. Los análisis estadísticos fueron realizados por la Dra. Nita Limdi y el Dr. Mark Beasley, ambos afiliados a la Universidad de Alabama en Birmingham.

CONFLICTO DE INTERESES

Todos los autores de este manuscrito no declaran ninguna responsabilidad. Confirmamos haber leído la postura de la Revista sobre cuestiones éticas de publicación y afirmamos que este informe se ajusta a dichas directrices.

ORCIDO

E. Martina Bebin  <https://orcid.org/0000-0002-6725-2814>

REFERENCIAS

1. Caban C, Khan N, Hasbani DM, Crino PB Genética del complejo de esclerosis tuberosa: implicaciones para la práctica clínica. (Informe). *Ann Clin Genet*. 2017;10:1.

2. Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. El complejo de esclerosis tuberosa. (Resumen de la enfermedad/trastorno). N Engl J Med. 2006;355(13):1345–56.
3. Sparagana PS, Roach SE. Complejo de esclerosis tuberosa. Curr Opin Neurol. 2000;13(2):115–9.
4. Chu CJ, Major P, Camposano S, Muzykewicz D, Thiele EA. Historia natural de la epilepsia en el complejo de esclerosis tuberosa. Epilepsia. 2009;51(7):1236–41.
5. Datta AN, Hahn CD, Sahin M. Presentación clínica y diagnóstico del complejo de esclerosis tuberosa en la infancia. J Child Neurol. 2008;23(3):268–73.
6. Jóźwiak S, Kotulska K, DomańskaPakiela D, Łojarczyk B, Syczewska M, Chmielewski D, et al. El tratamiento antiepiléptico antes del inicio de las convulsiones reduce la gravedad de la epilepsia y el riesgo de retraso mental en lactantes con complejo de esclerosis tuberosa. (Informe). Eur J Paediatr Neurol. 2011;15(5):424–31.
7. Wu JY, Peters JM, Goyal M, Krueger D, Sahin M, Northrup H, et al. Biomarcador electroencefalográfico clínico para epilepsia inminente en lactantes asintomáticos con complejo de esclerosis tuberosa. Pediatr Neurol. 2016;54:29–34.
8. Escalas de aprendizaje temprano de Mullen E. Mullen. Bloomington, MN: NCS Pearson; 1995.
9. Sparrow SS, Cicchetti DV, Balla DA. Escalas de comportamiento adaptativo de Vineland. 2.ª ed. Circle Pines, MN: Servicio Americano de Orientación; 2005.
10. Hussain SA, Kwong G, Millichap JJ, Mytinger JR, Ryan N, Matsumoto JH, et al. La evaluación de la hipsarritmia muestra resultados deficientes. Fiabilidad interobservador: Una amenaza para la validez de los ensayos clínicos. Epilepsia. 2015;56(1):77–81.
11. Capal JK, BernardinoCuesta B, Horn PS, Murray D, Byars AW, Bing NM, et al. Influencia de las convulsiones en el desarrollo temprano del complejo de esclerosis tuberosa. Epilepsy Behav. 2017;70(Pt A):245–52.
12. Davis PE, FilipDhima R, Sideridis G, Peters JM, Au KS, Northrup H, et al. Presentación y diagnóstico del complejo de esclerosis tuberosa en lactantes. Pediatría. 2017;140(6):e20164040.
13. Northrup H, Krueger DA. Actualización de los criterios diagnósticos del complejo de esclerosis tuberosa: recomendaciones de la Conferencia Internacional de Consenso sobre el Complejo de Esclerosis Tuberosa de 2012. Pediatr Neurol. 2013;49(4):243–54.
14. Moavero R, Benvenuto A, Emberti Gialloreti L, Siracusano M, Kotulska K, Weschke B, 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):E788.

Cómo citar este artículo: Wu JY, Goyal M, Peters JM, et al. Los picos de EEG del cuero cabelludo predicen la epilepsia inminente en bebés con TSC: un estudio observacional longitudinal. Epilepsia. 2019;60:2428–2436. <https://doi.org/10.1111/y.16379>