

Recomendaciones de consenso internacional para la identificación y tratamiento de los trastornos neuropsiquiátricos asociados al complejo de esclerosis tuberosa (TAND)

Abstract

Fondo

El complejo de esclerosis tuberosa (CET) se asocia con una amplia gama de manifestaciones físicas para las cuales se han establecido recomendaciones clínicas internacionales para su diagnóstico y tratamiento. Sin embargo, el CET también está asociado con una amplia gama de trastornos neuropsiquiátricos asociados al CET (TAND, por sus siglas en inglés) que generalmente no se identifican ni se tratan lo suficiente, pero se asocian con una profunda carga de enfermedad. La base de evidencia contemporánea para la identificación y el tratamiento de TAND es mucho más limitada y, hasta la fecha, las recomendaciones de consenso para el diagnóstico y tratamiento de TAND también han sido limitadas y no específicas.

Métodos

El proyecto TANDem se lanzó con un consorcio internacional, interdisciplinario y participativo de 24 personas, incluidos representantes de la familia TSC, de todas las regiones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), menos una. Uno de los objetivos del proyecto TANDem fue generar recomendaciones de consenso para la identificación y tratamiento de TAND. En el momento de este proyecto, no existían una metodología estándar ni listas de verificación metodológicas adoptadas internacionalmente para la generación de recomendaciones de práctica clínica. Por lo tanto, desarrollamos nuestro propio procedimiento sistemático para la revisión de evidencia y la creación de consenso para generar recomendaciones de consenso basadas en evidencia de relevancia para la comunidad global de TSC.

Resultados

En el centro de las recomendaciones de consenso hay diez principios básicos rodeados de recomendaciones específicas para cada uno de los siete grupos TAND naturales identificados en la literatura (similar al autismo, comportamiento desregulado, comer/dormir, estado de ánimo/ansiedad,

neuropsicológico, hiperactividad/impulsivo). , y escolar) y un conjunto de recomendaciones integrales de grupos psicosociales. La recomendación general es "detección" de TAND al menos una vez al año, "actuar" utilizando los siguientes pasos apropiados para la evaluación y el tratamiento, y "repetir" el proceso para garantizar la identificación temprana y la intervención temprana con las medidas biológicas, psicológicas y Enfoques basados en evidencia social para apoyar a las personas con CET y sus familias.

Conclusiones

Las recomendaciones de consenso deben proporcionar un marco sistemático para abordar la identificación y el tratamiento de TAND para los equipos de atención sanitaria, educativa y social y las familias que viven con CET. Para garantizar la difusión e implementación global de estas recomendaciones, serán importantes las asociaciones con la comunidad internacional de TSC. Uno de estos pasos incluirá la generación de un “conjunto de herramientas TAND” sobre “qué buscar” y “qué hacer” cuando se identifiquen dificultades en los grupos TAND.

Fondo

El complejo de esclerosis tuberosa (CET) es un trastorno genético poco común asociado con mutaciones en los genes *TSC1* o *TSC2*, una amplia gama de manifestaciones físicas y una presentación clínica muy heterogénea [1, 2]. El CET también se asocia con una amplia gama de dificultades conductuales, psiquiátricas, intelectuales, académicas, neuropsicológicas, escolares y psicosociales [3, 4, 5]. Hasta la década de 1990, el diagnóstico, el seguimiento y el tratamiento del CET tendían a ser inconsistentes y muy variables en todo el mundo. En un intento por estandarizar el diagnóstico de CET, se convocó una conferencia de consenso en 1998. La reunión condujo a un conjunto simplificado y revisado de criterios de diagnóstico para CET [6] y estuvo acompañada de recomendaciones para la evaluación diagnóstica [7]. Las publicaciones de consenso de 1998 y 1999 proporcionaron un enfoque estructurado para las manifestaciones físicas del CET. Dada la conciencia emergente sobre las manifestaciones neuropsiquiátricas del CET en ese momento, el panel de consenso también tuvo como objetivo incluir información sobre las manifestaciones neuropsiquiátricas del CET, aunque de manera limitada. Las recomendaciones hechas en relación con las “pruebas de desarrollo neurológico” sugirieron “un examen exhaustivo apropiado para la edad de las disfunciones conductuales y del desarrollo neurológico” en el momento del diagnóstico y una reevaluación al ingresar a la escuela. Se recomendó volver a realizar pruebas “periódicamente” para niños mayores con “anomalías en pruebas previas”, para aquellos con “función cognitiva o comportamiento anormal” y cuando había un cambio significativo en el comportamiento. No se recomendaron evaluaciones para adultos recién diagnosticados que parecían no tener ninguna dificultad, y no se recomendaron evaluaciones adicionales para aquellos que parecían “normales” o tenían “discapacidades estables” [7].

Para proporcionar un conjunto de recomendaciones más sistemático y proactivo para la evaluación de “problemas cognitivos y conductuales” en el CET, se convocó una reunión en Cambridge, Reino Unido, en 2003. El panel de consenso,

formado por 20 médicos, investigadores y representantes de familias de Estados Unidos, Reino Unido y Países Bajos hicieron dos recomendaciones principales [5]. Primero, realizar una evaluación integral en el momento del diagnóstico y en momentos clave del desarrollo (infancia, primeros años de vida, preescolar, primeros años de escuela, años de escuela intermedia, adolescencia y adultos jóvenes). Es importante destacar que esta recomendación estaba dirigida a la evaluación de *todos* los individuos con CET y no solo de aquellos con aparentes preocupaciones. El panel proporcionó directrices detalladas para una evaluación integral basada en el desarrollo [8]. La segunda recomendación fue realizar una evaluación integral cuando se observara un cambio o deterioro repentino o inesperado, principalmente para asegurar la identificación de causas biológicas de las dificultades de conducta, por ejemplo el crecimiento del astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA) o convulsiones mal controladas. Aparte de los comentarios genéricos, no se proporcionaron pautas para la intervención. Aunque las recomendaciones fueron bien recibidas en la comunidad de CET, una década después de la publicación, menos del 20% de las personas con CET en el Reino Unido habían recibido realmente una evaluación neuropsiquiátrica integral según lo propuesto por el panel de consenso, y sólo alrededor del 40% de las personas en un estudio de historia natural a gran escala de CET alguna vez habían tenido una evaluación de su capacidad intelectual [5 , 9 , 10 , 11]. Estos hallazgos sugirieron una importante "brecha de evaluación y tratamiento" para estas manifestaciones de CET [11].

En 2012, se convocó una Conferencia de Consenso Internacional en la que participaron 79 expertos de 14 países. Paneles de expertos, incluido un panel de neuropsiquiatría, hicieron recomendaciones para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de una variedad de sistemas de órganos implicados en el CET [12]. En esta reunión, el panel de neuropsiquiatría acuñó el término "TAND" (trastornos neuropsiquiátricos asociados al CET) como un término "general" para la gama de dificultades biopsicosociales asociadas con el CET, y para crear un "lenguaje compartido" al describir TAND en 6 "niveles" (conductual, psiquiátrico, intelectual, académico, neuropsicológico y psicosocial) [5 , 12]. Además de una evaluación integral en momentos clave del desarrollo y en respuesta a un cambio o deterioro repentino o inesperado en TAND, el panel introdujo una nueva recomendación para la *detección anual* de todas las personas con CET. En las pautas de consenso se proporcionaron algunas pautas para la intervención de TAND, pero de manera no específica (por ejemplo, recomendando el uso de pautas de población general basadas en evidencia para manifestaciones individuales). Las recomendaciones de 2012 se actualizaron en 2021, principalmente para incluir recomendaciones de consenso para el uso de inhibidores de mTOR para las manifestaciones físicas del CET [1]. Las recomendaciones específicas de TAND agregadas incluyeron el uso de herramientas de detección (como la Lista de verificación TAND), la identificación y el tratamiento tempranos de las manifestaciones de TAND y el apoyo psicosocial a las familias [1].

Desde la conferencia de consenso de 2012 y la acuñación del término "TAND", han surgido una serie de nuevos desarrollos de investigación. Estos incluyeron el desarrollo y la validación piloto de la lista de verificación TAND (versión Lifetime, TAND-L) [5 , 13], historia natural y estudios longitudinales sobre la aparición y desarrollo de diversas manifestaciones TAND [4 , 14 , 15 , 16 , 17]. , la identificación de "grupos de TAND naturales" (agrupaciones naturales de manifestaciones de TAND) [18 , 19 , 20 , 21], y estudios sobre el impacto de

tratamientos molecularmente dirigidos que utilizan inhibidores de rapamicina (mTOR) de mamíferos/mecanicistas en TAND, aunque con resultados mixtos y poco claros [22 , 23 , 24]. La lista de verificación TAND se recomendó como herramienta de detección en las recomendaciones revisadas de 2021 [1], pero no se hicieron recomendaciones específicas para la identificación de grupos de TAND naturales. Más importante aún, hasta la fecha no se han hecho recomendaciones de consenso específicas para el tratamiento de ningún aspecto de TAND.

En 2019, se lanzó el proyecto TANDem como un proyecto internacional, interdisciplinario y participativo con tres objetivos principales [9] (www.tandconsortium.org). El primer objetivo fue desarrollar y validar una versión cuantificada y de autoinforme de la Lista de verificación TAND (denominada Lista de verificación TAND-SQ) e integrarla en una aplicación móvil ("app"). El segundo objetivo del proyecto fue generar recomendaciones clínicas consensuadas para la identificación y el tratamiento de TAND como base para un "conjunto de herramientas TAND" de información de consenso basada en evidencia y consejos de autoayuda que se incorporarán a la aplicación. El tercer objetivo era establecer una red global TAND a través del desarrollo de capacidades de investigación y una variedad de actividades de impacto [9]. El foco de este artículo está en uno de los objetivos específicos del proyecto TANDem: la generación de recomendaciones de consenso para la identificación y tratamiento de TAND.

Existe un discurso continuo en la literatura sobre la necesidad de equilibrar la "evidencia" y el "consenso de expertos" en la generación de recomendaciones de práctica clínica [25]. Históricamente, muchos autores describieron sus recomendaciones como "basadas en evidencia" o "basadas en consenso". En el proyecto TANDem, reconocimos desde el principio que la base de evidencia para la identificación y el tratamiento de TAND puede ser muy limitada y/o de mala calidad y que es posible que necesitemos incluir las opiniones de expertos de TSC, así como evidencia de fuera de TSC. -literatura específica. Sin embargo, queríamos examinar *toda* la evidencia existente de la literatura de TSC para garantizar un enfoque imparcial basado en evidencia para nuestra creación de consenso, equilibrando así la "evidencia" y el "consenso de expertos". También reconocimos que el acceso a la identificación y el tratamiento de TAND y a los recursos para apoyar estas acciones pueden ser muy variables en todo el mundo. Esto nos llevó a priorizar recomendaciones conceptuales de alto nivel en lugar de recomendaciones muy detalladas en nuestro proceso de creación de consenso.

Aquí describimos el proceso de generación de consenso basado en evidencia y presentamos un conjunto de principios básicos y recomendaciones basadas en grupos para la identificación y el tratamiento de los trastornos neuropsiquiátricos asociados al CET (TAND).

Métodos

En la actualidad no existen directrices formales para la presentación de informes de métodos basados en el consenso en la investigación biomédica o la práctica clínica, pero es alentador que un equipo de investigadores haya iniciado un proceso para generar lo que se conocerá como las directrices ACCORD [26]. A falta de una metodología estándar y una lista de verificación metodológica,

creamos un procedimiento sistemático para la generación, revisión y creación de consenso de evidencia, como se describe en la Fig. 1. La mayoría de las actividades se llevaron a cabo en línea dadas las restricciones de viaje debido al período COVID-19 en el período 2020-2022 del estudio.

Figura 1

De: Recomendaciones de consenso internacional para la identificación y tratamiento de los trastornos neuropsiquiátricos asociados al complejo de esclerosis tuberosa (TAND)

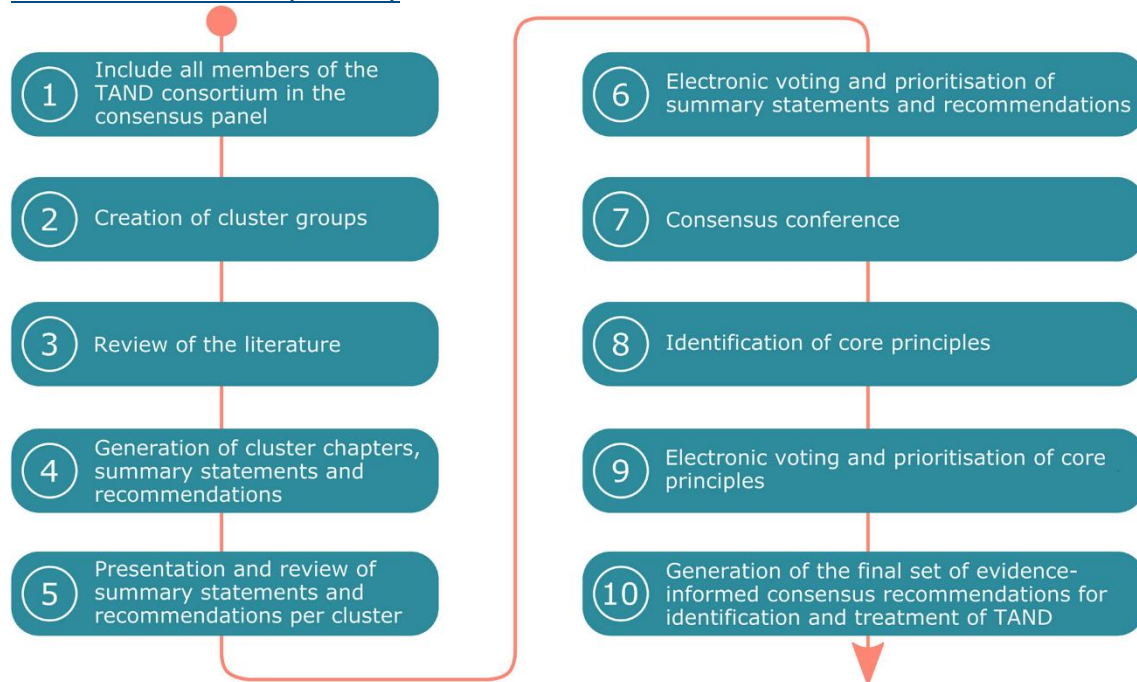


Diagrama de flujo que muestra el proceso de evaluación de evidencia y creación de consenso en este estudio.

Paso 1. Incluir a todos los miembros del consorcio TAND en el panel de consenso

El consorcio TAND incluyó a un grupo de 24 personas de todas las regiones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), excepto una (Mediterráneo Oriental), en múltiples grupos profesionales que incluyen psiquiatría, psicología, neurología pediátrica, nefrología, terapia del habla y el lenguaje, educación, educación especial, intelectual, medicina de la discapacidad, ingeniería y neurociencia [9] (www.tandconsortium.org). El consorcio también incluía “representantes familiares” de personas con CET o familiares de personas con CET. Muchos de los representantes de la familia tenían “experiencia vivida”, así como otros conocimientos profesionales, como en educación o servicios de salud. Todos los miembros del consorcio participaron en el proceso. Aquí nos referiremos a este grupo como el “panel de consenso”.

Paso 2. Creación de grupos de clusters

Investigaciones anteriores identificaron siete grupos TAND naturales [20]. Por lo tanto, dividimos a los miembros del consorcio en grupos para cada grupo natural en función de áreas de especialización e interés. Además, creamos un grupo para el nivel psicosocial, dado que las dificultades psicosociales (el impacto psicológico de vivir con TSC y TAND) no se incluyeron en la generación de grupos TAND [18 , 19 , 20 , 21]. Cada uno de los ocho grupos tenía un líder y un codirector, además de uno o más miembros adicionales (para más detalles, consulte [9]). Cada grupo, con excepción del grupo de comer/dormir, incluía al menos un representante de la familia. La Tabla 1 muestra los ocho grupos, los miembros del consorcio en cada grupo de grupos y los elementos de la Lista de verificación TAND-L incluidos en el grupo.

Tabla 1 Grupos de conglomerados en el estudio

De: [Recomendaciones de consenso internacional para la identificación y tratamiento de los trastornos neuropsiquiátricos asociados al complejo de esclerosis tuberosa \(TAND\)](#)

Grupo	Miembros	Elementos de la lista de verificación TAND
similar al autismo	Nola Chambers (directora), Jamie Capal (codirector), Eva Schoeters, Sebastián Cukier, Shoba Srivastava	• Ausencia o retraso en el inicio del lenguaje para comunicarse. • Repetir palabras o frases una y otra vez • Mal contacto visual • Dificultades para llevarse bien con otras personas de edad similar • Comportamientos repetitivos, como hacer lo mismo una y otra vez. • Muy rígido o inflexible sobre cómo hacer las cosas o no le gustan los cambios en las rutinas.
Comportamiento desregulado	Tanjala Gipson (directora), Peter Davis (codirector), Agnies van Eeghen	• Arrebatos agresivos • Berrinche • Autolesiones, como golpearse, morderse, rascarse
Comer dormir	Stacey Bissell (directora), Katie Smith (codirectora), Peter Davis	• Dificultades para comer, como comer demasiado, muy poco, cosas inusuales • Dificultades para dormir, como quedarse dormido o despertarse
Estado de ánimo/ansiedad	Agnies van Eeghen (directora), Jamie Capal (codirectora), Megumi Takei, Robert Waltereit	• Ansiedad • Estado de ánimo deprimido • Timidez extrema • Cambios de humor

Grupo	Miembros	Elementos de la lista de verificación TAND
Neuropsicológico	Anna Byars (directora), Jennifer Flinn (codirectora)	• Memoria, como recordar cosas que han sucedido. • Atención, como concentrarse bien, no distraerse • Doble tarea/multitarea, como realizar 2 tareas al mismo tiempo • Tareas visoespaciales, como resolver acertijos o usar bloques de construcción. • Habilidades ejecutivas, como planificación, organización y pensamiento flexible. • Desorientarse, como no saber la fecha o dónde se encuentra
Hiperactivo/impulsivo	Robert Waltereit (director), Stacey Bissell (codirectora), Katie Smith, Megumi Takei	• Hiperactividad/hiperactividad, como estar constantemente en movimiento • Inquietud o inquietud, como retorcerse o retorcerse • Impulsividad, como entrometerse, no esperar turno.
Escolar	Jennifer Flinn (directora), Peter Davis (codirector), Shoba Srivastava	• Lectura • Escribiendo • Ortografía • Matemáticas
Psicosocial envolvente	Stephanie Vanclooster (directora)*; Sebastián Cukier (protagonista)**, Chris Kingswood (codirector), Eva Schoeters, Katie Smith	• Tanto para personas con TSC como para sus cuidadores: • Baja autoestima • Niveles muy altos de estrés en la familia. • Niveles muy altos de estrés en la relación con los hermanos. • Niveles muy altos de dificultades en la relación entre padres e hijos. • Niveles muy altos de dificultades en las relaciones entre padres y parejas. • Niveles muy altos de estrés que dificultan que la familia se conecte con otros en la comunidad. • Niveles muy altos de estrés que dificultan el progreso en la carrera

1. * Liderar de 2019 a 2021; ** Líder a partir de 2021

Paso 3. Revisión de la literatura.

La literatura TAND fue revisada de dos maneras. En primer lugar, el consorcio llevó a cabo una revisión exhaustiva del alcance de todas las investigaciones de TAND jamás publicadas en la literatura revisada por pares [27]. El propósito de la revisión del alcance fue proporcionar una revisión imparcial de la evidencia específica de TSC (o la falta de ella). En segundo lugar, cada uno de los equipos del grupo realizó una revisión específica que se centró en la literatura dentro y fuera de TSC que el equipo del grupo consideró relevante e importante. Por lo tanto, estas revisiones no fueron muy sistemáticas, sino que se centraron en revisiones sistemáticas, metanálisis y guías clínicas ampliamente aceptadas (p. ej., guías NICE, parámetros de práctica de la APA). Las publicaciones no se centraron únicamente en entornos sanitarios de habla inglesa, dada la naturaleza internacional del consorcio.

Paso 4. Generación de capítulos del grupo, declaraciones resumidas y recomendaciones

Los grupos de grupos utilizaron toda la literatura disponible sobre TSC y literatura relevante ajena a TSC para redactar un “capítulo de grupo”, así como declaraciones resumidas y recomendaciones basadas en grupos basadas en la revisión de la literatura y su opinión de expertos. Cada capítulo del grupo fue revisado por dos revisores de otros grupos, y se incorporaron mejoras en los capítulos del grupo, declaraciones resumidas y borradores de recomendaciones.

Paso 5. Presentación y revisión de declaraciones resumidas y recomendaciones por grupo

Todos los capítulos del grupo, declaraciones resumidas y recomendaciones se pusieron a disposición del panel de consenso. Durante un período de 3 meses, cada grupo presentó sus declaraciones resumidas y recomendaciones en una serie de reuniones en línea. Los miembros del panel de consenso interrogaron a los equipos del grupo para buscar aclaraciones, se discutieron los temas y se revisó el texto en base a las discusiones. En general, este proceso permitió una revisión iterativa e internacional de la literatura relevante dado el objetivo global de nuestras recomendaciones.

Paso 6. Votación electrónica y priorización de declaraciones resumidas y recomendaciones

A todos los miembros del panel de consenso se les proporcionó una encuesta en línea que incluía todas las declaraciones resumidas y recomendaciones; se pidió a los miembros que votaran “muy de acuerdo”, “de acuerdo”, “en desacuerdo” o “muy en desacuerdo” en cada una de ellas. También se les pidió que proporcionaran sugerencias si sentían que era necesario modificar una declaración o recomendación y que priorizaran sus tres declaraciones y recomendaciones principales por grupo. Los datos fueron recopilados por el Grupo de Acción TANDem en preparación para una conferencia de consenso en línea de tres días.

Paso 7. Conferencia de consenso

En la conferencia de consenso en línea con el panel de consenso, se presentaron los datos de las votaciones (como se describe en el paso 6) y se excluyeron los elementos en los que no se pudo llegar a un consenso incluso después de la modificación y discusión.

Paso 8. Identificación de principios fundamentales

Durante el proceso de revisión de la evidencia y creación de consenso quedó claro que estaban surgiendo una serie de principios básicos en todos los grupos. Por lo tanto, la conferencia del consorcio también incluyó la generación de posibles principios básicos a partir de todas las recomendaciones específicas de los clústeres.

Paso 9. Votación electrónica y priorización de principios fundamentales

Se recopilaban todos los principios básicos potenciales y se pidió a los miembros del consorcio que votaran en una encuesta en línea si estaban “totalmente de acuerdo”, “de acuerdo”, “en desacuerdo” o “totalmente en desacuerdo” con los principios propuestos. A partir de 18 principios potenciales, se generó una lista final de diez principios básicos con un 100% de consenso.

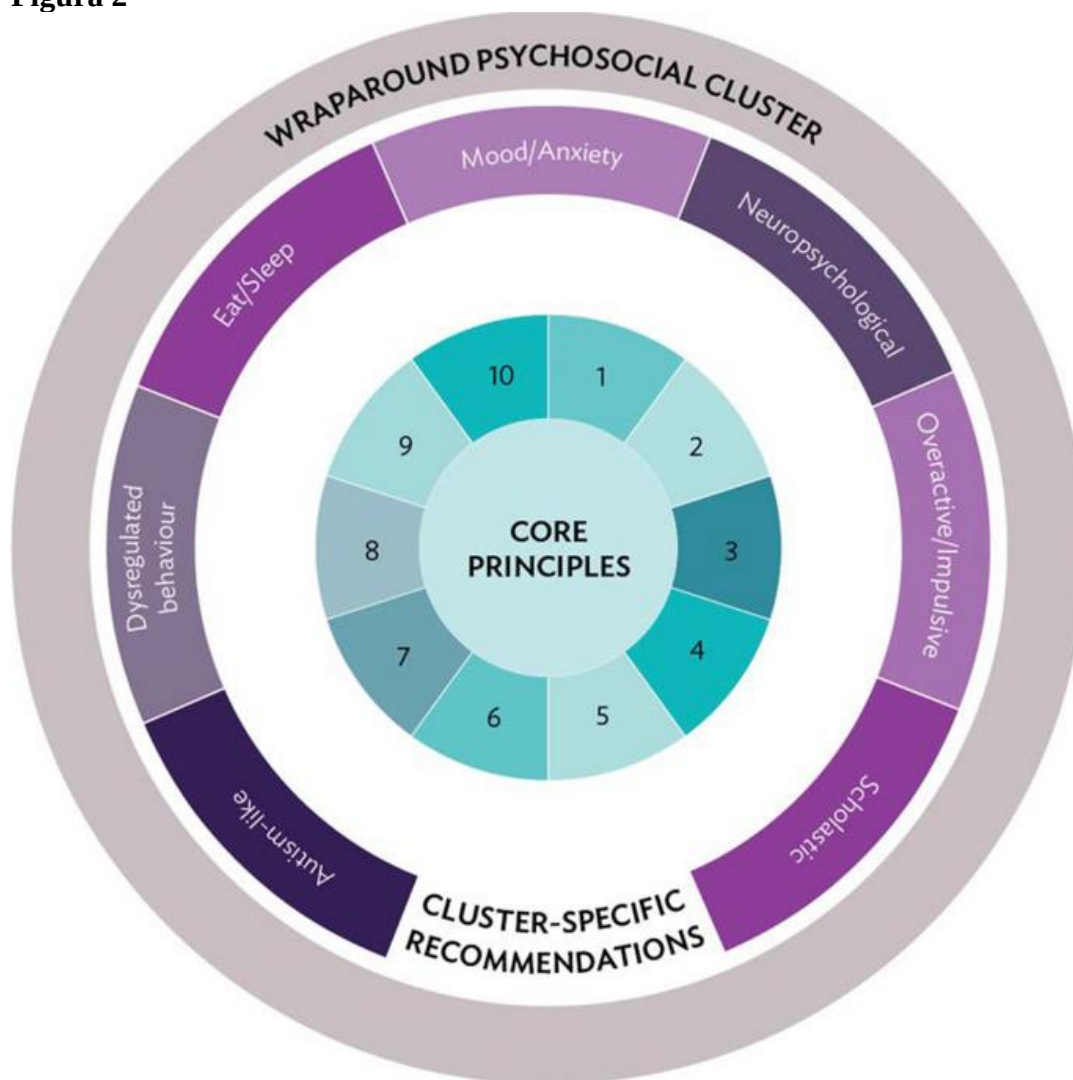
Paso 10. Generación del conjunto final de recomendaciones de consenso basadas en evidencia para la identificación y el tratamiento de TAND

El proceso descrito anteriormente condujo a un conjunto final de recomendaciones que incluye 10 principios básicos y ocho conjuntos de recomendaciones específicas para cada grupo. El grupo psicosocial se conceptualizó como un grupo “integral” (que abarca y es relevante para todos los grupos naturales). Todos los miembros del panel de consenso revisaron y aprobaron todas las recomendaciones.

Resultados

La Figura [2](#) muestra una representación conceptual de las recomendaciones clínicas de consenso basadas en evidencia. En el centro de las recomendaciones se encuentran diez principios básicos que los médicos y las familias utilizarán como guía general para la identificación y el tratamiento de TAND. Esto está rodeado de recomendaciones específicas para cada uno de los siete grupos TAND naturales. Alrededor de todas estas recomendaciones, se colocaron las recomendaciones integrales del grupo psicosocial para mostrar cómo “envuelven” todos los principios básicos y recomendaciones del grupo.

Figura 2



Resumen visual de las recomendaciones de consenso para TAND. Las recomendaciones incluyen diez principios básicos (descritos en la Tabla [2](#)), siete conjuntos de recomendaciones específicas de cada grupo (descritos en las Tablas [3](#), [4](#), [5](#), [6](#), [7](#), [8](#) y [9](#)) y recomendaciones psicosociales integrales (delineadas en la Tabla [10](#)).

Principios básicos para la identificación y tratamiento de TAND

Los diez principios básicos para la identificación y el tratamiento de TAND se muestran en la Tabla [2](#) y se proponen como un marco para abordar a cualquier individuo con CET, independientemente de su edad, sexo, genotipo (p. ej., *TSC1* o *TSC2*) o perfil de TAND. Reconoce que todas las personas con CET corren el riesgo de sufrir manifestaciones de TAND (n.º 1) y que, por lo tanto, es importante realizar un seguimiento de por vida para detectar la aparición de dificultades de TAND (n.º 2) con un mínimo de detección anual (n.º 3). Los principios básicos recomiendan la identificación temprana y la intervención temprana (#4) en lugar de utilizar una estrategia de “observar y esperar”. El panel de consenso propone un perfilado y una identificación de necesidades basados en

grupos, pero reconoce que los grupos se agrupan y que la identificación de necesidades en un grupo también debería alertar a los cuidadores y a los equipos clínicos para que exploren otros grupos (#5). En el contexto de una condición multisistémica, el principio básico n.º 6 señala la importancia de la relación entre las manifestaciones de salud física y las manifestaciones TAND. El principio básico n.º 7 subraya la importancia de trabajar con los cuidadores como expertos vividos en CET. Al reconocer la muy limitada “base de evidencia” tradicional en TAND, los cuidadores y las comunidades familiares tienen valiosas contribuciones que hacer tanto en la identificación como en la intervención para TAND. El Principio #8 sirve como recordatorio de que las dificultades de TAND requieren una comprensión de “todo el sistema” para guiar un plan de intervención. Esto significa que se deben considerar los aspectos biológicos, psicológicos y sociales (“biopsicosociales”) para comprender las necesidades y brindar intervenciones y apoyo. Por implicación, este proceso requiere contribuciones de muchos grupos y disciplinas profesionales y no se trata simplemente de encontrar un “medicamento” para resolver un problema. A pesar de la base de evidencia limitada de la literatura científica específicamente sobre TAND, el principio #9 recomienda la necesidad de estar informado por cualquier evidencia relevante que pueda existir y protegerse contra enfoques que se sabe que tienen evidencia de daño. El último principio (#10) es un recordatorio de que el objetivo de la “intervención” y el apoyo a las personas con CET y sus cuidadores no es simplemente reducir los síntomas o las dificultades, sino ayudar a todas las personas que viven con CET a lograr una calidad de vida óptima como individuos, y como familias y facilitar su participación activa en todos los aspectos de la sociedad a lo largo de su viaje con TSC y TAND.

Tabla 2 Los diez principios básicos para la identificación y el tratamiento de los trastornos neuropsiquiátricos asociados al CET (TAND)

De: [Recomendaciones de consenso internacional para la identificación y tratamiento de los trastornos neuropsiquiátricos asociados al complejo de esclerosis tuberosa \(TAND\)](#)

1. Todas las personas con CET corren el riesgo de sufrir TAND. La mayoría de las personas con TSC tendrán algunas manifestaciones de TAND en algún momento de sus vidas. Existen marcadores de riesgo que aumentan la probabilidad de manifestaciones de TAND (como la presencia de discapacidad intelectual, trastornos convulsivos, una variante patogénica en *TSC2* vs *TSC1*). Sin embargo, incluso sin estos marcadores de riesgo, las personas pueden tener manifestaciones TAND. Por lo tanto, se debe considerar que toda persona con CET está en riesgo de sufrir TAND.

2. Todas las personas con CET necesitan un seguimiento de por vida para detectar la aparición de TAND. Dado que todo el mundo corre el riesgo de sufrir algunas manifestaciones de TAND y que TAND puede presentarse en varios momentos a lo largo de la vida, todas las personas con CET necesitan un seguimiento de por vida para detectar la aparición de TAND. El seguimiento significa realizar pruebas al menos una vez al año para buscar posibles manifestaciones de TAND de forma sistemática. Herramientas como las listas de verificación TAND-L o TAND-SQ son adecuadas para la detección periódica y pueden ser utilizadas por cualquier profesional que apoye a una persona que vive con CET (TAND-L) o por las propias familias (TAND-SQ).

3. Realizar un examen al menos una vez al año y realizar un seguimiento con las medidas adecuadas. Siempre que la evaluación detecte alguna inquietud, debe ir seguida de la acción adecuada. Cualquier preocupación sobre las dificultades del grupo TAND debería conducir a un siguiente paso apropiado. Algunos de los próximos pasos pueden ser cosas que se deben buscar (p. ej., derivación a un profesional de la salud para un diagnóstico y una intervención adecuada basada en el resultado de esa evaluación). Otros próximos pasos pueden ser cosas que los cuidadores puedan hacer ellos mismos (p. ej., herramientas de autoayuda o intervenciones en el hogar). Todos los diagnósticos e intervenciones deben ser realizados por profesionales debidamente cualificados. Sin embargo, en todo el mundo existen diferencias en cuanto a qué grupo profesional hace qué. Luego, la evaluación debe repetirse al menos una vez al año para garantizar que las dificultades emergentes se identifiquen lo antes posible.

4. El objetivo es la identificación temprana y la intervención temprana. Dado que todas las personas con CET corren el riesgo de sufrir TAND, el objetivo es identificar las dificultades de TAND lo antes posible y luego brindar intervención lo antes posible. Se anima a los cuidadores y médicos a no "observar y esperar" para ver si las cosas mejoran, sino a actuar rápidamente si hay preocupación.

5. Los grupos TAND se agrupan entre sí. Es muy común que las personas con CET tengan dificultades en múltiples grupos. Si se identifican dificultades en un grupo TAND, busque dificultades en otros grupos. Las dificultades concurrentes en el CET son la regla y no la excepción. Cuando las dificultades de los clusters coexisten, puede ser importante pensar cómo priorizar y coordinar las intervenciones.

6. Considere siempre el impacto de los problemas de salud física y los medicamentos para problemas de salud física en TAND. La mayoría de las personas con CET tendrán dificultades de salud física, como afectación de la piel, el cerebro, los riñones u otros sistemas de órganos. Estos pueden desempeñar un papel muy importante en relación con las manifestaciones TAND. Por ejemplo, pueden ser las causas directas de una dificultad de TAND (p. ej., un astrocitoma subependimario de células gigantes en crecimiento, SEGA), o los medicamentos utilizados para tratar la afección física pueden causar TAND (p. ej., medicamentos anticonvulsivos). Siempre que alguien tenga dificultades con TAND, considere primero el papel de los problemas de salud física y los medicamentos. Esto es particularmente importante cuando se observan cambios repentinos e inesperados en el perfil TAND de una persona con CET.

7. Trabajar con familias y cuidadores como expertos vividos en TSC y TAND. Los cuidadores y las personas con CET viven con sus dificultades todos los días. Por tanto, son los agentes principales para la identificación de las dificultades TAND. También son los socios más importantes en las intervenciones de TAND. Por lo tanto, es de fundamental importancia fortalecer y apoyar a las familias y mantener una asociación saludable con los cuidadores

familiares y las personas con TSC, reconociendo su “experiencia vivida” con TSC y TAND. Algunas intervenciones deben ser realizadas por personas profesionalmente calificadas. Sin embargo, existen muchas intervenciones basadas en evidencia que pueden ser dirigidas por los cuidadores y las familias.

8. Generar un plan de intervención “biopsicosocial” para todo el sistema. Todos los planes de intervención TAND deben considerar todos los factores contribuyentes potenciales, como los biológicos (p. ej., papel de la salud física, medicamentos para el TSC, diagnósticos concurrentes), psicológicos (p. ej., estrés familiar, acontecimientos de la vida, personalidad y estilos de crianza) y sociales. factores (por ejemplo, necesidad de apoyo financiero, otros factores sociales o ambientales). Por lo tanto, la intervención es un concepto amplio y no se trata sólo de medicación. Al tener un enfoque de “sistema completo”, los cuidadores y los equipos de TSC pensarán cómo integrar la atención médica, la educación, el bienestar social y la participación comunitaria en la intervención para el individuo y la familia que viven con TSC.

9. Estar basado e informado en evidencia. Aunque existen muchas lagunas en la base de evidencia de TSC, específicamente para la identificación y el tratamiento de TAND, todos los profesionales deben usar estrategias basadas en evidencia como se recomienda en la población general y hacer recomendaciones de manera basada en evidencia, en lugar de usar o recomendar. estrategias o intervenciones que no tienen base científica o que pueden ser perjudiciales. En las conversaciones con las familias, todos los profesionales deben tener claro cuándo el consejo se basa en evidencia establecida y cuándo no.

10. Esforzarse por lograr resultados funcionales y calidad de vida óptimos durante todo el viaje con TSC y TAND. El propósito del diagnóstico y el tratamiento no debe ser simplemente el control de los síntomas o la eliminación del trastorno/enfermedad, sino lograr resultados funcionales óptimos para los individuos y las familias; esto debe incluir actividades y participación (incluidas la educación, la ocupación y el ocio), la inclusión social (para el individuo, los cuidadores y la familia) y una calidad de vida óptima (para el individuo, los cuidadores y la familia). A lo largo del viaje con TSC y TAND, diferentes resultados pueden convertirse en prioridades y diferentes elementos garantizarán una buena calidad de vida. Estos requieren revisión y reenfoque, particularmente en momentos de transición clave, por ejemplo, pasar del preescolar a la escuela, salir de la educación formal, etc.

Recomendaciones específicas para cada grupo

Las recomendaciones de consenso para los siete grupos TAND naturales y el grupo psicosocial envolvente se presentan en el texto siguiente y en las Tablas [3](#), [4](#), [5](#), [6](#), [7](#), [8](#), [9](#) y [10](#).

Clúster similar al autismo

Las recomendaciones de grupos similares al autismo se muestran en la Tabla [3](#). El CET se asocia con tasas muy altas de dificultades de comunicación social y una proporción significativa de personas con CET cumple con los criterios de autismo definidos en el DSM-5 o la CIE-11 [[16](#), [28](#), [29](#), [30](#), [31](#)]. Sin embargo, estas dificultades a menudo se identifican o diagnostican tarde, y muchos niños y familias pierden oportunidades de acceder a algunas del creciente número de intervenciones basadas en evidencia y programas de apoyo desarrollados específicamente para el autismo [[4](#)]. De manera similar, los

adultos con CET que tienen dificultades de comunicación social o autismo rara vez reciben apoyo intervencionista.

Tabla 3 Recomendaciones de grupos similares al autismo

De: [Recomendaciones de consenso internacional para la identificación y tratamiento de los trastornos neuropsiquiátricos asociados al complejo de esclerosis tuberosa \(TAND\)](#)

AU1. Monitoree a todos los individuos con CET para detectar manifestaciones en el grupo similar al autismo. Las tasas de manifestaciones grupales similares al autismo son altas en personas con CET en todas las edades, sexos y niveles de desarrollo, con tasas que oscilan entre el 41 y el 69%. Por esta razón, todos los individuos con CET (niños y adultos) deben ser monitoreados para detectar manifestaciones en el grupo similar al autismo, incluidas dificultades de comunicación social y lenguaje, y la presencia de conductas repetitivas y restringidas.

AU2. El seguimiento de manifestaciones similares al autismo debe comenzar en la primera infancia y continuar hasta la edad adulta. En las personas con CET, las manifestaciones del grupo similar al autismo pueden surgir muy temprano en el desarrollo o manifestarse durante todo el periodo de desarrollo. Estas dificultades pueden continuar hasta la edad adulta y tener un impacto negativo en otros aspectos del funcionamiento. Por esta razón, el seguimiento del desarrollo y la vigilancia de manifestaciones similares al autismo deben comenzar muy temprano en todos los niños con CET para garantizar la detección temprana y el acceso a una intervención temprana. La vigilancia debe continuar hasta la vida adulta para brindar apoyo ante estas dificultades.

AU3. Todas las personas con manifestaciones grupales similares al autismo deben ser remitidas para una evaluación diagnóstica de trastornos de la comunicación y autismo/trastorno del espectro autista (TEA). Las tasas de diagnóstico clínico formal de autismo son aproximadamente del 40 al 50% en niños y adolescentes con CET, cifra sustancialmente más alta que en la población general (1-2%). Por esta razón, todos los individuos que presentan algunas manifestaciones grupales similares al autismo deben recibir un diagnóstico integral para los trastornos de la comunicación y el autismo, así como para todas las condiciones concurrentes a menudo asociadas con el autismo.

AU4. La literatura y las pautas clínicas desarrolladas para niños y adultos con autismo en la población general pueden ser relevantes y aplicables a aquellos con autismo en TSC. Un pequeño número de estudios, principalmente en niños, sugieren que el autismo en personas con CET se parece mucho al autismo en personas sin CET (denominado autismo "idiopático" o "no síndromico"). Por esta razón, las guías clínicas e intervencionistas para el autismo pueden ser relevantes para la identificación e intervención del autismo en el CET.

AU5. Las intervenciones que utilizan intervenciones conductuales y de desarrollo naturalistas (NDBI) pueden mejorar la comunicación social y los resultados conductuales en niños pequeños con autismo en TSC. Existen numerosas intervenciones basadas en evidencia que apuntan y mejoran las características centrales del autismo en la literatura ajena al TSC. Los NDBI representan el grupo de intervenciones no farmacológicas que tienen la base de evidencia más sólida hasta la fecha. Los NDBI pueden ser administrados por médicos o

cuidadores en sus entornos naturales. Por lo tanto, estos pueden ser de beneficio clínico también para los niños con autismo en TSC y sus cuidadores.

AU6. Los adultos con CET y manifestaciones grupales similares al autismo pueden beneficiarse de intervenciones reconocidas para el autismo, en particular intervenciones de habilidades sociales. Existe cierta evidencia de la efectividad de las intervenciones para adultos con autismo en la población general para mejorar el lenguaje hablado y las habilidades sociales. Aunque hasta la fecha no existe evidencia específica del CET, dichas intervenciones pueden ser útiles para los adultos con CET y manifestaciones grupales similares al autismo.

AU7. Todos los niños y adultos con CET y manifestaciones grupales similares al autismo o diagnósticos de autismo deben ser monitoreados para detectar trastornos psiquiátricos, del desarrollo y de salud física concurrentes comunes y se debe brindar el tratamiento adecuado. Muchas personas con autismo sin CET presentan una variedad de trastornos concurrentes del desarrollo neurológico, la salud mental y la salud física que pueden afectar negativamente su progreso en el desarrollo y su comportamiento. Estos trastornos concurrentes se pueden tratar pero con frecuencia pasan desapercibidos. El mismo principio se aplica al autismo en TSC. Por esta razón, todos los niños y adultos con CET y manifestaciones grupales similares al autismo deben ser monitoreados para detectar estas condiciones concurrentes comunes. La identificación debe conducir a tratamientos rápidos y basados en evidencia.

AU8. El grupo similar al autismo y el autismo en TSC es un área importante para futuras investigaciones. Aunque el grupo similar al autismo y el autismo en TSC han recibido más investigaciones en comparación con la mayoría de los otros grupos TAND, la base de evidencia, particularmente para las intervenciones, sigue siendo muy limitada. Casi no existen estudios que documenten la efectividad de las intervenciones conductuales tempranas o no farmacológicas para niños pequeños con CET que muestran manifestaciones grupales similares al autismo o con un diagnóstico de autismo. Dada la alta tasa de autismo en CET, esta es, por lo tanto, un área importante que necesita investigación futura. Mientras tanto, recomendamos la evidencia y las guías clínicas de consenso para el autismo en la población general como guía.

Por estas razones, el panel de consenso recomendó el seguimiento de por vida de todos los individuos para detectar manifestaciones en el grupo similar al autismo (AU1), desde la infancia temprana y durante toda la edad adulta (AU2). Todas las personas que muestren dificultades con manifestaciones grupales similares al autismo deben ser remitidas a una evaluación clínica formal para detectar trastornos de la comunicación y autismo/trastorno del espectro autista (AU3). En ausencia de evidencia específica de CET, el panel de consenso recomendó que la literatura sobre autismo en niños y adultos de la población general (es decir, para aquellos con autismo sin CET) puede ser relevante para la comunidad de CET (AU4). Por esta razón, los niños pequeños con autismo y CET pueden beneficiarse de las intervenciones conductuales de desarrollo naturalistas (NDBI) [32 , 33], el grupo de intervenciones para el autismo con la base de evidencia más sólida en la actualidad (AU5). De manera similar, los adultos con CET y manifestaciones grupales similares al autismo pueden beneficiarse de intervenciones para el autismo, como el entrenamiento en habilidades sociales (AU6)

[33]. Reconociendo las tasas muy altas de problemas concurrentes de salud física, desarrollo neurológico y salud mental en el autismo en la población general [33], así como la coexistencia común de otros grupos TAND con el grupo similar al autismo [18], el panel recomendó un seguimiento de por vida para detectar la presencia de enfermedades concurrentes, seguido de tratamientos adecuados basados en evidencia (AU7). Aunque el autismo y el grupo similar al autismo han sido los más examinados en la investigación del TSC [27], se recomienda mucha más investigación, particularmente en relación con las intervenciones no farmacológicas para las dificultades en este grupo (AU8).

Grupo de comportamiento desregulado

Las recomendaciones del grupo de comportamiento desregulado se muestran en la Tabla 4. Las dificultades con la agresión, las rabietas y/o las conductas autolesivas representan algunas de las mayores preocupaciones y cargas para las familias que viven con CET [29]. Por tanto, estos comportamientos son un motivo común de derivación a servicios especializados. Sin embargo, puede haber muchas razones o “vías” diferentes para las conductas desreguladas en el CET. Por ejemplo, pueden verse impulsados por dificultades de comunicación, impulsividad, ansiedad, sensibilidades sensoriales, evitación de demandas, inflexibilidad cognitiva, trauma y/o dolor [34 , 35 , 36 , 37]. Los comportamientos desregulados también pueden surgir como resultado de las manifestaciones físicas del CET, como el crecimiento de SEGA, convulsiones o como efecto adverso de los medicamentos. Por esta razón, no existe un enfoque de intervención único para este conjunto de dificultades y, de la misma manera, no existe un medicamento único o simple que deba usarse para “manejar” estos comportamientos. Tampoco existen estudios de tratamiento conductual para el comportamiento desregulado específicamente en personas con CET. Sin embargo, existe un apoyo moderado a intervenciones reales para personas con discapacidad intelectual sin TSC, que deberían informar la práctica [38]. Las intervenciones no farmacológicas/conductuales pueden incluir trabajo del habla/lenguaje para apoyar las dificultades de comunicación, trabajo cognitivo-conductual para apoyar conductas de ansiedad e inflexibilidad cognitiva, una variedad de estrategias sensoriales para apoyar las sensibilidades sensoriales que pueden desencadenar conductas desreguladas y una variedad de medidas ambientales. estrategias como horarios visuales para aumentar la previsibilidad y apoyar las transiciones durante las actividades diarias [34 , 35 , 36 , 37 , 38].

Tabla 4 Recomendaciones del grupo de comportamiento desregulado

De: [Recomendaciones de consenso internacional para la identificación y tratamiento de los trastornos neuropsiquiátricos asociados al complejo de esclerosis tuberosa \(TAND\)](#)

DB1. Los comportamientos desregulados son comunes en el CET, tienen un impacto importante en la familia y requieren un enfoque sistemático. Los comportamientos desregulados, que incluyen agresión, rabietas y autolesiones, son comunes en personas con CET y pueden tener un impacto importante en la familia. La mayoría de las veces, las conductas desreguladas tienen un "significado" o una "función" y no se deben a que el individuo sea intencionalmente difícil. Muchos comportamientos tienen desencadenantes o propósitos específicos o se ven reforzados por las respuestas de otros al comportamiento. Por lo tanto, se debe apoyar a los cuidadores para que reciban una evaluación sistemática e integral para comprender los comportamientos desregulados.

DB2. Comprender el significado/función de las conductas desreguladas para guiar la intervención. Puede haber muchas razones diferentes por las que las personas con CET pueden presentar conductas desreguladas. Estos incluyen (pero no se limitan a) dificultades con la comunicación, conductas hiperactivas e impulsivas, problemas de estado de ánimo y ansiedad, sensibilidades sensoriales, evitación de exigencias, inflexibilidad cognitiva o dolor. El plan de intervención para cada uno de estos motivos puede ser muy diferente. Por esta razón, se debe apoyar a los cuidadores para que completen una evaluación conductual funcional para identificar antecedentes y consecuencias de conductas específicas como una forma de comprender la razón, función o significado de una conducta desregulada específica.

DB3. Comprender el perfil intelectual y neuropsicológico para informar el significado/función de las conductas desreguladas y guiar la intervención. Garantizar una buena comprensión de la capacidad intelectual y el perfil neuropsicológico de un individuo con conductas desreguladas, ya que estos pueden informar la razón, la función o el significado de dichas conductas. Cuando sea necesario, realice evaluaciones formales para evaluar las habilidades intelectuales, de lenguaje/comunicación, atención, ejecutivas, de memoria y visoespaciales actuales para que los objetivos y el apoyo se puedan adaptar adecuadamente para cada individuo. Proporcionar adaptaciones y recursos para optimizar la comunicación (p. ej., señales con las manos, tarjetas con imágenes, dispositivos/aplicaciones) y otras habilidades según sea necesario.

DB4. Realizar exámenes físicos urgentes para la aparición repentina de conductas desreguladas y/o cambios rápidos en las conductas. La aparición repentina o un cambio de comportamiento pueden indicar un problema médico subyacente, que incluye (entre otros) convulsiones, astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA), enfermedades físicas o efectos adversos de los medicamentos. Esté atento a síntomas físicos o neurológicos nuevos o alarmantes, como letargo, confusión, vómitos o dolor físico, y realice exámenes médicos/neurológicos urgentes para identificar posibles causas físicas de conductas desreguladas.

DB5. Utilizar estrategias de intervención no farmacológicas como tratamiento de primera línea para conductas desreguladas. Una vez que se ha realizado un análisis funcional de las

conductas y se han descartado las causas médicas subyacentes de las conductas, se deben implementar estrategias no farmacológicas como tratamiento de primera línea. Estos están determinados por el significado o la función del comportamiento y, por lo general, incluyen estrategias de comunicación, conductuales, de desarrollo y ambientales. Estas estrategias no farmacológicas suelen ser más efectivas que la medicación y siempre deben formar parte de los planes de tratamiento.

DB6. Los medicamentos sólo deben utilizarse para conductas desreguladas después de una cuidadosa evaluación sistemática y siempre junto con un plan de intervención no farmacológica. No existen estrategias de medicación que mejoren las conductas desreguladas de forma aislada. Cuando se consideran medicamentos, siempre deben integrarse en un plan de manejo más amplio que incluya enfoques no farmacológicos. Los medicamentos siempre deben prescribirse dentro de la autorización de comercialización del medicamento, durante el período más corto posible y con el consentimiento claro de las personas con CET o de sus cuidadores.

DB7. Se requiere investigación para generar una base de evidencia específica de TSC para intervenciones no farmacológicas de conductas desreguladas. Existe un vacío en la investigación sobre intervenciones conductuales y otras intervenciones no farmacológicas específicas para el CET. Mientras tanto, recomendamos el uso de pautas para el manejo de conductas desreguladas en la población general.

Por estas razones, el panel de consenso afirmó que las conductas desreguladas son comunes, tienen un impacto importante en las familias y deben investigarse de manera sistemática (DB1). Dados los muchos significados o funciones subyacentes posibles de los comportamientos, se debe realizar un análisis funcional cuidadoso y sistemático del comportamiento para generar una comprensión del comportamiento problemático (DB2) [39]. Otro paso importante hacia una buena comprensión es realizar una evaluación del perfil intelectual y neuropsicológico del individuo con CET (DB3). Para garantizar una identificación rápida de cualquier causa biológica subyacente de conductas desreguladas, se recomienda un examen físico urgente en caso de conductas desreguladas de aparición repentina y/o cambios rápidos o inesperadas (DB4). Una vez que se ha completado la evaluación, se han identificado y tratado las causas biológicas y se ha identificado una buena comprensión de las vías que conducen a la conducta desregulada, se recomiendan estrategias no farmacológicas como tratamiento de primera línea (DB5). Los medicamentos sólo deben utilizarse en conductas desreguladas después de una evaluación cuidadosa y sistemática y siempre junto con un plan de intervención no farmacológico (DB6). El panel de consenso también reconoció la necesidad de generar una base de evidencia, particularmente para intervenciones no farmacológicas para conductas desreguladas en individuos con CET (DB7).

Grupo comer/dormir

Las recomendaciones del grupo comer/dormir se muestran en la Tabla 5 con recomendaciones separadas para las dificultades relacionadas con la alimentación y el sueño. Las dificultades alimentarias en el CET son un dominio poco investigado, pero el panel de consenso reconoció que ocurren y pueden estar asociadas con una variedad de TAND y/o manifestaciones físicas (ES1). Cuando se informan dificultades alimentarias, se debe realizar una evaluación integral

para considerar la variedad de posibles contribuyentes (p. ej., quisquillosos para comer, restricción alimentaria relacionada con el autismo, úlceras en la boca o anorexia asociada con medicamentos, mala salud física o dolor) (ES2) . Al reconocer la amplia gama de niveles de desarrollo, intelectuales y de comunicación en el CET, los planes de intervención para la alimentación deben adaptarse a las necesidades individuales y al perfil de cada persona con CET. El panel de consenso afirmó que no existen suplementos dietéticos ni dietas restringidas/especiales con una base de evidencia en CET para mejorar ninguna manifestación de TAND (ES3). La dieta cetogénica es un enfoque bien conocido que se utiliza para las convulsiones refractarias en el CET, pero la evidencia de que tiene un impacto directo en TAND es mixta [[40](#)].

Tabla 5 Recomendaciones del grupo comer/dormir

De: [Recomendaciones de consenso internacional para la identificación y tratamiento de los trastornos neuropsiquiátricos asociados al complejo de esclerosis tuberosa \(TAND\)](#)

ES1. Las dificultades para comer ocurren en el CET y pueden estar asociadas con una variedad de TAND y manifestaciones de salud física. Existe literatura limitada sobre las dificultades y trastornos relacionados con la alimentación en el CET, pero las dificultades para comer sí se presentan en personas con CET. Las dificultades alimentarias en el TSC pueden ser similares a las observadas en niños con un desarrollo típico (p. ej., quisquillosos para comer), estar asociadas con manifestaciones relacionadas con TAND (p. ej., alimentación restringida relacionada con el autismo o comer en exceso o insuficientemente relacionado con el estado de ánimo y la ansiedad), o estar asociado con la salud física en TSC (p. ej., úlceras en la boca u otros efectos adversos de los medicamentos, mala salud física, dolor). Por lo tanto, se deben hacer esfuerzos para monitorear la alimentación y los cambios en la alimentación mediante medidas de autoinforme o informes de informantes de forma regular.

ES2. Las dificultades alimentarias en el TSC requieren un plan integral de evaluación e intervención en el contexto de la gama de TAND típicos y asociaciones relacionadas con la salud física. Dado que las dificultades y los trastornos alimentarios en el CET pueden estar asociados con una variedad de factores, es importante generar una evaluación integral de las dificultades para informar un plan de intervención adecuado. Las intervenciones pueden incluir estrategias farmacológicas y no farmacológicas, según las causas de las dificultades alimentarias. El plan de intervención debe adaptarse al perfil intelectual y comunicativo del individuo.

ES3. No existe evidencia científica para recomendar suplementos de venta libre o dietas restringidas para TAND. A pesar del interés en la literatura popular, no existe una base de evidencia científica para recomendar suplementos específicos o dietas específicas (p. ej., sin gluten/sin caseína) para mejorar las manifestaciones de TAND. La dieta cetogénica se utiliza como intervención para las convulsiones refractarias en CET, pero no como intervención dietética para TAND

ES4. Las dificultades para dormir son comunes en niños y adultos con CET de cualquier edad, sexo y genotipo y deben controlarse periódicamente. Las dificultades para dormir son comunes en niños y adultos de la población general, pero son más pronunciadas en el CET. Por lo tanto, se deben hacer esfuerzos para monitorear el sueño y los cambios en el sueño a través de medidas de autoinforme o de informes del cuidador de forma regular.

ES5. Las dificultades para dormir pueden ser una “causa” y/o una “consecuencia” de TAND y otras manifestaciones neurológicas y deben evaluarse teniendo esto en cuenta. Las dificultades para dormir pueden ser una “causa” de algunos TAND y otras manifestaciones neurológicas (p. ej., que conducen a conductas desreguladas o hiperactivas e impulsivas, bajo rendimiento escolar o convulsiones). Las dificultades para dormir también podrían ser una “consecuencia” de TAND y manifestaciones neurológicas (p. ej., rutinas de sueño rígidas relacionadas con el autismo, insomnio relacionado con el estado de ánimo y la ansiedad, despertar debido a convulsiones nocturnas o efectos adversos de los medicamentos). Por lo tanto, esta asociación “bidireccional” debe considerarse durante la evaluación y la planificación de la intervención.

ES6. Los proveedores de atención médica deben investigar y tratar primero las causas biológicas y psiquiátricas de las dificultades del sueño antes de proceder a tratamientos farmacológicos/no farmacológicos del sueño. Los proveedores de atención médica y los cuidadores deben primero evaluar y tratar las “causas” biológicas y psiquiátricas de los problemas del sueño en el CET, que pueden incluir convulsiones, dolor, efectos adversos de los medicamentos recetados o trastornos del estado de ánimo y de ansiedad, antes de introducir enfermedades conductuales/no farmacológicas y/o o tratamientos farmacológicos para las dificultades del sueño.

ES7. Se deben utilizar estrategias no farmacológicas antes que estrategias farmacológicas para controlar las dificultades del sueño. Una vez que se han identificado y tratado, o excluido, otras causas de los problemas del sueño, se deben implementar estrategias no farmacológicas como enfoque de primera línea. Estos pueden incluir educación sobre el sueño, modificaciones conductuales/ambientales y prácticas de higiene del sueño desde una edad temprana. Por ejemplo, antes de considerar el uso de intervenciones farmacológicas, se deben implementar rutinas consistentes a la hora de acostarse, entornos propicios para dormir y limitar el acceso a la tecnología antes de acostarse.

ES8. Es necesario realizar investigaciones específicas sobre las dificultades para comer y dormir en el CET. A pesar del impacto significativo de las dificultades para comer y dormir en personas y familias con CET, existe una base de investigación muy limitada. Se desconoce la prevalencia de los trastornos clínicos de la alimentación y del sueño en el CET. Los diagnósticos y recomendaciones de tratamiento de la literatura general deben usarse y adaptarse en el contexto de la salud física concurrente y las manifestaciones TAND observadas en el CET.

Las dificultades para dormir son muy comunes en todas las edades en el CET [4 , 41], pero existe una asociación “bidireccional” compleja entre el sueño y otras manifestaciones. Por ejemplo, las dificultades para dormir pueden contribuir a dificultades neuropsicológicas (p. ej., en la memoria o la atención), conductas desreguladas (p. ej., aumento de la agresión o rabietas), problemas del estado de ánimo o convulsiones (que actúan para reducir los umbrales convulsivos o actúan como eventos desencadenantes). Por el contrario, las dificultades para dormir pueden ser el resultado de otras manifestaciones TAND

(p. ej., rutinas de sueño rígidas relacionadas con el autismo, insomnio provocado por el estado de ánimo/ansiedad o despertar temprano en la mañana), manifestaciones neurológicas (p. ej., despertar de una convulsión nocturna) o el resultado de efectos adversos de medicamentos. Las dificultades del sueño también pueden mantenerse mediante un modelo conductual de refuerzo, como el acceso a dispositivos electrónicos o el contacto con el cuidador al despertar, o un ciclo de refuerzo mutuo inadvertido que incluye a los cuidadores (p. ej., dormir juntos en la cama de los cuidadores para ayudarlos a calmarse). Las vías hacia las dificultades del sueño son complejas y, por lo tanto, es necesario establecer estrategias de evaluación para comprender las vías de cada individuo hacia sus dificultades del sueño, con el fin de garantizar un tratamiento adecuado.

Por estas razones, el panel de consenso enfatizó que las dificultades para dormir deben monitorearse regularmente independientemente de la edad, sexo y genotipo (ES4) de los individuos y que las dificultades para dormir pueden ser una “causa” y/o una “consecuencia” de TAND u otras manifestaciones neurológicas (ES5). Por lo tanto, los médicos y cuidadores deben realizar exámenes cuidadosos para identificar y tratar primero los factores biológicos que contribuyen al sueño, como las condiciones de salud subyacentes y los marcadores conductuales del dolor (ES6). A continuación, se deben examinar y tratar los factores psiquiátricos que contribuyen al sueño (p. ej., despertar temprano en la mañana como parte de un trastorno depresivo o alteraciones del sueño en el contexto de un trastorno de ansiedad). Sólo una vez que se hayan identificado y tratado (o excluido) se deben explorar otras estrategias de manejo del sueño. Siempre se deben utilizar primero estrategias no farmacológicas (p. ej., educación sobre el sueño, higiene del sueño) antes de considerar estrategias farmacológicas (p. ej., melatonina o medicamentos similares) (ES7). Dada la base de evidencia muy limitada en este grupo, el panel de consenso recomendó una investigación específica sobre las dificultades para comer y dormir en el CET (ES8).

Grupo de estado de ánimo/ansiedad

Las recomendaciones de consenso del grupo de estado de ánimo/ansiedad se muestran en la Tabla [6](#). Las tasas de síntomas y trastornos del estado de ánimo y de ansiedad son muy altas en el CET y a menudo surgen en la adolescencia o la edad adulta. Las dificultades en este grupo a menudo se identifican tarde o nunca se identifican. En personas con discapacidades intelectuales o del desarrollo, la identificación de dificultades del estado de ánimo y de ansiedad puede ser aún más difícil. Aunque no existe una base de evidencia dentro del TSC para el tratamiento de los trastornos depresivos y de ansiedad, existe una base de evidencia alentadora en la población general que indica el uso y la efectividad de estrategias farmacológicas y no farmacológicas.

Tabla 6 Recomendaciones del grupo de estado de ánimo/ansiedad

De: [Recomendaciones de consenso internacional para la identificación y tratamiento de los trastornos neuropsiquiátricos asociados al complejo de esclerosis tuberosa \(TAND\)](#)

MA1. Se deben controlar los síntomas del estado de ánimo y la ansiedad en todos los niños y adultos con CET para garantizar la detección temprana y el tratamiento cuando sea necesario. Las tasas de síntomas de ansiedad y estado de ánimo son muy altas en personas con CET (hasta un 56% en general). Los síntomas del estado de ánimo y de ansiedad pueden surgir muy temprano en el desarrollo, pero se observan con mayor frecuencia en adolescentes y adultos con CET. Por este motivo, se debe realizar una evaluación periódica del estado de ánimo y los síntomas de ansiedad para identificar las dificultades emergentes. Puede ser apropiado derivar a un psiquiatra para una evaluación y diagnóstico formal de un trastorno del estado de ánimo o de ansiedad si los síntomas son persistentes, graves y afectan el funcionamiento del individuo.

MA2. Los trastornos del estado de ánimo y de ansiedad están muy infradiagnosticados y poco tratados en el TSC, particularmente en personas con discapacidades intelectuales y de otro tipo del desarrollo neurológico. Los trastornos del estado de ánimo y de ansiedad a menudo están infradiagnosticados en personas con CET, particularmente en aquellos con discapacidad intelectual, ya que puede resultarles difícil comunicar dichas dificultades de manera adecuada. Estas dificultades pueden presentarse de manera diferente en personas con discapacidades intelectuales y del desarrollo (p. ej., como un cambio en los comportamientos típicos, abandono de actividades o disfrute reducido de actividades previamente motivadoras). Esto puede dar lugar a una subidentificación y un tratamiento insuficiente de estos trastornos. Por lo tanto, es importante que los cuidadores y proveedores de atención médica estén atentos al preguntar sobre el estado de ánimo y los síntomas de ansiedad en todas las personas con CET para garantizar la identificación temprana de dichas preocupaciones.

MA3. Los síntomas del estado de ánimo y de ansiedad pueden presentarse como manifestaciones de trastornos de la salud física y/o como efectos adversos de los medicamentos recetados. Las personas con CET suelen tener epilepsia y otros trastornos de salud física. Por lo tanto, durante la evaluación clínica se debe considerar el papel de las convulsiones, otras condiciones de salud y los medicamentos recetados como posibles contribuyentes al perfil de estado de ánimo/ansiedad de un individuo.

MA4. El estado de ánimo y la ansiedad deben tratarse utilizando enfoques basados en evidencia recomendados en la población general. Aunque no existe una base de evidencia específica para las intervenciones para los trastornos del estado de ánimo y de ansiedad en el CET, existe una base de evidencia sólida para los tratamientos de estas manifestaciones en la población general. Para el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo y de ansiedad de leves a moderados en personas con CET, se recomiendan enfoques no farmacológicos, como la actividad física y la terapia cognitivo-conductual. Las terapias no verbales (terapia psicomotora, terapia creativa, mindfulness) y el ajuste de factores contextuales también pueden formar parte del tratamiento de primera línea. Cuando estos enfoques no farmacológicos son insuficientes, o en el caso de trastornos graves del estado de ánimo y de ansiedad, estas estrategias deben combinarse con un tratamiento farmacológico basado en la evidencia, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), o los inhibidores de la recaptación de serotonina

y noradrenalina (IRSN). El diagnóstico y tratamiento de los trastornos del estado de ánimo y de ansiedad siempre debe realizarse en colaboración con un profesional de salud mental calificado.

MA5. Los trastornos del estado de ánimo y de ansiedad deben tratarse mediante un enfoque personalizado. El perfil de necesidades del individuo estará influenciado por muchos factores, incluidos TAND concurrentes y problemas de salud física, edad y nivel de desarrollo, factores personales, familiares y psicosociales. Todo esto debe integrarse para planificar un enfoque personalizado de intervención.

MA6. Se necesita más investigación para generar una base de evidencia para la identificación y el tratamiento de las dificultades y trastornos del estado de ánimo y la ansiedad en el CET. A pesar de las altas tasas de dificultades y trastornos del estado de ánimo y de ansiedad en el CET, la base de evidencia de la investigación sigue siendo muy limitada. Por ejemplo, no existen datos específicos del TSC para fundamentar intervenciones farmacológicas o no farmacológicas específicas para los trastornos del estado de ánimo y de ansiedad. Por lo tanto, es claramente necesario realizar más investigaciones.

Por estas razones, el panel de consenso recomendó que todos los niños y adultos deberían ser monitoreados para detectar la aparición de síntomas de ansiedad y estado de ánimo para garantizar una detección y tratamiento tempranos (MA1). Se deben hacer esfuerzos especiales para buscar síntomas de estado de ánimo y ansiedad en personas con discapacidad intelectual y otras discapacidades del desarrollo neurológico donde las manifestaciones de estado de ánimo deprimido o ansiedad pueden ser diferentes (p. ej., retirada de la interacción social, pérdida de interés en actividades que antes disfrutaban, anorexia o aumento de la actividad social). conductas desreguladas) (MA2). Los síntomas del estado de ánimo y de ansiedad pueden ser consecuencia de problemas de salud física subyacentes o de sus tratamientos (p. ej., convulsiones y medicamentos anticonvulsivos, insuficiencia renal o dolor crónico), y estos pueden requerir un tratamiento específico (MA3). Cuando se identifiquen síntomas del estado de ánimo y de ansiedad, se debe realizar una evaluación diagnóstica adecuada y se deben utilizar intervenciones farmacológicas y no farmacológicas basadas en evidencia, como se recomienda en la población general, para tratar los trastornos del estado de ánimo y de ansiedad (MA4). Dada la heterogeneidad en la salud física individual y los perfiles TAND de las personas con CET, se recomienda un enfoque personalizado de manejo (MA5). A pesar de las altas tasas de trastornos del estado de ánimo y de ansiedad en el CET, la base de evidencia de la investigación es muy limitada y se recomendó realizar más investigaciones, en particular investigaciones intervencionistas (MA6).

Clúster neuropsicológico

Las recomendaciones clínicas de consenso del grupo neuropsicológico se muestran en la Tabla 7. Aproximadamente la mitad de las personas con CET tienen una capacidad intelectual normal (con un coeficiente intelectual > 80) y entre el 40 % y el 50 % tienen discapacidad intelectual. Sin embargo, los perfiles individuales de fortalezas y debilidades son muy variables entre los individuos y, a menudo, son muy desiguales dentro de los individuos, independientemente de su capacidad intelectual "general" [4 , 15 , 29 , 42]. La capacidad intelectual es un correlato muy fuerte de muchas manifestaciones de TAND, y los perfiles intelectuales desiguales pueden asociarse con muchas deficiencias funcionales. Incluso en personas con capacidades intelectuales altas y superiores al promedio, las tasas de déficits neuropsicológicos específicos (p. ej., en atención, memoria o habilidades ejecutivas) son muy altas y pueden asociarse con desafíos importantes en la vida diaria (p. ej., en la escuela, las relaciones). , o el lugar de trabajo) [43 , 44]. Es aún más probable que este sea el caso de aquellos con CET que se sabe que tienen trastornos del desarrollo neurológico como el autismo, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) o trastornos del aprendizaje. Comprender el perfil neuropsicológico de un individuo con CET puede ayudar a comprender las dificultades actuales y predecir las futuras. Realizar estas evaluaciones en preparación para las transiciones en la escuela, en preparación para la formación postsecundaria o para el lugar de trabajo, e implementar planes de intervención neuropsicológica, puede ser de gran valor.

Tabla 7 Recomendaciones del cluster neuropsicológico

De: [Recomendaciones de consenso internacional para la identificación y tratamiento de los trastornos neuropsiquiátricos asociados al complejo de esclerosis tuberosa \(TAND\)](#)

NP1. Todas las personas con CET deben recibir una evaluación de su capacidad intelectual para identificar su perfil de fortalezas y debilidades. La mayoría de las personas con CET tienen una capacidad intelectual normal ($CI > 80$) y entre el 40 y el 50% tienen discapacidad intelectual ($CI < 70$ y deterioro funcional en las habilidades conductuales adaptativas). Independientemente de su nivel de capacidad intelectual, la mayoría de las personas con CET tienen un perfil muy desigual de fortalezas y debilidades intelectuales. La capacidad intelectual es un predictor muy fuerte de muchas manifestaciones de TAND, y los perfiles intelectuales desiguales pueden asociarse con muchas dificultades en el funcionamiento de la vida diaria, como en la escuela o el trabajo. Por esta razón, todas las personas con CET deben recibir una evaluación integral de su capacidad intelectual en el momento del diagnóstico utilizando medidas apropiadas para su edad y desarrollo. Las evaluaciones deben repetirse según esté clínicamente indicado y para informar las evaluaciones neuropsicológicas y escolares.

NP2. Los déficits neuropsicológicos son comunes en el CET, incluso en personas con capacidad intelectual normal, y deben detectarse. Los déficits neuropsicológicos específicos (en sistemas referenciados por el cerebro como la memoria, las habilidades atencionales y ejecutivas, el lenguaje y las habilidades visoespaciales) son muy comunes en el CET y se observan incluso en personas con una capacidad intelectual alta o muy alta. Para las personas con capacidad intelectual normal, los déficits neuropsicológicos se observan según la edad, el sexo y el genotipo (*TSC1* o *TSC2*), y en aquellos con y sin epilepsia. Las habilidades (y los déficits) neuropsicológicos surgen durante el desarrollo neurológico y es posible que no siempre estén presentes en el momento del diagnóstico de CET. Por esta razón, los niños y adultos con CET deben someterse a exámenes y seguimiento continuos para detectar la presencia o aparición de déficits neuropsicológicos.

NP3. Los déficits neuropsicológicos pueden tener un impacto importante en la capacidad funcional de un individuo y pueden presentarse de varias maneras. La presencia de déficits neuropsicológicos específicos puede manifestarse de muchas maneras diferentes (por ejemplo, ansiedad y sensación de abrumador, comportamientos desregulados, dificultades en la educación o dificultades en el trabajo). Las manifestaciones pueden presentarse de manera diferente según la edad y el nivel de desarrollo del individuo y del déficit neuropsicológico específico. Por lo tanto, los cuidadores y proveedores de atención médica deben establecer cómo se manifiestan estos déficits en la vida diaria. Esto puede ayudar a comprender los desafíos actuales, anticipar dificultades futuras e informar intervenciones o apoyo.

NP4. Las personas con CET que se sabe que tienen un trastorno del desarrollo neurológico diagnosticado (como TDAH, autismo y trastornos del aprendizaje conocidos, por ejemplo, lectura/escritura/matemáticas) deben recibir una evaluación neuropsicológica formal para detectar la presencia de déficits neuropsicológicos. Aunque todas las personas con CET corren el riesgo de sufrir déficits neuropsicológicos, aquellas con trastornos del desarrollo neurológico como el TDAH, el autismo y los trastornos del aprendizaje tienen particularmente probabilidades de tener déficits neuropsicológicos específicos. Por esta razón, estos individuos no sólo deben recibir pruebas de detección de déficits neuropsicológicos, sino que también deben ser remitidos para una evaluación formal. La evaluación neuropsicológica puede identificar un perfil particular de fortalezas y debilidades para guiar la intervención, el apoyo y las adaptaciones.

NP5. Existen estrategias de coaching y entrenamiento no farmacológico que se pueden utilizar para fortalecer áreas de déficit neuropsicológicos. Cada vez hay más evidencia que respalda una variedad de estrategias de coaching y entrenamiento para fortalecer o mejorar habilidades neuropsicológicas específicas (p. ej., coaching ejecutivo para la memoria de trabajo, la flexibilidad cognitiva o los déficits de planificación). Se anima a los cuidadores y profesionales a explorar dichas opciones cuando se identifican déficits neuropsicológicos.

NP6. Los déficits neuropsicológicos pueden requerir adaptaciones o apoyos específicos en la educación y/o el lugar de trabajo. Las adaptaciones o apoyos diseñados específicamente para los déficits de memoria, habilidades ejecutivas, visoespaciales y lingüísticas deben incorporarse en los planes educativos individuales (IEP) o marcos educativos especiales equivalentes y también deben considerarse en el lugar de trabajo para adultos.

Por estas razones, el panel de consenso recomendó que todos los individuos con CET deberían someterse a una evaluación integral de sus capacidades intelectuales (NP1) y deberían ser monitoreados con exámenes de detección

anuales para detectar la aparición de déficits neuropsicológicos (NP2). Las recomendaciones resaltaron el hecho de que los déficits neuropsicológicos específicos pueden tener un impacto de muchas maneras, incluyendo dificultades en el estado de ánimo y la ansiedad (p. ej., sentirse ansioso o fácilmente abrumado), tener comportamientos desregulados cuando las exigencias de la tarea se vuelven demasiado (p. ej., cuando se espera que cambien con flexibilidad entre tareas), o en sus habilidades escolares (p. ej., en lectura, escritura o matemáticas) (NP3). Las personas con trastornos conocidos del neurodesarrollo deben recibir una evaluación detallada de su perfil de fortalezas y debilidades neuropsicológicas y no solo ser examinados para detectar dichos déficits (NP4). Es importante destacar que el panel de consenso recomendó que se deberían utilizar estrategias de entrenamiento y entrenamiento no farmacológico para fortalecer áreas de déficits neuropsicológicos (NP5) y que la evidencia de déficits neuropsicológicos probablemente requiera adaptaciones y apoyo específico en entornos educativos u ocupacionales (NP6).

Clúster hiperactivo/impulsivo

Las recomendaciones del grupo hiperactivo/impulsivo se muestran en la Tabla 8. Los comportamientos hiperactivos, impulsivos e inquietos son muy comunes en el CET. Aunque las manifestaciones suelen ser menores en adultos que en niños, se observan en distintas edades, sexos y diferentes genotipos [14 , 29]. Hay muchas razones posibles por las que las personas con CET tienen dificultades en este grupo, incluidas razones de salud física, de desarrollo o ambientales. Sin embargo, una proporción significativa de personas con dificultades en este grupo pueden cumplir los criterios para el TDAH y, por lo tanto, pueden beneficiarse de las estrategias de tratamiento para el TDAH basadas en evidencia recomendadas en la población general [45], incluso cuando puedan tener convulsiones concurrentes . [46], autismo [33] y/o discapacidad intelectual [47 , 48].

Tabla 8 Recomendaciones de grupos hiperactivos/impulsivos

De: [Recomendaciones de consenso internacional para la identificación y tratamiento de los trastornos neuropsiquiátricos asociados al complejo de esclerosis tuberosa \(TAND\)](#)

OI1. Los comportamientos hiperactivos e impulsivos son comunes en el CET y deben evaluarse en niños y adultos. Es común ver hiperactividad, impulsividad y comportamientos inquietos en el TSC. Aunque las manifestaciones suelen tener tasas más bajas en la edad adulta que en la infancia, se pueden observar según la edad, el nivel de desarrollo, el sexo y el genotipo (*TSC1* o *TSC2*). Por lo tanto, es importante detectar estos comportamientos de forma regular y proceder a los siguientes pasos cuando se identifiquen.

OI2. Todos los individuos con manifestaciones hiperactivas e impulsivas deben ser considerados para una evaluación diagnóstica clínica del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). Puede haber muchas razones diferentes por las que las personas con CET presentan hiperactividad, inquietud o impulsividad. Estos pueden incluir razones de salud física (p. ej., manifestaciones de enfermedades físicas o efectos adversos de medicamentos), de desarrollo (p. ej., de acuerdo con el nivel de desarrollo de un individuo), ambientales (p. ej., un entorno sobreestimulante) o de salud mental (p. ej., como parte de un trastorno psiquiátrico). El TDAH es el trastorno psiquiátrico más común asociado con conductas hiperactivas e impulsivas. Sin embargo, también es importante considerar otros trastornos psiquiátricos que pueden estar asociados con conductas hiperactivas e impulsivas (p. ej., trastornos de ansiedad, autismo o trastornos del control de los impulsos). Para hacer un diagnóstico psiquiátrico confiable se requiere capacitación y experiencia. Siempre que sea posible, la evaluación y el diagnóstico deben ser realizados por un médico especialista capacitado en trastornos psiquiátricos.

OI3. El TDAH en el CET debe diagnosticarse y tratarse utilizando enfoques basados en evidencia y pautas de intervención en la población general. Existen guías internacionales para el diagnóstico y tratamiento del TDAH en la población general que se basan en buena evidencia y consenso de expertos. En ausencia de una base de evidencia específica de TSC, se deben utilizar estas pautas, manteniendo al mismo tiempo un enfoque consciente de la complejidad física y relacionada con TAND de TSC.

OI4. Cuando un individuo con CET tiene TDAH moderado a grave, se debe considerar el tratamiento con metilfenidato u otros medicamentos estimulantes. Las manifestaciones principales del TDAH incluyen falta de atención, hiperactividad e impulsividad. Cuando estos se asocian con un diagnóstico de TDAH moderado a grave, los proveedores de atención médica deben considerar el uso de medicamentos estimulantes. A pesar de la preocupación teórica de los medicamentos estimulantes en relación con las convulsiones en el CET, esta no es la experiencia clínica del panel de consenso y, por lo tanto, se recomienda el tratamiento con metilfenidato u otros medicamentos estimulantes para el TDAH moderado a grave. Es importante destacar que el tratamiento médico del TDAH siempre debe integrarse en un plan de tratamiento “biopsicosocial” integral.

OI5. Incluso cuando el TDAH se acompaña de epilepsia, discapacidad intelectual, autismo u otras manifestaciones físicas o TAND, los síntomas del TDAH pueden responder adecuadamente al tratamiento. Reconociendo la alta probabilidad de que la salud física y las manifestaciones TAND coexistan en el CET, se debe considerar el tratamiento apropiado del TDAH con tratamientos basados en evidencia como para el TDAH en la población general.

OI6. Se requieren más investigaciones para mejorar la comprensión de la hiperactividad, la inquietud y la impulsividad en el CET. Existe una brecha notable en la literatura de investigación sobre la hiperactividad, la inquietud y la impulsividad en el CET, a pesar de las altas tasas de prevalencia de estos comportamientos. Se requiere más investigación para ampliar esta base de conocimientos, incluida (entre otras) la evaluación de intervenciones farmacológicas y no farmacológicas para conductas hiperactivas e impulsivas y TDAH en el CET.

Por estas razones, el panel de consenso recomendó una evaluación continua de las dificultades en este grupo y proceder a evaluaciones apropiadas del siguiente

paso cuando se identifiquen dificultades (OI1). Todos los individuos que tienen dificultades en este grupo deben ser considerados para una evaluación diagnóstica de TDAH (OI2) y, si se les diagnostica, ser tratados utilizando los enfoques basados en evidencia recomendados para la población general (OI3). Cuando las manifestaciones del TDAH son de moderadas a graves, se debe considerar el tratamiento con metilfenidato u otros medicamentos estimulantes junto con estrategias no farmacológicas para apoyar al individuo (OI4). Incluso cuando el TDAH se acompaña de epilepsia, discapacidad intelectual, autismo u otras manifestaciones físicas o TAND, los síntomas del TDAH pueden responder adecuadamente a los tratamientos farmacológicos (OI5). El panel de consenso también recomendó realizar más investigaciones para comprender las vías que conducen a conductas hiperactivas e impulsivas y generar una base de evidencia para estrategias de intervención (farmacológicas y no farmacológicas) para estas manifestaciones en el CET (OI6).

Clúster escolar

Las recomendaciones del grupo escolar se muestran en la Tabla 9. Las dificultades escolares son muy comunes en el CET, independientemente de las capacidades intelectuales de las personas con CET, con tasas de alrededor del 60% [15]. A menudo existen marcadores tempranos de riesgo de dificultades escolares posteriores, como el inicio retrasado del desarrollo del lenguaje, dificultades en la comunicación social u otros hitos del desarrollo [49 , 50 , 51]. Por lo tanto, es probable que la mayoría de los niños en edad escolar con CET se beneficien de apoyo adicional y/o de un enfoque personalizado en su educación.

Tabla 9 Recomendaciones del grupo Scholastic

De: [Recomendaciones de consenso internacional para la identificación y tratamiento de los trastornos neuropsiquiátricos asociados al complejo de esclerosis tuberosa \(TAND\)](#)

S1. Las dificultades escolares son comunes en TSC y deben recibir una evaluación temprana y continua, seguida de las medidas adecuadas. Las tasas de dificultades en habilidades escolares (p. ej., lectura, escritura, ortografía, matemáticas) son muy altas en TSC (~ 60%) y pueden persistir hasta la edad adulta. Por esta razón, todos los niños con CET deben someterse a exámenes tempranos y continuos para identificar dificultades, brechas e inquietudes sobre las habilidades escolares, seguidos de evaluaciones formales según sea necesario.
S2. Los retrasos en el desarrollo del lenguaje, el conteo, las habilidades sociales y de comunicación y otros hitos del desarrollo pueden ser marcadores de dificultades escolares posteriores. Los cuidadores, proveedores de atención médica y equipos educativos deben monitorear signos de dificultades en el desarrollo del lenguaje, habilidades de conteo y matemáticas, habilidades sociales y de comunicación, y otros hitos que puedan indicar un potencial de dificultades escolares posteriores.

S3. Todos los niños con TSC deben ser considerados para un plan educativo individual (IEP/IEDP) para apoyar su aprendizaje. Dadas las altas tasas de dificultades escolares, todos los niños con CET deben ser considerados para un plan educativo individual apropiado (denominado "IEP" o "IEDP" en muchos países) o su equivalente. Un IEP/IEDP es un documento legal elaborado por una autoridad educativa con la familia y describe los requisitos para apoyar a los estudiantes que necesitan adaptaciones, modificaciones del plan de estudios o programas educativos alternativos.

S4. Los niños en edad escolar con CET deben recibir apoyo en el entorno educativo más apropiado para satisfacer sus necesidades. Los cuidadores y educadores deben abogar por el entorno educativo más apropiado que sea beneficioso para el niño con CET. Dada la amplia gama de perfiles TAND en TSC, un entorno educativo apropiado podría variar desde una escuela ordinaria hasta un entorno totalmente inclusivo o una escuela o aula "especial". Las opciones y programas varían significativamente en diferentes países, y las familias deben buscar el entorno más apropiado para satisfacer las necesidades de sus hijos en colaboración con las autoridades educativas pertinentes.

S5. En todos los entornos educativos, los educadores deben utilizar estrategias de enseñanza de alta calidad, Respuesta a la Intervención (RTI), enseñanza individualizada y adaptaciones apropiadas para garantizar el éxito de los estudiantes en las habilidades escolares (p. ej., lectura, escritura, ortografía y matemáticas) y en todas las demás. aspectos de la educación. Las necesidades educativas de los niños con CET son muy heterogéneas y los niños con CET a menudo presentan una variedad de fortalezas y debilidades educativas que requieren apoyo educativo de alta calidad. Por esta razón, los educadores deben implementar un programa altamente personalizado de enseñanza, adaptaciones, modificaciones y alternativas utilizando estrategias de enseñanza de alta calidad y enfoques de respuesta a la intervención (RTI).

T6. Los educadores deben monitorear el perfil TAND general de cada niño con TSC y considerar cómo puede afectar la capacidad del niño para acceder a la educación. Los educadores deben conocer el perfil TAND de cada estudiante y cómo puede afectar su educación. Esto puede incluir dificultades en muchos grupos de TAND y puede estar asociado con diagnósticos psiquiátricos específicos (p. ej., TDAH, autismo, trastornos del estado de ánimo y de ansiedad). En particular, los educadores deben monitorear los déficits neuropsicológicos (particularmente en las habilidades ejecutivas y de atención) y brindar apoyo adecuado, como horarios, esquemas, organizadores y asistencia para planificar y dividir las tareas en partes. También puede ser necesario apoyo social, por ejemplo, apoyo en términos de establecer y mantener relaciones saludables. Los maestros, maestros de educación especial u otras personas dentro de la escuela deben monitorear las dificultades sociales y brindar apoyo y enseñanza para apoyar el desarrollo de las habilidades sociales de los estudiantes. Esta visión amplia del perfil TAND de un niño debe conducir a la incorporación de estrategias, adaptaciones y objetivos educativos apropiados para apoyar a cada niño con TSC.

S7. Plan de transiciones educativas. En todas las trayectorias educativas, las transiciones a través de cada etapa de la escolarización y más allá de la educación secundaria deben considerarse y planificarse desde una etapa temprana. Los educadores y médicos deben sugerir recursos y proporcionar información para apoyar estas importantes transiciones.

Por estas razones, el panel de consenso recomendó una detección temprana y continua de las dificultades de los grupos escolares seguida de una acción adecuada cuando se identifiquen inquietudes (S1). El panel destacó que los retrasos en los primeros hitos del desarrollo pueden ser marcadores de futuras dificultades escolares (S2). Todos los niños con TSC deben ser considerados para un plan educativo individual (IEP/IEDP) para respaldar su perfil individual de necesidades de aprendizaje (S3). No existe una “talla única” en la provisión de educación para niños con CET y, por lo tanto, el objetivo debe ser hacer coincidir las necesidades integrales de cada niño con el entorno educativo más apropiado (S4). Reconociendo que los entornos y apoyos educativos pueden variar significativamente en todo el mundo, el panel recomendó que en todos los entornos educativos se utilicen estrategias de enseñanza de alta calidad, enfoques de respuesta a la intervención (RTI) y adaptaciones apropiadas (por ejemplo, material de lectura diferenciado, asientos cerca al educador, se le debe proporcionar tiempo extra, espacios tranquilos, tareas fragmentadas) [52 , 53] (S5). Los educadores deben monitorear el perfil TAND general de cada niño con CET y considerar cómo puede afectar la capacidad del niño para acceder a la educación (S6). También se recomendó la planificación de las transiciones educativas a lo largo de cada etapa de la escolarización y más allá de la educación secundaria (S7).

Clúster psicosocial envolvente

Las recomendaciones integrales del grupo psicosocial se muestran en la Tabla 10 . La salud psicosocial y el bienestar de las personas y familias que viven con CET es un área prioritaria; sin embargo, se han realizado muy pocas investigaciones en este ámbito y, por lo general, se hace muy poco para evaluar y apoyar las necesidades psicosociales de las familias [54, 55 , 56] . , 57 , 58] .

Tabla 10 Recomendaciones integrales de grupos psicosociales

De: [Recomendaciones de consenso internacional para la identificación y tratamiento de los trastornos neuropsiquiátricos asociados al complejo de esclerosis tuberosa \(TAND\)](#)

PS1. Monitorear la salud psicosocial y el bienestar de todas las personas con CET. El CET se asocia con un impacto muy significativo en el bienestar de las personas. Por lo tanto, se debe monitorear sistemáticamente la salud psicosocial y el bienestar de niños, adolescentes y adultos con CET, especialmente en aquellos que se ven más gravemente afectados por las manifestaciones de CET. Esto debe incluir consideraciones de autoestima, estrés familiar, dificultades en las relaciones (por ejemplo, con hermanos o padres), así como la capacidad de conectarse con otros en la comunidad o progresar en su escuela, trabajo o carrera. La evaluación psicosocial puede incluir observación directa, instrumentos estandarizados e informes de familiares u otros cuidadores.

PS2. Monitorear el funcionamiento psicosocial de todos los miembros de la familia que viven con CET. Los cuidadores y familiares de personas con CET también experimentan una carga significativa para su salud y bienestar. Por ejemplo, tienen más probabilidades de tener problemas de salud mental (p. ej., trastorno depresivo o dificultades para afrontar la situación) que la población general. Por esta razón, la salud y el bienestar de las familias que viven con CET también deben ser monitoreados de manera sistemática e integral. Esto debe incluir consideraciones de autoestima, estrés familiar, dificultades en las relaciones (p. ej., entre hermanos, entre padres e hijos o entre padres). Además, niveles muy altos de estrés pueden generar dificultades para que las familias se conecten con otras personas en su comunidad y pueden impedir la capacidad de los cuidadores para progresar en su propia educación, trabajo o carrera.

PS3. Brindar atención integrada y bien coordinada a las familias que viven con CET. Buscar una atención integrada con servicios bien coordinados podría dar como resultado una mejor calidad de la atención y los resultados, una reducción de los costos de atención médica y un mayor bienestar familiar. Este tipo de atención se puede encontrar en las redes de expertos de TSC, en los centros de TSC o en las clínicas de TSC. En contextos donde los servicios o sistemas expertos de CET no están disponibles, el nombramiento de una persona para que actúe como "coordinador clínico/de atención" (para mantener una visión general de la trayectoria y las necesidades de una persona con CET y su familia y que pueda ayudar a coordinar todos los aspectos de la atención) es muy recomendable y puede tener efectos beneficiosos sobre la salud y reducir los gastos sanitarios.

PS4. La atención integral centrada en la familia debe incluir intervenciones psicosociales y apoyo práctico. Cuando las personas con CET y/o sus familiares tengan necesidades psicosociales, se debe proporcionar apoyo práctico e intervenciones psicosociales (p. ej., terapias psicológicas). Por ejemplo, cuando se observan altos niveles de estrés en la familia, los proveedores de servicios deben evaluar las necesidades psicológicas y sociales de las familias y ayudarlas con apoyos específicos que podrían ayudar a reducir los factores estresantes (por ejemplo, provisión de cuidados, relevo o apoyo a las relaciones). y herramientas para aumentar la resiliencia psicológica (por ejemplo, a través del apoyo psicológico)

PS5. Centrarse y medir la calidad de vida de las personas con CET y sus familias. Un enfoque multidisciplinario y bien coordinado para el tratamiento del CET puede mejorar la calidad de vida de las personas y los cuidadores que viven con CET. Por lo tanto, la calidad de vida individual y familiar debe monitorearse de manera informal y utilizando herramientas estandarizadas. Los niveles más altos de calidad de vida se asocian con mayores intereses sociales y participación activa, menos sentimientos y preocupaciones negativos y menos restricciones en las actividades físicas.

PS6. Brindar apoyo dedicado a personas y cuidadores para optimizar su empleo y vida profesional. Es probable que el empleo y la vida profesional de las personas con CET y sus cuidadores se vean afectados por el CET, como lo demuestra la reducción de la productividad laboral, el aumento del ausentismo y los mayores niveles de deterioro en sus actividades de la vida diaria. Se debe apoyar a los jóvenes con CET con acceso a instalaciones que brinden orientación para el estudio. Los adultos con CET deben tener acceso a asesoramiento profesional, asistencia para buscar trabajo y asesoramiento en el trabajo. Para los cuidadores, esto puede incluir discusiones sobre la opción de reducir las horas de trabajo o la carga de trabajo, o encontrar apoyo financiero alternativo que permita a los cuidadores brindar una

asistencia óptima a su familia mientras mantienen un equilibrio óptimo entre el trabajo y la vida personal.

PS7. Cuidar a los cuidadores. Dado el impacto de TAND en las personas y los cuidadores, y dado el papel fundamental de los cuidadores y las familias como socios expertos en el recorrido vital de las personas con CET, apoyar y empoderar a los cuidadores y garantizar su bienestar es primordial. Las personas con CET solo pueden lograr resultados óptimos si también velamos por el bienestar de quienes los cuidan. El seguimiento cuidadoso de la calidad de vida de los cuidadores (incluido el uso de mediciones estandarizadas) y el tiempo dedicado durante las consultas clínicas para discutir el bienestar de la familia y los cuidadores pueden tener efectos positivos significativos en la calidad de vida familiar.

Por esta razón, el panel de consenso recomendó monitorear la salud psicosocial y el bienestar de todos los individuos con CET (PS1) y de todos sus familiares (PS2), mediante detección (p. ej., con la Lista de verificación TAND-SQ), observación, informes familiares. u otros instrumentos estandarizados. En función de sus necesidades psicosociales, las familias deben recibir atención integrada y bien coordinada (PS3). Esto debería incluir apoyo práctico así como intervenciones psicosociales (por ejemplo, terapias psicológicas) según sea necesario (PS4). El enfoque general debe centrarse en la “calidad de vida familiar” ayudando a las personas y a las familias a identificar sus objetivos en relación, por ejemplo, con actividades sociales y participación activa (PS5). El CET a menudo tiene un impacto importante en el empleo y la vida profesional de las personas con CET y sus familias. Por lo tanto, este también debería ser un enfoque específico del apoyo psicosocial brindado (PS6). El panel de consenso reconoció que las familias y los cuidadores son fundamentales para el bienestar de las personas con CET y de toda la familia. Por lo tanto, es de fundamental importancia “cuidar a los cuidadores” monitoreando el bienestar de los cuidadores, dedicando tiempo en las consultas al bienestar de la familia y de los cuidadores, y generando evidencia de enfoques intervencionistas que podrían fortalecer el bienestar de los cuidadores (PS7).

Discusión

En este estudio, nos propusimos generar recomendaciones de consenso basadas en evidencia para la identificación y el tratamiento de los trastornos neuropsiquiátricos asociados al CET (TAND). Utilizamos un proceso altamente sistemático para la evaluación de la evidencia y la creación de consenso. El proceso condujo a un conjunto de diez principios básicos, siete conjuntos de recomendaciones clínicas basadas en grupos y recomendaciones para un grupo psicosocial “integral”. Al reconocer que las personas y las familias con CET viven en contextos globales y sistemas de atención sanitaria, educativa y social muy diversos, priorizamos las recomendaciones conceptuales (“panorama general”) sobre las muy detalladas.

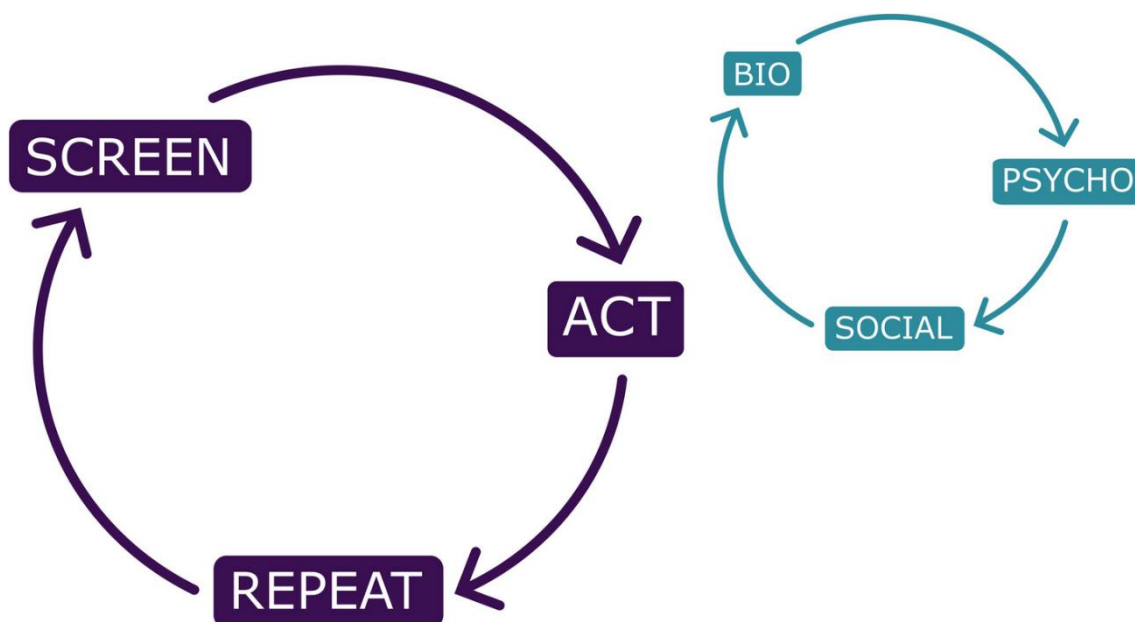
Como se describe en la introducción, las recomendaciones de práctica clínica para TAND a lo largo de los años han pasado de la evaluación y el tratamiento cuando se observaba preocupación clínica (1999), a la evaluación integral en momentos

clave del desarrollo (2005), a la detección anual (2013) y a la evaluación temprana. identificación y tratamiento y apoyo psicosocial a las familias (2021). La contribución novedosa de las recomendaciones de consenso presentadas aquí fue el enfoque en los grupos TAND con la revisión de evidencia basada en grupos y la creación de consenso. La búsqueda de grupos TAND naturales comenzó en respuesta a la "abrumadora singularidad" de los perfiles TAND de individuos descritos por familias y médicos de TSC que les hicieron experimentar una "parálisis del tratamiento" [11]. Las metodologías basadas en datos que utilizan datos de la lista de verificación TAND-L mostraron que se podían identificar 7 grupos naturales de TAND [19, 20, 21]. Es importante observar que, si bien estos grupos tenían buena consistencia interna y, por lo tanto, eran coherentes entre sí, existe claramente una superposición y coocurrencia significativa entre los grupos. Por ejemplo, el grupo similar al autismo muy a menudo coexiste con características de otros grupos. Esta observación se resume en el principio básico n.º 5, que nos recuerda que los conglomerados se agrupan. Aunque la realidad clínica es, por lo tanto, la coexistencia de manifestaciones grupales, el valor de la identificación y el tratamiento basados en grupos radica en el hecho de que la presentación TAND potencialmente muy compleja de un individuo se puede dividir en partes más manejables para las cuales se pueden elegir opciones de diagnóstico y tratamiento. puede existir.

Estas recomendaciones clínicas de consenso representan el primer enfoque sistemático para la identificación y el tratamiento de TAND. Tomando en conjunto todas las recomendaciones presentadas, la recomendación general se muestra en la Fig. 3 y se puede resumir en tres palabras: examinar, actuar, repetir. Se alienta a los cuidadores y sus equipos de apoyo en salud, atención social y educación a "detección" de TAND al menos una vez al año utilizando herramientas de detección como las listas de verificación TAND-L o TAND-SQ [5, 59]. La evaluación en este contexto se refiere a una verificación sistemática de primera línea para identificar cualquier preocupación existente o emergente en el individuo con CET y/o su sistema de cuidadores. La detección puede ser realizada por cualquier persona con experiencia clínica adecuada o por los propios cuidadores, pero idealmente debería realizarse con la participación de una clínica de TSC u otro equipo clínico relevante que pueda apoyar a la familia.

Fig. 3

De: [Recomendaciones de consenso internacional para la identificación y tratamiento de los trastornos neuropsiquiátricos asociados al complejo de esclerosis tuberosa \(TAND\)](#)



Recomendación general para la identificación y el tratamiento de TAND

Cuando la evaluación identifica alguna preocupación, esto debe ir seguido de acción (refiriéndose a “actuar” en la Fig. 3). La acción debe incluir evaluaciones más detalladas (por ejemplo, del desarrollo, para trastornos específicos, del perfil y las necesidades educativas, del perfil y las necesidades psicológicas, y de las necesidades sociales) para informar la intervención o el plan de tratamiento más apropiado. La acción debe ser amplia y debe incluir un enfoque biopsicosocial, donde se consideren e integren todos los contribuyentes biológicos, psicológicos y sociales relevantes (y sus tratamientos).

Una vez que se han tomado las medidas adecuadas, es importante “repetir” el proceso al menos una vez al año para garantizar que las preocupaciones nuevas y emergentes se identifiquen y se actúe lo antes posible.

Tras la generación de estas recomendaciones clínicas, la siguiente tarea importante será la colaboración con la comunidad internacional de TSC para garantizar la traducción e implementación adecuadas de estas nuevas recomendaciones en todo el mundo. La difusión e implementación específicas deberán involucrar a grupos familiares interesados (como Tuberous Sclerosis International y su sólida red de organizaciones nacionales de TSC), así como a socios profesionales en entornos de salud, atención social y educación. Una de las estrategias del siguiente paso identificadas como objetivo específico en el proyecto TANDem es utilizar las recomendaciones de consenso como base para la creación de un 'conjunto de herramientas TAND' con información y consejos sobre "qué buscar" (por ejemplo, evaluaciones adicionales o asesoramiento profesional). apoyo) y “qué hacer” (por ejemplo, estrategias de autoayuda) que se integrarán en una “aplicación de kit de herramientas TAND” (consulte [9] para obtener más detalles).

Durante la revisión final de estas recomendaciones por parte del consorcio TAND, reflexionamos sobre dos elementos adicionales, no reflejados en los principios básicos ni en las recomendaciones del grupo. El primero fue el reconocimiento de que los niños y adultos con CET, particularmente aquellos con discapacidad intelectual concurrente, son un grupo vulnerable con mayor riesgo de abuso y negligencia y que todos los profesionales que apoyan a las familias con CET deben estar atentos para identificar posibles marcadores de preocupación [[60](#) , [61](#) , [62](#)]. Además de su vulnerabilidad al abuso y la negligencia, a las personas con CET también se les debe permitir de todas las formas posibles expresar sus necesidades y preferencias y participar en todas las decisiones relacionadas con su salud y atención.

La segunda reflexión fue que las personas con CET no deberían ser definidas simplemente por sus desafíos, dificultades y discapacidades. En cambio, cada persona con CET tiene sus propias habilidades, talentos y personalidad que pueden brindar gran placer, enriquecimiento y significado a la vida de quienes la rodean. En la lista de verificación TAND-SQ recientemente desarrollada [[59](#)], agregamos una pregunta específica sobre "fortalezas" en respuesta a los comentarios dentro del consorcio TAND y la comunidad TSC, muy de acuerdo con la necesidad de equilibrar "dificultades" y "fortalezas". " Por lo tanto, estas recomendaciones clínicas presentadas aquí deben verse como un intento de brindar orientación a las personas y familias que están luchando con aspectos particulares de su perfil TAND, no para "cambiar" o "curar" al individuo, sino para mejorar su calidad de vida y participación activa en la sociedad.

Conclusiones

Aquí presentamos el primer conjunto de recomendaciones de consenso basadas en evidencia para la identificación y el tratamiento de los trastornos neuropsiquiátricos asociados al CET (TAND). Los próximos pasos deben incluir la participación de la comunidad más amplia de TSC para garantizar la difusión e implementación específicas de estas recomendaciones. Reconocemos que los servicios y el acceso a las intervenciones son muy variables en todo el mundo y que es posible que muchas familias no puedan acceder de inmediato a algunas de las recomendaciones basadas en evidencia que se hacen aquí. Sin embargo, estas recomendaciones de consenso también se presentan, en parte, como un conjunto de próximos pasos a los que se aspira. Por lo tanto, las familias y sus equipos clínicos deben utilizar estas recomendaciones para pensar en lo que está disponible en sus comunidades locales y considerar de manera colaborativa cómo obtener acceso al apoyo de acuerdo con las recomendaciones aquí formuladas. Esperamos que estas recomendaciones de consenso internacional capaciten a las familias y a los profesionales que los apoyan con un marco sistemático que reduzca la “brecha de evaluación y tratamiento” en TAND en todo el mundo.

Disponibilidad de datos y materiales.

Todos los datos generados y analizados para este artículo se incluyen en esta publicación y sus archivos de información complementarios.

Referencias

1. Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, Bissler J, Darling TN, de Vries PJ, et al. Criterios diagnósticos internacionales actualizados del complejo de esclerosis tuberosa y recomendaciones de vigilancia y manejo. *Pediatría Neurol.* 2021;123:50–66.

[Artículo PubMed](#) [Google Académico](#)

2. Henske EP, Józwiak S, Kingswood JC, Sampson JR, Thiele EA. Complejo de esclerosis tuberosa. *Nat Rev Dis Prim.* 2016;2:16035.

[Artículo PubMed](#) [Google Académico](#)

3. Curatolo P, Moavero R, de Vries PJ. Aspectos neurológicos y neuropsiquiátricos del complejo de esclerosis tuberosa. *Lanceta Neurol.* 2015;14(7):733–45.

[Artículo PubMed](#) [Google Académico](#)

4. de Vries PJ, Belousova E, Benedik MP, Carter T, Cottin V, Curatolo P, et al. Trastornos neuropsiquiátricos asociados a TSC (TAND): hallazgos del estudio de historia natural TOSCA. *Orphanet J enfermedades raras.* 2018;13:157.

[Artículo PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Académico](#)

5. de Vries PJ, Whittemore VH, Leclezio L, Byars AW, Dunn D, Ess KC, et al. Trastornos neuropsiquiátricos asociados a la esclerosis tuberosa (TAND) y la lista de verificación TAND. *Pediatría Neurol.* 2015;52(1):25–35.

[Artículo PubMed](#) [Google Académico](#)

6. Roach ES, Gomez M, Northrup H. Conferencia de consenso sobre el complejo de esclerosis tuberosa: criterios de diagnóstico clínico revisados. *J Niño Neurol.* 1998;13(12):624–8.

[Artículo CAS](#) [PubMed](#) [Google Académico](#)

7. Roach ES, Dimario FJ, Kandt RS, Northrup H. Conferencia de consenso sobre esclerosis tuberosa: recomendaciones para la evaluación diagnóstica. *J Niño Neurol.* 1999;14(6):401–7.

[Artículo CAS](#) [PubMed](#) [Google Académico](#)

8. de Vries P, Humphrey A, McCartney D, Prather P, Bolton P, Hunt A, et al. Consenso de guías clínicas para la evaluación de problemas cognitivos y conductuales en la Esclerosis Tuberosa. *Psiquiatría Infantil y Adolescente Europea.* 2005;14(4):183–90.
-

[Artículo PubMed](#) [Google Académico](#)

9. Heunis T, Bissell S, Byars AW, Capal JK, Chambers N, Cukier S, et al. Empoderar a las familias a través de la tecnología: un proyecto de salud móvil para reducir la brecha de identificación y tratamiento de TAND (TANDem). *Frente Psiquiatría*. 2022;13:834628.

[Artículo PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Académico](#)

10. Kingswood JC, Bruzzi P, Curatolo P, de Vries PJ, Fladrowski C, Hertzberg C, et al. TOSCA: primer registro internacional que aborda las lagunas de conocimiento en la historia natural y el tratamiento del complejo de esclerosis tuberosa. *Orphanet J enfermedades raras*. 2014;9:182.

[Artículo PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Académico](#)

11. Leclezio L, de Vries PJ. Hacia una mejor comprensión de los trastornos neuropsiquiátricos asociados al CET (TAND). *Autismo avanzado*. 2016;2(2):76–83.

[Artículo Google Académico](#)

12. Krueger DA, Northrup H, Roberds S, Smith K, Sampson J, Korf B, et al. Vigilancia y tratamiento del complejo de esclerosis tuberosa: recomendaciones de la conferencia de consenso internacional sobre el complejo de esclerosis tuberosa de 2012. *Pediatría Neurol*. 2013;49(4):255–65.

[Artículo PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Académico](#)

13. Leclezio L, Jansen A, Whittemore VH, de Vries PJ. Validación piloto de la lista de verificación de trastornos neuropsiquiátricos asociados a la esclerosis tuberosa (TAND). *Pediatría Neurol*. 2015;52(1):16–24.

[Artículo PubMed](#) [Google Académico](#)

14. de Vries PJ, Belousova E, Benedik MP, Carter T, Cottin V, Curatolo P, et al. Trastornos neuropsiquiátricos asociados al complejo de esclerosis tuberosa (TAND): nuevos hallazgos sobre la edad, el sexo y el genotipo en relación con el fenotipo intelectual. *Neurol frontal*. 2020;11:603.

[PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Académico](#)

15. Kingswood JC, D'Augères GB, Belousova E, Ferreira JC, Carter T, Castellana R, et al. Registro de esclerosis tuberosa para aumentar la concienciación sobre la enfermedad (TOSCA): datos de referencia de 2093 pacientes. *Orphanet J enfermedades raras*. 2017;12:2.

[Artículo PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Académico](#)

16. Capal JK, Williams ME, Pearson DA, Kissinger R, Horn PS, Murray D, et al. Perfil del trastorno del espectro autista en el complejo de esclerosis tuberosa: resultados de un estudio longitudinal, prospectivo y multisitio. *Ana Neurol*. 2021;90(6):874–86.
-

[Artículo PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Académico](#)

-
17. Schoenberger A, Capal JK, Ondracek A, Horn PS, Murray D, Byars AW, et al. Predictores del lenguaje del trastorno del espectro autista en niños pequeños con complejo de esclerosis tuberosa. Comportamiento de la epilepsia. 2020;103:106844.
-

[Artículo PubMed](#) [Google Académico](#)

-
18. Alperin S, Krueger DA, Franz DN, Agricola KD, Stires G, Horn PS, et al. Tasas de síntomas y agrupamiento de perfiles en los trastornos neuropsiquiátricos asociados al complejo de esclerosis tuberosa (TAND). Trastorno de J Neurodev. 2021;13:60.
-

[Artículo PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Académico](#)

-
19. de Vries PJ, Belousova E, Benedik MP, Carter T, Cottin V, Curatolo P, et al. Grupos naturales de trastornos neuropsiquiátricos (TAND) asociados al complejo de esclerosis tuberosa (CET): nuevos hallazgos del proyecto de investigación TOSCA TAND. Trastorno de J Neurodev. 2020;12:24.
-

[Artículo PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Académico](#)

-
20. de Vries PJ, Leclezio L, Gardner-Lubbe S, Krueger D, Sahin M, Sparagana S, et al. El análisis de datos multivariado identifica grupos naturales de trastornos neuropsiquiátricos asociados al complejo de esclerosis tuberosa (TAND). Orphanet J enfermedades raras. 2021;16:447.
-

[Artículo PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Académico](#)

-
21. Leclezio L, Gardner-Lubbe S, de Vries PJ. ¿Es factible identificar grupos naturales de trastornos neuropsiquiátricos asociados al CET (TAND)? Pediatría Neurol. 2018;81:38–44.
-

[Artículo PubMed](#) [Google Académico](#)

-
22. Krueger DA, Sadhwani A, Byars AW, de Vries PJ, Franz DN, Whittemore VH, et al. Everolimus para el tratamiento de los trastornos neuropsiquiátricos asociados al complejo de esclerosis tuberosa. Ann Clin Transl Neurol. 2017;4(12):877–87.
-

[Artículo CAS](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Académico](#)

-
23. Overwater IE, Rietman AB, Mous SE, Bindels-De Heus K, Rizopoulos D, Ten Hoopen LW, et al. Un ensayo controlado aleatorio con everolimus para el coeficiente intelectual y el autismo en el complejo de esclerosis tuberosa. Neurología. 2019;93(2):E200–9.
-

[Artículo PubMed](#) [Google Académico](#)

-
24. Randell E, McNamara R, Mark Davies D, Owen-Jones E, Kirby N, Angel L, et al. El uso de everolimus en el tratamiento de problemas neurocognitivos en la

esclerosis tuberosa (TRON): protocolo de estudio para un ensayo controlado aleatorio. Ensayos. 2016;17:398.

[Artículo PubMed PubMed Central Google Académico](#)

-
25. Djulbegovic B, Guyatt G. Evidencia versus consenso en guías de práctica clínica. JAMA. 2019;322(8):725–6.

[Artículo PubMed PubMed Central Google Académico](#)

-
26. Gattrell WT, Pali Hungin A, Price A, Winchester CC, Tovey D, Hughes EL, et al. Guía ACCORD para informar métodos basados en el consenso en la investigación biomédica y la práctica clínica: un protocolo de estudio. Res Integr Peer Rev. 2022;7:3.

[Artículo PubMed PubMed Central Google Académico](#)

-
27. Vanclooster S, Bissell S, van Eeghen AM, Chambers N, De Waele L, Byars AW, et al. El panorama de la investigación de los trastornos neuropsiquiátricos asociados al complejo de esclerosis tuberosa (TAND): una revisión exhaustiva del alcance. Trastorno de J Neurodev. 2022;14:13.

[Artículo PubMed PubMed Central Google Académico](#)

-
28. Asociación Estadounidense de Psiquiatría. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales: DSM-5. Arlington, VA, Washington, DC; 2013.
29. de Vries PJ, Wilde L, de Vries MC, Moavero R, Pearson DA, Curatolo P. Una actualización clínica sobre los trastornos neuropsiquiátricos asociados al complejo de esclerosis tuberosa (TAND). Am J Med Genet Parte C Semin Med Genet. 2018;178(3):309–20.

[Artículo PubMed Google Académico](#)

-
30. van Eeghen AM, Pulsifer MB, Merker VL, Neumeyer AM, van Eeghen EE, Thibert RL, et al. Comprender las relaciones entre el autismo, la inteligencia y la epilepsia: un enfoque que abarca todos los trastornos. Dev Med Neurol Infantil. 2013;55(2):146–53.

[Artículo PubMed Google Académico](#)

-
31. Organización Mundial de la Salud. Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas de salud relacionados. 11^a edición. <https://icd.who.int/> ; 2019.
32. Schreibman L, Dawson G, Stahmer AC, Landa R, Rogers SJ, McGee GG, et al. Intervenciones conductuales de desarrollo naturalista: tratamientos validados empíricamente para el trastorno del espectro autista. J Trastorno del desarrollo del autismo. 2015;45:2411–28.

[Artículo PubMed PubMed Central Google Académico](#)

-
33. Lord C, Charman T, Havdahl A, Carbone P, Anagnostou E, Boyd B, et al. La Comisión Lancet sobre el futuro de la atención y la investigación clínica en el autismo. Lanceta. 2022;399(10321):271–334.
-

[Artículo PubMed](#) [Google Académico](#)

34. Eden K, de Vries P, Moss J, Richards C, Oliver C. Autolesión y agresión en el complejo de esclerosis tuberosa: comparación de síndromes cruzados y marcadores de riesgo asociados. *Trastorno de J Neurodev*. 2014;6(1):10.

[Artículo PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Académico](#)

35. Wilde L, Eden K, de Vries P, Moss J, Welham A, Oliver C. Autolesiones y agresión en adultos con complejo de esclerosis tuberosa: frecuencia, características de la persona asociada e implicaciones para la evaluación. *Res Dev Desactivar*. 2017;64:119–30.

[Artículo PubMed](#) [Google Académico](#)

36. Wilde L, Wade K, Eden K, Moss J, de Vries PJ, Oliver C. Persistencia de autolesiones, agresión y destrucción de propiedad en niños y adultos con complejo de esclerosis tuberosa. *J Intellecto Discapacidad Res*. 2018;62(12):1058–71.

[Artículo CAS](#) [PubMed](#) [Google Académico](#)

37. Boronat S, Van Eeghen AM, Shinnick JE, Newberry P, Thiele EA. Trastornos relacionados con factores estresantes en la esclerosis tuberosa. *Ann Clin Psiquiatría*. 2013;25(4):243–9.

[PubMed](#) [Google Académico](#)

38. Prior D, Win S, Hassiotis A, Hall I, Martiello MA, Ali AK. Intervenciones conductuales y cognitivo-conductuales para el comportamiento agresivo dirigido hacia el exterior en personas con discapacidad intelectual. *Sistema de base de datos Cochrane Rev*. 2023;2(2):CD003406.

[PubMed](#) [Google Académico](#)

39. Merlo G, Chiazese G, Taibi D, Chifari A. Desarrollo y validación de una ontología de evaluación funcional del comportamiento para respaldar las intervenciones de salud conductual. *JMIR Med Informática*. 2018;6(2):e37.

[Artículo Google Académico](#)

40. van Berkel A, Ijff DM, Verkuyl JM. Beneficios cognitivos de la dieta cetogénica en pacientes con epilepsia: una descripción sistemática. *Comportamiento de la epilepsia*. 2018;87:69–77.

[Artículo PubMed](#) [Google Académico](#)

41. Van Eeghen AM, Numis AI, Staley BA, Therrien SE, Thibert RL, Thiele EA. Caracterización de los trastornos del sueño en adultos con complejo de esclerosis tuberosa: estudio y revisión basados en cuestionarios. *Comportamiento de la epilepsia*. 2011;20:68–74.

[Artículo PubMed](#) [Google Académico](#)

42. van Eeghen AM, Chu-Shore CJ, Pulsifer MB, Camposano SE, Thiele EA. Desarrollo cognitivo y adaptativo de pacientes con complejo de esclerosis tuberosa: una investigación longitudinal retrospectiva. *Comportamiento de la epilepsia*. 2012;23(1):10–5.

[Artículo PubMed](#) [Google Académico](#)

43. de Vries PJ, Gardiner J, Bolton PF. Déficit de atención neuropsicológica en el complejo de esclerosis tuberosa (CET). *Am J Med Genet Parte A*. 2009;149A(3):387–95.

[Artículo PubMed](#) [Google Académico](#)

44. Tierney KM, McCartney DL, Serfontein JR, de Vries PJ. Habilidades de atención neuropsicológica y conductas relacionadas en adultos con complejo de esclerosis tuberosa. *Comportamiento Genet*. 2011;41:437–44.

[Artículo PubMed](#) [Google Académico](#)

45. Wolraich ML, Hagan JF, Allan C, Chan E, Davison D, Earls M, et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico, evaluación y tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad en niños y adolescentes. *pediatría*. 2019;144(4):e20192528.

[Artículo PubMed](#) [Google Académico](#)

46. Eaton C, Yong K, Walter V, Mbizvo G, Rhodes S, Chin R. Terapia con medicamentos estimulantes y no estimulantes para personas con trastorno por déficit de atención con hiperactividad y epilepsia. *Sistema de base de datos Cochrane Rev*. 2022;13(7):CD013136.

[Google Académico](#)

47. Sun CK, Tsent PT, Wu CK, Li DJ, Chen TY, Stubbs B, et al. Efectos terapéuticos del metilfenidato para el trastorno por déficit de atención/hiperactividad en niños con funcionamiento intelectual límite o discapacidad intelectual: una revisión sistemática y un metanálisis. *Representante de ciencia ficción* 2019;9:15908.

[Artículo PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Académico](#)

48. Ji N, Findling R. Farmacoterapia para problemas de salud mental en personas con discapacidad intelectual. *Psiquiatría de opinión actual*. 2016;29(2):103–25.

[Artículo PubMed](#) [Google Académico](#)

49. Barnes MA, Clemens NH, Fall AM, Roberts G, Klein A, Starkey P, et al. Predictores cognitivos de dificultades en matemáticas y lectura en niños de preescolar con alto riesgo de sufrir problemas de aprendizaje. *J Educa Psicol*. 2019;112(4):685–700.

[Artículo Google Académico](#)

50. Burgoyne K, Lervag A, Malone S, Hulme C. Las dificultades del habla al ingresar a la escuela son un factor de riesgo importante para dificultades de lectura posteriores. *Early Child Res Q.* 2019;49:40–8.

[Artículo Google Académico](#)

51. Larney R. La relación entre el retraso temprano del lenguaje y las dificultades posteriores en la alfabetización. *Cuidado del desarrollo infantil temprano.* 2002;172(2):183–93.

[Artículo Google Académico](#)

52. Crawford L. El papel de la evaluación en un modelo de respuesta a la intervención. *Anterior Sch Fail.* 2014;58(4):230–6.

[Artículo Google Académico](#)

53. Hoover JJ, Love E. Apoyo a la respuesta a la intervención basada en la escuela: un modelo de profesional. *Enseñar excepto al niño.* 2011;43(3):40–8.

[Artículo Google Académico](#)

54. Jansen AC, Vanclooster S, de Vries PJ, Fladrowski C, Beaure d'Augères G, Carter T, et al. Carga de enfermedad y calidad de vida en el complejo de esclerosis tuberosa: hallazgos del estudio TOSCA. *Neurol frontal.* 2020;11:904.

[Artículo PubMed PubMed Central Google Académico](#)

55. Hallett L, Foster T, Liu Z, Blieden M, Valentim J. Carga de enfermedad y necesidades insatisfechas en el complejo de esclerosis tuberosa con manifestaciones neurológicas: revisión sistemática. *Opinión actual de Res. Med.* 2011;27(8):1571–83.

[Artículo PubMed Google Académico](#)

56. Rentz AM, Skalicky AM, Liu Z, Wheless JW, Dunn DW, Frost MD, et al. Complejo de esclerosis tuberosa: una encuesta sobre el uso de recursos sanitarios y la carga sanitaria. *Pediatría Neurol.* 2015;52:435–41.

[Artículo PubMed Google Académico](#)

57. Amin S, Mallick AA, Lux A, O'Callaghan F. Calidad de vida en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa (CET). *Eur J Pediatr Neurol.* 2019;23:801–7.

[Artículo PubMed Google Académico](#)

58. Graffigna G, Bosio C, Cecchini I. Asistencia a un niño con complejo de esclerosis tuberosa (CET): un análisis profundo cualitativo de la experiencia de los padres y las necesidades de cuidado. *Abierto BMJ.* 2013;3(12):e003707.

[Artículo PubMed PubMed Central Google Académico](#)

59. Heunis T, Chambers N, Vanclooster S, Bissell S, Byars AW, Capal JK, et al. Desarrollo y viabilidad de la lista de verificación de trastornos

neuropsiquiátricos asociados al CET cuantificada y autoinforme (TAND-SQ). *Pediatría Neurol.* 2023;7:101–23.

60. Ambos P, diez Holt L, Mous S, Patist J, Rietman A, Dieleman G, et al. Complejo de esclerosis tuberosa: preocupaciones y necesidades de pacientes y padres desde el período de transición a la edad adulta. Comportamiento de la epilepsia. 2018;83:13–21.

[Artículo PubMed](#) [Google Académico](#)

61. Jones L, Bellis MA, Wood S, Hughes K, McCoy E, Eckley L, et al. Prevalencia y riesgo de violencia contra niños con discapacidad: una revisión sistemática y metanálisis de estudios observacionales. *Lanceta.* 2012;380:899.

[Artículo PubMed](#) [Google Académico](#)

62. Hughes K, Bellis MA, Jones L, Bates G, Eckley L, McCoy E, et al. Prevalencia y riesgo de violencia contra adultos con discapacidad: una revisión sistemática y metanálisis de estudios observacionales. *Lanceta.* 2012;379:1621–50.

[Artículo PubMed](#) [Google Académico](#)

[Descargar referencias](#)

Agradecimientos

Estamos extremadamente agradecidos por el notable apoyo de la Sra. Annemie T'Seyen y la Fundación Rey Balduino, a la comunidad de TSC International (TSCi) por su pasión y compromiso, a nuestros colegas clínicos y de investigación de TSC por apoyarnos, a todos los familias que nos han ayudado de manera directa e indirecta compartiendo sus historias y conocimientos, y a Deborah White por sus mágicas habilidades de diseño gráfico.

Fondos

El trabajo fue financiado por una subvención del Fondo de la Fundación Rey Balduino Dr. y Sra. Charles Tournay-Dubisson para PJdV y ACJ (2019-J1120010-213544) y financiación suplementaria de la Asociación de Esclerosis Tuberosa (Reino Unido) (2019-P03) para PJdV. AJ cuenta con el apoyo de una beca de investigador clínico senior de la Fundación de Investigación de Flandes (FWO 1805321N).

Información del autor

Autores y afiliaciones

1. División de Psiquiatría Infantil y Adolescente, Centro para la Investigación del Autismo en África (CARA), Universidad de Ciudad del Cabo, 46 Sawkins Road, Rondebosch, Ciudad del Cabo, 7700, Sudáfrica
Petrus J. de Vries, Nola Chambers, Shoba Srivastava y Aubrey J. Kumm
2. Grupo de Investigación en Salud Mental y Bienestar, Departamento de Salud Pública, Vrije Universiteit Brussel, Bruselas, Bélgica
Tosca-Marie Heunis, Stephanie Vanclooster y Anna C. Jansen
3. Facultad de Psicología, Universidad de Birmingham, Birmingham, Reino Unido
Stacey Bisell
4. TSC Clinic Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH, EE. UU.
Anna W. Byars y Darcy A. Krueger
5. División de Neurología, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina de la Universidad de Cincinnati, Cincinnati, OH, EE. UU.
Anna W. Byars y Darcy A. Krueger
6. TSC Canadá, Mississauga, ON, Canadá
Jennifer Flinn

7. Departamento de Pediatría, Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Tennessee, Memphis, TN, EE. UU.
Tanjala T. Gipson
8. Hospital Infantil Le Bonheur y Centro Boling para Discapacidades del Desarrollo, Memphis, TN, EE. UU.
Tanjala T. Gipson
9. Emma Children's Hospital, Centro Médico de la Universidad de Ámsterdam, Ámsterdam, Países Bajos
Agnies M. van Eeghen
10. Centro de expertos TAND, 'S Heeren Loo, Hoofddorp, Países Bajos
Agnies M. van Eeghen
11. Psiquiatría Infantil y Adolescente, Centro Médico Universitario de Göttingen, Göttingen, Alemania
Robert Waltereit
12. Departamento de Neurología, Universidad de Carolina del Norte en Chapel Hill, Chapel Hill, Carolina del Norte, EE. UU.
Jamie K. Capal
13. Departamento de Psicopatología y Salud Mental, Hospital Pedro de Elizalde, Buenos Aires, Argentina
Sebastián Cukier
14. Departamento de Neurología, Boston Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, EE. UU.
Peter E. Davis y Mustafa Sahin
15. Alianza TSC, Silver Spring, MD, EE. UU.
Catalina Smith
16. Departamento de Genética Clínica, Hospitales Universitarios de St George, Londres, Reino Unido
J. Chris Kingswood
17. Unidad Renal de Sussex, el Royal Sussex County Hospital, Brighton, Reino Unido
J. Chris Kingswood
18. Be-TSC, Mortsel, Bélgica
Eva Schoeters
19. TSCi, Mortsel, Bélgica
Eva Schoeters
20. Sociedad de Padres de Niños con Trastornos Autistas (SOPAN), Mumbai, India
Shoba Srivastava
21. Sociedad Japonesa del Complejo de Esclerosis Tuberosa, Red Familiar, Tokio, Japón
Megumi Takei
22. MuViSU (Centro de Visualización de Datos Multidimensionales), Departamento de Estadística y Ciencias Actuariales, Universidad de Stellenbosch, Stellenbosch, Sudáfrica
Sugnet Gardner-Lubbe
23. Centro de Neurociencia Traslacional Rosamund Stone Zander, Boston Children's Hospital, Boston, MA, EE. UU.
Mustafa Sahin
24. Departamento de Neurología Pediátrica, Hospitales Universitarios de Lovaina, Lovaina, Bélgica
Liesbeth De Waele
25. Departamento de Desarrollo y Regeneración, KU Leuven, Lovaina, Bélgica
Liesbeth De Waele
26. Departamento de Pediatría, Koningin Mathilde Moeder-en Kindcentrum, Hospital Universitario de Amberes, Amberes, Bélgica
Anna C. Jansen
27. Departamento de Neurociencias Traslacionales, Universidad de Amberes, Amberes, Bélgica

Anna C. Jansen

Contribuciones

PJdV y ACJ conceptualizaron el proyecto TANDem, obtuvieron financiación y reclutaron miembros para el consorcio TAND. PJdV y ACJ fueron codirectores del proyecto, y TH, SV, NC y LDW fueron miembros del Grupo de Acción que gestionó el proyecto general. Los líderes, codirectores y miembros del consorcio contribuyeron a la revisión de la evidencia y a la creación de consenso, como se describe en el manuscrito. Todos los miembros del consorcio participaron en el desarrollo del protocolo, en la revisión de los datos y en todos los pasos de la revisión de la evidencia y el proceso de creación de consenso, como se describe en la sección "[Métodos](#)". PJdV escribió el primer borrador del manuscrito y todos los miembros del consorcio revisaron y contribuyeron a las revisiones del manuscrito, incluso en un retiro presencial del consorcio TAND en noviembre de 2022 en Stellenbosch, Sudáfrica. Todos los autores aprobaron el manuscrito final.

Autor correspondiente

Correspondencia a [Petrus J. de Vries](#).

[Declaraciones de ética](#)

Aprobación ética y consentimiento para participar.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación Humana (HREC) de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Ciudad del Cabo, sede del investigador principal, con el número de protocolo HREC 849/2020.

Consentimiento para publicación

No aplica.

Conflicto de intereses

PJdV fue miembro del comité directivo del estudio de tres ensayos de fase III en TSC patrocinados por Novartis, formó parte del grupo asesor científico del registro internacional de enfermedades TOSCA patrocinado por Novartis y ha brindado consultoría a GW Pharma. Cerebra financia SB para investigar el sueño y el comportamiento en síndromes genéticos raros, incluido el CET. AVE forma parte del consejo asesor científico y recibió una subvención de Jazz Pharmaceuticals. JC recibe subvenciones de los NIH y el Departamento de Defensa para proyectos relacionados con TSC. PD recibe apoyo salarial parcial del NIH por participar en estudios relacionados con TSC, así como de Aucta Pharmaceuticals para un estudio de sirolimus tópico para angiofibromas faciales en TSC y Marinus Pharmaceuticals para un estudio de ganaxolona para la epilepsia relacionada con TSC. CS recibe apoyo salarial de TSC Alliance, una organización sin fines de lucro que informa ingresos de donantes individuales y corporaciones, incluidas Greenwich Biosciences, GW Pharma, Mallinckrodt, Nobelpharma, Novartis, Ovid, UCB y Upsher-Smith. DAK informa subvenciones de los Institutos Nacionales de Salud (NINDS) durante la realización del estudio, así como honorarios personales de Novartis Pharmaceuticals, honorarios personales de Greenwich Bioscience, subvenciones de Marinus Pharmaceuticals, honorarios personales de Nobelpharma America, honorarios personales de REGENXBIO, y subvenciones y apoyo no financiero de TSC Alliance fuera del trabajo presentado. Los informes de maestría otorgan el apoyo de Novartis, Biogen, Astellas, Aeovian, Bridgebio y Aucta y ha formado parte de los consejos asesores científicos de Novartis, Roche, Regenxbio, SpringWorks Therapeutics, Jaguar Therapeutics y Alkermes. ACJ formó parte del grupo asesor científico del registro internacional de enfermedades TOSCA patrocinado por Novartis y ha brindado consultoría a GW Pharma. Los autores restantes no declararon intereses en competencia.

[Información adicional](#)

Nota del editor

Springer Nature se mantiene neutral con respecto a reclamos jurisdiccionales en mapas publicados y afiliaciones institucionales.

Derechos y permisos

Acceso Abierto Este artículo está bajo una Licencia Internacional Creative Commons Attribution 4.0, que permite el uso, compartir, adaptación, distribución y reproducción en cualquier medio o formato, siempre y cuando se dé el crédito apropiado a los autores originales y a la fuente. proporcione un enlace a la licencia Creative Commons e indique si se realizaron cambios. Las imágenes u otro material de terceros en este artículo están incluidos en la licencia Creative Commons del artículo, a menos que se indique lo contrario en una línea de crédito al material. Si el material no está incluido en la licencia Creative Commons del artículo y su uso previsto no está permitido por la normativa legal o excede el uso permitido, deberá obtener permiso directamente del titular de los derechos de autor. Para ver una copia de esta licencia, visite <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/> . La exención de dedicación de dominio público de Creative Commons (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) se aplica a los datos disponibles en este artículo, a menos que se indique lo contrario en una línea de crédito a los datos.

[Reimpresiones y permisos](#)