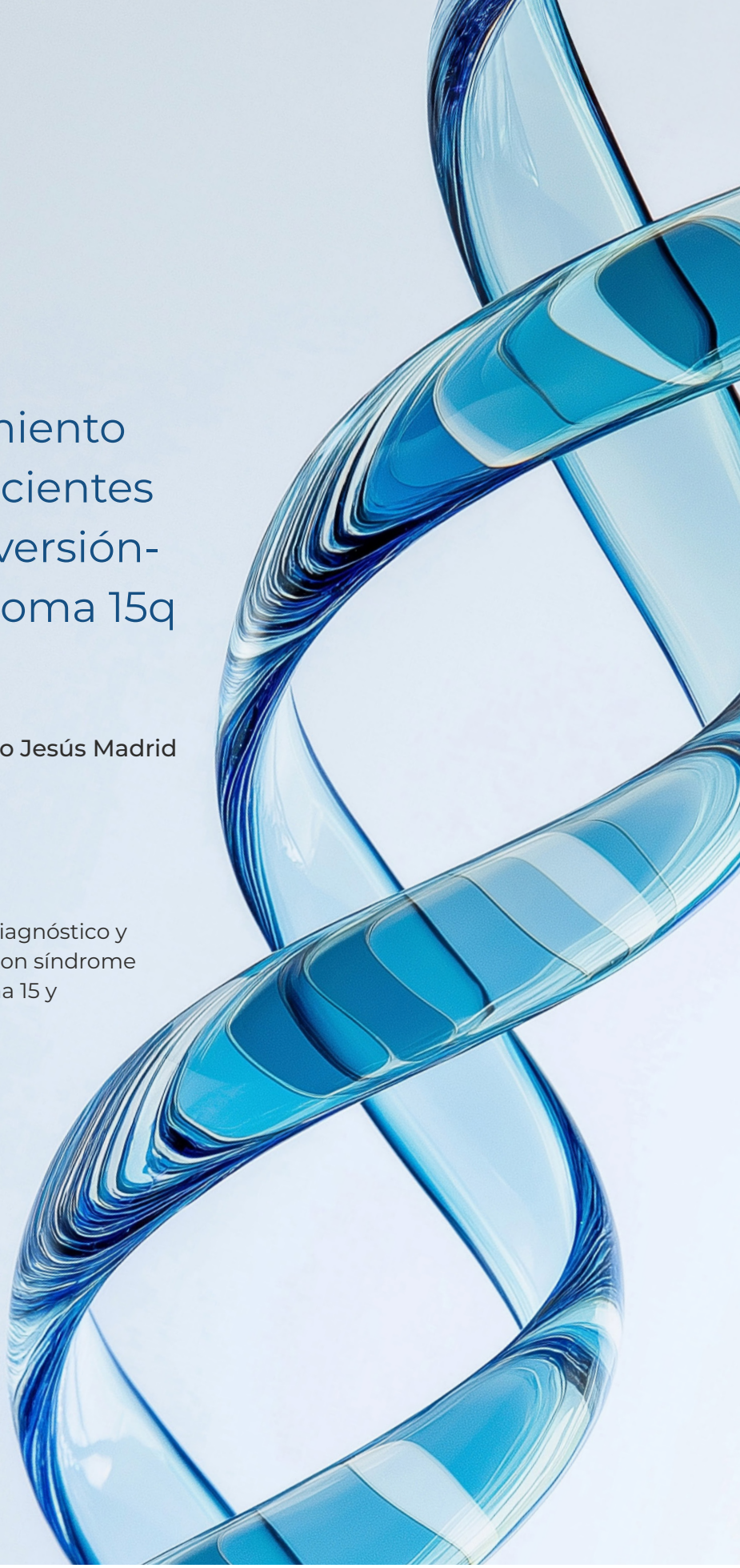
GUÍA CLÍNICA

Diagnóstico, seguimiento y tratamiento de pacientes con síndrome de inversión-duplicación cromosoma 15q



Sección de Neurología Hospital Niño Jesús Madrid

Mayo 2025

DEFINICIÓN

Elaboración de una guía de cuidados, diagnóstico y tratamiento específica para pacientes con síndrome de inversión-duplicación del cromosoma 15 y desarrollo de un registro nacional.

PERSONAL

INVESTIGADOR PRINCIPAL
Cristina Benítez Provedo

CO-INVESTIGADOR PRINCIPAL
Víctor Soto Insuga

INVESTIGADORES COLABORADORES
Elena González Alguacil
Juan José García Peñas

JEFA DE SERVICIO
Anna Duat Rodríguez

SaludMadrid Hospital Infantil Universitario Niño Jesús

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA S.E.N.E.P.

15Q FUNDACIÓN INV-DUP DEL CROMOSOMA 15Q

Prefacio

Y cuando llega el diagnóstico, puede ser el alivio tras una larga espera y un camino de búsqueda incesante; o puede ser la sorpresa que confirma una leve sospecha y pone fin a la efímera esperanza de que todo sea un error.

Sea como sea, lo que siempre está presente es el miedo: miedo a lo desconocido, a las preguntas que ni siquiera los médicos pueden responder, porque, al igual que nosotros, muchas veces tampoco conocen el síndrome.

Esta guía pretende ser una hoja de ruta, una referencia a la que aferrarse cuando el miedo aún está presente, y un punto de partida tanto para los profesionales como para las familias en el camino que está por venir.

Las familias de la Fundación Inversión Duplicación Cromosoma 15q esperamos que, en algún momento del viaje, esta guía os sea útil; que la experiencia y el conocimiento de quienes ya estaban sirvan como aporte positivo para quienes acaban de llegar. Porque el viaje no es fácil, ni mucho menos, pero todo se vive de otra manera cuando el miedo se va.

Toña Hidalgo Cernuda

Hospital Infantil Universitario Niño Jesús

Índice

1. Introducción 4

2. Diagnóstico y etiología 5

3. Clínica en estos pacientes 9

3.1. Trastornos de neurodesarrollo 11

Retraso psicomotor y discapacidad intelectual 11

Trastorno del espectro autista 12

Comorbilidades psiquiátricas y conductuales 12

Trastornos de sueño 13

3.2. Manifestaciones sistémicas 13

3.3. Epilepsia 15

Incidencia de epilepsia 15

Edad de inicio de la epilepsia 15

Electroencefalograma (EEG) 18

Tratamiento de la epilepsia 19

4. Comparativa de frecuencia de sintomatología en el síndrome invdup15 22

5. Abordaje multidisciplinar 23

6. Preguntas Frecuentes Para Familias 25

7. Seguimiento y pronóstico 30

8. Conclusiones 31

9. Bibliografía 32

1. Introducción

El síndrome de inversión-duplicación del cromosoma 15 (invdup15) es una cromosomopatía caracterizada por la duplicación invertida de la región proximal del cromosoma 15q11q13.1[1, 2]. Esta enfermedad tiene una incidencia baja, estimada de 1 en 30.000 recién nacidos, sin presentar una diferencia significativa entre sexos (proporción 1:1)[1, 2, 3]. El síndrome se manifiesta principalmente como un trastorno del neurodesarrollo, con signos tempranos de hipotonía motora, retraso psicomotor, discapacidad intelectual evolutiva y, en una proporción considerable de los casos, trastornos del espectro autista (TEA)[3, 4, 5, 6].

La epilepsia es una de las características más frecuentes de este síndrome, afectando entre el 60% y el 80% de los pacientes, siendo frecuente que sea resistente al tratamiento anticrisis[7, 8, 9, 10]. Desde el punto de vista electroencefalográfico, los pacientes con invdup15 suelen presentar patrones característicos, tales como enlentecimiento de la actividad basal, pérdida de la reactividad del ritmo posterior, descargas epileptiformes multifocales y generalizadas hipervoltadas de onda lenta o polipunta onda en vigilia mientras que presentan descargas generalizadas de ritmos rápidos hipervoltados durante el sueño[7]. Es frecuente que los pacientes presenten múltiples tipos de crisis (tanto de semiología focal como generalizada incluyendo crisis tónico-clónicas, mioclónicas y atónicas, así como ausencias atípicas), y evolucionen frecuentemente a encefalopatías epilépticas (Lennox-Gastaut). Hay autores que refieren respuestas exitosas a determinados tratamientos específicos[7, 9, 10].

COMENTARIO PARA LAS FAMILIAS

El síndrome invdup15 es un síndrome genético poco frecuente en el que hay una parte extra en uno de los cromosomas 15, lo que afecta al desarrollo, aprendizaje y en numerosas ocasiones presentan epilepsia.

COMENTARIO PARA LAS FAMILIAS

Una encefalopatía epiléptica es aquella en la que las crisis y la propia actividad epiléptica produce efectos cognitivos conductuales que pueden mejorar con un control adecuado de la epilepsia.

2.
Diagnóstico y etiología

Se trata de uno de los trastornos genéticos más frecuentes con un cromosoma extra-numerario, estructuralmente anormal[5, 6].

En términos genéticos, la región 15q11q13 es altamente susceptible a reordenamientos debido a la presencia de cinco puntos de rotura (BP1 a BP5) en la zona de duplicación segmentaria. Estos puntos de rotura incluyen la región crítica asociada a los síndromes de Prader-Willi y Angelman (PWACR, Prader-Willi-Angelman critical region), entre la secuencia BP2-BP3, que está involucrada en las duplicaciones del cromosoma 15q (**Figura 1**). Los reordenamientos en esta región pueden dar lugar a una tetrasomía, presentando dos copias adicionales de la región 15q11.2-q13.1 unidas por dos centrómeros, formando un cromosoma materno isodicéntrico supernumerario (**idic 15**) o también llamado inversión-duplicación del cromosoma 15q (invdup15q). Asimismo, puede producirse una trisomía, con una duplicación parcial de la región 15q11.2-q13.1 dentro del cromosoma 15 (duplicación intersticial, **intdup15**). En ambos casos, se observa una sobreexpresión de los genes de la región 15q, particularmente los que no están sujetos a imprinting genético (**Figura 2**)[1, 4, 5].

En esta región se localizan varios genes que desempeñan un papel fundamental en el desarrollo de epilepsia y trastornos del neurodesarrollo, como los que codifican los receptores GABA (GABRB3, GABRA5, GABRG3). Estos receptores están involucrados en la inhibición neurotransmisora en el cerebro, y la deficiencia de GABRB3, en particular, se ha relacionado con una encefalopatía epiléptica discinética con afectación cognitiva, epilepsia refractaria, trastornos del sueño y comportamientos estereotipados[1, 6, 11]. Adicionalmente, se ha identificado otro gen, el SLC12A6, ubicado en esta misma región, que codifica un transportador catiónico de cloruro y tiene un papel clave en la epilepsia asociada con invdup15[1]. Al igual que en el síndrome de Angelman (por disminución de la expresión), en este síndrome (sobreexpresión) el gen UBE3A juega un papel importante en la alteración del neurodesarrollo[12, 13]. La identificación de estos genes ha proporcionado un mejor entendimiento de los mecanismos moleculares subyacentes en el síndrome, lo que permite establecer correlaciones entre la genética y las manifestaciones clínicas.

COMENTARIO PARA LAS FAMILIAS

Una enfermedad genética es aquella que ocurre por cambios o alteraciones en los genes, que son como las instrucciones que tiene nuestro cuerpo para funcionar correctamente. Estos cambios pueden aparecer de forma espontánea o heredarse de los padres.

En el caso de este síndrome, el problema ocurre cuando una parte del cromosoma 15 se duplica, es decir que se copia de más. Esta duplicación casi siempre es espontánea, es decir, que no se hereda.

COMENTARIO PARA LAS FAMILIAS

En este síndrome, hay una parte del cromosoma 15 que está duplicada, lo que significa que hay más genes de lo normal en esa zona. Esta zona contiene genes muy importantes para el desarrollo del cerebro, especialmente los que ayudan a regular la actividad de las neuronas.

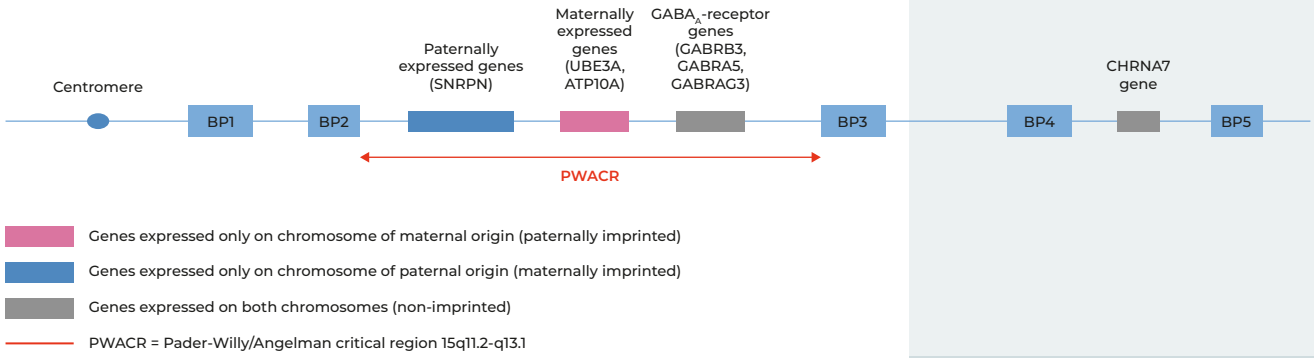


Figura 1. Región 15q11q13 altamente susceptible a reordenamientos debido a la presencia de cinco puntos de rotura (BP1 a BP5) del cromosoma 15. Dangles MT. Electro-clinical features in epileptic children with chromosome 15q duplication syndrome. Clin Neurophysiol. 2021 May;132(5):1126-1137.

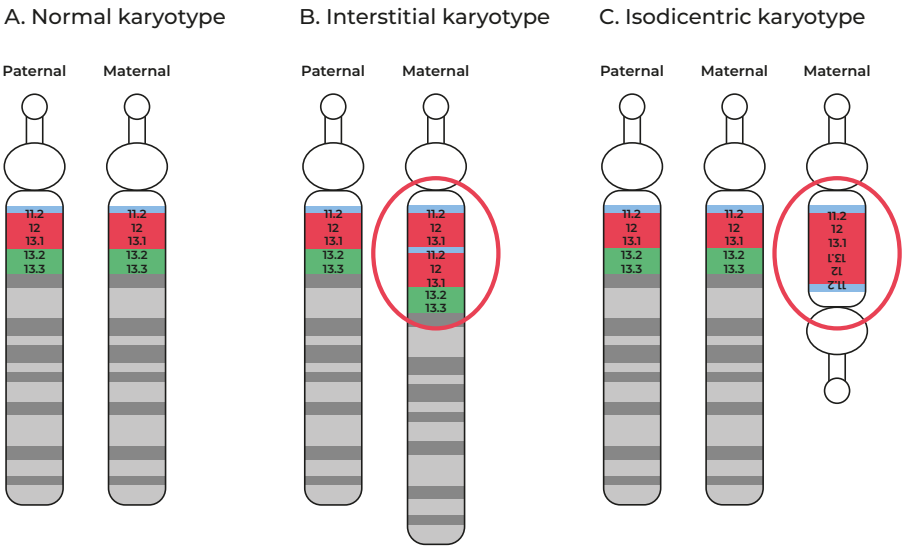


Figura 2. A. Cromosoma 15 paterno y materno. B. duplicación parcial de la región 15q11.2-q13.1 dentro del cromosoma 15 (duplicación intersticial, intdup15), trisomía C. cromosoma materno isodicéntrico supernumerario (idic 15) o inversión-duplicación del cromosoma 15q (invdup15), tetrasomía. Lusk L. 2016 Jun 16 [updated 2021 Jul 15]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025.

El diagnóstico de invdup15 se puede realizar mediante diversas técnicas moleculares, como el estudio de cariotipo, el array de hibridación genómica comparada (CGH array), que permite identificar el número de copias y la extensión exacta de la duplicación cromosómica, así como análisis de FISH (hibridación fluorescente in situ), PCR cuantitativa y técnicas como la amplificación de sondas dependientes de ligandos (MLPA). Estas herramientas permiten una identificación precisa de las alteraciones genéticas asociadas con el síndrome, facilitando un diagnóstico más temprano[11, 13] (**Figura 3 y 4**).

COMENTARIO PARA LAS FAMILIAS

El cariotipo es una especie de 'foto' de los cromosomas para ver si hay genes extra o de menos. El array CGH mira más en detalle, como si hiciera un "zoom" de determinadas zonas. Estas pruebas ayudan a entender mejor lo que ocurre.

Es importante que el estudio genético sea valorado por un médico especialista o genetista.

Figura 3. Cariotipo en el que se objetiva un cromosoma isodicéntrico en el 15 (idic 15) o también llamado inversión-duplicación del cromosoma 15q

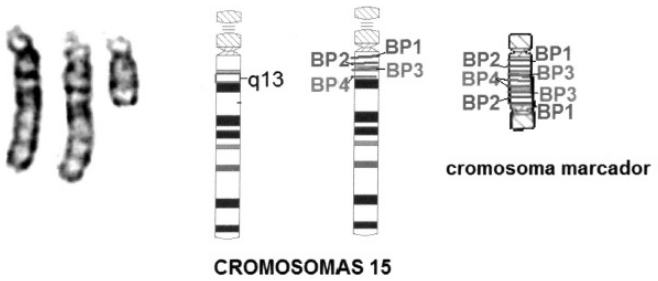


Figura 4. Cromosoma isodicéntrico en el 15 (idic 15) o inversión-duplicación del cromosoma 15q.

¿Cómo se diagnostican las duplicaciones en esta región del cromosoma 15?

¿Cuáles son las mejores técnicas genéticas para diagnosticarlo?

El **cariotipo convencional** permite identificar la presencia de un cromosoma marcador, como en el caso de una duplicación isodicéntrica (invdup15q). No obstante, las duplicaciones intersticiales pueden resultar difíciles de detectar mediante esta técnica debido a su menor tamaño. En estos casos, la técnica más adecuada es el **array-CGH (hibridación genómica comparada en microarrays)**, que permite detectar variaciones en el número de copias (CNVs) con alta resolución. Esta técnica identifica tanto el tamaño como la localización exacta de la duplicación, evidenciando el exceso de material genético en la región 15q, incluso en casos de duplicaciones pequeñas. Una vez detectada la duplicación por array-CGH, es recomendable **confirmar el hallazgo mediante cariotipo**, con el objetivo de determinar si existe un cromosoma marcador. La identificación de cuatro copias de la región es un hallazgo altamente indicativo de una invdup15q.

Otra técnica complementaria es la **hibridación in situ fluorescente (FISH)**, que utiliza sondas específicas para localizar con precisión la duplicación dentro del cariotipo, lo que permite corroborar su posición y naturaleza.

Finalmente, mediante la **secuenciación de nueva generación (NGS)** o **exoma clínico**, también es posible detectar CNVs; sin embargo, esta metodología no siempre logra identificar todas las duplicaciones, por lo que sus hallazgos deben confirmarse con técnicas como el array-CGH o el cariotipo convencional.

Aunque el diagnóstico genético es esencial, los pacientes con invdup15 presentan características clínicas y electroencefalográficas específicas que, si se reconocen adecuadamente, pueden permitir un diagnóstico más precoz. Respecto a las pruebas de imagen, los hallazgos en la Resonancia Magnética cerebral (RMC) son en general inespecíficos, pero pueden aparecer hallazgos como atrofia cerebral subcortical, adelgazamiento del cuerpo calloso y aumento del espacio extraaxial entre otros[8, 9, 10].

Sin embargo, las series de pacientes son aún limitadas y no existen guías de tratamiento estandarizadas para la epilepsia en estos casos[8, 9]. Además, es necesario el conocimiento entre las mutaciones genéticas y los diferentes tipos de epilepsia, con el objetivo de establecer una correlación genotipo-fenotipo que pueda guiar un tratamiento más personalizado. Este enfoque, similar a lo que se ha hecho en otras encefalopatías epilépticas de causa genética, podría mejorar significativamente el pronóstico de los pacientes.

3.
Clínica en estos pacientes

Los pacientes afectos de síndrome de invdup15 suelen presentar una hipotonía central precoz y llamativa junto con retraso psicomotor desde las primeras fases además de asociar evolutivamente trastornos del neurodesarrollo como trastorno del lenguaje y aprendizaje o discapacidad intelectual generalmente moderada-severa[1, 7, 8]. La epilepsia es uno de los síntomas neurológicos más comunes [8, 9, 10]. Dentro de este síndrome es interesante distinguir entre pacientes con inversión-duplicación del cromosoma 15q (invdup15q) que generalmente tienen un fenotipo más grave, y pacientes con una duplicación intersticial del mismo cromosoma o duplicación parcial (intdup15q) cuyo fenotipo suele ser más leve[8].

> A continuación se presentan los resultados de un estudio multicéntrico nacional con la participación de 37 centros hospitalarios, llevado a cabo gracias al apoyo de la Fundación Inversión Duplicación del cromosoma 15q. El objetivo principal de este trabajo es conocer en profundidad la situación clínica y social de los pacientes con inversión-duplicación del cromosoma 15 en España, así como aportar recomendaciones prácticas basadas tanto en la evidencia científica como en los datos extraídos de nuestra propia cohorte.

En este estudio se describió de forma exhaustiva las características de la epilepsia de estos pacientes incluyendo: edad de inicio, el tipo de crisis según los criterios de ILAE[14], tipo de epilepsia en función de las crisis y del trazado electroencefalográfico (EEG)[15], así como las características del EEG y los tratamientos empleados. Además, se llevó a cabo un análisis de las variables relacionadas con el neurodesarrollo y se registró también la presencia de alteraciones sistémicas o rasgos dismórficos asociados a los pacientes.

Para ello, se han analizado los datos de un total de 54 pacientes (tanto niños como adultos) diagnosticados mediante estudio genético con invdup15 de novo, de los cuales 27 (50%) eran varones y 27 (50%) mujeres. Los pacientes se clasificaron en dos subgrupos según el tipo de alteración genética: 34 pacientes con inversión-duplicación del cromosoma 15q (invdup15q), de los cuales 19 (56%) eran varones, y 20 pacientes con duplicación intersticial del mismo cromosoma (intdup15q), con 8 (40%) varones.

La edad media del diagnóstico genético fue de 3,6 años (DT 4,1), siendo más temprana en el grupo invdup15q (2,5 años; DT 3,1) que en el grupo intdup15q (5,1 años; DT 4,7). En cuanto a las técnicas diagnósticas empleadas, el CGH-array fue el método más utilizado (46%), seguido del cariotipo convencional (20%), FISH (13%) y exoma (5%); en el 8% de los casos no se dispone del dato.

Se realizó prueba de imagen mediante Resonancia Magnética cerebral (RMC) a 43 pacientes (80%), de las cuales 34 (63%) fueron normales y en 12 (22%) se encontraron hallazgos inespecíficos que incluyeron: atrofia cerebral supratentorial, aumento del espacio extraaxial, adelgazamiento del cuerpo calloso, heterotopias periventriculares, quiste de cisura coroidea y quiste retrocerebeloso. Además se encontró el hallazgo de leucomalacia periventricular en un paciente con antecedente de prematuridad.

Las principales características clínicas y sociodemográficas de la muestra se detallan en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Características de la muestra y características de neurodesarrollo.

	Total de pacientes	Grupo Invdup15q	Grupo Intdup15q
Número de pacientes	54	34	20
Sexo	27 (50%) varones 27 (50%) mujeres	19 (56%) varones 15 (44%) mujeres	8 (40%) varones 12 (60%) mujeres
Edad media diagnóstico genético	3,6 años (DT 4,1)	2,5 años (DT 3,1)	5,1 años (DT 4,7)
Epilepsia	29/54 (54%)	22/34 (65%)	7/20 (35%)
Edad media debut epilepsia	7,3 años (DT 6,3; rango 1 mes a 24 años)	5,6 años (DT 4,5; rango de 6 meses a 14 años)	12,3 años (DT 8,0; rango de 1 mes de vida a 24 años)
Neurodesarrollo alterado desde primeras fases	98%	100%	95%
Retraso/ regresión DPM posterior	94%	91%	100%
Discapacidad intelectual	Moderada- grave 91% Leve 9%	Moderada- grave 88% Leve 12%	Moderada- grave 95% Leve 5%
Otros Trastornos de aprendizaje	93%	91%	95%
Trastorno de lenguaje	89%	85%	95%
Trastorno del espectro autista (TEA)	41%	44%	35%
Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH)	33%	24%	50%
Comorbilidad psiquiátrica/ conductual	56%	59%	50%
Trastorno de sueño	50% Insomnio: 93% Sueño fragmentado por las crisis epilépticas: 15%, Síndrome de apnea del sueño: 7% Parasomnias: 4%	47%	55%

3.1.
Trastornos de neurodesarrollo

Retraso psicomotor y discapacidad intelectual

Uno de los síntomas más frecuentes descritos es la hipotonía central, muy marcada desde las primeras fases del desarrollo. También son frecuentes las dificultades en la alimentación y el retraso psicomotor estando presente en casi todos los pacientes[1, 2, 3].

En nuestro trabajo casi el 100% de los pacientes en ambos grupos presentaban retraso en el desarrollo desde las primeras etapas de la vida, con una notable hipotonía descrita en todos los pacientes.

La mayoría de los niños consigue la marcha alrededor de los 2-3 años, aunque pueden presentar evolutivamente un trastorno de la coordinación o ataxia[3]. Además del retraso motor, todos presentaron una alteración cognitiva: 91% de los pacientes discapacidad intelectual grado moderado o grave y en el 9% un discapacidad intelectual leve. Además, el 93% de los pacientes mostraron otras dificultades en el aprendizaje y el 89% presentó alteraciones en el lenguaje. Las principales dificultades lingüísticas se manifestaron en forma de escaso o nulo lenguaje expresivo, dislalias, y en algunos casos, dificultades en la comprensión verbal. La mayoría de los pacientes asistía a centros de educación especial.

Estas alteraciones del neurodesarrollo se presentan en un número elevado de pacientes y sin grandes distinciones respecto a la genética, lo que puede ser llamativo respecto a lo descrito previamente donde generalmente pacientes con intdup15q tienen fenotipos más leves[11, 16, 18, 19]. Esto, podría ser explicado ya que dentro del grupo intdup15q de nuestra serie, puede haber duplicaciones más grandes que hagan un fenotipo más severo y similar al invdup15q.

Además, en nuestro trabajo observamos una regresión cognitiva tras el debut de la epilepsia en el 66% de los pacientes (64% invdup15q, 71% intdup15q), aunque como ya se ha descrito casi el 100% de los pacientes ya presentaba una alteración en el desarrollo previa al inicio de la epilepsia, lo que define a este tipo de epilepsia como encefalopatía epiléptica y del desarrollo (DEE), donde tanto la propia etiología genética como la epilepsia influyen en el deterioro[19]. En el estudio de Matricardi et al. en cambio, no se describe una regresión asociada al inicio de la epilepsia, sino que describen a pacientes que presentaban un retraso previo.

COMENTARIO PARA LAS FAMILIAS

Muchos niños con este síndrome tienen un tono muscular bajo desde bebés, lo que les hace más difícil moverse o alimentarse. Aprenden a caminar más tarde, a menudo entre los 2 y 3 años, y pueden tener problemas para coordinar bien los movimientos. También suelen tener dificultades para aprender, hablar y entender, y la mayoría necesita apoyo especial en la escuela. Estos problemas de aprendizaje también pueden empeorar si presenta crisis epilépticas que no llegan a controlarse.

¿Qué impacto tienen las duplicaciones en el neurodesarrollo de los pacientes?

Casi todos los pacientes presentan retraso en el desarrollo psicomotor con hipotonía central inicial y es común encontrar alteraciones en el aprendizaje y el lenguaje evolutivo así como discapacidad intelectual moderada-grave. Las alteraciones suelen ser más leves en pacientes con intdup15q, aunque algunos casos de duplicación más grande pueden presentar fenotipos más graves y eso conlleva a que no haya grandes diferencias entre pacientes con invdup15q e intdup15q y esto lo hemos podido describir en nuestro estudio.

Trastorno del espectro autista

Las alteraciones de la comunicación y de la sociabilidad como parte del trastorno del espectro autista son frecuentes y pueden estar presentes en la mitad de los pacientes con este síndrome[1, 2, 6, 7, 8, 22]. Los síntomas más característicos son el escaso contacto visual, los movimientos estereotipados y manierismos, así como la fascinación que pueden presentar por ciertos sonidos, agua, luces o por objetos que giran. No suelen adquirir juego simbólico, así como muestran escaso interés por el juego con sus iguales.

En nuestro estudio el 41% de los pacientes desarrollaron TEA (44% en subgrupo invdup15q y35% en intdup15q), siendo su frecuencia algo inferior a la descrita previamente en la bibliografía que la sitúan en 50%[1, 3]. Esto puede ser debido también a que algunos pacientes de menor edad todavía no habían sido diagnosticados de este trastorno pudiendo desarrollarlo en el futuro o de la forma de recogida de información que se basa en la revisión de historias clínicas.

El lenguaje expresivo puede estar ausente o seguir siendo muy pobre, y suele ser ecolálico (repetitivo), además la comprensión también suele ser limitada.

COMENTARIO PARA LAS FAMILIAS

Aproximadamente la mitad de los niños con este síndrome muestran rasgos o diagnóstico de trastorno del espectro autista. Esto significa que pueden tener dificultades en la sociabilidad (aunque "quieran sociabilizar no saben cómo hacerlo"), poco contacto visual, hacer movimientos repetitivos e interesarse mucho por ciertos objetos que giran o por luces. Además, el lenguaje puede ser muy limitado o repetitivo. Poder diagnosticar este trastorno no significa etiquetar, sino identificar unas dificultades de cara a poder tratarlas.

Comorbilidades psiquiátricas y conductuales

Los trastornos psiquiátricos y conductuales son comunes en el síndrome invdup15 y pueden influir negativamente en la calidad de vida de los pacientes.

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) fue identificado en el 33% de los pacientes, siendo más prevalente en el grupo de intdup15q (50%) que en el invdup15q (24%). Del total de pacientes con TDAH, el 21% recibió tratamiento con metilfenidato con buena tolerancia y sin empeoramiento de su epilepsia.

Se documentaron comorbilidades psiquiátricas en el 56% de los pacientes, siendo más notorias en el grupo de invdup15q (59%) en comparación con el grupo de intdup15q (50%). Dentro de las manifestaciones psiquiátricas, destacaron los trastornos conductuales graves, como episodios de agresividad, irritabilidad, ansiedad, dificultad en la regulación emocional, oposicionismo y mal control de los impulsos. De estos pacientes, el 57% requirió medicación para el manejo de la conducta, siendo la risperidona el fármaco más utilizado (59%), seguido de otros fármacos como guanfacina (12%), fluoxetina (12%), quetiapina (12%), sertralina (6%) y aripiprazol (6%).

Esta patología psiquiátrica se veía incrementada en los pacientes que desarrollaron epilepsia (66%) respecto a los que no (44%). No hubo diferencia en el resto de trastornos del neurodesarrollo comparando los pacientes que presentaban epilepsia y los que no la presentaban.

COMENTARIO PARA LAS FAMILIAS

Muchos niños presentan también problemas de conducta o emocionales, como irritabilidad, ansiedad, dificultad para controlar sus impulsos así como episodios de agresividad. Algunos tienen TDAH (trastorno por déficit de atención e hiperactividad) y pueden necesitar medicación para ayudar a manejar estas conductas. Estas dificultades suelen ser más frecuentes en quienes también tienen epilepsia.

Trastornos de sueño

Se conoce que las alteraciones de sueño como el insomnio son frecuentes en pacientes con síndrome de invdup15 y pueden tener una repercusión negativa sobre aspectos del neurodesarrollo, la epilepsia y otras manifestaciones sistémicas como las gastrointestinales[23].

En nuestro estudio los trastornos del sueño estuvieron presentes en el 50% de los pacientes en ambos grupos, siendo el insomnio de conciliación y el de mantenimiento los principales trastornos (93%), seguido de sueño fragmentado (15%), síndrome de apnea del sueño (7%) y parasomnias (4%). El 41% de estos pacientes requirió medicación para el manejo de los trastornos del sueño (41% en el grupo Invdup15q y 30% en el grupo Intdup15q). El hipnótico empleado en todos aquellos con insomnio fue la melatonina.

COMENTARIO PARA LAS FAMILIAS

Es muy común que estos niños tengan problemas para dormir, ya sea para iniciar el sueño o mantenerse dormidos durante la noche. A veces también tienen respiración irregular mientras duermen o se despiertan muchas veces. Estos problemas de sueño pueden empeorar otros síntomas como las crisis epilépticas, la conducta o las molestias digestivas. Los problemas de sueño deben comentarse con su médico para valorar el abordaje, que en ocasiones puede beneficiarse de tratamientos como la melatonina.

3.2. Manifestaciones sistémicas

Las manifestaciones sistémicas son frecuentes en pacientes con síndrome de inversión duplicación del cromosoma 15 y deben ser consideradas como parte fundamental del enfoque clínico integral.

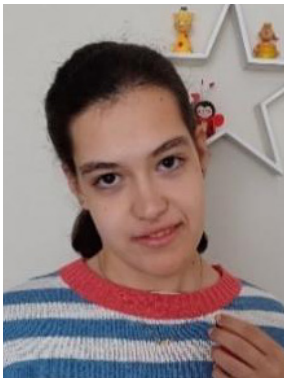
En nuestra cohorte, el 33 % de los pacientes presentó rasgos dismórficos menores, hallazgos que coinciden con los descritos en estudios previos[1, 3, 24, 25].

Si bien el seguimiento neurológico es prioritario debido a la alta prevalencia de problemas de conducta, epilepsia y retraso global del desarrollo, es igualmente esencial realizar un control multidisciplinario debido a la posibilidad de afectaciones sistémicas asociadas. Entre las alteraciones más frecuentes se incluyen malformaciones cardíacas congénitas (como comunicación interauricular o interventricular), anomalías oftalmológicas (como estrabismo, miopía o hipermetropía) y alteraciones musculoesqueléticas (como hipotonía axial persistente, pie plano o escoliosis)[26, 27, 28].

Asimismo, algunos estudios han reportado una mayor incidencia de problemas gastrointestinales (como estreñimiento crónico o reflujo gastroesofágico), dificultades respiratorias, lo que refuerza la necesidad de una evaluación clínica periódica y coordinada entre especialistas[24, 25].

En nuestra serie, se diferenciaron las manifestaciones neurológicas de las no neurológicas, las cuales se presentan de forma desglosada en la **Tabla 2**.

Manifestaciones neurológicas	Tipo de manifestaciones	Incidencia
Alteraciones perímetro cefálico	Microcefalia 10%, macrocefalia 6%	16%
Trastorno del movimiento	50% dispraxia motora, 10% temblor, 10% distonía paroxística, 2/54 (4%) trastorno motor secundario a tratamiento farmacológico	19%
Manifestaciones no neurológicas	**Tipo de manifestaciones**	**Incidencia**
Dismorfias faciales menores	Pliegues epicánticos, fisuras palpebrales cortas y estrechas, raíz nasal ancha, nariz corta con puente, nasal ancho, filtrum largo, micrognatia, orejas de implantación baja y clinodactilia o sindactilia	33%
Manifestaciones digestivas	Estreñimiento (4/15), trastornos de la conducta alimentaria (aversión a la comida o escasa ingesta) (4/15)	28%
Manifestaciones genito-urinarias	Hipospadias (2/5), infecciones de orina de repetición (2/5), valvas de uretra posterior (1/5)	11%
Manifestaciones endocrinas	Pubertad adelantada o precoz (4/5), ovario poliquístico (1/5)	11%
Manifestaciones musculoesqueléticas	Hiperlaxitud articular (5/10) y escoliosis (2/10)	19%
Manifestaciones cardiológicas	Comunicación interauricular (CIA) (2/6) y foramen oval permeable (4/6)	11%
Manifestaciones oftalmológicas	Estrabismo (3/10), defectos de refracción (miopía, hipermetropía o astigmatismo) (5/10) y heterocromía del iris (2/10).	19%



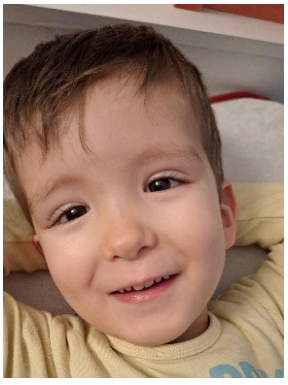


Tabla 2. Manifestaciones neurológicas y no neurológicas.

Figura 5. Pacientes con síndrome de inversión-duplicación 15, en el que se pueden observar dismorfias faciales menores: cara alargada, pliegues epicánticos, fisuras palpebrales cortas y estrechas, filtrum largo.

Imágenes cedidas por las familias de pacientes.

3.3.
Epilepsia

Tal y como se describe en la bibliografía, la epilepsia en estos pacientes es uno de los síntomas neurológicos más frecuentes e incapacitantes[7, 10, 16].

Incidencia de epilepsia

En nuestra serie, la incidencia de epilepsia fue del **54%**, con una diferencia significativa entre los grupos estudiados, observándose una mayor frecuencia en pacientes con invdup15q con un 65% frente al 35% en el grupo intdup15q. Estos hallazgos coinciden con estudios previos, como el de Verotti et al.[10], que reportó una incidencia del 65% en invdup15q, y el de Conant KD et al.[18], que encontró un 63% en invdup15q y un 25% en intdup15q. Sin embargo, otras series han mostrado una incidencia aún mayor en invdup15q, como la de Arkilo et al.[17], donde se reportó un 87% en este grupo y solo un 10% en intdup15q. En la serie de Battaglia et al.[7, 8], la incidencia fue del 80% en invdup15q. Podemos destacar que la incidencia de epilepsia en nuestro grupo intdup15q fue algo superior a la descrita previamente en la literatura[17, 18] y esto podría explicarse por un sesgo de selección de la muestra donde se hayan podido incluir pacientes de diferentes centros especialistas en epilepsia lo que ha podido sobrestimar la frecuencia de la epilepsia.

Edad de inicio de la epilepsia

La edad de inicio de la epilepsia ha sido ampliamente variable en la literatura, con un rango reportado entre los 6 meses y los 9 años[1, 5, 6]. En nuestra serie, la edad promedio de debut fue de **7,3 años**, ligeramente superior a lo descrito previamente, lo que podría atribuirse a la inclusión de pacientes con amplio rango de edad (de 0 a 24 años) y procedentes de distintos hospitales. Al comparar los subgrupos, el inicio fue más temprano en invdup15q con una edad media de 5,6 años en comparación con 12,3 años en intdup15q, diferencia estadísticamente significativa que también ha sido reportada en estudios previos aunque con muestras más pequeñas. Se ha descrito que la epilepsia en invdup15q tiende a ser más grave, con mayor proporción de crisis y un inicio más precoz[16, 17, 18].

COMENTARIO PARA LAS FAMILIAS

Las crisis epilépticas son descargas eléctricas anormales en el cerebro. Algunas pueden parecer ausencias breves, otras movimientos anormales repetitivos o sacudidas. Cuando una epilepsia no responde a más de dos tratamientos (bien empleados), se denomina epilepsia refractaria.

Tipo de epilepsia

En nuestra serie, la epilepsia focal fue el síndrome epiléptico más frecuente al debut (52%), especialmente en los pacientes de mayor edad (100% en mayores). Esto coincide con lo referido por Matricardi et al.[19], quienes observaron que el inicio tardío suele ser en forma de epilepsia focal. **Evolutivamente**, el tipo más frecuente fue la **encefalopatía epiléptica** (76%), destacando el síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) (55%), sin diferencias entre invdup15q e intdup15q, independientemente de la edad de inicio[7, 18, 19]; describiéndose en nuestro estudio en un 38% de los pacientes una edad de debut tardía, por encima de los 8 años.

En menores de 2 años, los espasmos epilépticos fueron el síndrome más frecuente, aunque solo un 17% de los pacientes debutaron con ellos, menor a lo reportado por Verotti et al.[10] (30%) y Conant et al.[18] (42%). Esto podría deberse a un mayor rango de edad de debut en nuestra muestra. Los espasmos evolucionaron en el 80% de los casos a encefalopatía epiléptica (50% a SLG) o epilepsia focal, similar a lo descrito[7].

Otra encefalopatía frecuente fue la encefalopatía epiléptica con punta onda continua activada en sueño (DEE/EE-SWAS). Arkilo et al.[17] reportaron un 35% con punta-onda continua en el sueño en invdup15q, mientras que en nuestro estudio fue del 14%, todos en el grupo invdup15q.

En cuanto a la evolución, el 83% de los pacientes con epilepsia desarrollaron múltiples tipos de crisis[7, 10, 17]. Al debut, las crisis focales motoras (34%) y las tónico-clónicas generalizadas (TCG) (28%) fueron las más frecuentes. Evolutivamente, las crisis tónicas fueron las más comunes (60-70%), seguidas de TCG 55% (de forma global y en el grupo invdup15q) y las focales motoras en el grupo intdup15q (71%), además de otras crisis como ausencias atípicas, mioclónicas, atónicas o focales no motoras. Si bien, en la bibliografía se describen las crisis tónico-clónicas generalizadas como las más frecuentes[13, 18, 19], hay autores como Dangles et al.[16] que en el grupo de pacientes de intdup15q ya describen las focales como las más comunes. Se analizaron además, el tipo de crisis que presentaron de forma evolutiva en función de grupos de edad como se muestra en la **Figura 6**. Destaca la frecuencia de espasmos epilépticos tardíos (>2 años) en el grupo invdup15q (36%), no descrito previamente, ya que en la literatura en la serie de Matricardi et al.[19] reportaron resolución de los espasmos a los 3 años.

La epilepsia refractaria fue elevada en todos los grupos de edad (85% en <2 años, 88% en 2-14 años, y 100% en >14 años), a diferencia de Matricardi et al.[19], quienes observaron fenotipos más leves en inicios tardíos.

Además, el 66% presentó regresión cognitiva asociada a la epilepsia, lo que subraya la importancia del seguimiento y tratamiento continuo.

¿Qué tipos de epilepsia son comunes en estos pacientes?

Los pacientes pueden presentar desde epilepsias tanto focales como generalizadas. En nuestro estudio la epilepsia focal fue la más frecuente seguida de la generalizada.

Además, son frecuentes las encefalopatías epilépticas, como el síndrome de espasmos epilépticos en menores de 2 años y el síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) que es el principal descrito en la evolución de los pacientes (55%), sin diferencias entre ambos grupos (invdup15q vs intdup15q) e independientemente de la edad de debut de la epilepsia lo ya que ha sido reportado previamente en la literatura[7, 18, 19].

Destaca en nuestro estudio que la edad media de debut del SLG fue más tardío a lo habitual, lo que hasta ahora no había sido descrito previamente.

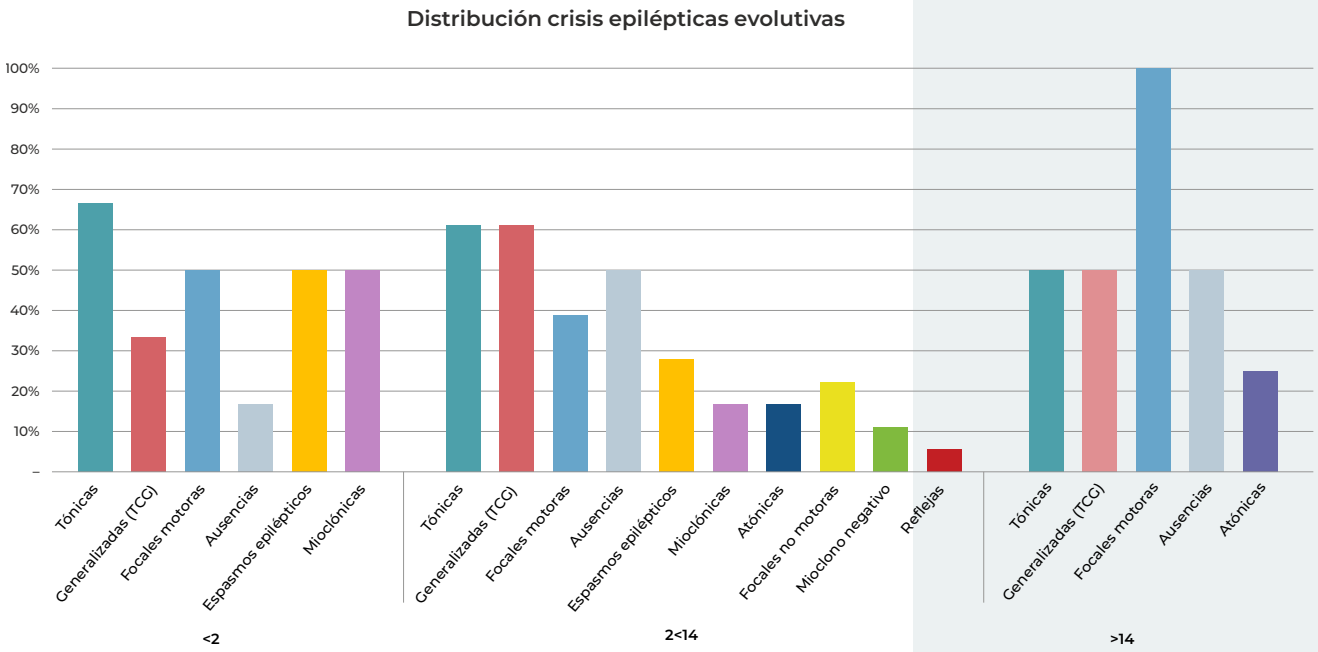


Figura 6. Crisis epilépticas evolutivas en función de la edad de debut de la epilepsia.

COMENTARIO PARA LAS FAMILIAS

Tipos de epilepsia y síndromes epilépticos descritos en este síndrome:

Epilepsia focal: las crisis empiezan en una zona concreta del cerebro. Pueden causar movimientos anormales, desconexión o sensaciones extrañas.

Epilepsia generalizada: las crisis afectan a todo el cerebro desde el inicio. Suelen provocar sacudidas, ausencias o caídas, y producen pérdida de consciencia.

Encefalopatía epiléptica: las crisis y la actividad eléctrica anormal afectan el desarrollo del niño (habla, aprendizaje, movimiento).

Síndrome de Lennox-Gastaut: Síndrome caracterizado por diferentes tipos de crisis y un trazado en el electroencefalograma concreto, además asocia dificultades cognitivas.

Síndrome de espasmos epilépticos: aparece en niños menores de dos años y provoca espasmos (sacudidas) en el cuerpo y puede afectar el desarrollo.

Electroencefalograma (EEG)

Respecto a la actividad epileptiforme característica en el electroencefalograma destaca el trazado de hipsarritmia en pacientes de debut menor de 2 años similar a lo descrito previamente[7, 16, 18] y en pacientes con debut por encima de los dos años se describen de forma más frecuente actividad epiléptica focal o multifocal en forma de puntas agudas o polipunta onda en la regiones frontales. Esta distribución ya se describió en la literatura pudiendo relacionarse con la maduración y mielinización evolutiva de las regiones anteriores cerebrales en los primeros años de vida[7, 19].

Se describen ritmos rápidos de actividad beta difusos[17, 18], de forma que en el grupo de Arkilo et al[17], de 42 pacientes con indup15q el 35% presenta brotes de actividad rápida difusa durante el sueño. En nuestro estudio también se objetivaron estos patrones inhabituales de actividad rápida bifrontal en sueño noREM tanto en el grupo de pacientes con invdup15q como en el de intdup15q (**Figura 7**).

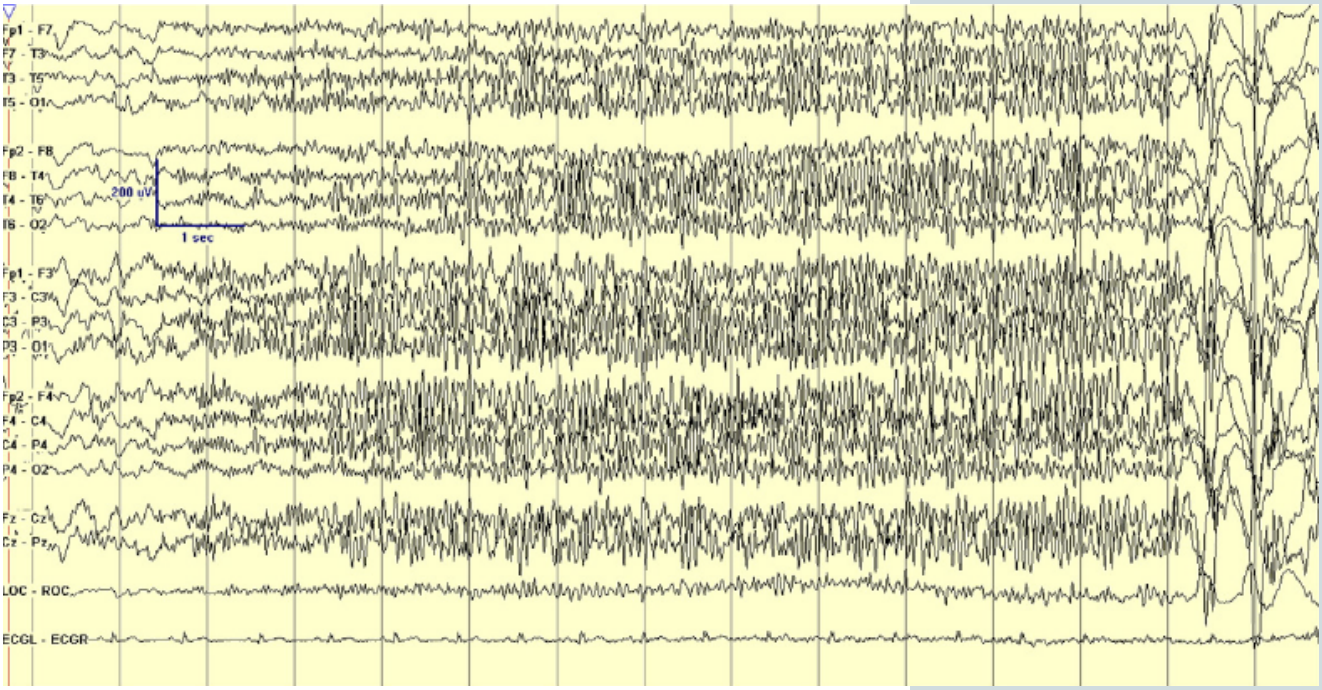


Figura 7. Electroencefalograma con patrón característico del síndrome de inversión duplicación del cromosoma 15q con actividad rápida de gran amplitud y predominio bifrontal durante el sueño no REM. Arkilo D, Devinsky O, Mudigoudar B, Boronat S, Jennesson M, Sassower K, et al. Electroencephalographic patterns during sleep in children with chromosome 15q11.2-13.1 duplications (Dup15q). Epilepsy Behav. 2016

Tratamiento de la epilepsia

Hasta el momento no existe una guía de recomendaciones de tratamiento de la epilepsia en pacientes con invdup15.

En nuestra serie, los fármacos más utilizados fueron el ácido valproico (83%), levetiracetam (79%), clobazam (55%) y oxcarbazepina (52%), como se muestra en la **Figura 8**. La eficacia de los fármacos anticrisis (FACs) varió según el síndrome epiléptico, como se detalla a continuación y en la **Tabla 3**.

En espasmos epilépticos, la ACTH fue eficaz en todos los casos, logrando un 67% de libertad de crisis, similar a la literatura[7, 16, 18, 19]. La vigabatrina mostró eficacia limitada, posiblemente por una disfunción gabaérgica en este síndrome[16, 18, 19].

En epilepsia focal, la oxcarbazepina fue la más eficaz (81% global, 80% invdup15q, 83% intdup15q), alineado con su uso en epilepsia infantil.

En epilepsia generalizada, la oxcarbazepina y el ácido valproico fueron los más efectivos (67% y 60%, respectivamente), destacando en SLG y otras encefalopatías epilépticas (67% de respuesta, 27% libres de crisis). Battaglia et al.[7] y Conant et al.[18] reportaron eficacia de ácido valproico, rufinamida y lamotrigina. De manera similar, Conant et al.[18] reportaron buena respuesta al tratamiento con rufinamida, carbamazepina, lamotrigina, oxcarbazepina y ácido valproico.

La eficacia de los fármacos bloqueantes de canales de sodio en el tratamiento de la epilepsia generalizada ha sido previamente documentada[10, 18, 20, 21]. Este efecto terapéutico también se ha observado en pacientes con encefalopatía epiléptica tipo síndrome de Lennox-Gastaut (SLG), como se describe en el estudio de Conant et al.[18]. Este hallazgo podría estar relacionado con el hecho de que, en este síndrome, las crisis epilépticas presentan un patrón focal o multifocal con generalización secundaria, en lugar de una epilepsia primariamente generalizada, predominando un patrón frontal, como se ha descrito anteriormente[18]. Además, las encefalopatías epilépticas evolucionan generalmente desde una epilepsia focal previa. Sin embargo, se ha observado un empeoramiento de las crisis en algunos pacientes tratados con estos fármacos en concreto en el grupo con SLG, la carbamazepina agravó las crisis en el 33% de los casos, mientras que la eslicarbazepina tuvo un efecto similar en el 50% de los pacientes con encefalopatía epiléptica no especificada. Por ello, su uso debe ser cauteloso, debido al riesgo de empeoramiento, posiblemente relacionado con la inducción de bisincronía secundaria.

Las benzodiacepinas mostraron eficacia limitada, salvo en invdup15q con epilepsia generalizada (40%), similar a estudios previos[18, 19].

El riesgo de SUDEP puede ser elevado en estos pacientes como se describe en el trabajo de Friedman et al.[29], donde el 43% de los fallecimientos en el grupo con epilepsia se atribuyeron a esta causa. No obstante, en nuestra serie no se registró ningún caso de fallecimiento por SUDEP.

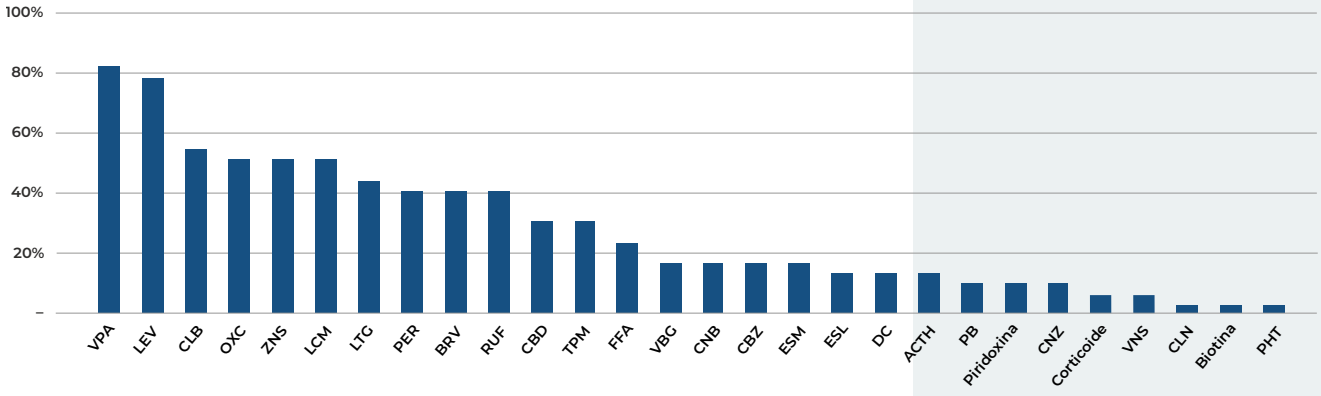


Figura 8. **Tratamientos más utilizados**

VPA: ácido valproico
LEV: levetiracetam
CLB: clobazam
OXC: oxcarbazepina
ZNS: zonisamida
LCM: lacosamida
LTG: lamotrigina
PER: perampanel
BRV: brivaracetam
RUF: rufinamida
CBD: cannabidiol
TPM: topiramato
FFA: fenfluramina
VGB: vigabatrina
CNB: cenobamato
CBZ: carbamazepina
ESM: etosuximida
ESL: eslicarbazepina
DC: dieta cetogénica
ACTH: corticotropina
PB: fenobarbital
CNZ: clonazepam
VNS: estimulador del nervio del vago
PHT: fenitoína

	Ambos grupos	Grupo Invdup15q	Grupo Intdup15q
Síndrome de espasmos epilépticos (n=5)	ACTH eficacia 100% (3/3) libertad de crisis 67% VPA eficacia 60% (3/5) DC eficacia 50% (1/2) VGB eficacia 50% (2/4)		
Epilepsia focal (n=18)	OXC eficacia 81% (9/11), 36% libertad crisis VPA eficacia 69% (9/13), 23% libertad crisis CNB eficacia 100% (3/3) LEV eficacia 53% (7/13), 15% libertad de crisis LCM eficacia 71% (5/7) LTG eficacia 75% (6/8)	OXC eficacia 80% (4/5) VPA eficacia 77% (7/9) RUF eficacia 75% (3/4) LEV eficacia 66% (6/9) CBD eficacia 66% (2/3)	OXC eficacia 83% (5/6) CNB eficacia 100% (3/3) LTG eficacia 73% (3/4) CBD eficacia 50% (1/2)
Epilepsia generalizada (n=6)	OXC eficacia 67% (2/3) VPA eficacia 60% (6/10) CBD eficacia 66% (2/3)	VPA eficacia 55% (5/9) CBD eficacia 66% (2/3) OXC eficacia 50% (1/2)) CLB eficacia 39% (3/8)	OXC eficacia 100% (1/1), 100% libertad crisis LEV eficacia 100% (1/1), 100% libertad crisis
Síndrome de Lennox-Gastaut (n=16)	OXC eficacia 66% (8/12) 25% libertad crisis VPA eficacia 61% (11/18) CBD eficacia 66% (6/9) LTG eficacia 50% (6/12) LEV eficacia 46% (7/15)	VPA eficacia 61% (8/13) CBD eficacia 72% (5/7) OXC eficacia 51% (3/6) LEV eficacia 45% (5/11) LTG eficacia 39% (3/8)	OXC eficacia 83% (5/6), 33% libertad crisis CNB eficacia 75% (3/4), libertad crisis 25%
EE inespecífica (n=6)	LCM eficacia 75% (3/4) OXC eficacia 66% (2/3), libertad crisis 33% (1/3) CBZ eficacia 50% (1/2) con libertad de crisis en ese caso VPA eficacia 40% (2/5) CNB eficacia 100% (1/1)	VPA eficacia 50% (2/4) OXC eficacia 50% (1/2) CBZ eficacia 50% (1/2) con libertad de crisis en ese caso	Cenobamato eficacia 100% (1/1) Lacosamida eficacia 100% (1/1)
EE tipo DEE/EE SWAS (n=3)	Corticoides 67% libertad de crisis (2/3) TPM libertad de crisis 50% (1/2) VPA eficacia 50% (2/4)		

Tabla 3. Mayor eficacia de tratamiento anticrisis (eficacia por caso utilizado de fármaco) en función de la epilepsia.

EE: encefalopatía epiléptica
DEE/EE SWAS: encefalopatía epiléptica y del desarrollo/ encefalopatía epiléptica con punta onda continua activada en sueño
VPA: ácido valproico
DC: dieta cetogénica
VGB: vigabatrina
OXC: oxcarbazepina
LEV: levetiracetam
LCM: lacosamida
LTG: lamotrigina
CNB: cenobamato
CLB: clobazam
TPM: topiramato
RUF: rufinamida.

4.
Comparativa de frecuencia de sintomatología en el síndrome invdup15

Comparación entre los datos obtenidos en nuestro estudio nacional y la bibliografía científica.

Manifestación clínica	Frecuencia en nuestro estudio	Frecuencia en bibliografía	Referencia bibliográfica
Epilepsia (global)	54%	60–80%	Battaglia 2005, Arkilo 2016, Verrotti 2017
Epilepsia en invdup15q	65%	63–87%	Verrotti 2017, Conant 2014, Arkilo 2016
Epilepsia en intdup15q	35%	10–25%	Arkilo 2016, Conant 2014
Neurodesarrollo alterado desde primeras fases	~100%	Casi universal	Battaglia 2005,
Retraso/ regresión DPM posterior	94%	Pobremente reportado	Matricardi 2018
Regresión cognitiva tras epilepsia	66%	Pobremente reportado	Matricardi 2018
TEA	41% (44% invdup / 35% intdup)	~50%	Battaglia 2005, 2010, 2016
Discapacidad intelectual moderada-grave	91%	>80%	Battaglia 2008, Czakó 2019
Trastorno de lenguaje	89%	Muy frecuente	Battaglia 2010, McCauley 2004
TDAH	33% (24% invdup / 50% intdup)	No reportado con claridad	Menos documentado
Trastorno del sueño	50%	~40–60%	Barstein 2021, Leader 2021
Comorbilidad psiquiátrica	56%	Frecuente	Battaglia 2010, Leader 2021
Dismorfias faciales menores	33%	~30%	Battaglia 2005, Cook 1998
Problemas digestivos	28%	Frecuentes	Leader 2021
Malformaciones cardíacas	11%	Presentes	Battaglia 2005
Alteraciones oftalmológicas	19%	Presentes	Battaglia 2008

Tabla 4.

DPM: desarrollo psicomotor
TEA: trastorno del espectro autista
TDAH: Trastorno por déficit de atención e hiperactividad

5. Abordaje multidisciplinar

Tras la revisión bibliográfica existente y el estudio realizado proponemos esta guía de seguimiento para pacientes con invdup15.

Sistema / Área	Evaluación recomendada	Frecuencia
Neurología	• Evaluación del desarrollo psicomotor, cognitivo y conductual • EEG basal incluyendo sueño en pacientes con epilepsia • EEG si hay cambio en el tipo de crisis, regresión conductual o cognitivo • Evaluación del sueño	Al diagnóstico y en cada consulta La frecuencia de las visitas dependerá de la situación clínica de cada paciente. EEG: Según evolución clínica y control de crisis
Psiquiatría	• Valoración conductual y emocional (trastorno del espectro autista, ansiedad, agresividad...) • Evaluación del sueño, irritabilidad	Según evolución clínica
Cardiología	• Ecocardiograma • Electrocardiograma si hay síntomas sugestivos	• Al menos una vez durante la infancia • Repetir si hay hallazgos o síntomas sugestivos de alteración cardiaca
Digestivo / Nutrición / Alimentación	• Monitorización del crecimiento (peso, talla, IMC) • Evaluación de la seguridad de la deglución y estado nutricional • Evaluación clínica de reflujo, estreñimiento o dificultades deglutorias	• Preguntar en cada visita por síntomas digestivos. • En caso de que estos síntomas que no se controlen en atención primaria derivar a especialista
Nefrología	• Ecografía renal si hay infecciones urinarias de repetición	• Preguntar en cada visita por síntomas genito-urinarios. • En caso de que estos síntomas que no se controlen en atención primaria derivar a especialista • Ecografía si hay sospecha clínica específica
Oftalmología	• Valoración para detección de estrabismo, errores de refracción o nistagmo entre otros	• Al diagnóstico • Seguimiento anual o según hallazgos

Tabla 5. Tabla de seguimiento clínico recomendado para pacientes con síndrome de inversión duplicación del cromosoma 15.

Tabla 5 continúa en la página siguiente

Sistema / Área	Evaluación recomendada	Frecuencia
Musculoesquelético / Rehabilitación	• Valoración por rehabilitación, fisioterapia y terapia ocupacional • Evaluar hipotonía, marcha, pie plano, escoliosis	• Al diagnóstico especialmente la hipotonía • Evaluar escoliosis, en caso de presentarla remitir a especialista • Reevaluación anual o según necesidad funcional
Sueño/ Neumología	• Valoración clínica del sueño en cada consulta • Evaluar infecciones respiratorios de repetición y otra patología respiratoria	• Preguntar en cada visita por síntomas respiratorios. • En caso de que estos síntomas que no se controlen en atención primaria derivar a especialista
Apoyo familiar / Social	• Valoración de necesidades familiares (ayudas sociales, coordinación escolar y médica) • Apoyo por trabajo social o equipos de atención temprana	• En cada visita se debería reevaluar • Previo a transición reevaluar necesidades y aspectos sociales-legales. • Reevaluación según cambios en dinámica familiar o entorno
Atención primaria	• Coordinación del seguimiento multidisciplinar • Revisión periódica del estado general	• Valoración inicial y cribado según necesidad: cardiología, neumología, nefrología, digestivo y musculoesquelético

Tabla 5 (continuación). Tabla de seguimiento clínico recomendado para pacientes con síndrome de inversión duplicación del cromosoma 15.

6.
Preguntas frecuentes para familias

¿Qué es exactamente la epilepsia?

La epilepsia es un trastorno neurológico frecuente que cursa con crisis epilépticas. Estas crisis son episodios en los que el cerebro tiene una actividad eléctrica anormal y pueden manifestarse de muchas formas como mirada perdida, movimientos anormales y repetitivos, pérdida de consciencia...

¿Por qué le ha dado epilepsia a mi hijo?

La epilepsia tiene diferentes causas, en ocasiones se debe a lesiones en el cerebro estables (desde lesiones estables como ictus o problemas en la formación cerebral que son las llamadas malformaciones del desarrollo cortical) o progresivas. En muchos casos, como en el síndrome de inversión duplicación 15, hay una causa genética.

¿Es una enfermedad para toda la vida?

Depende. Algunas personas pueden dejar de tener crisis, otras necesitan tratamiento por muchos años. Cada caso es diferente. El objetivo es que la epilepsia no afecte a su desarrollo para lo cual puede ser necesario el uso de fármacos anti-crisis.

¿Qué pruebas son necesarias y por qué?

Las principales pruebas son el electroencefalograma (EEG), para ver la actividad eléctrica del cerebro, y la resonancia magnética (para observar la estructura del cerebro). Además los estudios genéticos cada vez cobran más importancia para conocer la causa epilepsia.

En los pacientes con invdup15, el diagnóstico genético ya está confirmado, por lo que no suelen ser necesarias pruebas genéticas adicionales. Para el control de la epilepsia, es habitual realizar electroencefalogramas (EEG), especialmente ante cambios en el tipo o la frecuencia de las crisis. La repetición de una resonancia cerebral suele ser poco frecuente y solo se indica en casos concretos.

¿Qué pasa si olvido una dosis del medicamento?

Es muy importante seguir el tratamiento de epilepsia de forma regular. Sin embargo, si alguna vez se olvida una dosis, sigue estos pasos:

¿Qué hacer?

- Dale la dosis en cuanto lo recuerdes. Retrasa ligeramente la siguiente dosis. Por ejemplo, si tu hijo toma el medicamento a las 8:00 a.m. y se te olvida, pero lo recuerdas a las 10:00 a.m., dale la dosis en ese momento. Luego, si la siguiente dosis es a las 8:00 p.m., puedes dársela un poco más tarde (por ejemplo, a las 9:00 p.m.), según lo que indique su médico.
- No le des una dosis doble para compensar la que se olvidó. Esto puede ser peligroso y causar efectos secundarios.

Vigila al niño

- Observa si presenta signos de una posible crisis epiléptica.
- Anota lo ocurrido por si necesitas comentarlo con su médico.

Consulta con el médico si:

- El niño tiene una crisis después de olvidar la dosis.
- Los olvidos ocurren con frecuencia.

Consejos para evitar olvidos:

- Usa alarmas o recordatorios en el móvil.
- Coloca la medicación en un pastillero con divisiones por días y horas.
- Asocia la toma con una rutina diaria (como después de las comidas).

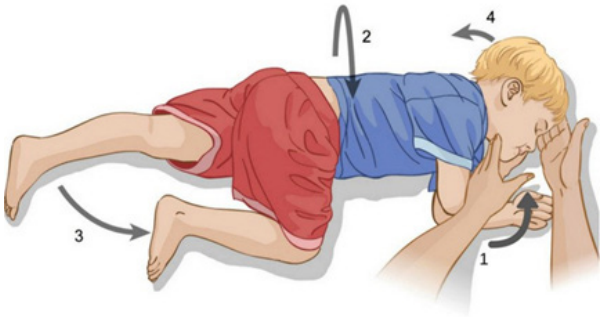
¿Los medicamentos curan la epilepsia o solo controlan las crisis?

En general los medicamentos no curan la epilepsia, pero pueden prevenir o reducir mucho la frecuencia o la intensidad de las crisis. En algunos casos cuando las personas tienen muchas crisis epilépticas, se produce una alteración en el aprendizaje o en la conducta (a esta situación se llama encefalopatía epiléptica), además si la epilepsia se vuelve muy activa hay riesgo de crisis epilépticas prolongadas o de estatus. Por este motivo es importante el uso de fármacos anti-crisis para poder tener controlada la epilepsia.

En algunos casos dependiendo del tipo de epilepsia con el tiempo, se puede valorar dejar el tratamiento. Pero consulta con tu médico antes de realizar cualquier cambio.

Cómo se debe actuar durante una crisis epiléptica?

- **Mantén la calma**.
- **Aleja objetos peligrosos** para evitar golpes o lesiones.
- **Coloca a la persona de lado** para que pueda respirar mejor y evitar que se ahogue con la saliva.
- **No le metas nada en la boca**, ni comida, ni líquidos, ni objetos.
- **No la sujetes ni restrinjas sus movimientos**.
- **Diseña un plan individualizado con tu neuropediatra/neurólogo** de cara a qué realizar en tu caso concreto. Por lo general si la crisis no ha cedido a pesar de administrar una dosis de benzodiacepina deberías acudir a tu hospital.



Qué son las medicaciones de rescate?

Son medicamentos que se usan en caso de que una crisis dure mucho (más de 2-3 minutos) o se repita, para poder detener la crisis. Pueden ser medicación oral o rectal.

Ejemplos de medicación de rescate

Midazolam bucal

- **Presentación:** jeringa precargada (por ejemplo, Buccolam, Oroxelam®)
- **Dosis habitual:**
  - 1 a 5 años: 5 mg
  - 5 a 10 años: 7.5 mg
  - 10años a adultos: 10 mg (consultar dosis exacta con el médico)
- **Modo de empleo:** Administrar entre la encía y la mejilla. No es necesario que el niño esté despierto.

Diazepam rectal

- **Presentación:** jeringa rectal (por ejemplo, Stesolid®)
- **Dosis habitual:**
  - 1 a 3 años: 5 mg (menos de 15 kg)
  - Niños mayores de 3 años o más de 15 Kg: 10 mg (*consultar dosis exacta con el médico*)
- **Modo de empleo:** Introducir el aplicador en el recto con el niño acostado de lado. Mantener en esa posición unos minutos.

¿Qué significa que la epilepsia es refractaria?

La epilepsia se llama refractaria cuando no mejora después de probar al menos dos medicamentos anti-crisis diferentes bien empleados. Este tipo de epilepsia necesita un cuidado especial en centros especializados, donde también se revisan otros problemas de salud que pueda tener la persona, con el objetivo de mejorar su calidad de vida.

¿Qué cosas pueden provocar una crisis?

Algunos factores son: falta de sueño, fiebre, luces intermitentes (aunque no todas las epilepsias son fotosensibles), estrés o infecciones. Tener una rutina ayuda, pero no hay que renunciar a una vida activa.

Pregunta a tu médico para saber cuáles son los factores desencadenantes. No todos estos factores afectan por igual a todas las personas con epilepsia. Cada caso es único y lo que desencadena una crisis en un paciente puede no afectar en absoluto a otro. Por eso, es fundamental observar y conocer el caso particular de tu hijo o hija.

¿Debe evitar deportes o actividades físicas?

En general, no. La actividad física es beneficiosa y se recomienda en la mayoría de los casos. Sin embargo, algunos deportes deben practicarse con precaución, como la natación o aquellos en el que un pérdida de consciencia suponga un riesgo. En estos casos, es fundamental que se realicen siempre bajo vigilancia, ya que una pérdida de consciencia durante la actividad puede suponer un riesgo importante.

¿Cómo se lo explico a sus hermanos o compañeros?

Lo más importante es hablarlo con naturalidad y normalizando la presencia de la enfermedad. Cuanto más abierto sea el entorno, más seguros y comprendidos se sentirán todos, incluido el niño o niña con epilepsia.

¿Hay asociaciones o grupos de apoyo?

Sí. Hay asociaciones que ofrecen información, apoyo emocional, legal y social. También ayudan a conectar con otras familias.

Fundación Inversión Duplicación del cromosoma 15q.
mail: info@fundacioninvdup15q.org

¿Qué pasa cuando mi hijo/a crezca? ¿Quién lo va a seguir?

Es muy importante planificar bien el paso de la atención médica del pediatra al especialista en adultos. Esta transición debe hacerse poco a poco y con la ayuda del equipo médico, para asegurar que el control de la epilepsia siga siendo bueno.

Cuando el niño crece, pueden aparecer problemas propios de la edad adulta, por eso es mejor que lo atienda un especialista en adultos, que conoce bien esas situaciones.

Un cambio bien organizado ayuda a que el paciente y su familia estén preparados para cuidar mejor su salud y asumir nuevas responsabilidades.

¿Dónde puedo encontrar ayuda social o económica?

Consulta con el trabajador/a social del hospital. También puedes informarte en webs oficiales sobre discapacidad, ayudas económicas y dependencia.

Algunas webs útiles:

- Web oficial de tu comunidad autónoma
- Fundación Inversión Duplicación del cromosoma 15q
- Federación Española de Epilepsia (FEDE)

7.
Seguimiento y pronóstico

El seguimiento a largo plazo es esencial para evaluar la respuesta al tratamiento y ajustar las estrategias terapéuticas. Dado que el síndrome invdup15 es una condición crónica, es importante proporcionar apoyo continuo a las familias y cuidadores, incluyendo asesoramiento genético y acceso a terapias de rehabilitación. El pronóstico depende de la gravedad de la epilepsia y del impacto de las comorbilidades asociadas en el desarrollo global del paciente.

Es fundamental proporcionar información clara a las familias sobre la enfermedad del paciente. Se recomienda el acceso a grupos de apoyo y recursos educativos como es la Fundación Inversión Duplicación del cromosoma 15q (www.fundacioninvdup15q.org) para mejorar la calidad de vida del paciente y su entorno.

COMENTARIO PARA LAS FAMILIAS

El trabajo en equipo entre médicos, terapeutas y familia es clave. Cada niño tiene un desarrollo único, y con apoyo adecuado puede avanzar en su aprendizaje y bienestar.

8.
Conclusiones

La epilepsia es una de las manifestaciones principales del síndrome de inversión duplicación 15, siendo en la mayoría de los casos refractaria a múltiples fármacos. Los pacientes con intdup15q presentan en ocasiones una epilepsia menos frecuente y a una edad de inicio mayor.

El espectro clínico de la epilepsia en estos pacientes es altamente heterogéneo, con una evolución frecuente hacia encefalopatía epiléptica, particularmente el síndrome de Lennox-Gastaut (SLG).
En nuestro estudio la oxcarbazepina y el ácido valproico fueron los tratamientos más eficaces tanto para epilepsias focales y generalizadas como para encefalopatías epilépticas como el SLG. Además, se identificó un alto porcentaje de pacientes con regresión cognitiva tras el inicio de la epilepsia, lo que resalta la importancia de un tratamiento precoz.

Los trastornos del neurodesarrollo son muy frecuentes en este síndrome, así como los trastornos de conducta como una de las comorbilidades más incapacitantes de este síndrome. El síndrome invdup15 es una patología compleja que requiere un enfoque integral. La identificación temprana, el control de crisis epilépticas y un adecuado abordaje multidisciplinario son claves para mejorar el pronóstico de estos pacientes.

9. Bibliografía

1. Battaglia A. The inv dup(15) or idic(15) syndrome: a clinically recognisable neurogenetic disorder. Brain Dev. 2005 Aug;27(5):365-9. doi: 10.1016/j.braindev.2004.08.006. Epub 2005 Apr 22. PMID: 16023554.

2. Grammatico P, Di Rosa C, Roccella M, Falcolini M, Pelliccia A, Roccella F, Del Porto G. Inv dup(15): contribution to the clinical definition of phenotype. Clin Genet. 1994 Sep;46(3):233-7. doi: 10.1111/j.1399-0004.1994.tb04232.x. PMID: 7820937.

3. Battaglia A. The inv dup (15) or idic (15) syndrome (Tetrasomy 15q). Orphanet J Rare Dis. 2008 Nov 19;3:30. doi: 10.1186/1750-1172-3-30. PMID: 19019226; PMCID: PMC2613132.

4. Cook EH Jr, Courchesne RY, Cox NJ, Lord C, Gonen D, Guter SJ, et al. Linkage-disequilibrium mapping of autistic disorder, with 15q11-13 markers. Am J Hum Genet. 1998 May;62(5):1077-83. doi: 10.1086/301832. PMID: 9545402; PMCID: PMC1377089.

5. Lu Y, Liang Y, Ning S, Deng G, Xie Y, Song J, Zuo N, et al. Rare partial trisomy and tetrasomy of 15q11-q13 associated with developmental delay and autism spectrum disorder. Mol Cytogenet. 2020 Jun 10;13:21. doi: 10.1186/s13039-020-00489-z. PMID: 32536972; PMCID: PMC7288499.

6. Chen CP, Lin HY, Wang LK, Chern SR, Wu PS, Chen SW, et al. Prenatal diagnosis and molecular cytogenetic characterization of a small supernumerary marker chromosome derived from inv dup(15). Taiwan J Obstet Gynecol. 2020 Jul;59(4):580-585. doi: 10.1016/j.tjog.2020.05.019. PMID: 32653133.

7. Battaglia A, Bernardini L, Torrente I, Novelli A, Scarselli G. Spectrum of epilepsy and electroencephalogram patterns in idic (15) syndrome. Am J Med Genet A. 2016 Oct;170(10):2531-9. doi: 10.1002/ajmg.a.37844. Epub 2016 Aug 11. PMID: 27513709.

8. Battaglia A, Parrini B, Tancredi R. The behavioral phenotype of the idic(15) syndrome. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2010 Nov 15;154C(4):448-55. doi: 10.1002/ajmg.c.30281. PMID: 20981774.

9. Battaglia A, Gurrieri F, Bertini E, et al. The inv dup(15) syndrome: a clinically recognizable syndrome with altered behavior, mental retardation, and epilepsy. Neurology. 1997;48:1081-1086.

10. Verrotti A, Sertorio F, Matricardi S, Ferrara P, Striano P. Electroclinical features of epilepsy in patients with InvDup(15). Seizure. 2017 Apr;47:87-91. doi: 10.1016/j.seizure.2017.03.006. Epub 2017 Mar 9. PMID: 28343008.

11. McCauley JL, Olson LM, Delahanty R, Amin T, Nurmi EL, Organ EL, et al. A linkage disequilibrium map of the 1-Mb 15q12 GABA(A) receptor subunit cluster and association to autism. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2004 Nov 15;131B(1):51-9. doi: 10.1002/ajmg.b.30038. PMID: 15389768.

12. Czakó M, Till Á, Szabó A, Ripszám R, Melegh B, Hadzsiev K. Possible Phenotypic Consequences of Structural Differences in Idic(15) in a Small Cohort of Patients. Int J Mol Sci. 2019 Oct 5;20(19):4935. doi: 10.3390/ijms20194935. PMID: 31590400; PMCID: PMC6801911.

13. Lusk L, Vogel-Farley V, DiStefano C, Jeste S. Maternal 15q Duplication Syndrome. 2016 Jun 16 [updated 2021 Jul 15]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025. PMID: 27308687.

14. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia. 2017 Apr;58(4):522-530. doi: 10.1111/epi.13670. Epub 2017 Mar 8. PMID: 28276060

15. Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, Nabbout R, Riney K, Samia P, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. Epilepsia. 2022 Jun;63(6):1398-1442. doi: 10.1111/epi.17241. Epub 2022 May 3. PMID: 35503717

16. Dangles MT, Malan V, Dumas G, Romana S, Raoul O, Coste-Zeitoun D, et al. Electro-clinical features in epileptic children with chromosome 15q duplication syndrome. Clin Neurophysiol. 2021 May;132(5):1126-1137. doi: 10.1016/j.clinph.2021.02.010. Epub 2021 Mar 10. PMID: 33773177.

17. Arkilo D, Devinsky O, Mudigoudar B, Boronat S, Jennesson M, Sassower K, et al. Electroencephalographic patterns during sleep in children with chromosome 15q11.2-13.1 duplications (Dup15q). Epilepsy Behav. 2016 Apr;57(Pt A):133-136. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.02.010. Epub 2016 Mar 3. PMID: 26949155.

18. Conant KD, Finucane B, Cleary N, Martin A, Muss C, Delany M, et al. A survey of seizures and current treatments in 15q duplication syndrome. Epilepsia. 2014 Mar;55(3):396-402. doi: 10.1111/epi.12530. Epub 2014 Feb 6. PMID: 24502430.

19. Matricardi S, Darra F, Spalice A, Basti C, Fontana E, Dalla Bernardina B, et al. Electroclinical findings and long-term outcomes in epileptic patients with inv dup (15). Acta Neurol Scand. 2018 Jun;137(6):575-581. doi: 10.1111/ane.12902. Epub 2018 Jan 23. PMID: 29363096.

20. Buoni S, Sorrentino L, Farnetani MA, Pucci L, Fois A. The syndrome of inv dup (15): clinical, electroencephalographic, and imaging findings. J Child Neurol. 2000 Jun;15(6):380-5. doi: 10.1177/088307380001500605. PMID: 10868780.

21. Valente KD, Freitas A, Fridman C, Varela M, Silva AE, Fett AC, et al. Inv dup (15): is the electroclinical phenotype helpful for this challenging clinical diagnosis? Clin Neurophysiol. 2006 Apr;117(4):803-9. doi: 10.1016/j.clinph.2005.12.017. Epub 2006 Feb 21. PMID: 16495142.

22. Lattanzi S, Trinka E, Striano P, Rocchi C, Salvemini S, Silvestrini M, et al. Highly Purified Cannabidiol for Epilepsy Treatment: A Systematic Review of Epileptic Conditions Beyond Dravet Syndrome and Lennox-Gastaut Syndrome. CNS Drugs. 2021 Mar;35(3):265-281. doi: 10.1007/s40263-021-00807-y. Epub 2021 Mar 22. PMID: 33754312; PMCID: PMC8005394.

23. Leader G, Forde J, Naughton K, Maher L, Arndt S, Mannion A. Relationships among gastrointestinal symptoms, sleep problems, challenging behaviour, comorbid psychopathology and autism spectrum disorder symptoms in children and adolescents with 15q duplication syndrome. J Intellect Disabil Res. 2021 Jan;65(1):32-46. doi: 10.1111/jir.12789. Epub 2020 Oct 18. PMID: 33073413.

24. Battaglia A. The inv dup (15) or idic (15) syndrome (Tetrasomy 15q). Orphanet J Rare Dis. 2008 Nov 19;3:30. doi: 10.1186/1750-1172-3-30. PMID: 19019226; PMCID: PMC2613132.

25. Battaglia A. The inv dup(15) or idic(15) syndrome: a clinically recognisable neurogenetic disorder. Brain Dev. 2005 Aug;27(5):365-9. doi: 10.1016/j.braindev.2004.08.006. Epub 2005 Apr 22. PMID: 16023554

26. Bernardo P, Del Gaudio L, Madia F, Riccio MP, Marino M, Santoro C, et al. High-functioning autism spectrum disorder with fluent speech and late-onset epilepsy: an unusual presentation of Inv-Dup (15) syndrome. Neurocase. 2019 Feb-Apr;25(1-2):62-65. doi: 10.1080/13554794.2019.1602144. Epub 2019 Apr 16. PMID: 30991884.

27. Barstein J, Jeste S, Saravanapandian V, Hyde C, Distefano C. Measurement of Sleep Behaviors in Chromosome 15q11.2-13.1 Duplication (Dup15q Syndrome). Am J Intellect Dev Disabil. 2021 Nov 1;126(6):505-510. doi: 10.1352/1944-7558-126.6.505. PMID: 34700346.

28. Rogers-Hammond R, Howell C. An integrated action plan to fund and support drug development for Dup15q syndrome: a patient organization perspective. Ther Adv Rare Dis. 2024 Mar 5;5:26330040241234932. doi: 10.1177/26330040241234932. PMID: 38450288; PMCID: PMC10916487.

29. Friedman D, Thaler A, Thaler J, Rai S, Cook E, Schanen C, et al. Mortality in isodicentric chromosome 15 syndrome: The role of SUDEP. Epilepsy Behav. 2016 Aug;61:1-5. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.04.001. Epub 2016 May 21. PMID: 27218684.

Hospital Infantil Universitario
Niño Jesús

SaludMadrid

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA
S.E.N.E.P.

15Q
FUNDACIÓN INV-DUP DEL CROMOSOMA 15Q