

Consulte las discusiones, las estadísticas y los perfiles de los autores de esta publicación en: <https://www.researchgate.net/publication/49714897>

Habilidades de atención neuropsicológica y conductas relacionadas en adultos con Complejo de esclerosis tuberosa

Artículo en Behavior Genetics · Diciembre de 2010

DOI: 10.1007/s10519-010-9423-4 · Fuente: PubMed

CITAS

23

LECTURAS

665

4 autores, entre ellos:



Jaco Serfontein

Fundación del Servicio Nacional de Salud de Cambridgeshire y Peterborough

14 PUBLICACIONES 170 CITAS

VER PERFIL



Peter de Vries

Universidad de Ciudad del Cabo

278 PUBLICACIONES 15,438 CITAS

VER PERFIL

Habilidades de atención neuropsicológica y conductas relacionadas en adultos con complejo de esclerosis tuberosa

Kevin M. Tierney • Deborah L. McCartney • Jaco R. Serfontein • Petrus J. de Vries

Recibido: 2 de septiembre de 2010 / Aceptado: 30 de noviembre de 2010 / Publicado en línea: 30 de diciembre de 2010
Springer Science+Business Media, LLC 2010

Resumen El complejo de esclerosis tuberosa (CET) es un trastorno genético asociado con la sobreactivación de mTOR y la interrupción de la señalización de MAPK, PI3K y AMPK. Los niños con CET presentan déficits significativos en tareas de atención neuropsicológica, en particular en tareas duales. En este estudio, investigamos las habilidades atencionales y las conductas relacionadas en la vida diaria en adultos con inteligencia normal con CET y controles emparejados mediante el Test de Atención Cotidiana para Niños (TEA-Ch) y las Escalas de Déficit de Atención para Adultos (ADSA).

No se observaron diferencias entre los grupos en las tareas de atención selectiva o sostenida realizadas individualmente. Sin embargo, los adultos con TSC obtuvieron un rendimiento significativamente peor cuando estas tareas se combinaron en una condición de tarea dual intermodal. En la ADSA, el grupo con TSC obtuvo puntuaciones significativamente peores en varias subescalas (atención/concentración, comportamiento/desorganización, comportamiento académico y emocional).

En comparación con los controles, estos se correlacionaron con el rendimiento en tareas duales, lo que indica un claro impacto de los déficits en tareas duales en las conductas atencionales de la vida diaria. La presencia o ausencia de epilepsia no influyó en el rendimiento en tareas duales ni en los déficits atencionales de la vida diaria. En conjunto con hallazgos similares en niños, los resultados sugieren que las dificultades en tareas duales son una característica fundamental del fenotipo neuropsicológico del TSC.

Palabras clave Doble tarea Trastornos del neurodesarrollo
Escalas de déficit de atención TEA-Ch para adultos
Objetivo mamífero de la rapamicina mTOR

Introducción

El complejo de esclerosis tuberosa (CET) es un trastorno genético con afectación multisistémica que incluye manifestaciones neuropsiquiátricas significativas como epilepsia, autismo, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), discapacidad intelectual y deterioros cognitivos específicos (de Vries et al.

2005, 2009; Prather y de Vries 2004). La CET se presenta como una mutación espontánea en aproximadamente el 70 % de los casos y como una afección autosómica dominante hereditaria en el 30 % restante (Crino et al. 2006). Afecta aproximadamente a 1 de cada 6000 personas (Osborne et al. 1991). El trastorno está causado por mutaciones en cualquiera de dos genes: el gen TSC1, en el cromosoma 9q34, o el gen TSC2, en el cromosoma 16p13.3 (Povey et al. 1994). Se han identificado miles de mutaciones únicas de la CET (<http://chromium.liacs.nl/LOVD2/TSC/home.php>; Kwiatkowski 2010). El complejo proteico TSC1–TSC2 actúa como una centralita molecular que integra varias cascadas de señalización intracelular, incluidas las vías AMPK, PI3K y MAPK.

Editado por Pierre Roubertoux.

KM Tierney PJ de Vries Servicio de
Neurodesarrollo (NDS), Fundación del Servicio Nacional de Salud
de Cambridgeshire y Peterborough, Peterborough, Reino Unido

DL McCartney PJ de Vries (&)
Sección de Psiquiatría del Desarrollo, Douglas House, Universidad de
Cambridge, 18b Trumpington Road, Cambridge
CB2 8AH, Reino Unido. Correo
electrónico: pd215@cam.ac.uk

DL McCartney,
Departamento de Genética Médica, Universidad de Cardiff, Cardiff,
Reino Unido

JR Serfontein
Cambridgeshire and Peterborough NHS Foundation Trust, Cambridge,
Reino Unido

Una mutación en TSC1 o TSC2 puede alterar el complejo TSC1-TSC2, lo que produce una sobreactivación de la señalización de mTOR (diana de la rapamicina en mamíferos) (Crino et al.

2006; Curatolo et al. 2008; de Vries y Howe 2007).

Curiosamente, el examen de la evolución de la vía de señalización TSC1/TSC2-TOR mostró que la vía se construyó a partir de una más simple, presente en el eucariota ancestral, que acoplaba el crecimiento celular y el suministro de energía.

Elementos adicionales como TSC1 y TSC2 fueron "añadidos" sólo en linajes eucariotas particulares (Serfontein et al.

2010). El análisis de los dominios estructurales y funcionales de TSC1 y TSC2 en modelos animales de uso común, como la rata, el ratón, el pez cebra y la mosca de la fruta, sugiere que las proteínas TSC muestran una alta similitud solo en algunos de estos modelos. Por lo tanto, se debe tener precaución al inter-

presentando hallazgos de algunos de estos organismos modelo (Serfontein et al. en prensa).

Existe una amplia variabilidad en los fenotipos cognitivos y conductuales de las personas con CET (de Vries, 2010; de Vries y Prather, 2007; Prather y de Vries, 2004). Esta variabilidad se observa claramente en el rango de capacidades intelectuales globales que se observan en el trastorno. El consenso emergente es que el CET tiene al menos dos endofenotipos cognitivos distintos (de Vries y Prather, 2007; Prather y de Vries, 2004; Joinson et al., 2003). Aproximadamente el 70 % de las personas con CET tienen un funcionamiento intelectual global que concuerda con la distribución normal de los índices de CI, aunque con un CI medio ligeramente inferior al observado en la población general (fenotipo de distribución normal). El 30 % restante de las personas con CET no se ajusta a la distribución normal esperada y tienen discapacidades intelectuales profundas (fenotipo profundo). Las causas de la discapacidad intelectual en la esclerosis tuberosa (TSC) no se han delineado por completo, y los factores más comúnmente investigados (tamaño y ubicación del tubérculo, convulsiones y mutación TSC1 vs. TSC2) muestran cierta asociación con la capacidad intelectual global, pero no parecen ser necesarios ni suficientes para explicar la amplia variación en las capacidades intelectuales globales (de Vries, 2010; Jansen et al., 2008; de Vries y Prather, 2007). Recientemente, se propuso un modelo molecular de los resultados cognitivos y conductuales en la esclerosis tuberosa (TSC), que podría explicar con mayor precisión la variación en las manifestaciones neurocognitivas de la afección (de Vries y Howe, 2007). El modelo molecular está respaldado por evidencia de déficits de aprendizaje y comportamiento en modelos animales de TSC en ausencia de lesiones cerebrales estructurales o convulsiones (de Vries y Howe 2007; Ehninger et al. 2008; Goorden et al. 2007; Waltereit et al. 2006, 2011; Ehninger y Silva 2011).

Cada vez hay más pruebas de que incluso las personas con CET con un desarrollo intelectual normal presentan deficiencias específicas en varios dominios cognitivos. El deterioro, según la definición neuropsicológica, se refiere a un rendimiento de dos o más desviaciones estándar (DE).

Por debajo del rendimiento medio. Estudios que han evaluado adultos con TSC de inteligencia normal han identificado un rendimiento significativamente peor en tareas diseñadas para estimular los procesos de control ejecutivo y las capacidades de memoria (Harrison et al., 1999; Ridler et al., 2007). Se ha descubierto que los niños con TSC presentan deficiencias en el funcionamiento ejecutivo, las habilidades visoespaciales y el lenguaje (para revisiones, véase de Vries, 2010). De estas áreas de deterioro cognitivo específico, los déficits ejecutivos fueron los observados con mayor frecuencia, afectando aproximadamente a dos tercios de los participantes (Prather et al., 2006). En un estudio que evaluó específicamente las habilidades atencionales utilizando la TEA-Ch (Manly et al., 1999; Manly et al., 2001), de Vries y sus colegas observaron que los niños con TSC en el fenotipo de distribución normal tenían dificultades significativas en comparación con los hermanos no afectados en pruebas de atención selectiva, atención sostenida y doble tarea (de Vries et al., 2009). En particular, 17 de los 20 niños con CET presentaron un rendimiento clínicamente deficiente en una o ambas pruebas de tarea dual unimodal e intermodal (12 de los 15 niños con un CI superior a 70 presentaron deficiencia en al menos una de estas tareas). A pesar de la alta prevalencia de déficit de atención en niños, ningún estudio ha analizado específicamente las capacidades atencionales en adultos con CET.

Considerando la alta frecuencia de problemas de atención y control ejecutivo observados en niños con CET, podría predecirse que la CET está asociada con dificultades en el comportamiento en la vida diaria. Varios estudios epidemiológicos de CET en niños han notado la alta incidencia del trastorno por déficit de atención e hiperactividad, con una tasa estimada para niños sin deterioro intelectual global en el rango del 30-55% (Gillberg et al. 1993; de Vries et al. 2007). Desafortunadamente, no se han llevado a cabo estudios sistemáticos de comportamientos de tipo déficit de atención en adultos con CET. A nivel clínico, muchos adultos normalmente inteligentes con CET reportan poca concentración, impulsividad, poca organización y sentirse fácilmente abrumados cuando tienen que realizar múltiples tareas (datos no publicados de de Vries). Estas dificultades pueden causar problemas en el funcionamiento diario, incluso cuando no cumplen el umbral para un diagnóstico formal de TDAH.

El presente estudio investigó las habilidades neuropsicológicas de atención en una muestra de adultos con CET con índices de inteligencia dentro del rango normal. La pregunta principal de investigación fue si los adultos con CET presentan dificultades para realizar pruebas neuropsicológicas de atención. En segundo lugar, este estudio buscó determinar si las deficiencias atencionales encontradas se asociaban con conductas atencionales deficientes en la vida diaria. Planteamos la hipótesis de que los adultos con CET presentarían deficiencias en las habilidades atencionales, en particular en la realización de tareas duales, ya que esta era el área de deficiencia más común en niños y adolescentes con CET (de Vries et al., 2009).

Método

Participantes

Este estudio formó parte de un proyecto más amplio que investiga los sustratos cerebrales de los déficits neuropsicológicos en la esclerosis tuberosa (TSC). Este proyecto se llevó a cabo con la aprobación ética del Comité de Ética de Investigación Médica de Thames Valley (03/12/047), el Comité de Ética de Investigación Local de Cambridge (04/035M) y la aprobación de I+D del Cambridgeshire and Peterborough NHS Foundation Trust. Los participantes de este estudio fueron reclutados a través de la Asociación de Esclerosis Tuberosa (TSA) del Reino Unido. Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito. A los participantes se les reembolsaron los gastos de asistencia y se les dio una pequeña gratificación por participar.

Veinticinco adultos con diagnóstico clínico confirmado de CET (Roach et al., 1998) aceptaron participar. Tres participantes tenían un CI de rendimiento (CI) inferior a 80 y fueron excluidos. Una participante fue excluida de este estudio por no estar dispuesta a completar las evaluaciones neuropsicológicas. De los 21 adultos restantes con CET, siete nunca habían tenido una convulsión, tres tuvieron convulsiones en la infancia y no han vuelto a tenerlas desde entonces, y 11 participantes seguían teniendo epilepsia, pero estaban controladas con medicación. De estos 11 participantes, siete recibían monoterapia (cuatro con carbamazepina, uno con valproato sódico, uno con topiramato y uno con fenitoína) y cuatro tomaban dos fármacos antiepilépticos (uno con fenitoína y carbamazepina, uno con fenitoína y topiramato, uno con valproato sódico y carbamazepina, y uno con carbamazepina y gabapentina).

El grupo de participantes sin TSC consistió en adultos emparejados por género, edad y CI. Dada la frecuencia de discrepancias entre los índices PIQ y CI verbal (CIV) en personas con TSC (de Vries, 2010), y dado que las evaluaciones neuropsicológicas de la atención utilizadas presentaban demandas verbales relativamente bajas, los participantes de control se emparejaron con adultos con TSC en PIQ en lugar de CI de escala completa (CIF). De los 25 controles sin TSC reclutados originalmente, dos tenían un PIQ inferior a 80, uno no pudo realizarse una resonancia magnética (crucial para el proyecto en general) y cuatro resonancias magnéticas presentaron fallos técnicos, por lo que estos siete fueron excluidos.

Medidas

Evaluación intelectual general

Se administró la Escala Abreviada de Inteligencia de Wechsler (WASI), una medida validada y ampliamente utilizada del funcionamiento intelectual global (Wechsler, 1999). Las principales puntuaciones resumidas de esta medida son los índices FSIQ, PIQ y VIQ.

Evaluación neuropsicológica

El presente estudio se diseñó como parte de un estudio más amplio sobre los sustratos neuroanatómicos de los déficits neuropsicológicos en niños y adultos con CET. Para este estudio más amplio se consideraron las pruebas TEA (Robertson et al., 1994) y TEA-Ch. Al igual que la TEA-Ch, la TEA incluye una prueba de doble tarea intermodal (tarea dual de búsqueda telefónica), pero se ha reportado que esta tiene menor confiabilidad que otras tareas de TEA. Por esta razón, se eligió la TEA-Ch para permitir comparaciones directas entre participantes de todas las edades. Al utilizar la misma medida en todos los grupos de edad, fue posible observar las habilidades atencionales en personas con CET desde una perspectiva de desarrollo, aunque a expensas de datos normativos comparativos apropiados para la edad. La TEA-Ch es una batería clínica estandarizada de lápiz y papel que comprende nueve tareas para evaluar diversos componentes de la atención, y existen datos normativos disponibles para niños entre

Edades de 6 y 16 años. Los autores del TEA-Ch utilizaron un modelo de ecuaciones estructurales para dividir las tareas atencionales en tres dominios principales: atención selectiva, atención sostenida y control/cambio atencional.

En este estudio se utilizaron cuatro subpruebas del TEA-Ch para evaluar la atención selectiva, la atención sostenida y la realización de dos tareas.

Búsqueda en el cielo (atención selectiva). En esta breve subprueba cronometrada, los participantes debían encontrar el mayor número posible de pares de naves espaciales idénticas (objetivos) entre pares de naves espaciales no idénticas (distractores) dibujados en una página, rodeando con un círculo los pares que parecían iguales. En la segunda parte de la prueba no se incluyeron distractores, lo que permite restar la puntuación de control motor a la puntuación de la tarea principal.

¡Puntuación! (Atención sostenida). Se pidió a los participantes que contaran la cantidad de sonidos de puntuación que se escuchaban en una cinta de audio, como si llevaran la cuenta en un videojuego. Había intervalos largos y variables entre los sonidos de puntuación y la ausencia de otros sonidos, lo que dificultaba la atención del participante.

Después de cada juego, el participante debía informar cuántos sonidos había contado.

Tarea dual de búsqueda del cielo (doble tarea). Tras completar individualmente las tareas de búsqueda del cielo y puntuación, se pidió a los participantes que las completaran juntos en la tarea dual de búsqueda del cielo. Mientras rodeaban pares idénticos de naves espaciales con círculos, debían contar el número de puntuaciones que se escuchaban en una cinta. De nuevo, los sonidos de puntuación se dividían en juegos, donde el participante debía informar el número de puntuaciones que escuchaba al finalizar cada juego.

Por lo tanto, se trataba de una tarea dual intermodal. La tarea dual

La puntuación de decremento se calculó restando el tiempo por objetivo (búsqueda en el cielo) del tiempo por objetivo ponderado en la tarea dual de búsqueda en el cielo. El tiempo por objetivo ponderado fue

Se calcula dividiendo el tiempo por objetivo por la proporción de contar los juegos informados correctamente, por lo que las puntuaciones son más bajas indicó un mejor rendimiento. Donde la tarea dual resultante La puntuación de disminución fue positiva e indicó un peor desempeño en la condición de tarea dual en comparación con la tarea única. condiciones, mientras que los valores negativos indicaron superioridad rendimiento en la condición de tarea dual.

Puntuación de tarea dual (doble tarea) Esta subprueba combinó la ¡puntúa! tarea con la realización de una nueva tarea auditiva: en el Al mismo tiempo que contaban los sonidos de puntuación, los participantes tuvieron que escuchar un 'boletín de noticias' que contiene una sola presentación del nombre de un animal. Se aconsejó a los participantes que Concéntrase en contar las puntuaciones. Después de cada juego, el Se le pidió al participante que dijera cuántos sonidos de puntuación tenía se ha jugado, así como qué animal se mencionó durante el boletín de noticias. Esta subprueba fue una medida de la capacidad del participante para asignar la atención estratégicamente sobre tiempo y fue una tarea dual unimodal con relativamente baja carga de memoria de trabajo.

Escalas de evaluación del comportamiento

Con el fin de recopilar información sistemática sobre el comportamiento relacionado con la atención, se utilizan las Escalas de Déficit de Atención para Adultos (ADSA) se administró (Triolo y Murphy 1996). Esto La medida de autoinforme consta de 54 elementos que abordan síntomas del TDAH en adultos, divididos en nueve subescalas. Las preguntas se relacionan con actividades y experiencias cotidianas, como "saco conclusiones antes de conocer todos los hechos" y "Las tareas que requieren persistencia me frustran". Los elementos son Se calificó en una escala Likert de 5 puntos. Esta medida ha sido Se ha demostrado que son sensibles a las dificultades relacionadas con la atención en comportamiento, pero se ha cuestionado su especificidad para el TDAH (McCann y Roy-Byrne 2004).

Análisis de datos

Todos los datos fueron analizados utilizando SPSS para la versión de Windows. 16. Los datos brutos para cada subescala de TEA-Ch administrada se registraron de acuerdo con el manual. Como norma Los datos del TEA-Ch no cubrieron los rangos de edad de los Participantes en el estudio actual, se utilizaron puntuaciones brutas para Los datos neuropsicológicos no se distribuyeron normalmente y, por lo tanto, se analizaron utilizando métodos no paramétricos. Estadísticas. Los datos de ADSA se distribuyeron normalmente y se encontró que las variables tenían homogeneidad de varianza. Estos Los datos se analizaron utilizando MANOVA con individuos ANOVAs realizadas para comparar grupos de individuos puntuaciones de subescala. Para determinar el nivel de asociación entre la capacidad de dividir la atención entre dos tareas simultáneas y los comportamientos relacionados con la atención en la vida diaria,

La correlación entre la disminución de la doble tarea de búsqueda del cielo índice del TEA-Ch y las puntuaciones del dominio del Se investigó la ADSA utilizando la rho de Spearman.

Resultados

Características de los participantes

La muestra final estuvo compuesta por 21 adultos con CET y 18 Controles sin TSC. La muestra de TSC incluyó 7 hombres y 14 Mujeres con una edad promedio de 36 años. Las mujeres sin TSC Los controles incluyeron 7 hombres y 11 mujeres con un promedio edad de 41 años. No hubo diferencias entre los grupos en términos de edad ($t(35) = -1,407$; $P = 0,168$) o género ($U = 189$; $P = 1,0$). La Tabla 1 muestra la edad y las puntuaciones WASI para Participantes. Dado que emparejamos a los participantes según su inteligencia no verbal, no se observó ninguna diferencia significativa. en el CI de rendimiento ($t(37) = -1,578$; $P = 0,123$). Verbal La puntuación de CI en el WASI difirió entre los grupos ($t(37) = -2,667$; $P = 0,011$) al igual que el CI de escala completa ($t(37) = -2,503$; $P = 0,017$). Ningún participante obtuvo una puntuación en el CI límite o rango deteriorado. Las diferencias medias de CI verbal y de escala completa entre los grupos (de 10 puntos) no serían considerado significativo en un contexto clínico. Ningún participante (TSC o no TSC) había recibido un diagnóstico de autismo o trastorno del espectro autista.

Rendimiento en tareas de atención neuropsicológica

Se resumen los resultados de las tareas de atención de TEA-Ch En la Tabla 2 no se observaron diferencias de grupo para el cielo. ¡Busca y puntúa! Tareas completadas por separado con el excepción de la tarea de control motor (tiempo motor por objetivo) tarea de búsqueda desde el cielo ($U = 112$; $P = 0,045$), donde El grupo TSC mostró un rendimiento más lento. Estadísticamente Se observaron diferencias significativas entre los grupos en la puntuación de disminución de la tarea dual de búsqueda del cielo ($U = 104,5$; $P = 0,027$), con el grupo TSC mostrando una mayor capacidad para realizar tareas duales. decrementos. Un diagrama de caja que muestra el rango de puntuaciones para Ambos grupos se muestran en la figura 1. En términos de rendimiento ¡En la búsqueda y puntuación del cielo! Tareas completadas simultáneamente dentro de la condición de tarea dual, un grupo significativo

Tabla 1 Edad y puntuaciones de CI WASI para los grupos TSC y no TSC

	Grupo TSC (n = 21)		Grupo de control (n = 18)	
	Media (DE)	Rango	Media (DE)	Rango
Edad	36.31 (12.84)	22–56	41.17 (8.54)	17–55
Coefficiente de reparto inverso (PIQ) 108.67 (12.82)		89–129	114,61 (10,3)	102–137
Coefficiente de visión 101,48 (12,44)		83–123	111,39 (10,46)	92–136
Coefficiente de seguridad financiera (FSIQ) 105,67 (11,79)		86–128	114,72 (10,61)	97–136

Tabla 2 Rendimiento de los participantes adultos con TSC y de los participantes de control sin TSC en la TEA-Ch

Tarea	Variable	Grupo TSC (n = 21)		Grupo de control (n = 18)		Valor p
		Media (DE)	Rango	Media (DE)	Rango	
Búsqueda en el cielo (SS)	Tiempo por objetivo (s)	4,14 (1,27)	2.3–6.4	3,57 (0,85)	2.3–5.5	0.173
	Tiempo de motor por objetivo (s)	1,48 (2,03)	0,6–10	0,85 (0,25)	0,5–1,4	0,045a
	Puntuación de atención de Sky Search (s)	2,88 (2,05)	-3,7–5,3	2,71 (0,75)	1,6–4,2	0.631
¡Puntaje!	Proporción de ensayos de puntuación correctos (%)	95,24 (12,1)	60–100	99,44 (2,36)	90–100	0.198
Doble tarea de las SS	Proporción de ensayos de puntuación correctos (%)	77,57 (26,17)	25–100	94,06 (16,9)	33–100	0.006b
	Tiempo por objetivo (s)	5,42 (2,21)	2.2–9.2	4,65 (2,33)	2.3–11.7	0,208
	Tiempo ponderado por objetivo	8,35 (5,65)	3.3–24.8	5,48 (4,06)	2.3–18.2	0,033a
	Disminución de doble tarea	4,21 (5,48)	-3–19.9	1,91 (4,25)	-2,3–15,3	0,027a
¡Puntuación! Doble tarea	Proporción de ensayos de puntuación correctos (%)	80 (28,28)	10–100	91,67 (15,43)	50–100	0.161
	Proporción de ensayos con animales correctos (%)	94,76 (15,69)	30–100	100 (0)	100	0.054
	Proporción de juegos totales correctos (%)	87.38 (20,41)	20–100	95.83 (7,72)	75–100	0.143

^a $P \leq 0,05$, ^b $P \leq 0,01$

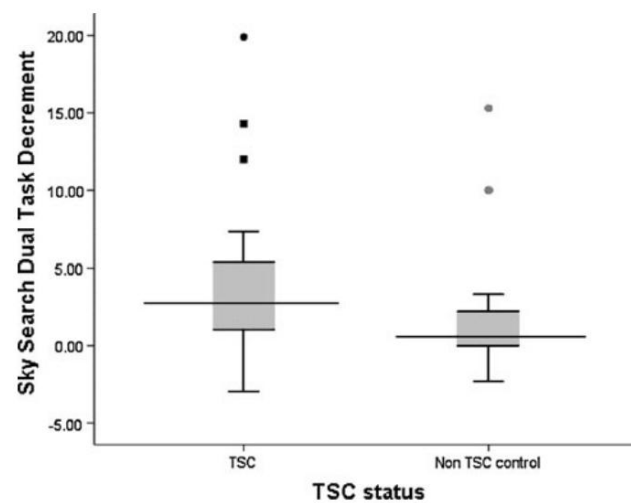


Fig. 1 Diagrama de caja que muestra las puntuaciones de disminución de la tarea dual de búsqueda del cielo para los grupos TSC (n = 21) y no TSC (n = 18)

La diferencia solo estuvo presente en la proporción de juegos de conteo de puntos correctos ($U = 102,5$; $P = 0,006$).

No hubo diferencias significativas en las puntuaciones de disminución de la tarea dual de búsqueda del cielo entre los individuos con TSC que habían convulsiones (actualmente o en el pasado) en comparación con aquellos que Nunca había tenido convulsiones ($U = 28,0$; $P = 0,248$). No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en la puntuación dual. prueba de tarea ($U = 142,0$; $P = 0,143$).

Conductas relacionadas con la atención en la vida diaria

Los resultados de las puntuaciones del dominio ADSA se resumen en Tabla 3. El MANOVA inicial sugirió que los grupos difirieron significativamente en términos de puntuaciones en uno o más de las subescalas ADSA (K de Wilk = $0,335$; $F(10, 25) = 4,972$, $P = 0,001$, $\eta^2 = 0,665$) lo que indica un tamaño del efecto grande.

Tras un análisis más detallado, se encontraron diferencias estadísticamente significativas. demostrado en la puntuación total ($F(1, 34) = 8.839$,

Tabla 3 Puntuaciones T de la subescala de la Escala de Déficit de Atención para Adultos (ADSA) para los grupos TSC y no TSC

Subescala	Grupo TSC (n = 18)		Grupo de control (n = 18)		Análisis de varianza	Valor p	η^2 e
	Media (DE)	Rango	Media (DE)	Rango			
Total	53,61 (11,31)	35–75	43,11 (9,83)	30–62	$F(1, 34) = 8,84$	0,005c	0.206
Atención–enfoco/concentración	54,44 (11,0)	40–77	42,5 (8,9)	30–60	$F(1, 34) = 12,81$	0,001d	0.274
interpersonal	47,44 (10,56)	30–70	47,44 (11,74)	30–70	$F(1, 34) = .00$	1.00	0.000
Actividad desorganizada del comportamiento	51,67 (9,49)	32–71	43,33 (10,56)	30–71	$F(1, 34) = 6,2$	0,018a	0.154
Coordinación	54,72 (14,29)	39–90	50,44 (10,15)	39–65	$F(1, 34) = 1.07$	0.308	0.031
Tema académico	58,33 (14,43)	30–84	46,22 (7,81)	38–66	$F(1, 34) = 9,8$	0,004c	0.224
Emotivo	56,83 (14,14)	30–78	43,22 (9,53)	30–61	$F(1, 34) = 11,46$	0,002c	0.252
Consistencia/largo plazo	51,22 (12,5)	34–79	46,61 (11,04)	30–67	$F(1, 34) = 1,38$	0.249	0.039
Infancia	52,94 (16,43)	30–86	50,61 (12,35)	30–72	$F(1, 34) = .23$	0.633	0.007
Negativo-social	48,11 (10,74)	32–86	47,5 (9,74)	30–62	$F(1, 34) = .03$	0.859	0.001

^a $P \leq 0,05$, ^b $P \leq 0,01$, ^c $P \leq 0,005$, ^d $P \leq 0,001$, ^e Eta Cuadrado Parcial, medida del tamaño del efecto. Los tamaños del efecto superiores a 0,14 se consideran grandes.

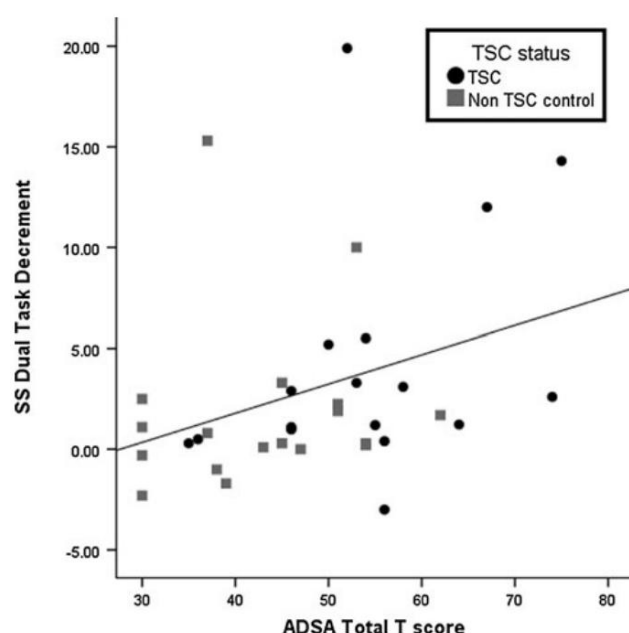


Fig. 2 Diagrama de dispersión que muestra la correlación entre la disminución de la tarea dual de búsqueda en el cielo y la puntuación T total de ADSA para el grupo con TSC y sin TSC combinados ($q = 0,373$, $P = 0,027$, $n = 35$)

$P = 0,005$; $g2 = 0,206$) y en cuatro dominios: atención/concentración ($F(1, 34) = 12,814$, $P = 0,001$; $g2 = 0,274$), comportamiento/desorganización ($F(1, 34) = 6,203$, $P = 0,018$; $g2 = 0,154$), académico ($F(1, 34) = 9,798$, $P = 0,004$; $g2 = 0,224$) y emotivo ($F(1, 34) = 11,463$, $P = 0,002$; $g2 = 0,252$) con todos los tamaños del efecto en el rango grande (Cohen 1988). Los pacientes con antecedentes de convulsiones y los que no las tenían no presentaron diferencias en términos de puntuaciones totales de ADSA ($U = 19,0$; $P = 0,110$) ni en ninguna puntuación de subescala.

Se observaron correlaciones significativas entre la puntuación de disminución de la tarea dual de búsqueda en el cielo y la puntuación T total de ADSA ($q = 0,373$, $P = 0,027$; ver Figura 2) además de cuatro puntuaciones de subescala: atención-foco/concentración ($q = 0,365$, $P = 0,031$), comportamiento-actividad desorganizada ($q = 0,401$, $P = 0,017$), tema académico ($q = 0,424$, $P = 0,011$) y emotivo ($q = 0,475$, $P = 0,004$).

Discusión

Este estudio investigó las habilidades de atención neuropsicológica en adultos con CET de inteligencia normal. Tras informes sobre déficits en la realización de dos tareas simultáneamente en niños con CET (de Vries et al., 2009), nos interesó especialmente la capacidad de los adultos con CET para realizar dos tareas simultáneamente.

Los participantes con y sin TSC completaron cuatro subpruebas del TEA-Ch, incluyendo una tarea dual intermodal, que implica la ejecución simultánea de una tarea de búsqueda visual y una tarea de atención auditiva sostenida. Nuestros resultados indicaron que los adultos con TSC, con inteligencia normal, tienen

Dificultad neuropsicológica significativa para la atención al asignarla entre modalidades, en comparación con los participantes de control. No se observaron diferencias significativas entre los grupos en las tareas de atención sostenida o selectiva realizadas en solitario.

Se observaron correlaciones significativas entre el desempeño en la subprueba de tarea dual intermodal del TEA-Ch

y la medida de autoinforme ADSA sobre dificultades de conducta relacionadas con la atención en adultos, lo que sugiere que estos déficits atencionales afectan la vida diaria. No se encontraron diferencias en la doble tarea intermodal ni en la puntuación total de ADSA entre las personas con CET con antecedentes de convulsiones y las que no.

Los resultados del presente estudio corroboran y amplían hallazgos previos sobre la reducción de las capacidades atencionales en personas con TSC. De forma similar al rendimiento de los niños con TSC en la TEA-Ch (de Vries et al., 2009), los adultos con TSC presentan particular dificultad para dividir los recursos atencionales entre dos tareas: una en la modalidad visual (una tarea de búsqueda visual con distractores) y una tarea de atención auditiva sostenida (contar sonidos objetivo con intervalos variables entre estímulos). Fueron capaces de realizar la tarea del componente de búsqueda visual, pero mostraron un rendimiento significativamente reducido en el componente de atención auditiva sostenida, a pesar de que dicho déficit no era evidente cuando la misma tarea se completaba en solitario. Por lo tanto, sugerimos que, con la demanda adicional requerida para asignar recursos atencionales, la atención auditiva sostenida se vio afectada de forma desproporcionada, con una relativa preservación de la atención selectiva visual.

A diferencia de los resultados del estudio de la atención en niños con TSC, la muestra actual de adultos no presentó deficiencias en otras pruebas de atención selectiva o sostenida, ni se encontró ninguna deficiencia en la subprueba de tarea dual unimodal. Cabe destacar que se encontró una diferencia significativa entre grupos en el componente de control motor (tiempo motor por objetivo) de la tarea de búsqueda visual, lo que sugiere que los adultos con TSC son más lentos para proporcionar el tipo de respuesta motora necesaria para completar la tarea de búsqueda en el cielo. Esta diferencia entre grupos no fue lo suficientemente grande como para afectar el rendimiento general en la tarea de búsqueda visual, y es poco probable que explique suficientemente la disminución observada en la tarea dual, ya que el rendimiento en la tarea de búsqueda visual completada individualmente se tiene en cuenta al calcular la puntuación de disminución. La tarea dual de puntuación es una prueba de atención dividida unimodal con ambas tareas.

En la modalidad auditiva. Es probable que esta prueba requiera menos recursos cognitivos. Por lo tanto, la observación de que los adultos con TSC presentan un deterioro selectivo en una prueba de tarea dual intermodal podría estar relacionada con el nivel de exigencia requerido para completar la tarea. Se requieren más investigaciones que utilicen paradigmas adicionales de tarea dual unimodal e intermodal para aclarar esta predicción.

Estos hallazgos sugieren que los déficits en el desempeño de tareas duales son una característica consistente del sistema neuropsicológico.

Fenotipo de la TSC a lo largo de la vida. De Vries y Watson propusieron un «patrón condicional de desarrollo atencional», según el cual el rendimiento en la tarea dual intermodal depende de la integridad de las habilidades en las tareas que la componen (es decir, búsqueda visual y atención auditiva sostenida), así como de un componente ejecutivo adicional necesario para dividir la atención (de Vries y Watson, 2008). Los autores hallaron evidencia que respalda esta hipótesis en el 90 % de su muestra y concluyeron que el rendimiento intacto en la tarea dual de búsqueda en el cielo dependía del desarrollo suficiente de habilidades que se cree que maduran en una etapa temprana del desarrollo. Los hallazgos del presente estudio sugieren que los adultos con TSC han alcanzado habilidades funcionales, como la atención auditiva sostenida, pero presentan deficiencias en habilidades atencionales de nivel superior que, según se teoriza, maduran más adelante. Habilidades más complejas, como el rendimiento en la tarea dual, pueden permanecer deterioradas en muchas personas con TSC, incluso en la edad adulta y en el contexto de una capacidad intelectual normal. Se necesita investigación longitudinal para evaluar con más detalle la trayectoria de desarrollo de las habilidades atencionales en personas con TSC.

La observación de que la presencia o ausencia de epilepsia (incluidas las convulsiones actuales y la medicación antiepiléptica) no influyó en la disminución de la tarea dual ni en las puntuaciones ADOSA sugiere que los déficits de atención neuropsicológicos y los comportamientos de déficit de atención relacionados en la vida diaria en la TSC no están determinados por las convulsiones.

Cabe destacar varias limitaciones metodológicas.

La ventaja de usar la TEA-Ch fue que la subprueba dual intermodal presentó mayor confiabilidad en comparación con la tarea equivalente de la TEA, y también permitió una comparación directa con investigaciones previas sobre la atención en niños con CET. Una desventaja de la TEA-Ch fue la posibilidad de efectos techo. Curiosamente, los resultados mostraron efectos techo solo en una tarea (atención auditiva sostenida), y esto se observó únicamente en participantes sin CET. Por lo tanto, es posible que los resultados actuales subestimen el nivel de deterioro atencional en adultos con CET.

En resumen, los adultos con CET con capacidades intelectuales globales normales presentan dificultades específicas con las habilidades atencionales al realizar una tarea dual intermodal. El desempeño en la tarea dual se correlacionó con dificultades autoreportadas con las conductas atencionales en la vida diaria. Sugerimos que los déficits en la tarea dual podrían ser una característica común y consistente del fenotipo neuropsicológico de la CET.

Agradecimientos Los autores agradecen a la Dra. Alia Ul-Hassan por sus comentarios sobre un borrador anterior del artículo.

Conflicto de intereses Ninguno

Financiación: El estudio fue financiado por el Premio a la Ciencia Innovadora de la Alianza para la Esclerosis Tuberosa otorgado a PdV. También se contó con el apoyo del Cambridgeshire and Peterborough NHS Foundation Trust y del NHS Flexibility and Sustainability Funding.

Referencias

- Cohen J (1988) Análisis de potencia estadística para las ciencias del comportamiento, 2.ª ed. Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale Crino PB, Nathanson KL, Henske EP (2006) El complejo de esclerosis tuberosa. *N Engl J Med* 355:1345–1356
- Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S (2008) Esclerosis tuberosa. *Lancet* 372:657–668
- de Vries PJ (2010) Aspectos neurodesarrollistas, psiquiátricos y cognitivos del complejo de esclerosis tuberosa. En: Kwiatkowski DJ, Whittemore VH, Thiele EA (eds.) *Complejo de esclerosis tuberosa: genes, características clínicas y terapéutica*. Wiley-VCH, Weinheim, págs. 229–266. de Vries PJ, Howe CJ (2007) *Proteínas del complejo de esclerosis tuberosa: un GRIPP sobre cognición y neurodesarrollo*. *Trends Mol Med* 13:319–326.
- de Vries PJ, Hunt A, Bolton PF (2007) Psicopatologías de niños y adolescentes con complejo de esclerosis tuberosa (CET): una encuesta postal a familias del Reino Unido. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 16:16–24
- de Vries PJ, Prather PA (2007) El complejo de esclerosis tuberosa. *N Engl J Med* 356:92–94. De Vries PJ, Watson P (2008) Déficit de atención en el complejo de esclerosis tuberosa (CET): replanteando las vías hacia el estado final. *J Intellect Disabil Res* 52:848–857. De Vries PJ, Humphrey A, McCartney D, Prather P, Bolton P, Hunt A (2005). Guías clínicas de consenso para la evaluación de problemas cognitivos y conductuales en la esclerosis tuberosa. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 14:183–190. De Vries PJ, Gardiner J, Bolton PF (2009). Déficit de atención neuropsicológico en el complejo de esclerosis tuberosa (CET). *Am J Med Genet* 149A:387–395.
- Ehninger D, Silva AJ (2011) Aumento de los niveles de conductas relacionadas con la ansiedad en un modelo de ratón transgénico con Tsc2 dominante negativo de esclerosis tuberosa. *Behav Genet*. doi:10.1007/s10519-010-9398-1 (BEGE en línea anticipado)
- Ehninger D, Han S, Shilyansky C, Zhou Y, Li W, Kwiatkowski DJ, Ramesh, Silva AJ (2008) Reversión de los déficits de aprendizaje en un modelo murino de esclerosis tuberosa con Tsc2?/. *Nat Med* 14:843–848. Gillberg JC, Gillberg C, Ahlström G (1993) Conducta autista y déficits de atención en la esclerosis tuberosa: un estudio poblacional. *Dev Med Child Neurol* 36:50–56
- Goorden SM, van Woerden GM, van der Weerd L, Cheadle JP, Elgersma Y (2007) Déficits cognitivos en ratones Tsc1 ± en ausencia de lesiones cerebrales y convulsiones. *Ann Neurol* 62: 648–655
- Harrison JE, O'Callaghan FJ, Hancock E, Osborne JP, Bolton PF (1999) Déficits cognitivos en pacientes con inteligencia normal con esclerosis tuberosa. *Am J Med Genet* 88:642–646
- Jansen FE, Braams O, Vincken KL, Algra A, Anbeek P, Jennebens-Schinkel A, Halley D, Zonnenberg BA, van den Ouweland A, van Huffelen AC, van Nieuwenhuizen O, Nellist M (2008) Fenotipos neurológicos y cognitivos superpuestos en pacientes con mutaciones en TSC1 o TSC2. *Neurology* 70:908–915. Joinson C, O'Callaghan FJ, Osborne JP, Martyn C, Harris T, Bolton PF (2003). Discapacidad de aprendizaje y epilepsia en una muestra epidemiológica de individuos con complejo de esclerosis tuberosa. *Psychol Med* 33:335–344. Kwiatkowski DJ (2010). *Genética del complejo de esclerosis tuberosa*. En: Kwiatkowski DJ, Whittemore VH, Thiele EA (eds.). *Complejo de esclerosis tuberosa: genes, características clínicas y terapéutica*. Wiley-VCH, Weinheim, págs. 29–60
- Manly T, Robertson IH, Anderson V, Nimmo-Smith I (1999) *Manual de la Prueba de Atención Cotidiana para Niños (TEA-Ch)*. Thames Valley Test Company, Suffolk

Manly T, Anderson V, Nimmo-Smith I, Turner A, Watson P, Robertson IH (2001) La evaluación diferencial de la atención infantil: la prueba de atención cotidiana para niños (TEA-Ch), muestra normativa y rendimiento en TDAH. *J Child Psychol Psychiatry* 42:1065–1081. McCann BS, Roy-Byrne P (2004) Cribado y utilidad diagnóstica de las escalas de autoinforme del trastorno por déficit de atención e hiperactividad en adultos. *Compr Psychiatry* 45:175–183. Osborne JP, Fryer A, Webb D (1991) Epidemiología de la tuberculosis. *Ann NY Acad Sci* 615: 125-127

Povey S, Burley MW, Attwood J, Benham F, Hunt D, Jeremiah SJ, Franklin D, Gillett G, Malas S, Robson EB, Tippet P, Edqards JH, Kwiatkowski DJ, Super M, Mueller R, Fryer A, Clarke A, Webb D, Osborne J (1994) Dos loci para la esclerosis tuberosa: uno en 9q34 y otro en 16p13. *Ann Hum Genet* 58:107–127. Prather PA, de Vries PJ (2004) Aspectos conductuales y cognitivos del complejo de esclerosis tuberosa. *J Child Neurol* 19:666–674. Prather PA, Thiele EA, de Vries PJ (2006) Perfiles neuropsicológicos en el complejo de esclerosis tuberosa (CET): implicaciones para intervenciones neurobiológicas y clínicas. *J Intellect Disabil Res* 50:788.

Ridler K, Suckling J, Higgins NJ, de Vries PJ, Stephenson CME, Bolton PF (2007) Correlatos neuroanatómicos de los déficits de memoria en el complejo de esclerosis tuberosa. *Cereb Cortex* 17:261–271

Roach ES, Gomez M, Northrup H (1998) Conferencia de consenso sobre el complejo de esclerosis tuberosa: criterios de diagnóstico clínico revisados. *J Child Neurol* 13:624–628

Robertson IH, Ward T, Ridgeway V, Nimmo-Smith I (1994) La prueba de la atención cotidiana: manual. Thames Valley Test Company, Suffolk

Serfontein J, Nisbet RER, Howe CJ, de Vries PJ (en prensa) Conservación de elementos estructurales y funcionales del TSC1 y TSC2: una comparación bioinformática en modelos animales. Genética del comportamiento. [doi:10.1007/s10519-010-9440-3](https://doi.org/10.1007/s10519-010-9440-3)

Serfontein J, Nisbet RER, Howe CJ, de Vries PJ (2010) Evolución de la vía de señalización TSC1/TSC2-TOR. *Sci Signal* 3(128):ra49. Triolo SJ, Murphy KR (1996) Escalas de Déficit de Atención para Adultos (ADSA): manual de puntuación e interpretación. Brunner/Mazel Publishers, Nueva York. Waltereit R, Japs B, Schneider M, de Vries PJ, Bartsch D (2011). La epilepsia y la haploinsuficiencia de Tsc2 provocan conductas sociales deficientes similares al autismo en ratas. *Behav Genet.* [doi:10.1007/s10519-101-9399-0](https://doi.org/10.1007/s10519-101-9399-0) (BEGE en línea anticipado)

Waltereit R, Welzi H, Dichigans J, Lipp HP, Schmidt WJ, Weller M (2006) Memoria episódica mejorada y epilepsia kindling en un modelo de rata con esclerosis tuberosa. *J Neurochem* 96:407–413. Wechsler D (1999) Escala Abreviada de Inteligencia de Wechsler (WASI). Harcourt Assessment, San Antonio.