

Listas de contenidos disponibles en [ScienceDirect](#)

Neurología pediátrica

página de inicio de la revista: www.elsevier.com/locate/pnu

Artículo original

Validación piloto de la esclerosis tuberosa asociada

Lista de verificación de trastornos neuropsiquiátricos (TAND)

Loren Leclezio, Máster en Ciencias ^a, Anna Jansen MD Petrus ^b Vicky H. Whittemore, PhD ^{do},J. de Vries MBChB, MRCPsych, PhD ^a, *

División de Psiquiatría Infantil y Adolescente, Departamento de Psiquiatría y Salud Mental, Universidad de Ciudad del Cabo, Ciudad del Cabo, Sudáfrica

^b Unidad de Neurología Pediátrica, Departamento de Pediatría, UZ Brussel, Vrije Universiteit Brussel, Bruselas, Bélgica.

Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares, Institutos Nacionales de Salud, Bethesda, Maryland.

abstracto

ANTECEDENTES: El complejo de esclerosis tuberosa es un trastorno multisistémico que incluye diversos trastornos neuropsiquiátricos asociados a la esclerosis tuberosa (TAND). Las tasas de prevalencia de TAND a lo largo de la vida son muy altas; sin embargo, las encuestas sugieren que la mayoría de las personas con esclerosis tuberosa nunca reciben una evaluación o tratamiento adecuados para TAND. Para facilitar la investigación sistemática, se desarrolló una lista de verificación de TAND. En este caso, realizamos una validación piloto de la lista de verificación de TAND. **MÉTODO:** Se utilizaron métodos mixtos en dos etapas. En la etapa 1, recopilamos comentarios sobre la lista de verificación de "profesionales expertos" en esclerosis tuberosa y "padres y cuidadores expertos". El objetivo fue examinar la validez aparente y de contenido. La etapa 2 consistió en la administración de la lista de verificación TAND refinada a 20 padres de personas con esclerosis tuberosa simultáneamente con cuatro escalas de calificación validadas ampliamente utilizadas, para examinar la validez externa y obtener comentarios cualitativos sobre la administración presencial de la lista de verificación de TAND. **RESULTADOS:** Veinte profesionales y 62 padres y cuidadores de 28 países participaron en el piloto. La Lista de Verificación TAND demostró una buena validez aparente y de contenido, con puntuaciones medias y medianas generales elevadas. El análisis cualitativo destacó la preocupación sobre el probable uso de la Lista de Verificación TAND, lo que sugiere que los familiares y las personas con esclerosis tuberosa deberían impulsar su uso. Los resultados de la Etapa 2 mostraron una validez externa de moderada a muy buena en el dominio TAND y sus subdominios clave. La consistencia interna de los dominios y subdominios fue de aceptable a muy buena. El 93 % de los participantes (93 %) reportó cuatro o más dificultades conductuales relacionadas con TAND a lo largo de su vida. **CONCLUSIÓN:** La validación del piloto sugirió que la Lista de Verificación TAND podría ser una herramienta útil para el cribado en entornos clínicos.

Palabras clave: complejo de esclerosis tuberosa, TAND, autismo, salud mental, neuropsicología, cognición, académico, psicosocial
 Pediatr Neurol 2015; 52: 16-24

2015 Los autores. Publicado por Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Introducción

El complejo de esclerosis tuberosa (CET) es un trastorno genético con afectación multisistémica que puede afectar a la mayoría de los órganos.

Este es un artículo de acceso abierto bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>).

Conflicto de intereses: Los autores declararon no tener ningún conflicto de intereses en relación con este artículo. P.JdV ha recibido financiación de Novartis para ensayos clínicos iniciados por investigadores no relacionados con este artículo y ha recibido honorarios como miembro del consejo asesor de Novartis en otros proyectos. P.JdV también fue miembro del comité directivo de tres ensayos clínicos patrocinados por Novartis.

Historial del

artículo: Recibido el 22 de septiembre de 2014; Aceptado en su forma final el 7 de octubre de 2014

* Las comunicaciones deben dirigirse a: Prof. de Vries; División de Psiquiatría Infantil y Adolescente; Universidad de Ciudad del Cabo; 46 Sawkins Road, Rondebosch; Ciudad del Cabo 7700, Sudáfrica.

Dirección de correo electrónico: petrus.devries@uct.ac.za

0887-8994/\$ - véase la portada 2015. Los autores. Publicado por Elsevier Inc. Todos los derechos reservados. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.10.006>

Sistemas.^{1,2} Las manifestaciones físicas incluyen tumores benignos en el corazón, los riñones, los pulmones, la piel y el cerebro. La CET es causada por mutaciones en cualquiera de dos genes: el gen TSC1 (9q34)^{3,4} o el gen TSC2 (16p13.3).^{1,5} La CET tiene una incidencia al nacimiento estimada de alrededor de uno por cada 6000.^{1,6-11} El manejo y la coordinación adecuados de la atención médica especializada son cruciales a lo largo de la vida de las personas con CET para limitar la morbilidad y la mortalidad de esta enfermedad.¹

La neuropsiquiatría de la CET

La TSC también se asocia con una amplia gama de trastornos neuropsiquiátricos. 10-13 A nivel conductual, las dificultades incluyen un comportamiento inquieto e impulsivo, altas tasas de agresión,^{14-16,18} rabietas,¹⁵ y autolesiones.¹⁵⁻¹⁸

A nivel psiquiátrico, se observan comúnmente trastornos del desarrollo, incluyendo trastornos del espectro autista (TEA, 40-50%)¹⁹ y trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH, 30-50%).^{10,12,20} También se han documentado altas tasas de depresión y trastorno de ansiedad.^{15,20-23} A nivel intelectual, aproximadamente el 50% de las personas con TSC tienen capacidades intelectuales normales, y otras presentan diversos grados de discapacidad intelectual (DI).^{13,24,25} A nivel académico, muchos niños en edad escolar con TSC presentan dificultades académicas, por ejemplo, en matemáticas, lectura, escritura y ortografía.¹³ A nivel neuropsicológico, también se observa una variedad de déficits neuropsicológicos. Estos incluyen dificultades con las habilidades ejecutivas, atencionales, de memoria y lingüísticas.^{12,13,26-30} A nivel psicosocial, existe creciente evidencia del impacto del TSC en, por ejemplo, la autoestima, el estrés familiar y las relaciones parentales.³¹

Cada persona con CET exhibirá su propia combinación única de fortalezas y debilidades, y este perfil puede cambiar con el tiempo. En conjunto, la mayoría de las personas con CET presentarán algún problema neuropsiquiátrico a lo largo de su vida, con tasas de prevalencia a lo largo de la vida cercanas al 90 %.

Trastornos neuropsiquiátricos asociados a la TSC (TAND)

En 2010, una encuesta realizada a miembros de la Asociación de Esclerosis Tuberosa del Reino Unido indicó que solo el 18 % de las personas con CET habían recibido alguna vez una evaluación o tratamiento para trastornos neuropsiquiátricos (comunicación personal, Pjdv). Estos resultados sugirieron una brecha de tratamiento de alrededor del 70 %. En la Conferencia Internacional de Consenso sobre CET de 2012, el panel de Neuropsiquiatría expresó su preocupación por la enorme brecha de tratamiento y por la confusión terminológica en los diferentes niveles de investigación de los aspectos biopsicosociales de la CET. El panel decidió acuñar el término TAND, Trastornos Neuropsiquiátricos Asociados a TSC, como un término general para referirse a todos los niveles de investigación enumerados previamente y acordó generar una Lista de Verificación TAND como una posible herramienta de cribado.^{9,32} El panel no quería desarrollar una herramienta de "diagnóstico", sino más bien una "Lista de Verificación" de cribado para guiar a los equipos de atención médica en una indagación sistemática de las dificultades conductuales, psiquiátricas, intelectuales, académicas, neuropsicológicas y psicosociales actuales del individuo con TSC. Los detalles de la conceptualización de TAND y la Lista de Verificación TAND se presentan en de Vries et al.³² Las listas de verificación tienen como objetivo reducir los errores de omisión y, por lo general, son fáciles de administrar y comprender.³³ Aunque

existían numerosas herramientas estandarizadas para el cribado y el diagnóstico de una variedad de trastornos neuropsiquiátricos, muchas de estas herramientas no se han validado en todas las edades y niveles de desarrollo, la mayoría no están disponibles de forma rutinaria en las clínicas y, donde se utilizan, las herramientas suelen estar protegidas por derechos de autor con un cargo por uso.

La lista de verificación TAND

Por lo tanto, uno de los objetivos del Panel de Neuropsiquiatría fue desarrollar una Lista de Verificación TSC sencilla que estuviera disponible globalmente y de forma gratuita para todos los profesionales clínicos y familias. La Lista de Verificación TAND³² incluye un elemento sobre los hitos básicos del desarrollo (Pregunta 1) y otro sobre el nivel actual de funcionamiento

(Pregunta 2), un ítem conductual con 19 preguntas de Sí/NO sobre comportamientos preocupantes (Pregunta 3), un ítem psiquiátrico que enumera los diagnósticos de salud mental más frecuentes en la TSC (Pregunta 4), e ítems sobre discapacidad intelectual (Pregunta 5), habilidades académicas (Pregunta 6), habilidades neuropsicológicas (Pregunta 7) y funcionamiento psicosocial (Pregunta 8). La Lista de Verificación TAND también incluye una evaluación del impacto de TAND por parte de los padres, cuidadores o el propio paciente (Pregunta 9) y un ítem similar donde el profesional de la salud que completa la Lista de Verificación TAND con la persona proporciona una puntuación general del impacto de TAND (Pregunta 12). Los ítems 10 y 11 permiten priorizar o añadir preocupaciones adicionales.

Como parte del desarrollo de la Lista de Verificación TAND, fue fundamental considerar su validez aparente (considerada por profesionales y familias como la que capta los aspectos esenciales e importantes de la preocupación), validez de contenido (considerada por expertos como la que abarca la gama de preocupaciones neuropsiquiátricas relevantes para la CET) y transferibilidad (la capacidad de la herramienta para ser utilizada en diferentes entornos por diferentes personas). En este estudio, realizamos una validación piloto de la Lista de Verificación TAND con el objetivo de evaluar la validez aparente, de contenido y posterior, así como su consistencia interna y validez externa.

Métodos

El estudio piloto se realizó en dos etapas utilizando una metodología mixta. En la Etapa 1, se recogieron comentarios cuantitativos y cualitativos sobre el borrador de la Lista de Verificación TAND de dos grupos de expertos: un panel multidisciplinario de expertos internacionales en TSC (grupo de "profesionales expertos") y un panel internacional de representantes de usuarios y cuidadores (grupo de "padres y cuidadores expertos").

A los expertos se les proporcionó una copia electrónica o una versión impresa de la Lista de verificación TAND en inglés y un Formulario de comentarios de expertos en inglés. El Formulario de Retroalimentación de Expertos constó de cinco ítems cuantitativos y cualitativos abiertos para evaluar aspectos de exhaustividad, claridad, facilidad de uso, aplicabilidad y validez posterior. Los datos de la Etapa 1 se utilizaron para examinar la consistencia interna de la Lista de Verificación TAND.

En la Etapa 2, la Lista de Verificación TAND, modificada con base en la retroalimentación de la Etapa 1, se administró a padres y cuidadores de personas con TSC en Ciudad del Cabo, Sudáfrica. Después de completar la Lista de Verificación TAND con un psicólogo investigador (LL), se les pidió a los padres y cuidadores que completaran el Formulario de Retroalimentación de Expertos y luego se les pidió que completaran cuatro medidas de escala de calificación bien establecidas y ampliamente utilizadas: el Cuestionario de Fortalezas y Dificultades (SDQ),³⁴ un cuestionario de detección conductual ampliamente utilizado; el Cuestionario de Comunicación Social (SCQ),³⁵ una herramienta de detección secundaria para el trastorno del espectro autista; el Inventario de Calificación de la Conducta de las Funciones Ejecutivas (BRIEF), desarrollado para cuantificar las manifestaciones conductuales asociadas con la función ejecutiva en niños, adolescentes y adultos³⁶; y la Escala de Wessex,³⁷ una medida de la conducta adaptativa como medida proxy de la discapacidad intelectual (DI).

Participantes del estudio

Se reclutaron "Profesionales Expertos" en colaboración con la Alianza para la Esclerosis Tuberosa (TSC) para representar una amplia gama de áreas de especialización relevantes para la TSC. Se utilizó un muestreo por bola de nieve, en el que se pidió a los profesionales expertos en TSC que recomendaran a otros profesionales expertos en TSC para participar hasta obtener el número deseado de respuestas (n = 20). Los "padres y cuidadores expertos" se reclutaron mediante dos mecanismos. El primer grupo estuvo compuesto por padres, cuidadores y miembros de la Sociedad Australasiana de Esclerosis Tuberosa (Australasian Tuberous Sclerosis Society). El segundo grupo estuvo compuesto por representantes del Complejo Internacional de Esclerosis Tuberosa (Tuberous Sclerosis Complex International), una red global de organizaciones de padres, usuarios y cuidadores de TSC. Todos los representantes del Complejo Internacional de Esclerosis Tuberosa fueron invitados a participar. Los participantes del estudio de la Etapa 2 se reclutaron a través de la clínica de TSC del Hospital Infantil War Memorial de la Cruz Roja en Ciudad

Sudáfrica. Los participantes potenciales debían cumplir con ciertos criterios para el TSC38,39 y contar con un padre, madre o tutor que pudiera completar los cuestionarios de investigación y la entrevista en inglés. El equipo de investigación continuó reclutando participantes hasta identificar a 20. Todos los participantes de este estudio debían comprender inglés, y en las etapas 1 y 2 solo se utilizó una versión en inglés de la Lista de Verificación TAND.

Ética de la investigación

El estudio se realizó de conformidad con la Declaración de Helsinki. El protocolo fue revisado por pares en el Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Ciudad del Cabo y presentado para su aprobación ética ante el Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos de la Facultad de Ciencias de la Salud (Referencia Ética 200/2013). Todos los participantes recibieron información sobre el estudio y otorgaron su consentimiento informado por escrito. No participaron directamente en el estudio jóvenes (menores de 18 años) ni personas con discapacidad intelectual.

Análisis de datos

Para la Lista de Verificación TAND, cada ítem se calificó con respuestas simples de sí o no. Los ítems seleccionados se agruparon para formar dominios y subdominios para su análisis, junto con las puntuaciones totales y de subescala de las cuatro herramientas de evaluación externa. Para la validación piloto, se utilizaron el dominio Conductual (Pregunta 3, subdominios incluidos "hiperactividad" y "comunicación social"), el dominio de Capacidad Intelectual (Pregunta 5), el dominio Académico (Pregunta 6), el dominio Neuropsicológico (Pregunta 7, subdominio "habilidades ejecutivas"), el dominio Psicosocial (Pregunta 8) y las dos puntuaciones de Impacto (Preguntas 9 y 12).

Se utilizaron métodos de puntuación estándar para las herramientas SDQ, SCQ y BRIEF. Hasta la fecha, no se han publicado procedimientos de puntuación estandarizados para el cuestionario Wessex. Para este estudio, dos autores (LL y PJdV), sin conocer la información de la lista de verificación TAND, generaron puntuaciones de consenso sobre la capacidad intelectual basadas en la información proporcionada en el cuestionario Wessex.

Los datos se analizaron con IBM SPSS Statistics para Macintosh, versión 21.0 (IBM, Armonk, NY). El análisis cuantitativo de los datos se realizó mediante pruebas no paramétricas, dado el tamaño muestral relativamente pequeño. El análisis ítem por ítem se realizó mediante la prueba de Mann-Whitney, y la prueba de chi-cuadrado para las variables dicotómicas. Para la interpretación de los valores r de Spearman generados por las correlaciones, se utilizó la convención estándar (Tabla 1). La consistencia interna de la lista de verificación TAND se examinó mediante la aplicación del coeficiente α de Cronbach. La interpretación de los valores α de Cronbach generados por las correlaciones se detalla en la Tabla 2.

Los datos cualitativos se analizaron mediante análisis de contenido sumativo,42 que consistió en contar y comparar palabras clave y conceptos seguido de la interpretación de los constructos subyacentes.

Resultados

Resultados de la etapa 1: revisión por expertos de la lista de verificación TAND

Se enviaron veinte formularios de retroalimentación de expertos por profesionales expertos. El 65 % (13 de 20) completó los ítems cuantitativos, y el 85 % (17 de 20) proporcionó retroalimentación tanto cuantitativa como cualitativa. Todos los datos

TABLA 1.
Tabla de interpretación de los coeficientes de correlación de orden de rango de Spearman

Lancero r	Correlación
0,70	Relación muy fuerte
0,40-0,69	Relación fuerte
0,30-0,39	Relación moderada
0,20-0,29	Relación débil
0,01-0,19	Ninguna relación o relación insignificante

Este descriptor se aplica tanto a las relaciones positivas como a las negativas.
(Adaptado de Dancey y Reidy, 2004)40

TABLA 2.
Tabla de interpretación de los coeficientes de correlación de Cronbach α

Cronbach α	Consistencia interna
a 0,9 0,7	Excelente (prueba de alto riesgo)
a < 0,9 0,6 a < 0,7 0,5 a < 0,6	Bueno (prueba de bajo riesgo)
a < 0,5	Aceptable
	Pobre
	Inaceptable

(Basado en Kline, 1999)41

Se utilizaron para el análisis. Se devolvieron cuarenta y dos (42) formularios de retroalimentación de padres o cuidadores expertos. El 100 % completó las preguntas cuantitativas y el 81 % (34 de 42) respondió tanto a las preguntas cuantitativas como a las cualitativas.

Retroalimentación cuantitativa de la etapa 1

El Formulario de Retroalimentación de Expertos solicitó a los encuestados que calificaran cinco preguntas en una escala Likert de 0 a 5, siendo 5 la puntuación máxima, y permitió comentarios sobre cada pregunta. Dado el tamaño relativamente pequeño de la muestra, se presentan las medias, la mediana y las desviaciones típicas (Tabla 3).

Los comentarios de los participantes profesionales expertos mostraron que la puntuación media para los ítems 1 y 2 ("integridad" y "claridad") fue de 5 sobre un máximo de 5 y los ítems 3 a 5 ("facilidad de uso", "probabilidad de uso por parte del médico", "probabilidad de evaluación, tratamiento o derivación como siguiente paso") obtuvieron una puntuación de 4 sobre 5.

Los padres y cuidadores expertos obtuvieron una puntuación media de 5 en los ítems 1 a 3, en cuanto a exhaustividad, claridad y facilidad de uso. El ítem 4 («¿Qué probabilidad cree que hay de que los profesionales clínicos utilicen la Lista de verificación?») obtuvo una puntuación media de 3. El ítem 5 («¿Qué probabilidad hay de que la Lista de verificación anime a los profesionales clínicos a realizar una evaluación neuropsiquiátrica adicional o a derivar a los pacientes a especialistas pertinentes?») obtuvo una puntuación media de 4. La comparación estadística entre las puntuaciones de los profesionales expertos y las de los padres expertos no mostró diferencias significativas (Tabla 3).

Retroalimentación cualitativa de la etapa 1

1 Para el análisis cualitativo se utilizaron todos los comentarios realizados por los profesionales expertos y los padres expertos (n = 69).

El análisis sumativo reveló seis temas clave (Fig. 1). El primer tema se relacionaba con la administración, como dónde y quién debía administrar la Lista de Verificación TAND. El segundo tema que surgió se centró en la capacidad intelectual. Los encuestados consideraron importante establecer el nivel de capacidad intelectual del participante al inicio de la Lista de Verificación TAND, ya que puede influir en la administración de las preguntas restantes. Tanto profesionales expertos como padres y cuidadores expertos sugirieron incluir ejemplos que facilitaran la comprensión de términos técnicos o médicos específicos, como "habilidades visoespaciales".

Se recibieron un total de 22 comentarios sobre elementos faltantes, en los que los expertos sugirieron la inclusión de elementos adicionales. Nueve comentarios propusieron que la Lista de Verificación TAND también se utilizara para otros fines, como investigación o formación. El último tema que surgió, mayoritariamente del grupo de padres (13 comentarios), destacó la necesidad de que los padres impulsen el uso clínico de la Lista de Verificación TAND. Los comentarios de la Etapa 1 se utilizaron para revisar la Lista de Verificación TAND, y la Lista de Verificación TAND revisada se utilizó en la Etapa 2 del estudio.

TABLA 3.

Retroalimentación cuantitativa de expertos de la etapa 1 sobre la lista de verificación TAND

Artículo	Profesional experto, Media (DE), N ¼ 13	Profesional experto, Mediana	Padre y cuidador experto, Media (DE), N ¼ 42	Padre experto y Cuidador, mediana	Valor P * de Mann-Whitney U *	
Exhaustividad 4,62 (0,87)		5	4,60 (0,80)	5	260	0.741
Claridad 4.31 (0.85)		4	4,48 (0,78)	5	229	0.466
Facilidad de uso 4,31 (0,95)		5	4,56 (0,79)	5	214,5	0.332
Uso por parte de los médicos 3,77 (0,83)		4	3,43 (1,04)	3	178,5	0.232
Derivación posterior 4,15 (0,69)		4	4,11 (0,84)	4	236,5	0.925

Abreviaturas:

SD ¼ Desviación estándar

TAND ¼ Trastornos neuropsiquiátricos asociados al complejo de esclerosis tuberosa

Clave de puntuaciones: 1 ¼ "en absoluto";

 5 ¼ "muchísimo."

* Comparación estadística entre las puntuaciones de los profesionales expertos y las de los padres expertos.

Lista de verificación TAND de consistencia interna

El número total de elementos de comportamiento (pregunta 3) en la Lista de verificación TAND mostró una buena consistencia interna (a ¼ 0,884). Los ítems del subdominio de hiperactividad (Pregunta 3n-3q) también generó un alto Cronbach a (a ¼ 0,751), y El subdominio de la comunicación social (Pregunta 3h-3m) mostró un nivel aceptable de consistencia interna (a ¼ 0,682). Los cuatro componentes del ámbito académico (Pregunta 6) mostró una excelente consistencia interna (a ¼ 0,954). Tanto el dominio neuropsicológico general (pregunta 7) y elementos del subdominio de función ejecutiva (Pregunta 7b-7e) mostró una buena consistencia interna (en general) a ¼ 0,783, subdominio ejecutivo a ¼ 0,792). La consistencia interna del dominio psicosocial (pregunta 8) fue relativamente pobre (a ¼ 0,365).

Resultados de la etapa 2: administración presencial de la lista de verificación TAND y validación externa

Un total de 20 padres, cuidadores o personas con esclerosis múltiple de la tiroides (TSC) fueron reclutados para la Etapa 2. La edad media de nuestra población de TSC de 20 pacientes fue de 14,25 años (rango 3-42 años). El La proporción de género era de 12:8 entre hombres y mujeres.

Retroalimentación cuantitativa de la etapa 2

Las puntuaciones medianas asignadas en las cinco preguntas fueron 5 para los ítems 1, 2 y 5 y 4 para los ítems 3 y 4. Puntuaciones En los ítems 1 y 3 la puntuación osciló entre 3 y 5, el ítem 2 se puntuó ya sea 4 o 5, y los elementos 4 y 5 tenían un rango ligeramente más amplio entre 2 y 5 (Tabla 4). Para determinar si viven La administración puede haber dado lugar a diferentes percepciones de la Lista de verificación TAND, resultados de los padres en la Etapa 2 fue en comparación con los padres y cuidadores en la Etapa 1. No hay datos estadísticos Se identificaron diferencias en cuatro de los cinco elementos entre las puntuaciones de la administración en vivo de la Etapa 2 y la Etapa 1 padres y cuidadores expertos excepto el punto 2 (claridad) que La puntuación fue significativamente más alta en el grupo de administración en vivo de la Etapa 2 (Mann-Whitney U ¼ 249, P ¼ 0,003; Tabla 5).

Retroalimentación cualitativa de la etapa 2

Se recibieron nueve comentarios cualitativos de los padres. Durante la Etapa 2. Estos incluyeron comentarios documentados contemporáneamente durante la administración. Comentarios Incluía posibles elementos faltantes, pero estaban principalmente alrededor Preocupaciones futuras y cuestiones psicoeducativas sobre TSC. Las familias informaron que el proceso de participación fue muy Positivo y validador.

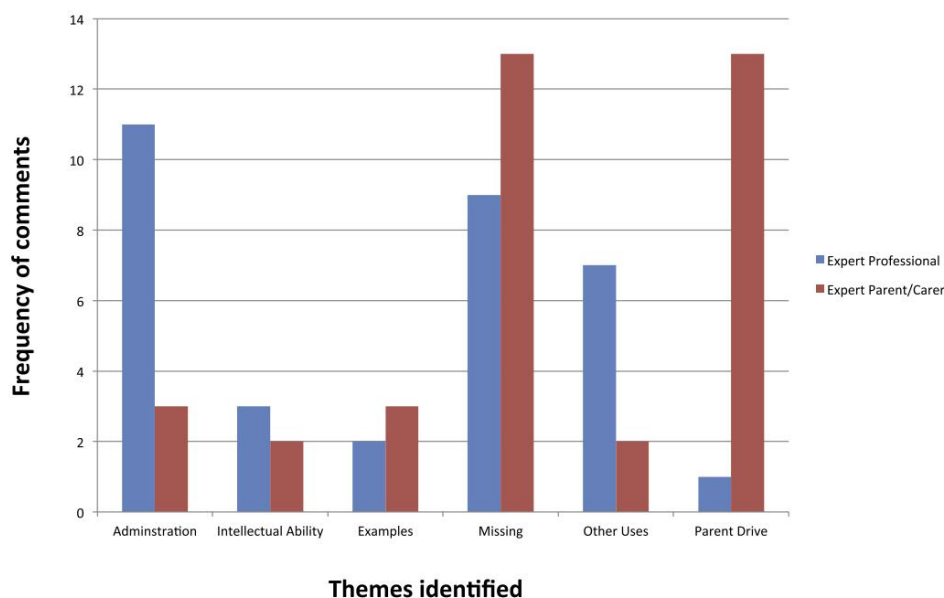


FIGURA 1.

Distribución de frecuencias de las respuestas cualitativas de los grupos de expertos en seis temas. (La versión en color de esta figura está disponible en la edición en línea).

TABLA 4.
Retroalimentación cuantitativa de la etapa 2 sobre la lista de verificación TAND después de la reunión cara a cara
Administración con participantes de la etapa 2

Artículo	Mediana, N ¼ 20	Media (DE)
Exhaustividad	5	4.8 (0.52)
Claridad	5	4,95 (0,22)
Facilidad de uso	4	4,45 (0,69)
Uso clínico	4	3,65 (0,14)
Derivación posterior	5	4.4 (0.88)

Abreviaturas:

----- ¼ Desviación estándar

Corte ¼ Complejo de esclerosis tuberosa asociado a neuropsiquiátricos trastornos

Clave de las puntuaciones: 1 ¼ "para nada"
5 ¼ "muchísimo."

Validación externa

La validación externa tuvo como objetivo comparar dominios y Subdominios de la Lista de Verificación TAND con herramientas externas relevantes y validadas. La Figura 2 ilustra la correlación. entre el dominio conductual total de la lista de verificación TAND

Puntuación (Pregunta 3a-3s) y la puntuación total de dificultades en la SDQ.

Los resultados revelan una fuerte correlación positiva (r ¼ 0,81, P < 0,001). Para examinar las conductas relacionadas con la hiperactividad, el Elementos del subdominio de hiperactividad de la lista de verificación TAND (Pregunta 3n-3q) se graficaron contra la hiperactividad o falta de atención elementos de dominio del SDQ. Los resultados demostraron una fuerte correlación (r ¼ 0,77, P < 0,001). La lista de verificación TAND social Los elementos o puntuaciones del subdominio de comunicación (pregunta 3h-3m) y las puntuaciones totales en el SCQ muestran una fuerte correlación lineal. Correlación (r = 0,70, p = 0,002). El dominio prosocial del SDQ es una medida de comportamientos positivos o prosociales, que se prevé que se correlacionan inversamente con las dificultades de comunicación social. Los resultados confirmaron una fuerte correlación negativa (r ¼ 0,65, P ¼ 0,002) entre el dominio prosocial del SDQ y La puntuación del subdominio de comunicación social de TAND. En Pregunta 5, se preguntó a los padres sobre la discapacidad intelectual. en su hijo o familiar. Juicio de los padres de la Se comparó la presencia o ausencia de DI con el investigador Juicio basado en las puntuaciones del cuestionario de Wessex. La tabulación cruzada de los hallazgos se ilustra en la Figura 3 (prueba exacta de Fisher, P < 0,001). La tabla de contingencia de dos por dos mostró una asociación significativa entre las dos clasificaciones (Prueba exacta de Fisher, P < 0,001).

Puntuación del dominio neuropsicológico (preguntas 7a-7f) se graficó en función de las puntuaciones de los dominios del BRIEF. Resultados reveló una fuerte correlación positiva entre el Puntuación ejecutiva global (r ¼ 0,79, P < 0,001) y el BRIEF Puntuación del índice de calificación del comportamiento (BRI) (r ¼ 0,74, P ¼ 0,001) y

TABLA 5.
Comparación de la administración en papel y lápiz frente a la administración en vivo de la lista de verificación TAND para
Padres y cuidadores expertos

Artículo	Etapas 1 vs 2 Universidad Mann-Whitney	Valor P
Exhaustividad	364	0.259
Claridad	249	0.003
Facilidad de uso	341,5	0.362
Uso clínico	311,5	0.482
Derivación posterior	292,5	0.162

Abreviatura:
TAND ¼ Trastornos neuropsiquiátricos asociados a la esclerosis tuberosa

correlación moderada con el índice de metacognición BRIEF (MI; r ¼ 0,59, P ¼ 0,016). Dado que el TAND La lista de verificación del dominio neuropsicológico incluía una serie de habilidades ejecutivas (medidas específicamente en el BRIEF), fue Es importante examinar específicamente las habilidades ejecutivas. Puntuaciones del subdominio de habilidades ejecutivas de la lista de verificación TAND (Pregunta 7b-7e) mostraron una fuerte correlación con el BRIEF Global Puntuación ejecutiva (r ¼ 0,79, P < 0,001), la puntuación BRI (r ¼ 0,75, P ¼ 0,001) y la puntuación MI (r ¼ 0,65, P ¼ 0,006). La correlación entre el subdominio ejecutivo TAND y el dominio BRIEF se muestra en la Figura 4.

En este no se incluyeron herramientas externas de habilidades académicas. estudio. Sin embargo, predijimos que los individuos con un nivel más bajo La puntuación de Wessex, que sugiere DI, tendría tasas más altas de dificultades académicas reportadas en su lista de verificación TAND. El ochenta por ciento (16 de 20) de los participantes eran estudiantes de la escuela. edad de ir o más y podría ser examinado para el examen académico dificultades. La lista de verificación TAND identificó a siete personas

con dificultades académicas, de los cuales seis fueron evaluados como personas con dificultades académicas. Identificación basada en la escala de Wessex.

La administración de la lista de verificación TAND tomó 10 minutos. y la duración de la recopilación de datos de la Etapa 2 fue de entre 45 minutos y 1,5 horas.

¿Cuántos participantes informaron tener dificultades con el TAND durante su vida?

La literatura de TSC resumida en la introducción proporcionó índices de dificultades en los distintos grupos de individuos, por ejemplo: Por ejemplo, informar que el 40% de los niños con CET tenían ansiedad. síntomas o que el 57% tenía rabietas.15 Sin embargo, No hubo datos que indicaran qué proporción de individuos con TSC tenían uno o más de estos desafíos de comportamiento TAND como un marcador de tasas de por vida de TAND. dificultades. Por lo tanto, calculamos el número de participantes (del total n = 62) que tenían un informe de vida de uno Se reportaron o más dificultades de comportamiento relacionadas con TAND. El 100% de los participantes reportó una o más dificultades de comportamiento relacionadas con TAND a lo largo de su vida, y el 97% tuvo dos o más. dificultades, el 93% tenía cuatro o más dificultades y el 89% tenía seis o más dificultades de conducta a lo largo de la vida.

Discusión

Los resultados de este estudio demostraron puntuaciones altas en Se examinaron las principales áreas de validez aparente y de contenido. Expertos de 28 países participaron en la Etapa 1 y sugirieron que la Lista de verificación TAND tiene un rostro amplio y global y Validez de contenido. Las numerosas sugerencias útiles de los expertos se incorporaron en la versión revisada del Lista de verificación TAND, como la adición de una sección de desarrollo al comienzo de la Lista de verificación TAND para proporcionar una Descripción general del nivel de capacidad funcional del participante. Resultados del ítem 4 del formulario de comentarios de expertos ("clínicos uso") indicó dudas sobre si los equipos clínicos utilizaría la lista de verificación TAND en la práctica. Es posible que Puede que haya habido preocupación con respecto a los requisitos de tiempo para completar la herramienta en el contexto de un trabajo muy ocupado. horario de la clínica o que los expertos no sintieron que lo harían tener la competencia necesaria para completar el TAND Lista de verificación con familias. Por lo tanto, fue interesante Observar un tema fuerte por parte de padres expertos sobre la

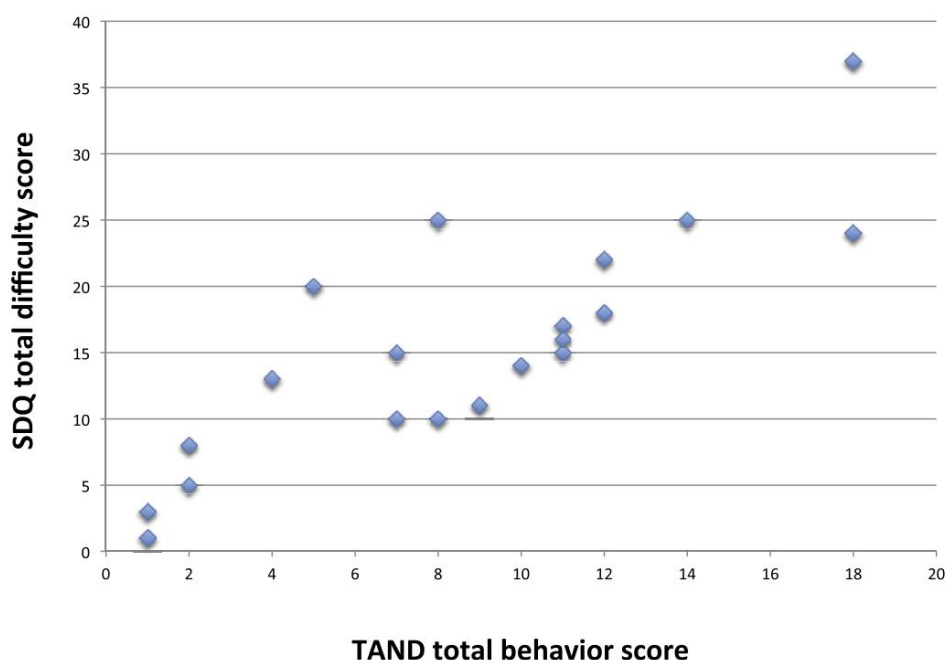


FIGURA 2.

Correlación entre la puntuación total de comportamiento de la lista de verificación TAND (puntuación máxima ¼ 19) y la puntuación total de dificultades del SDQ (puntuación máxima ¼ 40; Rho ¼ 0,81; P < 0,001). (La versión en color de esta figura está disponible en la edición en línea).

Necesidad de que los padres y las familias se apropien e impulsen el uso de la Lista de verificación TAND.

No se observaron diferencias estadísticas entre las respuestas de profesionales expertos y padres expertos en la Etapa 1. Por lo tanto, fue interesante observar una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a claridad entre los padres o cuidadores expertos de la Etapa 1 y los participantes de la administración in vivo de la Etapa 2. Los resultados sugieren que la administración presencial de la Lista de Verificación TAND mejoró la claridad, lo que respalda el enfoque presencial al usar la Lista de Verificación TAND.

El examen de la consistencia interna sugirió que la lista de verificación TAND tiene una consistencia interna de aceptable a excelente dentro de los dominios y subdominios medidos.

Los ítems del dominio psicosocial no parecieron presentar una buena consistencia interna. En un análisis más detallado, los tres elementos de este ítem incluyen factores intra e interpersonales (autoestima, estrés familiar y estrés en la relación parental), donde no se espera una alta consistencia interna. Por lo tanto, sugerimos que el dominio psicosocial se utilice simplemente como introducción a una conversación sobre este importante nivel de investigación.

Uno de los principales objetivos del estudio fue investigar la validez externa del dominio y subdominios de la Lista de Verificación TAND. Los ítems del dominio conductual de la Lista de Verificación TAND mostraron una fuerte correlación con la puntuación total de dificultades del SDQ, lo que sugiere que la pregunta conductual de TAND podría ser útil para identificar diversas dificultades conductuales subyacentes a diversas psicopatologías, según se evalúe mediante el SDQ. Los resultados del subdominio de hiperactividad también mostraron una fuerte correlación entre los ítems asociados con la hiperactividad en la Lista de Verificación TAND y la puntuación total de hiperactividad o inatención obtenida por el SDQ, lo que sugiere que la aceptación de los ítems de hiperactividad en la Lista de Verificación TAND debería generar sospecha clínica de TDAH o un trastorno relacionado con la atención. Los constructos del subdominio de comunicación social de la Lista de Verificación TAND mostraron una fuerte correlación con los ítems del SCQ, destacando las conductas asociadas con los TEA. Los hallazgos sugirieron que estos ítems podrían ser marcadores muy útiles de riesgo de TEA, cuya prevalencia en el TSC es muy alta. En general, los resultados del dominio conductual sugirieron que las conductas relacionadas con el TDAH y el TEA, dos desafíos clave del desarrollo en el TSC, pueden identificarse de manera útil a través de la Lista de verificación TAND.

Se observó una correlación moderada entre el nivel de capacidad intelectual percibido por los padres y el criterio del investigador basado en la escala de Wessex. Los resultados sugieren que la percepción parental del desarrollo intelectual es generalmente...

Wessex scale categorical rating			
		+	-
Parental ID categorical rating	+	9	0
	-	2	9

FIGURA 3.

Tabulación cruzada de la relación entre el juicio de los padres sobre la capacidad intelectual y la calificación del médico basada en la escala de Wessex (p exacta de Fisher < 0,001).

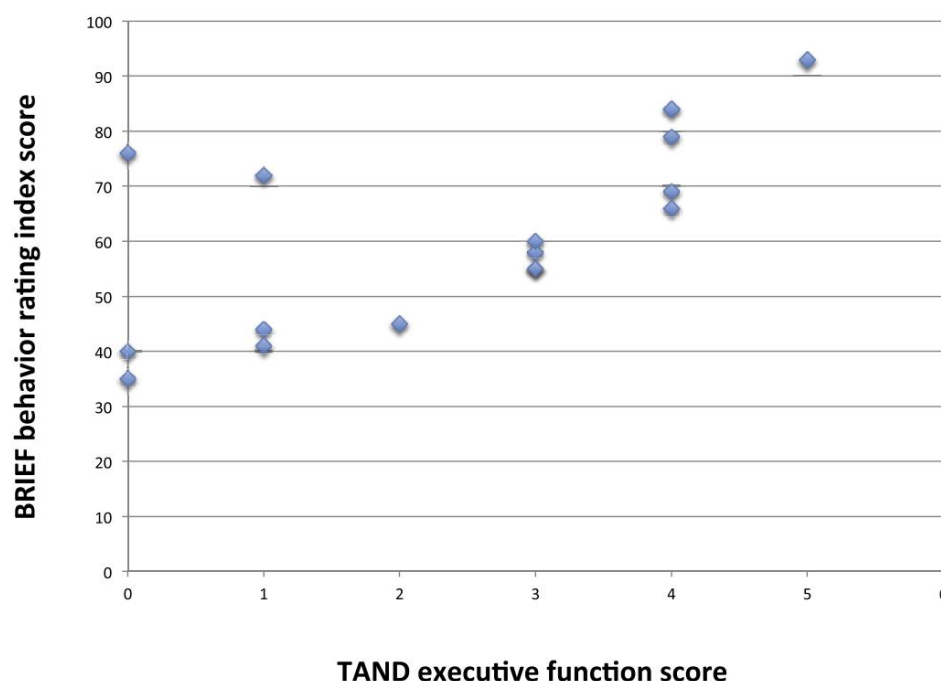


FIGURA 4.

Correlación entre la puntuación de función ejecutiva TAND y el índice de evaluación del comportamiento BRIEF ($Rho = 0,75$; $P = 0,001$). (La versión en color de esta figura está disponible en la edición en línea).

Razonablemente preciso. Dada la naturaleza multicomponente de la inteligencia, se recomienda que todas las personas con TSC se sometan a una evaluación formal de sus fortalezas y debilidades intelectuales en momentos clave de su desarrollo.⁹

A nivel neuropsicológico, la Lista de verificación TAND mostró una correlación muy fuerte con el BRIEF. Hubo fuertes correlaciones al comparar la puntuación neuropsicológica total de TAND con la puntuación ejecutiva global y el BRI del BRIEF, lo que sugiere que la Lista de verificación TAND puede ser útil para resaltar preocupaciones neuropsicológicas generales amplias y dificultades relacionadas con la conducta, como la inhibición, el cambio entre tareas o el control emocional. La correlación moderada observada entre la puntuación total de TAND y la MI del BRIEF sugirió que la Lista de verificación TAND no capturó completamente los constructos más finos identificados por la MI, incluyendo iniciación, memoria de trabajo, planificación u organización y habilidades de monitoreo. Fue muy alentador que el subdominio de función ejecutiva de la Lista de verificación TAND correlacionara fuertemente con las tres subescalas del BRIEF. Tomados en conjunto, los resultados sugieren que la Lista de verificación TAND puede ser muy útil para identificar individuos en riesgo de posibles dificultades neuropsicológicas y, en particular, ejecutivas que se beneficiarían de una mayor evaluación e intervención.

El sorprendente hallazgo de que casi el 90 % de los participantes del estudio presentaron seis o más dificultades conductuales relacionadas con la TAND a lo largo de su vida subrayó por qué la TAND es un dominio clínico tan crucial a considerar en la vida real. Investigaciones adicionales sobre las tasas de TAND a lo largo de la vida en los distintos niveles de investigación podrían proporcionar información sumamente útil.

Limitaciones del estudio

A pesar de los resultados iniciales positivos de este estudio piloto, es importante considerar las posibles limitaciones. Este estudio no examinó la fiabilidad de la lista de verificación TAND, como

Fiabilidad interevaluador o test-retest. Podría ser muy útil examinar la fiabilidad interevaluador, en particular, para ver si los profesionales clínicos relativamente inexpertos obtendrán puntuaciones similares a las de los profesionales clínicos con mucha experiencia en TSC. Prevemos que la calidad de la información recopilada mediante la Lista de Verificación TAND dependerá en gran medida de la calidad de la relación entre el entrevistador y el entrevistado. La fiabilidad test-retest se examina a menudo en los cuestionarios. No está claro su utilidad para una Lista de Verificación TAND, dado que pueden presentarse nuevas manifestaciones neuropsiquiátricas en el transcurso de unas pocas semanas o meses, lo que reduce la probabilidad de una alta estabilidad de la medición. Examinar la sensibilidad y la especificidad de la herramienta quedó fuera del alcance de este estudio. Como se mencionó en la introducción, el propósito de la Lista de Verificación TAND no fue generar una "herramienta diagnóstica" con umbrales o "valores de corte" para los trastornos (véanse también los detalles de la conceptualización de TAND y la Lista de Verificación TAND32). Por esta razón, la sensibilidad y la especificidad no fueron las consideraciones clave en esta validación piloto. El siguiente paso natural puede ser una evaluación adicional de otras propiedades psicométricas de la lista de verificación TAND.

Direcciones futuras

Se requiere mayor investigación para replicar y ampliar la investigación de las propiedades psicométricas de la Lista de Verificación TAND. Estudios posteriores de validez ayudarán a determinar si la evaluación anual de TAND abordará la brecha en el tratamiento de los trastornos neuropsiquiátricos.

Las familias y los médicos también pueden beneficiarse de un kit de herramientas que contiene información sobre "el siguiente paso, la autoayuda" y acceso a recursos, especialmente en países de ingresos bajos y medios y otros entornos de bajos recursos donde el acceso a médicos altamente especializados y centros de TSC es limitado.

Optamos deliberadamente por realizar una validación piloto en Sudáfrica, un país de ingresos medios, donde esperábamos que el nivel de conocimientos de base no fuera muy alto y donde los niveles académicos, socioeconómicos y de competencia en inglés fueran muy variables. Argumentamos que la herramienta debía ser fácilmente accesible para personas de países de bajos y medianos ingresos. Por lo tanto, fue muy alentador observar que una herramienta sencilla, que tarda aproximadamente 10 minutos en completarse, capturó información relevante para el TSC de una manera que se correlacionó muy bien con cuatro herramientas externas.

Conclusión

En este proyecto de investigación, realizamos la primera evaluación de la Lista de Verificación TAND, una herramienta de reciente desarrollo y de libre acceso para la detección de TAND. Los resultados sugirieron que, en general, la Lista de Verificación TAND se consideró una buena herramienta para identificar posibles dificultades neuropsiquiátricas. La retroalimentación cualitativa proporcionó información para mejoras menores en la Lista de Verificación TAND y destacó la importancia de que las familias lideren su uso en colaboración con sus equipos de atención médica. Sugerimos que la Lista de Verificación TAND puede ser una herramienta útil para la detección anual de TAND, según lo recomendado en la Conferencia Internacional de Consenso de 2012.

Nos gustaría agradecer a la Dra. Birgit Schlegel, al Prof. Jo Wilmshurst y al Dr. Edward Kija, del Departamento de Pediatría, Hospital Infantil War Memorial de la Cruz Roja, Universidad de Ciudad del Cabo, Sudáfrica, por su ayuda con la identificación y el reclutamiento de participantes para la Etapa 2 del estudio.

Agradecemos a todos los profesionales expertos, padres expertos, cuidadores y personas con CET que participaron en este estudio. Agradecemos especialmente a la Sociedad Australasiana de Esclerosis Tuberosa y a Tuberous Sclerosis International por su apoyo. El estudio contó con el apoyo financiero de la Fundación Nacional de Investigación, el Fondo Struengmann, la Universidad de Ciudad del Cabo y la Alianza para la Esclerosis Tuberosa.

Referencias

- Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. El complejo de esclerosis tuberosa. *Revista de Medicina de Nueva Inglaterra*. 2006;355:1345-1356.
- Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Esclerosis tuberosa. *Lancet*. 2008;372:657-668.
- van Slegtenhorst M, de Hoogt R, Herman H, et al. Identificación del gen de la esclerosis tuberosa TSC1 en el cromosoma 9q34. *Science*. 1997;277:805-808.
- Povey S, Burley MW, Attwood J, et al. Dos loci para la esclerosis tuberosa: uno en 9q34 y otro en 16p13. *Annual Human Genetics*. 1994;58:107-127.
- Consorcio Europeo del Cromosoma 16. Identificación y caracterización del gen de la esclerosis tuberosa en el cromosoma 16. *Célula*. 1993;75:1305-1315.
- Osborne JP, Fryer A, Webb D. Epidemiología de la esclerosis tuberosa. *Anales de la Academia de Ciencias de Nueva York*. 1991;615:125-127.
- O'Callaghan FJK, Shiell AW, Osborne JP, Martyn CN. Prevalencia de esclerosis tuberosa estimada mediante análisis de captura-recaptura. *Lancet*. 1998;351:1490-1499.
- Thiele EA, Jozwiak S. Historia natural del complejo de esclerosis tuberosa y resumen de las manifestaciones. En: Kwiatkowski DJ, Whittemore VH, Thiele EA, eds. *Complejo de esclerosis tuberosa: genes, características clínicas y terapéutica*. Weinheim, Alemania: Wiley-Blackwell; 2010:11-20.
- Krueger DA, Northrup H, Roberds S, et al. Vigilancia y tratamiento del complejo de esclerosis tuberosa: recomendaciones de la conferencia de consenso internacional sobre el complejo de esclerosis tuberosa de 2012. *Neurología Pediátrica*. 2013;49:255-265.
- Gillberg IC, Gillberg C, Ahlsen G. Conducta autista y déficit de atención en la esclerosis tuberosa: un estudio poblacional. *Medicina del Desarrollo y Neurología Infantil*. 1994;36:50-56.
- Smalley SL, Burger F, Smith M. Variación fenotípica de la esclerosis tuberosa en familias extensas. *Revista de Genética Médica*. 1994;31:761-765.
- Prather P, de Vries PJ. Aspectos conductuales y cognitivos del complejo de esclerosis tuberosa. *Revista de Neurología Infantil*. 2004;19: 666-674.
- de Vries PJ. 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*. Weinheim, Alemania: Wiley-Blackwell; 2010a: 229-267.
- Kopp CMC, Muzykewicz DA, Staley BA, Thiele EA, Pulsifer MB. Problemas de conducta en niños con complejo de esclerosis tuberosa y estrés parental. *Epilepsia y Conducta*. 2008;13:505-510.
- de Vries PJ, Hunt A, Bolton PF. Psicopatologías de niños y adolescentes con complejo de esclerosis tuberosa (CET). Encuesta postal a familias del Reino Unido. *Psiquiatría Infantil y Adolescente Europea*. 2007;16:16-24.
- Hunt A. Una comparación de las capacidades, la salud y el comportamiento de 23 personas con esclerosis tuberosa a los 5 años y en la edad adulta. *Revista de investigación aplicada en discapacidades intelectuales*. 1997;1: 227-238.
- Staley BA, Montenegro M, Major P, et al. Conducta autolesiva y complejo de esclerosis tuberosa: frecuencia y posibles asociaciones en una población de 257 pacientes. *Epilepsia y comportamiento*. 2008;13: 650-653.
- Eden KE, de Vries PJ, Moss J, Richards C, Oliver C. Autolesión y agresión en el complejo de esclerosis tuberosa: comparación entre síndromes y marcadores de riesgo asociados. *Revista de Trastornos del Neurodesarrollo*. 2014;6:10.
- Bolton PF, Park RJ, Higgins JNP, Griffiths PD, Pickles A. Determinantes neuroepilépticos de los trastornos del espectro autista en el complejo de esclerosis tuberosa. *Brain*. 2002;125:1247-1255.
- Muzykewicz DA, Newberry P, Danforth N, Halpern EF, Thiele EA. Condiciones psiquiátricas comórbidas en una población clínica de 241 pacientes con complejo de esclerosis tuberosa. *Epilepsia y comportamiento*. 2007; 11:506-513.
- Lewis JC, Thomas HV, Murphy KC, Sampson JR. Genotipo y fenotipo psicológico en la esclerosis tuberosa. *Revista de Genética Médica*. 2004;41:203-207.
- Raznahan A, Joinson C, O'Callaghan FO, Osborne JP, Bolton PF. Psicopatología en la esclerosis tuberosa: resumen y hallazgos en una muestra poblacional de adultos con esclerosis tuberosa. *Revista de Investigación sobre Discapacidad Intelectual*. 2006;50:561-569.
- de Vries PJ. Tratamientos específicos para trastornos cognitivos y del neurodesarrollo y complejo de esclerosis tuberosa. *Neuroterapia*. 2010b;7:275-282.
- Joinson C, O'Callaghan FJ, Osborne JP, Martyn C, Harris T, Bolton P. Dificultades de aprendizaje y epilepsia en una muestra epidemiológica de individuos con complejo de esclerosis tuberosa. *Psychological Medicine*. 2003;33:335-344.
- de Vries PJ, Prather P. El complejo de esclerosis tuberosa (TSC). *New England Journal of Medicine*. 2007;356:92.
- Harrison JE, O'Callaghan FJ, Hancock E, Osborne J, Bolton PF. Déficits cognitivos en pacientes con inteligencia normal y esclerosis tuberosa. *American Journal of Medical Genetics*. 1999;88: 642-646.
- de Vries, PJ. (2002). *Psicopatologías de la atención en la esclerosis tuberosa*. Tesis doctoral, Universidad de Cambridge, Cambridge, Reino Unido.
- Ridler K, Suckling J, Higgins NJ, et al. Correlatos neuroanatómicos de los déficits de memoria en el complejo de esclerosis tuberosa. *Cerebral Cortex*. 2007;17:261-271.
- de Vries PJ, Gardiner J, Bolton PF. Déficit de atención neuropsicológico en el complejo de esclerosis tuberosa (CET). *Revista Americana de Genética Médica, Parte A*. 2009;149A:387-395.
- Tierney KM, McCartney DL, Serfontein JR, de Vries PJ. Habilidades de atención neuropsicológica y conductas relacionadas en adultos con complejo de esclerosis tuberosa. *Genética del comportamiento*. 2011;41: 437-444.
- Whittemore VH, Lewis J. Impacto de la esclerosis tuberosa en la familia y cuestiones de asesoramiento genético. En: Kwiatkowski DJ, Whittemore VH, Thiele EA, eds. *Complejo de esclerosis tuberosa: genes, aspectos clínicos*.

- Características y terapéutica. Weinheim, Alemania: Wiley-Blackwell; 2010:387-396.
32. de Vries PJ, Whittemore VH, Leclezio L, et al. Trastornos neuropsiquiátricos asociados a la esclerosis tuberosa (TAND) y la lista de verificación TAND. *Neurología pediátrica*; 2014. En prensa.
33. Scriven M. Lógica de la evaluación. En: Mathison S., ed. *Enciclopedia de evaluación*. Thousand Oaks, CA: Sage; 2005:235-238.
34. Goodman R. Propiedades psicométricas del cuestionario de fortalezas y dificultades. *Revista Americana de Psiquiatría Académica Infantil y Adolescente*. 2001;40:85-90.
35. Berument SK, Rutter M, Lord C, Pickles A, Bailey A. Cuestionario de detección del autismo: validez diagnóstica. *British Journal of Psychiatry*. 1999;175:444-451.
36. Gioia GA, Isquith PK, Guy SC, Kenworthy L. Inventario de calificación del comportamiento de la función ejecutiva. *Neuropsicología infantil*. 2000;6: 235-238.
37. Kushlick A, Blunden R, Cox GR. Un método de evaluación de las características del comportamiento para su uso en encuestas a gran escala sobre discapacidad intelectual. *Medicina Psicológica*. 1973;3:446-478.
38. Roach ES, Gomez MR, Northrup H. Conferencia de consenso sobre el complejo de esclerosis tuberosa : criterios de diagnóstico clínico revisados. *Revista de Neurología Infantil*. 1998;12:624-628.
39. Northrup H, Krueger DA, Roberds S, et al. Actualización de los criterios diagnósticos del complejo de esclerosis tuberosa: recomendaciones de la Conferencia de consenso internacional sobre el complejo de esclerosis tuberosa de 2012. *Neurología Pediátrica*. 2013;49:243-354.
40. Dancy C, Reidy J. *Estadística sin matemáticas para psicología: uso de SPSS para Windows*. Londres, Inglaterra: Prentice-Hall; 2004.
41. Kline P. *Manual de pruebas psicológicas*. 2.ª edición. Londres, Inglaterra: Routledge; 1999.
42. Hsieh HF, Shannon SE. Tres enfoques para el análisis de contenido cualitativo. *Investigación Cualitativa en Salud*. 2005;15:1277-1288.