



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

ETIOLOGÍA GENÉTICA DE LOS ESPASMOS INFANTILES EN NIÑOS
PERUANOS: ESTUDIO MULTICÉNTRICO

GENETIC ETIOLOGY OF INFANTILE SPASMS IN PERUVIAN CHILDREN:
A MULTICENTER STUDY

TESIS PARA OPTAR POR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO
CIRUJANO

AUTORES

NICOLE MARIELA CASTILLO HUERTA

MIGUEL GABRIEL ALONSO DELGADO MOSQUEIRA

ASESOR

ROSENDO DANIEL GUILLEN PINTO

CO-ASESOR

ALICIA ELENA DIAZ KUAN

LIMA - PERÚ

2025

JURADO

Presidente: Dr, Yasser Ciro Sullcahuaman Allende

Vocal: Dra. Maria del Pilar Medina Alva

Secretario: Dra. Yolanda Prevost Ruiz

Fecha de Sustentación: 18 de febrero del 2025

Calificación: Aprobado

ASESORES DE TESIS

ASESOR

Dr. Rosendo Daniel Guillen Pinto

Departamento Académico de Clínicas Médicas

ORCID: 0000-0003-0412-3350

CO-ASESOR

Dra. Alicia Elena Diaz Kuan

Departamento Académico de Ciencias Preclínicas y de Apoyo

ORCID: 0009-0000-9278-1542

DEDICATORIA

A nuestros familiares Miguel Castillo, Miguel Delgado, Teresa Huerta, Sara Mosqueira, Adriana Delgado y Daniela Delgado, por acompañarnos y brindarnos su amor y apoyo incondicional a lo largo de nuestra carrera.

AGRADECIMIENTOS

Expresamos nuestro más profundo agradecimiento a nuestro asesor, el Dr. Daniel Guillén, por su guía y disposición constante para el desarrollo del presente trabajo y por su orientación en nuestra formación académica y profesional. Asimismo, agradecemos a nuestra co-asesora, la Dra. Alicia Díaz, por adentrarnos en el fascinante mundo de la genética. Finalmente, extendemos nuestros agradecimientos a los neurólogos pediatras representantes de los centros participantes, quienes contribuyeron con la realización del estudio de manera desinteresada y con ímpetu académico; la Dra. Tania Juárez, la Dra. Carla León, el Dr. Edwin Lazo, el Dr. César Mera y la Dra. Elizabeth Espíritu.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

El presente estudio ha sido autofinanciado.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

RESULTADO DEL INFORME DE SIMILITUD



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

ETIOLOGÍA GENÉTICA DE LOS ESPASMOS INFANTILES EN NIÑOS
PERUANOS: ESTUDIO MULTICÉNTRICO

GENETIC ETIOLOGY OF INFANTILE SPASMS IN PERUVIAN CHILDREN:
A MULTICENTER STUDY

TESIS PARA OPTAR POR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO
CIRUJANO

AUTORES

NICOLE MARIELA CASTILLO HUERTA
MIGUEL GABRIEL ALONSO DELGADO MOSQUEIRA

ASESOR

ROSENDO DANIEL GUILLEN PINTO

CO-ASESOR

ALICIA ELENA DIAZ KUAN

LIMA - PERÚ

2025



5% Similitud estándar

Filtros

Fuentes

Mostrar las fuentes solapadas

1	Internet	repositorio.upch.edu.pe	1%
		7 bloques de texto	81 palabra que coinciden
2	Internet	www.researchgate.net	<1%
		3 bloques de texto	29 palabra que coinciden
3	Internet	repositorio.unapiquitos.edu.pe	<1%
		2 bloques de texto	23 palabra que coinciden
4	Internet	www.revistanefrologia.com	<1%
		2 bloques de texto	20 palabra que coinciden
5	Internet	repositorio.ucam.edu	<1%
		1 bloques de bloques	13 palabra que coinciden

TABLA DE CONTENIDOS

Resumen

Abstract

I. Introducción.....	1
II. Objetivos.....	3
III. Materiales y métodos.....	4
IV. Resultados.....	11
V. Discusión.....	20
VI. Fortalezas y limitaciones.....	25
VII. Conclusiones.....	26
VIII. Referencias bibliográficas.....	27
IX. Tablas, gráficos y figuras.....	33

Anexos

RESUMEN

Introducción: Los espasmos infantiles son crisis epilépticas que se presentan como severas encefalopatías durante la infancia. En los últimos años, la búsqueda de las causas genéticas ha cobrado importancia. **Objetivo:** Describir las causas genéticas de los espasmos infantiles en niños con acceso a los estudios de diagnóstico. **Materiales y métodos:** Estudio observacional, descriptivo, de tipo de serie de casos realizado en seis centros neuropediátricos privados en Perú. Se enrolaron las bases de datos de niños menores de dos años con diagnóstico de espasmos infantiles y seguimiento mínimo de seis meses. **Resultados:** Se incluyeron 55 casos, con una mediana de edad al diagnóstico de 6 meses, con predominio de varones (58,12%) y procedencia de Lima (52,73%). Dos niños fallecieron. La categoría etiológica predominante fue genético-estructural (38,18%), destacando la esclerosis tuberosa, seguida de estructural-congénita (30,90%), genética (27,27%) y metabólica (3,63%). Todos presentaron retardo mixto del neurodesarrollo, la mayoría de grado severo (63,64%) El patrón electroencefalográfico predominante fue de hipsarritmia (62,25%). El medicamento de control más frecuente fue vigabatrina (54,55%). El 58,18% progresó a algún tipo de epilepsia, mientras que el 23,64% controlaron los espasmos. Se encontraron 24 variantes en 21 genes distintos y 2 alteraciones cromosómicas. **Conclusiones:** La etiología genética fue frecuente y diversa en los espasmos infantiles. La categoría genético-estructural fue la más frecuente, seguida de la estructural-congénita. En un tercio de casos se encontró amplia diversidad de variantes. Se recomienda realizar una pronta identificación genética en los espasmos infantiles para optimizar el tratamiento y mejorar el pronóstico.

Palabras clave (DeCs): Espasmos infantiles, genética, niños, epilepsia, Perú

ABSTRACT

Introduction: Infantile spasms are epileptic seizures that present as severe encephalopathies during infancy. In recent years, the search for genetic causes has gained importance. **Objective:** To describe the genetic causes of infantile spasms in children with access to diagnostic studies. **Materials and Methods:** Observational, descriptive, case-series study conducted in six private pediatric neurology centers in Peru. The database of children under two years of age with a diagnosis of infantile spasms and a minimum follow-up of six months was enrolled. **Results:** 55 cases were included, with a median age at diagnosis of 6 months, predominantly male (58.12%), and from Lima (52.73%). Two children died. The predominant etiological category was genetic-structural (38.18%), with tuberous sclerosis standing out, followed by structural-congenital (30.90%), genetic (27.27%), and metabolic (3.63%). All presented mixed neurodevelopmental delay, most of them of severe grade (63.64%). The predominant electroencephalographic pattern was hypsarrhythmia (62.25%). The most frequent control medication was vigabatrin (54.55%). 58.18% progressed to some type of epilepsy, while 23.64% controlled the spasms. 24 variants in 21 different genes and 2 chromosomal alterations were found. **Conclusions:** Genetic etiology was common and diverse in infantile spasms. The genetic-structural category was the most frequent, followed by the structural-congenital category. A wide diversity of variants was found in one-third of the cases. It is recommended to conduct prompt genetic identification in infantile spasms to optimize treatment and improve prognosis.

Keywords: Infantile spasms, genetics, children, epilepsy, Peru

I. INTRODUCCIÓN

Los espasmos infantiles (EI) son crisis epilépticas frecuentes en la infancia que derivan en encefalopatías epilépticas, en su mayoría, de grado severo. Se caracterizan por ser crisis mioclónicas en flexión, extensión o mixtas que tienden a ocurrir en *clusters*, con un patrón electroencefalográfico (EEG) de hipsarritmia, salva supresión, descargas multifocales y focales, y retardo en el desarrollo, generalmente de inicio entre 1 y 12 meses de edad (1).

En el mundo, la incidencia reportada es de 2-5 casos por cada 10 000 recién nacidos, con mayor frecuencia en varones (2). Un reciente estudio sistemático sobre la epidemiología de los espasmos infantiles reportó una prevalencia mundial de 1,5 casos por cada 100 000 personas (3). En el Perú, en un estudio hospitalario multicéntrico, se ha reportado una incidencia de 1 caso por cada 2640 nacidos vivos (0,38/1 000) (4).

En el consenso actual, la etiología de los EI se clasifica en ocho categorías: genética, genético-estructural, estructural-congénita, estructural-adquirida, metabólica, inmune, infecciosa e indeterminada (5). Peng *et al* reportaron en el año 2022 que la principal etiología corresponde a la estructural-adquirida con un 25,3% de casos, seguida por la genética (12,9%) y la genético-estructural (7,2%) (6).

Dentro de las causas genéticas, los genes implicados son ampliamente heterogéneos (7). Hasta el año 2024, una revisión sobre los avances genéticos

en los EI reportó alrededor de 28 variantes de número de copias y 70 variantes patogénicas de genes; dentro de estos, los más comunes incluyen la trisomía 21 y variantes en los genes TSC1, TSC2, CDKL5, ARX, KCNQ2 STXBP1 y SCN2A (8).

En vista de que los espasmos infantiles conforman una patología severa de la infancia, es necesario definir su etiología genética, ya que esta se relaciona con el pronóstico, el grado de retardo de desarrollo y la mortalidad. Por lo tanto, realizamos este estudio con el objetivo de explorar las condiciones genéticas asociadas a los EI en la población pediátrica peruana.

II. OBJETIVOS

A. Objetivo principal

Describir las causas genéticas de los espasmos infantiles en niños menores de 2 años con mayor acceso a los estudios de diagnóstico.

B. Objetivos específicos

1. Describir la frecuencia de los diferentes tipos de causas genéticas en niños menores de 2 años con espasmos infantiles con mayor acceso a los estudios de diagnóstico.
2. Describir las características clínicas, de respuesta al tratamiento y seguimiento clínico de acuerdo a la condición genética en niños menores de 2 años con espasmos con mayor acceso a los estudios de diagnóstico.
3. Describir las características de las variantes genéticas en niños menores de 2 años con espasmos infantiles con mayor acceso a los estudios de diagnóstico.

III. MATERIALES Y MÉTODOS:

A. Diseño del estudio

Estudio observacional, descriptivo, de tipo de serie de casos, de niños diagnosticados de espasmos infantiles durante los primeros dos años de edad.

B. Población

Pacientes pediátricos con diagnóstico de espasmos infantiles durante los dos primeros años con seguimiento clínico mínimo de seis meses y con acceso a los exámenes de diagnóstico etiológico, en la experiencia de los últimos 20 años de centros neuropediátricos privados del Perú.

C. Criterios de selección

1. Criterios de inclusión

- a. Niños con edad menor a 2 años al momento del diagnóstico.
- b. Diagnóstico de los espasmos infantiles clínico y electroencefalográfico por un especialista en neurología pediátrica.
- c. Examen genético y/o criterios clínicos diagnósticos de enfermedad genética.
- d. Exámenes de neuroimagen.
- e. Seguimiento clínico de al menos 6 meses.

2. Criterios de exclusión

No se consideraron criterios de exclusión.

D. Variables del estudio

Las variables evaluadas se dividieron en los siguientes grupos:

- 1. Sociodemográficas:** Edad, sexo, lugar de nacimiento, residencia actual.
- 2. Antropométricas:** Peso de nacimiento, talla de nacimiento, perímetro cefálico de nacimiento.
- 3. Clínicas:** Antecedentes familiares de epilepsia, comorbilidad, tiempo de enfermedad con espasmos, edad de diagnóstico de espasmos infantiles, tipo de espasmos, número de espasmos por salva, número de salvas por día, presencia de otras crisis, total de hospitalizaciones por crisis, actividad de espasmos infantiles, presencia de electroencefalograma (EEG) inicial, actividad basal del EEG, focalidad en el EEG, patrón EEG inicial, presencia de dismorfias, presencia de lesiones dérmicas, hallazgos de neuroimagen, grado de retraso del desarrollo motor, grado de retraso del desarrollo del lenguaje, grado de retraso del desarrollo de habilidades cognitivas, grado de retraso del desarrollo de habilidades sociales, retardo del desarrollo en relación a temporalidad de espasmos.
- 4. Etiología:** Se describe a continuación la definición operacional de las variables:
 - a. Categoría etiológica:** Clase etiológica de los espasmos infantiles según la clasificación del Consorcio Nacional de Espasmos

Infantiles (*National Infantile Spasms Consortium*) del año 2015

(5):

- i. Genética:** Desorden genético considerado como principal etiología, sin presencia de cambios estructurales en neuroimagen.
- ii. Genético-estructural:** Desórdenes genéticos que condicionan alteraciones estructurales cerebrales.
- iii. Estructural-congénita:** Malformación cerebral sin etiología genética documentada.
- iv. Estructural-adquirido:** Cambios estructurales cerebrales secundarios a injuria o tumor.
- v. Metabólico:** Desórdenes metabólicos que generan disfunción cerebral.
- vi. Inmune:** Desórdenes inmunológicos que resultan en alteraciones de la función cerebral.
- vii. Infeccioso:** Infección cerebral documentada que condiciona alteración en la función cerebral.
- viii. Indeterminada:** Sin etiología conocida.

Se consideraron para el presente estudio las categorías genética, genética-estructural y estructural-congénita. Esta última se consideró por su potencial causa genética subyacente.

- b. Grupo genético:** Subcategoría etiológica de los espasmos infantiles. Se consideraron las subcategorías genéticas principales encontradas en la literatura:

- i. Variante genética:** Alteración o cambio en la secuencia de ADN que genera una variante de gen único implicada en la fisiopatología de los espasmos infantiles. Esta subcategoría se puede dividir a su vez en autosómicas dominantes, autosómicas recesivas y ligadas al cromosoma X.
 - ii. Anomalía cromosómica:** Alteración o irregularidad en los cromosomas, ya sea por número, delección, duplicación y/o reordenamiento de los mismos.
 - iii. Enfermedad mitocondrial:** Trastorno causado por disfunción mitocondrial, ya sea por una variante genética del ADN mitocondrial o nuclear.
 - iv. Desorden neurocutáneo:** Trastorno con afectación simultánea del sistema nervioso y de la piel, con causa genética subyacente.
- c. Causa genética:** Causa genética específica de los espasmos infantiles. Se describirá en esta variable la enfermedad genética o el gen implicado en caso de tener estudio de perfil genético.
- 5. Terapéuticas:** Tratamiento oportuno, primer medicamento, segundo medicamento, medicamento de control, medicación actual, tipo de medicación final.
- 6. De seguimiento:** Respuesta a tratamiento, tiempo de seguimiento, condición de seguimiento.

La definición conceptual, tipo de variable, escala de medición e indicadores de cada variable se especifican en el **Anexo 1**.

E. Procedimientos

1. Se presentó el proyecto a la Oficina de Investigación de las Facultades Integradas de Medicina, Estomatología y Enfermería de la Universidad Peruana Cayetana Heredia.
2. Se presentó el proyecto de investigación al Comité Institucional de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, y se obtuvo la aprobación del mismo.
3. Se invitó a participar a diferentes centros neuropediátricos privados de distintas regiones del Perú, seleccionados por criterios de conveniencia.
4. Se realizaron visitas presenciales y reuniones virtuales en los centros participantes para la recolección de las bases de datos.
5. Los datos fueron introducidos en una matriz de datos en el programa Excel para el registro de información de acuerdo a las variables en estudio.

F. Análisis de datos

Con respecto al análisis de datos, se presenta una estadística descriptiva. Para las variables cualitativas se usó cálculo de proporciones y porcentajes. Para las variables cuantitativas, estas se expresaron en medianas con rangos intercuartílicos (RIQ). Para los cálculos y la elaboración de tablas

se usaron tanto el programa Microsoft Excel 2019 y el programa estadístico STATA versión 18.

G. Aspectos éticos

Este proyecto fue aprobado por el Comité Institucional de Ética (CIEI) para seres humanos de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. El estudio respeta la Declaración de Helsinki de 1964 y sus enmiendas posteriores y fue elaborado siguiendo los siete requisitos éticos de Ezekiel Emanuel.

El riesgo de participar en el presente estudio fue mínimo. La información se obtuvo de bases de datos recolectadas de centros de neurología pediátrica. La información consignada por cada centro se presentó en un sistema codificado por siglas que aseguró la confidencialidad. No se utilizaron datos como nombres, apellidos, documento de identificación, correos electrónicos, ni números telefónicos, con la finalidad de mantener el anonimato de la información registrada. Solo los miembros del equipo de investigación tuvieron acceso a la matriz de datos condensada. No hubo contacto alguno con los pacientes incluidos.

No se requirió la aplicación de consentimiento informado, ya que la información se obtuvo de bases de datos de centros de referencia de neurología pediátrica que atienden a pacientes con acceso a los recursos de diagnóstico genético. Esta información se considera exclusiva, de gran

valor, y de riesgo mínimo para los pacientes, cuyos datos se presentaron en códigos anónimos. Todo ello se fundamenta en la pauta 10 de las “Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud de seres humanos” elaborada por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS), y cumple con los requisitos para la exención del consentimiento informado: a) no sería factible o viable sin dicha exención, b) tiene un valor social importante y c) entraña riesgos mínimos para los participantes (9).

IV. RESULTADOS

En el presente estudio participaron seis centros de neuropediatría de diferentes regiones ubicados en Lima, Lambayeque, Piura y Arequipa, que reportaron 85 casos de espasmos infantiles, de los cuales el 64,71% (55/85) fueron incluidos como causa genética, de acuerdo a los criterios de inclusión. Los casos excluidos fueron 30, de los cuales 18 no tuvieron etiología genética, 8 no tuvieron estudio genético y/o criterios clínicos de enfermedad genética, y 4 no cumplieron con un tiempo de seguimiento mínimo de seis meses. Ver **Figura 1**. En la serie seleccionada, se reportaron dos fallecidos (3,64%, 2/55).

En la **Figura 2**, se puede observar la evolución temporal de la etiología genética de los EI en nuestro medio, que cobra mayor interés en los últimos 10 años. En dicha figura se enfatiza la determinación de genes específicos.

Características generales de la población

De los 55 casos incluidos, 32 fueron varones y 23 fueron mujeres, con una proporción de varones sobre mujeres de 1,39:1. La edad al momento del diagnóstico tuvo una mediana de 6 meses (RIQ = 6-9). La mayoría de los pacientes nacieron en Lima (56,36%, 31/55) y la mayoría fueron procedentes de Lima (52,73%, 29/55). Ver **tabla 1**.

En cuanto a los antecedentes, se obtuvo un peso de nacimiento con una mediana de 3200 gramos (RIQ = 2990-3500), una talla de nacimiento con una mediana de 50 centímetros (RIQ = 48,5-51) y un perímetro cefálico de nacimiento con

una mediana de 34,75 centímetros (RIQ = 33-35,2). El 14,55% (8/55) tuvo antecedentes familiares de epilepsia. Ver **tabla 1**. El tiempo de presentación de espasmos hasta el diagnóstico tuvo una mediana de 14 días (RIQ = 7-60). El 65,45% (36/55) de casos presentó espasmos en flexión. En nuestra serie, el 21,82% (12/55) presentó alguna dismorfia, y el 40% (22/55) presentó lesiones dérmicas. En cuanto a la neuroimagen, el 30,91% (17/55) fue catalogada como normal y el 16,36% (9/55) reportó más de un hallazgo. En el EEG de diagnóstico, el 67,27% (37/55) presentó un patrón de hipsarritmia. Todos los pacientes de nuestra serie presentaron retardo mixto del neurodesarrollo, siendo el grado severo el predominante (63,64%, 35/55). El 54,55% (30/55) de casos manifestó el retardo del neurodesarrollo antes de la presentación de espasmos. Ver **tabla 2**.

El primer medicamento más indicado al diagnóstico de espasmos infantiles fue el valproato (41,82%, 23/55), seguido de la vigabatrina (38,18%, 21/55). Además, el principal medicamento con el cual controlaron los espasmos fue la vigabatrina (30/55, 54,55%). Con la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), el 10,91% (6/55) controló los espasmos. Ver **tabla 3**.

En nuestra serie, el 61,82% (34/55) de pacientes logró un control parcial de los espasmos. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 30 meses (RIQ = 13-81). En la evolución, el 58,18% (32/55) progresó a algún tipo de epilepsia, siendo la más frecuente la epilepsia generalizada (43,75%, 14/32). La progresión a Lennox-Gastaut ocurrió en el 9,38% de estos pacientes (3/32). El

85,45% (47/55) tuvo actividad epiléptica en los últimos 5 años de vida. Ver **tabla 4**.

Etiología genética de los espasmos infantiles

A. Genético-estructural

En esta categoría se incluyeron los casos de espasmos infantiles de causa genética asociados a lesiones cerebrales. En esta categoría se identificaron 21 pacientes (38,18%, 21/55), de los cuales 19 (90,48%, 19/21) pertenecieron al grupo de desórdenes neurocutáneos, que en su totalidad está conformado por casos de esclerosis tuberosa (ET). Tres de ellos tuvieron informe genético; 2 con identificación de variante en el gen TSC2 y 1 en el gen TSC1. En los 2 casos restantes de esta categoría, 1 presentó variante en el gen CASK asociado a hipoplasia cerebelosa, y 1 presentó delección de 17p13.3 que involucra al gen PAF1B o LIS1 asociado a lisencefalia. Ver **tabla 5**.

El peso de nacimiento al nacimiento tuvo una mediana de 3330 gramos (RIQ = 3167-3550); la talla de nacimiento, una mediana de 50 centímetros (RIQ = 49-51); y el perímetro cefálico, una mediana de 35 centímetros (RIQ = 33-35).

La mediana de la edad al diagnóstico fue de 6 meses (RIQ = 4-11) con un tiempo de presentación de espasmos previo al diagnóstico de 12 días (RIQ = 7-60). La mayoría de pacientes presentaron espasmos en flexión

(66,67%, 14/21) con un número de 5 salvas por día (RIQ = 4-6) y un número de 17,5 espasmos por salva (RIQ = 6-25). Un paciente presentó dismorfias (4,76%, 1/21), encontradas en el paciente con la variante en el gen CASK. La mayoría de pacientes (90,48%, 19/21) presentaron lesiones dérmicas, todos con el diagnóstico de esclerosis tuberosa. El 57,14% (12/21) de pacientes presentó el retardo del neurodesarrollo posterior a los espasmos. El 52,38% (11/21) de pacientes tuvo retardo mixto de grado severo. El patrón EEG más frecuente fue el de hipsarritmia (57,14%, 12/21). Ver **tabla 2**.

El primer medicamento más frecuente recibido en este grupo fue tanto la vigabatrina (42,86%, 9/21), como el valproato (42,86%, 9/21). Además, el fármaco con el que la mayoría de pacientes controló los espasmos fue la vigabatrina (71,43%, 15/21). En este grupo, dos (9,52%) pacientes no controlaron totalmente los espasmos. Ver **tabla 3**.

La mediana del tiempo de seguimiento fue de 25 meses (RIQ = 16-77). No hubo pacientes fallecidos. La mayoría de pacientes tuvieron control parcial de los espasmos con los medicamentos brindados al diagnóstico (71,43%, 15/21). En la evolución, el 66,67% (14/21) de pacientes progresó a algún tipo de epilepsia, el 19,05% (4/21) permaneció invariable en el diagnóstico (4/20) y el 14,29% (3/21) se curó. Ver **tabla 4**.

B. Estructural-congénita

En esta categoría se incluyeron los casos de espasmos infantiles con lesiones cerebrales congénitas de etiología genética probable sin estudios confirmatorios. Se identificaron un total de 17 pacientes (30,91%, 17/55), de los cuales 8 tuvieron más de un hallazgo en neuroimagen. El grupo principal fue el de trastornos del desarrollo prosencefálico (52,94%, 9/17), de los cuales 8 se debieron a alguna alteración en la formación del cuerpo calloso. El segundo grupo principal fue el de trastornos de la migración neuronal (35,29%, 6/17), de los cuales se encontraron 3 pacientes con polimicrogiria, 2 con lisencefalia y 1 con esquizencefalia. Ver **tabla 5**.

El peso de nacimiento tuvo una mediana de 3150 gramos (RIQ = 2990-3310); la talla de nacimiento, una mediana de 48 centímetros (RIQ = 45-49,5); y el perímetro cefálico al nacimiento, una mediana de 33 centímetros (RIQ = 32-34,5).

La mediana de la edad al diagnóstico fue de 5 meses (RIQ = 3-8) con un tiempo de presentación de espasmos previo al diagnóstico de 12 días (RIQ = 7-60). La mayoría de pacientes presentaron espasmos en flexión (64,71%, 11/17) con un número de 5 salvas por día (RIQ = 3-5) y un número de 19 espasmos por salva (RIQ = 10-20). Cinco pacientes presentaron dismorfias (29,41%, 5/17). La mayoría presentó retardó del neurodesarrollo antes de la aparición de espasmos (64,71%, 11/17) y, asimismo, la mayoría tuvo retardo mixto de grado severo (76,47%, 13/17).

El patrón EEG más frecuente fue el de hipsarritmia (70,59%, 12/17). Ver **tabla 2**.

El primer medicamento más frecuente recibido en este grupo fue valproato (58,82%, 10/17), seguido de levetiracetam (23,52%, 4/17). Además, el 47,05% (8/17) de pacientes controló los espasmos con vigabatrina. En este grupo, el 23,52% (4/17) de pacientes no controlaron totalmente los espasmos. Ver **tabla 3**.

La mediana del tiempo de seguimiento fue de 50 meses (RIQ = 22-123), durante el cual hubo un paciente fallecido con etiología Síndrome de Dandy-Walker. La mayoría de pacientes tuvieron control parcial de los espasmos con los medicamentos brindados al diagnóstico (58.82%, 10/17). En la evolución, el 58,82% (10/17) de pacientes progresó a algún tipo de epilepsia, el 23,53% (4/17) permaneció invariable en el diagnóstico y el 17,65% (3/17) se curó. Ver **tabla 4**.

C. Genético

En esta categoría se incluyeron los casos de espasmos infantiles por causa genética establecida mediante informe genético, y sin cambios estructurales en neuroimagen. Se identificaron un total de 15 pacientes (27,27%, 15/55), de los cuales la mayoría perteneció al grupo de variante genética (66,67%, 10/15), con identificación de variantes en 14 genes

distintos. Dentro del grupo de anomalías cromosómicas (33,33%, 5/15), 3 pacientes tuvieron como etiología síndrome de Down (SD). Ver **tabla 5**.

El peso de nacimiento tuvo una mediana de 3030 gramos (RIQ = 2900-3500); la talla de nacimiento, una mediana de 50 centímetros (RIQ = 47,5-51); y el perímetro cefálico al nacimiento, una mediana de 35,2 centímetros (RIQ = 35-35,5).

La mediana de la edad al diagnóstico fue de 6 meses (RIQ = 4-10) con un tiempo de presentación de espasmos previo al diagnóstico de 15 días (RIQ = 4-60). La mayoría de pacientes presentaron espasmos en flexión (66,67%, 10/15) con un número de 4 salvas por día (RIQ = 3-6) y un número de 14 espasmos por salva (RIQ = 10-30). Seis pacientes presentaron dismorfias (40%, 6/15), de los cuales 5 pertenecen al grupo de anomalías cromosómicas. La mayoría presentó retardo del neurodesarrollo antes de la aparición de espasmos (66,67%, 10/15) y, asimismo, la mayoría tuvo retardo mixto de grado severo (66,67%, 10/15). El patrón EEG más frecuente fue el de hipsarritmia (73,33%, 11/15). Ver **tabla 2**.

El primer medicamento más frecuente recibido en este grupo fue vigabatrina (53,33%, 8/15). Además, el 46,67% (7/15) de pacientes controló los espasmos con este mismo medicamento. En este grupo, el 40% (6/15) de los pacientes no controló totalmente los espasmos. Ver **tabla 3**.

La mediana del tiempo de seguimiento fue de 30 meses (RIQ = 8-74). En esta categoría, hubo un paciente fallecido con etiología de variante en el gen DNMI. La mayoría de pacientes tuvieron control parcial de los espasmos con los medicamentos brindados al diagnóstico (53,33%, 8/15). En la evolución, el 53,33% (8/15) de pacientes progresó a algún tipo de epilepsia, el 13,33% (2/15) permaneció invariable en el diagnóstico y el 33,33% (5/15) se curó. Ver **tabla 4**.

D. Metabólico

En esta categoría se incluyeron a pacientes con trastornos metabólicos de causa genética. Se reportaron 2 casos (3,64%, 2/55), los cuales pertenecieron al grupo de enfermedad mitocondrial con alteraciones identificadas en el gen POLG, ALDH5A1 y ETFB. Ver **tabla 2**.

Alteraciones genéticas

Se identificaron 18 pacientes (32,73%, 18/55) con estudio genético, de los cuales 16 tuvieron informe genético completo. De estos, 9 pacientes (56,25%, 9/16) utilizaron el método de análisis del exoma, con validación del número de copias en la mayoría (88,89%, 8/9). Seis pacientes (37,50%, 6/16) utilizaron el método de panel genético, con validación del número de copias en la mayoría (66,67%, 4/6). Un paciente (6,25%, 1/16) utilizó el método de *microarray* y otro el de genoma (6,25%, 1/16), ambos con validación del número de copias.

En los 18 pacientes, se identificaron 24 variantes en 21 genes distintos y 2 anomalías cromosómicas. En cuanto a las variantes, se encontraron de significado clínico incierto en el 70,83% (17/24), variantes patogénicas en el 16,66% (4/24) y variantes probablemente patogénicas en el 12,50% (3/24). Las dos anomalías cromosómicas encontradas fueron de tipo deleciones. Ver **tabla 6**.

V. DISCUSIÓN

En el mundo, aún hay pocos estudios sobre la causalidad genética en los EI. En la experiencia peruana, presentamos el primer estudio sobre la etiología genética de los EI, la que probablemente en el futuro tipificará nuevos prototipos clínico-EEG. Más aún, la importancia de investigar la etiología genética radica en una mejor comprensión de la fisiopatología y la consecuente optimización del tratamiento (8, 10).

En base a la Clasificación del Consorcio Nacional de Espasmos Infantiles (NISC, por sus siglas en inglés) usada para este estudio, encontramos una alta proporción de causalidad genética, mayor en la categoría genético-estructural, seguida de las categorías estructural-congénita, genética y metabólica (5). Esta distribución se diferencia de algunos estudios realizados en China y Estados Unidos, por su predominio de variantes genéticas en la categoría genética, posiblemente por el mayor acceso tecnológico (5, 6).

Entre las características generales de la población estudiada, se observa predominio de hombres sobre mujeres, como en la mayoría de series (1). Asimismo, se observa que los pacientes procedieron de distintas regiones del país, lo cual demuestra la distribución universal de esta patología. Este aspecto ha sido evidenciado en estudios previos, en los cuales se reporta una alta prevalencia y heterogeneidad epidemiológica de los espasmos infantiles a nivel global (3).

Es importante destacar que en la actualidad se utiliza el término de “espasmos infantiles”, el cual incluye a los pacientes con síndrome de West (SW), con la finalidad de propiciar a un diagnóstico precoz y tratamiento oportuno (1). Para nuestro caso particular, observamos que el 81,81% (45/55) de los pacientes incluidos tuvieron diagnóstico de SW, con semejantes características descritas en la literatura internacional (1, 2, 11).

Contrario a la evidencia actual, que recomienda como medicación de primera línea la monoterapia de ACTH o prednisolona, o la combinación de vigabatrina con ACTH/prednisolona, o vigabatrina, en este grupo de pacientes peruanos la droga predominante de uso inicial fue el valproato, cuya explicación tiene que ver con reciente disponibilidad de estos fármacos en los últimos años en Perú (12, 13). Muy frecuentemente, en el pasado se obtenía ACTH o vigabatrina de fuente extranjera.

Destaca la observación que, en la categoría genético-estructural, la mayoría de casos fueran de esclerosis tuberosa, pacientes que pudieron clasificarse de etiología genética por los hallazgos clínicos y radiológicos. Solo en pocos casos se identificaron las variantes en los genes TSC2 y TSC1. Al respecto, Hsieh *et al* demostraron que la variante genética en TSC2 es la que predomina sobre TSC1 (14). Además, en relación al patrón del EEG, dicho estudio concluye que la presencia de hipsarritmias son poco comunes en ET, mientras que en nuestra

serie dicho patrón se encontró en la mayoría (14). Con respecto al tratamiento actual, la vigabatrina está recomendada para su uso precoz y como fármaco primera línea en pacientes con EI por ET, por su eficiencia en el control de las crisis, como se observó en nuestra serie (12, 15).

Encontramos diferentes causas genéticas conformadas por dos alteraciones cromosómicas (predominantemente trisomía 21) y variantes en veinte genes distintos. Al respecto, en una reciente revisión de Snyder *et al*, las etiologías genéticas más comúnmente reportadas son la trisomía 21 y las variantes patogénicas de genes como TSC1, TSC2, CDKL5, ARX, KCNQ2, STXBP1 y SCN2A, de las cuales encontramos en mayor número en TSC2, SPTAN1 y DNM1 (8). En el Perú, el alcance más reciente sobre etiología genética en epilepsia es un estudio en el cual se halló como causa más común la variante genética en SCN1A (16). En el nuestro, no se encontraron variantes en dicho gen, por lo que podríamos hipotetizar que los genes involucrados en EI no son necesariamente los mismos en epilepsia.

En cuanto a la relación de los genes SPTAN1 y DNM1 con los EI, solo existen reportes de caso (17-19). A diferencia del síndrome de Down, cuya relación con los EI se encuentra ampliamente estudiada. En general, en pacientes con SD y epilepsia, la frecuencia de EI puede llegar hasta 66,7% (20). Para nuestra serie, la edad de diagnóstico tuvo una mediana fue de 6 meses, lo cual concuerda con la literatura (20-23). En cuanto al tratamiento, el medicamento

de elección es la prednisolona, seguido de vigabatrina y ACTH (24). En otras experiencias, se ha evidenciado la importancia del tratamiento temprano con ACTH, puesto hay mejores tasas de remisión de los espasmos (24).

En la categoría estructural-congénita se encontró un número considerable de pacientes que no contaron con estudio genético, que podría haberlos reclasificado en el grupo genético-estructural. Sin embargo, por sus características estructurales malformativas del desarrollo prosencefálico y de la migración neuronal se clasificaron en este grupo. Dado que potenciales factores epigenéticos también pudieran expresarse con estas malformaciones, las guías más actuales recomiendan realizar estudios genéticos en todos los casos (25).

El grado de retardo del neurodesarrollo mixto y severo al momento del diagnóstico fue predominante en todas las categorías etiológicas, y en su mayoría, la presentación fue previa al inicio de los espasmos. Esto reflejaría el alto impacto de las causas genéticas sobre la maduración cerebral de los pacientes con EI (26). Aunque, gran parte progresó a otro tipo de epilepsia, no muchos progresaron a Lennox-Gastaut. Esto es importante a considerar, puesto que se trata de una encefalopatía severa de la infancia que ocurre hasta en el 25% de pacientes con espasmos infantiles (27, 28).

Se viene registrando una mixtura de variantes genéticas que producen espasmos infantiles. La importancia del estudio genético en EI radica en que permite ampliar el fenotipo del paciente, permitiéndonos catalogar la severidad del cuadro y guiar el tratamiento (26, 29). En la epilepsia, la medicina de precisión es un concepto que está cobrando notoriedad por la alta prevalencia de causas genéticas (30). Esta busca la personalización de la atención médica, particularmente en tratamientos dirigidos a las causas moleculares de los EI (30). Hasta el momento, esto se ha descrito en variantes patológicas de ciertos genes, como en TSC, en donde se recomienda la vigabatrina y los inhibidores de la vía mTOR (everolimus y sirolimus); así como en ALDH7A1 y PNPO, en donde se recomienda la piridoxina (8).

Actualmente, ante un paciente con sospecha de EI, son recomendables tanto la resonancia magnética cerebral, el EEG, como el estudio genético (25). Los métodos de estudio genético utilizados en nuestra serie fueron secuenciación de exoma, panel genético y *microarray* cromosómico. En EI, no se ha determinado un método genético de elección. En una revisión sistemática del 2024, se evidenció un alto grado diagnóstico tanto por secuenciación de exoma como por panel genético, por lo que recomiendan el uso de cualquiera de estos métodos como prueba de primera línea, seguido del *microarray* en pacientes con dismorfias (29). Sin embargo, si bien los pacientes se benefician del estudio genético para su manejo clínico, en países de menos recursos una limitante importante son los altos costos que implican (31).

VI. FORTALEZAS Y LIMITACIONES

Entre las fortalezas, destacamos el carácter innovador de este estudio en nuestro medio que hace énfasis en la búsqueda de la causa subyacente de los EI, en concordancia con la actualidad científica. Asimismo, la presentación de una serie de casos con acceso a los estudios de diagnóstico y al seguimiento neuropediátrico que ha permitido dar un perfil de etiología genética en los EI en nuestro medio.

Entre las limitaciones, son las propias a los estudios de tipo serie de casos, que no permiten establecer relaciones de asociación entre las variables. Asimismo, el alto costo de las pruebas genéticas limita el acceso a un grupo de pacientes, lo cual puede subestimar la relación final y variedad de alteraciones genéticas, al ser preferentemente de pacientes atendidos en centros privados.

VII.CONCLUSIONES

1. La etiología genética fue frecuente en los espasmos infantiles.
2. Destacó la categoría genético-estructural, seguida de la categoría estructural-congénita y genética. En menor frecuencia se encontraron las causas metabólicas.
3. La población se caracterizó por retardo del desarrollo mixto y severo, mayor edad en la categoría genético-estructural, predominio del patrón EEG de hipasarritmia, y con mayor respuesta a la vigabatrina.
4. En un tercio de casos, se encontró una diversidad de 24 variantes en 21 genes distintos. A través de exoma, panel genético, *microarray* y un genoma, se determinaron variantes de significado clínico incierto en el 70,83%, variantes patogénicas en el 16,66% y probablemente patogénicas en el 12,50%. Asimismo, se detectaron dos anomalías cromosómicas de tipo delección.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, Wilmshurst JM, Specchio N, Riney K, Pressler R, Auvin S, Samia P, Hirsch E, Galicchio S, Triki C, Snead OC, Wiebe S, Cross JH, Tinuper P, Scheffer IE, Perucca E, Moshé SL, Nabbout R. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63(6):1349-97. doi: [10.1111/epi.17239](https://doi.org/10.1111/epi.17239).
2. Wilmshurst JM, Ibekwe RC, O'Callaghan FJK. Epileptic spasms — 175 years on: Trying to teach an old dog new tricks. *Seizure*. 2017;44:81-6. doi: [10.1016/j.seizure.2016.11.021](https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.11.021).
3. Jia JL, Chen S, Sivarajah V, Stephens D, Cortez MA. Latitudinal differences on the global epidemiology of infantile spasms: systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):216. doi: [10.1186/s13023-018-0952-x](https://doi.org/10.1186/s13023-018-0952-x).
4. Guillén D, Sánchez JP, Koc D, Campos P, Montiel J, Espinoza I, Medina MP, Rivas M, Botto C. Síndrome West: Estudio Multicéntrico en Lima. *Rev Peru Pediatr*. 2012;65(2):81-2. doi: [10.61651/rped.2012v65n2p81-88](https://doi.org/10.61651/rped.2012v65n2p81-88).
5. Wirrell EC, Shellhaas RA, Joshi C, Keator C, Kumar S, Mitchell WG, Pediatric Epilepsy Research Consortium (PERC). How should children with West syndrome be efficiently and accurately investigated? Results from the National Infantile Spasms Consortium. *Epilepsia*. 2015;56(4):617-25. doi: [10.1111/epi.12951](https://doi.org/10.1111/epi.12951).

6. Peng P, Kessi M, Mao L, He F, Zhang C, Chen C, Pang N, Yin F, Pan Z, Peng J. Etiologic Classification of 541 Infantile Spasms Cases: A Cohort Study. *Front Pediatr.* 2022;10:774828. doi: [10.3389/fped.2022.774828](https://doi.org/10.3389/fped.2022.774828).
7. Pavone P, Polizzi A, Marino SD, Corsello G, Falsaperla R, Marino S, Ruggiere M. West syndrome: a comprehensive review. *Neurol Sci.* 2020;41:3547-62. doi: [10.1007/s10072-020-04600-5](https://doi.org/10.1007/s10072-020-04600-5).
8. Snyder H, Jain P, RamachandranNair R, Jones K, Whitney R. Genetic Advancements in Infantile Epileptic Spasms Syndrome and Opportunities for Precision Medicine. *Genes.* 2024;15(3):266. doi: [10.3390/genes15030266](https://doi.org/10.3390/genes15030266).
9. Organización Panamericana de la Salud y Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas. Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos, Cuarta Edición. Ginebra: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS); 2016.
10. McTague A, Howell KB, Cross JH, Kurian MA, Scheffer IE. The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and childhood. *Lancet Neurol.* 2016;15(3):304-16. doi: [10.1016/S1474-4422\(15\)00250-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00250-1).
11. Sahu JK, Madaan P, Prakash K. The landscape of infantile epileptic spasms syndrome in South Asia: peculiarities, challenges, and way forward. *Lancet Reg Health Southeast Asia.* 2023;12:100170. doi: [10.1016/j.lansea.2023.100170](https://doi.org/10.1016/j.lansea.2023.100170).

12. Ramantani G, Bölsterli BK, Alber M, Klepper J, Korinthenberg R, Kurlemann G, Tibussek D, Wolff M, Schmitt B. Treatment of Infantile Spasm Syndrome: Update from the Interdisciplinary Guideline Committee Coordinated by the German-Speaking Society of Neuropediatrics. *Neuropediatrics*. 2022;53(06):389-401. doi: [10.1055/a-1909-2977](https://doi.org/10.1055/a-1909-2977).
13. Ministerio de Salud. Especificaciones técnicas para la compra del producto farmacéutico vigabatrina 500 mg tableta. [Internet]. [Consultado 9 Feb 2025]. Disponible en: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/vigabatrina.pdf>
14. Hsieh DT, Jennesson MM, Thiele EA. Epileptic spasms in tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Res*. 2013;106(1-2):200-10. doi: [10.1016/j.eplepsyres.2013.05.003](https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2013.05.003).
15. Xu Z, Gong P, Jiao X, Niu Y, Wu Y, Zhang Y, Chang X, Yang Z. Efficacy of vigabatrin in the treatment of infantile epileptic spasms syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia Open*. 2023;8(2):268-77. doi: [10.1002/epi4.12703](https://doi.org/10.1002/epi4.12703).
16. Muñoz Cisneros H. Etiología genética de la epilepsia en niños y adolescents, estudio observacional [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2024. Recuperado a partir de: <https://hdl.handle.net/20.500.12866/15185>.
17. Writzl K, Primec ZR, Stražišar BG, Osredkar D, Pečarič-Meglič N, Kranjc BS, Nishiyama K, Matsumoto N, Saitsu H. Early onset West syndrome with severe hypomyelination and coloboma-like optic discs

- in a girl with SPTAN1 mutation. *Epilepsia*. 2012;53(6):e106-10.
[10.1111/j.1528-1167.2012.03437.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03437.x).
18. Nonoda Y, Saito Y, Nagai S, Sasaki M, Iwasaki T, Matsumoto N, Ishii M, Saitsu H. Progressive diffuse brain atrophy in West syndrome with marked hypomyelination due to SPTAN1 gene mutation. *Brain Dev*. 2013;35(3):280-3. doi: [10.1016/j.braindev.2012.05.002](https://doi.org/10.1016/j.braindev.2012.05.002).
19. Deng XL, Yin F, Zhang CL, Ma YP, He F, Wu LW, Peng J. Dynamin-1-related infantile spasms: a case report and review of literature. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2016;54(11):856-9. doi: [10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.11.014](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.11.014).
20. Kats DJ, Roche KJ, Skotko BG. Epileptic spasms in individuals with Down syndrome: A review of the current literature. *Epilepsia Open*. 2020;5(3):344-53. doi: [10.1002/epi4.12412](https://doi.org/10.1002/epi4.12412).
21. Beatty CW, Wrede JE, Blume HK. Diagnosis, treatment, and outcomes of infantile spasms in the Trisomy 21 population. *Seizure*. 2017;45:184-8. doi: [10.1016/j.seizure.2016.12.016](https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.12.016).
22. Trowbridge SK, Yuskaitis CJ, Baumer N, Libenson M, Prabhu SP, Harini C. Brain MRI abnormalities in patients with infantile spasms and Down syndrome. *Epilepsy Behav*. 2019;92:57-60. doi: [10.1016/j.yebeh.2018.12.013](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.12.013).
23. Harvey S, Allen NM, King MD, Lynch B, Lynch SA, O'Regan M, O'Rourke D, Shahwan, Webb D, Gorman KM, Irish Paediatric Neurology Group. Response to treatment and outcomes of infantile

- spasms in Down syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2022;64(6):780-8. doi: [10.1111/dmcn.15153](https://doi.org/10.1111/dmcn.15153).
24. Daniels D, Knupp K, Benke T, Wolter-Warmerdam K, Moran M, Hickey F. Infantile Spasms in Children with Down Syndrome: Identification and Treatment Response. *Glob Pediatr Health.* 2019;6:1-8. doi: [10.1177/2333794X18821939](https://doi.org/10.1177/2333794X18821939).
25. Nationwide Children's. Infantile Spasms Algorithm 2022. [Internet]. [Consultado 7 Feb 2025]. Disponible en: <https://Infantile-Spasms-Protocol-Infographic.pdf>.
26. Poduri A. When Should Genetic Testing be Performed in Epilepsy Patients? *Epilepsy Curr.* 2017;17(1):16-22. doi: [10.5698/1535-7511-17.1.16](https://doi.org/10.5698/1535-7511-17.1.16).
27. Messer R, Knupp KG. Infantile Spasms: Opportunities to Improve Care. *Semin Neurol.* 2020;40(02):236-45. doi: [10.1055/s-0040-1705121](https://doi.org/10.1055/s-0040-1705121).
28. Nelson JA, Demarest S, Thomas J, Juarez-Colunga E, Knupp KG. Evolution of Infantile Spasms to Lennox-Gastaut Syndrome: What Is There to Know? *J Child Neurol.* 2021;36(9):752-9. doi: [10.1177/08830738211000514](https://doi.org/10.1177/08830738211000514).
29. Feng X, Yang J, Chen N, Li S, Li T. Diagnostic yields of genetic testing and related benefits in infantile epileptic spasms syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Seizure Eur J Epilepsy.* 2025;124:18-24. doi: [10.1016/j.seizure.2024.11.014](https://doi.org/10.1016/j.seizure.2024.11.014).

30. EpiPM Consortium. A roadmap for precision medicine in the epilepsies. *Lancet Neurol.* 2015;14(12):1219-28. doi: [10.1016/S1474-4422\(15\)00199-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00199-4).
31. Wanigasinghe J, Sahu JK, Madaan P, Fatema K, Linn K, Chand P, Poudel P, Hamed E, Mynak M, Hassan S. Classifying etiology of infantile spasms syndrome in resource-limited settings: A study from the South Asian region. *Epilepsia Open.* 2021;6(4):736-47. doi: [10.1002/epi4.12548](https://doi.org/10.1002/epi4.12548).

IX. TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS

Figura 1. Flujograma de recolección de datos

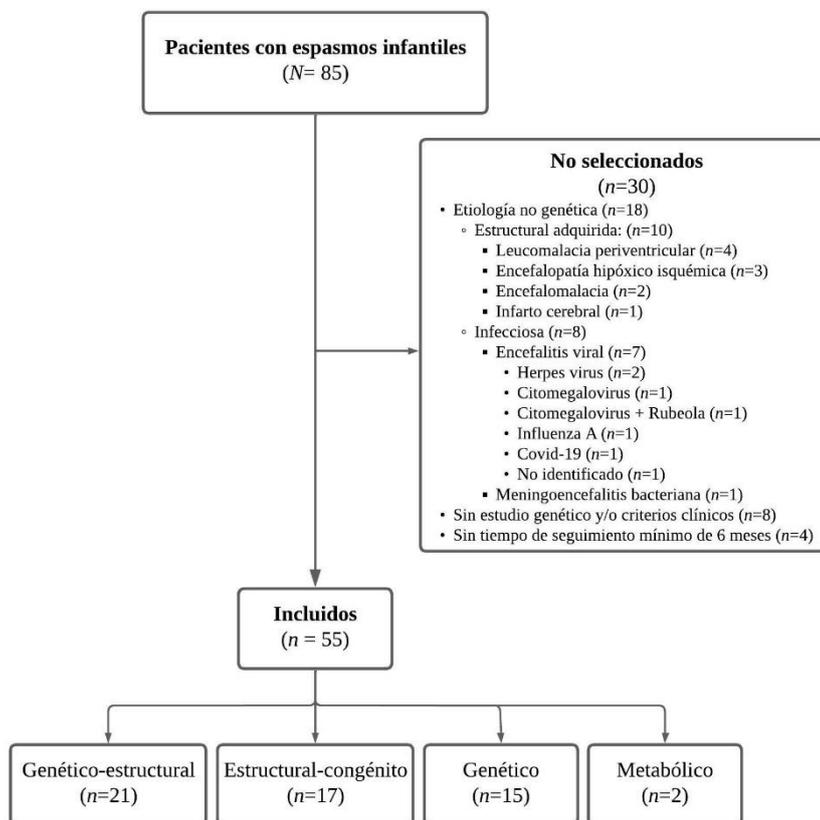


Figura 2. Línea de tiempo del diagnóstico de causas genéticas de los espasmos infantiles

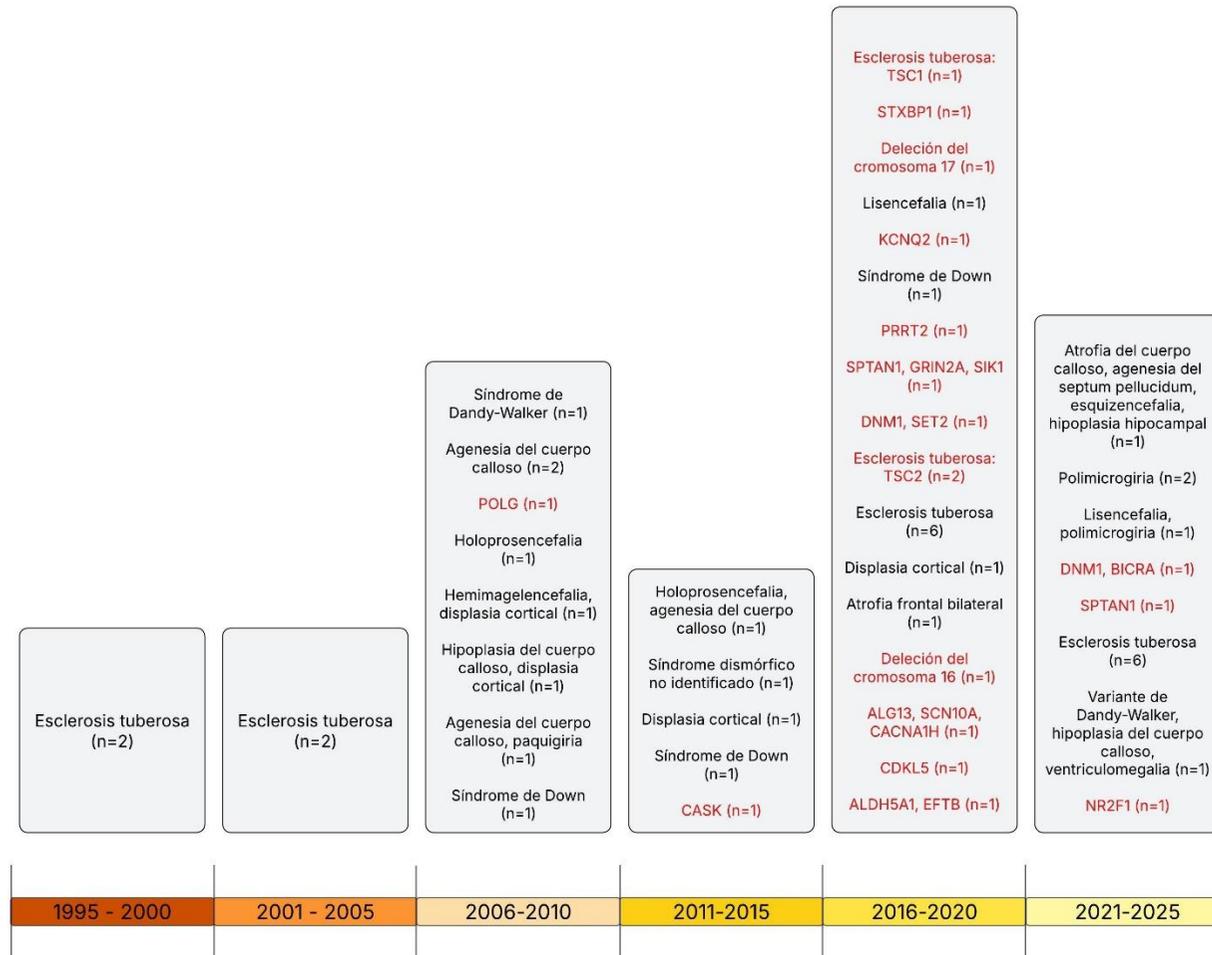


Tabla 1. Características generales de los pacientes con espasmos infantiles**(N=55)**

Característica	n	%
Edad en meses*		6 (4-9)
Sexo		
Masculino	32	58,18
Femenino	23	1,82
Condición de vida		
Vivo	53	96,36
Fallecido	2	3,64
Lugar de nacimiento		
Lima	31	56,36
Lambayeque	7	12,73
Piura	4	7,27
Arequipa	3	5,45
Otros	10	18,18
Lugar de procedencia		
Lima	29	52,73
Lambayeque	7	12,73
Piura	4	7,27
Arequipa	4	7,27
Otros	11	20,00
Antecedentes familiares de epilepsia		
Sí	8	14,55
No	47	85,45
Peso de nacimiento en gr* (n=54)		3200 (2990-3500)
Talla de Nacimiento en cm* (n=45)		50 (48,5-51)
Perímetro cefálico de nacimiento en cm* (n=34)		34,75 (33-35,2)
Diagnóstico final		
SW	45	81,82
EI no SW	10	18,18

cm, centímetros; EI, espasmos infantiles; gr, gramos SW, síndrome de West

*Mediana (Rango intercuartílico)

Tabla 2. Características clínicas de los pacientes con espasmos infantiles según categoría etiológica

Característica	General (N=55)		Genético-estructural (n=21)		Estructural-congénita (n=17)		Genética (n=15)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Edad de diagnóstico en meses*		6 (4-9)		6 (4-11)		5 (3-8)		6 (4-10)
Tiempo de enfermedad en días*		14 (7-60)		12 (7-60)		7 (7-30)		15 (4-60)
Tipo de espasmos								
Flexión	36	65,45	14	66,6	11	64,7	10	66,67
Extensión	12	21,82	5	23,81	3	17,65	4	26,67
Mixtos	7	12,73	2	9,52	3	17,65	1	6,67
Número de salvas al día*		n=48		n=15		n=17		n=14
		5 (3-6)		5 (4-6)		5 (3-5)		4 (3-6)
Número de espasmos por salva*		n=49		n=16		n=17		n=14
		17 (10-24)		17,5 (6-25)		19 (10-20)		14 (10-30)
Otras crisis								
Sí	32	58,18	12	57,14	10	58,82	9	60,00
Dismorfias								
Sí	12	21,82	1	4,76	5	29,41	6	40,00
Lesiones dérmicas								
Sí	22	40,00	19	90,48	17	100	3	20,00
Retardo de neurodesarrollo								
Anterior a los espasmos	30	54,55	9	42,86	11	64,71	10	66,67
Posterior a los espasmos	25	45,45	12	57,14	6	35,29	5	33,33
Neuroimagen								
Normal	17	30,90	3	14,29	0		13	86,67
Un hallazgo	29	52,73	17	80,95	9	52,94	2	13,33
Más de un hallazgo	9	16,36	1	4,76	8	47,06	0	
Patrón de EEG inicial								
Hipsarritmia	37	62,27	12	47,14	12	70,59	11	73,33
Salva-supresión	8	14,55	3	14,29	3	17,65	2	13,33
Anormal (ni hipsarritmia ni salva-supresión)	10	18,18	6	28,57	2	11,76	2	13,33

EEG, electroencefalograma

*Mediana (Rango intercuartílico)

La categoría etiológica metabólica no se muestra en esta tabla.

Tabla 3. Características terapéuticas de los pacientes con espasmos infantiles según categoría etiológica

Característica	General (N=55)		Genético-estructural (n=21)		Estructural-congénita (n=17)		Genética (n=15)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Primer medicamento								
Valproato	23	41,82	9	42,86	10	58,82	3	23,53
Vigabatrina	21	38,18	9	42,86	3	17,65	8	53,33
Levetiracetam	8	14,55	1	4,76	4	23,53	3	20,00
ACTH	2	3,64	2	9,52	0		0	
Carbamazepina	1	1,82	0		0		1	6,67
Segundo medicamento								
Levetiracetam	16	29,09	7	33,33	5	29,41	3	20,00
Vigabatrina	15	27,27	9	42,86	3	17,65	3	20,00
Clonazepam	5	9,09	0		3	17,65	1	6,67
Valproato	5	9,09	2	9,52	2	11,76	1	6,67
ACTH	2	3,64	1	4,76	0		1	6,67
Prednisolona/ Metilprednisolona	3	5,45	0		1	5,88	2	13,33
Otros	4	7,27	0		1	5,88	2	13,33
No requirió	6	10,91	2	9,52	2	11,76	2	13,33
Medicamento de control								
Vigabatrina	30	54,55	15	71,43	8	47,06	7	46,67
ACTH	6	10,91	2	9,52	1	5,88	1	6,67
Levetiracetam	3	5,45	1	4,76	2	11,76	0	
Topiramato	2	3,64	0		1	5,88	1	6,67
Valproato	1	1,82	0		1	5,88	0	
Vigabatrina-metilprednisolona	1	1,82	1	4,76	0		0	
No controlaron totalmente	12	21,82	2	9,52	4	23,53	6	40,00
Medicación actual		n=54						n=14
Un fármaco	21	38,89	9	42,86	6	35,29	5	35,71
Dos fármacos	15	27,78	6	28,57	6	35,29	2	14,29
Polifarmacia	18	33,33	6	28,57	5	29,41	7	50,00

ACTH, hormona adrenocorticotrópica

La categoría etiológica metabólica no se muestra en esta tabla.

Tabla 4. Características de seguimiento de los pacientes con espasmos infantiles según categoría etiológica

Característica	General (N=55)		Genético-estructural (n=21)		Estructural-congénita (n=17)		Genética (n=15)	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Respuesta al tratamiento								
Control parcial	34	61,82	15	71,43	10	58,82	8	53,33
Control total	14	27,47	5	23,81	4	23,53	4	26,67
Refractario	7	12,73	1	4,76	3	17,65	3	20
Tiempo de seguimiento en meses*	30 (13-81)		25 (16-77)		50 (22-123)		30 (8-74)	
Condición de seguimiento								
Invariable	10	18,18	4	19,05	4	23,53	2	13,33
Progresión	32	58,18	14	66,67	10	58,82	8	53,3
Epilepsia focal	13	23,64	6	28,57	5	29,41	2	13,33
Epilepsia generalizada	14	25,45	4	19,05	5	29,41	5	33,33
Epilepsia focal y generalizada	2	3,64	2	9,52	0		0	
Lennox-Gastaut	3	5,45	2	9,52	0		1	6,67
Curado	13	23,64	3	14,29	3	17,65	5	33,33
Actividad epiléptica								
Activo	47	85,45	19	90,48	16	94,12	11	73,33
Inactivo	8	14,55	2	9,52	1	5,88	4	26,67

*Mediana (Rango intercuartílico)

La categoría etiológica metabólica no se muestra en esta tabla.

Tabla 5. Etiología genética de los pacientes con espasmos infantiles

Categoría	n	%	Grupo	n	%	Causa	n			
Genético-estructural	21	38,18	Desorden neurocutáneo	19	34,54	Complejo esclerosis tuberosa	19			
						Clínico	16			
						Variante en TSC1	1			
									Variante en TSC2 (1 además en CLN6)	2
									Variante genética	1
									CASK	1
									Anomalia cromosómica	1
									Deleción de 17p13.3 (incluye el gen PAFAH1B1 o LIS1)	1
			Estructural-congénita	17	30,91	Trastorno del desarrollo prosencefálico	3	5,45	Agenesia del cuerpo caloso	2
									Holoprosencefalia	1
Trastorno de la migración neuronal	3	5,45				Polimicrogiria	2			
						Lisencefalia	1			
Trastorno de la proliferación neuronal	1	1,81				Atrofia frontal bilateral	1			
Trastorno de la organización	2	3,64				Displasia cortical	2			
						Más de un trastorno	8	14,54	Hemimegalencefalia, displasia cortical	1
									Hipoplasia del cuerpo caloso, displasia cortical	1
									Holoprosencefalia, agenesia del cuerpo caloso	1
									Lisencefalia, polimicrogiria	1
						Síndrome de Dandy-Walker, disgenesia del cuerpo caloso	1			
						Agenesia del cuerpo caloso, paquigiria	1			
						Atrofia del cuerpo caloso, agenesia del septum pellucidum, esquizencefalia, hipoplasia hipocampal	1			
						Variante de Dandy-Walker, hipoplasia del cuerpo caloso, ventriculomegalia	1			
Genética	15	27,27	Variante genética	10	18,18	KCNQ2	1			
						PRRT2	1			
						ALG13, SCN10A, CACNA1H	1			
						STXBP1	1			
						SPTAN1, GRIN2A, SIK1	1			
						DNM1, BICRA	1			
						CDKL5	1			
						DNM1, SETD2	1			
						SPTAN1	1			
						NR2F1	1			
						Anomalia cromosómica	5			
						Síndrome de Down	3			
						Deleción de 16p13.11	1			
						Síndrome dismórfico no identificado	1			
Metabólica	2	3,64	Enfermedad mitocondrial	2	3,64	POLG	1			
						ALDH5A1, EFTB	1			

Tabla 6. Características de las alteraciones genéticas de los espasmos infantiles

Paciente	Método	VNC	Alteración genética	Resultado de variante	Patrón de herencia
1	Exoma	Sí	KCNQ2	Incierto	Dominante
2	Exoma	Sí	PRRT2	Incierto	Dominante
			ALG13	Patogénica	Recesiva
3	Panel, exoma	Sí	SCN10A	Probablemente patogénica	Dominante
			CACNA1H	Incierto	Dominante
4	Panel	No	STXBP1	Incierto	Dominante
			SPTAN1	Incierto	Dominante
5	Exoma	Sí	GRIN2A	Incierto	Dominante
			SIK1	Incierto	Dominante
6	Exoma	Sí	DNM1	Incierto	Dominante
			BICRA	Incierto	Dominante
7	Exoma	Sí	CDKL5	Probablemente patogénica	Ligado a X
8	Desconocido	Desconocido	DNM1	Incierto	Desconocido
			SETD2	Incierto	Desconocido
9	Desconocido	Desconocido	SPTAN1	Incierto	Desconocido
10	Exoma	Sí	CASK	Probablemente patogénica	Ligado a X
11	Panel	Sí	TSC2	Patogénica	Dominante
12	Panel	No	TSC1	Incierto	Dominante
13	Panel	Sí	TSC2	Patogénica	Dominante
			CLN6	Incierto	Recesiva
14	Exoma	Sí	POLG	Patogénica	Recesiva
15	Panel	Sí	ALDH5A1	Incierto	Recesiva
			ETFB	Incierto	Recesiva
16	<i>Microarray</i>	Sí	Deleción de 17p13.3	NA	NA
17	Exoma	Sí	Deleción de 16p13.11	NA	NA
18	Genoma	Sí	NR2F1	Incierto	Dominante

NA, no aplica; VNC, validación del número de copias

ANEXOS

Anexo 1. Definición de variables

Variable	Definición	Tipo de variable	Escala de medición	Indicador
Edad	Edad en meses del paciente al momento del diagnóstico de espasmos infantiles.	Cuantitativa	De razón	Número en meses
Sexo	Designación de femenino o masculino del paciente.	Cualitativa	Nominal	0 = Masculino 1 = Femenino
Lugar de nacimiento	Región en la cual nació el paciente.	Cualitativa	Nominal	Región
Residencia actual	Región y distrito donde reside el paciente al momento del diagnóstico.	Cualitativa	Nominal	Distrito y región
Peso de nacimiento	Medida de la masa corporal del paciente al nacimiento.	Cuantitativa	De razón	Número en gramos
Talla de nacimiento	Medida de la altura del paciente al nacimiento.	Cuantitativa	De razón	Número en centímetros
Perímetro cefálico de nacimiento	Medida de la cabeza tomando la región supraciliar y el occipucio al nacimiento.	Cuantitativa	De razón	Número en centímetros
Antecedentes familiares de epilepsia	Presencia de antecedentes familiares de diagnóstico de algún tipo de síndrome epiléptico.	Cualitativa	Nominal	0 = No 1 = Sí 2 = Sin dato
Antecedentes patológicos	Condiciones prenatales y perinatales de importancia clínica para el pronóstico del paciente.	Cualitativa	Nominal	Antecedente
Comorbilidades	Enfermedades concomitantes que pueda alterar el pronóstico del paciente.	Cualitativa	Nominal	Comorbilidad
Tiempo de enfermedad con espasmos	Tiempo en días desde que inicia el cuadro clínico de los espasmos hasta el diagnóstico definitivo de espasmos infantiles.	Cuantitativa	De razón	Número en días
Edad de diagnóstico de los espasmos infantiles	Edad en meses en la que se realizó el diagnóstico definitivo de espasmos infantiles.	Cuantitativa	De razón	Número en meses
Tipo de espasmos	Manifestación motora de los espasmos infantiles.	Cualitativa	Nominal	0 = No registra 1 = Flexión 2 = Extensión 3 = Mixtos
Número de espasmos por salva	Número total de espasmos que se presentan en cada salva.	Cuantitativo	De razón	Número
Número de salvas por día	Número total de salvas presentadas en un día.	Cuantitativo	De razón	Número
Otras crisis	Presencia de otros tipos de crisis diferentes a los espasmos durante la evolución del paciente.	Cualitativa	Nominal	0 = No 1 = Sí

Total de hospitalizaciones por crisis	Número total de hospitalizaciones debidas a cualquier tipo de crisis desde el inicio de presentación de espasmos hasta el fin del seguimiento.	Cuantitativo	De razón	Número
Actividad de espasmos infantiles	Presencia de patrón de espasmos infantiles en el electroencefalograma inicial.	Cualitativo	Nominal	0 = No 1 = Sí 2 = Sin dato
EEG inicial	Realización del examen de electroencefalograma al inicio de presentación de espasmos.	Cualitativa	Nominal	0 = No 1 = Sí 2 = Sin dato
Actividad de base del EEG	Actividad eléctrica de base que sirve como control.	Cualitativa	Nominal	0 = Lento 1 = Ictal 2 = Mixto 3 = Desconocido
Focalidad en el EEG	Tipo de presentación de actividad eléctrica anómala circunscrita a una región cortical específica en el electroencefalograma.	Cualitativa	Nominal	0 = Foco único 1 = Foco múltiple 2 = Generalizado 3 = Desconocido
Patrón EEG inicial	Representación gráfica de la actividad eléctrica del cerebro que se puede encontrar en los espasmos infantiles.	Cualitativa	Nominal	0 = Hipsarritmia 1 = Salva-supresión 2 = Paroxismos 3 = Anormal no hipsarritmia ni salva-supresión 4 = Desconocido
Dismorfias	Presencia de anomalías o alteraciones en la forma o estructura del cuerpo y cara.	Cualitativa	Nominal	0 = No 1 = Sí
Lesiones dérmicas	Presencia de alteraciones en la piel que pueden incluir erupciones, manchas, cicatrices o cualquier otra anomalía cutánea sugerentes de diagnósticos neurocutáneos.	Cualitativa	Nominal	0 = No 1 = Sí
Neuroimagen	Hallazgo(s) cerebral(es) observado(s) en la resonancia magnética y/o tomografía cerebral.	Cualitativa	Nominal	Descriptivo
Grado de retraso de desarrollo motor	Demora en el logro de hitos motores esperados para la edad del niño. - Leve: habilidades comprendidas entre el 50% a 90% esperadas para su edad. - Severo: habilidades menores al 50% esperadas para su edad.	Cualitativa	Ordinal	0 = Leve 1 = Severo
Grado de retraso de desarrollo del lenguaje	Demora en el desarrollo de habilidades lingüísticas, como la producción y comprensión del habla, esperados para la edad del niño. - Leve: habilidades comprendidas entre el 50% a 90% esperadas para su edad. - Severo: habilidades menores al 50% esperadas para su edad.	Cualitativa	Ordinal	0 = Leve 1 = Severo
Grado de retraso de desarrollo de habilidades cognitivas	Demora en la adquisición de capacidades intelectuales, como la memoria, el razonamiento y la resolución de problemas, esperados para la edad del niño. - Leve: habilidades comprendidas entre el 50% a 90% esperadas para su edad. - Severo: habilidades menores al 50% esperadas para su edad.	Cualitativa	Ordinal	0 = Leve 1 = Severo
Grado de	Dificultad en el desarrollo de habilidades	Cualitativa	Ordinal	0 = Leve

retraso de desarrollo de habilidades sociales	interpersonales y de comunicación esperados para la edad del niño <ul style="list-style-type: none"> - Leve: habilidades comprendidas entre el 50% a 90% esperadas para su edad. - Severo: habilidades menores al 50% esperadas para su edad. 			1 = Severo
Retardo del desarrollo en relación a temporalidad de espasmos	Presentación del retardo del desarrollo en relación al inicio de los espasmos.	Cualitativa	Nominal	0 = Antes de los espasmos 1 = Posterior a los espasmos
Categoría etiológica	Categoría etiológica de los espasmos infantiles (5): <ul style="list-style-type: none"> - Genética: desorden genético considerado principal etiología, sin presencia de cambios estructurales en neuroimagen. - Genético-estructural: desórdenes genéticos que condicionan alteraciones estructurales cerebrales que generan la epilepsia. - Estructural-congénito: malformación cerebral sin etiología genética documentada. - Estructural-adquirido: cambios estructurales cerebrales resultado de injuria o tumor. - Metabólico: desórdenes metabólicos que generan disfunción cerebral que condiciona espasmos. Incluye errores innatos del metabolismo. - Inmune: desórdenes inmunológicos que resultan en alteraciones de función cerebral y espasmos. - Infeccioso: infección cerebral documentada que condiciona epilepsia. - Indeterminada: sin etiología conocida. 	Cualitativa	Nominal	0 = Genética 1 = Genética-estructural 2 = Estructural-congénita 3 = Estructural-adquirida 4 = Metabólica 5 = Inmune 6 = Infecciosa 7 = Indeterminada
Grupo genético	Grupo etiológico genético de los espasmos infantiles.	Cualitativa	Nominal	0 = Desorden neurocutáneo 1 = Enfermedad mitocondrial 2 = Anomalía cromosómica 3 = Variante genética
Malformación	Alteración cerebral estructural congénita según afectación de alguna fase de la embriogénesis del sistema nervioso: <ul style="list-style-type: none"> - Trastorno del desarrollo prosencefálico: Trastornos en el desarrollo del prosencefalo en sus fases de formación, clivaje y desarrollo de línea media prosencefálica durante la embriogénesis. - Trastorno de la proliferación neuronal: Trastornos en la multiplicación de células progenitoras neuronales durante la embriogénesis. - Trastorno de la migración neuronal: Trastornos en la movilización de neuronas de la zona ventricular y subventricular a sus núcleos cerebrales durante la embriogénesis. - Trastorno de la organización neuronal: Trastornos en la estructuración y disposición de las neuronas durante la embriogénesis. 	Cualitativa	Nominal	0 = Trastorno del desarrollo prosencefálico 1 = Trastorno de la proliferación neuronal 2 = Trastorno de la migración neuronal 3 = Trastorno de la organización

Causa genética	Causa específica de los espasmos infantiles.	Cualitativa	Nominal	Descriptivo
Método diagnóstico	Método utilizado para el diagnóstico de alteraciones genéticas.	Cualitativa	Nominal	0= <i>Microarray</i> 1= Panel 2= Exoma
Validación por número de copias	Procedimiento que determina la cantidad de copias de un gen específico.	Cualitativa	Nominal	0= Sí 1= No
Resultado genético	Clasificación de las variantes genéticas según su potencial patogénico o su relación con enfermedades, de acuerdo a las recomendaciones del Colegio Americano de Genética Médica y Genómica (ACGM en inglés).	Cualitativa	Nominal	0= Patogénica 1= Probablemente patogénica 2= Incierto 3= Probablemente benigna 4= Benigna
Patrón de herencia	Patrón de transmisión de las variantes genéticas.	Cualitativa	Nominal	0= Recesivo 1= Dominante 2= Ligado al cromosoma X 3= Mitocondrial
Tratamiento oportuno	Prescripción de medicamento(s) para el manejo de los espasmos infantiles al momento del diagnóstico.	Cualitativa	Nominal	0 = No 1 = Sí 2 = Sin dato
Primer medicamento	Primer medicamento utilizado en el paciente para el manejo de los espasmos infantiles al momento del diagnóstico.	Cualitativa	Nominal	0 = ACTH 1 = Vigabatrina 2 = Levetiracetam 3 = Topiramato 4 = Valproato 5 = Prednisolona 6 = Lamotrigina 7 = Fenitoína 8 = Carbamazepina 9 = Clonazepam 10 = Lancosamida 11 = Fenobarbital 12 = Oxcarbazepina 13 = Clobazam 14 = Fenobarbital 15 = Metilprednisolona
Segundo medicamento	Segundo medicamento utilizado en el paciente para el manejo de los espasmos infantiles.	Cualitativa	Nominal	0 = No requirió 1 = ACTH 2 = Vigabatrina 3 = Levetiracetam 4 = Topiramato 5 = Valproato 6 = Prednisolona 7 = Lamotrigina 8 = Fenitoína 9 = Carbamazepina 10 = Clonazepam 11 = Lancosamida 12 = Fenobarbital 13 = Oxcarbazepina 14 = Clobazam 15 = Fenobarbital 16 = Metilprednisolona
Medicación de	Medicamento utilizado en el paciente para el	Cualitativa	Nominal	0 = No fueron

control	manejo de los espasmos infantiles que controló los espasmos.			controlados 1 = ACTH 2 = Vigabatrina 3 = Levetiracetam 4 = Topiramato 5 = Valproato 6 = Prednisolona 7 = Carbamazepina 8 = Clonazepam 9 = Lamotrigina 10 = Lancosamida
Medicación actual	Medicación utilizada para los espasmos infantiles al cierre de seguimiento en el centro.	Cualitativa	Nominal	0 = ACTH 1 = Vigabatrina 2 = Levetiracetam 3 = Topiramato 4 = Valproato 5 = Prednisolona
Tipo de medicación final	Combinación de medicamentos utilizada para el tratamiento de los espasmos infantiles al cierre de seguimiento en el centro.	Cualitativa	Nominal	0 = 1 fármaco 1 = 2 fármacos 2 = Polifarmacia 3 = Sin dato
Respuesta a tratamiento	Resultado clínico del paciente al/los medicamento(s) utilizados al diagnóstico de los espasmos infantiles: 1. Refractario: Paciente con persistencia de espasmos infantiles a pesar de tratamiento adecuado y administración de dos o más regímenes terapéuticos. 2. Control parcial: Paciente con reducción significativa en la frecuencia y/o severidad de espasmos sin lograr remisión completa. 3. Control total: Paciente con ausencia completa de espasmos por 6 meses y desaparición de hipsarritmia tras inicio de tratamiento.	Cualitativa	Nominal	0 = Refractario 1 = Control parcial 2 = Control total
Tiempo de seguimiento	Meses de seguimiento en el centro posterior al diagnóstico de espasmos infantiles.	Cuantitativa	De razón	Número en meses
Condición de vida	Estado vital del paciente en la última fecha de seguimiento en el centro.	Cualitativa	Nominal	0 = Vivo 1 = Fallecido
Condición de seguimiento	Resultado clínico del paciente al cierre de seguimiento en el centro.	Cualitativa	Nominal	0 = Invariable 1 = Curado 2 = Progresión
Actividad de epilepsia	Presencia de crisis epilépticas en los últimos 5 años de vida desde la última fecha de seguimiento en el centro.	Cualitativa	Nominal	0 = Activo 1 = Inactivo
Tipo de actividad actual	Tipo de crisis epilépticas que presenta el paciente hasta la última fecha de seguimiento en el centro.	Cualitativa	Nominal	0 = Espasmos infantiles 1 = Síndrome de Lennox-Gastaut 2 = Epilepsia focal 3 = Epilepsia generalizada 4 = Epilepsia focal y generalizada