



Carga de la enfermedad y calidad de vida en el complejo de esclerosis tuberosa: Resultados del estudio TOSCA

Anna C. Jansen^{1,2 *}, Stephanie Vanclooster², Petrus J. de Vries³, Carla Fladrowski^{4,5}, Guillaume Beaure d'Augères⁶, Tom Carter⁷, Elena Belousova⁸, Mirjana P. Benedikt⁹, Vincent Cottin¹⁰, Paolo Curatolo¹¹, María Dahlin¹², Lisa D'Amato^{13†}, José C. Ferreira¹⁴, Martha Feucht¹⁵, Christoph Hertzberg¹⁶, Sergiusz Jozwiak^{17,18}, John A. Lawson¹⁹, Alfonso Macaya²⁰, Rubén Marques^{13,21}, Rima Nababout²², Finbar O'Callaghan²³, Jiong Qin²⁴, Valentín Sander²⁵, Matthias Sauter²⁶, Seema Shah²⁷, Yukitoshi Takahashi²⁸, Renaud Touraine²⁹, Sotiris Youroukos³⁰, Bernard Zonnenberg³¹ y J. Chris Kingswood³² en nombre del Consorcio TOSCA Investigadores de TOSCA

OPEN ACCESS

Editado por:

Alessandro Simonati,

Universidad de Verona, Italia

Revisado por:

Wang-Tso Lee,

Universidad Nacional de Taiwán

Hospital, Taiwán

Jill Edith Cadwgan,

Hospital Infantil Evelina de Londres,

Reino Unido

*Correspondencia:

Anna C. Jansen

Anna.Jansen@uzbrussel.be

†Empleado de Novartis en el momento de aprobación del concepto del manuscrito

Sección de especialidad:

Este artículo fue enviado a

Neurología Pediátrica,
una sección de la revista
Fronteras en Neurología

Recibido: 07 de mayo de 2020

Aceptado: 14 de julio de 2020

Publicado: 28 de agosto de 2020

Citación:

Jansen AC, Vanclooster S, de Vries PJ, Fladrowski C, Beaure d'Augères G, Carter T, Belousova E, Benedikt MP, Cottin V, Curatolo P, Dahlin M, D'Amato L, Ferreira JC, Feucht M, Hertzberg C, Jozwiak S, Lawson JA, Macaya A, Marques R, Nababout R, O'Callaghan F, Qin J, Sander V, Sauter M, Shah S, Takahashi Y, Touraine R, Youroukos S, Zonnenberg B y Kingswood JC (2020) Carga de enfermedad y calidad de vida La vida en el complejo de esclerosis tuberosa: Resultados del estudio TOSCA. *Frente. Neurol.* 11:904. doi: 10.3389/fneur.2020.00904

¹ Unidad de Neurología Pediátrica, Departamento de Pediatría, UZ Brussel VUB, Bruselas, Bélgica, ² Departamento de Salud Pública, Vrije Universidad de Bruselas, Bruselas, Bélgica, ³ División de Psiquiatría Infantil y Adolescente, Universidad de Ciudad del Cabo, Ciudad del Cabo, Sudáfrica, ⁴ Asociación de Esclerosis Tuberosa ONLUS, Milán, Italia, ⁵ Asociación Europea del Complejo de Esclerosis Tuberosa, En Birken, Datten, Alemania, ⁶ Asociación de Esclerosis Tuberosa de Bourneville, Gradignan, Francia, ⁷ Esclerosis tuberosa TSA Asociación, Nottingham, Reino Unido, ⁸ Instituto de Investigación y Clínica de Pediatría, Instituto Nacional de Investigación de Rusia Pirogov Universidad Médica de Moscú, Rusia, ⁹ Clínica Pediátrica SPS, Liubliana, Eslovenia, ¹⁰ Hospital Louis Pradel, Claude Bernard Universidad Lyon 1, Lyon, Francia, ¹¹ Hospital Universitario Tor Vergata, Roma, Italia, ¹² Hospital Universitario Karolinska, Estocolmo, Suecia, ¹³ Novartis Farma SpA, Origgio, Italia, ¹⁴ Centro Hospitalario Oeste de Lisboa, Lisboa, Portugal, ¹⁵ Departamento de Pediatría y Medicina Adolescente, Universidad Médica de Viena, Socio Afiliado de ERN EpiCARE, Viena, Austria, ¹⁶ Hospital Vivantes Neukölln, Berlín, Alemania, ¹⁷ Departamento de Neurología Infantil, Universidad Médica de Varsovia, Varsovia, Polonia, ¹⁸ Departamento de Neurología y Epileptología, Instituto de Salud Infantil Memorial, Varsovia, Polonia, ¹⁹ El Clínica de manejo multidisciplinario de la esclerosis tuberosa, Hospital Infantil de Sidney, Randwick, Nueva Gales del Sur, Australia, ²⁰ Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain, ²¹ Instituto de Biomedicina (IBIOMED), Universidad de León, León, España, ²² Departamento de Neurología Pediátrica, Hospital Necker Enfants Malades, Universidad París Descartes, París, Francia, ²³ Instituto de Salud Infantil, University College London, Londres, Reino Unido, Hospital (PKUPH), ²⁴ Departamento de Pediatría, Universidad Popular de Pekín Pekín, China, Kempten, Alemania, ²⁵ Hospital Infantil de Tallin, Tallin, Estonia, ²⁶ Asociación de hospitales Kempten-Oberallgäu gGmbH, Epilepsia y Trastornos ²⁷ Novartis Healthcare Pvt Ltd, Hyderabad, India, ²⁸ Centro Nacional de Epilepsia, Instituto Shizuoka de Neurológicos, Shizuoka, Japón, 30 St. Sophia Children's Hospital, ²⁹ Departamento de Genética, CHU-Hôpital Nord, Saint Etienne, Francia, Atenas, Grecia, Grupo Académico, Centro de Investigación ³¹ Centro Médico Universitario, Utrecht, Países Bajos, ³² Cardiología Clínica de Ciencias Moleculares y Clínicas, St Georges University of London, Londres, Reino Unido

Hasta la fecha, la investigación sobre el complejo de esclerosis tuberosa (TSC) se ha centrado principalmente en manifestaciones físicas de la enfermedad. Por el contrario, el impacto psicosocial de la CET ha... recibió mucha menos atención. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue examinar el impacto del TSC sobre la salud, la calidad de vida (CdV) y el bienestar psicosocial de las personas con TSC y sus familias. Cuestionarios con preguntas específicas de la enfermedad sobre la carga de Se utilizaron cuestionarios de enfermedad de Boehringer-Möller (BOI) y de calidad de vida validados. Tras completar consentimiento informado, incluimos a 143 personas que participaron en el estudio TOSCA (TuberOus Estudio sobre el registro de esclerosis para aumentar la concienciación de la enfermedad. Nuestros resultados destacaron la carga sustancial que representa la CET en la vida personal de las personas con CET y sus Familias. Casi la mitad de los pacientes experimentaron un progreso negativo en su educación. o carrera debido a la TSC (42,1%), así como muchos de sus cuidadores (17,6% empleados; 58,8% desempleados). La mayoría de los cuidadores (76,5%) indicaron que la CET afectó la vida familiar y relaciones sociales y laborales. Además, faltaba una atención bien coordinada: un sistema fluido

La transición de la atención pediátrica a la atención para adultos fue mencionada solo por el 36,8% de los pacientes adultos, y el apoyo financiero, social y psicológico por el 21,1%, el 0% y el 7,9%, respectivamente. Además, las tasas moderadas de dolor/malestar (35%) y ansiedad/depresión (43,4%) reportadas en todas las edades y niveles de enfermedad demuestran el alto índice de satisfacción del paciente (IB) y la baja calidad de vida (CdV) en esta población vulnerable.

Palabras clave: complejo de esclerosis tuberosa, calidad de vida, carga de enfermedad, epilepsia, TOSCA

INTRODUCCIÓN

El complejo de esclerosis tuberosa (ETC) es un trastorno genético multisistémico con una incidencia global de 1 por cada 6.000 a 10.000 nacidos vivos.

Se estima que más de un millón de personas están afectadas en todo el mundo (1). Se caracteriza por el crecimiento de tumores benignos en varios órganos de todo el cuerpo, incluyendo el cerebro, el riñón, los pulmones y la piel (2). También se asocia con dificultades conductuales, psiquiátricas, intelectuales, académicas, neuropsicológicas y psicosociales, agrupadas bajo el término general TAND (Trastornos Neuropsiquiátricos Asociados a TSC) (3, 4). La presentación clínica de las manifestaciones de TSC es compleja (5-8). Su curso natural varía entre individuos, con síntomas que aparecen a edades variables y una gravedad que va de muy leve a grave, que puede incluso conducir a la muerte. Además, se espera que las personas con TSC tengan atención de seguimiento de por vida para asegurar la detección temprana de complicaciones potencialmente mortales.

La presentación clínica diversa representa una carga significativa para la enfermedad, la atención médica y el tratamiento (9).

Hasta la fecha, la mayoría de la investigación sobre la CET se ha centrado en la fisiopatología, la epidemiología, el diagnóstico y el tratamiento de la afección (10). Se ha hecho relativamente poco para evaluar el impacto de la CET en la calidad de vida (CdV) y el bienestar social de las personas con CET y sus familias. Varios investigadores se han centrado en la carga de aspectos específicos de la CET, como la epilepsia, el astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA), el angiofibroma facial y el angiomiolipoma renal (8, 9, 11-14). Otros han evaluado el impacto de tratamientos específicos en la CdV, como después de la cirugía de epilepsia (15), o han estudiado grupos específicos, como el impacto en los cuidadores adultos (10, 16). Un estudio retrospectivo que evaluó a los padres de 99 niños con CET mostró que aproximadamente el 50 % informó estrés parental clínicamente significativo. El estrés se relacionó con la presencia de convulsiones, antecedentes de diagnóstico psiquiátrico, discapacidad intelectual o problemas de conducta en los niños (17). Una encuesta en línea realizada en el Reino Unido a personas con CET y sus cuidadores mostró valores de utilidad del estado de salud (HSUV) significativamente inferiores al valor de referencia de la población general para el conjunto de valores del Reino Unido de la versión de tres niveles del EuroQoL-5D (EQ-5D-3L). Esto indica un deterioro sustancial en las personas con CET (18).

Zöllner et al. realizaron una revisión sistemática sobre la carga de enfermedad (CDE) en la CET e incluyeron 33 artículos publicados hasta octubre de 2019, de los cuales solo 14 abordaron la calidad de vida (19). Buscamos evaluar el impacto de la CDE en la vida de las personas o sus cuidadores en términos de CDE y CDE, utilizando una combinación de preguntas complementarias específicas de la enfermedad sobre la CDE y cuestionarios validados de CDE en siete países europeos.

MÉTODOS

TOSCA, un registro de historia natural en CET, se llevó a cabo en 170 sitios de 31 países de todo el mundo. Se ha proporcionado previamente una descripción detallada de los métodos del estudio TOSCA (20). El registro consta de una sección principal y seis proyectos de investigación. Aquí presentamos los hallazgos de uno de los proyectos de investigación centrados en el índice de actividad de la piel (IB) y la calidad de vida (CdV) en personas con CET.

Participantes. La

selección de los países participantes en este proyecto de investigación se basó en la disponibilidad de cuestionarios de calidad de vida validados en el idioma principal de cada país. Con base en este criterio, individuos con TSC de cualquier edad de siete países europeos fueron elegibles para este proyecto de investigación específico, tras firmar un formulario de consentimiento adicional.

Medición de la carga de la enfermedad A

todos los individuos inscritos se les pidió que completaran una serie de preguntas complementarias que abordaban las necesidades de asistencia social (circunstancias de los arreglos de vida, apoyo financiero, social y psicológico, y fuentes de información), necesidades de atención médica (seguro médico, atención médica y nivel de satisfacción, pruebas genéticas y asesoramiento genético), impacto en la educación y el empleo, impacto en la familia y transición de la atención pediátrica a la de adultos (Material complementario). Estas preguntas complementarias fueron desarrolladas por representantes de los pacientes, que formaban parte del Comité de trabajo de TOSCA en colaboración con las asociaciones de pacientes de TSC. Los borradores de los cuestionarios fueron revisados por dos cuidadores para garantizar su claridad y exhaustividad. Cuando los individuos no pudieron completar los cuestionarios por sí mismos, se les pidió a los cuidadores que completaran la versión proxy de los cuestionarios (informe del cuidador).

Medición de la calidad de vida Para evaluar

la calidad de vida, se administraron cuestionarios validados en idiomas locales a personas con CET/cuidadores que participaron en este proyecto de investigación. Estos incluyeron los siguientes: (1) EuroQoL-5D (EQ-5D), un cuestionario autocompletado para adultos (edad, ≥ 18 años); la versión proxy 1 del EQ-5D fue completada por el cuidador para niños o adolescentes para adultos que no pudieron completar el informe por sí mismos; (2) QoL en Epilepsy Inventory-31-Problems (QOLIE-31)-P para adultos (edad, ≥ 18 años) con epilepsia, completado por los propios individuos; (3) QoL en Epilepsy Infantil (QOLCE) para niños <10 años con epilepsia (completado por los cuidadores); (4) QoL en Epilepsy Inventory para

Adolescentes-48 (QOLIE-AD-48) para niños de 11 a 17 años con epilepsia, completado por los propios sujetos.

Análisis de datos

Los datos sobre calidad de vida y BOI se registraron una vez (es decir, sin seguimiento). (se solicitó) antes de la fecha límite de datos (10 de agosto de 2017). Se envió una copia de los cuestionarios en papel recopilados desde cada sitio clínico a la organización de investigación clínica (CRO) para la entrada de datos en el estudio TOSCA. Los datos fueron extraídos posteriormente, y analizados por la CRO. Respuestas a las preguntas de la BOI y las escalas de calidad de vida se resumieron mediante estadísticas descriptivas (número de encuestados, media, desviación estándar, mediana, rango, frecuencia), considerando el subgrupo basado en la edad como niños (<11 años), adolescentes (de 11 a <18 años) y adultos (de 11 a <18 años) ≥18 años).

Las personas con TSC o sus cuidadores calificaron su nivel de deterioro en cinco dimensiones (movilidad, autocuidado, actividades habituales, dolor/malestar y ansiedad/depresión). Cada La dimensión tiene tres niveles: sin problemas, con algún problema y confinado a la cama. La puntuación media del termómetro para EQ-5D y La puntuación media del estado de salud en el cuestionario QOLIE-31-P fue Registrado en una escala de 0 a 100, donde 0 es el peor estado de salud imaginable y 100% el mejor. Además, cada El paciente calificó la importancia de las siete subescalas del QOLIE 31-P

TABLA 1 | Características demográficas.

En general (N = 143)	
Sexo #	
Masculino	54 (37.8)
Femenino	88 (61.5)
Edad en el momento del consentimiento (años)	
—	142
Media (DE)	19.8 (15.24)
Mediana (rango)	14 (3–72)
Duración del TSC (años)	
—	141
Media (DE)	13.5 (9.44)
Mediana (rango)	11.2 (1.6–43.5)
País	
Bélgica	24 (16.8)
Francia	30 (21.0)
Alemania	11 (7.7)
Italia	58 (40.6)
España	11 (7.7)
Suecia	6 (4.2)
Países Bajos	3 (2.1)
Personas con epilepsia	
norte(%)	67 (46.9)
Duración de la epilepsia (años) al inicio del proyecto de investigación	
—	66
Media (DE)	16.6 (12.53)
Mediana (rango)	12.8 (2.7–55.4)

#No se disponía de información sobre el sexo de un paciente. Los valores se expresan como n (%) a menos que a menos que se indique lo contrario.

(energía, estado de ánimo, actividades diarias, cognición, efectos de la medicación, preocupación por las convulsiones y calidad de vida en general) de uno a siete, con siendo uno el tema más importante y siete el menos importante uno. Las puntuaciones de las subescalas del cuestionario QOLIE-31-P fueron las medio de las puntuaciones de los elementos convertidos multiplicadas por la angustia Puntuación. La puntuación total del QOLIE-31-P se calculó dividiendo la suma de las subescalas por la suma de las puntuaciones de angustia

TABLA 2 | Necesidades de atención social: resultados informados por los propios pacientes y los cuidadores.

	Auto-reportado personas con esclerosis tuberosa		Personas con esclerosis tuberosa reportado por cuidadores	
	adolescentes N = 17	Adultos N = 38	Niños/ adolescentes N = 71	Adultos N = 17
Circunstancias de los arreglos de vida				
Vive solo	ESO	5 (13.2)	ESO	1 (5.9)
Vive con cónyuge/pareja	ESO	21 (55.3)	ESO	2 (11.8)
Vive con otros familiares	ESO	10 (26.3)	ESO	13 (76.5)
Falta información	ESO	2 (5.3)	ESO	1 (5.9)
Se necesita ayuda con las actividades diarias.				
Sí	ESO	3 (7.9)	ESO	8 (47.1)
No	ESO	35 (92.1)	ESO	9 (52.9)
Asistencia a domicilio				
Enfermero	0	0	1 (1.4)	1 (5.9)
Asistencia diaria por cuidador profesional (remunerado)	1 (5.9)	0	5 (7.0)	1 (5.9)
Asistencia del cuidador de amigo/familiar/pariente (no pagado)	0	5 (13.2)	16 (22.5)	7 (41.2)
Los individuos sintieron que asistencia y apoyo en el hogar no era suficiente	5 (29.4)	16 (42.1)	31 (43.7)	6 (35.3)
Apoyo financiero, social y psicológico				
Subsidio por discapacidad	6 (35.3)	8 (21.1)	39 (54.9)	13 (76.5)
Subsidio para cuidadores	1 (5.9)	0	9 (12.7)	0
Asistencia de un trabajador social	1 (5.9)	0	6 (8.5)	1 (5.9)
Apoyo de servicios sociales	1 (5.9)	0	3 (4.2)	2 (11.8)
Asesoramiento psicológico 2 (11.8)		3 (7.9)	10 (14.1)	0
Fuentes utilizadas para obtener información sobre derechos y beneficios				
Médico	7 (41.2)	25 (65.8)	46 (64.8)	9 (52.9)
Internet/Sitios web	9 (52.9)	14 (36.8)	49 (69.0)	7 (41.2)
Grupo de pacientes	2 (11.8)	5 (13.2)	20 (28.2)	6 (35.3)
Asistente social	1 (5.9)	1 (2.6)	21 (29.6)	6 (3 (17.6)
Gobierno local	1 (5.9)	4 (10.5)	(8,5)	2 (11.8)
Enfermero	0	2 (5.3)	3 (4.2)	3 (17.6)
La fuente más útil				
Médico	9 (52.9)	25 (65.8)	34 (47.9)	8 (47.1)
Internet/Sitios web	4 (23.5)	4 (10.5)	19 (26.8)	3 (17.6)
Grupo de pacientes	2 (11.8)	2 (5.3)	12 (16.9)	4 (23.5)
Asistente social	1 (5.9)	0	13 (18.3)	3 (17.6)
Gobierno local	1 (5.9)	2 (5.3)	3 (4.2)	0
Enfermero	0	0	1 (1.4)	0

NA no aplicable. Los valores se expresan como n (%).

multiplicado por 100. Si más de la mitad de los elementos de una subescala No había respondido, la subescala no fue incluida en el total Puntuación. Para cada subescala de QOLCE, la respuesta para cada ítem se convirtió en una puntuación de 0 a 100 puntos, donde las puntuaciones altas reflejan el nivel más alto de funcionamiento.

RESULTADOS

Ciento cuarenta y tres personas (88 niños y adolescentes, y 55 adultos) de siete países europeos se inscribieron en Este proyecto de investigación forma parte del estudio TOSCA (Tabla 1). El tiempo medio desde el diagnóstico inicial de CET fue de 13,5 años (mediana, 11,2 años; rango, 1,6–43,5). De las 143 personas inscritas, 67 (28 adultos) tenían epilepsia (46,9%). La duración media de la epilepsia fue de 16,6 años (mediana, 12,8 años; rango, 2,7-55,4).

Carga de la enfermedad: resultados autoinformados

17 adolescentes (19,3%; de entre 11 y <18 años) y 38 Los adultos (69,1%) completaron el cuestionario de forma independiente. De ellos, un adolescente (5,9%) y cinco adultos (13,2%) necesitaron atención adicional. Asistencia a domicilio. En la mayoría de los casos, la asistencia fue proporcionada por cuidadores no remunerados (un familiar o amigo). 29,4% adolescentes y el 42,1% de los adultos sintieron que la asistencia y el apoyo en el hogar no fue suficiente (Tabla 2). Financiero, social y psicológico El apoyo fue recibido por 8 (21,1%), 0 (0%) y 3 (7,9%) de los adultos. demandado, respectivamente.

Nueve adolescentes (52,9%) y 16 adultos (42,1%) tuvieron acceso a seguros públicos y/o privados (Cuadro 3). Aunque ninguno de Las personas informaron que tuvieron que pagar extra por servicios privados. seguro debido a TSC, dos adultos (5.3%) informaron que la salud o se le negó cualquier tipo de seguro debido a TSC. TSC fue manejados por especialistas de TSC en 12 adolescentes (70,6%) y 28 adultos (73,7%). Veintinueve adultos (76,3%) informaron que tenía acceso a una clínica de TSC cuando era necesario, mientras que no tenía acceso a TSC Seis adultos (15,8%) informaron de casos de TSC. por más de tres médicos en 15 adultos (39,5%). Suave La transición de la atención pediátrica a la atención para adultos fue reportada solo por 14 adultos (36,8%). Casi una quinta parte de los pacientes estaban insatisfechos con diversos aspectos de su atención médica y casi el 50% no pudieron para informar si su atención siguió las pautas clínicas (Figura 1).

Se informó que el TSC había afectado la carrera/educación progreso en tres adolescentes (17,6%; Tabla 4). Catorce adolescentes (82,4%) asistían a la educación regular. Seis Los adolescentes (35,3%) recibieron apoyo adicional en clase; no Los adolescentes recibieron educación en casa. De los 38 adultos, 20 (52,6%) estaban empleados y siete no podían trabajar (4 debido a la TSC; 3 debido a otras razones). Dieciséis adultos (42,1%) expresaron que el TSC habían afectado su carrera o educación de diferentes maneras: impacto sobre progresión profesional/ascensos (25%), elección de carrera (25%), pérdida de empleo (31,3%), a tiempo parcial en lugar de tiempo completo trabajo (31,3%), o haber alcanzado el nivel educativo (37,5%).

Carga de la enfermedad: reportada por el cuidador Resultados

Los padres/cuidadores completaron los cuestionarios para 71 niños y adolescentes (80,7%; 38 niñas y 32 niños) y 17 adultos (30,9%; 11 mujeres y 6 hombres)

TABLA 3 | Necesidades de atención de salud: resultados informados por los propios pacientes y los cuidadores.

	Auto-reportado personas con esclerosis tuberosa		Informado por los cuidadores personas con esclerosis tuberosa	
	adolescentes	Adultos	Niños/ adolescentes	Adultos
	N = 17	N = 38	N = 71	N = 17
Personas con seguro médico				
Seguro privado	2 (11.8)	7 (18.4)	31 (43.7)	6 (35.3)
Seguro público	6 (35.3)	14 (36.8)	37 (52.1)	4 (23.5)
Sin seguro	7 (41.2)	15 (39,5)	11 (15.5)	8 (47.1)
Se pensaba que las personas He pagado extra por seguro privado debido a la condición TSC	0	0	1 (1.4)	0
El seguro público era negado debido a TSC	0	2 (5.3)	9 (12.7)	1 (5.9)
Pruebas genéticas				
El paciente tenía genética Pruebas para TSC	13 (76.5)	31 (81.6)	57 (80.3)	16 (94.1)
Se le ofreció al paciente pruebas genéticas pero lo hicieron no lo hagas	1 (5.9)	1 (2.6)	3 (4.2)	0
El paciente no había sido Se ofrecieron pruebas genéticas para TSC	0	3 (7.9)	7 (9.9)	1 (5.9)
Asesoramiento genético				
El paciente tenía genética asesoramiento	9 (52.9)	26 (68.4)	43 (60.6)	10 (58.8)
Se le ofreció al paciente asesoramiento genético pero decidió no hacerlo tenerlo	0	0	3 (4.2)	0
El paciente no había sido Ofreció genética asesoramiento para TSC	4 (23.5)	6 (15.8)	19 (26.8)	4 (23.5)
Número de médicos que gestionan la TSC				
1	8 (47.1)	12 (31.6)	17 (23.9)	6 (35.3)
2	3 (17.6)	5 (13.2)	11 (15.5)	1 (5.9)
3	0	3 (7.9)	11 (15.5)	2 (11.8)
>3	6 (35.3)	15 (39,5)	31 (43.7)	7 (41.2)
Datos no proporcionados	0	3 (7.9)	1 (1.4)	1 (5.9)
TSC está gestionado por*				
General practicante/familia doctor	1 (5.9)	9 (23.7)	17 (23.9)	6 (35.3)
Especialista en TSC	12 (70,6) 7	28 (73,7)	39 (54,9)	16 (94.1)
Otro especialista	(41,2)	19 (50,0)	49 (69,0)	7 (41.2)
Acceso a la clínica TSC				
Las personas tenían acceso A la clínica cuando sea necesario	13 (76.5)	29 (76.3)	43 (60.6)	16 (94.1)
Distancia a la clínica TSC desde casa				
<50 kilómetros	10 (58.8)	14 (36.8)	18 (25.4)	4 (23.5)
>50 kilómetros	3 (17.6)	15 (39,5)	30 (42.3)	12 (70.6)
Personas en contacto con la asociación nacional de TSC				
Sí	9 (52.9)	14 (36.8)	36 (50.7)	9 (52.9)
No	7 (41,2)	22 (57,9) 2	33 (46,5) 2	7 (41.2)
Datos no disponibles	1 (5,9)	(5,3)	(2,8)	1 (5.9)

*Es posible que los participantes hayan proporcionado más de una respuesta. Los valores se expresan como n (%).

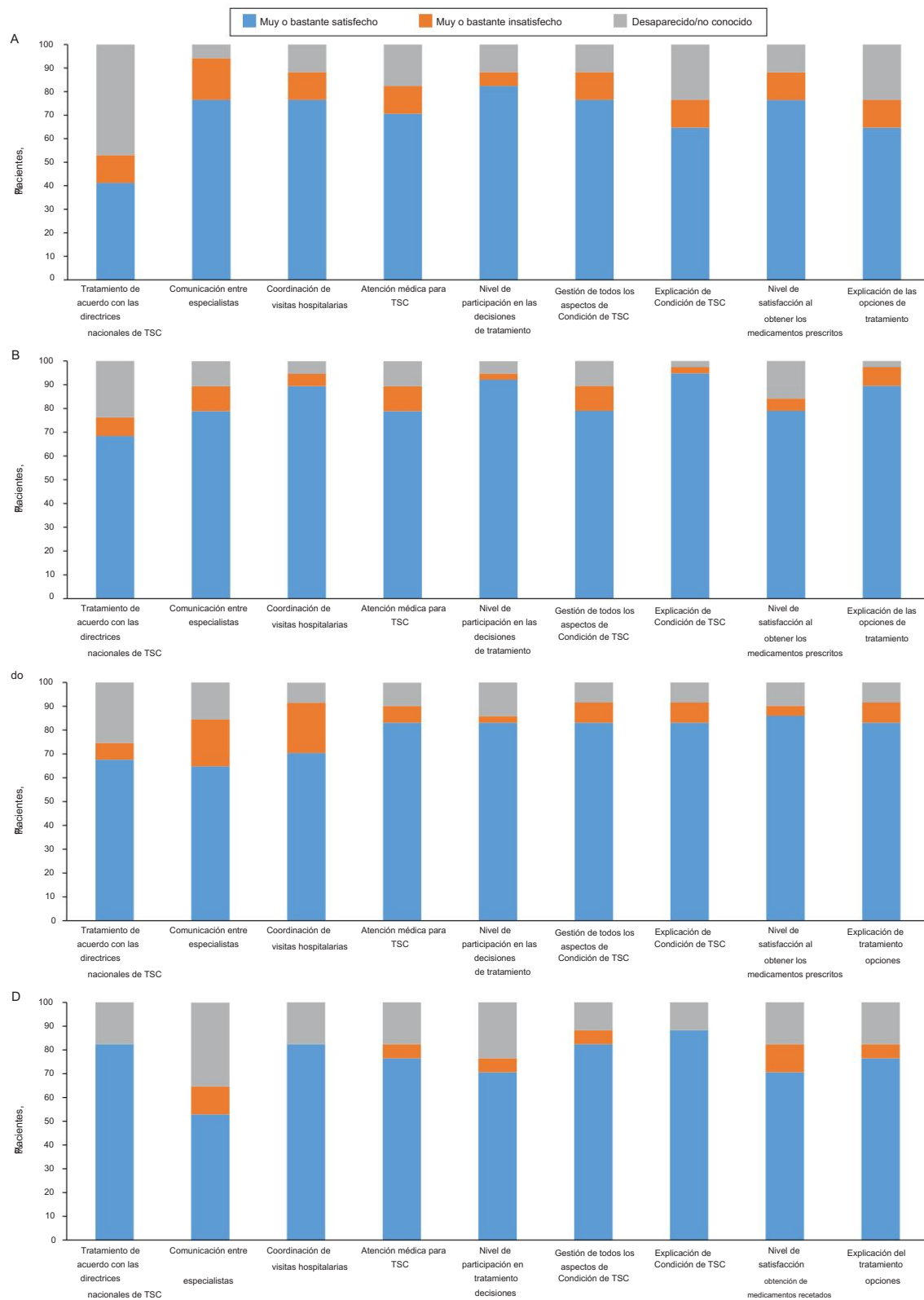


FIGURA 1 | Satisfacción con aspectos del tratamiento en (A) Niños autoinformados, (B) Adultos autoinformados, (C) Niños informados por el cuidador y (D) Adultos informados por el cuidador.

TABLA 4 | Impacto del TSC en la educación, el empleo y las relaciones.

	Auto-reportado personas con esclerosis tuberosa		Informado por los cuidadores personas con esclerosis tuberosa	
	adolescentes N = 17	Adultos N = 38	Niños/ adolescentes N = 71	Adultos N = 17
Impacto en la educación				
Impacto del TSC en carrera/educación propia o cuidadores (en caso de niños)a	3 (17.6)	16 (42.1)	47 (66.2)	12 (70.6)
Carrera	0	4 (25.0)	17 (36.2)	1 (8.3)
progresión/ascensos				
Elección de carrera	0	4 (25.0)	16 (34.0)	1 (8.3)
Pérdida de empleo	2 (66.7)	5 (31.3)	10 (21.2)	1 (8.3)
Trabajo a tiempo parcial en lugar de que tiempo completo	0	5 (31.3)	25 (53.2)	1 (8.3)
Nivel de educación alcanzado	1 (33.3) 6 (37.5) 3 (6.4)			10 (83.3)
Estado laboral actual de usted o de sus cuidadores (en caso de niños informados por los cuidadores)				
Empleado (ya sea a tiempo completo o completo) tiempo parcial)	11 (64.7) 20 (52.6)		47 (66.2)	3 (17.6)
No puede trabajar debido a condición	0	4 (10.5)	8 (11.3)	10 (58.8)
No puede trabajar pero no debido a la condición	0	3 (7.9)	8 (11.3)	1 (5.9)
Alumno	2 (11.8)	2 (5.3)	0	1 (5.9)
Ama de casa	4 (23.5)	7 (18.4)	10 (14.1)	1 (5.9)
Impacto del TSC en las relaciones de uno mismo o de los cuidadores (en caso de niños informados por los cuidadores)				
Relaciones familiares 3 (17.6)		8 (21.1)	29 (40.8)	4 (23.5)
Relaciones sociales	2 (11.8)	14 (36.8)	36 (50.7)	11 (64.7)
Compañero de trabajo relaciones	0	4 (10.5)	17 (23.9)	1 (5.9)
El niño está en la corriente principal educación	14 (82.4)	ESO	43 (60.6)	ESO
El niño recibe adicional apoyo en clase	6 (35.3)	ESO	31 (43.7)	ESO
Soporte adicional Provoca que el niño tenga más problemas	2 (11.8)	ESO	13 (18.3)	ESO

^aEs posible que las personas hayan informado sobre una o más maneras de influir en su carrera o educación. Valores se expresan como n (%).

que no pudieron completar los cuestionarios por sí mismos.

De los 71 niños y adolescentes informados por sus cuidadores, 20 (28,2%) necesitaba ayuda en casa, proporcionada principalmente por personas no remuneradas. cuidadores en el 80% de los casos (Tabla 2). De los 17 adultos que informaron tener cuidadores, uno (5,9%) vivía solo, dos (11,8%) con una pareja y 13 (76,5%) con otros miembros de la familia. Ocho (47,1%) personas necesitaban ayuda con las actividades diarias. Acerca de La mitad de los individuos que informaron tener cuidadores (50,7% niños y adolescentes y 52,9% adultos) estaban en contacto con sus vecinos. Asociaciones de TSC.

La TSC fue atendida por especialistas en TSC en 39 (54,9%) niños y adolescentes, según lo informado por sus cuidadores, y en 16 (94,1%) adultos, según lo informado por sus cuidadores (Tabla 3). Veintitrés cuidadores (32,4%) denunciaron que sus niños, niñas y adolescentes no tenían acceso a Clínicas especializadas de TSC, pero la mayoría de los adultos informados por los cuidadores (94,1%) Lo hicieron. La mayoría de los niños y adolescentes reportados por los cuidadores (80,3%) y los adultos informados por los cuidadores (94,1%) se sometieron a pruebas genéticas para la esclerosis tuberosa, pero sólo el 60,6% de los pacientes recibió asesoramiento genético. niños y adolescentes, y el 58,8% de los adultos. Ninguno de los seis (35,3%) adultos informados por cuidadores que recibieron seguro privado Sintieron que tenían que pagar extra debido a TSC y solo un paciente (5.9%) reportó que le negaron seguro médico o de cualquier tipo debido a TSC.

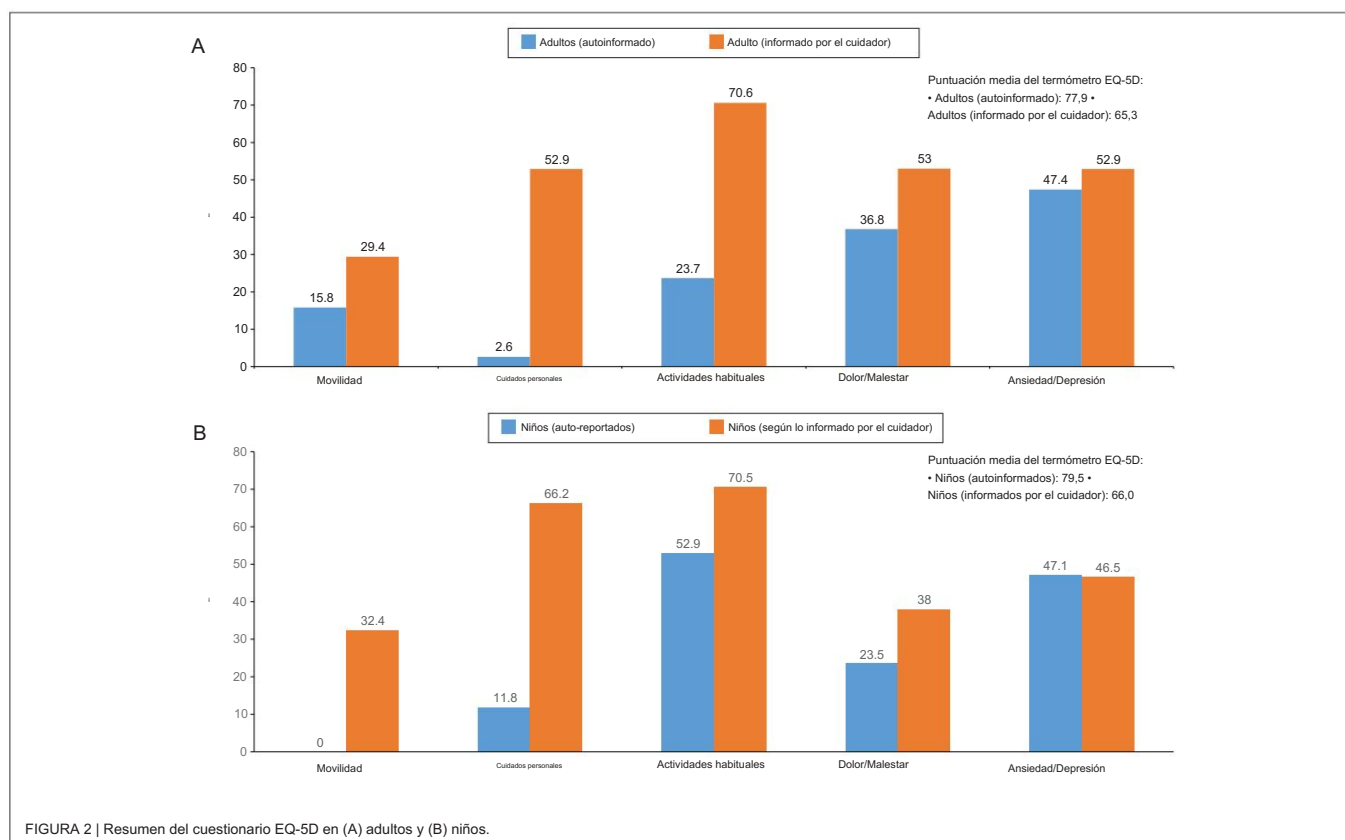
Los cuidadores han informado que el TSC ha afectado su carrera. o la educación de sus hijos y adolescentes en diferentes formas. Estas incluyen trabajo a tiempo parcial en lugar de tiempo completo (53,2%), impacto en la progresión profesional/ascensos (36,2%), elección de carrera (34,0%), pérdida de empleo (21,2%), impacto sobre el nivel educativo (6,4%). De los 17 cuidadores informados De los adultos, solo tres (17,6%) estaban empleados, mientras que 10 (58,8%) no pudieron trabajar debido a la CET. Diez (83,3%) cuidadores informaron Los adultos informaron del impacto del logro educativo. Relaciones El 53,5% de los cuidadores se vieron afectados debido a la TSC del niño. Casos con impacto en el ámbito familiar, social y laboral. Se reportaron relaciones en 29 (40,8%), 36 (50,7%) y 17 (23,9%) casos, respectivamente. Impacto en la familia, social y Se han observado relaciones de trabajo según la condición de TSC en 76,5% de los adultos que informaron tener cuidadores.

Calidad de vida (CdV) en pacientes con TSC
Cuestionario EQ-5D

En general, los cuestionarios EQ-5D (o Q-5D proxy versión 1) fueron Completado para los 143 participantes. La dificultad de movilidad fue reportado por 34 individuos (23,8%) y 32 (22,4%) experimentaron Dificultad para el autocuidado. Veintiséis personas (18,2%) fueron... Incapaces de realizar sus actividades habituales, cincuenta personas (35%) tenían dolor o malestar moderado y cuatro individuos (2,8%) tuvieron Dolor o malestar extremo. Sesenta y dos personas (43,4%) informaron ansiedad/depresión moderada, mientras que seis personas (4,2%) reportaron ansiedad/depresión extrema. Ansiedad/depresión y se informó de dolor/malestar tanto en los autoinformados como en los como grupos informados por los cuidadores y presentes tanto en niños como en adolescentes y adultos (Figura 2). En la escala del termómetro de 0–100 (100 es el mejor estado de salud imaginable y 0 como (el peor estado imaginable) la puntuación media fue 70,6.

Cuestionario QOLIE-31-P

El cuestionario QOLIE-31-P fue completado por 24 personas. La puntuación total del cuestionario QOLIE-31-P fue de 71,6 (desviación estándar [DE]: ±16,7, Tabla 5). La media (±DE) Las puntuaciones para las diferentes subescalas fueron: energía (47,0 ± 27,6), estado de ánimo (53,4 ± 29,8), actividades diarias (67,0 ± 33,3), cognición (63,6 ± 37,5), efectos de la medicación (56,9 ± 31,5), preocupación por las convulsiones (49,8 ± 31,4) y calidad de vida global (53,8 ± 29,1).



Cuestionario QOLCE EI

cuestionario QOLCE fue completado por 70 cuidadores.

La puntuación media de QOLCE fue 52,3 (DE: $\pm 18,9$, Tabla 5). Las puntuaciones medias ($\pm$ DE) de las diferentes subescalas fueron: calidad de vida ($51,5 \pm 27,5$), restricciones físicas ($44,6 \pm 24,4$), energía/fatiga ($54,5 \pm 22,7$), depresión ($70,7 \pm 17,6$), ansiedad ($58,8 \pm 20,5$), control/impotencia ($56,1 \pm 20,1$), autoestima ($63,9 \pm 19,6$), atención/concentración ($37,5 \pm 28,7$), memoria ($54,2 \pm 23,8$), lenguaje ($42,1 \pm 28,7$), otras funciones cognitivas ($31,7 \pm 29,0$), interacciones sociales ($53,6 \pm 21,7$), actividades sociales ($63,8 \pm 35,5$), estigma ($66,1 \pm 36,4$), comportamiento ($50,5 \pm 20,6$) y salud general ($48,5 \pm 27,3$). La puntuación más alta se registró en depresión y la más baja en otras funciones cognitivas.

Cuestionario QOLIE-AD-48 Ocho

adolescentes de 11 a 17 años con epilepsia completaron el cuestionario. La puntuación total media del cuestionario QOLIE-AD-48 fue de 74,2 (DE: $\pm 13,9$, Tabla 5). La puntuación de las subescalas fue el impacto de la epilepsia ($82,7 \pm 20,2$), la memoria/concentración ($74,1 \pm 22,3$), el funcionamiento físico ($83,1 \pm 18,1$), el estigma ($81,9 \pm 22,2$), el apoyo social ($69,5 \pm 22,5$), el comportamiento escolar ($97,7 \pm 3,2$), las actitudes hacia la epilepsia ($30,4 \pm 7,6$) y las percepciones de salud ($61,5 \pm 9,9$).

DISCUSIÓN

Este estudio tuvo como objetivo evaluar el BOI y la calidad de vida en niños y adolescentes, y adultos con CET y sus familias. El BOI se centró

sobre las necesidades de asistencia social, las necesidades de salud (asistencia sanitaria) y el impacto del TSC en la educación, el empleo y la vida familiar. La calidad de vida de los individuos se evaluó mediante medidas estandarizadas. Hasta donde sabemos, este estudio representó la evaluación más completa y multinacional del impacto de la IO y la calidad de vida en el TSC hasta la fecha.

Este estudio destacó cuatro hallazgos principales. El índice de actividad sexual (IOS) en familias con pacientes con CET fue alto, como lo demuestran sus experiencias de asistencia insuficiente en el hogar y por parte de los servicios sociales. Las personas con CET reportaron un uso significativo de los servicios de salud, pero consideraron insuficiente el apoyo de las asociaciones y organizaciones de pacientes con CET. Además, el impacto de la CET en la educación, el empleo y la vida social y familiar de las personas fue profundo. En cuanto a la calidad de vida, tanto los niños y adolescentes como los adultos reportaron niveles de moderados a severos de dolor o malestar, y ansiedad o depresión, lo cual también fue indicado por sus cuidadores.

Las personas con CET y sus familias tienen necesidades insatisfechas de apoyo por parte de los trabajadores sociales que prestan diversos servicios, lo que coincide con hallazgos previos (8). La mayoría de los servicios no estaban disponibles, o no se ofrecían o no se prestaban adecuadamente. Posiblemente, estos profesionales no conocían adecuadamente las necesidades específicas de las personas con o sin la experiencia para brindar el apoyo adecuado. Otra explicación de esta necesidad insatisfecha podría ser la dificultad de los trabajadores sociales para contactar con las familias de las personas con CET por razones prácticas, o las barreras personales que las familias de las personas con CET tenían para buscar ayuda. Claramente, nuestros hallazgos subrayan la urgente necesidad de una mayor concienciación en los servicios sociales sobre la importancia del seguimiento temprano y sistemático.

TABLA 5 | Resumen de los cuestionarios QOLIE-31-P, QOLCE y QOLIE-AD-48 montones.

	n	Media	DE	Mediana	Rango
QOLIE-31-P					
Energía	24	47.0	27.6	45.0	2.5–90
Ánimo	24	53.4	29.8	63.5	3.6–92
Actividades diarias	24	67.0	33.3	73.1	3.8–100
Cognición	24	63.6	37.5	71.1	0.3–100
Efectos de los medicamentos	24	56.9	31.5	57.5	1.3–100
Preocupación por las convulsiones	24	49.8	31.4	45.8	0.4–100
Calidad de vida general	24	53.8	29.1	58.1	3.3–95
Puntuación final	24	71.6	16.7	75.8	27.3–93.4
HABITACIÓN					
Calidad de vida	67	51.5	27.5	50.0	0–100
Restricciones físicas	69	44.6	24.4	45.8	0–100
Energía/fatiga	67	54.5	22.7	62.5	0–100
Depresión	68	70.7	17.6	75.0	8.3–100
Ansiedad	68	58.8	20.5	50.0	25–100
Control/impotencia	64	56.1	20.1	50.0	18.8–100
Autoestima	65	63.9	19.6	70.0	15–95
Atención/concentración	66	37.5	28.7	32.3	0–100
Memoria	58	54.2	23.8	56.3	0–100
Idioma	60	42.1	28.7	44.4	0–100
Otras funciones cognitivas	64	31.7	29.0	25.0	0–100
Interacciones sociales	56	53.6	21.7	60.0	0–100
Actividades sociales	67	63.8	35.5	66.7	0–100
Estigma	56	66.1	36.4	75.0	0–100
Comportamiento	69	50.5	20.6	48.4	0–93.8
Salud general	68	48.5	27.3	50	0–100
Puntuación final	70	52.3	18.9	51.5	12.2–91.7
QOLIE-AD-48					
Impacto de la epilepsia	8	82.7	20.2	91.7	39.6–95.8
Memoria/concentración	8	74.1	22.3	82.5	45–100
Funcionamiento físico	8	83.1	18.1	87.5	55–100
Estigma	8	81.9	22.2	83.3	33.3–100
Apoyo social	8	69.5	22.5	59.4	43.8–100
comportamiento escolar	8	97.7	3.2	100.0	93.8–100
Actitudes hacia la epilepsia	7	30.4	7.6	31.3	18.8–37.5
Percepciones de salud	8	61.5	9.9	58.3	50.0–75
Puntuación final	7	74.2	13.9	81.2	46.1–85.7

de las personas con CET y su entorno (21). Cuando Tales necesidades siguen sin reconocerse y los miembros de la familia se sienten urgidos asumir diversas responsabilidades y no logró introducir atención profesional adicional de manera oportuna, previniendo una óptima Orientación con atención a objetivos o preferencias individuales. Las personas con CET mostraron diversas manifestaciones clínicas para lo cual visitaron a especialistas de la salud. A lo largo de su vidas, hicieron un uso significativo de los servicios de salud como resultado de la atención médica multidisciplinaria regular indicada para el manejo del CET (22). Sin embargo, el presente estudio demostró que la alta utilización de la atención sanitaria y el seguimiento por un El especialista o la clínica de TSC no estaban relacionados con la afectación de TSC asociaciones y organizaciones de pacientes en el cuidado del individuo trayectoria. Las razones podrían ser que los pacientes no estaban familiarizados con ellos, no convencidos de su importancia para su propia

situación o experiencia suficiente apoyo de su propia privacidad red. También era plausible que estos socios sociales fracasaran llegar a las familias con TSC de la manera correcta o no cumplieron con sus expectativas. expectativas con respecto a los tipos de apoyo. También se observó la falta de servicios de atención adecuados. reflejado en las diferencias entre individuos en términos de salud seguros, pruebas genéticas y asesoramiento. Estos hallazgos Indican la necesidad de revisión y estandarización de los seguros. políticas para personas con esclerosis tuberosa o enfermedades crónicas en general, así como una atención clínica caracterizada por un trato personalizado y enfoque transparente. A pesar de este desequilibrio entre la necesidad de atención y la prestación de cuidados, las personas en este estudio informaron satisfacción con el tratamiento y seguimiento de su enfermedad. Además, La transición de la atención pediátrica a la atención de adultos con TSC fue un paso importante. área de preocupación (23). Aunque esta fase generalmente se considera desafiante o difícil (24), nuestros resultados mostraron un proceso fluido en casi la mitad de los casos. Prácticas que favorecen la transición, como Uso de un plan de acción individual, implementación de una transición Protocolo y constitución de un equipo mixto pediátrico-adulto con un El coordinador de transición podría ser útil en la atención de TSC (25, 26). TSC tuvo una fuerte influencia en la educación y la profesión. carrera profesional de las personas afectadas. Especialmente en adultos, su nivel de educación, elección de carrera, progresión profesional y promoción, y la tasa de empleo se vieron afectadas por la enfermedad. Aparte de la presencia de TSC, otras influencias, directas o indirectas, relacionados con la enfermedad deben tenerse en cuenta. Tener Pocas expectativas profesionales para el futuro, al verse enfrentado con actitudes negativas de los compañeros y falta de organización Para mejorar las condiciones de trabajo, se podría reducir aún más la oportunidades del paciente en el trabajo (27, 28). El impacto de la CET en La educación era relativamente menor en el grupo de auto-informe adolescentes, un hallazgo que probablemente esté sesgado por su supuesta fenotipo más leve ya que pudieron completar el BOI y Cuestionarios de calidad de vida de forma independiente. Investigaciones previas demostraron un mayor grado de ausentismo, un rendimiento deteriorado y menor productividad escolar en pacientes pediátricos (28). Parece Por lo tanto, es recomendable orientar a los pacientes jóvenes sobre la elección del estudio y Realizar un seguimiento de la vida laboral de los adultos, mientras se escuchan las opiniones expresadas Preguntas, inquietudes y problemas. La TSC tiene efectos significativos en el bienestar social y familiar. vida de individuos jóvenes y adultos con CET. Los pacientes La alta dependencia de su entorno puede generar sentimientos de desorientación, soledad y niveles de estrés clínicamente significativos en pacientes, sino también en familiares (10, 17). Nuestros datos muestran la Efecto marcado del TSC en los ingresos, la carrera y la psicología bienestar de la familia del individuo. Por lo tanto, es esencial para identificar y abordar las fuentes de dicha angustia familiar, que varían según las características personales del paciente, estado de salud y entorno de vida. Problemas en niños y adultos con TSC, como epilepsia grave y otras enfermedades persistentes problemas de salud, trastornos neuropsiquiátricos (TAND) y falta de La falta de apoyo de la red familiar puede suponer una carga pesada. en la familia de individuos con CET (2, 29, 30). Como resultado, La familia puede quedar aislada a medida que se pierden las amistades y los vínculos profesionales. Las relaciones reciben menos atención (16). Sin embargo, se ha Se ha demostrado que el apoyo externo puede ayudar a fortalecer la familia. recursos, ya que pueden afrontar mejor los problemas multifacéticos

de TSC y regularmente desvían su atención de la enfermedad hacia eventos y momentos placenteros de la vida (10).

Con respecto a la calidad de vida, las personas con CET de todas las edades, así como sus cuidadores, informaron niveles de moderados a severos de dolor o malestar, y ansiedad o depresión. Para lograr una visión integral de la calidad de vida relacionada con la salud en personas con CET, las investigaciones sugirieron investigar otros indicadores como la fatiga, el estrés emocional y la participación (31). En particular, la participación es importante, ya que este concepto multidimensional captura cómo la salud del paciente determina su participación en la vida diaria, teniendo en cuenta las discapacidades funcionales e intelectuales. Evaluar la tasa de participación del individuo en términos de educación, actividades sociales y tiempo libre es necesario para el desarrollo de intervenciones que permitan una larga vida con una buena calidad de vida (32).

En futuros estudios sobre BOI y calidad de vida, se podrían utilizar instrumentos estandarizados para medir la participación, como cuestionarios para pacientes y cuidadores (33, 34).

Al interpretar los resultados de este estudio, deben tenerse en cuenta ciertas limitaciones. No todos los pacientes completaron todos los cuestionarios del estudio, y solo una pequeña submuestra de pacientes del registro TOSCA se inscribió en el presente estudio.

Aunque la información se recopiló tanto de personas que pudieron autodeclararse como de cuidadores de personas que no pudieron hacerlo, es probable que la gravedad general de la enfermedad de la cohorte sea más leve en comparación con la de la cohorte global del registro TOSCA. Solo el 46,85 % de los pacientes del estudio actual reportaron epilepsia, en contraste con el 83,5 % en la cohorte general de TOSCA (35). Dado que se sabe que la epilepsia tiene un impacto importante en la calidad de vida (36), la carga de enfermedad reportada aquí podría reflejar el impacto en el extremo más leve del espectro. Además, todos estos sujetos fueron reclutados de médicos especializados en la atención de TSC. Por lo tanto, es probable que el nivel de atención y satisfacción en la población general de TSC sea menor.

Aunque no se recopilaron datos sobre la capacidad intelectual, el 65 % de los niños asistían a la educación general. Si bien los sistemas escolares difieren entre países y asistir a la educación general no implica que los niños tengan una capacidad intelectual normal, parece probable que esto refleje nuevamente un posible sesgo hacia el extremo más leve del espectro. La falta de una perspectiva personal es otra limitación del estudio. El cuestionario utilizado para medir el IO contenía preguntas desarrolladas en conjunto con las familias, lo que garantiza una amplia participación del paciente. Si bien no se realizó una investigación cualitativa, un breve análisis de los campos de datos abiertos del cuestionario confirmó el IO cuantificado (datos no mostrados).

CONCLUSIÓN

Nuestro estudio confirma el impacto de la CET en la educación, la carrera profesional y la vida social de los pacientes y sus familias. Este impacto específico de la enfermedad también se refleja en la calidad de vida de los pacientes, incluyendo niveles moderados a altos de dolor o malestar, ansiedad o depresión.

Desafortunadamente, a pesar del uso frecuente de los servicios de salud por parte de las familias, la provisión de una atención bien organizada para la CET no es evidente, como lo demuestran sus experiencias de insuficiencia.

Apoyo social y trayectorias de atención discontinuas desde la infancia hasta la adultez. Estas dificultades agravan aún más el impacto en las diferentes áreas de la vida de las familias con CET, quienes se beneficiarían de un apoyo educativo, psicosocial y médico mejor coordinado.

DECLARACIÓN DE DISPONIBILIDAD DE DATOS

Los conjuntos de datos presentados en este estudio se pueden encontrar en repositorios en línea. Los nombres de los repositorios y sus números de acceso se encuentran a continuación: Novartis apoya la publicación de análisis científicamente rigurosos y relevantes para la atención al paciente, independientemente de si el resultado es positivo o negativo. Investigadores externos cualificados pueden solicitar acceso a datos anonimizados de pacientes, respetando el consentimiento informado del paciente, contactando con los autores patrocinadores del estudio. Se puede acceder al protocolo a través del portal EnCePP <http://www.encepp.eu/> (Número de registro EU PAS: EUPAS3247).

DECLARACIÓN DE ÉTICA

Los estudios con participantes humanos fueron revisados y aprobados por un comité de ética independiente/junta de revisión institucional de cada centro (véase la lista completa en los Materiales Suplementarios). El tutor legal o familiar más cercano de los participantes otorgó su consentimiento informado por escrito para participar en este estudio.

CONTRIBUCIONES DEL AUTOR

AJ, EB, MB, PC, MD, JF, MF, CH, SJ, JK, JL, AM, RN, VS, MS, RT y BZ diseñaron el estudio, la inclusión de pacientes, la atención clínica, la interpretación de los datos, la redacción del borrador, la revisión, la revisión final y la aprobación del manuscrito. SV interpretaron los datos, redactaron el borrador, la revisión, la revisión final y la aprobación del manuscrito. PV diseñaron el estudio, la interpretación de los datos, redactaron el borrador, la revisión, la revisión final y la aprobación del manuscrito. CF diseñaron el estudio, la interpretación de los datos, redactaron el borrador, la revisión, la revisión final y la aprobación del manuscrito. CF, GB, TC, VC, FO'C, JQ, YT y SY diseñaron el estudio, la interpretación de los datos, redactaron el borrador, la revisión, la revisión final y la aprobación del manuscrito. LD'A diseñaron el estudio, la gestión del ensayo, la recopilación de datos, el análisis de los datos, la interpretación de los datos, redactaron el borrador, la revisión, la revisión final y la aprobación del manuscrito. RM diseñó el estudio, analizó e interpretó los datos, redactó el borrador, revisó, revisó y aprobó el manuscrito. SS diseñó el estudio, realizó el análisis e interpretación de los datos, redactó el borrador, revisó, revisó y aprobó el manuscrito. Todos los autores contribuyeron al artículo y aprobaron la versión presentada.

FONDOS

El estudio fue financiado por Novartis Pharma AG. Novartis contribuyó al diseño del estudio, al análisis de datos y a la decisión de publicarlo. Los autores de Novartis revisaron el borrador para su presentación.

EXPRESIONES DE GRATITUD

Agradecemos a los pacientes y sus familias, a los investigadores y al personal de todos los centros participantes. Los autores agradecen a Manojkumar Patel (Novartis Healthcare PVT Ltd) por su apoyo en la redacción médica, financiado por Novartis Pharmaceutical Corporation de acuerdo con las directrices de Buenas Prácticas de Publicación (GPP3) (<http://www.ismpp.org/gpp3>).

Investigadores de TOSCA

Japón: Nobuo Shinohara, Shigeo Horie, Masaya Kubota, Jun Tohyama, Katsumi Imai, Mari Kaneda, Hideo Kaneko, Yasushi Uchida, Tomoko Kirino, Shoichi Endo, Yoshikazu Inoue, Katsuhisa Uruno; Turquía: Ayse Serdaroglu, Zuhail Yapici, Banu Anlar, Sakir Altunbasak; Rusia: Olga Lvova, Oleg Valeryevich Belyaev, Oleg Agranovich, Elena Vladislavovna Levitina, Yulia Vladimirovna Maksimova, Antonina Karas; China: Yuwu Jiang, Liping Zou, Kaifeng Xu, Yushi Zhang, Guoming Luan, Yuqin Zhang, Yi Wang, Meiling Jin, Dingwei Ye, Weiping Liao, Liemin Zhou, Jie Liu, Jianxiang Liao, Bo Yan, Yanchun Deng, Li Jiang, Shaoping Huang Liu; Corea: Kijoong Kim; Taiwán: Pei-Lung Chen, Hsiu-Fen Lee, Jeng-Dau Tsai, Ching-Shiang Chi, Chao-Ching Huang; Australia: Kate Riney, Deborah Yates, Patrick Kwan; Tailandia: Surachai Likasitwattanakul, Charchrin Nabangchang, Lunliya Thampratankul, Krisnachai Chomtho, Kamornwan Katanyuwong, Somjit Sriudomkajorn; Sudáfrica: Wilmschurst; Israel: Reeval Segel, Tal Gilboa, Michal Tzadok, Aviva Fattal-Valevski; Grecia: Panagiotis Papathanasopoulos, Antigone Syrigou Papavasiliou, Stylianos Giannakodimos, Stylianos Gatzonis, Evangelos Pavlou, Meropi Tzoufi; Países Bajos: AMH Vergeer; Bélgica: Marc Dhooghe, Hélène Verhelst, Filip Roelens, Marie Cecile Nassogne, Pierre Defresne, Liesbeth De Waele, Patricia Leroy, Nathalie Demonceau, Benjamin Legros, Patrick Van Bogaert, Bertien Ceulemans, Lina Dom; Francia: Pierre Castelnau, Anne De Saint Martin, Audrey Riquet, Mathieu Milh, Claude Cances, Jean-Michel Pedespan, Dorothee Ville, Agathe Roubertie,

Stéphane Auvin, Patrick Berquin, Christian Richelme, Catherine Allaire, Sophie Gueden, Sylvie Nguyen The Tich, Bertrand Godet; España: María Luz Ruiz Falco Rojas, Jaume Campistol Planas, Antonio Martínez Bermejo, Patricia Smeyers Dura, Susana Roldán Aparicio, María Jesús Martínez González, Javier López Pisón, Manuel Oscar Blanco Barca, Eduardo López Laso, Olga Alonso Luengo, Francisco Javier Aguirre Rodríguez, Ignacio Málaga Diéguez, Ana Camacho Salas, Itxaso Martí Carrera, Eduardo Martínez Salcedo, María Eugenia Yoldi Petri, Ramón Cancho Candela; Portugal: Inés da Conceicao Carrilho, José Pedro Vieira, José Paulo da Silva Oliveira Monteiro, Miguel Jorge Santos de Oliveira Ferreira Leao, Catarina Sofia Marceano Ribeiro Luis, Carla Pires Mendonca; Lituania: Milda Endziniene; Letonia: Jurgis Strautmanis; Estonia: Inga Talvik; Italia: Maria Paola Canevini, Antonio Gambardella, Dario Pruna, Salvatore Buono, Elena Fontana, Bernardo Dalla Bernardina; Rumania: Carmen Burloiu, Iuliu Stefan Bacos Cosma, Mihaela Adela Vintan, Laura Popescu; República Checa: Karel Zitterbart; Eslovaquia: Jaroslava Payerova, Ladislav Bratsky, Zuzana Zilinska; Austria: Ursula Gruber-Sedlmayr, Matthias Baumann, Edda Haberlandt, Kevin Rostasy, Ekaterina Patarai; Reino Unido: Frances Elmslie, Clare Ann Johnston, Pamela Crawford; Dinamarca: Peter Uldall; Suecia: Paul Uvebrant, Olof Rask; Noruega: Marit Bjoernvold, Eylert Brodtkorb, Andreas Sloerdahl, Ragnar Solhoff, Martine Sofie Gilje Jaatun; Polonia: Marek Mander, Elzbieta Janina Radzikowska, Mariusz Wysocki; Alemania: Michael Fischereider, Gerhard Kurlemann, Bernd Wilken, Adelheid Wiemer-Kruel, Klemens Budde, Klaus Marquard, Markus Knuf, Andreas Hahn, Hans Hartmann, Andreas Merkenschlager, Regina Trollmann.

MATERIAL COMPLEMENTARIO

El material complementario de este artículo se puede encontrar en línea en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2020.00904/full#supplementary-material>

REFERENCIAS

- O'Callaghan FJ, Shiell AW, Osborne JP, Martyn CN. Prevalencia de esclerosis tuberosa estimada mediante análisis de captura-recaptura. *Lancet*. (1998) 351:1490. doi: 10.1016/S0140-6736(05)78872-3
- Curatolo P, Moavero R, de Vries PJ. Aspectos neurológicos y neuropsiquiátricos del complejo de esclerosis tuberosa. *Lancet Neurol*. (2015) 14:733–45. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00069-1
- 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. *Pediatr Neurol*. (2015) 52:25–35. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.10.004
- Leclezio L, Jansen A, Whittemore VH, de Vries PJ. Validación piloto de la lista de verificación TAND para los trastornos neuropsiquiátricos asociados a la esclerosis tuberosa. *Pediatr Neurol*. (2015) 52:16–24. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.10.006
- Kingswood C, Bolton P, Crawford P, Harland C, Johnson SR, Sampson JR, et al. Perfil clínico del complejo de esclerosis tuberosa (CET) en el Reino Unido: un estudio de cohorte retrospectivo en el enlace de datos de investigación de práctica clínica (CPRD). *Eur J Paediatr Neurol*. (2016) 20:296–308. doi: 10.1016/j.ejpn.2015.11.011
- Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Esclerosis tuberosa. *Lancet*. (2008) 372:657–68. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61279-9
- Staley BA, Vail EA, Thiele EA. Esclerosis tuberosa compleja: desafíos diagnósticos, síntomas de presentación y signos comúnmente pasados por alto. *Pediatrics*. (2011) 127:e117–25. doi: 10.1542/peds.2010-0192
- Hallett L, Foster T, Liu Z, Blieden M, Valentim J. Carga de la enfermedad y necesidades no satisfechas en la esclerosis tuberosa compleja con manifestaciones neurológicas: revisión sistemática. *Curr Med Res Opin*. (2011) 27:1571–83. doi: 10.1185/03007995.2011.586687
- Skalicky AM, Rentz AM, Liu Z, Wheelless JW, Pelletier CL, Dunn DW, et al. La carga de los astrocitomas subependimarios de células gigantes asociados con el complejo de esclerosis tuberosa: resultados de una encuesta a pacientes y cuidadores. *J Child Neurol*. (2015) 30:563–9. doi: 10.1177/0883073814523318
- Graffigna G, Bosio C, Cecchini I. Asistencia a un niño con complejo de esclerosis tuberosa (TSC): un análisis profundo cualitativo de la experiencia de los padres y las necesidades de cuidado. *BMJ Open*. (2013) 3:e003707. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003707
- Crall C, Valle M, Kapur K, Dies KA, Liang MG, Sahin M, et al. Efecto de los angiofibromas en la calidad de vida y el acceso a la atención en pacientes con esclerosis tuberosa y sus cuidadores. *Pediatr Dermatol*. (2016) 33:518–25. doi: 10.1111/pde.12933

12. Rentz AM, Skalicky AM, Liu Z, Dunn DW, Frost MD, Nakagawa JA, et al. Carga de angiomiolipomas renales asociados con el complejo de esclerosis tuberosa: resultados de una encuesta a pacientes y cuidadores. *J Patient Rep Outcomes*. (2018) 2:30. doi: 10.1186/s41687-018-0055-4

13. Shepherd C, Koepp M, Myland M, Patel K, Miglio C, Siva V, et al. Comprensión de la carga económica para la salud de los pacientes con complejo de esclerosis tuberosa (CET) con epilepsia: un estudio de cohorte retrospectivo en el enlace de datos de investigación de práctica clínica (CPRD) del Reino Unido. *BMJ Open*. (2017) 7:e015236. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015236 14. de Vries PJ, Franz DN, Curatolo P, Nabbout R, Neary M, Herbst F, et al. Medición de la calidad de vida relacionada con la salud en el complejo de esclerosis tuberosa: evaluación psicométrica de tres instrumentos en individuos con epilepsia refractaria. *Front Pharmacol*. (2018) 9:964. doi: 10.3389/fphar.2018.00964 15. Roth J, Olasunkanmi A, MacAllister WS, Weil E, Uy CC, Devinsky O, et al. Calidad de vida tras cirugía de epilepsia en niños con complejo de esclerosis tuberosa. *Epilepsy Behav*. (2011) 20:561–5. doi: 10.1016/j.yebeh.2010.11.003 16. Rentz AM, Skalicky AM, Pashos CL, Liu Z, Magestro M, Pelletier CL, et al. Cuidado de niños con esclerosis tuberosa: ¿Cuál es el impacto en la salud física y mental de los cuidadores? *J Child Neurol*. (2015) 30:1574–81. doi: 10.1177/0883073815575364 17. Kopp CM, Muzykewicz DA, Staley BA, Thiele EA, Pulsifer MB. Problemas de conducta en niños con esclerosis tuberosa y estrés parental. *Epilepsy Behav*. (2008) 13:505–10. doi: 10.1016/j.yebeh.2008.05.010 18. Tritton T, Bennett B, Brohan E, Grant L, Cooper A, Fladrowski C, et al. Utilidades de salud y calidad de vida en individuos con complejo de esclerosis tuberosa (TSC) que experimentan convulsiones epilépticas: una encuesta basada en la web. *Epilepsy Behav*. (2019) 92:213–20. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.11.021 19. Zollner JP, Franz DN, Hertzberg C, Nabbout R, Rosenow F, Sauter M, et al. Una revisión sistemática sobre la carga de enfermedad en individuos con complejo de esclerosis tuberosa (TSC). *Orphanet J Rare Dis*. (2020) 15:23. doi: 10.1186/s13023-019-1258-3

20. Kingswood JC, Bruzzi P, Curatolo P, de Vries PJ, Fladrowski C, Hertzberg C, et al. TOSCA: primer registro internacional para abordar las lagunas de conocimiento en la historia natural y el manejo del complejo de esclerosis tuberosa. *Orphanet J Rare Dis*. (2014) 9:182. doi: 10.1186/s13023-014-0182-9 21. Bar C, Ghobeira R, Azzi R, Ville D, Riquet A, Touraine R, et al. Experiencia de seguimiento, calidad de vida y transición de la atención pediátrica a la atención adulta de pacientes con complejo de esclerosis tuberosa. *Epilepsy Behav*. (2019) 96:23–7. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.04.027 22. 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. *Pediatr Neurol*. (2015) 52:435–41. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.11.013

23. Auvin S, Bissler JJ, Cottin V, Fujimoto A, Hofbauer GFL, Jansen AC, et al. Un enfoque gradual para establecer un equipo multidisciplinario para el manejo del complejo de esclerosis tuberosa: un informe de consenso de Delphi. *Orphanet J enfermedades raras*. (2019) 14:91. doi: 10.1186/s13023-019-1072-y 24. Ambos P, Ten Holt L, Mous S, Patist J, Rietman A, Dieleman G, et al. Complejo de esclerosis tuberosa: inquietudes y necesidades de pacientes y padres durante la transición a la adultez. *Epilepsy Behav*. (2018) 83:13–21. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.03.012 25. Schwartz LA, Tuchman LK, Hobbie WL, Ginsberg JP. Un modelo socioecológico de preparación para la transición a la atención orientada a adultos para adolescentes y adultos jóvenes con enfermedades crónicas. *Child Care Health Dev*. (2011) 37:883–95. doi: 10.1111/j.1365-2214.2011.01282.x 26. Morsa M, Gagnayre R, Decache C, Lombrail P. Factores que influyen en la transición de la atención pediátrica a la atención para adultos: una revisión exploratoria de la literatura para conceptualizar un programa educativo relevante. *Patient Educ Couns*. (2017) 100:1796–806. doi: 10.1016/j.pec.2017.05.024 27. McGonagle AK, Barnes-Farrell JL. Enfermedades crónicas En el entorno laboral: estigma, amenaza a la identidad y tensión. *Stress Health*. (2014) 30:310–21. doi: 10.1002/smi.2518

28. Skalicky AM, Rentz AM, Liu Z, Said Q, Nakagawa JA, Frost MD, et al. Carga económica, trabajo y productividad escolar en personas con esclerosis tuberosa y sus familias. *J Med Econ*. (2018) 21:953–59. doi: 10.1080/13696998.2018.1487447

29. Lu DS, Karas PJ, Krueger DA, Weiner HL. Manifestaciones del sistema nervioso central del complejo de esclerosis tuberosa. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. (2018) 178:291–8. doi: 10.1002/ajmg.c.31647

30. Amin S, Mallick AA, Lux A, O'Callaghan F. Calidad de vida en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa (CET). *Eur J Paediatr Neurol*. (2019) 23:801–7. doi: 10.1016/j.ejpn.2019.09.006 31. van der Mei SF, Dijkers MP, Heerikens YF. Participación como medida de resultado en oncología psicosocial: contenido de instrumentos de calidad de vida relacionada con la salud específicos para el cáncer. *Qual Life Res*. (2011) 20:1617–27. doi: 10.1007/s11136-011-9900-0

32. Cerniauskaite M, Quintas R, Boldt C, Raggi A, Cieza A, Bickenbach JE, et al. Revisión sistemática de la literatura sobre la CIF de 2001 a 2009: su uso, implementación y operacionalización. *Disabil Rehabil*. (2011) 33:281–309. doi: 10.3109/09638288.2010.529235

33. Postma S, van Boven K, Ten Napel H, Gerritsen D, Assendelft W, Schers H, et al. El desarrollo de un cuestionario basado en ICF para pacientes con enfermedades crónicas en atención primaria. *J Clin Epidemiol*. (2018) 103:92–100. doi: 10.1016/j.jclinepi.2018.07.005

34. Ackerley S, Gordon H, Elston A, Crawford L, McPherson K. Evaluación de la calidad de vida y participación en un entorno de rehabilitación ambulatoria. *Disabil Rehabil*. (2009) 31:906–13. doi: 10.1080/09638280802356419 35. Kingswood JC, d'Augeres GB, Belousova E, Ferreira JC, Carter T, Castellana R, et al. Registro de esclerosis tuberosa para aumentar la concienciación sobre la enfermedad (TOSCA): datos basales de 2093 pacientes. *Orphanet J Rare Dis*. (2017) 12:2. doi: 10.1186/s13023-016-0553-5

36. Patel A, Watchko S, Nellesen D, Herbst F, Neary M. Historia natural y carga de enfermedad de la epilepsia en el complejo de esclerosis tuberosa (CET): una revisión sistemática de la literatura. *Eur J Paediatr Neurol*. (2017) 21 (Supl. 1):e186–7. doi: 10.1016/j.ejpn.2017.04.775

Conflicto de intereses: AJ, PV, EB, TC, VC, PC, GB, JK, JF, MF, CF, CH, SJ, RN, FO'C, JQ, MS, RT, MD, JL, AM, SY, MB y BZ recibieron honorarios y apoyo para los viajes de Novartis. VC recibió honorarios personales por consultoría, honorarios por conferencias y viajes de Actelion, Bayer, Biogen Idec, Boehringer Ingelheim, Gilead, GSK, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi; subvenciones de Actelion, Boehringer Ingelheim, GSK, Pfizer, Roche; honorarios personales para el desarrollo de material educativo de Boehringer Ingelheim y Roche. PV ha formado parte del grupo directivo del estudio EXIST-1, 2 y 3 patrocinados por Novartis, y ha sido codirector principal de dos estudios iniciados por investigadores y cofinanciados por Novartis. RN recibió apoyo financiero, pagado a su institución, de Eisai y honorarios por conferencias de Nutricia, Eisai, Advicenne y GW Pharma. YT recibió honorarios personales de Novartis por conferencias y por los derechos de autor de las figuras referenciales de las revistas, y recibió una subvención del gobierno japonés para la investigación de la epilepsia intratable. SJ fue financiado parcialmente por el Séptimo Programa Marco de la CE (FP7/2007-2013; EPISOP, acuerdo de subvención n.º 602391), los fondos ministeriales polacos para la ciencia (años 2013-2018) para la implementación del proyecto internacional cofinanciado y la subvención EPIMARKER del Centro Nacional Polaco para la Investigación y el Desarrollo n.º STRATEGMED3/306306/4/2016. JK, PC, CH, JL y JQ recibieron una subvención de investigación de Novartis. RM, LD'A y SS son empleados de Novartis. Este estudio fue financiado por Novartis Pharma AG.

Los demás autores declaran que la investigación se llevó a cabo en ausencia de cualquier relación comercial o financiera que pudiera interpretarse como un posible conflicto de intereses.

Copyright © 2020 Jansen, Vanclooster, de Vries, Fladrowski, Beaure d'Augères, Carter, Belousova, Benedik, Cottin, Curatolo, Dahlin, D'Amato, Ferreira, Feucht, Hertzberg, Jozwiak, Lawson, Macaya, Marques, Nabbout, O'Callaghan, Qin, Sander, Sauter, Shah, Takahashi, Touraine, Youroukos, Zonnenberg y Kingswood. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons Atribución (CC BY). Se permite su uso, distribución o reproducción en otros foros, siempre que se cite al autor original y al titular de los derechos de autor, y se cite la publicación original en esta revista, de acuerdo con la práctica académica aceptada. No se permite ningún uso, distribución o reproducción que no cumpla con estos términos.