



Acceso público del HHS

Manuscrito del autor

Am J Med Genet C Semin Med Genet. Manuscrito del autor; disponible en PMC el 1 de septiembre de 2019.

Publicado en su forma final editada como:

Am J Med Genet C Semin Med Genet. Septiembre de 2018; 178(3): 309-320. doi:10.1002/ajmg.c.31637.

Actualización clínica sobre los trastornos neuropsiquiátricos asociados al complejo de esclerosis tuberosa (TAND)

Petrus J. de Vries¹, Lucy Wilde², Magdalena C de Vries¹, Romina Moavero^{3,4}, Deborah A. Pearson⁵ y Paolo Curatolo³

¹ División de Psiquiatría Infantil y Adolescente, Universidad de Ciudad del Cabo, Sudáfrica

² Centro Cerebra para Trastornos del Desarrollo Neurológico, Facultad de Psicología, Universidad de Birmingham, Reino Unido

³ Unidad de Neurología y Psiquiatría Infantil, Departamento de Medicina de Sistemas, Universidad Tor Vergata de Roma, Italia

⁴ Unidad de Neurología Infantil, Departamento de Neurociencia y Neurorrehabilitación, Hospital Infantil Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italia

⁵ Departamento de Psiquiatría y Ciencias del Comportamiento, Facultad de Medicina McGovern, Centro de Salud de la Universidad de Texas, Houston, EE. UU.

Resumen

El complejo de esclerosis tuberosa (CET) se asocia con una amplia gama de dificultades conductuales, psiquiátricas, intelectuales, académicas, neuropsicológicas y psicosociales que a menudo no se diagnostican ni se tratan adecuadamente. A continuación, presentamos una actualización clínica sobre los trastornos neuropsiquiátricos asociados al CET, abreviados como «TAND», con el fin de orientar la detección, el diagnóstico y el tratamiento en la práctica. La revisión está dirigida a genetistas clínicos, asesores genéticos, pediatras y todos los médicos generales que participan en la evaluación y el tratamiento de niños, adolescentes y adultos con TSC y trastornos relacionados. La revisión comienza con un resumen del concepto y los niveles de TAND, antes de presentar información actualizada sobre cada nivel de investigación. La revisión concluye con una sinopsis de la investigación actual y futura sobre TAND.

Palabras clave

CET; TAND; comportamiento; salud mental; trastorno del espectro autista; TDAH; ansiedad; depresión; dificultades escolares; déficits neuropsicológicos.

1. INTRODUCCIÓN

El complejo de esclerosis tuberosa (CET) es un trastorno genético multisistémico asociado a una amplia gama de manifestaciones físicas, que incluyen el cerebro, la piel, los riñones, los ojos y los pulmones (Curatolo, Moavero y de Vries, 2015; Henske et al., 2016). Estas manifestaciones tienen un

expresión relacionada con la edad y, por lo tanto, se manifiestan en diferentes momentos de la vida de una persona con CET (Curatolo, Bombardieri y Jozwiak, 2008). El cerebro, la piel y los riñones son los sistemas orgánicos más comúnmente afectados en el 80-90 % de las personas con CET.

Aparte de las manifestaciones físicas, la mayoría de las personas con CET se ven afectadas por una serie de manifestaciones neuropsiquiátricas, que se observan en aproximadamente el 90 % de los casos (Curatolo, Moavero y de Vries, 2015; de Vries et al., 2015). Estas manifestaciones también tienen una presentación relacionada con la edad, y suelen aparecer diferentes características en diferentes momentos del desarrollo (de Vries et al., 2005; de Vries, 2010a; de Vries et al., 2015). Las características neurológicas y neuropsiquiátricas del CET suponen la mayor carga de la enfermedad (Curatolo, Moavero y de Vries, 2015; Hallett, Foster, Liu, Blieden y Valentim, 2011; Rentz et al., 2015). Si bien se han logrado grandes avances en la identificación y el tratamiento de muchas de las características físicas del CET, como el SEGA, el angiomiolipoma y la epilepsia, las manifestaciones neuropsiquiátricas siguen estando muy infradiagnosticadas e infratratadas (Kingswood et al., 2017).

A continuación, presentamos una actualización clínica sobre los trastornos neuropsiquiátricos asociados al CET, abreviados como «TAND», para orientar la detección, el diagnóstico y el tratamiento en la práctica. La revisión está dirigida a genetistas clínicos, asesores genéticos, pediatras y todos los médicos generales que participan en la evaluación y el tratamiento de niños, adolescentes y adultos con CET y trastornos relacionados. Comenzaremos con un resumen del concepto y los niveles de TAND, antes de presentar información actualizada sobre cada nivel de investigación. Concluiremos con una sinopsis de la investigación actual y futura sobre TAND.

2. EL CONCEPTO Y LOS NIVELES DE TAND

En la Conferencia Internacional de Consenso sobre el CET de 2012, organizada para revisar los criterios diagnósticos (Northrup et al., 2013) y las directrices de vigilancia y tratamiento del CET (Krueger et al., 2013), el Panel de Neuropsiquiatría acuñó el término «TAND» (trastornos neuropsiquiátricos asociados al CET) como término genérico para incluir toda la gama de dificultades neurológicas, conductuales, psiquiátricas y psicosociales que se observan en asociación con el CET (de Vries et al., 2015; Krueger et al., 2013). El panel observó que la complejidad del CET requiere una aportación multiprofesional (por ejemplo, múltiples profesionales de la salud, como psiquiatras, psicólogos, terapeutas ocupacionales y logopedas) y transdisciplinar (por ejemplo, de los sistemas de salud, educación y asistencia social, en los que participan médicos, educadores y trabajadores sociales), así como la colaboración con otras organizaciones estatutarias y no estatutarias. En todas estas profesiones y sectores se ha utilizado un «lenguaje» diferente para referirse a diversos aspectos del desarrollo, la salud mental o las necesidades psicosociales. Con el fin de generar un «lenguaje común» que pueda facilitar la comunicación interprofesional y orientar la investigación futura, el panel definió seis «niveles de investigación» y animó a todos los profesionales que participan en la atención de las personas con CET a utilizar este «lenguaje común». Los niveles de investigación y las breves definiciones de cada uno de ellos se presentan en la tabla 1.

Dado que las manifestaciones del TAND también tienen una expresión relacionada con la edad de manera similar a las características físicas del CET, el Panel de Consenso Internacional recomendó que todas las personas con CET se sometieran a pruebas de detección del TAND al menos una vez al año (Krueger et al.,

2013). El Panel de Neuropsiquiatría definió el «cribado» en el contexto del TAND como un examen general para detectar cualquier dificultad evidente o emergente relacionada con el TAND que pueda requerir un estudio o tratamiento exhaustivo. Con el fin de apoyar el cribado anual, se elaboró la lista de verificación TAND (de Vries et al., 2015) y se validó en una prueba piloto (Leclezio, Jansen, Whittemore y de Vries, 2015). La lista de verificación TAND es una herramienta en papel que sirve de guía para la conversación entre el médico y la familia (o la persona con TSC, siempre que pueda participar directamente). Es adecuada para personas de todas las edades y capacidades, y consiste principalmente en una serie de preguntas de SÍ/NO sobre los niveles de investigación descritos en esta revisión. Para obtener más detalles sobre la lista de verificación TAND, consulte (de Vries et al., 2015), donde se puede descargar gratuitamente una copia de la lista de verificación TAND. En los últimos años, se han realizado varias traducciones de la lista de verificación TAND en colaboración con organizaciones de usuarios/cuidadores de TSC y médicos clave de diferentes países. Las versiones lingüísticas disponibles hasta la fecha incluyen español, alemán, sueco, neerlandés, italiano, polaco y catalán. Los autores pueden proporcionar más detalles sobre las traducciones.

A continuación resumiremos la evidencia actual para cada uno de los niveles de investigación de TAND, incluidas las directrices básicas para una evaluación e intervención más exhaustivas.

3. EL NIVEL CONDUCTUAL

El nivel conductual del TAND consiste en comportamientos que no son en sí mismos trastornos psiquiátricos, pero que pueden causar preocupación a las personas con CET, a sus familias o a los profesionales. Como tales, suelen ser la razón por la que las personas con CET son derivadas para una evaluación psicológica o psiquiátrica. El mayor conjunto de datos que incluye las características conductuales del TAND hasta la fecha, el registro TuberOus SCLerosis registry to increase disease Awareness (TOSCA), indicó que el 36 % de las personas con CET informaron al menos un problema de conducta, siendo la hiperactividad, la impulsividad y las dificultades para dormir los problemas de conducta más comunes, que afectan a alrededor del 20 % de las personas (Kingswood et al., 2017). La ansiedad, los cambios de humor y la agresividad grave también eran relativamente comunes, ya que afectaban al 11-14 % de las personas, y el estado de ánimo depresivo, las autolesiones y los comportamientos obsesivos se notificaron en el 6-8 % de las personas (Kingswood et al., 2017). Las tasas estimadas de dificultades conductuales TAND de otros estudios han sido normalmente más altas que las notificadas en el registro TOSCA, que presenta una diversidad considerable en cuanto a capacidad intelectual y edad. Esta diversidad puede reflejar la población con CET. Sin embargo, también se sabe que tanto la edad como la capacidad intelectual influyen en la manifestación de los comportamientos TAND, y que generalmente se notifican más dificultades en personas con discapacidad intelectual (DI) y en niños (de Vries, Hunt y Bolton, 2007; Wilde et al., 2017). Dada la importante proporción de datos no comunicados o faltantes identificados en el estudio TOSCA, los autores del estudio propusieron que las bajas tasas identificadas en TOSCA sugerían que, incluso en los centros participantes en TOSCA, las manifestaciones de TAND solían estar infradiagnosticadas e infratratadas (Kingswood et al., 2017). La tabla 2 (actualizada y ampliada a partir de Leclezio y de Vries, 2016) ilustra la variabilidad en las estimaciones de las tasas de comportamientos TAND y la influencia de la capacidad y la edad.

Las tasas notificadas de ansiedad en el CET son más altas que las de bajo estado de ánimo, tanto en muestras de adultos como de niños, como se muestra en la tabla 2 y en de Vries, Hunt y Bolton, 2007. A diferencia de la mayoría de los problemas de conducta en el CET, los relacionados con el bajo estado de ánimo y la ansiedad no parecen ser

diferentes entre las personas con y sin discapacidad intelectual (de Vries, Hunt y Bolton, 2007). Por lo tanto, todos los cuidadores y profesionales deben estar atentos a estas dificultades y aplicar estrategias de gestión proactivas cuando se identifiquen. En las personas con menos capacidades (una proporción significativa de la población con TSC), las dificultades de comunicación pueden impedir la autoevaluación y subestimarse la sintomatología conductual relacionada con el estado de ánimo. Por lo tanto, es importante utilizar herramientas adecuadas, como la lista de verificación TAND (de Vries et al., 2015), para evaluar y supervisar estas características conductuales del TAND.

Las estimaciones más altas, todas ellas procedentes de niños y adolescentes con DI (véase la tabla 2), indican que más de dos tercios de este grupo de edad muestran autolesiones, arrebatos agresivos y/o rabietas. Las tasas de autolesiones son significativamente más bajas en niños y adolescentes sin DI (de Vries, Hunt y Bolton, 2007), y también en adultos con DI (Wilde et al., 2017), lo que sugiere que este comportamiento es sensible al aumento de la edad y la capacidad. Por lo tanto, los niños con DI grave son un grupo de riesgo especialmente alto para este comportamiento perjudicial. Se ha observado que los arrebatos agresivos y las rabietas en niños y adolescentes con CET son mucho más estables en todos los niveles de capacidad (de Vries, Hunt y Bolton, 2007), aunque los arrebatos agresivos también parecen reducirse en la edad adulta. La agresividad en adultos con CET que tienen DI se da en menor proporción que en niños y adolescentes sin DI y en muestras mixtas con DI/sin DI (de Vries, Hunt y Bolton, 2007; Eden, de Vries, Moss, Richards y Oliver, 2014). Esto sugiere que la infancia podría ser una etapa de alto riesgo de comportamiento agresivo para todos los niños con CET, pero, al igual que las autolesiones, esto puede mejorar con la edad.

Dada la fuerte asociación entre el trastorno del espectro autista (TEA) y el CET, no es de extrañar que se describa una serie de dificultades en la comunicación social, aunque la bibliografía sobre el CET se ha centrado más en el diagnóstico psiquiátrico que en las manifestaciones conductuales asociadas al TEA. En consonancia con la relación entre la capacidad y los diagnósticos formales de TEA en el CET (Bolton, Park, Higgins, Griffiths y Pickles, 2002; Jeste, Sahin, Bolton, Ploubidis y Humphrey, 2008), las tasas de dificultades conductuales en la comunicación social en niños y adolescentes con CET están asociadas con el nivel de capacidad intelectual (véase la tabla 2). Sin embargo, incluso en aquellos sin DI, las tasas superan las esperadas en la población general al menos en 10 veces, por lo que la evaluación y el seguimiento de estas dificultades deben llevarse a cabo en todos los niveles de capacidad. En cuanto a la fenomenología de estos comportamientos, se ha observado que tanto los niños por encima como por debajo de los umbrales de diagnóstico del TEA presentan déficits específicos en las habilidades de juego imaginativo (Jeste, Sahin, Bolton, Ploubidis y Humphrey, 2008). En el caso de los niños que superan los umbrales del TEA, se ha observado que los niños pequeños con CET y TEA muestran comportamientos de comunicación social que presentan una «convergencia notable» con el TEA idiopático (Jeste et al., 2016). Esto contrasta con otros síndromes en los que se ha sugerido que las personas pueden superar los umbrales, pero tienen un perfil subyacente diferente de comportamientos de comunicación social (Moss, Oliver, Nelson, Richards y Hall, 2013). La similitud entre el perfil de las dificultades de comunicación social en el CET y el TEA idiopático respalda el uso de las intervenciones existentes para el TEA en personas con CET.

El examen de la hiperactividad y la impulsividad también ha tenido en cuenta principalmente el diagnóstico psiquiátrico del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), en lugar de la presentación conductual, y pocos estudios han diferenciado los subtipos de TDAH (Chung et

al., 2011; Huang, Peng, Weng, Su y Lee, 2015). Las pruebas sugieren que, en niños y adolescentes, la hiperactividad y la impulsividad se correlacionan fuertemente con la presencia o ausencia de DI (de Vries, Hunt y Bolton, 2007), y hay algunos indicios de que la hiperactividad puede disminuir con la edad (véase la tabla 2). Se necesitan estudios más detallados sobre la hiperactividad y la impulsividad para identificar las prioridades de intervención para estos comportamientos problemáticos en el TSC, especialmente dada la fuerte asociación entre la impulsividad y las autolesiones y la agresividad en el TSC (Eden et al., 2014; Wilde et al., 2017; Wilde et al., 2018), lo que sugiere que la impulsividad puede ser un marcador de riesgo para estos resultados conductuales adversos.

Los informes sobre las dificultades para dormir en el TSC varían mucho y probablemente dependen en gran medida de las medidas utilizadas. Las estimaciones más bajas de la tabla 2 corresponden a topografías específicas de trastornos del sueño (dificultad para conciliar el sueño y despertarse temprano por la mañana; las tasas de despertarse por la noche eran mucho más altas, del 45 %), mientras que la tasa más alta procede de un estudio en el que se planteó una pregunta más amplia sobre los problemas de sueño en general. Los informes de los cuidadores sobre los problemas de despertares nocturnos (Hunt y Stores, 1994; Trickett, Heald, Oliver y Richards, 2018) están respaldados por la evaluación directa mediante polisomnografía en niños con CET, que reveló una duración total del sueño más corta (Bruni, Cortesi, Giannotti y Curatolo, 1995). Otros problemas de comportamiento del sueño incluyen somnolencia diurna, parasomnias y aumento de las tasas de colecho (Trickett et al., 2018). Las asociaciones entre los problemas de salud (que son comunes en el CET) y la peor calidad del sueño sugieren que la intervención en los problemas de salud puede mejorar el sueño.

Además, la asociación entre las dificultades para dormir y la hiperactividad/impulsividad diurna podría sugerir que la intervención para mejorar el sueño podría mejorar otras dificultades de comportamiento en el CET (Trickett et al., 2018).

La diversidad de las manifestaciones conductuales del TSC y la influencia variable de la edad y la capacidad, así como las interacciones entre las conductas, plantean un reto a la hora de evaluar este nivel de TAND. Cada persona con CET puede tener una «firma» única de TAND (Leclezio, Gardner-Lubbe y de Vries, 2018) y esta complejidad puede abrumar a las familias y provocar una parálisis terapéutica en los profesionales (Leclezio y de Vries, 2015). Identificar grupos de comportamientos TAND puede ayudar a reducir esta complejidad. Si bien existen agrupaciones «descendientes» de estos comportamientos TAND (por ejemplo, relacionados con categorías de diagnóstico psiquiátrico), hasta hace poco nunca se había explorado la agrupación natural de las manifestaciones conductuales del TSC. Un estudio de viabilidad para identificar grupos naturales de TAND encontró 6 grupos, de los cuales 4 incluían la mayoría de las variables conductuales (Leclezio, Gardner-Lubbe y de Vries, 2018). Estos eran «similares al TEA» (retraso en el lenguaje, comportamiento repetitivo, dificultades para comer y autolesiones), «desregulación conductual» (rabietas, cambios de humor, arrebatos agresivos), «hiperactivo/impulsivo» (hiperactividad, inquietud e impulsividad) y «estado de ánimo/ansiedad» (ansiedad, estado de ánimo depresivo, dificultades para dormir). Esto sugiere la posibilidad de adoptar un enfoque más racional para comprender y evaluar los comportamientos TAND, tanto para las familias como para los profesionales, lo que a su vez podría reducir la parálisis terapéutica en el TSC y mejorar los resultados para las personas que experimentan dificultades conductuales.

4. EL NIVEL PSIQUIÁTRICO

El nivel psiquiátrico del TAND incluye diferentes manifestaciones a lo largo de la vida de las personas con TSC, siendo el TEA y el TDAH más frecuentes en la infancia y la niñez, y los trastornos de ansiedad y depresión en la adolescencia y la edad adulta.

4.1 Trastornos del desarrollo neurológico

Trastorno del espectro autista (TEA): el TSC representa uno de los principales trastornos monogénicos que causan el TEA (Curatolo, Moavero y de Vries, 2015; de Vries, 2010a). La prevalencia del TEA en el CET varía considerablemente según los diferentes estudios, pero se sitúa entre el 40 % y el 50 % de media (Curatolo, Moavero y de Vries, 2015). Entre los posibles factores que aumentan el riesgo de padecer TEA se incluyen la mutación del gen del CET, las anomalías estructurales del cerebro y la epilepsia.

Aunque todavía no es posible predecir el fenotipo conductual, el TEA es claramente más frecuente en personas con mutaciones *del gen TSC2*. Se ha descrito que las mutaciones que se producen en el dominio de interacción de la hamartina *del gen TSC2* están relacionadas con el TEA (Numis et al., 2011), pero este hallazgo no se ha replicado. En cuanto a las anomalías cerebrales, se ha identificado la proporción entre tubérculos y cerebro, los tubérculos quísticos y las anomalías de la sustancia blanca como posibles marcadores de riesgo de TEA (Numis et al., 2011). Sin embargo, dada la fisiopatología claramente compleja y multicomponente del TEA, también es importante tener en cuenta que ni el estado de la mutación, ni las anomalías estructurales, ni las convulsiones son necesarias o suficientes para predecir el TEA en el CET (Curatolo et al., 2010; de Vries y Howe, 2007; Schneider, de Vries, Schonig, Rossner y Waltereit, 2017; Waltereit, Japs, Schneider, de Vries y Bartsch, 2011).

Como consecuencia de la mutación en uno de los dos genes del CET, la activación fetal de la vía mTOR confiere un mayor riesgo tanto de epilepsia como de TEA, a través de la alteración de la sinaptogénesis, la potenciación a largo plazo, la alteración del equilibrio GABA/glutamato y una serie de supuestas aberraciones intracelulares (Curatolo et al., 2016; de Vries y Howe, 2007; Prabowo et al., 2013). Sin embargo, los bebés con una edad más temprana de aparición de las convulsiones, una mayor frecuencia de las mismas y más anomalías en el EEG, que se cree que se producen especialmente en los lóbulos temporales, tienen un mayor riesgo de padecer TEA, y todos estos factores actúan como factores de riesgo adicionales (Bolton et al., 2002; Numis et al., 2011). Evidencias recientes también han demostrado que en sujetos con convulsiones de inicio temprano y refractarias, existe una alteración significativa de la conectividad de la materia blanca en áreas que desempeñan un papel en el TEA, como la corteza cingulada (Moavero et al., 2016). Esto hace que sea necesario un tratamiento antiepiléptico temprano y rápido para minimizar las secuelas a largo plazo de las convulsiones de inicio temprano. De hecho, se ha demostrado que un intervalo más largo entre el inicio de las convulsiones y el inicio del tratamiento se asocia con una mayor tasa de TEA en comparación con un tratamiento rápido en la primera semana desde el inicio de las convulsiones (Cusmai, Moavero, Bombardieri, Vigeveno y Curatolo, 2011).

Si el tratamiento antiepiléptico en el CET debe iniciarse antes de la aparición de las convulsiones sigue siendo objeto de debate, y actualmente se está llevando a cabo un estudio prospectivo multicéntrico para intentar responder a esta pregunta, como los ensayos EPISTOP (www.clinicaltrials.gov) y PREVENT (www.clinicaltrials.gov NCT02098759 y NCT02849457).

Los primeros rasgos autistas pueden identificarse en sujetos con CET ya en el primer año de vida, con alteraciones en el juego, la interacción social y la mirada (Jeste, Sahin, Bolton, Ploubidis y Humphrey, 2008). Después del segundo año de vida, pueden aparecer comportamientos anormales, como hiperactividad, rituales, comportamientos repetitivos y rabietas (Jeste, Sahin, Bolton, Ploubidis y Humphrey, 2008). Una ralentización del desarrollo de las habilidades verbales en los primeros años de vida podría predecir el diagnóstico posterior de TEA (Jeste et al., 2014). Los niños con CET y TEA suelen mostrar capacidades intelectuales más bajas en comparación con los niños con CET sin TEA, y esta diferencia ya es evidente a los 12 meses de edad (Jeste et al.,

2014). Desde un punto de vista fenomenológico, los niños con TEA asociado al CET no parecen diferir de los niños con TEA idiopático (de Vries, 2010a; Jeste et al., 2016).

El reconocimiento temprano de los síntomas del TEA es de vital importancia para iniciar intervenciones rápidas y adecuadas basadas en la evidencia para el TEA. Se ha establecido muy poca evidencia directa en el CET, aparte de un pequeño estudio piloto de JASPER (www.clinicaltrials.gov NCT03422367). Sin embargo, se recomienda a los médicos que busquen evaluaciones e intervenciones integrales para el TEA en bebés y niños con TEA, de la misma manera que lo harían con niños sin CET.

A pesar del valor teórico de los inhibidores de mTOR como tratamiento para el TEA, la mayoría de las pruebas disponibles hasta la fecha se basan en modelos animales (Schneider, de Vries, Schonig, Rossner y Waltereit, 2017; Tsai et al., 2012; Waltereit, Japs, Schneider, de Vries y Bartsch, 2011) o en pruebas preliminares en humanos de una posible buena respuesta (Kilincaslan et al., 2017). Varios ensayos clínicos en fase inicial están examinando esta cuestión (www.clinicaltrials.gov), pero hasta la fecha no se pueden hacer recomendaciones clínicas sobre los inhibidores de mTOR para el TEA en el CET.

Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH): el TDAH se presenta en aproximadamente el 30-50 % de los sujetos con CET (de Vries, Hunt y Bolton, 2007; Gillberg, Gillberg y Ahlsen, 1994; Hunt, 1993; Muzykewicz, Newberry, Danforth, Halpern y Thiele, 2007), lo que supone una prevalencia diez veces superior a la de la población general (de Vries, 2010a). La patogénesis del TDAH en el CET sigue siendo en gran parte desconocida, pero se ha sugerido que varios factores contribuyen al riesgo de TDAH, como la epilepsia del lóbulo frontal y/o las anomalías del EEG, especialmente en presencia de anomalías estructurales del lóbulo frontal, y la presencia de una mutación *del TSC2* (D'Agati, Moavero, Cerminara y Curatolo, 2009; Muzykewicz et al., 2007). Se ha identificado un locus de susceptibilidad al TDAH en el cromosoma 16p13, donde se encuentra el gen *TSC2*, que codifica el receptor NMDA 2A, y la transmisión glutamatérgica anómala puede desempeñar un papel crucial en la patogénesis del TDAH (Carrey, MacMaster, Gaudet y Schmidt, 2007; Ogdie et al., 2004; Turic et al., 2004). Sin embargo, reconocemos que, al igual que en el caso del TEA, aún no está claro si el riesgo de TDAH asociado a las mutaciones *del TSC2* está mediado por el riesgo de discapacidad intelectual (DI) o se produce independientemente de la DI.

Aparte del diagnóstico clínico de TDAH, los sujetos con CET pueden mostrar capacidades de atención más bajas en varios componentes de la atención, pero hasta la fecha no se han identificado patrones específicos de déficits neuropsicológicos de atención. Estos se analizarán con más detalle en el apartado dedicado al nivel neuropsicológico.

Hasta la fecha no se han realizado estudios sobre el tratamiento del TDAH en el CET. Por lo tanto, se recomienda a los médicos que utilicen tratamientos basados en la evidencia y parámetros de práctica para el TDAH en personas sin CET (Pliszka et al., 2007). Aparte del riesgo teórico de que los medicamentos estimulantes (como el metilfenidato) puedan reducir el umbral de convulsiones, no hay pruebas en el CET que lo respalden. Por lo tanto, se recomienda a los médicos que utilicen medicamentos estimulantes si están clínicamente indicados, siguiendo las mismas directrices, y siendo conscientes y cautelosos ante cualquier riesgo físico potencial.

4.2 Trastornos de ansiedad y depresión

A pesar de las altas tasas de síntomas de ansiedad y depresión descritas en el nivel conductual, se han realizado relativamente pocos estudios sobre los trastornos de ansiedad y depresión en el CET. Lewis y sus colegas (Lewis, Thomas, Murphy y Sampson, 2004) destacaron las altas tasas de síntomas de ansiedad en adultos con CET y capacidad intelectual (56 %) y señalaron que ninguno de ellos había recibido una evaluación o un tratamiento integral para su trastorno de ansiedad. A continuación, llevó a cabo evaluaciones sistemáticas y confirmó una alta tasa de trastornos de ansiedad que cumplían los criterios del CIE-10. Un estudio retrospectivo sobre una serie de casos clínicos de personas con CET identificó trastornos de ansiedad en el 28 % y trastornos depresivos en el 27 % de las personas evaluadas por un psiquiatra (Muzykewicz et al., 2007). Lewis no encontró una asociación entre *el CET1* y *el CET2* en relación con el trastorno de ansiedad o depresivo; sin embargo, los datos de Muzykewicz encontraron una correlación significativa con el estado *del CET2*. Por lo tanto, es evidente que esta cuestión requiere un examen más detallado antes de poder llegar a conclusiones definitivas.

El registro TOSCA (TuberOus SCLerosis registry to increase disease Awareness, Registro de esclerosis tuberosa para aumentar la concienciación sobre la enfermedad) identificó trastornos de ansiedad y depresión en el 9,1 % y el 6,1 % respectivamente, según los datos disponibles (Kingswood et al., 2017). La edad media en el momento del diagnóstico fue de 17,8 años para la ansiedad y de 24,4 años para la depresión, lo que subraya la edad típica de aparición en la adolescencia y la edad adulta. Sin embargo, es importante destacar que TOSCA identificó a bebés y niños con trastornos de ansiedad, lo que pone de relieve la necesidad de realizar evaluaciones exhaustivas en todos los momentos clave del desarrollo (de Vries et al., 2005). El estudio TOSCA recopiló datos sobre el genotipo y la capacidad intelectual, por lo que podría responder a la pregunta sobre la asociación entre el estado *TSC1* y *TSC2* en relación con los trastornos de ansiedad y depresión, una vez controlada la capacidad intelectual.

En cuanto al tratamiento, hay muy pocos datos disponibles que sirvan de guía para el tratamiento específico de la TSC de los trastornos de ansiedad y depresión. Por lo tanto, se recomienda a los médicos que utilicen los enfoques terapéuticos estándar basados en la evidencia y los parámetros de práctica descritos para los trastornos de ansiedad y depresión en personas sin TSC.

4.3 Otros trastornos psiquiátricos

Se han recopilado pocos datos sistemáticos sobre otros trastornos psiquiátricos observados en el CET (de Vries, 2010a). Los trastornos psicóticos (incluida la esquizofrenia) se han notificado de forma sistemática en tasas bajas, lo que concuerda en gran medida con los hallazgos en la población general, donde la tasa de esquizofrenia es de aproximadamente el 1 %. En el estudio TOSCA, se notificaron tasas bajas de alucinaciones (1,5 %) y psicosis (2,3 %) (Kingswood et al., 2017). Estos hallazgos contrastan de forma interesante con las tasas muy elevadas de trastornos del desarrollo neurológico en el CET. Se observaron comportamientos obsesivos, tal y como se describe en el apartado sobre el nivel conductual, en el 6,1 % de la cohorte del estudio TOSCA. Hasta la fecha no se han realizado estudios sistemáticos sobre el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) en el CET. Sin embargo, los comportamientos obsesivos y repetitivos son muy comunes en asociación con el TEA en el CET. Por lo tanto, los médicos siempre deben considerar la posibilidad de realizar un diagnóstico del TEA cuando atiendan a niños, adolescentes o adultos con CET que presenten características obsesivas.

5. EL NIVEL INTELECTUAL

Las personas con CET muestran un amplio abanico de capacidades intelectuales. Por lo general, entre el 40 % y el 50 % tiene un coeficiente intelectual dentro del rango normal de capacidad intelectual (Joinson et al., 2003; Kingswood et al., 2017).

Aunque Joinson et al. (2003) señalaron que el coeficiente intelectual medio de las personas con CET se encontraba dentro del rango normal (CI = 93,6), era aproximadamente 12 puntos inferior al de los hermanos no afectados sin CET (CI medio = 105,6), lo que representa un desplazamiento hacia abajo de la distribución normal. Algunos estudios han señalado tasas más altas (50-64 %) de discapacidad intelectual (CI < 70) en personas con CET (Bolton et al., 2015; de Vries, Hunt y Bolton, 2007; Gillberg, Gillberg y Ahlsen, 1994; Goh, Kwiatkowski, Doren y Thiele, 2005; van Eeghen, Black, Pulsifer, Kwiatkowski y Thiele, 2012; van Eeghen, Chu-Shore, Pulsifer, Camposano y Thiele, 2012), pero estas tasas se han basado en muestras clínicas o postales, en lugar de en muestras poblacionales a gran escala. Algunas investigaciones observaron una distribución bimodal en el CI (de Vries y Prather, 2007; Jansen et al., 2008; Joinson et al., 2003), con un grupo de individuos con una distribución normal del CI (denominado por de Vries y Prather como «fenotipo ND»), mientras que otro grupo se situaba en el fenotipo profundo o «P» de capacidad intelectual. Algunos investigadores han relacionado la bimodalidad con la presencia de *TSC2* (van Eeghen, Black et al., 2012). Sin embargo, Wong y sus colegas (2015) demostraron que las mutaciones de *TSC1* y *TSC2* tenían patrones de distribución bastante diferentes en los cocientes intelectuales o de desarrollo (CI/CD), y destacaron que el genotipo no debe utilizarse a nivel individual para predecir la capacidad intelectual.

Curiosamente, estudios más recientes no han replicado la distribución bimodal del CI (Bolton et al., 2015; Kingswood et al., 2017). Esto puede representar una mejora en la calidad de la atención, como sugieren algunos, o puede ser un artefacto de la medición. Desde una perspectiva clínica, la observación constante en la literatura sobre el CET es que existe una gama considerable de capacidad intelectual asociada al CET, desde una discapacidad intelectual profunda hasta una capacidad intelectual muy superior.

Se han estudiado varios factores como posibles contribuyentes o correlatos de los resultados intelectuales en el CET. Los factores relacionados con un mayor riesgo de DI incluyen una mayor carga tuberosa (Asato y Hardan, 2004), la aparición temprana de convulsiones, especialmente espasmos infantiles (Capal et al., 2017; Humphrey et al., 2014; Joinson et al., 2003; van Eeghen, Chu-Shore, et al., 2012), control deficiente de las convulsiones (Goh et al., 2005; van Eeghen, Chu-Shore, et al., 2012) y el uso de más medicamentos antiepilépticos, lo que probablemente refleje un control más problemático de las convulsiones (van Eeghen, Chu-Shore, et al., 2012). También puede haber un efecto dependiente de la dosis de la actividad convulsiva en el desarrollo de la DI. Humphrey et al. (2014) observaron que en los niños con convulsiones infantiles, el coeficiente intelectual descendió de una media de 92 antes de la aparición de los espasmos infantiles (EI) a una media de 73 tras la exposición a los EI durante menos de un mes, y a una media de 62 tras la exposición a los EI durante más de un mes. La presencia de mutaciones *del TSC2* también se ha asociado con un mayor riesgo de discapacidad intelectual (Dabora et al., 2001; Jansen et al., 2008; Jones et al., 1997; Kothare et al., 2014; Sancak et al., 2005), aunque se ha observado un solapamiento considerable en las distribuciones del CI entre *TSC1* y *TSC2* (Jansen et al., 2008; Wong et al., 2015).

En el estudio más reciente sobre genotipo y fenotipo intelectual, Wong y sus colegas examinaron a 100 personas con mutaciones conocidas del TSC, a las que se evaluó mediante una serie de medidas estandarizadas del nivel intelectual y de desarrollo (Wong et al., 2015). La mayoría de las personas con mutaciones *TSC1* se situaban en una distribución normal del CI, con un 10 % que presentaba una discapacidad intelectual profunda. De las personas con mutaciones *TSC2*, el 34 % presentaba una discapacidad intelectual profunda y el resto se situaba en una distribución del CI «aplanada» y desplazada hacia la izquierda, muy diferente de la de *TSC1*. Curiosamente, se predijo que todas las mutaciones truncadas de *TSC1* estarían sujetas a la degradación del ARNm mediada por nonsense. Las mutaciones que se predecía que darían lugar a proteínas inestables se asociaron con efectos menos graves sobre el CI/DQ, con una correlación significativa entre la longitud de las colas C-terminales previstas y el CI/DQ. Los autores propusieron un modelo en el que el CI/DQ se correlaciona inversamente con los niveles previstos y/o los efectos bioquímicos perjudiciales de las mutaciones *TSC1* o *TSC2*. Esta hipótesis requiere replicación y pruebas bioquímicas (Wong et al., 2015).

También se han estudiado las trayectorias intelectuales de la TSC. Van Eeghen y sus colegas (van Eeghen, Chu-Shore, et al., 2012) estudiaron la capacidad intelectual en niños y adultos con TSC que habían sido sometidos a evaluaciones repetidas del desarrollo neurológico (intervalo medio de 4 años).

Observaron que, aunque el coeficiente intelectual se mantuvo prácticamente igual a lo largo del tiempo (descenso medio = 2 puntos), se produjo un cambio considerable en un tercio de la muestra, con 9/66 mostrando una mejora significativa y 11/66 mostrando un deterioro significativo. Por el contrario, se produjo un descenso significativo a lo largo del tiempo en el comportamiento adaptativo o en las habilidades prácticas para la vida cotidiana. Este descenso no representaba una regresión (es decir, una pérdida de habilidades adaptativas), sino más bien una incapacidad para adquirir nuevas habilidades adaptativas. Dado que las personas con cambios significativos en los resultados intelectuales solían ser más jóvenes y que la variabilidad a lo largo del tiempo se estabiliza con la edad, van Eeghen y sus colegas propusieron que la infancia es un momento crítico en el que influencias como las convulsiones pueden alterar significativamente el desarrollo del cerebro, lo que respalda observaciones similares (Humphrey, Neville, Clarke y Bolton, 2006; Jeste et al., 2014).

Se ha descubierto que el coeficiente intelectual es similar en hombres y mujeres con CET (de Vries, Hunt y Bolton, 2007; Joinson et al., 2003). Curiosamente, van Eeghen, Black y otros (2012) señalaron que, aunque el coeficiente intelectual era similar en hombres y mujeres con *TSC1* y *TSC2*, las mujeres con TSC que no presentaban mutaciones identificadas (NMI) tenían un coeficiente intelectual medio más alto (84) que los hombres con NMI (coeficiente intelectual medio = 77), aunque no se discutió la importancia clínica de una diferencia de 7 puntos y el rango de puntuaciones. Van Eeghen et al. (van Eeghen, Chu-Shore, et al., 2012) sugirieron que los hombres con TSC tenían un mayor riesgo de sufrir un deterioro intelectual y adaptativo con el tiempo, aunque este hallazgo no se ha replicado.

De Vries et al. (2007) y otros señalaron que la presencia de DI se ha asociado con un mayor riesgo de presentar una serie de manifestaciones conductuales (véase también el análisis en el apartado «Nivel conductual»), entre las que se incluyen las relacionadas con el TEA (falta de contacto visual, comportamientos repetitivos) y el TDAH (hiperactividad, inquietud, impulsividad), pero no con los síntomas relacionados con el estado de ánimo y la ansiedad.

También señalaron un mayor riesgo de autolesiones en personas con DI, al igual que Wilde et al. (2017), quienes también informaron de un mayor riesgo de agresividad en personas con TSC con un funcionamiento inferior.

En resumen, el nivel intelectual en el CET parece ser muy variable, con aproximadamente el 50 % de las personas en el rango de DI. La presencia de DI representa un marcador de riesgo significativo para otros

Las manifestaciones del TAND descritas aquí, y las manifestaciones físicas significativas. Muchas personas tienen perfiles muy desiguales en los índices verbales, perceptivos, de memoria de trabajo y de velocidad de procesamiento, incluso aquellas con un coeficiente intelectual normal en general, por lo que se recomienda encarecidamente que todas las personas se sometan a evaluaciones estandarizadas de su capacidad intelectual para determinar su perfil intelectual general e identificar áreas específicas de fortalezas y debilidades.

6. EL NIVEL ACADÉMICO

Incluso cuando la capacidad intelectual general se encuentra dentro del rango normal, se han observado dificultades específicas en las habilidades académicas o escolares en el CET. La terminología actual del DSM-5 se refiere a ellas como «trastornos específicos del aprendizaje». Jambaque et al. (1991) observaron una alta tasa de discalculia (trastorno matemático), de Vries (2002) señaló que el 36 % de los niños en edad escolar con TSC y capacidad intelectual normal tenían un alto riesgo de trastornos académicos en lectura, escritura y matemáticas, y señaló que los trastornos matemáticos eran especialmente comunes en los niños con TSC que también tenían TDAH (de Vries, 2010a). Carlisle (2004) informó de que la mayoría de los estudiantes con CET reciben educación especial, y que el 75 % de estos niños reciben servicios a través de la escuela pública y el 30 % reciben servicios privados. Además de los trastornos específicos del aprendizaje, Prather y de Vries (2004) y de Vries (2010a) han señalado que los niños con CET también corren un alto riesgo de sufrir déficits secundarios, como rechazo escolar, ansiedad por asistir a la escuela, déficits en las habilidades sociales y baja autoestima.

Hasta hace poco, los datos sobre el nivel académico eran muy limitados. En el reciente estudio internacional TOSCA, en el que participaron más de 2000 personas con CET (Kingswood et al., 2017), se preguntó a los participantes cuántos habían tenido dificultades en el rendimiento académico y cuántos habían sido evaluados por dificultades académicas. Un total del 57,8 % informó de antecedentes de dificultades académicas a lo largo de su vida. Sorprendentemente, solo el 48,9 % de ellos había sido evaluado formalmente por estas dificultades. Es evidente que se necesita mucha más investigación en este importante nivel de investigación sobre el TAND.

En conjunto, los resultados disponibles respaldan las altas tasas de dificultades académicas, pero también subrayan la falta de evaluación y el apoyo necesario para estas dificultades en los sistemas educativos. Por esta razón, todas las personas con CET, incluidas aquellas con capacidad intelectual normal, deben someterse a evaluaciones periódicas para detectar posibles dificultades académicas, y es probable que la mayoría se beneficie de un Plan Educativo Individualizado (IEP/IEDP) para apoyar sus necesidades de aprendizaje en la escuela.

7. EL NIVEL NEUROPSICOLÓGICO

Las personas con CET corren un alto riesgo de sufrir una serie de déficits neuropsicológicos, incluso si tienen un coeficiente intelectual normal (Prather y de Vries, 2004). Los datos más recientes del estudio TOSCA identificaron a 510 personas (el 40,1 % de la cohorte TOSCA con datos disponibles) a las que se les evaluaron sus habilidades neuropsicológicas. De ellas, el 55 % mostró un rendimiento inferior al percentil⁵ en las medidas formales, lo que indica déficits neuropsicológicos específicos (Kingswood et al., 2017).

7.1 Déficit de atención

De Vries y sus colegas (de Vries, Gardiner y Bolton, 2009; Tierney, McCartney, Serfontein y de Vries, 2011) señalaron preocupaciones en varios aspectos de la atención, incluyendo la atención selectiva, la atención sostenida y el cambio de atención. Una deficiencia constante observada tanto en niños como en adultos con CET ha sido la capacidad de realizar dos tareas simultáneamente, por ejemplo, realizar una tarea de búsqueda visual mientras se escucha una señal auditiva (de Vries, 2002; de Vries, Gardiner y Bolton, 2009; Tierney, McCartney, Serfontein y de Vries, 2011). Aunque se ha propuesto que los déficits en la realización de tareas duales son una posible «firma» neuropsicológica del CET (de Vries, 2002; Tierney, McCartney, Serfontein y de Vries, 2011), cabe señalar que existe una variabilidad considerable entre las personas con CET en lo que respecta a los déficits de atención específicos (de Vries, Gardiner y Bolton, 2009). Es importante destacar que los déficits de atención tienen una fuerte correlación con las dificultades de la vida real, el rendimiento académico y la sensación de agobio (Tierney, McCartney, Serfontein y de Vries, 2011). Sin embargo, estos déficits neuropsicológicos no se correlacionan necesariamente con las escalas de valoración del comportamiento atencional, como las que se utilizan en el TDAH (de Vries, Gardiner y Bolton, 2009). Por esta razón, todas las personas con CET deben considerarse en alto riesgo de déficits neuropsicológicos de atención, no solo aquellas con manifestaciones conductuales de problemas de atención. La preocupación por las habilidades atencionales debe llevar a una evaluación formal de este dominio neuropsicológico.

7.2 Déficit de memoria

Además de los problemas de atención, también se han observado déficits en varios aspectos de la memoria en personas con CET, incluso en personas con capacidad intelectual normal (Davies et al., 2011; de Vries y Howe, 2007; Jambaque et al., 1991; Ridler et al., 2007). Ridler et al. (2007) observaron déficits en la memoria de recuerdo (pero no en el reconocimiento), la memoria verbal y la memoria de trabajo espacial en adultos con CET, en comparación con adultos sin CET. Davies et al. (2011) observaron un perfil similar en un pequeño estudio con adultos. Sin embargo, al igual que la variabilidad observada por de Vries et al. (2009) en la atención, se observó una variabilidad significativa entre las personas con CET en cuanto a las habilidades de memoria, ya que algunos participantes presentaban un deterioro grave (funcionamiento < 1 percentil⁵) en una o más áreas, mientras que otros obtuvieron resultados dentro del rango medio o superior a la media.

7.3 Déficit ejecutivos

También se han observado déficits en el funcionamiento ejecutivo, incluyendo la planificación, la autocontrol, la flexibilidad cognitiva y los comportamientos atencionales orientados a objetivos, en adultos con CET (Curatolo, Moavero y de Vries, 2015; Davies et al., 2011; de Vries, 2002; de Vries, 2010a; Harrison, O'Callaghan, Hancock, Osborne y Bolton, 1999). Prather y de Vries (2004) comentaron que, en general, los sistemas frontales parecen ser los más afectados de forma sistemática en el CET, lo que da lugar a anomalías en las actividades reguladoras y orientadas a objetivos. De hecho, Tierney et al. (2011) informaron de que los adultos con CET fueron calificados como significativamente menos funcionales en un cuestionario de comportamiento que evaluaba los comportamientos relacionados con la atención en las actividades cotidianas. Este tipo de déficits pueden tener un impacto devastador en la capacidad de una persona para desenvolverse en situaciones de la vida real, incluida su capacidad para desenvolverse en el lugar de trabajo, y a menudo son mucho más difíciles de detectar que los déficits globales en la capacidad intelectual.

Dada la considerable variabilidad observada en funciones neuropsicológicas a veces muy sutiles en personas con CET, incluso si su capacidad intelectual general se encuentra dentro del rango medio o superior a la media, es muy importante que se realicen evaluaciones periódicas a estas personas, utilizando evaluaciones neuropsicológicas adecuadas a su desarrollo, tal y como se establece en las directrices consensuadas sobre el CET (de Vries et al., 2005).

8. EL NIVEL PSICOSOCIAL Y EL IMPACTO DEL TSC

Dadas las complejidades que presentan a lo largo de toda la vida las manifestaciones físicas y neuropsiquiátricas del CET, este trastorno tiene un impacto muy significativo en el nivel psicosocial de las personas, sus familias y sus comunidades. Para las personas con CET, la autoestima y la autoeficacia suelen ser motivo de preocupación (de Vries, 2010a). También se ha reconocido la carga que supone para las familias y los padres en particular. Hallet et al. (2011) realizaron una revisión sistemática de la carga de la enfermedad en el CET, centrándose en las manifestaciones neurológicas, y confirmaron la evidencia de una carga elevada, pero destacaron que se han realizado pocas investigaciones sobre la calidad de vida, la carga del cuidado y la carga financiera (Hallet et al., 2011). En un estudio cualitativo sobre la experiencia de los padres y las necesidades de cuidados realizado en Italia (Graffigna, Bosio y Cecchini, 2013), las entrevistas en profundidad y los debates en línea con 48 padres de personas con CET (de 1 a 22 años) identificaron tres temas. En primer lugar, el tema de la «pérdida de control», en el que el CET se describe como un trastorno incomprensible e impredecible que dificulta mucho la planificación del futuro. En segundo lugar, el tema de «afrontar la enfermedad», que describía las etapas (similares a las etapas del duelo) desde la alarma/confusión, pasando por el pánico/rechazo, la ansiedad/aislamiento, hasta la aceptación/agregación final. En el tercer tema, los investigadores identificaron una serie de «necesidades no satisfechas», entre las que se incluyen el apoyo a la integración social, el apoyo psicológico a los padres/cuidadores y la sensibilización de la comunidad (Graffigna, Bosio y Cecchini, 2013). Estos hallazgos cualitativos fueron respaldados por un estudio cuantitativo realizado en Estados Unidos con 275 padres/cuidadores de personas con CET (Rentz et al., 2015).

Una encuesta electrónica realizada en marzo de 2015 entre los miembros de TSAAlliance incluyó a 294 padres/cuidadores y 82 personas con CET, en su mayoría de Estados Unidos. De todos los aspectos del CET (por ejemplo, epilepsia, piel, riñones, etc.), los padres/cuidadores y las personas con CET calificaron el TAND como la segunda mayor preocupación y como la segunda prioridad más importante para la investigación futura, después de la epilepsia en niños y los problemas renales en adultos (comunicación personal de Steve Roberds, TSAAlliance).

Es evidente que aún queda mucho por hacer para comprender e investigar las necesidades psicosociales de las personas con CET y sus familias. Sin embargo, los datos muestran claramente que las necesidades psicosociales deben discutirse con las familias, a fin de identificar el apoyo adecuado para satisfacerlas.

9. INVESTIGACIÓN ACTUAL Y DIRECCIONES FUTURAS

Como se destaca en la revisión, hay algunas investigaciones en curso sobre diversos aspectos del TAND y aquí solo destacaremos dos. En primer lugar, como se describe brevemente en la sección 3 (Nivel conductual), ha habido un interés significativo en reducir la complejidad de los fenómenos del TAND mediante estrategias de reducción de datos «ascendentes». Leclezio et al. (2018) demostraron que era

factible reducir la aparente singularidad de los comportamientos TAND a 6 grupos naturales. En un estudio de ampliación y replicación, aplicó los mismos métodos a más de 400 personas con CET y confirmó la presencia de 7 grupos naturales (replicando los 6 identificados anteriormente y añadiendo uno más) (datos no publicados). La identificación de un puñado de grupos naturales de TAND puede, en los próximos años, convertirse en una estrategia clínica muy útil para detectar, diagnosticar y tratar las manifestaciones del trastorno, que de otro modo podrían resultar abrumadoras (Leclezio y de Vries, 2016; Leclezio, Gardiner-Lubbe y de Vries, 2018).

En segundo lugar, ha habido un creciente interés en el potencial de los inhibidores de mTOR para tratar las manifestaciones de TAND. Aparte de la gama de vías indirectas hacia el TAND que se describen en esta revisión (por ejemplo, a través de anomalías estructurales del cerebro o convulsiones), de Vries y Howe propusieron que también podría existir una vía directa desde la hiperactivación de mTOR hasta el TAND (de Vries y Howe, 2007; de Vries, 2010b). Los alentadores trabajos realizados con ratones han respaldado la posibilidad de que la inhibición de mTOR pueda revertir o mejorar aspectos de TAND (Ehninger et al., 2008; Tsai et al., 2012; Waltereit et al., 2011), y han demostrado que puede haber vías combinatorias complejas hacia TAND (Schneider et al., 2017; Waltereit et al., 2011). Hasta la fecha, existen muy pocos datos en humanos. En el primer estudio de prueba de principio, se monitorizó la memoria y las habilidades ejecutivas de 8 personas con CET como parte del ensayo TESSTALL con inhibidores renales de mTOR (Davies et al., 2011; de Vries, 2010b). La memoria y las habilidades ejecutivas mejoraron en algunos participantes, pero no en todos. En un reciente ensayo de fase II de búsqueda de señales realizado en Estados Unidos, se exploraron una serie de medidas relacionadas con el TAND como posibles «señales» de cambio en respuesta al tratamiento con inhibidores de mTOR. Tras seis meses, solo una medida (una medida conductual de la cognición social) favoreció el tratamiento con everolimus ($p = 0,011$). Sorprendentemente, se observó un rendimiento individual muy variable, lo que dificultó mucho la interpretación de las comparaciones entre grupos (Krueger et al., 2017). Actualmente se está llevando a cabo un ensayo similar en adultos con CET (TRON) en el Reino Unido. Basta decir que, en la actualidad, no hay pruebas que respalden el uso de inhibidores de mTOR como tratamiento directo de TAND. Sin embargo, los inhibidores de mTOR podrían mejorar el TAND y la calidad de vida a través del tratamiento indirecto de, por ejemplo, SEGA, AML o epilepsia, para lo cual estos medicamentos han recibido autorización de comercialización en EE. UU. y Europa (Bissler et al., 2013; Franz et al., 2013; French et al., 2016).

A pesar de la alta frecuencia y la gran carga que supone el TAND, siguen existiendo muchas lagunas en la investigación sobre este trastorno. A nivel conductual, sería conveniente seguir investigando la amplia variabilidad de las tasas y la relación entre las conductas, la capacidad intelectual, el género y el genotipo. Además, dado el profundo impacto de muchas de estas manifestaciones, las técnicas y medidas que ayuden a identificar la «función» de los comportamientos problemáticos (por ejemplo, agresividad, rabietas, autolesiones) tendrían un enorme valor clínico, ya que la comprensión funcional puede conducir a intervenciones específicas (Wilde et al., 2017). A nivel psiquiátrico, sería muy valioso seguir investigando sobre toda la gama de trastornos psiquiátricos en el CET y, en particular, examinar las estrategias farmacológicas y no farmacológicas, con el fin de generar una base empírica específica para el CET. Las capacidades intelectuales son claramente muy variables en el CET, y se están llevando a cabo algunas investigaciones sobre las vías que conducen a la discapacidad intelectual. Casi no se han realizado investigaciones sobre las dificultades académicas y las intervenciones para apoyarlas, pero sin duda se trata de un área muy importante para la futura investigación sobre el CET. A nivel neuropsicológico, la mayoría de las investigaciones se han realizado en modelos animales y se han centrado en el aprendizaje y la memoria. Sin embargo, también podrían ser útiles más trabajos de neurociencia humana y de comportamiento animal sobre otros ámbitos neuropsicológicos.

ser muy valioso. Existen muchas intervenciones psicosociales para una amplia gama de trastornos psicológicos. La evaluación de programas de intervención específicos dirigidos a personas y familias que conviven con el CET puede dar lugar a programas de formación y educación para padres sencillos pero eficaces, con una base empírica clara.

10. CONCLUSIÓN

El CET se asocia con una serie de manifestaciones físicas y neuropsiquiátricas. Aquí hemos esbozado los diferentes niveles de TAND (trastornos neuropsiquiátricos asociados al CET) y hemos presentado información actualizada sobre estos niveles. En conjunto, el TAND representa un conjunto de manifestaciones de alta frecuencia y gran impacto en el CET que a menudo no se identifican ni se tratan.

Estrategias como la detección anual de TAND mediante la lista de verificación de TAND podrían ser una forma sencilla pero eficaz de satisfacer las necesidades de las personas con CET y sus familias en relación con los TAND.

Agradecimientos

Dedicamos esta revisión a la memoria de la Dra. Loren Leclezio (1981-2018), quien fue una incansable defensora de los TAND hasta su prematura muerte.

PJDV y MCDV cuentan con el apoyo de la Universidad de Ciudad del Cabo, el Fondo Struengmann, la Fundación Nacional de Investigación y la TSA del Reino Unido. PJDV fue miembro del comité directivo de tres ensayos de fase III patrocinados por Novartis y forma parte del grupo asesor científico del registro internacional de enfermedades TOSCA, patrocinado por Novartis.

LW cuenta con el apoyo del Cerebra Centre for Neurodevelopmental Disorders, Reino

Unido. PC y RM cuentan con el apoyo de EPISTOP (Acuerdo de subvención n.º 602391).

DP cuenta con el apoyo de los Institutos Nacionales de Salud (NINDS, NICHD, NCATS y NIMH) [NS082320, U54NS092090, U01 NS092595], la Administración de Recursos y Servicios de Salud (HRSA), la Beca de Formación en Liderazgo en Trastornos del Desarrollo Neurológico y Afines (LEND) [T73MC22236], la Junta Coordinadora de Educación Superior de Texas (THECB) y Curemark, LLC.

Referencias

- Asociación Americana de Psiquiatría. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. 5.ª ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
- Asato MR, Hardan AY. Problemas neuropsiquiátricos en el complejo de esclerosis tuberosa. *Revista de Neurología Infantil*. 2004; 19(4):241-249. [PubMed: 15163088]
- Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, Zonnenberg BA, Frost M, Belousova E, ... Budde K. Everolimus para el angiomiolipoma asociado al complejo de esclerosis tuberosa o la linfangioleiomiomatosis esporádica (EXIST-2): ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. *The Lancet*. 2013; 381(9869):817-824. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61767-X
- Bolton PF, Clifford M, Tye C, Maclean C, Humphrey A, le Marechal K, ... Yates JR. Capacidades intelectuales en el complejo de esclerosis tuberosa: factores de riesgo y correlaciones del estudio Tuberous Sclerosis 2000. *Psychological Medicine*. 2015; 45(11):2321-2331. DOI: 10.1017/S0033291715000264 [PubMed: 25827976]
- Bolton PF, Park RJ, Higgins JNP, Griffiths PD, Pickles A. Determinantes neuroepilépticos de los trastornos del espectro autista en el complejo de esclerosis tuberosa. *Brain*. 2002; 125(6):1247-1255. [PubMed: 12023313]
- Bruni O, Cortesi F, Giannotti F, Curatolo P. Trastornos del sueño en la esclerosis tuberosa: un estudio polisomnográfico. *Cerebro y desarrollo*. 1995; 17(1):52-56. [PubMed: 7762764]
- Capal JK, Bernardino-Cuesta B, Horn PS, Murray D, Byars AW, Bing NM, Kent B, Pearson DA, Sahin M, Krueger DA. En nombre del Grupo de Estudio TACERN. Influencia de las convulsiones en la

desarrollo en el complejo de esclerosis tuberosa. *Epilepsy & Behavior*. 2017; 70:245–252. [PubMed: 28457992]

- Carlisle KW. Factores escolares relacionados con el éxito social y conductual de niños y adolescentes con esclerosis tuberosa: asignación a educación especial, servicios y participación de los padres. Resúmenes de tesis doctorales internacionales: Sección B: Ciencias e ingeniería. 2004; 65(5-B):2666. Tesis completa disponible en línea en la Universidad del Sur de Florida Scholar Commons, sitio web: <http://scholarcommons.usf.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=2335&context=etd>.
- Chung TK, Lynch ER, Fiser CJ, Nelson DA, Tudor C, Franz DN, Krueger DA. Comorbilidad psiquiátrica y respuesta al tratamiento en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa. *Annals of Clinical Psychiatry*. 2011; 23(4):263–269. [PubMed: 22073383]
- Carrey NJ, MacMaster FP, Gaudet L, Schmidt MH. Creatina y glutamato/glutamina estriales en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad. *Revista de Psicofarmacología Infantil y Adolescente*. 2007; 17(1):11–17. DOI: 10.1089/cap.2006.0008 [PubMed: 17343550]
- Curatolo P, Aronica E, Jansen A, Jansen F, Kotulska K, Lagae L, ... Jozwiak S. ¿Encefalopatía epiléptica de inicio temprano o encefalopatía genéticamente determinada con epilepsia de inicio temprano? Lecciones aprendidas del TSC. *Revista Europea de Neurología Pediátrica*. 2016; 20(2):203–211. DOI: 10.1016/j.ejpn.2015.12.005 [PubMed: 26758984]
- Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Esclerosis tuberosa. *The Lancet*. 2008; 372(9639):657–668.
- Curatolo P, Moavero R, de Vries PJ. Aspectos neurológicos y neuropsiquiátricos del complejo de esclerosis tuberosa. *The Lancet Neurology*. 2015; 14(7):733–745. [PubMed: 26067126]
- Curatolo P, Napolioni V, Moavero R. Trastornos del espectro autista en la esclerosis tuberosa: vías patogénicas e implicaciones para el tratamiento. *J Child Neurol*. 2010; 25(7):873–80. DOI: 10.1177/0883073810361789 [PubMed: 20207609]
- Cusmai R, Moavero R, Bombardieri R, Vigeveno F, Curatolo P. Resultados neurológicos a largo plazo en niños con epilepsia de inicio temprano asociada a esclerosis tuberosa. *Epilepsy & Behavior*. 2011; 22(4):735–739. S1525-5050(11)00501-4 [pii]. [PubMed: 22142783]
- Dabora SL, Jozwiak S, Franz DN, Roberts PS, Nieto A, Chung J, ... Kwiatkowski DJ. El análisis mutacional en una cohorte de 224 pacientes con esclerosis tuberosa indica una mayor gravedad de la TSC2, en comparación con la TSC1, en múltiples órganos. *American Journal of Human Genetics*. 2001; 68(1):64–80. DOI: 10.1086/316951 [PubMed: 11112665]
- D'Agati E, Moavero R, Cerminara C, Curatolo P. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y complejo de esclerosis tuberosa. *Revista de Neurología Infantil*. 2009; 24(10):1282–1287. [PubMed: 19805824]
- Davies DM, de Vries PJ, Johnson SR, McCartney DL, Cox JA, Serra AL, ... Pointon K. Tratamiento con sirolimus para el angiomiolipoma en la esclerosis tuberosa y la linfangioleiomiomatosis esporádica: ensayo de fase II. Investigación clínica sobre el cáncer. 2011 clincanres. 0445.2011.
- de Vries PJ. Tesis doctoral. Universidad de Cambridge; 2002. Las psicopatologías de la atención en la esclerosis tuberosa.
- de Vries PJ. Aspectos neuroevolutivos, psiquiátricos y cognitivos del complejo de esclerosis tuberosa. Complejo de esclerosis tuberosa: genes, características clínicas y tratamientos. 2010a:229–267.
- de Vries PJ. Tratamientos específicos para los trastornos cognitivos y del desarrollo neurológico en el complejo de esclerosis tuberosa. *Neurotherapeutics*. 2010b; 7(3):275–282. DOI: 10.1016/j.nurt.2010.05.001 [PubMed: 20643380]
- de Vries PJ, Howe CJ. Las proteínas del complejo de esclerosis tuberosa: un GRIPP sobre la cognición y el desarrollo neurológico. *Tendencias en medicina molecular*. 2007; 13(8):319–326. [PubMed: 17632034]
- de Vries PJ, Prather PA. El complejo de esclerosis tuberosa. *The New England Journal of Medicine*. 2007; 356(1):92. respuesta del autor 93–94. doi: 10.1056/NEJMc062928
- de Vries PJ, Gardiner J, Bolton PF. Déficits neuropsicológicos de atención en el complejo de esclerosis tuberosa (CET). *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2009; 149(3):387–395.
- de Vries PJ, Hunt A, Bolton PF. Las psicopatologías de los niños y adolescentes con complejo de esclerosis tuberosa (CET). *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2007; 16(1):16–24. [PubMed: 17268883]

- de Vries PJ, Whittemore VH, Leclezio L, Byars AW, Dunn D, Ess KC, ... Jansen A. Trastornos neuropsiquiátricos asociados a la esclerosis tuberosa (TAND) y la lista de verificación TAND. *Neurología pediátrica*. 2015; 52(1):25-35. [PubMed: 25532776]
- de Vries P, Humphrey A, McCartney D, Prather P, Bolton P, Hunt A. Directrices clínicas consensuadas para la evaluación de los problemas cognitivos y conductuales en la esclerosis tuberosa. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2005; 14(4):183-190. [PubMed: 15981129]
- Eden KE, de Vries PJ, Moss J, Richards C, Oliver C. Autolesiones y agresividad en el complejo de esclerosis tuberosa: comparación entre síndromes y marcadores de riesgo asociados. *Revista de trastornos del desarrollo neurológico*. 2014; 6(1):10. [PubMed: 24822087]
- Ehninger D, Han S, Shilyansky C, Zhou Y, Li W, Kwiatkowski DJ, ... Silva AJ. Reversión de los déficits de aprendizaje en un modelo murino Tsc2+/- de esclerosis tuberosa. *Nature Medicine*. 2008; 14(8):843-848. DOI: 10.1038/nm1788
- Franz DN, Belousova E, Sparagana S, Bebin EM, Frost M, Kuperman R, ... Jozwiak S. Eficacia y seguridad del everolimus para los astrocitomas subependimales de células gigantes asociados al complejo de esclerosis tuberosa (EXIST-1): ensayo multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo de fase III. *Lancet*. 2013; 381(9861):125-132. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61134-9 [PubMed: 23158522]
- French JA, Lawson JA, Yapici Z, Ikeda H, Polster T, Nabbout R, ... Franz DN. Terapia adyuvante con everolimus para las crisis focales resistentes al tratamiento asociadas a la esclerosis tuberosa (EXIST-3): un estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. *Lancet*. 2016; 388(10056):2153-2163. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31419-2 [PubMed: 27613521]
- Gillberg IC, Gillberg C, Ahlsen G. Comportamiento autista y déficits de atención en la esclerosis tuberosa: un estudio basado en la población. *Medicina del desarrollo y neurología infantil*. 1994; 36(1):50-56. [PubMed: 8132114]
- Goh S, Kwiatkowski DJ, Dorer DJ, Thiele EA. Espasmos infantiles y resultados intelectuales en niños con complejo de esclerosis tuberosa. *Neurología*. 2005; 65(2):235-238. DOI: 10.1212/01.wnl.0000168908.78118.99 [PubMed: 16043792]
- Graffigna G, Bosio C, Cecchini I. Asistencia a un niño con complejo de esclerosis tuberosa (CET): un análisis cualitativo profundo de la experiencia de los padres y las necesidades de cuidados. *BMJ Open*. 2013; 3(12):e003707.doi: 10.1136/bmjopen-2013-003707
- Hallett L, Foster T, Liu Z, Bliden M, Valentim J. Carga de la enfermedad y necesidades no cubiertas en la esclerosis tuberosa compleja con manifestaciones neurológicas: revisión sistemática. *Current Medical Research and Opinion*. 2011; 27(8):1571-1583. [PubMed: 21692602]
- Harrison JE, O'Callaghan FJ, Hancock E, Osborne JP, Bolton PF. Déficits cognitivos en pacientes con inteligencia normal que padecen esclerosis tuberosa. *American Journal of Medical Genetics*. 1999; 88(6): 642-646. [PubMed: 10581483]
- Henske EP, Jozwiak S, Kingswood JC, Sampson JR, Thiele EA. Complejo de esclerosis tuberosa. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016; 2:16035.doi: 10.1038/nrdp.2016.35
- Huang CH, Peng SSF, Weng WC, Su YN, Lee WT. La relación entre los hallazgos de neuroimagen y las comorbilidades neuropsiquiátricas en niños con complejo de esclerosis tuberosa. *Revista de la Asociación Médica de Formosa*. 2015; 114(9):849-854. [PubMed: 24698169]
- Humphrey A, MacLean C, Ploubidis GB, Granader Y, Clifford M, Haslop M. ... Grupo de estudio sobre la esclerosis tuberosa. Desarrollo intelectual antes y después de la aparición de espasmos infantiles: un estudio longitudinal prospectivo controlado sobre la esclerosis tuberosa. *Epilepsia*. 2014; 55(1):108-116. DOI: 10.1111/epi.12484 [PubMed: 24417555]
- Humphrey A, Neville BG, Clarke A, Bolton PF. Regresión autista asociada con la aparición de convulsiones en un lactante con esclerosis tuberosa. *Medicina del desarrollo y neurología infantil*. 2006; 48(7):609-611. DOI: 10.1017/S0012162206001277 [PubMed: 16780633]
- Hunt A. Desarrollo, comportamiento y convulsiones en 300 casos de esclerosis tuberosa. *Revista de Investigación sobre Discapacidad Intelectual*. 1993; 37(Pt 1):41-51. [PubMed: 7681710]
- Hunt A. Comparación de las capacidades, la salud y el comportamiento de 23 personas con esclerosis tuberosa a los 5 años y en la edad adulta. *Revista de Investigación Aplicada en Discapacidades Intelectuales*. 1998; 11(3):227-238.
- Hunt A, Stores G. Trastornos del sueño y epilepsia en niños con esclerosis tuberosa: un estudio basado en cuestionarios. *Medicina del desarrollo y neurología infantil*. 1994; 36(2):108-115. [PubMed: 7510655]

- Jambaque I, Cusmai R, Curatolo P, Cortesi F, Perrot C, Dulac O. Aspectos neuropsicológicos de la esclerosis tuberosa en relación con la epilepsia y los hallazgos de la resonancia magnética. *Medicina del desarrollo y neurología infantil*. 1991; 33(8):698-705. [PubMed: 1916024]
- Jansen FE, Vincken KL, Algra A, Anbeek P, Braams O, Nellist M, ... van Nieuwenhuizen O. El deterioro cognitivo en el complejo de esclerosis tuberosa es una afección multifactorial. *Neurología*. 2008; 70(12):916-923. DOI: 10.1212/01.wnl.0000280579.04974.c0 [PubMed: 18032744]
- Jeste SS, Sahin M, Bolton P, Ploubidis GB, Humphrey A. Caracterización del autismo en niños pequeños con complejo de esclerosis tuberosa. *Revista de Neurología Infantil*. 2008; 23(5):520-525. [PubMed: 18160549]
- Jeste SS, Varcin KJ, Hellemann GS, Gulsrud AC, Bhatt R, Kasari C, ... Nelson CA. Perfiles de síntomas del trastorno del espectro autista en el complejo de esclerosis tuberosa. *Neurología*. 2016; 87(8):766-772. [PubMed: 27440144]
- Jeste SS, Wu JY, Senturk D, Varcin K, Ko J, McCarthy B, ... Nelson CA 3rd. Trayectorias de desarrollo temprano asociadas con el TEA en bebés con complejo de esclerosis tuberosa. *Neurología*. 2014; 83(2):160-168. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000568 [PubMed: 24920850]
- Joinson C, O'Callaghan FJ, Osborne JP, Martyn C, Harris T, Bolton PF. Dificultades de aprendizaje y epilepsia en una muestra epidemiológica de personas con complejo de esclerosis tuberosa. *Psychological Medicine*. 2003; 33(2):335-344. [PubMed: 12622312]
- Jones AC, Daniells CE, Snell RG, Tachataki M, Idziaszczyk SA, Krawczak M, ... Cheadle JP. El análisis genético molecular y fenotípico revela diferencias entre la esclerosis tuberosa familiar y esporádica asociada a TSC1 y TSC2. *Human Molecular Genetics*. 1997; 6(12):2155-2161. [PubMed: 9328481]
- Kilincaslan A, Kok BE, Tekturk P, Yalcinkaya C, Ozkara C, Yapici Z. Efectos beneficiosos del everolimus sobre los síntomas del autismo y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad en un grupo de pacientes con esclerosis tuberosa compleja. *Revista de Psicofarmacología Infantil y Adolescente*. 2017; 27(4): 383-388. DOI: 10.1089/cap.2016.0100 [PubMed: 27797585]
- Kingswood JC, d'Auères GB, Belousova E, Ferreira JC, Carter T, Castellana R, ... de Vries PJ. Registro de esclerosis tuberosa para aumentar la concienciación sobre la enfermedad (TOSCA): datos de referencia de 2093 pacientes. *Revista Orphanet de Enfermedades Raras*. 2017; 12(1):2. [PubMed: 28057044]
- Kothare SV, Singh K, Chalifoux JR, Staley BA, Weiner HL, Menzer K, Devinsky O. Gravedad de las manifestaciones del complejo de esclerosis tuberosa en relación con el genotipo. *Epilepsia*. 2014; 55(7):1025-1029. DOI: 10.1111/epi.12680 [PubMed: 24917535]
- Krueger DA, Northrup H, Roberds S, Smith K, Sampson J, Korf B, ... Povey S. Vigilancia y tratamiento del complejo de esclerosis tuberosa: recomendaciones de la Conferencia Internacional de Consenso sobre el Complejo de Esclerosis Tuberosa de 2012. *Neurología pediátrica*. 2013; 49(4):255-265. [PubMed: 24053983]
- Krueger DA, Sadhwani A, Byars AW, de Vries PJ, Franz DN, Whittemore VH, ... Sahin M. Everolimus para el tratamiento de los trastornos neuropsiquiátricos asociados al complejo de esclerosis tuberosa. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2017; 4(12):877-887. DOI: 10.1002/acn3.494 [PubMed: 29296616]
- Leclezio L, de Vries PJ. Avances en el tratamiento del complejo de esclerosis tuberosa. Opinión actual en psiquiatría. 2015; 28(2):113-120. [PubMed: 25602245]
- Leclezio L, Gardner-Lubbe S, de Vries PJ. ¿Es factible identificar grupos naturales de trastornos neuropsiquiátricos asociados al TSC (TAND)? *Neurología pediátrica*. 2018
- 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). *Neurología pediátrica*. 2015; 52(1):16-24. [PubMed: 25499093]
- Lewis J, Thomas H, Murphy K, Sampson J. Genotipo y fenotipo psicológico en la esclerosis tuberosa. *Revista de Genética Médica*. 2004; 41(3):203-207. [PubMed: 14985384]
- Moavero R, Napolitano A, Cusmai R, Vigeveno F, Figa-Talamanca L, Calbi G, ... Bernardi B. La alteración de la sustancia blanca se asocia con convulsiones persistentes en el complejo de esclerosis tuberosa. *Epilepsia y comportamiento*. 2016; 60:63-67. DOI: 10.1016/j.yebeh.2016.04.026 [PubMed: 27179194]

- Moss J, Oliver C, Nelson L, Richards C, Hall S. Delineación del perfil de las características del trastorno del espectro autista en los síndromes de Cornelia de Lange y X frágil. *Revista estadounidense sobre discapacidades intelectuales y del desarrollo*. 2013; 118(1):55-73. [PubMed: 23301903]
- Muzykewicz DA, Newberry P, Danforth N, Halpern EF, Thiele EA. Afecciones psiquiátricas comórbidas en una población clínica de 241 pacientes con esclerosis tuberosa compleja. *Epilepsy & Behavior*. 2007; 11(4):506–513. S1525-5050(07)00253-3 [pii]. [PubMed: 17936687]
- Northrup H, Krueger DA, Roberds S, Smith K, Sampson J, Korf B, ... Povey S. Actualización de los criterios diagnósticos del complejo de esclerosis tuberosa: recomendaciones de la Conferencia Internacional de Consenso sobre el Complejo de Esclerosis Tuberosa de 2012. *Neurología pediátrica*. 2013; 49(4):243-254. [PubMed: 24053982]
- Numis AL, Major P, Montenegro MA, Muzykewicz DA, Pulsifer MB, Thiele EA. Identificación de factores de riesgo para los trastornos del espectro autista en el complejo de esclerosis tuberosa. *Neurología*. 2011; 76(11):981-987. 76/11/981 [pii]. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182104347 [PubMed: 21403110]
- Ogdie MN, Fisher SE, Yang M, Ishii J, Francks C, Loo SK, ... Nelson SF. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad: el mapeo fino respalda la vinculación con 5p13, 6q12, 16p13 y 17p11. *American Journal of Human Genetics*. 2004; 75(4):661–668. DOI: 10.1086/424387 [PubMed: 15297934]
- Pliszka S. Grupo de trabajo sobre cuestiones de calidad de la AACAP. Parámetros prácticos para la evaluación y el tratamiento de niños y adolescentes con trastorno por déficit de atención e hiperactividad. *Revista de la Academia Americana de Psiquiatría Infantil y Adolescente*. 2007; 46(7):894-921. DOI: 10.1097/chl.0b013e318054e724 [PubMed: 17581453]
- Prabowo AS, Anink JJ, Lammens M, Nellist M, van den Ouweland AM, Adle-Biasette H, ... Aronica E. Lesiones cerebrales fetales en el complejo de esclerosis tuberosa: activación de TORC1 e inflamación. *Patología cerebral*. 2013; 23(1):45-59. DOI: 10.1111/j.1750-3639.2012.00616.x [PubMed: 22805177]
- Prather P, de Vries PJ. Aspectos conductuales y cognitivos del complejo de esclerosis tuberosa. *Revista de Neurología Infantil*. 2004; 19(9):666-674. [PubMed: 15563012]
- Pulsifer MB, Winterkorn EB, Thiele EA. Perfil psicológico de adultos con complejo de esclerosis tuberosa. *Epilepsia y comportamiento*. 2007; 10(3):402-406. [PubMed: 17392032]
- Rentz AM, Skalicky AM, Pashos CL, Liu Z, Magestro M, Pelletier CL, ... Dunn DW. Cuidado de niños con complejo de esclerosis tuberosa: ¿cuál es el impacto en la salud física y mental de los cuidadores? *Revista de Neurología Infantil*. 2015; 30(12):1574–1581. [PubMed: 25838447]
- Ridler K, Suckling J, Higgins N, De Vries P, Stephenson C, Bolton P, Bullmore E. Correlatos neuroanatómicos de los déficits de memoria en el complejo de esclerosis tuberosa. *Cerebral Cortex*. 2006; 17(2):261–271. [PubMed: 16603714]
- Sancak O, Nellist M, Goedbloed M, Elfferich P, Wouters C, Maat-Kievit A, ... van den Ouweland A. Análisis mutacional de los genes TSC1 y TSC2 en un entorno diagnóstico: correlaciones genotipo-fenotipo y comparación de técnicas de diagnóstico de ADN en el complejo de esclerosis tuberosa. *European Journal of Human Genetics*. 2005; 13(6):731–741. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201402 [PubMed: 15798777]
- Schneider M, de Vries PJ, Schonig K, Rossner V, Waltereit R. El inhibidor mTOR revierte los comportamientos de déficit social similares al autismo en ratas adultas con haploinsuficiencia de Tsc2 y estado epiléptico del desarrollo. *Archivos Europeos de Psiquiatría y Neurociencia Clínica*. 2017; 267(5):455-463. DOI: 10.1007/s00406-016-0703-8 [PubMed: 27263037]
- Tierney KM, McCartney DL, Serfontein JR, de Vries PJ. Habilidades neuropsicológicas de atención y comportamientos relacionados en adultos con complejo de esclerosis tuberosa. *Behavior Genetics*. 2011; 41(3):437–444. [PubMed: 21191642]
- Trickett J, Heald M, Oliver C, Richards C. Comparación de cohortes de distintos síndromes en cuanto a los trastornos del sueño en niños con síndrome de Smith-Magenis, síndrome de Angelman, trastorno del espectro autista y complejo de esclerosis tuberosa. *Revista de trastornos del desarrollo neurológico*. 2018; 10(1):9. [PubMed: 29490614]
- Tsai PT, Hull C, Chu Y, Greene-Colozzi E, Sadowski AR, Leech JM, ... Sahin M. Comportamiento similar al autismo y disfunción cerebelosa en ratones mutantes Tsc1 de células de Purkinje. *Nature*. 2012; 488(7413):647–651. DOI: 10.1038/nature11310 [PubMed: 22763451]
- Turic D, Langley K, Mills S, Stephens M, Lawson D, Govan C, ... Thapar A. Seguimiento de los hallazgos de ligamiento genético en el cromosoma 16p13: evidencia de asociación del N-metil-D-aspartato

- Polimorfismo del gen del receptor de glutamato 2A con TDAH. *Molecular Psychiatry*. 2004; 9(2):169–173. DOI: 10.1038/sj.mp.4001387 [PubMed: 14966475]
- van Eeghen AM, Black ME, Pulsifer MB, Kwiatkowski DJ, Thiele EA. Genotipo y fenotipo cognitivo de pacientes con complejo de esclerosis tuberosa. *European Journal of Human Genetics*. 2012; 20(5):510–515. DOI: 10.1038/ejhg.2011.241 [PubMed: 22189265]
- 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 retrospectiva y longitudinal. *Epilepsy & Behavior*. 2012; 23(1):10–15. DOI: 10.1016/j.yebeh.2011.10.005 [PubMed: 22099526]
- Waltereit R, Japs B, Schneider M, de Vries PJ, Bartsch D. La epilepsia y la haploinsuficiencia de Tsc2 provocan comportamientos sociales deficitarios similares al autismo en ratas. *Behavior Genetics*. 2011; 41(3):364–372. DOI: 10.1007/s10519-010-9399-0 [PubMed: 20927644]
- Wilde L, Eden K, de Vries P, Moss J, Welham A, Oliver C. Autolesiones y agresividad en adultos con esclerosis tuberosa compleja: frecuencia, características asociadas a las personas e implicaciones para la evaluación. *Investigación en discapacidades del desarrollo*. 2017; 64:119-130. [PubMed: 28411579]
- Wilde L, Wade K, Eden K, Moss J, Vries P, Oliver C. Persistencia de las autolesiones, la agresividad y la destrucción de la propiedad en niños y adultos con complejo de esclerosis tuberosa. *Revista de Investigación sobre Discapacidad Intelectual*. 2018
- Wong HT, McCartney DL, Lewis JC, Sampson JR, Howe CJ, de Vries PJ. La capacidad intelectual en el complejo de esclerosis tuberosa se correlaciona con los efectos previstos de las mutaciones en las proteínas TSC1 y TSC2. *Revista de Genética Médica*. 2015; 52(12):815-822. DOI: 10.1136/jmedgenet-2015-103154 [PubMed: 26408672]
- Organización Mundial de la Salud. Clasificación Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud, 10.^a revisión (CIE-10). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 1992.

Tabla 1

Trastornos neuropsiquiátricos asociados al TSC (TAND): niveles de investigación

Nivel	Nombre	Descripción	Ejemplos
Nivel 1	Nivel conductual	Este nivel incluye todos los comportamientos observados. El nivel conductual se evalúa normalmente mediante la observación directa o mediante una serie de medidas de escala de valoración.	Agresividad, ansiedad, estado de ánimo depresivo, hiperactividad, impulsividad, falta de contacto visual, comportamientos repetitivos y ritualistas, problemas de sueño, etc.
Nivel 2	Nivel psiquiátrico	Este nivel se define mediante sistemas de clasificación diagnóstica psiquiátrica, como el DSM-5 o el CIE-10. En este nivel, el médico determina si los comportamientos observados en el nivel 1 cumplen los criterios de trastornos psiquiátricos específicos.	Trastorno del espectro autista (TEA), trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), trastorno de ansiedad, trastorno depresivo.
Nivel 3	Nivel intelectual	Este nivel mide la capacidad intelectual tal y como se define en las pruebas estandarizadas de tipo CI.	Discapacidad intelectual (DI) leve, moderada, grave o profunda
Nivel 4	Nivel académico	Este nivel se refiere a trastornos específicos del aprendizaje (tal y como se definen en el DSM-5) asociados con el rendimiento escolar.	Trastorno de lectura, escritura, ortografía o matemáticas
Nivel 5	Nivel neuropsicológico	Este nivel examina sistemas específicos relacionados con el cerebro mediante el uso de instrumentos neuropsicológicos estandarizados.	Déficits de atención selectiva, sostenida o de doble tarea, negligencia unilateral, déficits de memoria de recuerdo inmediato, déficits de memoria de trabajo espacial, déficits visoespaciales, déficits ejecutivos.
Nivel 6	Nivel psicosocial	Este nivel explora el impacto psicológico y social del TSC en términos de relaciones personales, familiares y comunitarias.	Baja autoestima, baja autoeficacia, alto nivel de estrés familiar, dificultades en la relación con los padres, estigma social y aislamiento.

DSM-5= Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 5.^a edición (APA, 2013)

ICD-10= Clasificación Internacional de Enfermedades y Problemas de Salud Relacionados, 10.^a edición (OMS, 1992)

Tabla 2

Ejemplos del rango de tasas notificadas de dificultades conductuales en la esclerosis tuberosa compleja (y características de la muestra)

Comportamiento	Estimación de la tarifa	
	Más baja	Más alta
Estado de ánimo depresivo	19 % (adultos, capaces de autoinformarse) (Lewis, Thomas, Murphy y Sampson, 2004)	43 % (adultos, capaces de autoinformarse) (Pulsifer, Winterkorn y Thiele, 2007)
Ansiedad	41 % (adultos, capaces de autoinformarse) (Pulsifer et al., 2007)	56 % (adultos, capaces de autoinformarse) (Lewis et al., 2004)
Autolesiones	17 % (niños y adolescentes, sin DI) (de Vries, Hunt y Bolton, 2007)	69 % (niños y adolescentes, discapacidad intelectual grave-profunda) (de Vries, Hunt y Bolton, 2007)
Arrebatos agresivos	37 % (adultos, DI) (Wilde et al., 2017)	66 % (niños y adolescentes, discapacidad intelectual leve-moderada) (de Vries, Hunt y Bolton, 2007)
Rabietas	47 % (niños y adolescentes, sin DI) (de Vries, Hunt y Bolton, 2007)	70 % (niños y adolescentes, DI leve-moderada) (de Vries, Hunt y Bolton, 2007)
Poco contacto visual	23 % (niños y adolescentes, sin DI) (de Vries, Hunt y Bolton, 2007)	71 % (niños y adolescentes, discapacidad intelectual grave-profunda) (de Vries, Hunt y Bolton, 2007)
Comportamientos repetitivos y ritualistas	20 % (niños y adolescentes, sin DI) (de Vries, Hunt y Bolton, 2007)	83 % (niños y adolescentes, discapacidad intelectual grave-profunda) (de Vries, Hunt y Bolton, 2007)
Retraso en el habla y el lenguaje	32 % (niños y adolescentes, sin DI) (de Vries, Hunt y Bolton, 2007)	86 % (niños y adolescentes, DI grave-profunda) (de Vries, Hunt y Bolton, 2007)
Hiperactividad	22 % (adultos, DI) (Hunt, 1998)	73 % (niños y adolescentes, discapacidad intelectual grave-profunda) (de Vries, Hunt y Bolton, 2007)
Impulsividad	36 % (niños y adolescentes, sin DI) (de Vries, Hunt y Bolton, 2007)	62 % (niños y adolescentes, discapacidad intelectual grave-profunda) (de Vries, Hunt y Bolton, 2007)
Dificultades para dormir	15 % (niños y adolescentes, con y sin discapacidad intelectual) (Trickett, Heald, Oliver y Richards, 2018)	74 % (niños y adolescentes, discapacidad intelectual grave-profunda) (de Vries, Hunt y Bolton, 2007)

DI = discapacidad intelectual