

Recomendaciones de práctica clínica para la afectación renal en el complejo de esclerosis tuberosa: una declaración de consenso de la Grupo de trabajo de ERKNet para enfermedades autosómicas

Trastornos renales estructurales dominantes y el Grupo de trabajo sobre genes y riñón de ERA

Djalila Mekahli ^{1,2} Roman-Ulrich Müller ^{3,4,5}, Matko Marlais⁶, Tanja Wlodkowski⁷, Stefanie Haeberle⁷, Marta López de Argumedo⁸, Carsten Bergmann^{9,10}, Luc Breysem¹¹, Carla Fladrowski^{12,13}, Elizabeth P. Henske¹⁴, Peter Janssens¹⁵, François Jouret^{16,17}, John Christopher Kingswood¹⁸, Jean-Baptiste Lattouf¹⁹, Marc Lilie²⁰, Geert Maleux²¹, Micaela Rozenberg^{13,22}, Stefan Siemer²³, Olivier Devuyst^{24,25}, Franz Schaefer²⁶, David J. Kwiatkowski²⁶, Olivier Rouvière^{27,28} y John Bissler ^{29,30,31} 

Abstracto

El complejo de esclerosis tuberosa (CET) es un trastorno autosómico dominante que se caracteriza por la presencia de lesiones proliferativas en todo el cuerpo. Su manejo es complejo, ya que los pacientes presentan una enfermedad sistémica multifacética con un importante impacto neurológico y en el desarrollo, así como fenotipos renales, cardíacos y pulmonares potencialmente graves; sin embargo, todos los sistemas orgánicos pueden verse afectados. La atención adecuada de los pacientes con CET requiere un esfuerzo coordinado que involucra a un equipo multidisciplinario de médicos y personal de apoyo. Esta recomendación de práctica clínica fue desarrollada por nefrólogos, urólogos, radiólogos pediátricos, radiólogos intervencionistas, genetistas, patólogos y representantes de grupos de pacientes y familiares, con énfasis en las manifestaciones renales asociadas a la CET. La monitorización cuidadosa de la función renal y la evaluación de las lesiones estructurales renales mediante imágenes permiten intervenciones tempranas que preservan la función renal mediante estrategias dirigidas. En este artículo, resumimos la evidencia actual y presentamos recomendaciones para el manejo multidisciplinario de la afectación renal en la CET.

Secciones

Introducción
Métodos
Genética de TSC
Diagnóstico y seguimiento de la afectación renal en la CET
Imágenes y biopsia
Tratamiento y manejo
Gestión multidisciplinaria
Cuidado de transición
Conclusión

Una lista completa de afiliaciones aparece al final del documento. Correo electrónico: djalila.mekahli@uzleuven.be; jbissler@uthsc.edu

Declaración de consenso

Introducción

El complejo de esclerosis tuberosa (CET) es un trastorno autosómico dominante que afecta tanto al desarrollo fetal como al crecimiento posnatal, con importantes efectos neurológicos y del desarrollo en la mayoría de los pacientes y desarrollo tumoral en múltiples sistemas orgánicos. La incidencia del CET al nacer1 La incidencia es de aproximadamente 1 en 5800, lo que resulta en más de un millón de pacientes afectados actualmente en todo el mundo2,3 . La mayoría de los médicos sin conocimientos especializados no suelen reconocer esta afección , ya que <40 % de los pacientes presentan la tríada clásica de angiofibromas faciales, retraso del desarrollo y epilepsia4 . Una revisión sistemática identificó las principales causas de mortalidad en pacientes con CET de todas las edades como epilepsia (especialmente estado epiléptico y muerte súbita inesperada en epilepsia), complicaciones renales y complicaciones por infecciones5 . Destacando la importancia de la afectación renal, ~40% de los pacientes adultos con CET tienen una tasa de filtración glomerular (TFG) baja6 , y la enfermedad renal asociada a CET es la causa más común de muerte en adultos con CET7,8 . La proporción exacta de pacientes con CET que tienen insuficiencia renal no está clara, en parte porque la CET no siempre está disponible como un código de diagnóstico en las bases de datos de insuficiencia renal9 . La enfermedad renal asociada a la TSC comprende tres fenotipos principales: angiomiolipomas, enfermedad quística y carcinoma de células renales (CCR)10 . Estos fenotipos no son mutuamente excluyentes y los pacientes a menudo tienen una combinación de angiomiolipomas y quistes, o (raramente) los tres fenotipos. Estas manifestaciones renales se enumeran en orden decreciente de frecuencia, de modo que ~70–80% de los pacientes tienen angiomiolipomas, ~50% tienen enfermedad renal quística y un diagnóstico de cáncer de riñón u oncocitoma está presente en 3–5% de los pacientes. Las manifestaciones renales asociadas a TSC generalmente se detectan gradualmente con la edad. Es importante destacar que las imágenes renales normales y la TFG en niños pequeños no excluyen el desarrollo futuro de lesiones renales y todos los pacientes con TSC deben tener un monitoreo regular de la función renal y las imágenes9 . Las edades medianas para la detección de quistes y angiomiolipomas son 3 años y 8–13 años, respectivamente. Sin embargo, tanto los quistes como los angiomiolipomas pueden desarrollarse en los primeros meses de vida, lo que justifica comenzar el monitoreo renal desde el momento del diagnóstico10–17 . La estadificación de los angiomiolipomas (Tabla 1) y la carga quística (Tabla 2) pueden ser útiles para describir clínicamente la enfermedad y las respuestas a la terapia.

Los pacientes con afectación renal por CET corren un riesgo considerable de recibir atención médica tardía o inapropiada. Han surgido grupos de pacientes para apoyar a los pacientes y sus familias, y para mejorar el conocimiento de la enfermedad y su atención. Si bien se han publicado recomendaciones generales actualizadas para el diagnóstico y la atención de la CET18, pocas publicaciones proporcionan explícitamente a los nefrólogos y urólogos información sobre las manifestaciones renales y el manejo de la CET. Debido a que a menudo no se dispone de una guía adecuada para el cuidado renal en la CET o es difícil acceder a ella, existen muchos informes anecdóticos de pacientes con CET que se someten a procedimientos quirúrgicos o nefrectomías innecesarias, lo que empeora su riesgo de enfermedad renal crónica (ERC) avanzada. Además, el éxito de los enfoques terapéuticos dirigidos , incluidas las terapias con inhibidores del complejo 1 de la diana mecanicista de la rapamicina (mTORC1) para ambos angiomiolipomas19,20

y, aunque no está aprobado, para algunas formas de enfermedad renal quística por estirpe tuberosa21, aumenta la expectativa de que los fenotipos renales en pacientes con estirpe tuberosa pueden abordarse para mitigar la progresión de la enfermedad. En esta Declaración de Consenso, buscamos integrar las aportaciones de todos los médicos involucrados en el manejo renal de pacientes con CET, incluyendo nefrólogos, urólogos, genetistas, radiólogos, radiólogos intervencionistas y patólogos, así como representantes de los pacientes . Ofrecemos una visión global y sistemática de la información más actualizada y precisa sobre la enfermedad renal asociada a la CET.

Nuestra intención era proporcionar un documento de referencia de fuente única para todos

médicos involucrados en la atención médica de pacientes con CET que buscan mejorar la atención en todas las edades.

Métodos

La Oficina Vasca de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (OSTEBA) y la Fundación Vasca para la Innovación y la Investigación en Salud (BIOEF) han contado con el apoyo metodológico de esta Recomendación de Práctica Clínica sobre el manejo multidisciplinar de la afectación renal en pacientes con CET, que se ha desarrollado durante 6 meses, del 1 de mayo al 27 de diciembre de 2021, de acuerdo con la planificación del proyecto 'ERN Guidelines: Clinical Practice Guidelines and Clinical Decision Support Tools', financiado por la Comisión Europea, DG SANTE, licitación SANTE/2018/B3/030.

Cuatro grupos de trabajo fueron establecidos por la Red Europea de Referencia de Enfermedades Renales Raras (ERKNET) para examinar diferentes aspectos clínicos de la afectación renal en la CET. Los expertos del grupo de trabajo definieron preguntas de investigación, que fueron adaptadas por OSTEBA para asegurar que solo se incluyera una información por pregunta. Las preguntas de investigación se estructuraron en cuatro partes, según el formato de población de pacientes, intervención, comparador y resultado (PICO). El Grupo de Trabajo 1 analizó seis preguntas de investigación sobre aspectos genéticos de la CET; el Grupo de Trabajo 2 analizó cuatro preguntas de investigación sobre comorbilidades y seguimiento; el Grupo de Trabajo 3 propuso cinco preguntas relacionadas con el diagnóstico por imagen y la biopsia; y el Grupo de Trabajo 4 abordó 16 cuestiones relacionadas con el tratamiento de la enfermedad (Apéndice 1, Información complementaria). El trabajo de cada grupo de trabajo se llevó a cabo de forma simultánea pero independiente.

Búsquedas sistemáticas de evidencia

Se realizó una búsqueda sistemática de evidencia para todas las preguntas PICO. Como primera medida, se consultaron metabuscadores (Tripdatabase y Epistemonikos). Se identificaron palabras clave con base en el marco PICO y se tradujeron a encabezamientos de materia y términos de búsqueda de texto libre. Dependiendo de la pregunta clínica y de consideraciones prácticas, los grupos de trabajo podían solicitar que se limitara la búsqueda según el idioma de la publicación, la disponibilidad de resúmenes, el período de publicación o el tipo de publicación.

Se realizó una búsqueda preliminar en una de las principales bases de datos biomédicas (MEDLINE o Embase). Los especialistas en información contactaron a los grupos de trabajo para aclarar los términos y lograr una búsqueda equilibrada en cuanto a especificidad y sensibilidad, así como para decidir si consultar revisiones sistemáticas o bases de datos de ensayos clínicos como la Base de Datos de Resúmenes de Revisiones de Efectos (DARE), la Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas (CDSR) y la Plataforma de Registros Internacionales de Ensayos Clínicos de la OMS (ICRTP).

Tabla 1 | Estadios de los angiomiolipomas según número de lesiones, tamaño y afectación estructural del riñón

Escenario	Número de lesiones	Tamaño	Morfología
0	Ninguno	ESO	ESO
1	1–4	<3 centímetros	Normal
2	>5	<3 centímetros	Normal
3	<5	1 lesión >3 cm	Intacto
4	>5	2–4 lesiones >3 cm	Intacto
5	>5	>5 lesiones >3 cm	Reconocible
6	>5	1 lesión >5 cm	No reconocible

NA, no aplicable. Tabla reimpressa con autorización de la referencia 1, Wiley.

Declaración de consenso

Tabla 2 | Estadios y patrones de enfermedad de la enfermedad quística renal en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa

Patrón de enfermedad	Etapas 0	Etapas 1	Etapas 2	Etapas 3	Etapas 4	Etapas 5	Etapas 6
Poliquístico 0		<2	3–6	7–10	11–20	21–30	>31
quístico cortical	0	1–10	11–20	21–30	31–40	41–50	>51
Multiquístico 0		1–10	11–20	21–30	31–40	41–50	>51
Quístico focal 0		1 rayo	2 rayos	3 rayos	4 rayos	5 rayos	>5 rayos
Microquístico 0		10%	20%	30%	40%	50%	>50%

Los números en la tabla representan el número de quistes, el número de radios medulares o el porcentaje de afectación cortical. Tabla reimpresa con autorización de la referencia 1, Wiley.

Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL) y Registro de Ensayos Clínicos de la Unión Europea (EU-CTR). Se decidieron diferentes estrategias de búsqueda para cada grupo de trabajo (Apéndice 2, Información suplementaria). La estrategia definitiva de búsqueda bibliográfica fue revisada y aprobada por el grupo. Para todas las preguntas de investigación, se exploraron al menos dos bases de datos principales (MEDLINE o Embase). Además, para asegurar una cobertura adecuada de todos los aspectos, se realizó una búsqueda complementaria en plataformas relacionadas, así como en organizaciones relevantes y sitios web de proyectos relacionados con el TSC.

Selección y síntesis de evidencia científica

Los registros electrónicos de las referencias recuperadas mediante búsquedas se almacenaron utilizando una aplicación web de gestión de referencias (Rayyan)²². Para el proceso de selección inicial, al menos dos metodólogos independientes del equipo técnico de OSTEBA-BIOEF escanearon títulos y resúmenes de las referencias recuperadas para excluir publicaciones irrelevantes. A continuación, los miembros de ERKNet y OSTEBA-BIOEF aplicaron los criterios de inclusión y exclusión (Apéndice 3, Información complementaria) que se acordaron para cada pregunta clínica. Se recuperaron los artículos originales de las referencias seleccionadas y se realizaron procesos de selección de texto completo aplicando una revisión doble ciego. Cualquier duda sobre la inclusión se resolvió mediante discusión dentro del equipo de revisión antes de considerar los resultados del estudio. Se excluyeron los estudios que no cumplieron con los criterios de inclusión después de la selección de texto completo. Se proporcionó una lista de todos los estudios excluidos, con las razones explícitas de la exclusión indicadas de forma concisa, para cada pregunta; se utilizó un diagrama de flujo PRISMA para explicar el proceso de selección.

Calificación de las recomendaciones

Los miembros de cada grupo de trabajo elaboraron las recomendaciones iniciales. Durante una reunión presencial, los líderes del proyecto y de los grupos de trabajo calificaron dichas recomendaciones según la metodología de la Academia Americana de Pediatría²³. La calidad de la evidencia, así como el balance de posibles beneficios y perjuicios, se consideraron para calificar las recomendaciones como débiles, moderadas o fuertes. Se aplicó una calificación adicional de X en situaciones excepcionales en las que no se pudieron realizar estudios de validación, pero existía una clara preponderancia de beneficios o perjuicios.

Genética de TSC

La TSC se debe a la inactivación de variantes patógenas en TSC1 o TSC2. Se ha identificado un amplio espectro de estas variantes, incluyendo variantes sin sentido, variantes con cambio de sentido, variantes de empalme, inserciones fuera de marco y en marcos,

deleciones (Figura 1 en el Apéndice 4, Información complementaria), así como reordenamientos genómicos más amplios, que van desde deleciones de un solo exón hasta la delección de todo el gen y parte de la región genómica circundante, y eventos de inversión genómica²⁴ (Figura 2 en el Apéndice 4, Información complementaria). La mayoría de las variantes patogénicas (>90%) surgen de pequeñas alteraciones genéticas, y los grandes eventos genómicos ocurren en TSC2. y en TSC1 en aproximadamente el 4,7% y el 0,7% de los individuos con TSC, respectivamente²⁴. Aunque las pequeñas variantes patogénicas en cada gen están ampliamente distribuidas, se han identificado varios sitios de variantes recurrentes en TSC1 y TSC2 (Figura 1 en el Apéndice 4, Información complementaria). Estas variantes son típicamente mutaciones puntuales que ocurren en sitios CpG, que comúnmente están metilados y por lo tanto propensos a la mutación espontánea a timidina a través de la desaminación de 5-metilcitosina, o variantes indel que ocurren en secuencias de repetición cortas. Se han identificado miles de pequeñas variantes en TSC1 y TSC2

tanto en individuos con TSC como en poblaciones no afectadas (véase el Proyecto Varioma Humano) base de datos y el navegador gnomAD). La evaluación de la patogénesis de dichas variantes es sencilla en muchos casos, pero incierta en otros. Una variante se considera patogénica si impide claramente la síntesis de proteínas o inactiva la función de TSC1 o TSC2 (ref. 25). La importancia clínica de las variantes sin sentido suele ser difícil de evaluar.

No se puede identificar una variante patogénica en el 10-15% de los niños y adultos diagnosticados con TSC^{24,26-28}. Estos pacientes suelen tener síntomas y signos de TSC que son más leves en promedio que los observados en otros pacientes con TSC, y casi todos tienen mosaicismo para una variante patogénica en TSC2 o, con mucha menos frecuencia, TSC1 (refs. 26-29). El mosaicismo es la aparición de una variante genética en algunas pero no en todas las células de un individuo y sucede cuando una nueva variante aparece en una célula embrionaria temprana pero no en el óvulo fertilizado³⁰. La frecuencia del alelo mosaico generalmente varía entre diferentes tejidos, lo que refleja la distribución heterogénea de las células que contienen variantes. En ~18% de los pacientes con mosaicismo de TSC, la variante patogénica no se detecta en muestras de ADN de sangre. Se ha desarrollado un algoritmo diagnóstico para guiar el enfoque de secuenciación para la detección del mosaicismo en el TSC en adultos³¹. Muchos laboratorios académicos y comerciales realizan análisis genéticos de TSC1 y TSC2 y pueden reportar diferentes niveles de mosaicismo. Hasta donde sabemos, el laboratorio con el análisis clínicamente certificado más sensible se encuentra en la Universidad de Alabama, que puede identificar y reportar mosaicismos de hasta un 2%. Sin embargo, niveles de mosaicismo inferiores al 2% son comunes en el TSC^{26,28,29}.

Síndrome del gen contiguo TSC2–PKD1

Los genes TSC2 y PKD1 están ubicados directamente adyacentes entre sí en el cromosoma 16, separados por solo unos pocos nucleótidos en el extremo 3' de cada gen³² (Figura 2 en el Apéndice 4, Información complementaria). En consecuencia, las deleciones genómicas en las que se pierde parte o la totalidad de cada gen pueden provocar la inactivación de ambos genes^{32,33}. Aproximadamente el 50 % de los pacientes con deleciones genómicas en el TSC2 también presentan afectación del gen PKD1 adyacente y presentan enfermedad renal poliquística (PKD) de inicio temprano, además de las características del TSC^{32,33}. El mosaicismo en estos casos es frecuente y se observa en aproximadamente el 25 % del primer familiar afectado con una delección génica contigua³³.

Herencia autosómica dominante

La esclerosis tuberosa se hereda de forma autosómica dominante y los genotipos de la esclerosis tuberosa tienen una penetrancia completa (es decir, todos los individuos con una variante patogénica heredada de TSC1 o TSC2 manifestarán algunas características de la enfermedad), pero el inicio y la gravedad de la enfermedad son variables²⁶. A menudo, el diagnóstico de esclerosis tuberosa en

Declaración de consenso

un individuo conduce a la evaluación y diagnóstico en otros miembros de la familia que habían escapado a la atención médica^{34,35}. Aunque la penetrancia es completa, la expresividad es variable, incluso dentro de la misma familia. Varias razones podrían subyacer a esta variabilidad, incluyendo el mosaicismo; la variabilidad intrínseca en el número de eventos de segundo impacto sostenidos por un paciente durante el desarrollo de la enfermedad, que es un paso limitante en la velocidad de formación del tumor; y el contexto genético del paciente, lo que significa que tanto las variantes comunes como las raras en otros genes también pueden afectar la presentación clínica¹⁸. Los datos que respaldan el papel del mosaicismo en el fenotipo de la enfermedad son bastante [claros^{26–29}](#) pero, aunque los efectos del contexto genético se consideran ampliamente importantes, actualmente hay datos limitados que lo respalden.

Pruebas genéticas diagnósticas y clasificación de variantes
Si es posible, las pruebas genéticas diagnósticas (Cuadro 1) deben ir acompañadas de asesoramiento genético antes y después de la prueba. La clasificación de las variantes genéticas debe seguir los estándares y las directrices de mejores prácticas del Colegio Americano de Genética Médica y la Asociación para la Ciencia Genómica Clínica²⁵. En muchos pacientes se identifican variantes patológicas definidas en TSC1 o TSC2, pero en otros no se identifica ninguna mutación definida y se identifican variantes de significado incierto (VUS) relativamente raras. Podrían informarse. Las VUS no deben utilizarse en la toma de decisiones clínicas.

dado el daño potencial de una mala interpretación de su significado, tanto para el probando como para cualquier familiar identificado como portador del VUS a través de pruebas en cascada.

Consideraciones sobre el mosaicismo en el asesoramiento genético
Solo un tercio de los pacientes diagnosticados con CET tienen un progenitor afectado. Por lo tanto, la mayoría de los individuos afectados desarrollan la enfermedad debido a una variante patológica de TSC1 o TSC2 que ha surgido de novo (es decir, CET esporádica)¹⁸. Sin embargo, el mosaicismo de bajo nivel para una variante patológica podría ocurrir en un progenitor sin manifestaciones de CET. El mosaicismo para una variante causal de TSC1 o TSC2 puede estar presente en todos los tejidos, especialmente si la frecuencia del alelo mosaico es alta (>5%), pero este no es siempre el [caso^{26–29}](#); en raras ocasiones, las variantes patológicas podrían estar presentes exclusivamente en células germinales. En consecuencia, el progenitor de un niño con CET aparentemente esporádica podría presentar cierto grado de mosaicismo de células germinales, lo que aumentaría la probabilidad de tener un segundo hijo con CET. Por esta razón, durante la asesoría genética, se informa a los padres de un niño con CET esporádica que el riesgo de CET en embarazos posteriores se estima en aproximadamente un 10%. Cabe destacar que la probabilidad de transmisión de una variante patológica en pacientes con mosaicismo depende de la frecuencia del alelo del mosaico en las células germinales, que puede ser alta en TSC1 y TSC2. Se recomienda determinar en pacientes masculinos a través del análisis de esperma, pero no es factible en pacientes femeninas.

Caja 1

Recomendaciones para las pruebas genéticas en la esclerosis tuberosa

Recomendación 1:

Diagnóstico genético, es decir, búsqueda de variantes patológicas en TSC1 y TSC2, se recomienda para todos los pacientes con complejo de esclerosis tuberosa (TSC), tanto aquellos que cumplen criterios diagnósticos definidos como aquellos que probablemente tengan la enfermedad, salvo limitaciones financieras o de accesibilidad (nivel X, fuerte).

Recomendación 2:

Si no se detecta ninguna variante causante de la enfermedad en un paciente con TSC definida, se recomienda un análisis genético de alta sensibilidad para permitir la detección de un alelo patológico con una frecuencia de alelos tan baja como 1% (nivel X, fuerte).

Recomendación 3:

Si no se detecta ninguna delección de TSC2 o PKD1 en un paciente con TSC definida que tiene enfermedad renal quística de inicio temprano, se recomienda un análisis genético de alta sensibilidad para permitir la detección de alelos patológicos con una frecuencia de alelos tan baja como 1% (nivel X, fuerte).

Recomendación 4:

Sugerimos que no se realicen pruebas del gen TSC de forma rutinaria en pacientes con angiomiolipoma aislado en ausencia de otras características de TSC (nivel D, débil).

Recomendación 5:

Cuando se identifica una variante patológica en un paciente con CET, se recomienda una evaluación clínica experta de los familiares de primer grado (nivel X, fuerte).

Recomendación 6:

Cuando se identifica una variante patológica en un paciente con CET, no se recomienda de forma rutinaria el análisis genético de familiares sin características de CET tras la evaluación de un médico experto. Sin embargo, este podría ser un enfoque rentable en algunas situaciones (nivel D, débil).

Recomendación 7:

Se recomienda asesoramiento genético para todos los pacientes con esclerosis múltiple de la tiroides que estén considerando tener hijos (nivel X, fuerte).

Recomendación 8:

El asesoramiento genético debe considerar el alto grado de variabilidad intrafamiliar respecto a la gravedad de la enfermedad (nivel B, fuerte).

^aReconocemos que pocos o ningún laboratorio clínico puede detectar variantes con una frecuencia alélica inferior al 2%.

Declaración 1:

Los niños y adultos con variantes patológicas TSC2 pueden tener una mayor gravedad general de la enfermedad, incluido un fenotipo renal, que aquellos con variantes patológicas TSC1.

Declaración 2:

Los pacientes con delección combinada de parte o la totalidad de TSC2 y PKD1 tienen un alto riesgo de presentar un fenotipo de enfermedad renal quística acelerada.

Declaración de consenso

Correlaciones genotipo-fenotipo

En los últimos 25 años, múltiples estudios demostraron que la gravedad de la TSC asociada a TSC2 es mayor que la de la enfermedad asociada a TSC136–39 . Un metaanálisis de los tres estudios más grandes37–39 (1039 pacientes en total) confirmó que los hallazgos neurológicos, renales y cutáneos son más prominentes en pacientes con variantes patógenas de TSC2. Además, el análisis de los datos disponibles en la base de datos de historia natural de TSC Alliance (TSC2 n = 376, TSC1 n = 246) mostró que las manifestaciones clínicas múltiples son más graves en pacientes con TSC2. Variantes40,41; este hallazgo se ha replicado en estudios de Grecia42, China43–47, Japón48, Brasil49, Canadá50 y Taiwán51. El registro TOSCA de pacientes con CET de 31 países mostró que la edad media al momento del diagnóstico de angiomiolipoma era de 13 años para aquellos con CET2. variantes (n = 644) y 23 años para aquellos con variantes de TSC1 (n = 197) y que las complicaciones hemorrágicas se informaron solo en pacientes con variantes de TSC24 . Esta diferencia en la gravedad también se extiende a bebés y niños pequeños con TSC. El estudio EPISTOP encontró que el 52% de los niños con variantes patógenas de TSC1 estaban libres de convulsiones a la edad de 2 años, en comparación con el 13% para TSC2 (ref. 11). Además, la prevalencia tanto de tubérculos corticales (53% frente al 84%) como de quistes renales múltiples (0% frente al 34%) es significativamente menor en pacientes con variantes que en aquellos con variantes patógenas de TSC2 . El estudio TACERN también encontró que las variantes patógenas de TSC2 se asociaron con puntuaciones más bajas en aprendizaje temprano a los 2 años de edad, en comparación con TSC1. Variantes patógenas52. Cabe destacar que variantes de sentido erróneo específicas en TSC1 y TSC2 se han asociado con un fenotipo de enfermedad leve, incluyendo TSC1 c.1864C>T53, TSC2 c.4508A>C54, TSC2 1864C>T53 y TSC2 R905Q55.

Asesoramiento genético y pruebas prenatales o preimplantacionales

El asesoramiento genético tiene como objetivo proporcionar a las personas y familias en riesgo de padecer un trastorno genético información sobre la naturaleza, el modo de herencia y las implicaciones de dicho trastorno para ayudarles a tomar decisiones médicas y personales informadas56. El asesoramiento genético para la CET es un reto por varias razones18, incluyendo la considerable variabilidad en la presentación, incluso dentro de una misma familia. Si se ha identificado una variante patógena en mosaico o TSC2. Preimplantacional. Existen numerosas opciones de diagnóstico genético preimplantacional, y sus ventajas relativas deben discutirse antes del embarazo, dada la p Un estudio piloto de 2022 informó sobre el diagnóstico prenatal no invasivo basado en el análisis de ADN libre de células57. El diagnóstico prenatal de TSC y la intervención temprana podrían mejorar los resultados cognitivos y del desarrollo, incluida la reducción de la incidencia o la gravedad de la epilepsia en niños con TSC58,59.

Diagnóstico y seguimiento de la afectación renal en la CET

Diagnóstico y seguimiento de la hipertensión

Frecuencia sustancial proveniente de múltiples estudios observacionales y registros sugiere un mayor riesgo de hipertensión en niños y adultos con CET; este riesgo aumenta con la edad. En estudios a gran escala, las estimaciones de la prevalencia de hipertensión en este grupo varían de aproximadamente el 5 % en niños al 25 % en adultos en general^{15,16}, pero algunos estudios más pequeños han reportado una prevalencia mayor (hasta el 40 %)^{60,61}. Por lo tanto, se debe monitorear la presión arterial al menos una vez al año en todos los niños y adultos con CET (Cuadro 2).

Caja 2

Recomendaciones para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la hipertensión en pacientes con CET

Recomendación 1:

Recomendamos una evaluación anual estandarizada de la presión arterial en el consultorio de niños y adultos con complejo de esclerosis tuberosa (CET) (nivel B, fuerte).

Recomendación 2:

El monitoreo ambulatorio de la presión arterial durante veinticuatro horas en niños (≥5 años) y adultos con CET se debe utilizar para complementar las lecturas estandarizadas de la presión arterial en el consultorio en aquellos con una presión arterial en el consultorio ≥percentil 95 para la edad, el sexo y la altura en niños, o ≥120/70 mmHg en adolescentes y adultos (nivel B, moderado).

Recomendación 3:

El monitoreo de la presión arterial en el hogar puede ser una alternativa aceptable a la evaluación estandarizada en el consultorio en niños y adultos con CET (nivel C, débil).

Recomendación 4:

Recomendamos el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueadores de los receptores de angiotensina como tratamiento de primera línea.

Hipertensión en niños y adultos con CET a menos que exista una contraindicación (nivel B, fuerte).

Recomendación 5:

Los niños y adultos con CET que tienen un alto riesgo de hipertensión, incluidos aquellos con enfermedad renal crónica avanzada, con angiomiolipoma en etapa alta o que reciben tratamiento con hormona adrenocorticotrópica o esteroides para espasmos infantiles, deben tener un control frecuente de la presión arterial (nivel C, débil).

Declaración:

No hay datos que sugieran que la práctica clínica para el manejo de la hipertensión en niños y adultos con CET deba desviarse de las guías publicadas actualmente para el manejo general de la hipertensión. Estas guías incluyen el umbral para iniciar el tratamiento con antihipertensivos y los umbrales objetivo de presión arterial. Podría requerirse un enfoque clínico diferente para los pacientes con síndrome de genes contiguos TSC2-PKD1 .

Declaración de consenso

Tratamiento de la hipertensión

La evidencia sobre qué agentes antihipertensivos se deben usar en pacientes con CET es limitada pero, considerando los beneficios de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) en la ERC62, la opinión de los expertos confirma que el tratamiento de primera línea de la hipertensión asociada con CET debe ser un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona (es decir, un inhibidor de la ECA o un bloqueador del receptor de angiotensina) en combinación con bloqueadores del calcio o diuréticos, si es necesario. Cabe destacar que, en niños y adultos con CET que reciben un inhibidor de mTORC1, los informes sugieren un riesgo bajo pero mayor de angioedema para aquellos que también están siendo tratados con un inhibidor de la ECA63. Por lo tanto, algunos médicos aconsejan que un bloqueador del receptor de angiotensina podría ser un tratamiento de primera línea preferible en estos pacientes.

Las directrices generales para el manejo de la hipertensión en la ERC, incluyendo los umbrales para iniciar la medicación antihipertensiva y los objetivos para la presión arterial, se deben seguir en la mayoría de los pacientes con TSC64. Estas directrices incluyen las directrices europeas ESC/ESH 2018 para adultos65 o las directrices ESH 2016 para niños66; en Norteamérica, las directrices AAP 2017 son ampliamente aceptadas67. Aunque faltan datos específicos para la población con TSC, con base en las directrices actuales y la evidencia en la población general con ERC64 (Fig. 1), sugerimos que la medición ambulatoria de la presión arterial durante 24 h podría ser útil en pacientes con valores elevados de presión arterial en el consultorio (es decir, presión arterial $\geq$ percentil 95 para la edad, sexo y altura en niños y $\geq 120/70$ mmHg en adolescentes y adultos). Cabe destacar que se debe hacer una excepción para los pacientes con síndrome de genes contiguos TSC2-PKD1, ya que unos objetivos de presión arterial más bajos que los recomendados para la población general parecieron preservar la TFG68. En esta población, el tratamiento debe iniciarse con umbrales de presión arterial más bajos y tener objetivos más bajos. En concreto, la Guía de Práctica Clínica KDIGO 2021 sobre el Manejo de la Presión Arterial en la Enfermedad Renal Crónica sugiere que los beneficios renales podrían ser mayores en la PKD autosómica dominante cuando el objetivo de presión arterial sistólica es de 95-110 mmHg en adultos, en lugar de 120-130 mmHg (ref. 64).

La elección del antihipertensivo también puede verse afectada por la presencia o ausencia de enfermedad renal crónica (ERC), con o sin proteinuria, y por las modificaciones del estilo de vida. Dado que amplios ensayos controlados aleatorizados (ECA) han demostrado que los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) tienen beneficios sobre la mortalidad y la progresión de la ERC, sugerimos que, incluso en ausencia de evidencia específica, estos fármacos deberían considerarse para la población con CET.

Monitorización de la función renal

Las manifestaciones renales de la CET pueden presentarse en la primera infancia y volverse cada vez más comunes con la edad16. En comparación con la población general, los adultos con CET tienen un mayor riesgo de desarrollar ERC progresiva69,70. En algunos casos, esta progresión de la ERC ocurre sin afectación renal evidente en las imágenes; por lo tanto, se recomienda la monitorización de la función renal mediante cistatina C o creatinina, así como los niveles de proteína urinaria, en todos los adultos con CET (Recuadro 3). Aunque los niños pueden tener lesiones renales durante la primera infancia, el riesgo de ERC detectable mediante análisis de sangre (es decir, a través de niveles elevados de creatinina sérica) es extremadamente bajo60,71. Por lo tanto, en niños sin afectación renal en las imágenes, la monitorización de la TFG estimada (TFGe) puede posponerse razonablemente hasta la edad adulta. Cabe destacar que, en pacientes con baja masa muscular debido a complicaciones neurológicas graves, las ecuaciones estándar basadas en creatinina pueden sobreestimar la TFGe y las ecuaciones basadas en cistatina C podrían ser más precisas72,73. En casos de ERC progresiva, se deben seguir las pautas generales de seguimiento del paciente, ya que no hay datos que sugieran que los niños o adultos con CET deban recibir un tratamiento diferente de la población general.

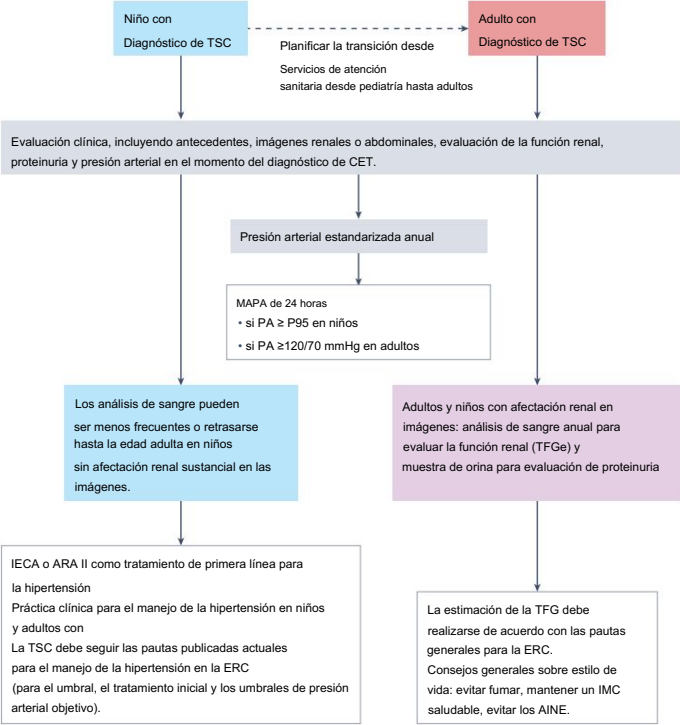


Fig. 1 | Monitorización de la presión arterial y la función renal en pacientes con esclerosis tuberosa (ETC). Los datos actuales sugieren que el riesgo de hipertensión aumenta en ciertos pacientes con complejo de esclerosis tuberosa (ETC), incluyendo aquellos con enfermedad renal crónica (ERC) avanzada61, estadio alto de angiomiolipoma o antecedentes de procedimientos de embolización15. Cuando niños y adultos con ETC se someten a anestesia general, se debe monitorizar la presión arterial como parte de la evaluación preanestésica. Cabe destacar que, en lactantes y niños pequeños con ETC, el tratamiento con hormona adrenocorticotrópica y corticosteroides aumenta significativamente el riesgo de hipertensión (hasta un 44%)187, por lo que la monitorización de la presión arterial (PA) debe realizarse con una frecuencia mayor a la anual en estos pacientes. ARA II, bloqueador del receptor de angiotensina; MAPA, monitorización ambulatoria de la presión arterial; IECA, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; TFGe, tasa de filtración glomerular estimada; P95, percentil 95.

Podría ser necesario un control más frecuente tras episodios de sangrado y tras una embolización, hasta su estabilización75,76. En casos de disminución inexplicable de la TFGe, podría ser necesario realizar pruebas de imagen ponderadas en T2 para detectar un aumento de agua en la corteza renal o una biopsia renal para identificar la variante microquística de la enfermedad renal por CET77,78.

Tras el inicio de la terapia con inhibidores de mTORC1, la mayoría de los angiomiolipomas renales se reducen en los primeros 12 meses y luego permanecen estables20. Sin embargo, un estudio79 informó que los inhibidores de mTORC1 no previnieron la progresión de la ERC en una minoría de pacientes con insuficiencia renal (TFGe <30 ml/min/1,73 m2). Cabe destacar que la terapia con inhibidores de mTORC1 puede provocar o exacerbar la proteinuria, que, por lo tanto, debe controlarse antes de comenzar este tratamiento. Además, la TFGe y la proteinuria deben evaluarse cada 3 a 12 meses en pacientes que reciben un inhibidor de mTORC179. No hay evidencia que sugiera que el enfoque de investigación o tratamiento deba ser diferente para los pacientes con CET tratados con un inhibidor de mTORC1 en comparación con otros pacientes con ERC80.

Los niños con TSC y quistes renales pueden tener poliuria debido a un defecto de concentración de orina, lo que los pone en riesgo de sufrir enuresis nocturna81.

Declaración de consenso

Sin embargo, debido al riesgo teórico de progresión del quiste renal con análogos de vasopresina (por ejemplo, desmopresina) informado en otras enfermedades renales quísticas⁸², desaconsejamos el uso de estos agentes para tratar la enuresis nocturna en niños con CET.

No hay datos que sugieran que los cálculos renales y las complicaciones de los quistes renales^{83–85} Las infecciones del tracto urinario deben manejarse de manera diferente en niños y adultos con CET en comparación con la población general. Los niños con CET podrían presentar factores de riesgo adicionales para la formación de cálculos renales , incluyendo, entre otros, el uso de topiramato o una dieta cetogénica para el tratamiento de la epilepsia, y la inmovilidad en pacientes con afectación neurológica grave⁸⁶. Estos pacientes podrían beneficiarse de la monitorización bioquímica de la orina para detectar un mayor riesgo de formación de cálculos renales.

Síndrome del gen contiguo TSC2–PKD1
Un fenotipo quístico renal extenso es indicativo del síndrome del gen contiguo TSC2–PKD1, pero el diagnóstico se confirma mediante pruebas genéticas. El genotipo determina la tasa de progresión de la enfermedad, incluyendo

Manifestaciones muy graves en la infancia^{87,88}. La aparición de quistes con crecimiento rápido a una edad temprana debe alertar a los médicos e impulsar un tratamiento temprano y multidisciplinario, tanto clínico como radiológico, con una mayor monitorización de la presión arterial y la función renal.

Imágenes y biopsia

Métodos para la obtención de imágenes renales en la CET
Las imágenes renales tienen como objetivo detectar, caracterizar y monitorear los cambios en los tumores asociados a la TSC (angiomiolipomas, quistes y RCC), evaluar el riesgo de complicaciones (principalmente sangrado espontáneo de angiomiolipomas) y evaluar la respuesta a las intervenciones terapéuticas (Cuadro 4).

Los angiomiolipomas son tumores benignos que se caracterizan con mayor frecuencia por la presencia de grasa macroscópica intratumoral. Sin embargo, la cantidad de grasa varía según el tumor. Los angiomiolipomas pobres en grasa (es decir, sin grasa perceptible en las imágenes) son frecuentes en pacientes con CET y/o linfangioleiomiomatosis (LAM)^{89–91} y pueden ser difíciles de diferenciar de otros tumores renales sólidos⁹². Además,

Caja 3

Recomendaciones para el diagnóstico y seguimiento de la función renal en pacientes con CET

Recomendación 1:

En niños y adultos con complejo de esclerosis tuberosa (CET) y compromiso renal en las imágenes, recomendamos al menos una evaluación anual de las complicaciones relacionadas con el angiomiolipoma, incluido el dolor (utilizando escalas validadas), la evaluación del riesgo de sangrado clínico (Cuadro 5), la presión arterial y las pruebas bioquímicas para controlar la función renal (nivel B, moderado).

Recomendación 2:

Recomendamos realizar análisis de sangre y orina anuales en todos los adultos con CET para controlar la función renal y la excreción urinaria de proteínas (nivel B, fuerte).

Recomendación 3:

Sugerimos que, en niños con CET sin compromiso renal en las imágenes, son aceptables los análisis de sangre menos frecuentes (o retrasados hasta la edad adulta) (nivel D, débil).

Recomendación 4:

En niños y adultos con TSC y baja masa muscular (por ejemplo, pacientes con compromiso neurológico grave), las fórmulas estándar de tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) pueden proporcionar una sobreestimación; por lo tanto, sugerimos mediciones de TFGe basadas en cistatina C (nivel C, moderado).

Recomendación 5:

En niños y adultos con CET que deben iniciar tratamiento mecanicista Tratamiento con inhibidores del complejo 1 de la diana de la rapamicina (mTORC1) (para cualquier indicación), se deben realizar análisis de sangre y orina antes de iniciar el tratamiento (nivel B, moderado).

Recomendación 6:

En niños con TSC y quistes renales que presentan enuresis nocturna, sugerimos evitar los análogos de la vasopresina (por ejemplo, desmopresina) (nivel D, débil).

Recomendación 7:

Considere realizar un control más frecuente de la presión arterial y la función renal en niños y adultos con TSC2–PKD1 Síndrome de genes contiguos dado el alto riesgo asociado de afectación renal temprana y complicaciones (nivel D, débil).

Declaración 1:

La estimación de la TFG debe realizarse según las directrices generales vigentes para el tratamiento de la enfermedad renal crónica. Ningún dato sugiere que la práctica clínica para el tratamiento de la enfermedad renal crónica en niños y adultos con CET deba desviarse de las directrices publicadas actualmente.

Declaración 2:

No hay evidencia que sugiera que los cálculos renales, las complicaciones de los quistes renales o las infecciones del tracto urinario deban tratarse de manera diferente en niños y adultos con CET en comparación con la población general.

Declaración 3:

Los niños y adultos con síndrome del gen contiguo TSC2–PKD1 deben tener una evaluación clínica, bioquímica y radiológica completa del compromiso renal en el momento del diagnóstico.

Declaración de consenso

Caja 4

Recomendaciones sobre imágenes renales en pacientes con CET

Recomendación 1: En niños y adultos con complejo de esclerosis tuberosa (ETC), recomendamos realizar imágenes renales en el momento del diagnóstico de ETC (nivel B, fuerte).	Recomendación 5: En niños con CET, sugerimos realizar una resonancia magnética de los riñones siempre que se realice una resonancia magnética del cerebro (nivel D, débil).
Recomendación 2: En niños y adultos con CET, recomendamos la resonancia magnética como modalidad preferida para detectar y monitorear lesiones renales (nivel B, fuerte).	Recomendación 6: En niños y adultos con CET, recomendamos un seguimiento mediante imágenes de los riñones a intervalos de 1 a 3 años (nivel B, fuerte).
Recomendación 3: En niños con CET, sugerimos que la ecografía realizada por un radiólogo experto que habitualmente obtiene imágenes de tumores renales es una alternativa aceptable a la RMN para la detección y el seguimiento de lesiones renales (nivel D, débil).	Recomendación 7: En niños y adultos con CET, sugerimos adaptar la frecuencia de seguimiento imagenológico según la presencia y tipo de lesiones renales, y la presencia de factores de riesgo de sangrado (Recuadro 5) (nivel B, moderado).
Recomendación 4: En adultos con esclerosis tuberosa, sugerimos que la TC con contraste es una alternativa aceptable a la RM para la detección y el seguimiento de las lesiones renales (nivel D, débil).	Recomendación 8: Debido a las posibles diferencias en la evaluación del tamaño de las masas renales con diferentes modalidades de imágenes, recomendamos que el crecimiento de las masas renales se evalúe utilizando la misma modalidad de imágenes (nivel C, fuerte).

los vasos dentro de los angiomiolipomas son frágiles porque carecen de una capa elástica completa; por lo tanto, pueden aparecer microaneurismas en estos vasos y sangrar espontáneamente^{93,94}. Los angiomiolipomas asociados a TSC tienden a ser múltiples y bilaterales. En pacientes con variantes patogénicas de TSC2, los angiomiolipomas surgen a una edad más temprana, son más propensos a complicaciones hemorrágicas y crecen más rápido que en aquellos con angiomiolipomas esporádicos^{16,93,95}. En algunas formas avanzadas de la enfermedad, los angiomiolipomas coalescentes pueden infiltrar el parénquima renal de forma difusa y provocar una [ERC progresiva](#)^{15,89,94,96}. Los quistes renales en pacientes con TSC suelen ser asintomáticos y la presencia de múltiples quistes a temprana edad podría sugerir PKD debido al síndrome del gen contiguo TSC2–PKD1.

Se pueden utilizar tres modalidades para la obtención de imágenes renales: ecografía, tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM). Ningún estudio ha comparado su precisión en pacientes con CET. Cabe destacar que, si bien los quistes se pueden detectar fácilmente con las tres modalidades, existen diferencias en la precisión de detección de angiomiolipomas y CCR.

Los angiomiolipomas suelen aparecer hiperecóticos y homogéneos en la ecografía. Sin embargo, estas características no son patognomónicas, dado que hasta el 8 % de los CCR son hiperecóticos^{96–98}. Además, algunos angiomiolipomas pobres en grasa pueden ser isoecóticos y difíciles de detectar en la ecografía⁹⁴. La caracterización de las lesiones renales sólidas en pacientes pediátricos con CET podría refinarse con ecografía con contraste⁹⁹. Es importante destacar que la ecografía no administra radiación y tiene una alta precisión en pacientes con hábito corporal pequeño. Sin embargo, los resultados de la ecografía pueden depender de la experiencia del operador y la precisión de la ecografía disminuye en pacientes con hábito corporal grande, para quienes la TC y la RMN proporcionan mejores imágenes de los riñones.

La TC es útil para detectar la grasa macroscópica que aparece como un área de densidad negativa. Sin embargo, su uso en el seguimiento de pacientes jóvenes es limitado debido a la exposición acumulada a la radiación^{96,97} y la necesidad de

Inyecciones de contraste intravenoso para asegurar una definición adecuada de la lesión y la evaluación de microaneurismas intralesionales¹⁰⁰. Aunque la resolución espacial de la RM es menor que la de la TC, permite un enfoque multiparamétrico que puede ayudar a caracterizar los angiomiolipomas pobres en grasa^{101,102}. Cabe destacar que, de forma similar a la TC, podría ser necesaria la inyección de contraste para evaluar mejor los microaneurismas con la RM. La TC y la RM también permiten mediciones de lesiones más precisas que la ecografía, especialmente para lesiones coalescentes⁹⁷. La infiltración difusa del parénquima renal por angiomiolipomas complica la medición de la lesión, pero la TC o la RM seriadas

Caja 5

Principales factores de riesgo de sangrado reportados en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa

- Presencia de síntomas (dolor en el flanco o abdominal, hematuria, náuseas o vómitos)
- Variante patógena TSC2
- Sexo femenino
- Edad entre 15 y 50 años
- Tamaño del angiomiolipoma >30 mm
- Presencia de microaneurismas >5 mm
- Aumento de la vascularización del angiomiolipoma
- Crecimiento exofítico del angiomiolipoma

Declaración de consenso

Caja 6

Recomendaciones sobre biopsia y manejo del CCR en pacientes con CET

- Recomendación 1:
No recomendamos la biopsia renal de rutina en todas las lesiones pobres en grasa en niños y adultos con complejo de esclerosis tuberosa (CET) (nivel B, fuerte).
- Recomendación 2:
Sugerimos obtener muestras de biopsia de lesiones renales pobres en grasa solo si su tasa de crecimiento es superior a 5 mm/año y/o si no responden a la inhibición del complejo 1 del objetivo mecanístico de la rapamicina (mTORC1) (nivel C, débil).
- Recomendación 3:
Se debe ofrecer intervención quirúrgica para el tratamiento del carcinoma de células renales comprobado histológicamente en pacientes con TSC (nivel X, fuerte).
- Recomendación 4:
Recomendamos ofrecer la inhibición de mTORC1 como tratamiento de primera línea para lesiones pobres en grasa que requieren un tratamiento no urgente (nivel A, fuerte).

Declaración:
Las estrategias de tratamiento para el carcinoma de células renales comprobado histológicamente en pacientes con CET no difieren generalmente de las utilizadas en la población general, pero las estrategias de conservación de nefronas requieren atención específica debido al posible desarrollo de múltiples lesiones y al mayor riesgo de enfermedad renal crónica en pacientes con CET.

La adquisición a lo largo de planos similares todavía proporciona un mejor seguimiento que la ecografía.

En general, la RMN es la técnica de imagen preferida para el diagnóstico y seguimiento de tumores renales relacionados con la CET, ya que no emite radiación ionizante y ofrece un buen contraste de tejidos blandos, incluso en ausencia de agentes de contraste. Sin embargo, su uso presenta algunas limitaciones, ya que no está disponible en todos los centros y ciertas poblaciones de pacientes, como niños y pacientes con claustrofobia o trastornos del desarrollo psicomotor, requieren anestesia general.

Factores de riesgo de sangrado por angiomiolipoma

La gravedad del sangrado espontáneo por angiomiolipoma es muy variable y va desde un hematoma perirrenal limitado hasta una hemorragia interna potencialmente mortal . Los datos sobre los factores de riesgo de eventos hemorrágicos en pacientes con CET y angiomiolipomas renales son muy limitados. Ningún estudio prospectivo ha evaluado el efecto de la intervención frente a...

Observación sobre los resultados del sangrado por angiomiolipomatosis asociado a la CET. Cabe destacar que dichos estudios podrían no ser factibles dado que

La tasa de sangrado espontáneo por angiomiolipoma podría ser tan baja como el 5% en cohortes muy grandes de pacientes con CET16. Por consiguiente, los factores de riesgo de sangrado solo se han evaluado en estudios retrospectivos (propensos al sesgo de selección) en los que la mayoría de los pacientes presentaban angiomiolipomas esporádicos. El tamaño parece ser un importante predictor de sangrado (Recuadro 5) — el diámetro promedio de los angiomiolipomas tratados por sangrado fue ≥70 mm en la mayoría de los estudios103–106. Sin embargo, se han sugerido muchos diámetros de corte para la intervención preventiva: 30 mm (ref. 107), 35 mm (ref. 108), 40 mm (refs. 109,110), 50 mm (ref. 104), 60 mm (ref. 105), 73,5 mm (ref. 106) y 80 mm (refs. 103,111). Esta variabilidad resulta de la dificultad de predecir el sangrado basándose solo en el tamaño — no solo los angiomiolipomas pequeños (<40 mm) pueden sangrar, aunque rara vez112, sino que la mayoría de los angiomiolipomas grandes nunca sangran, incluso en pacientes con CET16,113,114. Por lo tanto, el umbral de tamaño óptimo para la intervención depende del número de pacientes que se esté dispuesto a tratar para prevenir un episodio hemorrágico. El umbral de 30 mm propuesto por la Conferencia de Washington107 corresponde a una estrategia de seguridad destinada a minimizar al máximo...

Otros factores de riesgo reportados incluyen sexo femenino16, edad (15-50 años)106,113, variante patogénica de TSC216, presencia de síntomas (dolor abdominal o en flanco, hematuria, náuseas o vómitos)109,115, presencia de microaneurismas de >5 mm dentro del tumor116, aumento de la vascularización tumoral110,117, crecimiento exofítico110 e IMC alto106 (Cuadro 5). Sin embargo, aún no está claro cómo se deben combinar estos factores para mejorar la predicción del sangrado. Un grupo desarrolló una puntuación multivariada que incluía síntomas en la presentación, tamaño del tumor, vascularización tumoral y grado de crecimiento exofítico. Las cuatro variables se evaluaron individualmente y luego se calculó una puntuación total (riesgo ba

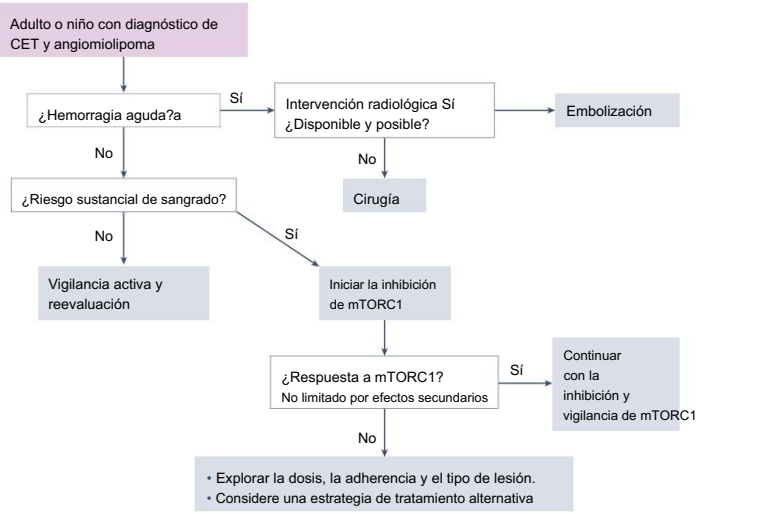


Fig. 2 | Enfoque estructurado para la evaluación del riesgo y el tratamiento de la hemorragia por angiomiolipoma. En casos de hemorragia aguda de un angiomiolipoma, la intervención radiológica debe considerarse como el enfoque de primera línea. Si no está disponible directamente, no se debe retrasar el manejo del paciente y se debe iniciar la cirugía (empleando un enfoque de conservación de nefronas, si es posible, en el contexto agudo). Tras la determinación de un riesgo sustancial de sangrado de un angiomiolipoma (Recuadro 5), la inhibición de la diana mecanicista del complejo 1 de rapamicina (mTORC1) es el enfoque de primera línea. Si no se observa respuesta a este tratamiento o su uso posterior se ve limitado por los efectos secundarios, se requiere una reevaluación y la consideración de estrategias alternativas. TSC, complejo de esclerosis tuberosa. a Con compromiso hemodinámico o sin terminación espontánea; en casos de sangrado moderado autolimitado, el tratamiento médico (cuidados intensivos o transfusión) o conservador podría ser una op

Declaración de consenso

riesgo 7-9), que fue validado en una cohorte interna independiente con buenos resultados110.

Las encuestas realizadas a pacientes y la evaluación de las reclamaciones de seguros mostraron que la vigilancia mediante imágenes renales es deficiente o insuficiente en una proporción considerable de pacientes con CET118,119. Sin embargo, se requiere un seguimiento estricto mediante imágenes renales para detectar pacientes con quistes de rápida progresión que podrían presentar síndrome de genes contiguos, para monitorizar el riesgo de sangrado por rotura de angiomiolipoma y para detectar masas de rápido crecimiento que podrían indicar CCR.

La edad se correlaciona estrechamente con la frecuencia, el número y el tamaño de las lesiones renales en pacientes con CET15,16,120,121. La tasa de crecimiento de los angiomiolipomas es lenta antes de la adolescencia y se acelera posteriormente, para luego desacelerarse después de los 40 años16,17,96,122. Estos datos concuerdan con las complicaciones hemorrágicas observadas, que se presentan principalmente entre los 15 y los 50 años, aunque el riesgo de hemorragia está presente a cualquier edad15,16,113.

Riesgo de CCR e indicación de biopsia
Los casos de cáncer de riñón en niños o adultos con CET, a veces con presencia de múltiples tumores123–127, han impulsado la hipótesis de que la CET podría ser un factor de riesgo para las neoplasias malignas renales. Sin embargo, esta opinión sigue siendo controvertida128. El CCR en la CET es con mayor frecuencia del subtipo cromóforo o cromóforo-oncocítico129,130, y el CCR multifocal en dos pacientes con CCR demostró la existencia de distintos eventos iniciadores genéticos de "segundo golpe"131. Varios estudios informaron que la prevalencia del cáncer de riñón es del 1,4 al 4 % en pacientes con CET128,130,132.

Estas estimaciones deben interpretarse con cuidado debido a los posibles sesgos de selección, la falta de confirmación histológica en algunos informes y la presencia de histología compleja sin criterios definitivos para discriminar entre RCC y angiomiolipoma.

Aunque los avances en la resonancia magnética multiparamétrica pueden ayudar a caracterizar las masas renales101,102, las imágenes por sí solas no pueden descartar el cáncer de riñón en el caso de masas renales sólidas pobres en grasa91,92,97. Debido a que los angiomiolipomas pobres en grasa son frecuentes en pacientes con CET, la ausencia de grasa macroscópica dentro de la masa no es suficiente para indicar una biopsia89–91,96 (Recuadro 6). El mejor criterio para sospechar cáncer de riñón en pacientes con CET sigue siendo la observación de un crecimiento rápido y sostenido (>0,5 cm/año) en evaluaciones seriadas, aunque algunos angiomiolipomas crecen rápidamente17,90. Los cánceres de riñón también podrían estar presentes en lesiones que no responden a los inhibidores de mTORC1134.

Tratamiento y manejo
Justificación de la intervención

La inhibición de mTORC1 es la opción terapéutica central para las manifestaciones renales de la CET y este enfoque farmacológico debe compararse con los procedimientos radiológicos y quirúrgicos intervencionistas. Los hallazgos de varios estudios de alta calidad sobre inhibidores de mTORC1 en la CET se agruparon en un metaanálisis135. Los datos de 621 pacientes con angiomiolipomas relacionados con la CET mostraron que el uso de inhibidores de mTORC1 redujo la tasa de nefrectomía con el tiempo, reduciendo así el riesgo a largo plazo de ERC en esta cohorte136. Los datos de 99 pacientes con CET en Francia que se sometieron a terapia de reemplazo renal demostraron un mayor riesgo de insuficiencia renal en pacientes que tenían antecedentes de nefrectomía o embolización61. Los datos de 351 pacientes con CET en los Países Bajos también demostraron un mayor riesgo de ERC en pacientes que requerían embolización arterial15. Combinados, estos datos justifican la preferencia de la terapia médica sobre la quirúrgica o intervencionista cuando sea posible para minimizar el riesgo de ERC (Fig. 2). Además, la inhibición de mTORC1 no solo tiene un impacto en el tamaño y la tasa de crecimiento de los angiomiolipomas asociados a la CET, sino también en los aneurismas intratumorales137, lo cual es un beneficio adicional dado el importante papel de los aneurismas en el riesgo de sangrado. Con respecto a la enfermedad renal quística en la CET, los quistes grandes no parecen responder a la inhibición de mTORC1, aunque la evidencia actual indica cierto beneficio en la reducción de la gran carga de quistes corticales pequeños, así como en la enfermedad quística microquística y focal138.

En pacientes hemodinámicamente inestables debido a complicaciones renales relacionadas con la CET, el tratamiento médico no será lo suficientemente rápido y dichos pacientes deberían someterse a un procedimiento radiológico endovascular intervencionista o, en algunos casos, a una intervención quirúrgica. Además, en pacientes en los que el tratamiento médico está contraindicado o ha fracasado, se pueden considerar intervenciones quirúrgicas o radiológicas, aceptando el mayor riesgo de ERC.

Terapia basada en la inhibición de mTORC1
Varios estudios demostraron el beneficio de la inhibición de mTORC1 en angiomiolipomas de >3 cm de diámetro20,139. Dado que la carga total de angiomiolipomas se asocia con el riesgo futuro de enfermedad renal crónica (ERC), los expertos coinciden en que el uso preventivo del inhibidor de mTORC1 antes de que cualquier lesión alcance un diámetro >3 cm podría ser beneficioso en casos de crecimiento rápido de angiomiolipomas (>0,5 cm por año de diámetro) y una carga total elevada de angiomiolipomas en los riñones (Cuadro 7).

Los angiomiolipomas pobres en grasa tienden a responder bien a la inhibición de mTORC1140. De hecho, los inhibidores de mTORC1 afectan principalmente a los compartimentos altamente vascularizados de los angiomiolipomas141-143. El perfil de efectos adversos de los inhibidores de mTORC1 es aceptable (véase más adelante). Además,

Caja 7

Recomendaciones sobre cuándo iniciar la terapia de inhibición de mTORC1 en pacientes con CET

Recomendación 1:
Recomendamos ofrecer la inhibición del complejo mecanístico 1 de la rapamicina (mTORC1) como tratamiento de primera línea para los angiomiolipomas que requieren un tratamiento no urgente (nivel A, fuerte).

Recomendación 2:
En niños y adultos con complejo de esclerosis tuberosa (CET), recomendamos ofrecer una terapia basada en la inhibición de mTORC1 a aquellos con un angiomiolipoma que presente un riesgo sustancial de sangrado (Cuadro 5) (nivel A, fuerte).

Recomendación 3:
Sugerimos considerar la inhibición de mTORC1 en todos los niños y adultos con TSC y un angiomiolipoma en crecimiento de >3 cm de diámetro (nivel D, débil).

Recomendación 4:
Sugerimos considerar regímenes inmunosupresores que contengan un inhibidor de mTORC1 en pacientes con CET después de un trasplante de riñón según la evaluación individual de las lesiones asociadas a la CET (nivel D, débil).

Declaración de consenso

Caja 8	
Recomendaciones sobre la dosificación de inhibidores de mTORC1	
Recomendación 1: En adultos con complejo de esclerosis tuberosa (CET), sugerimos que 5 mg de everolimus es una dosis inicial razonable y que la adaptación posterior se basa principalmente en los efectos secundarios y la eficacia (nivel D, débil).	Recomendación 5: Sugerimos obtener niveles mínimos de everolimus cuando surgen problemas de seguridad, se sospechan problemas de adherencia o se observa falta de eficacia (nivel A, fuerte).
Recomendación 2: En niños con esclerosis tuberosa, sugerimos que 2,5 mg/m2 de everolimus es una dosis inicial razonable y que la adaptación posterior se basa principalmente en los efectos secundarios y la eficacia (nivel D, débil).	Recomendación 6: Recomendamos no superar los niveles mínimos objetivo de everolimus de >15 ng/ml (nivel A, fuerte).
Recomendación 3: Sugerimos que los esquemas de dosificación podrían requerir una adaptación individualizada (por ejemplo, tratamiento intermitente) (nivel D, débil).	Declaración 1: Los ensayos controlados aleatorios actualmente disponibles examinaron el efecto de everolimus sobre el angiomiolipoma renal en pacientes con tratamiento iniciado con TSC a una dosis de 10 mg/día (EXIST-2, adultos) o 4,5 mg/m2. (EXIST-1, adultos y niños).
Recomendación 4: Recomendamos ajustar la dosis de los inhibidores del complejo mecanístico 1 de la rapamicina (mTORC1) en casos de eventos adversos leves (grado 1 o 2) antes de suspender el tratamiento (nivel A, fuerte).	Declaración 2: Sirolimus es una alternativa razonable al everolimus para mTORC1 inhibición en TSC.

La TFGe a largo plazo se conserva en pacientes con CET tratados con inhibidores de mTORC179 (un estudio informó una mejoría144) en comparación con la cirugía o la radiología intervencionista15,67,136.

Dosis. En el ensayo clínico aleatorizado pediátrico EXIST-1, que informó el impacto de everolimus en el angiomiolipoma en pacientes con CET tratados por astrocitoma subependimario de células gigantes145, la dosis inicial fue de 4,5 mg/m2. En el EXIST-2, un ensayo clínico aleatorizado (ECA) que examinó everolimus en pacientes con angiomiolipoma asociado a TSC o LAM, se administró everolimus a una dosis fija de 10 mg/día20. Ambos ensayos ajustaron la dosis para alcanzar los niveles mínimos objetivo de 5-15 ng/ml. El EXIST-2 incluyó a 118 pacientes asignados aleatoriamente 2:1 para recibir everolimus 10 mg (n = 79) o placebo (n = 39) una vez al día, y las concentraciones máximas y mínimas de everolimus en sangre se mantuvieron estables a lo largo del tiempo146. La media del nivel mínimo de everolimus tanto en adultos (EXIST-2) como en niños (EXIST-1) fue <10 ng/ml en todos los puntos temporales145,147.

Varios otros estudios no aleatorizados utilizaron estrategias de dosificación similares a EXIST-1 y EXIST-2 (refs. 148-151). La dosis de 10 mg en EXIST-2 se eligió principalmente con base en consideraciones de dosis máxima tolerada. Los ajustes de dosis fueron posibles con base en los efectos secundarios y la seguridad. Después de iniciar el tratamiento con una dosis de 10 mg, el ensayo EXIST-2 informó ajustes de dosis para eventos adversos en el 48% de los pacientes que recibieron everolimus. No obstante, la eficacia del tratamiento se mantuvo robusta, de acuerdo con datos previos sobre sirolimus que muestran eficacia independientemente de la dosis o los niveles mínimos19. En un estudio retrospectivo de 50 pacientes adultos con TSC, 5 mg de everolimus por día fueron seguros y tan efectivos en la reducción del angiomiolipoma como la dosis convencional (10 mg de everolimus por día)152. Los criterios de inclusión para la opción de dosis baja fueron disfunción renal (definida como un nivel de creatinina sérica ≥1,5 mg/dl) o bajo peso corporal (peso corporal <35 kg). En conjunto, la terapia puede iniciarse con 10 mg/día en adultos o 4,5 mg/m2/día en niños siguiendo la estrategia del estudio EXIST-2. Considerando la débil relación entre...

Considerando los niveles valle y la respuesta al angiomiolipoma observada146, la posibilidad de monitorizar la respuesta al tratamiento mediante imágenes y la observación de que rara vez se requieren respuestas inmediatas en el angiomiolipoma asociado a CET, una dosis inicial de 5 mg al día para adultos y 2,5 mg/m2 para niños parece un enfoque razonable para garantizar una adherencia óptima y una toxicidad mínima (Recuadro 8). Cabe destacar que, aunque no se indican principalmente para guiar la dosificación, los niveles valle pueden ser útiles para evaluar la adherencia y evitar la toxicidad.

En una cohorte observacional prospectiva de 26 pacientes con CET y angiomiolipoma de ≥4 cm de diámetro, el tratamiento intermitente con everolimus (es decir, pausa del tratamiento tras la respuesta y reinicio tras el crecimiento documentado) fue eficaz para el control del tumor y el manejo de los eventos adversos. La dosis de everolimus se estableció en 10 mg una vez al día, y los criterios para suspender el tratamiento con everolimus fueron la reducción del tamaño del angiomiolipoma a ≤4 cm, la administración de everolimus durante ≥12 meses o la reducción estabilizada del tamaño del angiomiolipoma. Se realizó una TC o RM abdominal cada 3 meses y, si el volumen del angiomiolipoma después de la retirada aumentaba a >70 % del volumen preterapéutico, el tratamiento con everolimus se reiniciaba con la dosis inicial153. Este concepto podría adoptarse para individualizar el tratamiento del paciente, pero la mayoría de los estudios hasta la fecha no han seguido este enfoque.

Ningún RCT ha evaluado el uso de sirolimus (también conocido como rapamicina) para tratar las manifestaciones renales de la CET. Sin embargo, basándose en el mecanismo de acción idéntico (inhibición de mTORC1), así como en los datos disponibles de dos estudios no aleatorizados, el sirolimus podría ser una alternativa al everolimus según la disponibilidad. En un estudio prospectivo, abierto, de un solo brazo y unicéntrico de fase II-III de 24 meses de duración, 17 pacientes con CET mayores de 10 años que presentaban al menos un angiomiolipoma renal de >2 cm de diámetro fueron expuestos a una dosis creciente de rapamicina (1 mg cada 2 semanas) para alcanzar niveles plasmáticos estables de entre 4 y 10 ng/ml. Según los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST), todos los pacientes lograron una respuesta parcial al año 1 y todos, excepto dos,

Declaración de consenso

Caja 9 Definición de la respuesta al tratamiento de la inhibición de mTORC1 Angiomiolipoma típico: Imágenes: reducción de volumen, detención del crecimiento o crecimiento retardado según evaluación multidisciplinaria (incluyendo un radiólogo, un nefrólogo y un urólogo); ausencia de formación de aneurismas de novo. Síntomas: evaluación individual con el paciente para determinar si los síntomas están suficientemente controlados teniendo en cuenta el asesoramiento sobre terapias e intervenciones alternativas. Lesiones pobres en grasa: Imágenes: reducción de volumen o detención del crecimiento. Ya se había logrado esta respuesta parcial después de 6 meses. En un ensayo multicéntrico de fase II, no aleatorizado y abierto de 2 años de duración, 16 pacientes con CET con LAM esporádico o angiomiolipoma renal recibieron tratamiento con sirolimus oral durante un máximo de 2 años. Los niveles sanguíneos en estado estacionario fueron de 3 a 10 ng/ml. El diámetro total del angiomiolipoma disminuyó en los 16 pacientes, e incluso en ≥30 % en ocho de ellos. Duración e interrupción. La mediana de tiempo para que los angiomiolipomas respondieran a los inhibidores de mTORC1 fue de aproximadamente 3 meses en el estudio EXIST-2 (ref. 20). Por lo tanto, se requiere un seguimiento mínimo de 6 meses antes de evaluar la respuesta clínica y radiológica (Recuadro 9). Además, el principal efecto de los inhibidores de mTORC1 en la reducción del angiomiolipoma...	
Se observó un aumento del volumen dentro de los primeros 6 a 12 meses de exposición19,20,148. Por lo tanto, la falta de un efecto de la inhibición de mTORC1 en el crecimiento del angiomiolipoma después de un seguimiento mínimo de 12 meses debe motivar la exploración de la adherencia, la dosis y la confirmación de que la lesión es de hecho un angiomiolipoma típico, así como las opciones de tratamiento alternativas (discutidas más adelante). Una posible decisión de interrupción basada en el crecimiento continuo bajo terapia también debe considerar la evidencia de los efectos beneficiosos de la inhibición de mTORC1 en el riesgo de sangrado156. Los estudios de seguimiento , incluida la cohorte EXIST-2, respaldan la eficacia y seguridad continuas de los inhibidores de mTORC1 hasta 4 años después del inicio del tratamiento156. La mayoría de los eventos adversos (véase más adelante) con inhibidores de mTORC1 son leves y predecibles. 157 Los ajustes de dosis podrían ser útiles considerando un balance pragmático de riesgos y beneficios. 158 Es importante destacar que la inhibición de mTORC1 debe suspenderse (al menos temporalmente) en pacientes que presenten una infección o eventos adversos graves. Cabe destacar que la suspensión del tratamiento con inhibidores de mTORC1 podría causar un nuevo crecimiento de angiomiolipomas, como se sugiere en un análisis post hoc de un subgrupo del estudio EXIST-2. 159 Por lo tanto, el seguimiento de los angiomiolipomas mediante imágenes sigue siendo esencial después de la interrupción de la inhibición de mTORC1 (Cuadro 10). Efectos secundarios. Everolimus generalmente se tolera bien en pacientes adultos y pediátricos con CET, y la mayoría de los efectos adversos son de grado 1 o 2 y ocurren durante los primeros 6 meses. Los efectos secundarios de la inhibición de mTORC1 no son específicos de los pacientes con CET. Los eventos adversos de grado 1 o 2 más comunes causados por los inhibidores de mTORC1 en pacientes con CET son estomatitis aftosa, menstruación irregular, hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia, infección del tracto urinario, hipertensión, dermatitis acneiforme, insomnio y enfermedad pulmonar intersticial148,149 . Los eventos adversos de grado 3 más comunes son la menstruación irregular y la estomatitis aftosa150. Cabe destacar que la incidencia de estomatitis y menstruación irregular se correlaciona con la dosis de everolimus152. El impacto de la hiperlipidemia asociada al inhibidor de mTORC1 en los resultados cardiovasculares no está claro; curiosamente , los datos de modelos animales sugieren que el sirolimus puede atenuar	

Caja 10 Recomendaciones sobre la duración y la interrupción del tratamiento con inhibición de mTORC1 en pacientes con CET	
Recomendación 1: En los casos con respuesta a la inhibición del complejo 1 de la diana mecanística de la rapamicina (mTORC1), recomendamos continuar la terapia de inhibición de mTORC1 mientras el paciente la tolere (nivel B, fuerte). Recomendación 2: Cuando se inicia la terapia de inhibición de mTORC1 en casos de angiomiolipoma típico, recomendamos continuar durante un mínimo de 12 meses antes de evaluar la respuesta a la terapia (nivel B, fuerte). Recomendación 3: Si un angiomiolipoma típico no responde a la inhibición de mTORC1 a los 12 meses, sugerimos explorar la adherencia, la dosis y	
confirmación de que la lesión es efectivamente un angiomiolipoma típico y considerar opciones de tratamiento alternativas (nivel D, débil). Recomendación 4: Recomendamos suspender o pausar el tratamiento con inhibidores de mTORC1 en pacientes con infección grave activa o que experimenten efectos adversos graves (grado ≥3) (nivel B, fuerte). Declaración: El perfil de seguridad de la inhibición de mTORC1 en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa (TSC) no difiere del de la población general.	

Declaración de consenso

Caja 11

Recomendaciones sobre intervención radiológica y quirúrgica en pacientes con CET

Recomendación 1: Se deben ofrecer intervenciones radiológicas o quirúrgicas en caso de hemorragia por angiomiolipoma con compromiso hemodinámico (nivel X, fuerte).	Recomendación 7: Recomendamos que no se realice la nefrectomía en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa (CET) sometidos a trasplante de riñón (nivel X, fuerte).
Recomendación 2: Sugerimos discutir intervenciones radiológicas, cirugía o vigilancia activa en casos de angiomiolipoma con riesgo sustancial de sangrado y una contraindicación para el uso de inhibidores del complejo mecanístico de la rapamicina 1 (mTORC1) (nivel D, débil).	Recomendación 8: Sugerimos nefrectomía antes del trasplante de riñón en pacientes con TSC si el paciente presenta un riñón ipsilateral grande que impide el trasplante heterotópico, sospecha de malignidad concomitante, alto riesgo de sangrado concomitante por angiomiolipoma según la evaluación de múltiples factores de riesgo o angiomiolipoma sintomático que no responde a la terapia de inhibición de mTORC1 (nivel D, débil).
Recomendación 3: Sugerimos ofrecer intervenciones radiológicas para el tratamiento de angiomiolipomas típicos que no responden a la terapia con inhibidores de mTORC1 (Recuadro 8) (nivel D, débil).	Recomendación 9: Si se considera que la cirugía es el enfoque electivo preferido según la evaluación multidisciplinaria, recomendamos un enfoque conservador de nefronas (nivel B, fuerte).
Recomendación 4: Recomendamos la intervención radiológica, si está disponible en el lugar, como primera aproximación en casos de sangrado por angiomiolipoma que requiera intervención (nivel X, fuerte).	Recomendación 10: En casos sin sospecha de malignidad recomendamos la enucleación del tumor en lugar de la resección del tumor con margen (nivel C, moderado).
Recomendación 5: En el angiomiolipoma con riesgo de sangrado que requiera intervención radiológica o quirúrgica, recomendamos adaptar el tipo de intervención teniendo en cuenta las características del paciente y del tumor (nivel C, moderado).	Declaración: En casos de inestabilidad hemodinámica debido a sangrado continuo después de la embolización arterial, podría ser necesaria una nefrectomía radical.
Recomendación 6: Recomendamos la profilaxis con esteroides del síndrome postembolización cuando se realiza la embolización de un angiomiolipoma (nivel B, fuerte).	

progresión de la placa aterosclerótica^{160,161}. La FDA y la EMA, así como los recursos nacionales sobre la seguridad y eficacia de los medicamentos, son útiles para continuar la farmacovigilancia del uso de inhibidores de mTORC1. No se ha informado de nefrotoxicidad en pacientes con CET expuestos a everolimus, excepto en pacientes con función renal gravemente comprometida antes del tratamiento o pacientes con intervención renal previa^{20,162}. Algunos de estos pacientes experimentaron un aumento de la proteinuria. El algoritmo diagnóstico de la proteinuria inducida por inhibidores de mTORC1 es similar al de la población general, como se describe en las últimas directrices de ERC del consorcio KDIGO¹⁶³. Se requiere la monitorización de electrolitos, glucosa y función hepática para todos los pacientes tratados con un inhibidor de mTORC1, independientemente del diagnóstico de CET.

Regímenes inmunosupresores tras el trasplante renal. Ningún ECA ha examinado el impacto de diferentes regímenes inmunosupresores tras el trasplante renal en pacientes con CET^{67,164}. No obstante, basándose en el efecto de la inhibición de mTORC1 en varias enfermedades asociadas con la CET, fenotipos, un régimen que contiene un inhibidor de mTORC1 en el contexto

Se debe considerar el uso de fenotipos asociados a TSC que se sabe que responden a la inhibición de mTORC1 (por ejemplo, angiomiolipoma, astrocitoma subependimario de células gigantes, epilepsia, manifestaciones cutáneas y LAM)¹⁶⁵.

radiología intervencionista

En la mayoría de los centros, un angiomiolipoma con sangrado activo, independientemente del tamaño del tumor, es una indicación aceptada para la embolización arterial debido a la mínima invasividad del procedimiento^{166,167} (Fig. 2 y [Recuadro 11](#)). Sin embargo, en casos con sangrado moderado autolimitado, también se puede considerar el tratamiento médico o conservador^{168,169}. En el angiomiolipoma asintomático, el beneficio potencial de la embolización es limitado. La opinión de los expertos sugiere la embolización arterial preventiva del angiomiolipoma con un diámetro umbral >4 cm, especialmente en lesiones con rico contenido angiomatoso y aporte arterial diferenciado¹⁶⁶.

La embolización arterial es menos invasiva que la cirugía y, por lo tanto, constituye el tratamiento de primera línea para la hemorragia por angiomiolipoma relevante. Al tomar la decisión sobre la cirugía como alternativa a la embolización arterial, se deben considerar varios factores.

Declaración de consenso

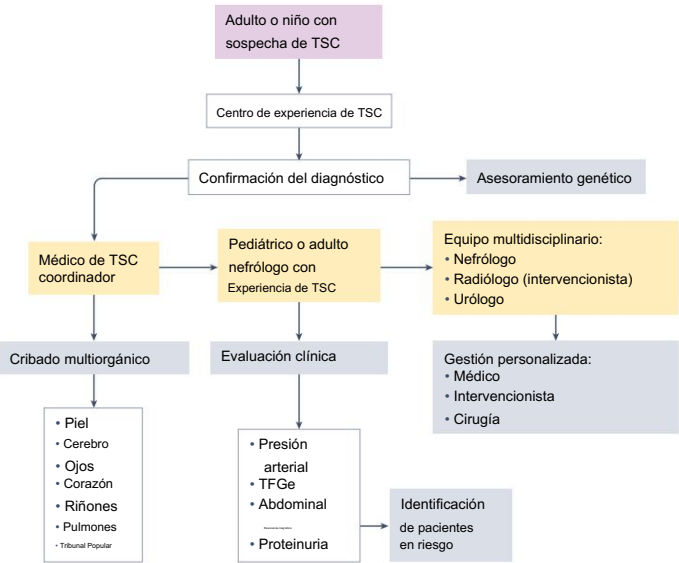


Fig. 3 | Enfoque multidisciplinario para el manejo de la esclerosis tuberosa (ETC). Este algoritmo describe el enfoque multidisciplinario óptimo para pacientes con sospecha de complejo de esclerosis tuberosa (ETC). Este enfoque incluye la derivación adecuada a un centro especializado y la coordinación de la atención multidisciplinaria, con énfasis en la atención renal. TFGe: tasa de filtración glomerular estimada; TAND: enfermedad neuropsiquiátrica asociada a la ETC.

considerados: si el suministro de sangre permite la embolización arterial selectiva, puntuación RENAL170, comorbilidades y riesgo de anestesia general, número y posición de lesiones dentro del riñón, y las habilidades técnicas del radiólogo intervencionista que realiza el procedimiento. En particular, la focalización efectiva de las arterias angiomasas y evitar la embolización no diana es clave para evitar la pérdida de nefronas171. La puntuación de nefrometría RENAL se basa en cinco características anatómicas de las masas renales sólidas: radio, aspecto exofítico o endofítico, proximidad al sistema colector o seno, localización anterior (a) o posterior (p), localización con respecto a las líneas polares, y contacto con la arteria o vena renal principal, y se utiliza para cuantificar el grado de dificultad de un abordaje quirúrgico172. La profilaxis con esteroides se ha utilizado con éxito para prevenir el síndrome posembolizatorio tras el tratamiento del angiomiolipoma asociado a TSC con embolización arterial173,174. Si la embolización falla o no está disponible, se debe considerar la cirugía.

Intervención quirúrgica

La nefrectomía parcial es factible en poblaciones sometidas a cirugía por angiomiolipoma con una morbilidad mínima175; este enfoque parece apropiado para los casos seleccionados por el algoritmo de decisión multidisciplinario ya que maximiza la preservación del parénquima renal normal en pacientes con CET que están en riesgo de insuficiencia renal (Cuadro 11).

En el CCR, muchos estudios han demostrado que la nefrectomía parcial puede prevenir el desarrollo de ERC y la consiguiente morbilidad y mortalidad. Aunque los pacientes con CET pueden presentar angiomiolipoma y CCR concomitante130,176, la enucleación aún podría ser apropiada. En el caso del CCR esporádico, la enucleación tumoral, si es técnicamente posible, produce resultados oncológicos comparables a los de la resección tumoral con un margen de seguridad; por lo tanto, la enucleación tumoral es una opción terapéutica que preserva el parénquima, incluso si se sospecha malignidad. En la práctica, una combinación

Generalmente se realiza un procedimiento (enucleoresección). Cabe destacar que se debe considerar la resección con margen si hay alta sospecha de CCR, especialmente de alto grado. En casos de inestabilidad hemodinámica, intentar una nefrectomía parcial podría ser peligroso e incluso comprometer la supervivencia. Cuando el pinzamiento de la arteria renal principal estabiliza al paciente y la cirugía conservadora de nefronas parece técnicamente sencilla de realizar en un plazo razonable, la nefrectomía parcial podría seguir siendo una opción; esta opinión experta se basa en p

Nefrectomía antes del trasplante. De forma similar a los pacientes con PKD autosómica dominante e insuficiencia renal sometidos a trasplante renal, la nefrectomía antes del trasplante podría estar justificada si el riñón nativo en pacientes con CET ocupa tanto espacio que el trasplante de riñón ipsilateral no es técnicamente factible83. Cabe destacar que grandes estudios de cohorte contemporáneos muestran una tasa de complicaciones mayores del 1,4 al 2,8 % para la nefrectomía177, con tasas de transfusión sanguínea de hasta el 9,1 %, mientras que las tasas de hematuria y hemorragia se informaron en el 4,2 % y el 5,4 %, respectivamente, en un informe de 2020 sobre pacientes con CET16. Por lo tanto, no está claro si los riesgos de la nefrectomía se ven contrarrestados por los beneficios de evitar episodios de sangrado. Además, si el objetivo de la nefrectomía de rutina en receptores de trasplantes con TSC es evitar futuros eventos de sangrado después del trasplante, esta preocupación podría abordarse con el uso rutinario de un inhibidor de mTORC1 después del injerto20,13

Dada la escasa evidencia retrospectiva, se debe evitar la nefrectomía rutinaria en pacientes con CET sometidos a trasplante renal. Sin embargo, se debe considerar especialmente este procedimiento caso por caso, incluso en casos de sospecha de neoplasia maligna renal o de un angiomiolipoma con alto riesgo de sangrado que no pueda tratarse con inhibidores de mTORC1. En este último caso,

Caja 12

Recomendaciones para el manejo multidisciplinario de pacientes con CET

- Recomendación 1:**
El diagnóstico y seguimiento de la hipertensión en niños y adultos con complejo de esclerosis tuberosa (ET), teniendo en cuenta las etiologías primarias y secundarias, y el tratamiento de la hipertensión, deben ser realizados por un nefrólogo (pediátrico) (nivel D, débil).
- Recomendación 2:**
A los pacientes con CET se les deben ofrecer visitas de seguimiento estructuradas y multidisciplinarias (especialidades renales y de otros órganos), idealmente el mismo día cuando sea posible (nivel C, moderado).
- Recomendación 3:**
Recomendamos una evaluación clínica, incluyendo la recopilación de la historia clínica completa relevante, imágenes renales o abdominales, evaluación de la proteinuria de la función renal y de la presión arterial, en el momento del diagnóstico de niños y adultos con CET (nivel B, fuerte).

Declaración de consenso

Glosario

Tubérculos corticales	
Una lesión cerebral del desarrollo en la que hay pérdida de la corteza normal.	muchos tubérculos corticales, algunos tienen pocos y otros no tienen ninguno.
arquitectura con grandes células 'gigantes' y gliosis.	
Enucleación	Primeros principios
Extirpación del tumor mediante disección roma a lo largo del plano de clivaje natural entre la pseudocápsula peritumoral y el parénquima renal. Este método evita la extirpación de tejido renal visible.	Un enfoque utilizado por Aristóteles donde los problemas complicados se reducen a elementos fundamentales y
	Se pueden plantear relaciones e intervenciones para formular soluciones.
Enucleoresección	Hiperecoico
Procedimiento endoscópico mínimamente invasivo utilizado para eliminar lesiones renales.	Propiedad de mostrar mayor ecogenicidad (es decir, aparecer más brillante en las imágenes de ultrasonido) que un tejido de referencia.
Expresividad	Isoecoico
Se refiere a la extensión y gravedad de los síntomas y signos del complejo de esclerosis tuberosa (CET) observados en una persona con CET. Por ejemplo, algunas personas con diagnóstico de CET tienen	Propiedad de mostrar una ecogenicidad similar a la de un tejido de referencia.
	Síndrome postembolización
	Una respuesta inflamatoria que provoca fiebre y dolor importantes después de una embolización arterial.

La nefrectomía podría considerarse un tratamiento más definitivo en comparación con la embolización arterial^{95,178}. El riesgo de sangrado se puede evaluar utilizando múltiples factores de riesgo (Cuadro 5).

Tratamiento del CCR en pacientes con CET
Ningún RCT ha examinado la terapia diferencial del CCR asociado a CET en comparación con el CCR esporádico. Por consiguiente, no existe evidencia que respalde enfoques terapéuticos específicos para el CCR asociado a CET. Los estudios en CCR esporádico sobre el impacto de las variantes patogénicas de la vía mTOR, incluyendo TSC1 y TSC2, en la respuesta a la inhibición de mTORC1 no aportan [datos](#) concluyentes¹⁷⁹⁻¹⁸² , y se carece de estudios en pacientes con CET. En comparación con el CCR esporádico, el CCR asociado a CET parece tener patrones histopatológicos diferentes y una [evolución](#) más indolente^{126,130} , con solo casos raros de mortalidad relacionada notificados hasta [la fecha126,130,183](#). Aunque estas observaciones no afectan directamente a las estrategias generales de tratamiento, podrían considerarse en la toma de decisiones individualizada y el asesoramiento al paciente¹²⁶. Además, se requiere un énfasis específico en las estrategias de conservación de nefronas, considerando la multiplicidad y la naturaleza recurrente de los tumores renales en [la CET126](#).

Gestión multidisciplinaria

Debido a que todos los sistemas orgánicos pueden verse afectados por la CET, la atención debe ser coordinada y brindada por un equipo multidisciplinario en un centro especializado¹⁸⁴ (Fig. 3 y [Recuadro 12](#)). Si bien se puede prestar atención al sistema orgánico más afectado, la afectación orgánica cambia con la edad, por lo que se debe fomentar la colaboración temprana con los miembros del equipo multidisciplinario. La participación del nefrólogo es crucial para ayudar a educar a los pacientes y sus familias y para permitir una intervención adecuada a medida que la enfermedad progresa. Todos los pacientes con lesiones renales asociadas a CET tienen técnicamente ERC en estadio 1.

(o enfermedad renal crónica más avanzada) y debe ser seguida por un nefrólogo al menos una vez al año. Esta participación de un nefrólogo especialista en TSC puede ayudar a orientar el cuidado renal adecuado y reducir la frecuencia de intervenciones quirúrgicas innecesarias. Esta atención también puede aumentar el uso de las mejores prácticas¹⁸⁵. Otra responsabilidad del equipo multidisciplinario es atender tanto a la familia como al paciente. Por lo tanto, se recomienda hablar sobre el cribado con los familiares. Los familiares con características clínicas de CET deben someterse a un cribado para la variante patogénica relevante, si se conoce; las pruebas genéticas tienen poca utilidad en familiares sin características clínicas de CET. Sin embargo, esta opinión está sujeta al criterio clínico de cada paciente y familia.

Cuidado de transición

Otra obligación del equipo multidisciplinario es la creación de un plan o protocolo para la transición de la atención pediátrica a la atención para adultos. Este plan debe incluir la edad específica de transición, los pasos del proceso y la identificación de los profesionales de la salud para la atención de adultos. Los problemas y preocupaciones médicas cambian con la edad del paciente y pueden representar desafíos para quienes realizan la transición a la atención orientada a adultos¹⁸⁶ . Idealmente, el establecimiento de una clínica multidisciplinaria de CET completamente funcional para adultos debería llevarse a cabo simultáneamente con el desarrollo de una clínica pediátrica, o bien, la misma clínica debería utilizarse tanto para niños como para adultos. La transición a la atención médica para adultos es especialmente difícil para los adultos con discapacidad intelectual asociada a la CET y otros trastornos neuropsiquiátricos asociados. La clínica para adultos debe ser capaz de abordar todos estos problemas asociados a la CET.

Conclusión

Los pacientes con CET se atienden inicialmente con mayor frecuencia en centros no especializados, donde el conocimiento sobre el desarrollo de la enfermedad renal asociada a la CET es limitado. Esta falta de conocimiento puede dificultar el manejo óptimo del paciente. Numerosos estudios han investigado la enfermedad renal asociada a la CET. En este artículo, resumimos las recomendaciones de expertos sobre el manejo renal de estos pacientes con CET, incluyendo el diagnóstico y la monitorización de la afectación renal, así como las opciones de tratamiento disponibles. Estas recomendaciones deben fundamentar las decisiones de atención médica para pacientes con CET, con el fin de reducir la carga de la enfermedad y mejorar el pronóstico de esta población vulnerable.

Publicado en línea: 5 de marzo de 2024

Referencias

1. Bissler, JJ y Christopher Kingswood, J. Manifestaciones renales del complejo de esclerosis tuberosa. *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.* 178, 338–347 (2018).
2. Crino, PB, Nathanson, KL y Henske, EP El complejo de esclerosis tuberosa. *N. Engl. J. Med.* 355, 1345–1356 (2006).
3. Yates, JR Esclerosis tuberosa. *Eur. J. Hum. Genet.* 14, 1065–1073 (2006).
4. Kingswood, JC et al. Angiomiolipoma renal en pacientes con esclerosis tuberosa Complejo: hallazgos del registro de esclerosis tuberosa para aumentar la conciencia sobre la enfermedad. *Nephrol. Dial. Transpl.* 34, 502–508 (2019).
5. Zollner, JP et al. Una revisión sistemática sobre la carga de enfermedad en personas con complejo de esclerosis tuberosa (CET). *Orphanet J. Rare Dis.* 15, 23 (2020).
6. Bissler, JJ y Kingswood, JC. Tratamiento óptimo de los angiomiolipomas renales asociados al complejo de esclerosis tuberosa: una revisión sistemática. *Ther. Adv. Urol.* 8, 279–290 (2016).
7. Shepherd, CW, Gomez, MR, Lie, JT y Crowson, CS. Causas de muerte en pacientes con esclerosis tuberosa. *Mayo Clin. Proc.* 66, 792–796 (1991).
8. Amin, S. et al. Causas de mortalidad en individuos con complejo de esclerosis tuberosa. *Dev. Med. Neurologia Infantil.* 59, 612–617 (2017).
9. Ewalt, DH, Sheffield, E., Sparagana, SP, Delgado, MR y Roach, ES Crecimiento de lesiones renales en niños con complejo de esclerosis tuberosa. *J. Urol.* 160, 141–145 (1998).
10. Xu, Z., Wu, J., Xu, G. y Luo, H. Manifestaciones ecográficas abdominales en pacientes pediátricos con complejo de esclerosis tuberosa. *Transl. Pediatr.* 9, 757–767 (2020).
11. Ogorek, B. et al. Las variantes patogénicas de TSC2 predicen manifestaciones clínicas graves en lactantes con CET: resultados del estudio EPISTOP. *Genet. Med.* 22, 1489–1497 (2020).

Declaración de consenso

12. Korula, S. et al. Manifestaciones renales de la esclerosis tuberosa en niños: una experiencia en la India y revisión de la literatura. *Clin. Kidney J.* 7, 134-137 (2014).

13. Di Pinto, D., Balestracci, A. y Delgado, N. Manifestaciones renales de la esclerosis tuberosa en niños [Español]. *Arch. Argent. Pediatr.* 107, 436-440 (2009).

14. Mettin, RR et al. Amplio espectro de manifestaciones clínicas en niños con complejo de esclerosis tuberosa: seguimiento de 20 niños. *Brain Dev.* 36, 306-314 (2014).

15. Eijkemans, MJ et al. Seguimiento a largo plazo para evaluar los patrones de tratamiento, la morbilidad y la mortalidad del angiomiolipoma renal: un estudio observacional en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa en los Países Bajos. *Am. J. Kidney Dis.* 66, 638-645 (2015).

16. Kingswood, JC et al. Manifestaciones renales del complejo de esclerosis tuberosa: hallazgos clave del análisis final del estudio TOSCA centrado principalmente en los angiomiolipomas renales. *Front. Neurol.* 11, 972 (2020).

17. Warncke, JC et al. Angiomiolipomas renales pediátricos en el complejo de esclerosis tuberosa. *J. Urol.* 197, 500-506 (2017).

18. Northrup, H. et al. Criterios diagnósticos y recomendaciones de vigilancia y tratamiento actualizados para el complejo internacional de esclerosis tuberosa. *Pediatr. Neurol.* 123, 50-66 (2021).

19. Bissler, JJ et al. Sirolimus para el angiomiolipoma en el complejo de esclerosis tuberosa o linfangioleiomiomatosis. *N. Engl. J. Med.* 358, 140-151 (2008).

20. Bissler, JJ et al. Everolimus para el angiomiolipoma asociado con esclerosis tuberosa Linfangioleiomiomatosis compleja o esporádica (EXIST-2): ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. *Lancet* 381, 817-824 (2013).

21. Bissler, JJ et al. El complejo de esclerosis tuberosa exhibe un nuevo citogénico renal. *mecanismo. Physiol. Rep.* 7, e13983 (2019).

22. Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z. y Elmagarmid, A. Rayyan: una web y un dispositivo móvil Aplicación para revisiones sistemáticas. *Syst. Rev.* 5, 210 (2016).

23. Comité Directivo de la Academia Estadounidense de Pediatría sobre Mejora de la Calidad y Gestión. Clasificación de recomendaciones para guías de práctica clínica. *Pediatría.* 114, 874-877 (2004).

24. Salussolia, CL, Klonowska, K., Kwiatkowski, DJ y Sahin, M. Etiologías genéticas, Diagnóstico y tratamiento del complejo de esclerosis tuberosa. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 20, 217-240 (2019).

25. Richards, S. et al. Estándares y directrices para la interpretación de variantes de secuencia: una recomendación de consenso conjunta del Colegio Americano de Genética Médica y Genómica y la Asociación de Patología Molecular. *Genet. Med.* 17, 405-424 (2015).

26. Giannikou, K. et al. Mosaicismo de bajo nivel en el complejo de esclerosis tuberosa: prevalencia, características clínicas y riesgo de transmisión de la enfermedad. *Genet. Med.* 21, 2639-2643 (2019).

27. Tyburcuz, ME et al. Las mutaciones en mosaico e intrónicas en TSC1/TSC2 explican la mayoría de los casos de pacientes con CET sin mutación identificada mediante pruebas convencionales. *PLoS Genet.* 11, e1005637 (2015).

28. Treichel, AM et al. Distinciones fenotípicas entre las formas en mosaico de la esclerosis tuberosa. *complejo. Genet. Med.* 21, 2594-2604 (2019).

29. Klonowska, K. et al. Análisis genético y fenotípico exhaustivo de 95 individuos con complejo de esclerosis tuberosa en mosaico. *Am. J. Hum. Genet.* 110, 979-988 (2023).

30. Devuyt, O. y Pei, Y. Secuenciación de nueva generación para la detección de mosaicismo somático en la enfermedad renal poliquística autosómica dominante. *Kidney Int.* 97, 261-263 (2020).

31. Treichel, AM, Kwiatkowski, DJ, Moss, J. y Darling, TN Un algoritmo de diagnóstico para Detección mejorada del complejo de esclerosis tuberosa en mosaico en adultos. *Br. J. Dermatol.* 182, 235-237 (2020).

32. Kozlowski, P. et al. Identificación de 54 grandes deleciones/duplicaciones en TSC1 y TSC2 mediante MLPA y correlaciones genotipo-fenotipo. *Hum. Genet.* 121, 389-400 (2007).

33. Sampson, JR et al. Enfermedad renal quística en la esclerosis tuberosa: papel del gen de la enfermedad renal poliquística 1. *Am. J. Hum. Genet.* 61, 843-851 (1997).

34. Lyczkowski, DA et al. Variabilidad fenotípica intrafamiliar en el complejo de esclerosis tuberosa. *J. Child Neurol.* 22, 1348-1355 (2007).

35. Northrup, H., et al. (Universidad de Washington, Seattle. Copyright © 1993-2023, Universidad de Washington, Seattle. GeneReviews es una marca registrada de la Universidad de Washington, Seattle. Todos los derechos reservados., 1993).

36. Jones, AC et al. Análisis exhaustivo de mutaciones de TSC1 y TSC2 y correlaciones fenotípicas en 150 familias con esclerosis tuberosa. *Am. J. Hum. Genet.* 64, 1305-1315 (1999).

37. Au, KS et al. Correlación genotipo/fenotipo en 325 personas remitidas para diagnóstico de complejo de esclerosis tuberosa en Estados Unidos. *Genet. Med.* 9, 88-100 (2007).

38. Dabora, SL et al. Análisis mutacional en una cohorte de 224 pacientes con esclerosis tuberosa. Indica una mayor gravedad de la enfermedad TSC2, en comparación con TSC1, en múltiples órganos. *Am. J. Hum. Genet.* 68, 64-80 (2001).

39. Sancak, O. et al. Análisis mutacional de los genes TSC1 y TSC2 en un contexto diagnóstico: correlaciones genotipo-fenotipo y comparación de técnicas diagnósticas de ADN en el complejo de esclerosis tuberosa. *Eur. J. Hum. Genet.* 13, 731-741 (2005).

40. Kothare, SV et al. Gravedad de las manifestaciones en el complejo de esclerosis tuberosa en relación al genotipo. *Epilepsia* 55, 1025-1029 (2014).

41. Kothare, SV et al. Genotipo/fenotipo en el complejo de esclerosis tuberosa: asociaciones con manifestaciones clínicas y radiológicas. *Epilepsia* 55, 1020-1024 (2014).

42. Avgeris, S. et al. Análisis mutacional de los genes TSC1 y TSC2 en la esclerosis tuberosa. Pacientes complejos de Grecia. *Sci. Rep.* 7, 16697 (2017).

43. Bai, D., Zhao, J., Li, L., Gao, J. y Wang, X. Análisis de genotipos y fenotipos en chinos Niños con complejo de esclerosis tuberosa. *Sci. China Life Sci.* 60, 763-771 (2017).

44. Cai, Y., Li, H. y Zhang, Y. Evaluación del complejo de esclerosis tuberosa asociado a lesiones renales mediante secuenciación dirigida de nueva generación en China continental. *Urology* 101, 170. e1-170.e7 (2017).

45. Lin, S. et al. Complejo de esclerosis tuberosa en pacientes chinos: análisis fenotípico y cribado mutacional de los genes TSC1/TSC2. *Seizure* 71, 322-327 (2019).

46. Ding, Y. et al. Análisis de genotipo y fenotipo de niños chinos con enfermedad tuberosa. Complejo esclerótico: un estudio de cohorte pediátrico. *Portada. Genet.* 11, 204 (2020).

47. Yang, G. et al. Caracterización fenotípica y genotípica de niños chinos diagnosticados con complejo de esclerosis tuberosa. *Clin. Genet.* 91, 764-768 (2017).

48. Togi, S., Ura, H., Hatanaka, H. y Niida, Y. Panorama genotípico y fenotípico de 283 pacientes japoneses con complejo de esclerosis tuberosa. *Int. J. Mol. Sci.* 23, 11175 (2022).

49. Rosset, C. et al. Análisis molecular de los genes TSC1 y TSC2 y correlaciones fenotípicas en familias brasileñas con esclerosis tuberosa. *PLoS One* 12, e0185713 (2017).

50. Alsowat, D. et al. El espectro fenotípico del complejo de esclerosis tuberosa: un estudio canadiense cohorte. *Neurología Infantil. Abierto* 8, 2329048x211012817 (2021).

51. Hung, CC et al. Análisis moleculares y clínicos de 84 pacientes con complejo de esclerosis tuberosa. *BMC Med. Genet.* 7, 72 (2006).

52. Farach, LS et al. Genotipos del complejo de esclerosis tuberosa y desarrollo fenotipo. *Pediatr. Neurol.* 96, 58-63 (2019).

53. Farach, LS et al. Variante TSC2 c.1864C>T asociada con casos leves del complejo de esclerosis tuberosa. *Am. J. Med. Genet. A* 173, 771-775 (2017).

54. Khare, L. et al. Una nueva mutación sin sentido en la homología de la proteína activadora de la GTPasa. Región de TSC2 en dos grandes familias con complejo de esclerosis tuberosa. *J. Med. Genet.* 38, 347-349 (2001).

55. Jansen, AC et al. El fenotipo de esclerosis tuberosa inusualmente leve se asocia con TSC2. Mutación R905Q. *Ann. Neurol.* 60, 528-539 (2006).

56. Hulshof, HM et al. Asesoramiento en el complejo de esclerosis tuberosa: una encuesta sobre Contenido y satisfacción en los Países Bajos. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 25, 113-119 (2020).

57. Yang, XY et al. Diagnóstico prenatal no invasivo basado en ADN libre de células para la esclerosis tuberosa: un estudio piloto. *Mol. Genet. Genom. Med.* 10, e1952 (2022).

58. Wang, X. et al. El diagnóstico y la intervención prenatales mejoran el desarrollo y el pronóstico de la epilepsia en niños con complejo de esclerosis tuberosa. *Dev. Med. Child Neurol.* 64, 1230-1236 (2022).

59. Kotulska, K. et al. Prevención de la epilepsia en lactantes con complejo de esclerosis tuberosa en el Ensayo EPISTOP. *Ann. Neurol.* 89, 304-314 (2021).

60. Janssens, P. et al. Factores de progresión renal en pacientes jóvenes con complejo de esclerosis tuberosa: un estudio de cohorte retrospectivo. *Pediatr. Nephrol.* 33, 2085-2093 (2018).

61. Vabret, E., Couchoud, C., Lassalle, M. y Vigneau, C. Del complejo de esclerosis tuberosa a la enfermedad renal terminal: ¿quiénes son estos pacientes? *J. Nephrol.* 34, 607-615 (2021).

62. Ruggerenti, P., Perna, A. y Remuzzi, G. Inhibidores de la ECA para prevenir la enfermedad renal terminal: cuándo comenzar y por qué posiblemente no suspender nunca: un análisis post hoc de los resultados del ensayo REIN. Eficacia del ramipril en la nefropatía. *J. Am. Soc. Nephrol.* 12, 2832-2837 (2001).

63. Durr, M. et al. Aumento de la incidencia de angioedema con inhibidores de la ECA en combinación con inhibidores de mTOR en receptores de trasplante renal. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 5, 703-708 (2010).

64. Cheung, AK et al. Resumen ejecutivo de la Guía de Práctica Clínica KDIGO 2021 para el Manejo de la Presión Arterial en la Enfermedad Renal Crónica. *Kidney Int.* 99, 559-569 (2021).

65. Williams, B. et al. 2018 Guías ESC/ESH para el tratamiento de la hipertensión arterial. *Eur. Heart J.* 39, 3021-3104 (2018).

66. Lurbe, E. et al. 2016. Directrices de la Sociedad Europea de Hipertensión para el manejo de la hipertensión arterial en niños y adolescentes. *J. Hypertens.* 34, 1887-1920 (2016).

67. Flynn, JT et al. Guía de práctica clínica para el cribado y el tratamiento de la hipertensión arterial en niños y adolescentes. *Pediatrics* 140, e20171904 (2017).

68. Schrier, RW Inhibidores de la ECA, masa ventricular izquierda y crecimiento de quistes renales en la PQRAD. *Pharmacol. Res.* 114, 166-168 (2016).

69. Bissler, J. et al. Morbilidad clínica a largo plazo en pacientes con angiomiolipoma renal asociado al complejo de esclerosis tuberosa. *Urology* 95, 80-87 (2016).

70. Vekeman, F. et al. Afectación renal en el complejo de esclerosis tuberosa: impacto en el uso y los costos de los recursos sanitarios. *J. Med. Econ.* 18, 1060-1070 (2015).

71. Málaga-Díez, L. et al. Manifestaciones tempranas de la enfermedad renal en pacientes con nefropatía tuberosa. complejo de esclerosis. *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.* 10, 91-95 (2017).

72. Schwartz, GJ et al. Nuevas ecuaciones para estimar la TFG en niños con ERC. *J. Am. Soc. Nephrol.* 20, 629-637 (2009).

73. Reese, PP y Feldman, HI. Más evidencia de que la creatinina C predice la mortalidad mejor que la creatinina. *J. Am. Soc. Nephrol.* 20, 2088-2090 (2009).

74. Stevens, PE y Levin, A. Evaluación y tratamiento de la enfermedad renal crónica: sinopsis de la guía de práctica clínica de 2012 para mejorar los resultados globales de la enfermedad renal. *Ana. Interno. Medicina.* 158, 825-830 (2013).

75. Anis, O. et al. Embolización arterial selectiva para pacientes con enfermedad renal grande o sintomática. Angiomiolipoma: 10 años de seguimiento. *Urología* 135, 82-87 (2020).

76. Lin, L. et al. Función renal, complicaciones y resultados de una reducción del tamaño tumoral. Después de la embolización transarterial para angiomiolipomas renales: un metaanálisis. *J. Int. Med. Res.* 47, 1417-1428 (2019).

77. Kronick, J., Gabril, MY y House, AA. Enfermedad renal microscópica en el complejo de esclerosis tuberosa y tratamiento con inhibición de mTOR. *Am. J. Kidney Dis.* 82, 772-775 (2023).

Declaración de consenso

78. Bissler, JJ, Batchelor, D. y Kingswood, JC. Avances en la enfermedad renal compleja de esclerosis tuberosa. *Crit. Rev. Oncog.* 27, 35–49 (2022).

79. Bissler, JJ et al. Efecto del everolimus en la función renal en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa: evidencia de EXIST-1 y EXIST-2. *Nephrol. Dial. Transpl.* 34, 1000–1008 (2019).

80. Sharma, S. y Smyth, B. De la proteinuria a la fibrosis: actualización sobre fisiopatología y opciones de tratamiento. *Kidney Blood Press. Res.* 46, 411–420 (2021).

81. Ho, TA et al. La enfermedad renal poliquística autosómica dominante se asocia con defectos centrales y nefrogénicos en la osmorregulación. *Kidney Int.* 82, 1121–1129 (2012).

82. Janssens, P. et al. ¿Expansión del papel del antagonismo de la vasopresina en la enfermedad renal poliquística: de adultos a niños? *Pediatr. Nephrol.* 33, 395–408 (2018).

83. Chapman, AB et al. Enfermedad renal poliquística autosómica dominante (ERPAD): resumen ejecutivo de la Conferencia sobre Controversias de la Enfermedad Renal: Mejora de los Resultados Globales (KDIGO). *Kidney Int.* 88, 17–27 (2015).

84. Suwabe, T. et al. Características clínicas de la infección y hemorragia de quistes en la PQRAD: nuevas Criterios diagnósticos. *Clin. Exp. Nephrol.* 16, 892–902 (2012).

85. Joutet, F., Hogan, MC y Chebib, FT. Guía práctica para el manejo del dolor abdominal agudo con fiebre en pacientes con enfermedad renal poliquística autosómica dominante. *Nephrol. Dial. Transpl.* 37, 1426–1428 (2022).

86. Acharya, P. et al. Incidencia y características de los cálculos renales en pacientes con dieta cetogénica: una revisión sistemática y un metanálisis. *Diseases* 9, 39 (2021).

87. Reyna-Fabíán, ME et al. Síndrome de genes contiguos TSC2/PKD1, con énfasis en un caso con un fenotipo de riñón poliquistico leve atípico y una nueva variante genética. *Nefrología* 40, 91–98 (2020).

88. Griffin, MD et al. Presentación neonatal de enfermedad renal poliquística autosómica dominante con antecedentes maternos de esclerosis tuberosa. *Nephrol. Dial. Transpl.* 12, 2284–2288 (1997).

89. Northrup, H., Krueger, DA y Consenso Internacional sobre el Complejo de Esclerosis Tuberosa Grupo. 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. *Pediatr. Neurol.* 49, 243–254 (2013).

90. Patel, U., Simpson, E., Kingswood, JC y Saggar-Malik, AK. Complejo de esclerosis tuberosa: el análisis de las tasas de crecimiento facilita la diferenciación entre el carcinoma de células renales y el angiomiolipoma atípico o con mínima grasa. *Clin. Radiol.* 60, 665–673 (2005).

91. Avila, NA, Dwyer, AJ y Moss, J. Vigilancia activa de masas renales no grasas en Pacientes con linfangioleiomiomatosis: uso de las características de la TC y los patrones de crecimiento para diferenciar el angiomiolipoma del cáncer renal. *AJR Am. J. Roentgenol.* 209, 611–619 (2017).

92. Lane, BR et al. Correlatos clínicos de los subtipos de angiomiolipoma renal en 209 pacientes: clásico, pobre en grasa, asociado a esclerosis tuberosa y epiteloide. *J. Urol.* 180, 836–843 (2008).

93. Rabenou, RA y Charles, HW. Diferenciación entre angiomiolipoma asociado al complejo de esclerosis tuberosa y esporádico. *AJR Am. J. Roentgenol.* 205, 292–301 (2015).

94. Dixon, BP, Hulbert, JC y Bissler, JJ Enfermedad renal compleja por esclerosis tuberosa. *Nefrona* 118, e15–e20 (2011).

95. Koo, KC et al. Tendencias de presentación y resultados clínicos de la enfermedad renal tratada angiomiolipoma. *Yonsei Med. J.* 51, 728–734 (2010).

96. Rouviero, O., Nivet, H., Grenier, N., Zini, L. y Lechevallier, E. Daño renal debido a Complejo de esclerosis tuberosa: recomendaciones para el manejo. *Diagn. Interv. Imaging* 94, 225–237 (2013).

97. Bui Pradilla, MJ, Martí Balleste, T., Torra, R. y Villacampa Auba, F. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento por imagen del angiomiolipoma renal asociado al complejo de esclerosis tuberosa. *Clin. Kidney J.* 10, 728–737 (2017).

98. Jinzaki, M., Silverman, SG, Akita, H., Mikami, S. y Oya, M. Diagnóstico de la enfermedad renal Angiomiolipomas: clásicos, pobres en grasa y epiteloideos. *Semin. Ultrasonido TC RM* 38, 37–46 (2017).

99. Chan, JP et al. Utilidad de la ecografía con contraste para la vigilancia y caracterización de masas sólidas en niños con complejo de esclerosis tuberosa: una experiencia inicial. *Pediatr. Nephrol.* 36, 1775–1784 (2021).

100. Champagnac, J. et al. Microaneurismas en angiomiolipomas renales: ¿pueden ser clínicos y ¿Las características de la tomografía computarizada predicen su presencia y tamaño? Diagnóstico e Intervención por imágenes 97, 321–326 (2016).

101. Heller, MT, Furlan, A. y Kawashima, A. RM multiparamétrica para la caracterización de masas renales sólidas. *Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am.* 28, 457–469 (2020).

102. Schieda, N. et al. Evaluación multicéntrica de las puntuaciones multiparamétricas de probabilidad de células claras en resonancia magnética (RM) en masas renales pequeñas sólidas indeterminadas. *Radiology* 303, 590–599 (2022).

103. Dickinson, M., Ruckle, H., Beaglier, M. y Hadley, HR Angiomiolipoma renal: Tratamiento óptimo según el tamaño y los síntomas. *Clin. Nephrol.* 49, 281–286 (1998).

104. Sward, J., Henrikson, O., Lyrdal, D., Peeker, R. y Lundstam, S. Angiomiolipoma renal- Características del paciente y tratamiento con énfasis en la vigilancia activa. *Scand. J. Urol.* 54, 141–146 (2020).

105. Kuusk, T. et al. Tratamiento del angiomiolipoma renal: análisis agrupado de pacientes individuales datos. *BMC Urol.* 15, 123 (2015).

106. Lee, KH et al. Comportamiento clínico y manejo de tres tipos de angiomiolipomas renales. *J. Formos. Medicina. Asociación* 118, 162–169 (2019).

107. Krueger, DA, Northrup, H. y Consenso Internacional sobre el Complejo de Esclerosis Tuberosa Grupo. Vigilancia y manejo del complejo de esclerosis tuberosa: recomendaciones de la Conferencia Internacional de Consenso sobre el Complejo de Esclerosis Tuberosa de 2012. *Pediatr. Neurol.* 49, 255–265 (2013).

108. Ruud Bosch, JLH et al. Factores asociados con el número y tamaño de los riñones Angiomiolipomas en angiomiolipomas esporádicos (sAML): estudio de pacientes adultos con sAML tratados en un centro de referencia terciario holandés. *Int. Urol. Nephrol.* 50, 459–467 (2018).

109. Nelson, CP y Sanda, MG Diagnóstico y tratamiento contemporáneo del angiomiolipoma renal. *J. Urol.* 168, 1315–1325 (2002).

110. Xu, XF et al. Un sistema de puntuación basado en características clínicas para la predicción de la rotura y hemorragia del angiomiolipoma renal esporádico. *Medicine* 99, e20167 (2020).

111. Dabbeche, C. et al. Papel de la embolización en angiomiolipomas renales [Francés]. *J. Radiol.* 87, 1859–1867 (2006).

112. Zeid, M. et al. Vigilancia activa del angiomiolipoma renal menor de 4 centímetros: una revisión sistemática de estudios de cohorte. *Cureus* 14, e22678 (2022).

113. Cockerell, I. et al. Prevalencia de angiomiolipomas renales y sangrado espontáneo relacionado con angiomiolipomas en pacientes con esclerosis tuberosa en Francia y Noruega: un estudio mediante cuestionario. *Urology* 104, 70–76 (2017).

114. Bhatt, JR et al. Historia natural del angiomiolipoma renal (LMA): la mayoría de los pacientes con A los AML grandes >4 cm se les puede ofrecer vigilancia activa como estrategia de tratamiento inicial. *Urología Europea* 70, 85–90 (2016).

115. Ouzaid, I. et al. Vigilancia activa del angiomiolipoma renal: resultados y factores predictivos de la intervención tardía. *BJU Int.* 114, 412–417 (2014).

116. Yamakado, K. et al. Angiomiolipoma renal: relación entre el tamaño del tumor y el aneurisma. Formación y ruptura. *Radiología* 225, 78–82 (2002).

117. Rimón, U. et al. Angiomiolipomas renales grandes: clasificación angiográfica por sustracción digital y presentación con sangrado. *Clin. Radiol.* 61, 520–526 (2006).

118. Cockerell, I. et al. Manifestaciones renales del complejo de esclerosis tuberosa: conocimientos y rutinas de pacientes y padres para el seguimiento renal: un estudio mediante cuestionario. *BMC Nephrol.* 19, 39 (2018).

119. Goedken, AM, Samuels, JA, Sato, TS y Harshman, LA. Vigilancia renal por imágenes en pacientes con esclerosis tuberosa con seguro médico. *Pediatr. Neurol.* 117, 21–26 (2021).

120. Tsai, JD, Wei, CC, Chen, SM, Lue, KH y Sheu, JN. Asociación entre la tasa de crecimiento de quistes renales/ angiomiolipomas y la edad en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa. *Int. Urol. Nephrol.* 46, 1685–1690 (2014).

121. Rakowski, SK et al. Manifestaciones renales del complejo de esclerosis tuberosa: incidencia, pronóstico y factores predictivos. *Kidney Int.* 70, 1777–1782 (2006).

122. Robert, A. et al. Afectación renal en el complejo de esclerosis tuberosa con énfasis en lesiones quísticas. *Radiol. Med.* 121, 402–408 (2016).

123. Lendvay, TS, Broecker, B. y Smith, EA Carcinoma de células renales en un niño de 2 años con esclerosis tuberosa. *J. Urol.* 168, 1131–1132 (2002).

124. Allison, J. W., James, CA y Figarola, MS. Caso pediátrico del día. Carcinoma de células renales en un niño con esclerosis tuberosa. *Radiographics* 19, 1388–1389 (1999).

125. Al-Saleem, T. et al. Tumores malignos del riñón, cerebro y tejidos blandos en niños y Adultos jóvenes con esclerosis tuberosa. *Cancer* 83, 2208–2216 (1998).

126. Guo, J. et al. Carcinoma de células renales asociado a esclerosis tuberosa: un estudio clinicopatológico. Estudio de 57 carcinomas distintos en 18 pacientes. *Am. J. Surg. Pathol.* 38, 1457–1467 (2014).

127. Breysem, L., Nijls, E., Proesmans, W. y Smet, MH. Esclerosis tuberosa con enfermedad renal quística y carcinoma multifocal de células renales en una niña. *Pediatr. Radiol.* 32, 677–680 (2002).

128. Peron, A. et al. ¿Los pacientes con complejo de esclerosis tuberosa tienen un mayor riesgo de ¿Malignidades? *Am. J. Med. Genet. A* 170, 1538–1544 (2016).

129. Henske, EP, Cornejo, KM y Wu, CL. Carcinoma de células renales en el complejo de esclerosis tuberosa. *Genes* 12, 1585 (2021).

130. Yang, P. et al. Carcinoma de células renales en el complejo de esclerosis tuberosa. *Am. J. Surg. Pathol.* 38, 895–909 (2014).

131. Tyburczy, ME et al. Una lluvia de eventos de segundo impacto como causa del carcinoma multifocal de células renales en el complejo de esclerosis tuberosa. *Hum. Mol. Genet.* 24, 1836–1842 (2015).

132. Sauter, M. et al. Manifestaciones raras y neoplasias malignas en el complejo de esclerosis tuberosa: Resultados del registro de esclerosis tuberosa para aumentar la concienciación sobre la enfermedad (TOSCA). *Orphanet J. Rare Dis.* 16, 301 (2021).

133. Yeoh, ZW et al. Historia natural del angiomiolipoma en la linfangioleiomiomatosis: implicaciones para el cribado y la vigilancia. *Orphanet J. Rare Dis.* 9, 151 (2014).

134. Battelli, C. y Cho, DC Inhibidores de mTOR en el carcinoma de células renales. *Terapia* 8, 359–367 (2011).

135. Sasongko, TH, Ismail, NF y Zabidi-Hussin, Z. Rapamicina y rapálogos para el complejo de esclerosis tuberosa. *Cochrane Database Syst. Rev.* 7, Cd011272 (2016).

136. Swallow, E. et al. Patrones de seguimiento y tratamiento de enfermedades en pacientes. con angiomiolipomas relacionados con el complejo de esclerosis tuberosa. *Urología* 104, 110–114 (2017).

137. Bissler, JJ et al. Everolimus para el angiomiolipoma renal en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa o linfangioleiomiomatosis esporádica: extensión de un ensayo controlado aleatorizado. *Nephrol. Dial. Transpl.* 31, 111–119 (2016).

138. Siroky, BJ et al. Mejoría en la enfermedad quística renal del complejo de esclerosis tuberosa Después del tratamiento con un inhibidor de la diana de la rapamicina en mamíferos. *J. Pediatr.* 187, 318–322.e2 (2017).

139. Kingswood, JC et al. Efecto del everolimus sobre el angiomiolipoma renal en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa tratados por astrocitoma subependimario de células gigantes: resultados de subgrupos del ensayo de fase 3 aleatorizado y controlado con placebo EXIST-1. *Nephrol. Dial. Transpl.* 29, 1203–1210 (2014).

Declaración de consenso

140. Watanabe, EH et al. El efecto del sirolimus en el angiomiolipoma se determina por la disminución de los compartimentos pobres en grasa e incluye una marcada reducción de las estructuras vasculares. *Sci. Rep.* 11, 8493 (2021).

141. Wang, W. et al. Las características de la TC predicen la respuesta a everolimus o sirolimus de angiomiolipomas renales en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa. *Int. Urol. Nephrol.* 51, 671–676 (2019).

142. Hatano, T. et al. Efecto del tratamiento con everolimus en el angiomiolipoma renal recrudecido asociado con complejo de esclerosis tuberosa después de la embolización arterial transcathéter. *Int. J. Clin. Oncol.* 23, 1134–1139 (2018).

143. Brakemeier, S. et al. Efecto del tratamiento con inhibición de mTOR en la composición tisular de angiomiolipomas renales en el complejo de esclerosis tuberosa (TSC). *PLoS One* 12, e0189132 (2017).

144. Zonnenberg, BA et al. Estudio observacional de las características y los resultados clínicos de pacientes neerlandeses con complejo de esclerosis tuberosa y angiomiolipoma renal tratados con everolimus. *PLoS One* 13, e0204646 (2018).

145. Bissler, JJ et al. Efecto del everolimus sobre la función renal en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa (CET): resultados de exist-1 y exist-2. *Nephrol. Dial. Transplant.* 29, iii43–iii44 (2014).

146. Budde, K. et al. Farmacocinética y farmacodinamia de everolimus en pacientes con complejo de angiomiolipoma renal y esclerosis tuberosa o linfangioleiomiomatosis. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 81, 958–970 (2016).

147. Bissler, JJ et al. El efecto del everolimus sobre el angiomiolipoma renal en pacientes pediátricos con esclerosis tuberosa tratados por astrocitoma subependimario de células gigantes. *Pediatr. Nephrol.* 33, 101–109 (2018).

148. Hatano, T., Chikaraishi, K., Inaba, H., Endo, K. y Egawa, S. Resultados del tratamiento con everolimus para el angiomiolipoma renal asociado al complejo de esclerosis tuberosa: experiencia en una sola institución en Japón. *Int. J. Urol.* 23, 833–838 (2016).

149. Robles, NR et al. Seguridad y eficacia de everolimus en angiomiolipomas renales asociados al complejo de esclerosis tuberosa: un ensayo clínico español de acceso expandido. *Orphanet J. Rare Dis.* 11, 128 (2016).

150. Cai, Y. et al. Evaluación de los resultados de everolimus en el angiomiolipoma renal asociado al complejo de esclerosis tuberosa en China: un ensayo de dos años. *Orphanet J. Rare Dis.* 13, 43 (2018).

151. Wu, CQ, Wolf, DS y Smith, EA Destino del angiomiolipoma renal pediátrico durante mTOR Tratamiento con inhibidores de la esclerosis tuberosa. *Urologia* 139, 161–167 (2020).

152. Hatano, T., Endo, K. y Tamari, M. Eficacia y seguridad del tratamiento con everolimus a dosis bajas para el angiomiolipoma renal asociado al complejo de esclerosis tuberosa. *Int. J. Clin. Oncol.* 26, 163–168 (2021).

153. Hatano, T., Inaba, H., Endo, K. y Egawa, S. Administración intermitente de everolimus para el angiomiolipoma renal asociado al complejo de esclerosis tuberosa. *Int. J. Urol.* 24, 780–785 (2017).

154. Cabrera-López, C. et al. Evaluación de la eficacia de la rapamicina en el angiomiolipoma en la esclerosis tuberosa: un ensayo de dos años. *Orphanet J. Rare Dis.* 7, 87 (2012).

155. Davies, DM et al. Terapia con sirolimus para el angiomiolipoma en la esclerosis tuberosa y Linfangioleiomiomatosis esporádica: un ensayo de fase 2. *Clin. Cancer Res.* 17, 4071–4081 (2011).

156. Bissler, JJ et al. Uso a largo plazo de everolimus en pacientes con esclerosis tuberosa: actualización de cuatro años del estudio EXIST-2. *PLoS One* 12, e0180939 (2017).

157. Bissler, JJ et al. Everolimus para el angiomiolipoma renal asociado al complejo de esclerosis tuberosa (CET) de EXIST-2: eficacia continua y disminución de eventos adversos tras aproximadamente 3,5 años de tratamiento. *Eur. Urol. Supl.* 14, e1 (2015).

158. Budde, K. et al. Valor predictivo de biomarcadores angiogénicos en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa (CET) y angiomiolipoma renal (LMA). *Eur. Urol. Supl.* 12, e981–e982 (2013).

159. Bissler, JJ et al. Crecimiento tumoral de rebote del angiomiolipoma tras la interrupción. de everolimus en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa o linfangioleiomiomatosis esporádica. *PLoS One* 13, e0201005 (2018).

160. Waksman, R. et al. La rapamicina oral inhibe el crecimiento de la placa aterosclerótica en la apoE. Ratones knock-out. *Cardiovasc. Radiat. Med.* 4, 34–38 (2003).

161. Pakala, R, Stable, E, Jang, GJ, Peg, L y Waksman, R. La rapamicina atenúa Progresión de la placa aterosclerótica en ratones deficientes en apolipoproteína E: efecto inhibidor sobre la quimiotaxis de monocitos. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 46, 481–486 (2005).

162. Franz, DN et al. Uso a largo plazo de everolimus en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa: resultados finales del estudio EXIST-1. *PLoS One* 11, e0158476 (2016).

163. Enfermedad Renal: Mejora de los Resultados Globales (KDIGO) Grupo de Trabajo sobre ERC. KDIGO 2024 Guía de práctica clínica para la evaluación y el manejo de la enfermedad renal crónica. *Kidney Int.* 105, S1–S197 (2024).

164. Somers, MJ y Paul, E. Consideraciones de seguridad de la diana mamífera de la rapamicina Inhibidores en el complejo de esclerosis tuberosa y trasplante renal. *J. Clin. Pharmacol.* 55, 368–376 (2015).

165. Franz, DN et al. Efecto del everolimus sobre las lesiones cutáneas en pacientes tratados por Astrocitoma subependimario de células gigantes y angiomiolipoma renal: resultados finales a 4 años de los estudios aleatorizados EXIST-1 y EXIST-2. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 32, 1796–1803 (2018).

166. Fernández-Pello, S. et al. Manejo de los angiomiolipomas renales esporádicos: a Revisión sistemática de la evidencia disponible para orientar las recomendaciones del panel de la Asociación Europea de Urología sobre carcinoma de células renales. *Eur. Urol. Oncol.* 3, 57–72 (2020).

167. Lenton, J., Kessel, D. y Watkinson, AF. Embolización de angiomiolipoma renal: complicaciones inmediatas y resultados a largo plazo. *Clin. Radiol.* 63, 864–870 (2008).

168. Danforth, TL, Lane, BR y Novick, AC Manejo conservador de peces gigantes Angiomiolipomas sintomáticos en pacientes con el complejo de esclerosis tuberosa. *BJU Int.* 100, 794–797 (2007).

169. Storm, DW y Mowad, JJ. Tratamiento conservador del angiomiolipoma renal hemorrágico durante el embarazo. *Obstet. Gynecol.* 107, 490–492 (2006).

170. Chan Park, M. et al. Variación de los resultados en pacientes con angiomiolipomas grandes según el método de tratamiento. *Urol. Int.* 105, 680–686 (2021).

171. Andrassy, KM. Comentarios sobre la «Guía de práctica clínica KDIGO 2012 para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica». *Kidney Int.* 84, 622–623 (2013).

172. Kutikov, A. y Uzzo, RG La puntuación de nefrometría renal: una revisión exhaustiva Sistema estandarizado para cuantificar el tamaño, la ubicación y la profundidad de los tumores renales. *J. Urol.* 182, 844–853 (2009).

173. Bissler, JJ, Racadio, J., Donnelly, LF y Johnson, ND. Reducción del síndrome postembolización tras la ablación de angiomiolipoma renal. *Am. J. Kidney Dis.* 39, 966–971 (2002).

174. Tsuchiya, S. et al. Esteroides profilácticos para prevenir el síndrome posembolizatorio después de la embolización arterial transcathéter del angiomiolipoma renal: un estudio comparativo. *Interv. Radiol.* 8, 1–6 (2023).

175. Minervini, A. et al. Enucleación simple para el tratamiento del angiomiolipoma renal. *BJU Int.* 99, 887–891 (2007).

176. Yip, SK, Tan, PH, Cheng, WS, Li, MK y Foo, KT Tratamiento quirúrgico de Angiomiolipoma: cirugía conservadora de nefronas para tumores sintomáticos. *Scand. J. Urol. Nefrol.* 34, 32–35 (2000).

177. Whiting, D. et al. Complicaciones tras la nefrectomía radical según la edad: análisis de la auditoría de nefrectomía de la Asociación Británica de Cirujanos Urológicos. *J. Endourol.* 36, 188–196 (2022).

178. Sooriakumaran, P. et al. Angiomiolipomas: desafíos, soluciones y perspectivas futuras basado en más de 100 casos tratados. *BJU Int.* 105, 101–106 (2010).

179. Voss, MH et al. Expresión de PTEN, no estado de mutación en TSC1, TSC2 o mTOR se correlaciona con el pronóstico del tratamiento con everolimus en pacientes con carcinoma de células renales tratados en el ensayo aleatorizado RECORD-3. *Clin. Cancer Res.* 25, 506–514 (2019).

180. Nassar, AH et al. Mutaciones y respuesta a rapálogos en pacientes con carcinoma de células renales metastásico. *Mol. Cancer Ther.* 19, 690–696 (2020).

181. Kwiatkowski, DJ et al. Las mutaciones en TSC1, TSC2 y MTOR están asociadas con la respuesta a rapálogos en pacientes con carcinoma de células renales metastásico. *Clin. Cancer Res.* 22, 2445–2452 (2016).

182. Roldán-Romero, JM et al. La expresión de PTEN y las mutaciones en TSC1, TSC2 y MTOR se asocian con la respuesta a rapálogos en pacientes con carcinoma de células renales. *Int. J. Cancer* 146, 1435–1444 (2020).

183. Björnsson, J., Short, MP, Kwiatkowski, DJ y Henske, EP. Carcinoma de células renales asociado a esclerosis tuberosa. Características clínicas, patológicas y genéticas. *Am. J. Pathol.* 149, 1201–1208 (1996).

184. Auvin, S. et al. Un enfoque gradual para establecer un equipo multidisciplinario para la Manejo del complejo de esclerosis tuberosa: un informe de consenso Delphi. *Orphanet J. Rare Dis.* 14, 91 (2019).

185. Fujimoto, A. et al. Establecimiento de un sistema médico interdisciplinario regional para Manejo de pacientes con complejo de esclerosis tuberosa (CET). *Sci. Rep.* 8, 16747 (2018).

186. Thiele, EA, Granata, T., Matricardi, S. y Chugani, H.T. Transición a la edad adulta: complejo de esclerosis tuberosa, síndrome de Sturge-Weber y encefalitis de Rasmussen. *Epilepsia* 55, 29–33 (2014).

187. McGarry, L., Messer, R., Cree-Green, M., Ray, K. y Knupp, K. Incidencia de hipertensión entre niños tratados con hormona adrenocorticotrópica (ACTH) o prednisona para espasmos infantiles. *J. Child Neurol.* 35, 215–220 (2020).

Expresiones de gratitud

Este proyecto fue iniciado por el Grupo de Trabajo sobre Trastornos Renales Estructurales Autosómicos Dominantes de ERKNet y cuenta con el apoyo de ERKNet. ERKNet está financiado por la Unión Europea en el marco del Programa EU4Health (101085068). El manuscrito se elaboró en colaboración con el grupo de trabajo G&K de ERA, presidido por RUM y con la participación de DM, CB, FJ, ML, OD y FS. DM cuenta con el apoyo de la Fundación de Investigación de Flandes (FWO) (G0C8920N y G060623N) y una beca de investigación clínica sénior (1804123N).

Esta Recomendación de Práctica Clínica ha sido avalada por las siguientes organizaciones de pacientes y sociedades profesionales: Asociación Europea del Complejo de Esclerosis Tuberosa, Complejo Internacional de Esclerosis Tuberosa, Sociedad Europea de Nefrología Pediátrica, Sociedad Europea de Radiología Urogenital, Sociedad Americana de Nefrología Pediátrica y la Alianza del Complejo de Esclerosis Tuberosa. Los autores agradecen a los pacientes con complejo de esclerosis tuberosa y a sus familias su confianza y participación en estudios de investigación destinados a reducir el sufrimiento de todos los pacientes con complejo de esclerosis tuberosa, y por ser una fuente de inspiración para médicos y científicos para mejorar la situación.

Contribuciones del autor

Todos los autores investigaron datos para el artículo, hicieron contribuciones sustanciales a las discusiones sobre el contenido y escribieron, revisaron o editaron el manuscrito antes de su envío.

Intereses en competencia

SS es supervisor de Intuitive Surgical System. DJK ha tenido contratos de investigación con Genentech, AADI y Revolution Medicines, y ha sido consultor para Genentech, AADI, Guidpoint, Bridgebio y Slingshot Insights. JBL recibe honorarios como miembro del consejo asesor.

Declaración de consenso

Miembro de Novartis, Astellas, Pfizer, Roche y Merck, y consultor de Janssen. Bristol Myers Squibb realiza investigación en el centro que emplea a JBL. Los demás autores declaran no tener conflictos de intereses.

Información adicional

Información complementaria La versión en línea contiene material complementario disponible en <https://doi.org/10.1038/s41581-024-00818-0>.

Información de revisión por pares Nature Reviews Nephrology agradece a Andrew A. House, Julian R. Sampson y John A. Sayer por su contribución a la revisión por pares de este trabajo.

Nota del editor: Springer Nature permanece neutral con respecto a los reclamos jurisdiccionales en los mapas publicados y las afiliaciones institucionales.

Springer Nature o su licenciente (por ejemplo, una sociedad u otro socio) posee los derechos exclusivos de este artículo en virtud de un acuerdo de publicación con el/los autor(es) u otro(s) titular(es) de los derechos; el autoarchivo por parte del autor de la versión manuscrita aceptada de este artículo se rige únicamente por los términos de dicho acuerdo de publicación y la legislación aplicable.

Enlaces relacionados
EMA: <http://www.ema.europa.eu/>
FDA: <http://www.fda.gov/>
Navegador gnomAD: <https://gnomad.broadinstitute.org/>
Proyecto Varioma Humano: <https://databases.lovd.nl/shared/genes/TSC2>

© Springer Nature Limited 2024

¹Grupo de investigación de PKD, Laboratorio de investigación de canales iónicos, Departamento de medicina celular y molecular, KU Leuven, Lovaina, Bélgica. ²Departamento de Nefrología pediátrica, Hospitales universitarios de Lovaina, Lovaina, Bélgica. ³Departamento II de Medicina Interna y Centro de Medicina Molecular Colonia, Universidad de Colonia, Facultad de Medicina y Hospital Universitario de Colonia, Colonia, Alemania. ⁴CECAD, Universidad de Colonia, Facultad de Medicina y Hospital Universitario de Colonia, Colonia, Alemania. ⁵Centro de Enfermedades Raras de Colonia, Facultad de Medicina y Hospital Universitario de Colonia, Universidad Colonia, Colonia, Alemania. ⁶Instituto de Salud Infantil UCL Great Ormond Street, University College London, Londres, Reino Unido. ⁷División de Pediatría Nefrología, Centro de Pediatría y Medicina Adolescente, Hospital Universitario, Heidelberg, Alemania. ⁸Oficina Vasca de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, (OSTEBA), Gobierno Vasco, Vitoria-Gasteiz, España. ⁹Departamento de Medicina IV, Centro Médico de la Universidad de Friburgo, Facultad de Medicina, Universidad Friburgo, Friburgo, Alemania. ¹⁰Medizinische Genetik Mainz, Limbach Genetics, Maguncia, Alemania. ¹¹Departamento de Radiología, Hospital Universitario de Lovaina, Lovaina, Bélgica. ¹²Associazione Sclerosi Tuberosa ASP, Roma, Italia. ¹³Asociación Europea del Complejo de Esclerosis Tuberosa (ETSC), Oestrich-Winkel, Alemania. ¹⁴Centro para la Investigación y Atención Clínica de LAM, División de Medicina Pulmonar y de Cuidados Críticos, Hospital Brigham and Women's, Facultad de Medicina de Harvard, Boston, MA, EE. UU. ¹⁵Departamento de Nefrología e Hipertensión Arterial, Universitair Ziekenhuis Brussel (UZ Brussel), Vrije Universiteit Brussel, Bruselas, Bélgica. ¹⁶División de Nefrología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario de Lieja, Lieja, Bélgica. ¹⁷Grupo Interdisciplinario de Genoproteómica Aplicada, Ciencias Cardiovasculares, Universidad de Lieja, Lieja, Bélgica. ¹⁸Grupo Académico Clínico de Cardiología, Centro de Investigación de Ciencias Moleculares y Clínicas, Universidad St Georges de Londres, Londres, Reino Unido. ¹⁹Departamento de Cirugía-Urología, CHUM-Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canadá. ²⁰Departamento de Nefrología Pediátrica, Hospital Infantil Wilhelmina, Centro Médico Universitario de Utrecht, Utrecht, Países Bajos. ²¹Departamento de Radiología, Hospitales Universitarios de Lovaina, Lovaina, Bélgica. ²²Associação de Esclerose Tuberosa em Portugal, Lisboa, Portugal. ²³Departamento de Urología y Urología Pediátrica, Universidad del Sarre, Homburgo, Alemania. ²⁴Departamento de Fisiología, Mecanismos de Trastornos Renales Hereditarios, Universidad de Zúrich, Zúrich, Suiza. ²⁵Instituto de Enfermedades Raras, Hospital Académico Saint-Luc, UC Louvain, Bruselas, Bélgica. ²⁶Laboratorio de Genética del Cáncer, División de Medicina Pulmonar y de Cuidados Críticos, Hospital Brigham and Women's, Facultad de Medicina de Harvard, Boston, MA, EE. UU. ²⁷Departamento de Radiología, Hospital Edouard Herriot, Hospicios Civiles de Lyon, Lyon, Francia. ²⁸Université Lyon 1, Lyon, Francia, Facultad de Medicina Lyon Est, Lyon, Francia. ²⁹Departamento de Pediatría, Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Tennessee y Hospital Infantil Le Bonheur, Memphis, TN, EE. UU. ³⁰Instituto de Investigación de la Fundación Infantil (CFRI), Hospital Infantil Le Bonheur, Memphis, TN, EE. UU. ³¹Departamento de Medicina Pediátrica, Hospital de Investigación Infantil St. Jude, Memphis, TN, EE. UU.