

Consulte las discusiones, las estadísticas y los perfiles de los autores de esta publicación en: <https://www.researchgate.net/publication/51786822>

Comorbilidad psiquiátrica y respuesta al tratamiento en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa

Artículo en Anales de Psiquiatría Clínica · Noviembre de 2011
Fuente: PubMed

CITAS
35

LECTURAS
1.167

8 autores, entre ellos:



Thomas Chung
Hospital Infantil de Boston
41 PUBLICACIONES 3,471 CITAS

VER PERFIL



David Neal Franz
Centro Médico del Hospital Infantil de Cincinnati
134 PUBLICACIONES 7,186 CITAS

VER PERFIL



Darcy A. Krueger
Centro Médico del Hospital Infantil de Cincinnati
182 PUBLICACIONES 8,127 CITAS

VER PERFIL

Comorbilidad psiquiátrica y respuesta al tratamiento en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa

Thomas K. Chung, MA
Elizabeth R. Lynch, MS
Cheryl J. Fiser, MSW, LISW-S
Daniel A. Nelson, MD
Karen Agrícola, FNP
Cynthia Tudor, PNP
David Neal Franz, MD
Darcy A. Krueger, MD, PhD

ANTECEDENTES: La comorbilidad conductual y psiquiátrica es común en el complejo de esclerosis tuberosa (ET), pero falta información sobre el tratamiento psicofarmacológico.

MÉTODOS: Se revisaron los historiales clínicos de pacientes evaluados durante un período de 20 meses en un gran centro de referencia cuaternario especializado en el manejo integral de pacientes con CET. Se recopilaron datos sobre diagnósticos psiquiátricos, fármacos psicofarmacológicos utilizados para tratar estos trastornos y la respuesta clínica al tratamiento durante el seguimiento.

RESULTADOS: Se incluyeron en el presente análisis 113 consultas con 62 pacientes pediátricos y adultos con CET. Los trastornos de conducta y ansiedad fueron los más frecuentes, al igual que los trastornos del espectro autista y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad. Los antipsicóticos, antidepresivos y anticonvulsivos con propiedades estabilizadoras del ánimo fueron los medicamentos psicoactivos prescritos con mayor frecuencia y se asociaron con una mejoría general o estabilización de los síntomas psiquiátricos en el 65 % de los casos.

CONCLUSIONES: La comorbilidad psiquiátrica, especialmente los trastornos de conducta, es muy frecuente en pacientes con CET. El tratamiento farmacológico puede ser muy eficaz y debe considerarse para un manejo óptimo de la enfermedad en las personas afectadas.

PALABRAS CLAVE: complejo de esclerosis tuberosa, comorbilidades psiquiátricas, comportamiento, tratamiento

CORRESPONDENCIA

Darcy A. Krueger, MD, PhD
División de Neurología Infantil, MLC 2015
Hospital Infantil de Cincinnati
Centro médico
3333 Avenida Burnet
Cincinnati, OH 45229 EE. UU.

CORREO ELECTRÓNICO

kruger_darcy@cchmc.org



INTRODUCCIÓN

El complejo de esclerosis tuberosa (CET) es una enfermedad autosómica dominante con una prevalencia de 1 entre 6.000 y 10.000, independientemente del sexo o la raza.¹ Las manifestaciones de la enfermedad son las resultado de la mutación de TSC1 o La TSC2 provoca una desregulación de mTORC1, un sensor intracelular esencial de nutrientes y regulador de la traducción de proteínas, el crecimiento celular y la diferenciación. Se ven afectados múltiples sistemas orgánicos, como los pulmones, los riñones, el corazón y la piel. Las manifestaciones neurológicas son la principal causa de morbilidad en la TSC, incluyendo epilepsia de inicio temprano (90 % de los pacientes), retraso del desarrollo (60 %), discapacidad intelectual (50 %) y autismo (25 %).²

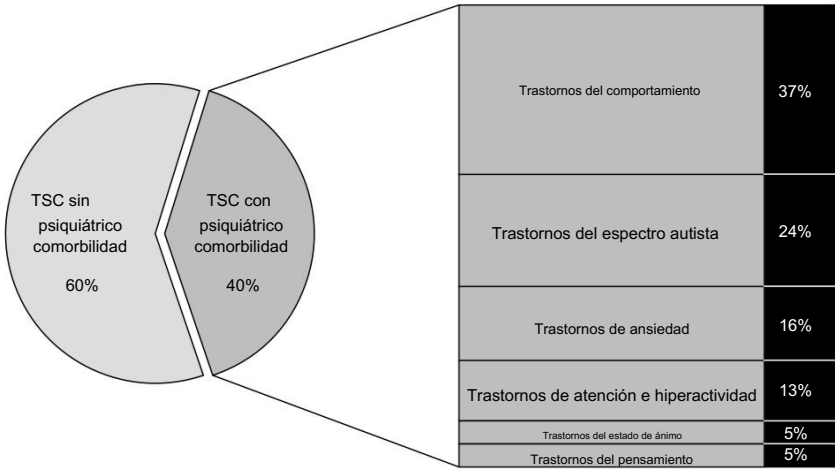
Los trastornos psiquiátricos también son comunes en la CET, pero las estimaciones de prevalencia varían significativamente (40% a 80%).³ Además, más allá de las estimaciones de prevalencia, se ha prestado poca o ninguna atención a las opciones de tratamiento y los resultados en pacientes con CET diagnosticados con trastornos psiquiátricos. Por lo tanto, es evidente que los diagnósticos psiquiátricos en esta población de pacientes a menudo se pasan por alto, no se diagnostican y no se tratan.

La clínica multidisciplinaria de CET del Centro Médico del Hospital Infantil de Cincinnati (CCHMC) cuenta con especialistas certificados en neurología y psiquiatría que diagnostican y tratan a pacientes pediátricos y adultos con CET. Nuestra experiencia confirma la alta prevalencia de trastornos psiquiátricos y del comportamiento en la CET. Sin embargo, la escasez de recomendaciones terapéuticas basadas en la evidencia y los resultados obtenidos en esta población de pacientes nos lleva a examinar con mayor detalle los diagnósticos psiquiátricos individuales, los tratamientos farmacológicos utilizados y la respuesta al tratamiento. Los resultados de nuestro análisis se presentan aquí.

MÉTODOS

Esta es una revisión retrospectiva de los encuentros psiquiátricos de pacientes evaluados en la Clínica de Esclerosis Tuberosa y el Centro de Investigación del CCHMC entre septiembre

CIFRA
Prevalencia de comorbilidad psiquiátrica en pacientes con CET, por tipo (diagnóstico primario)



TSC: complejo de esclerosis tuberosa.

2007 y mayo de 2009. Se obtuvo la autorización del comité de revisión institucional (CRI) del CCHMC para realizar este estudio. El CRI del CCHMC eximió del consentimiento informado.

requisito de acuerdo con el título 45 CFR 26.116.

Sólo los pacientes con un diagnóstico definitivo de CET, ya sea por criterios clínicos establecidos⁵ y/o confirmación genética de mutación asociada a la enfermedad en cualquiera de los dos

Se incluyeron en el análisis TSC1 o TSC2. La recopilación de datos incluyó características demográficas y genotípicas, grado de deterioro cognitivo (mediante pruebas neuropsicológicas formales cuando estaban disponibles o evaluación clínica), perfil psiquiátrico, tipo y dosis de psicofármacos prescritos, duración del seguimiento y respuesta a los resultados. Los diagnósticos psiquiátricos fueron realizados por un psiquiatra certificado (ND) de acuerdo con los criterios del DSM-IV-TR.¹² Cuando se presentaron múltiples diagnósticos en un mismo paciente, el diagnóstico inicial o más prominente se asignó como principal y cualquier diagnóstico adicional se clasificó como secundario.

Los datos de los resultados se subagruparon por diagnóstico y tratamiento. El análisis del criterio principal de valoración fue la respuesta al tratamiento, que se categorizó como favorable o desfavorable según el informe de los padres o la evaluación del médico. El resultado se consideró favorable si los síntomas o comportamientos psiquiátricos mejoraron (es decir, disminuyeron los signos, síntomas o comportamientos en comparación con...)

con una línea base acompañada de una mejora en el funcionamiento social, ocupacional u otras áreas) o estabilizada (es decir, disminución de los signos, síntomas o comportamientos problemáticos en comparación con la línea base pero sin evidencia de acompañamiento).

acompañando la mejora en áreas sociales, ocupacionales u otras áreas funcionales). Todos los demás resultados se clasificaron como desfavorables, incluyendo instancias donde la respuesta fue mixta (en pacientes con diagnósticos múltiples donde se pudo observar alguna mejora/estabilización con un diagnóstico pero los síntomas empeoraron en los otros) o poco clara (información insuficiente para determinar si había ocurrido mejoría o empeoramiento). La prevalencia del diagnóstico individual se calculó dividiendo el número de un diagnóstico específico por el número total de pacientes incluidos en el análisis (n = 62) y se informó como un porcentaje. La frecuencia del tratamiento utilizado se calculó dividiendo el número de veces que se prescribió un medicamento específico por el número total de encuentros con pacientes. La respuesta de resultado favorable se calculó dividiendo el número de pacientes con síntomas mejorados o estables por el número de pacientes tratados, para los cuales se disponía de una evaluación de seguimiento. Todos los cálculos se informaron como media ± desviación estándar.

RESULTADOS

Características del paciente

Se evaluó a un total de 157 pacientes con CET durante un período de 21 meses, de los cuales 62 recibieron un diagnóstico formal de comorbilidad psiquiátrica (FIGURA). Algunos de los 62 pacientes diagnosticados con comorbilidad psiquiátrica fueron atendidos por el psiquiatra en múltiples ocasiones, lo que resultó en un total de 113 consultas separadas para su inclusión en el presente estudio.

Se atendió a cuatro pacientes una sola vez, sin seguimiento, por lo que no pudieron incluirse en el análisis de resultados. Cuatro pacientes adicionales regresaron para seguimiento una vez, pero no posteriormente, por lo que el análisis de resultados solo incluyó la visita inicial. En total, se pudieron determinar los resultados de 105 encuentros: 32 pacientes tuvieron una evaluación psiquiátrica completa, 13 pacientes tuvieron dos evaluaciones y 13 pacientes tuvieron más de tres evaluaciones. El tiempo promedio transcurrido desde la evaluación hasta la evaluación de seguimiento para determinar el resultado del tratamiento fue de 125 ± 81 días.

TABLA 1
Características del paciente

Edad en la primera visita (años)		15,40 ± 9,49
Rango de edad (años)		3 a 48
Proporción de sexos (M:F)		35:27
Genotipo (N = 31)	TSC 1	4/31 (12,9%)
	TSC 2	20/31 (64,5%)
	NMI	7/31 (22,6%)
Número total de consultas psiquiátricas		113
Encuentros con evaluación de seguimiento		105/113 (92,9%)
Duración de la evaluación de seguimiento (días)		125,5 ± 80,9

NMI: información mutua normalizada; TSC: complejo de esclerosis tuberosa.

La edad promedio en el momento de la primera consulta fue de 15,4 ± 9,5 años (rango: 3 a 48), pero la mayoría (77 %) tenía menos de 21 años. La distribución por sexos fue bastante equitativa (56 % hombres, 44 % mujeres) (TABLA 1). En cuanto a la función cognitiva basal, 19 de los 62 pacientes se encontraban en el rango normal o casi normal (CI ≥80), 22 presentaban discapacidad límite o leve (CI 60 a 79) y 30 presentaban una función cognitiva en el rango de moderada a grave (CI 40 a 59). Este patrón sigue la distribución previamente reportada de discapacidad intelectual en la CET, con la excepción de que ninguno en la presente cohorte presentó discapacidad intelectual profunda, que normalmente representa hasta el 30% de los pacientes con CET.⁷ Se dispuso de los resultados de las pruebas genéticas para 31 pacientes: el 13% presentó mutación en CET1, el 64% en CET2 y el 23% no presentó mutación identificada. Las características de sexo y genotipo son consistentes con las de la población general de pacientes con CET.⁸⁻¹⁰

Diagnósticos psiquiátricos

Se realizaron un total de 150 diagnósticos psiquiátricos en los 62 pacientes con CET de esta cohorte, lo que arrojó una media de 2,42 ± 1,27 diagnósticos por paciente (TABLA 2). Los trastornos de conducta fueron los diagnósticos primarios más comunes (37 %) y consistieron en trastorno explosivo intermitente, trastorno negativista desafiante y trastorno de conducta autolesiva. Los trastornos del espectro autista (autismo, trastorno generalizado del desarrollo y síndrome de Asperger), los trastornos de ansiedad (trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, trastorno adaptativo, trastorno de estrés postraumático, trastorno obsesivo-compulsivo, mutismo selectivo y fobias individuales) y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) también fueron diagnósticos primarios frecuentes.

TABLA 2
Diagnósticos psiquiátricos en pacientes con CET
(N = 62)

Número de diagnósticos psiquiátricos por paciente, n (%)		2,42 ± 1,27
1		17 (27,4%)
2		21 (33,9%)
3		11 (17,7%)
4		7 (11,3%)
5		6 (9,7%)
Diagnóstico psiquiátrico por categoría	Primario n (%)	Secundario n (%)
Trastornos del comportamiento (IED, ODD, SIB, control de impulsos)	23 (37,1%)	38 (61,3%)
Trastornos del espectro autista (autismo, TGD, síndrome de Asperger)	15 (24,2%)	8 (12,9%)
Trastornos de ansiedad (pánico, mutismo, adaptación, TEPT, TOC, TAG, fobia)	10 (16,1%)	20 (32,2%)
TDAH (falta de atención, hiperactividad, mixto)	8 (12,9%)	9 (14,5%)
Trastornos del estado de ánimo (TDM, trastorno bipolar, distimia/ciclotimia)	3 (4,8%)	10 (16,1%)
Trastornos del pensamiento (esquizofrenia, psicosis, delirio)	3 (4,8%)	3 (4,8%)

TDAH: trastorno por déficit de atención e hiperactividad; TAG: trastorno de ansiedad generalizada; TEI: trastorno explosivo intermitente; TDM: trastorno depresivo mayor; TOC: trastorno obsesivo-compulsivo; TND: trastorno negativista desafiante; TDP: trastorno generalizado del desarrollo; TEPT: trastorno de estrés postraumático; SIB: conducta autolesiva; CET: complejo de esclerosis tuberosa.

narices (24%, 16% y 13%, respectivamente). Se observaron trastornos del estado de ánimo y del pensamiento, pero fueron mucho menos frecuentes (5%).

Como diagnóstico secundario, los trastornos de conducta siguieron siendo los más comunes (61%). Los trastornos de ansiedad (32%) y los trastornos del estado de ánimo (16%) se encontraron con mucha mayor frecuencia como diagnóstico secundario que como diagnóstico principal, mientras que ocurrió lo contrario con los trastornos del espectro autista (13%). La frecuencia del TDAH (15%) y del trastorno del pensamiento (5%) como diagnóstico secundario fue prácticamente la misma que la del diagnóstico principal.

Tratamientos farmacológicos y respuesta

Como se muestra en la TABLA 3, la mayoría de los pacientes recibieron tratamiento con múltiples psicofármacos (promedio 2,35 ± 1,38, rango 0-5). En general, en estos pacientes, fue mucho más probable que se iniciara o aumentara la medicación (81 % de las consultas) que que se redujera (7 %) o se mantuviera (30 %). Durante el seguimiento, se informó de una mejoría en el 48% de las veces y una estabilización de los síntomas en el 17% de las veces.

Sin embargo, en todos los casos el grado de esta respuesta favorable varió significativamente para cada paciente y algunos informaron una respuesta mixta para distintas quejas o diagnósticos psiquiátricos.

En esta población, los medicamentos antipsicóticos con propiedades antidopaminérgicas se prescribieron con mayor frecuencia para los trastornos de conducta y con mucha menor frecuencia para los trastornos del pensamiento (TABLA 4). Se prescribió risperidona en 46 de 113 consultas con pacientes (41%) y se reportó un resultado favorable (mejoría o estabilización) durante el seguimiento en 30 consultas (65%). El siguiente medicamento más prescrito en esta clase fue la quetiapina, prescrita en 32 consultas con pacientes (28%), que también mostró un beneficio positivo en 19 pacientes durante el seguimiento (59%). El aripiprazol se utilizó solo en 10 consultas, 7 de las cuales tuvieron respuestas favorables. Otros antipsicóticos, como haloperidol, olanzapina, perfenazina, metirosina y pimozida, se prescribieron con muy poca frecuencia para evaluar su eficacia.

respuesta.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y medicamentos relacionados, como el bupropión, inhibidor de la recaptación de noradrenalina/dopamina, se prescribieron principalmente para trastornos relacionados con la ansiedad (en particular, trastornos obsesivo-compulsivos y de adaptación) y, en menor medida, para trastornos del estado de ánimo como la depresión o el trastorno bipolar. El escitalopram fue el fármaco más utilizado (38 de 113 casos), con resultados beneficiosos en el 42 % de los casos. El bupropión resultó beneficioso en 8 de los 10 casos en los que se prescribió.

Otros ISRS se recetaron con muy poca frecuencia para poder evaluarlos. respuesta.

De los 62 pacientes con comorbilidad psiquiátrica, 57 (92%) reportaron antecedentes de convulsiones, lo cual es típico de la CET. ² De los incluidos en el presente estudio, al 72% se les prescribieron fármacos antiepilépticos (FAE) en el momento de la evaluación psiquiátrica. Si bien se utilizan casi exclusivamente para prevenir convulsiones en esta población, estos medicamentos también pueden tener un efecto significativo en diversos trastornos psiquiátricos y conductuales. ¹¹ Como se muestra en la TABLA 4, el ácido valproico (20%) y la lamotrigina (16%) fueron los más prescritos, seguidos de las benzodiacepinas.

Azepinas (15%) y oxcarbazepina (12%). Levetiracetam, topiramato, fenitoína, carbamazepina, gabapentina, zonisamida, fenobarbital y vigabatrina se utilizaron cada uno menos del 10% del tiempo. Aunque en la mayoría de los casos estos medicamentos se asociaron con un efecto favorable...

En cuanto a los resultados, en la mayoría de los casos no variaron entre la evaluación y el seguimiento (datos no mostrados). Se consideró más probable que la mejoría clínica se debiera al ajuste de otros medicamentos psicoactivos. Sin embargo, esto no descarta la posibilidad de que estos medicamentos hayan desempeñado un papel complementario en el tratamiento de las comorbilidades psiquiátricas en estos pacientes.

En el caso del TDAH, el metilfenidato y el dexametilfenidato fueron más a menudo beneficiosos que adversos (9 de 12 informaron una mejoría o estabilización de los síntomas), mientras que los agentes alfa-adrenérgicos guanfacina y clonidina fueron lo opuesto (7 de 10 informaron un empeoramiento o una respuesta mixta).

No se utilizaron tratamientos farmacológicos específicos para abordar directamente los trastornos del espectro autista ni los trastornos de la personalidad. En cambio, se prescribieron medicamentos, independientemente de la presencia de estos trastornos, para tratar los síntomas asociados o los trastornos psiquiátricos comórbidos, como se mencionó anteriormente.

Por último, existe un interés significativo en el impacto que los inhibidores farmacológicos de mTORC1 (sirolimus, everolimus) podrían tener sobre la función cognitiva y la comorbilidad psiquiátrica en esta población,12 pero no se ha informado de ninguna experiencia clínica con estos agentes a este respecto.

Por lo tanto, consideramos importante informar la respuesta de 3 pacientes tratados con estos medicamentos en este grupo. Los pacientes tenían 10, 18 y 19 años de edad, y se les diagnosticó trastorno explosivo intermitente (paciente 1) y trastorno adaptativo no especificado (pacientes 2 y 3). Se añadió everolimus al régimen de los pacientes 1 y 2, y sirolimus al del paciente 3. Tras un seguimiento de 1 a 4 meses, todos informaron una mejoría de los síntomas psiquiátricos.

DISCUSIÓN

En este trabajo, informamos sobre la prevalencia de comorbilidad psiquiátrica en pacientes con CET evaluados y tratados por un psiquiatra certificado en la clínica multidisciplinaria del centro de referencia cuaternario del CCHMC. Se observó que los trastornos de conducta, los trastornos del espectro autista, los trastornos de ansiedad y el TDAH se presentaron con mayor frecuencia en este grupo.

TABLA 3
Medicamentos psicoactivos prescritos a pacientes con CET (N = 113)

Medicamentos psiquiátricos prescritos por encuentro, n (%)	2,35 ± 1,38
0	11 (9,7%)
1	18 (15,9%)
2	38 (33,6%)
3	21 (18,6%)
4	16 (14,2%)
5	9 (8,0%)

TSC: complejo de esclerosis tuberosa.

Las estimaciones previas de la comorbilidad y los síntomas psiquiátricos en pacientes con CET han sido muy variables, probablemente atribuible a las diferentes poblaciones de pacientes y metodologías de investigación empleadas. Por ejemplo, las respuestas a un cuestionario postal de los padres de 300 pacientes con CET revelaron conductas agresivas y dificultades relacionadas en más del 56 % de los pacientes, incluyendo agresión, rabietas, incumplimiento de las instrucciones de los cuidadores y autolesiones.13 Las conductas asociadas con el trastorno del espectro autista, incluyendo el deterioro social y las actividades obsesivas/ritualistas, oscilaron entre el 25 % y el 43 %, y se reportó hiperactividad en el 28 % de estos pacientes.

Otra revisión de series de casos publicados de autismo y esclerosis tuberosa encontró que los dos trastornos coexistían en un 17% a 58% de los casos.14 Más recientemente, se han empleado herramientas de evaluación neuropsicológica y el informe del paciente o de los padres sobre los síntomas psicológicos, pero con resultados inconsistentes: trastornos de ansiedad que van del 5% al 56%, trastornos afectivos que van del 4% al 43% y trastornos del pensamiento que van del 1% al 43%.15-19

A diferencia de estos estudios previos, el análisis actual se limitó a pacientes evaluados y diagnosticados por un psiquiatra clínico certificado con experiencia y familiaridad con la CET. La importancia de la experiencia clínica para diagnosticar trastornos psiquiátricos en pacientes con CET es fundamental; existe una dificultad inherente para distinguir la enfermedad psiquiátrica de otros aspectos del sistema nervioso central (SNC) de la CET, como la discapacidad intelectual, la epilepsia y el autismo. Además, muchos tratamientos, en particular para la epilepsia, pueden causar deterioro o alteración de la función del SNC, de modo que la enfermedad psiquiátrica se enmascara o se simula. De igual manera, los fármacos antiepilépticos (FAE) pueden tener un efecto favorable sobre los trastornos y síntomas psiquiátricos.11

TABLA 4
Respuesta a la medicación en pacientes con CET y comorbilidad psiquiátrica

CLASE	Respuesta favorable (mejora o estabilización)
Antipsicóticos	n (%)
Risperidona	30/46 (65,2%)
Quetiapina	19/32 (59,4%)
Aripiprazol	7/10 (70,0%)
Haloperidol	0/1 (0,0%)
Olanzapina	2/3 (66,7%)
Perfenazina	1/1 (100,0%)
Metirosina	0/1 (0,0%)
Pimozida	1/2 (50,0%)
antidepresivos	
Escitalopram	16/38 (42,1%)
Bupropión	8/10 (80,0%)
Citalopram	2/2 (100,0%)
Fluoxetina	3/5 (60,0%)
Venlafaxina	0/2 (0,0%)
Amitriptilina	7/10 (70,0%)
Trazodona	0/1 (0,0%)
Doxepina	0/1 (0,0%)
Imipramina	1/1 (100,0%)
estabilizadores del estado de ánimo	
Litio	2/2 (100,0%)
Lamotrigina	14/18 (77,8%)
Oxcarbazepina	11/14 (78,6%)
Ácido valproico	16/23 (69,6%)
estimulantes	
Metilfenidato	6/8 (75,0%)
Dexmetilfenidato	3/4 (75,0%)
Agonistas alfa-adrenérgicos	
Guanfacina	2/5 (40,0%)
Clonidina	1/5 (20,0%)
Ansiolíticos	
Lorazepam	10/14 (71,4%)
Clonazepam	0/2 (0,0%)
Clordiazepóxido	0/1 (0,0%)
Otro	
Naltrexona	2/2 (100,0%)
Sirolimus	1/1 (100,0%)
Everolimus	2/2 (100,0%)
TOTAL (incluye tratamiento combinado)	73/113 (64,6%)

TSC: complejo de esclerosis tuberosa.

Aunque ciertamente es más subjetivo que muchos enfoques alternativos, la evaluación clínica utilizada en el presente estudio proporciona una oportunidad para separar los diagnósticos psiquiátricos de los factores de confusión importantes e inevitables presentes en las personas con CET. Este enfoque también tiene más probabilidades de representar la experiencia real del profesional.

Una limitación obvia de la metodología empleada aquí es el sesgo de derivación, que inevitablemente se introdujo. Si bien el CCHMC cuenta con un psiquiatra en la clínica, no todos los pacientes con CET pudieron ser evaluados y tratados por él debido a limitaciones de tiempo y disponibilidad. En consecuencia, las estimaciones de prevalencia general aquí presentadas probablemente subestiman la prevalencia real en pacientes con CET. Sin embargo, los pacientes incluidos representan en gran medida a los pacientes psiquiátricos más sintomáticos y gravemente afectados, por lo que los tratamientos utilizados y las respuestas a los mismos se vuelven aún más relevantes.

Hasta la fecha, solo un estudio ha informado sobre la prevalencia de trastornos psiquiátricos en pacientes con CET, utilizando la evaluación por un psiquiatra clínico como en el presente estudio.³ Un estudio de Muzykewicz et al.³ incluyó a 43 pacientes con una edad promedio de 19 años (rango de 2 a 49 años). De estos, el 98 % recibió un diagnóstico psiquiátrico y el 33 % presentó características de trastornos del espectro autista, similar a nuestros hallazgos aquí. Las frecuencias específicas de trastornos psiquiátricos también fueron consistentes con nuestros hallazgos. Sin embargo, el estudio limitó el análisis y la discusión del tratamiento a solo 12 pacientes tratados con citalopram para trastornos de ansiedad o del estado de ánimo y risperidona para conductas agresivas.

El presente estudio amplía significativamente el tratamiento farmacológico de los trastornos psiquiátricos comórbidos en pacientes con CET. Las prácticas específicas de dosificación en nuestro centro se han publicado previamente.^{1,2} En el presente análisis, se observaron respuestas favorables al tratamiento con risperidona, quetiapina y aripiprazol para las conductas agresivas en un 59% a un 70% de los casos. Se observó un beneficio con escitalopram y bupropión en un 42% a un 80% de los casos para el tratamiento de los síntomas de ansiedad, los pensamientos y comportamientos compulsivos y los trastornos del estado de ánimo. De manera similar, el metilfenidato y el dexmetilfenidato fueron eficaces en el tratamiento de los síntomas del TDAH.

Los tres pacientes tratados con inhibidores de mTORC1 demostraron una mejoría clínica en los síntomas psiquiátricos. No se conoce el mecanismo responsable de esta mejora, pero podría representar una nueva estrategia para el tratamiento de trastornos psiquiátricos y otras afecciones neuropsiquiátricas asociadas con la CET, ya que los tratamientos actuales

Se dirigen casi exclusivamente a la liberación y captación de neurotransmisores. En cambio, se han postulado diversos mecanismos que podrían afectar la función del SNC a nivel molecular y neuronal, incluyendo cambios en la estructura de las dendritas neuronales, la plasticidad sináptica, la expresión de receptores de superficie y la potenciación y depresión a largo plazo.

CONCLUSIONES

La comorbilidad psiquiátrica es muy prevalente y no debe pasarse por alto en el tratamiento integral de los pacientes con CET. Los tratamientos están fácilmente disponibles.

capaz y eficaz para el tratamiento de los síntomas psiquiátricos en estos pacientes. ■

INFORMACIÓN LEGAL: La Sra. Tudor es ponente de Novartis. El Dr. Franz recibe subvenciones/apoyo para investigación de Novartis, es consultor de Novartis y conferenciante para UCB Pharma y Novartis. El Dr. Krueger recibe subvenciones/ Cuenta con apoyo de investigación de Novartis y Lundbeck, y es ponente de Novartis. El Sr. Chung, el Dr. Nelson, la Sra. Agrícola, la Sra. Lynch y la Sra. Fiser declaran no tener ninguna relación financiera con ninguna empresa cuyos productos se mencionen en este artículo ni con fabricantes de productos de la competencia.

REFERENCIAS

1. Krueger DA, Franz DN. Manejo actual del complejo de esclerosis tuberosa. *Pediatría*. 2008;10:299-313.

2. Curatolo P, Verdecchia M, Bombardieri R. Complejo de esclerosis tuberosa: una revisión de los aspectos neurológicos. *Eur J Paediatr Neurol*. 2002;6:15-23.

3. Muzykewicz DA, Newberry P, Danforth N, et al. Condiciones psiquiátricas comórbidas en una población clínica de 241 pacientes con complejo de esclerosis tuberosa. *Comportamiento en epilepsia*. 2007;11:506-513.

4. de Vries P, Humphrey A, McCartney D, et al. Guías clínicas de consenso para la evaluación de problemas cognitivos y conductuales en la esclerosis tuberosa. *Psiquiatría infantil y adolescente europea*. 2005;14:183-190.

5. Roach ES, Gomez MR, Northrup H. Conferencia de consenso sobre el complejo de esclerosis tuberosa: criterios de diagnóstico clínico revisados. *J Child Neurol*. 1998;13:624-628.

6. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 4.ª ed., texto rev. Washington, DC: Asociación Estadounidense de Psiquiatría; 2000.

7. Prather P, de Vries PJ. Aspectos conductuales y cognitivos del complejo de esclerosis tuberosa. *J Child Neurol*. 2004;19:666-674.

8. Dabora SL, Jozwiak S, Franz DN, et al. Análisis mutacional en una cohorte de 224 pacientes con esclerosis tuberosa.

Indica una mayor gravedad de la enfermedad multiorgánica de TSC2, en comparación con TSC1. *Am J Hum Genet*. 2001;68:64-80.

9. Jones AC, Shyamsundar MM, Thomas MW y col. Análisis exhaustivo de mutaciones de TSC1 y TSC2- y correlaciones fenotípicas en 150 familias con esclerosis tuberosa. *Am J Hum Genet*. 1999;64:1305-1315.

10. Sancak O, Nellist M, Goedbloed M, 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*. 2005;13:731-741.

11. McElroy SL, Keck PE Jr, Post RM, eds. Fármacos antiepilépticos para el tratamiento de trastornos psiquiátricos. Nueva York, NY: Informa Healthcare; 2008.

12. Ehninger D, de Vries PJ, Silva AJ. De mTOR a la cognición: mecanismos moleculares y celulares de las alteraciones cognitivas en la esclerosis tuberosa. *J Intellect Disabil Res*. 2009;53:838-851.

13. Hunt A, Shepherd C. Un estudio de prevalencia del autismo en la esclerosis tuberosa. *J Autism Dev Disord*. 1993;23:323-339.

14. Smalley SL, Tanguay PE, Smith M, et al. Autismo y esclerosis tuberosa. *J Autism Dev Disord*. 1992;22:339-355.

15. Kopp CM, Muzykewicz DA, Staley BA, et al. Problemas de conducta en niños con complejo de esclerosis tuberosa y estrés parental. *Epilepsy Behav*. 2008; 13:505-510.

16. Lewis JC, Thomas HV, Murphy KC, et al. Genotipo y fenotipo psicológico en la esclerosis tuberosa. *J Med Genet*. 2004;41:203-207.

17. Pulsifer MB, Winterkom EB, Thiele EA. Perfil psicológico de adultos con complejo de esclerosis tuberosa. *Epilepsy Behav*. 2007;10:402-406.

18. Raznahan A, Joinson C, O'Callaghan F, et al. Psicopatología en la esclerosis tuberosa: perspectiva general y hallazgos en una muestra poblacional de adultos con esclerosis tuberosa. *J Intellect Disabil Res*. 2006; 50:561-569.

19. Staley BA, Montenegro MA, Major P, et al. Conducta autolesiva y complejo de esclerosis tuberosa: frecuencia y posibles asociaciones en una población de 257 pacientes. *Epilepsy Behav*. 2008;13:650-653.

20. Ess KC. Neurobiología del complejo de esclerosis tuberosa. *Semin Pediatr Neurol*. 2006;13:37-42.

21. Jaworski J, Sheng M. El creciente papel de mTOR en el desarrollo neuronal y la plasticidad. *Mol Neurobiol*. 2006;34:205-219.

Thomas K. Chung, MA Elizabeth R. Lynch, MS

Departamentos de Pediatría y Neurología
Centro Médico del Hospital Infantil de Cincinnati
Cincinnati, Ohio, Estados Unidos

Cheryl J. Fiser, MSW, LISW-S
División de Servicios Sociales

Centro Médico del Hospital Infantil de Cincinnati
Cincinnati, Ohio, Estados Unidos

Daniel A. Nelson, MD División de Psiquiatría Infantil y Adolescente Centro Médico del Hospital Infantil de Cincinnati
Cincinnati, Ohio, Estados Unidos

Karen Agrícola, FNP Cynthia Tudor, PNP
David Neal Franz, MD Darcy A. Krueger, MD, PhD

Departamentos de Pediatría y Neurología
Clínica y Centro de Investigación de Esclerosis Tuberosa
Centro Médico del Hospital Infantil de Cincinnati
Cincinnati, Ohio, Estados Unidos