

INVESTIGACIÓN

Acceso abierto



Tasas de síntomas y agrupamiento de perfiles en los trastornos neuropsiquiátricos asociados al complejo de esclerosis tuberosa (TAND)

Samuel Alperin^{1,2*}, Darcy A. Krueger^{1,2}, David N. Franz^{1,2}, Karen D. Agrícola^{1,2}, Gabrielle Stires^{1,2}, Paul S. Horn^{1,2} y Jamie K. Capal³

Abstracto

Antecedentes: El complejo de esclerosis tuberosa (CET) se asocia con diversas dificultades neuropsiquiátricas, denominadas apropiadamente trastornos neuropsiquiátricos asociados a CET (TAND). Los objetivos del estudio fueron analizar las tasas de síntomas de TAND en una cohorte de pacientes atendidos en el Centro de Excelencia de CET del Hospital Infantil de Cincinnati e identificar perfiles clínicamente significativos basados en los síntomas de TAND.

Métodos: Los datos de la Lista de Verificación TAND se obtuvieron de los participantes atendidos en el Centro de Excelencia de TSC del Centro Médico del Hospital Infantil de Cincinnati entre junio de 2015 y agosto de 2018. Se realizaron análisis de conglomerados y factoriales para cada síntoma de TAND. Posteriormente, se calcularon las puntuaciones factoriales de los participantes y se utilizó un análisis de conglomerados de K-medias para identificar empíricamente los distintos perfiles generales de síntomas de TAND presentes en la TSC.

Resultados: Se completaron 1545 listas de verificación para 668 participantes (37 % adultos y 63 % niños). Aproximadamente el 90 % de los participantes reportaron al menos un síntoma de TAND, con un promedio de 12 síntomas (de un total de 29). La frecuencia de síntomas osciló entre el 5 % y el 60 %. Los síntomas más comunes fueron neuropsicológicos. Una solución de siete clústeres y siete factores resultó óptima. El análisis de clústeres de K-medias resultó en una solución de siete perfiles, con una carga sintomática de baja a alta.

Conclusión: Este estudio es el primero en identificar los perfiles fenotípicos naturales de los síntomas de TAND. El estudio de subpoblaciones específicas de TAND con perfiles comunes podría facilitar una mejor comprensión de la biología subyacente de la TAND y una mejor evaluación de tratamientos más específicos.

Palabras clave: Complejo de esclerosis tuberosa, trastornos neuropsiquiátricos asociados a la esclerosis tuberosa (TAND), discapacidad intelectual

Introducción

El complejo de esclerosis tuberosa (CET) es un trastorno genético autosómico dominante causado por variantes patogénicas en los genes TSC1 y TSC2, que afecta a aproximadamente 1 de cada 6000 nacidos vivos y a aproximadamente 1 millón de personas en todo el mundo [1]. El CET afecta a todos los sistemas orgánicos principales, con una alta variabilidad en la gravedad de la enfermedad. El CET también se asocia con diversas

Dificultades conductuales, intelectuales, académicas, psiquiátricas, neuropsicológicas y psicosociales que afectan aproximadamente al 90 % de las personas con CET y representan una carga significativa [2, 3]. Se ha demostrado que la salud mental es una parte importante de la enfermedad y que el costo es un obstáculo importante para la mejora [4].

Para mejorar la identificación de las dificultades neuropsiquiátricas que experimentan las personas con CET, el Panel Neuropsiquiátrico de la Conferencia de Consenso de CET de 2012 desarrolló el término TAND (Trastornos Neuropsiquiátricos Asociados a CET) [5].

*Correspondencia: samuel.alperin@cchmc.org

² Facultad de Medicina de la Universidad de Cincinnati, Cincinnati, OH, EE. UU.

La lista completa de información de los autores está disponible al final del artículo.



© El/Los autor(es) 2021. Acceso abierto. Este artículo está licenciado bajo una Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional, que permite el uso, intercambio, adaptación, distribución y reproducción en cualquier medio o formato, siempre que se otorgue el crédito correspondiente al/los autor(es) original(es) y a la fuente, se proporcione un enlace a la licencia Creative Commons y se indique si se realizaron cambios. Las imágenes u otro material de terceros en este artículo están incluidos en la licencia Creative Commons del artículo, a menos que se indique lo contrario en una línea de crédito al material. Si el material no está incluido en la licencia Creative Commons del artículo y el uso que pretende darle no está permitido por la regulación legal o excede el uso permitido, deberá obtener permiso directamente del titular de los derechos de autor. Para ver una copia de esta licencia, visite <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. La exención de dedicación al dominio público de Creative Commons (<http://creativecommons.org/dominiopublico/cero/1.0/>) se aplica a los datos disponibles en este artículo, a menos que se indique lo contrario en una línea de crédito de los datos.

abarca seis “niveles” de investigación: (1) nivel conductual, (2) nivel psiquiátrico, (3) nivel intelectual, (4) nivel académico, (5) nivel neuropsicológico y (6) nivel psicosocial [3]. Los síntomas TAND son altamente prevalentes en pacientes con TSC en general, sin embargo, solo el 20% de los pacientes reciben evaluación y tratamiento apropiados [3]. El registro de esclerosis tuberosa para aumentar el estudio de concienciación sobre la enfermedad (TOSCA), un gran registro internacional que captura la historia natural de la TSC, observó altas tasas de datos TAND faltantes y no informados presumiblemente por falta de evaluación y tratamiento, a veces superiores al 60% para los síntomas conductuales y los niveles intelectuales [6].

Las recomendaciones de la Conferencia de Consenso de la CET incluyen que las personas con CET se evalúen anualmente para detectar TAND con el objetivo de reducir la brecha de identificación entre los síntomas y su reconocimiento por parte de los médicos [3, 5]. Con este consenso en mente, se desarrolló la Lista de Verificación TAND-L como herramienta de cribado para guiar a los médicos en la discusión de los diferentes niveles de TAND [3]. La lista de verificación incluye un total de 11 secciones, con preguntas principalmente de respuesta sí/no, y abarca cada nivel de investigación. Fue validada por Leclezio y colegas en 2014 [7].

Leclezio y sus colegas también intentaron identificar agrupaciones naturales de síntomas o “grupos” con el objetivo de identificar grupos de características específicas en los niveles de TAND y posteriormente permitir que los proveedores de atención médica implementen tratamientos adecuados centrados en grupos de síntomas/grupos individuales.

Inicialmente, se completó un estudio de viabilidad (con 56 participantes de Sudáfrica y Australia) [8], seguido de un estudio de replicación más grande (con 85 participantes del registro TOSCA) que mostró una solución de seis grupos [9]. Estos fueron, a saber: (1) escolar, (2) neuropsicológico, (3) estado de ánimo/ansiedad, (4) similar a TEA, (5) conductas desafiantes y (6) hiperactividad/impulsividad [8, 9]. En un estudio más grande con bootstrap y consistencia interna, se seleccionó una solución final de siete grupos, incluida la adición de uno para comer/dormir que previamente se había dividido en el grupo similar a TEA (comer) y el grupo de estado de ánimo/ansiedad (dormir) en lugar de su propio grupo independiente [10].

Utilizando una cohorte de participantes atendidos en el Centro de Excelencia en CET del Centro Médico del Hospital Infantil de Cincinnati (CCHMC), analizamos las tasas de síntomas de TAND en pacientes con CET evaluados y tratados en un gran centro multidisciplinario de referencia para CET en EE. UU. Posteriormente, replicamos los análisis de grupos y factoriales para identificar grupos de síntomas similares a los encontrados en estudios previos de Leclezio et al. Finalmente, ampliamos este análisis e identificamos perfiles de síntomas clínicamente significativos basados en los síntomas de TAND.

Métodos

Reclutamiento de participantes y diseño del estudio

Los participantes consistieron en pacientes atendidos en el Centro de Excelencia de la Clínica de Esclerosis Tuberosa en CCHMC desde junio de 2015 hasta agosto de 2018. Como parte de la clínica, la lista de verificación TAND se administró a través de una tableta (iPad) durante la visita y fue completada por el participante o un padre/cuidador en cada visita a la clínica. Los padres completaron la lista de verificación para los participantes que eran menores de edad (<18 años) o tenían discapacidad intelectual. Las respuestas de la lista de verificación TAND están disponibles de inmediato en el historial clínico electrónico del paciente, y los médicos revisaron y discutieron las respuestas con la familia en la misma visita. Todos los participantes con un diagnóstico de TSC y que completaron la lista de verificación TAND fueron elegibles para ser incluidos en el estudio. Las listas de verificación que tenían >50% de datos faltantes fueron excluidas del análisis. La Junta de Revisión Institucional de CCHMC aprobó el protocolo mediante el cual se realizó esta investigación. Se obtuvo el consentimiento informado de los participantes adultos y de los padres o tutores para los participantes menores de 18 años. Los participantes brindaron su consentimiento cuando fue posible según los requisitos institucionales.

Lista de verificación TAND

La Lista de Verificación TAND [3] contiene 12 secciones: (1) hitos básicos del desarrollo; (2) nivel actual de funcionamiento; (3) preocupaciones conductuales; (4) trastornos psiquiátricos diagnosticados; (5) capacidad intelectual; (6) habilidades académicas; (7) habilidades neuropsicológicas; (8) funcionamiento psicosocial; (9) evaluación del impacto de TAND por parte de los padres, cuidadores o el propio paciente; (10) lista de prioridades; (11) preocupaciones adicionales; y (12) evaluación del impacto de TAND por parte del profesional de la salud. Para el presente análisis, nos centramos únicamente en las secciones 1 a 10 de la Lista de Verificación TAND, ya que son las únicas partes de la Lista de Verificación TAND que se obtienen directamente.

Aporte del cuidador en CCHMC a través de la integración de tabletas a las visitas clínicas como se describe anteriormente.

Análisis de datos

Todos los análisis se realizaron con el programa informático R [11]. Las secciones 3 (Desafíos Conductuales), 4 (Trastornos Psiquiátricos), 6 (Habilidades Académicas) y 7 (Habilidades Neuropsicológicas) se incluyeron en los análisis de tasas (tanto en la primera lista de verificación disponible como en las visitas posteriores). Sin embargo, solo las secciones 3, 6 y 7 se incluyeron en los análisis de conglomerados y factoriales, manteniendo la coherencia con los análisis previos de Leclezio et al. y De Vries et al. [9, 10]. Dado que las variables de la lista de verificación TAND eran binarias, se calculó la matriz de correlación para las 29 variables utilizando la primera visita disponible para cada participante mediante un coeficiente de contingencia de media cuadrática (los valores faltantes se omitieron por pares en los cálculos de correlación). Se evaluó el impacto de los síntomas TAND.

a través de la Sección 9, que preguntaba "¿cuánto le han molestado, preocupado o angustiado esto a usted/su hijo/familia?" y oscilaba entre 0 ("nada") y 10 "extremadamente". Cada participante (o tutor) recibió un "Cuestionario de convulsiones" por separado. Esto no se hizo utilizando un instrumento estandarizado, sino que se recopiló como parte de su atención clínica de rutina. Sin embargo, para aumentar la coherencia y el contenido de la documentación de la frecuencia de las convulsiones en las notas clínicas, se utilizó una hoja de flujo clínica uniforme dentro del historial médico electrónico creado en cada encuentro clínico. La hoja de flujo solicita específicamente al paciente o cuidador que responda a las preguntas: "Yo/mi hijo en promedio tiene ____ (número) de convulsiones por ____ (día/semana/mes/año)". Los valores P se consideraron significativos si estaban por debajo de 0,05 después del ajuste de la tasa de falsos descubrimientos (FDR).

Se aplicaron diferentes métodos de análisis de conglomerados. Inicialmente, se emplearon métodos de agrupamiento jerárquico para sugerir un número adecuado de conglomerados. Se emplearon diversos métodos, como el de ligamiento completo, el de ligamiento promedio, el método de Ward y el método de McQuitty (mediante la función `R hclust()`). Otras funciones utilizadas fueron PAM (partición alrededor de medoides, una extensión del agrupamiento k -medias), FANNY (agrupamiento difuso, basado en la probabilidad de pertenencia a un conglomerado) y DIANA (análisis divisivo; los conglomerados se forman dividiendo los más grandes) [12]. El tamaño y el método de conglomerado más adecuados se seleccionaron con base en estadísticas de optimización como el gap, las sumas intraconglomerados y el método del codo.

Se completó el análisis factorial exploratorio utilizando la función `fa()` del paquete `R psych` [13]. Se emplearon métodos múltiples con diferentes extracciones de factores (cinco en total) y métodos de rotación (catorce en total), y se aplicaron combinaciones de cada uno, manteniendo nuevamente la coherencia con los análisis previos de Leclezio et al. y De Vries et al. [9, 10]. Se utilizó el índice de congruencia factorial de Tucker para cada combinación para encontrar la solución factorial más similar a nuestro mejor análisis de conglomerados elegido [14]. Utilizando el alfa de Cronbach, se evaluó la consistencia interna de cada conglomerado y factor, considerándose 0,70 como una buena consistencia interna.

Una vez obtenido un análisis factorial adecuado, se calcularon las puntuaciones factoriales de todos los participantes. Posteriormente, se utilizó el análisis de conglomerados de media K de las puntuaciones factoriales de cada participante para estimar los perfiles de síntomas empíricos. El número óptimo de conglomerados/perfiles se definió como el número que maximizaba la varianza explicada en las puntuaciones factoriales sin producir pequeños conglomerados fragmentados.

Resultados

Se completaron un total de 1545 listas de verificación para 668 participantes (250 (37%) adultos y 418 (63%) niños) dentro del período de 3 años (se procesaron 99 registros adicionales).

eliminado para > 50% de datos faltantes). La demografía de la cohorte se puede ver en la Tabla 1. Aproximadamente el 37% de los participantes solo fueron vistos una vez. De los que fueron vistos en múltiples visitas, el intervalo promedio entre citas fue de 324 días, y el 70,8% fue visto dentro de un año de la cita previa (73% en niños y 67% en adultos). Cabe destacar que el 65% de los participantes no autoinformó su capacidad intelectual (según lo informado por ellos mismos, sus padres o su cuidador de una evaluación formal previa). De los que sí lo autoinformaron, alrededor del 38,5% de los participantes tenían una capacidad intelectual normal, y otro 40% tenía una discapacidad intelectual leve a moderada. La evaluación de la capacidad intelectual por parte de los padres/tutores y las pruebas oficiales de CI fueron generalmente consistentes (κ ponderada = 0,72; IC del 95%: 0,68–0,77).

Seiscientos dos personas (90 %) informaron al menos un síntoma TAND en la primera visita. El número promedio de síntomas en la primera visita fue de aproximadamente doce. La tasa de cada síntoma TAND en la visita inicial se puede ver en la Tabla 2. El síntoma más común fue la dificultad neuropsicológica con la atención (59,4 %). Otros síntomas comúnmente reportados fueron escolares, neuropsicológicos (es decir, dificultades con la multitarea y otras habilidades ejecutivas) y conductuales (es decir, dificultades con la atención, cambios de humor y ansiedad), todos los cuales estaban presentes en más de la mitad de los participantes en su primera visita. Cuando se divide por edad, los síntomas más comunes para los adultos fueron ansiedad, depresión, cambios de humor, sueño y problemas de memoria (todos estadísticamente más comunes que en los niños). Los síntomas más comunes para los niños fueron rabietas, hiperactividad, impulsividad y dificultades escolares (a menudo estadísticamente más comunes que en los adultos).

No hubo un aumento significativo en la tasa de síntomas en las visitas posteriores, observándose el mayor aumento en las dificultades para dormir (+1,6%).

También se analizó la tasa de síntomas según el CI de los 234 participantes cuyo CI se conocía formalmente (Tabla 3). La mayoría de los síntomas a nivel conductual, intelectual, académico y neuropsicológico fueron significativamente menos frecuentes en aquellos sin discapacidad intelectual ($CI \geq 70$) que en aquellos con discapacidad intelectual ($CI < 70$). La excepción a esta relación fue el nivel psiquiátrico, donde solo el diagnóstico de trastorno del espectro autista (TEA) y discapacidad intelectual ($CI < 70$) se mantuvieron significativamente asociados entre sí.

Análisis de conglomerados

El análisis de conglomerados mostró que una solución de siete conglomerados era óptima, siendo el método de Ward el que producía el conglomerado más adecuado (el dendrograma se puede ver en la figura 1). Se descartaron métodos como otros jerárquicos (incluidos el promedio, el de ligamiento completo, McQuitty), DIANA (análisis divisivo) porque tendían a tener valores más pequeños.

Tabla 1 Demografía

	Niños (<18 años) n = 418	Adultos (≥ 18 años) n = 250	Total n = 668
Edad			
<4 años (visitas totales) 4–11	130 (252)	--	--
años (visitas totales) 12–18	177 (417)	--	--
años (visitas totales) 18–40 años	111 (287)	--	--
(visitas totales) >40 años (visitas totales)	--	202 (504)	--
	--	48 (85)	--
Número total de visitas	956	589	1545
Sexo			
Masculino	228 (55%)	118 (47%)	346 (52%)
Femenino	190 (45%)	132 (53%)	322 (48%)
Número de visitas por paciente			
Número promedio (DE, rango)	2,28 (±1,34, 1–7)	2,36 (±1,28, 1–8)	2,31 (±1,32, 1–8)
Sólo 1 visita (% del total)	161 (38,5%)	84 (33,6%)	245 (36,7%)
Días entre visitas			
Promedio (±DE, rango)	316,9 (±316,9, 14–1120)	335,2 (±169,17, 42–1120)	324 (±164,67, 14–1120)
Seguimiento dentro de 1 año	394 de 538 (73,4%)	227 de 339 (67,0%)	621 de 877 (70,8%)
Capacidad intelectual (autoinforme)^a (n = 234)			
Normal (CI ≥70)	45 (35,4%)	45 (42,1%)	90 (38,5%)
Leve-moderado (CI 35-69)	57 (44,9%)	36 (33,6%)	93 (39,8%)
Grave profundo (CI < 34)	25 (19,7%)	26 (24,3%)	51 (21,8%)
Desconocido	291 (69,6%) ^b	143 (57,2%) ^b	434 (65,0%) ^b

^a Autoinforme de evaluación formal, según la Sección 5, pregunta de la lista de verificación TAND

^b Porcentaje del total de pacientes en cada columna

Grupos que contienen una sola variable. Los grupos 1 y 2 consistieron principalmente en dificultades con las habilidades neuropsicológicas. El primero se definió de forma más amplia por síntomas de dificultades con la memoria/desorientación, tareas visoespaciales y lenguaje/comunicación, incluyendo contacto visual deficiente. El segundo se definió de forma más específica por dificultades con las habilidades ejecutivas, la realización de tareas duales/multitarea y la atención, así como dificultades conductuales atencionales que demostraron una consistencia interna aún mayor que el grupo 1 (α de Cronbach).

de 0,75 para el grupo 1 frente a un α de 0,89 para el grupo 2). El grupo 3 se definió por síntomas de desregulación del comportamiento que incluían rabietas, arrebatos agresivos, autolesiones, rigidez, dificultades con los demás, impulsividad, conductas repetitivas y repetición de palabras/frases, con una consistencia interna igualmente alta (α de 0,85). El grupo 4 presentó síntomas vegetativos, como el sueño y la alimentación, así como síntomas hiperactivos como la hiperactividad y la inquietud (α de 0,68). Los grupos 5 y 6 se asociaron con síntomas del estado de ánimo, el primero centrado en el estado de ánimo depresivo y la timidez (α de 0,51), y el otro en torno a los cambios de humor y la ansiedad (α de 0,69). El grupo final (grupo 7) consistió en dificultades a nivel escolar, como la lectura, la escritura, la ortografía y

matemáticas y demostró la mayor consistencia interna en general (α de 0,93).

Análisis factorial

Se examinaron un total de 268 combinaciones de extracción y rotación de factores. La solución más similar a nuestro análisis de conglomerados (análisis de Ward de 7 conglomerados), utilizando el índice de Tucker para evaluar la congruencia, fue un análisis de ejes principales de siete factores con rotación Promax y un umbral de carga >0,35 (Tabla 4). Tres ítems presentaron cargas cruzadas con múltiples factores: dificultades de atención como síntoma conductual (en los factores 1 y 2) y como síntoma neuropsicológico (en los factores 2 y 5), y habilidades ejecutivas (en los factores 1 y 2), todas con cargas >0,35. Tres variables de síntomas no mostraron una correlación fuerte con ningún factor: dificultades para comer, dificultades para dormir y dificultades con los compañeros.

En general, la comparación del análisis factorial con el análisis de agrupamiento reveló grupos de variables similares, lo que confirma qué factores específicos fueron los principales impulsores de la identidad grupal por agrupamiento. Por ejemplo, las variables académicas se agruparon completamente en ambos análisis (Grupo 7 y Factor 7) y, si bien los síntomas del estado de ánimo se asignaron a un solo factor (Factor 6),...

Tabla 2 Tasa de síntomas por edad (niño versus adulto) para la primera visita y a lo largo de la vida

Sección	Síntoma	Tasa total (%)	Tasa de niños (%)	Tasa de adultos (%)	χ^2 niño versus adulto (valor p) ^{a,b}	Frecuencia de vida útil (%)
Sección 3	Ansiedad	52.5	43.3	68.0	38,27 (<0,0001) *	53.0
	Estado de ánimo deprimido	30.2	17.0	52.4	93,00 (<0,0001) *	31.0
	timidez extrema	21.6	19.6	24.8	2,48 (0,11)	21.9
	Cambios de humor	52.4	47.8	60.0	9,26 (0,002) *	52.7
	Arrebato agresivo	42.1	40.9	44.0	0,61 (0,43)	43.3
	rabietas	42.5	48.6	32.4	16,73 (<0,0001) *	32.7
	autolesión	25.1	26.3	23.2	0,81 (0,37)	25.4
	Lenguaje retrasado	47.2	51.0	40.8	6,48 (0,01) *	48.2
	Repite palabras	35.6	35.6	35.6	0,00 (0,99)	36.4
	Mal contacto visual	36.7	36.6	36.8	0,00 (0,96)	36.8
	Dificultad con los compañeros	32.5	33.0	31.6	0,14 (0,71)	32.8
	Comportamientos repetitivos	41.2	41.1	41.2	0,00 (0,99)	41.5
	Rígido/inflexible	43.4	40.7	48.0	3,42 (0,06)	44.2
	Superactivo	34.9	40.2	26.0	13,87 (0,0002) *	35.2
	Dificultades con la atención	57.3	56.9	58.0	0,07 (0,79)	58.2
	Inquietud	46.1	48.1	42.8	1,76 (0,18)	46.7
	Impulsividad	44.3	47.6	38.8	4,92 (0,03) *	45.5
	Dificultad para comer	36.8	38.0	34.8	0,71 (0,40)	37.7
	Dificultades para dormir	46.7	41.4	55.6	12,69 (0,0004) *	48.4
Sección 4d	TEA	23.4	24.3	22.0	0,49 (0,48)	23.6
	TDAH	21.9	24.8	17.1	5,41 (0,02) *	22.4
	Trastorno de ansiedad	19.1	13.3	29.0	24,67 (<0,0001) *	19.7
	Depresivo	13.8	5.3	28.3	68,16 (<0,0001) *	14.1
	TOC	13.1	10.1	18.0	8,48 (0,004) *	13.5
	Psicópata	4.9	2.2	9.4	17,52 (<0,0001) *	5.3
Sección 6	Lectura	41.1	44.4	35.4	4,97 (0,03) *	41.9
	Escribiendo	38.8	43.2	31.2	9,03 (0,003) *	39.3
	Ortografía	37.6	41.0	31.6	5,57 (0,02) *	38.0
	Matemáticas	43.3	42.7	44.3	0,16 (0,69)	44.0
Sección 7	Memoria	36.6	31.0	46.4	15,41 (<0,0001) *	38.0
	Atención	59.4	57.9	62.0	1,07 (0,30)	60.3
	Multitarea	58.1	58.0	58.2	0,00 (0,96)	58.9
	Tareas visoespaciales	38.8	41.0	35.0	2,24 (0,13)	39.7
	Habilidades ejecutivas	54.5	56.3	51.5	1,40 (0,24)	55.0
	Desorientarse	33.0	31.6	35.4	1,00 (0,32)	33.8

^a *Representa el valor p que se mantuvo significativo (<0,05) tras el ajuste por FDR. La mayor prevalencia entre los grupos de adultos y niños está en negrita.

^b Análisis de chi-cuadrado con 1 grado de libertad

^c Frecuencia de "sí" a lo largo del período de estudio

^d La sección 4 no se incluyó en los análisis de grupos o factores.

Fueron exactamente los mismos síntomas que se separaron en los dos grupos estrechamente relacionados para el estado de ánimo (Grupo 5 y Grupo 6). Las habilidades neuropsicológicas de los factores 1 y 2 se asignaron principalmente a los grupos de memoria y comunicación (Grupo 1) y función ejecutiva. atención (grupo 2), respectivamente. Los comportamientos problemáticos (factor 4) se asignaron exclusivamente al grupo de

Conductas desreguladas (Grupo 3), junto con síntomas tradicionalmente asociados con el trastorno del espectro autista (TEA), como conductas repetitivas, repetición de palabras, rigidez/inflexibilidad (Factor 3) e impulsividad (Factor 2). El retraso en el lenguaje y el contacto visual deficiente (Factor 3) se asociaron al grupo de memoria y comunicación (Grupo 1), así como la hiperactividad y la inquietud.

Tabla 3 Prevalencia de síntomas según nivel de CI autoinformado

Sección	Síntoma	Normal (CI ≥70) n = 90 (%)	Discapacidad leve/ moderada (CI 35–69) n = 93 (%)	Severo/ discapacidad profunda (CI <35) n = 51 (%)	Normal vs CI anormal χ^2 (valor p)
Sección 3	Ansiedad	67.8	74.2	58.8	0,02 (0,88)
	Estado de ánimo deprimido	44.4	40.9	25.5	1,90 (0,17)
	timidez extrema	32.2	25.8	17.6	2,46 (0,12)
	Cambios de humor	54.4	64.5	68.6	3,11 (0,08)
	Arrebato agresivo	38.9	55.9	66.7	9,63 (0,002) *
	rabietas	33.3	57.0	58.8	13,10 (0,0003) *
	autolesión	14.4	25.8	58.8	14,41 (<0,0001) *
	Lenguaje retrasado	27.8	62.4	88.2	42,78 (<0,0001) *
	Repite palabras	28.9	63.4	56.9	23,02 (<0,0001) *
	Mal contacto visual	28.9	46.2	60.8	11,46 (0,0004) *
	Dificultad con los compañeros	34.4	55.9	49.0	8,07 (0,0007) *
	Comportamientos repetitivos	34.4	57.0	76.5	19,26 (<0,0001) *
	Rígido/inflexible	44.4	67.7	66.7	11,98 (0,0005) *
	Superactivo	31.1	41.9	51.0	4,55 (0,03) *
	Dificultades con la atención	58.9	78.5	86.3	13,94 (0,0002) *
	Inquietud	42.2	51.6	76.5	7,37 (0,007) *
	Impulsividad	40.0	71.0	64.7	18,76 (<0,0001) *
	Dificultad para comer	27.8	39.8	72.5	12,65 (0,0004) *
	Dificultades para dormir	56.7	63.4	56.9	0,45 (0,50)
Sección 4 ^d	TEA	17.8	37.6	51.0	15,16 (<0,0001) *
	TDAH	34.4	41.9	27.5	0,13 (0,71)
	Trastorno de ansiedad	32.2	31.2	17.6	0,92 (0,34)
	Depresivo	21.1	25.8	11.8	0,00 (0,96)
	TOC	16.7	26.9	25.5	2,99 (0,08)
	Psicópata	3.3	9.7	11.8	3,91 (0,05) *
Sección 6	Lectura	40.0	78.3	62.0	24,28 (<0,0001) *
	Escribiendo	34.4	75.0	62.0	29,01 (<0,0001) *
	Ortografía	30.0	70.7	64.0	32,49 (<0,0001) *
	Matemáticas	33.3	85.9	64.0	46,45 (<0,0001) *
Sección 7	Memoria	37.8	52.7	68.0	9,13 (0,001) *
	Atención	60.0	86.8	82.0	18,63 (<0,0001) *
	Multitarea	58.9	93.4	88.0	34,93 (<0,0001) *
	Tareas visoespaciales	25.6	58.2	80.0	35,87 (<0,0001) *
	Habilidades ejecutivas	53.3	91.2	84.0	36,44 (<0,0001) *
	Desorientarse	20.0	49.5	72.0	31,46 (<0,0001) *

^a Se define como anormal a cualquier persona con un coeficiente intelectual < 70 (incluye los grupos leve, moderado, grave y profundo).

^b Análisis de chi-cuadrado con 1 grado de libertad

^c *representa el valor p que se mantuvo significativo (<0,05) después del ajuste FDR

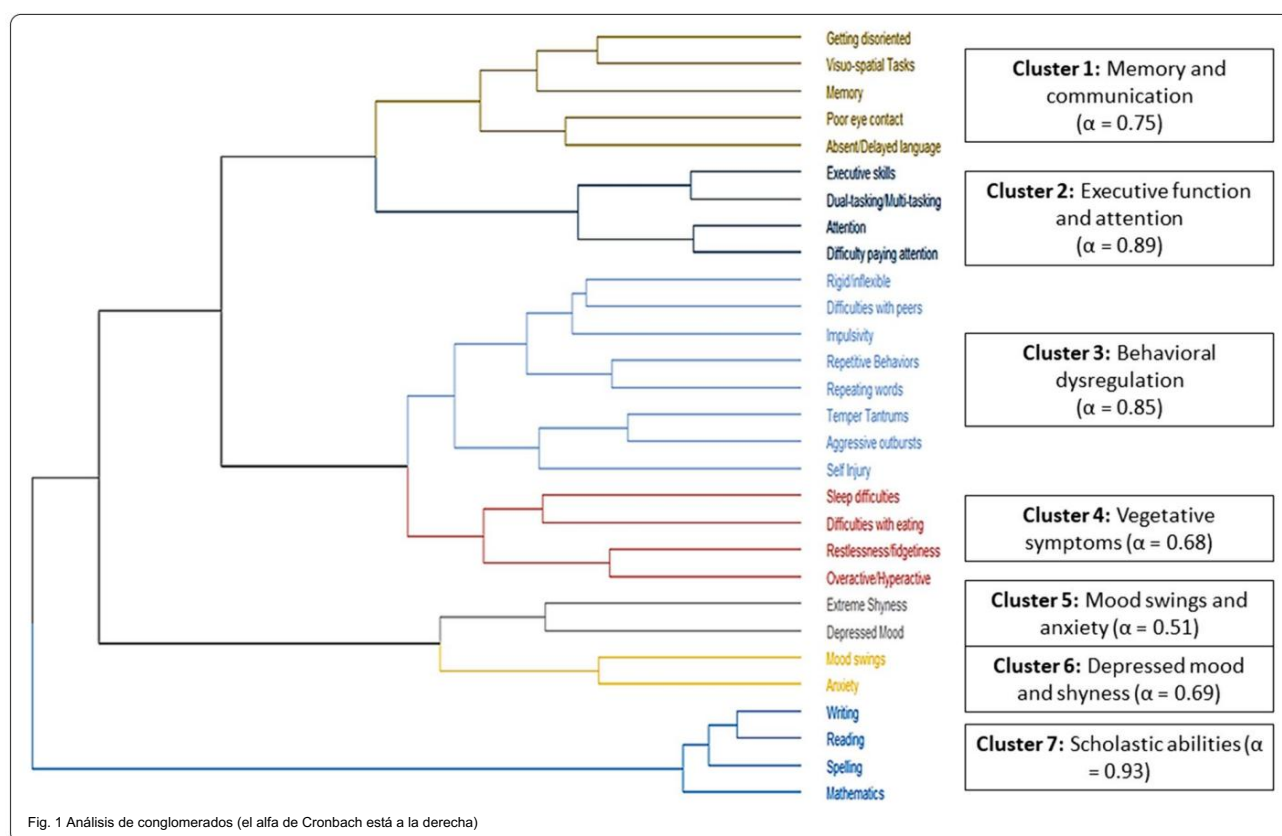
^d La sección 4 no se incluyó en los análisis de grupos o factores.

síntomas (factor 5) asignados al grupo de síntomas vegetativos (grupo 4).

Análisis de conglomerados de k-medias

Para ampliar nuestro análisis de los grupos de síntomas TAND y los factores que impulsan cada grupo de síntomas, a continuación quisimos identificar presentaciones fenotípicas naturales.

pacientes individuales (es decir, qué síntomas tienen mayor probabilidad de coexistir en el mismo individuo y que, en combinación, definen el perfil general de TAND de ese paciente individual). Para ello, cada una de las 26 variables de síntomas se asignó a un factor específico (véase la Tabla 4) y a cada factor dentro de cada participante individual se le asignó una continuación factorial entre 0 y 1 (número de síntomas presentes).



dividido por el número total de variables de síntomas que comprenden ese factor). Los participantes fueron excluidos de este análisis si faltaba alguna variable ($n = 26$ de 668 participantes, o 4 %), ya que esto significaría que no se podría calcular una puntuación factorial. Se encontró una solución de siete clústeres de K-medias. Los factores con una puntuación factorial promedio $> 0,5$ (lo que significa que los individuos en ese grupo reportaban más del 50 % de los síntomas) se consideraron una característica definitoria para ese perfil de K-clúster. Los intentos de reducir o aumentar la varianza en las puntuaciones factoriales crearon pequeños clústeres de perfil fragmentado adicionales o clústeres de perfil superpuestos con puntuaciones factoriales similares, respectivamente.

Como se muestra en la Tabla 5, los perfiles TAND con alta carga sintomática (cinco o más factores definitorios) fueron los más prevalentes ($n = 249/642$, 39%). Dentro de este grupo más amplio con alta carga sintomática, se identificaron tres perfiles K-cluster separados: todos los factores ($n = 127$), todos los factores excepto los académicos ($n = 58$) o todos los factores excepto el estado de ánimo y las conductas problemáticas ($n = 64$). Los perfiles TAND con una carga de síntomas intermedia ($n = 195/642$, 30 %) podrían dividirse de manera similar en tres perfiles de grupos K separados, todos los cuales se caracterizaron por dificultades con la falta de atención/concentración y un factor adicional cada uno (escolar ($n = 63$), estado de ánimo ($n = 69$) y función ejecutiva ($n = 63$)). El

El perfil final de TAND fue el del grupo con baja carga de síntomas, sin que ninguno de los siete factores definitorios alcanzara el umbral $>0,5$ ($n = 198/642$, 31%).

Exploramos la influencia del sexo, la edad y la frecuencia de las convulsiones para cada uno de los siete perfiles TAND identificados por la solución de grupo K-means, así como la relación padre/madre/hijo. Puntuación de impacto autoinformada/del cuidador (0-10) de TAND (Tabla 6). La frecuencia de las convulsiones se analizó calculando la frecuencia mensual de convulsiones de cada participante al momento de completar la Lista de verificación de TAND. En general, hubo una diferencia estadística entre los grupos mediante ANOVA de una vía para cada una de estas características. La comparación posterior post hoc de cada perfil entre sí encontró diferencias notables, incluyendo significativamente más hombres, frecuencia de convulsiones y puntuaciones de impacto autoinformadas por los padres/cuidadores en los grupos de perfil de síntomas altos en comparación con el grupo de perfil bajo ($p < 0,05$). Dentro de los grupos de perfil TAND con carga de síntomas intermedia, la edad fue significativamente mayor en el grupo de perfil intermedio definido por dificultades del estado de ánimo e inatención/concentración en comparación con los otros grupos de perfil ($p < 0,05$). La frecuencia de las convulsiones fue más baja para los grupos de perfil TAND con carga de síntomas intermedia limitada a la atención/concentración combinada con síntomas escolares o del estado de ánimo únicamente ($p < 0,05$).

Tabla 4 Análisis factorial

Symptom	Factor 1: Executive dysfunction	Factor 2: Attention and concentration	Factor 3: ASD- associated symptoms	Factor 4: Problematic behaviors	Factor 5: Hyperactivity and restlessness	Factor 6: Mood	Factor 7: Scholastic	Cronbach Alpha
Getting disoriented	0.63	-0.1	0.12	0	0.03	0.05	0.09	0.80
Memory	0.61	0.02	-0.17	-0.1	0.06	0.29	0.03	
Visuo-spatial Tasks	0.61	-0.01	0.24	0.08	-0.07	-0.18	0.03	
Executive skills	0.52	0.41	0.16	-0.05	-0.19	-0.02	0.07	
Attention	0.46	0.63	-0.3	0.04	0.22	-0.04	-0.04	0.85
Difficulties with attention	0.16	0.6	-0.11	-0.03	0.35	-0.04	0.02	
Impulsivity	-0.17	0.52	0.17	0.04	0.19	-0.02	0.08	
Multi-tasking	0.4	0.5	0.13	-0.05	-0.12	0.03	0.06	
Repetitive Behaviors	0.1	-0.12	0.67	-0.03	0.18	0	0.09	0.78
Repeating Words	-0.04	0	0.54	0	0.1	0.06	0.1	
Rigid/inflexible	-0.1	0.15	0.43	0.05	-0.02	0.3	0.01	
Delayed language	0.32	0.02	0.41	0.13	0.04	-0.23	-0.08	
Poor eye contact	0.18	0.09	0.4	0.02	-0.03	0.11	-0.06	0.76
Temper Tantrums	-0.08	0.11	0.02	0.83	-0.05	-0.1	-0.03	
Aggressive Outbursts	-0.05	0.08	-0.12	0.75	-0.01	0.19	0.02	
Self-Injury	0.14	-0.22	0.19	0.56	0.03	-0.04	-0.03	
Restlessness	-0.03	0.04	0.13	-0.07	0.71	-0.01	-0.03	0.67
Overactive/Hyperactive	-0.05	0.19	0.07	0.07	0.53	-0.14	0.04	
Depressed Mood	0.06	-0.02	-0.05	-0.03	-0.11	0.79	-0.05	0.74
Anxiety	-0.02	-0.1	0	0.01	0.07	0.72	0.12	
Mood swings	-0.01	-0.02	-0.13	0.4	0.05	0.5	0.09	
Extreme Shyness	-0.02	0.03	0.13	-0.06	-0.06	0.49	-0.05	
Reading	0	0.01	0.06	-0.06	0	0.03	0.92	0.93
Writing	0.03	0	0.05	-0.02	0.07	-0.06	0.87	
Spelling	0.03	0.02	0.03	0.01	0	-0.04	0.83	
Mathematics	0.11	0.08	0	0.02	-0.09	0.05	0.73	
Sleep difficulties	0.08	-0.01	0.14	-0.04	0.26	0.3	-0.1	--
Difficulties with eating	0.09	0.09	0.13	0.12	0.22	0.04	-0.02	
Difficulties with peers	0.04	0.19	0.3	0.17	-0.04	0.18	-0.03	

^a - Analysis using Principal Axis extraction and Promax rotation; coefficients of >0.35 are bolded (with largest ones highlighted), and Factors are ordered to match cluster analysis

Análisis mediante extracción de ejes principales y rotación Promax; los coeficientes de >0,35 están en negrita (los más grandes están resaltados) y los factores están ordenados para que coincidan con el análisis de conglomerados.

Discusión

Utilizando la Lista de Verificación TAND, informamos sobre el primer estudio que identifica perfiles clínicos distintivos en la población con CET mediante análisis de conglomerados y factoriales, seguido de un análisis de conglomerados de K-medias. La mayoría de los participantes recibieron la Lista de Verificación TAND anualmente, lo cual concuerda con las recomendaciones actuales [3, 5]. La tasa de síntomas de TAND notificada durante los tres años del estudio se mantuvo estable en general. Se observaron diferencias importantes en la tasa de síntomas al dividir a los individuos por edad (niños vs. adultos). Los niños tendieron a presentar más síntomas conductuales externos, mientras que los adultos tendieron a presentar más síntomas anímicos internos.

Este patrón fue consistente con el gran registro multinacional TOSCA que incluyó a 2093 participantes [6] y es consistente con las expectativas basadas en la edad en psicopatología [15], así como otros trastornos del desarrollo neurológico como el TDAH [16].

Cabe destacar que nuestros resultados en general encontraron tasas similares de síntomas de TAND a las de estudios anteriores, con aproximadamente el 90 % de las personas informando al menos un síntoma de TAND [3, 17]. Algunos individuos con TAND

Las características de nuestra cohorte fueron casi idénticas en comparación con TOSCA con tasas informadas de discapacidad intelectual (54%), TEA (21%) y TDAH (20%).

[18]. Sin embargo, observamos que las tasas de la mayoría de los síntomas anímicos y conductuales en nuestra cohorte fueron sistemáticamente más altas (22-57 % frente a 7-21 % en TOSCA). Estas diferencias no se explicaron por la edad ni el sexo, ni siquiera al dividir las cohortes entre niños y adultos. Sospechamos que las diferencias se explican mejor por la metodología utilizada para la recopilación de datos. Mientras que nuestro estudio se basó únicamente en la Lista de verificación TAND para la recopilación de datos, TOSCA empleó diversos métodos, como el autoinforme del paciente sobre su experiencia y calidad de vida, la revisión de los archivos de alta hospitalaria y de visitas clínicas, así como de los historiales médicos electrónicos, cuestionarios para pacientes y bases de datos clínicas ad hoc [19]. Además, la Lista de verificación TAND se administró a todos los pacientes atendidos en nuestra clínica de TSC durante el período del informe, mientras que se informó que faltaban datos relacionados con TAND para el 25-40 % de los participantes de TOSCA [18], a pesar de la amplia red de recopilación de datos utilizada. Para investigar estas diferencias con más profundidad, se podrían analizar las respuestas de nuestra cohorte a la Lista

Tabla 5 Análisis de conglomerados de K-medias

K-means cluster	Executive Dysfunction	Attention and concentration	ASD -associated symptoms	Problematic behaviors	Hyper-activity and restlessness	Mood	Scholastic	Cluster name (cluster size)
	Factor 1	Factor 2	Factor 3	Factor 4	Factor 5	Factor 6	Factor 7	
1	0.78	0.94	0.82	0.80	0.74	0.69	0.96	#1: High symptom burden (127)
2	0.53	0.78	0.81	0.75	0.67	0.72	0.09	#2: High, except Scholastic (58)
3	0.79	0.86	0.58	0.28	0.52	0.22	0.93	#3: High, except Mood and Problematic Behaviors (64)
4	0.31	0.53	0.20	0.20	0.26	0.36	0.85	#4: Scholastic and Inattention (63)
5	0.32	0.67	0.22	0.37	0.36	0.75	0.17	#5: Mood and Inattention (69)
6	0.54	0.68	0.47	0.29	0.46	0.12	0.02	#6: Executive Dysfunction and Inattention (63)
7	0.03	0.04	0.07	0.07	0.11	0.13	0.02	#7: Low symptom burden (198)

^a - average Factor score is presented (range from 0 – 1) with scores >0.5 highlighted/bolded, ordered by cluster in decreasing symptom burden

Se presenta la puntuación factorial promedio (rango de 0 a 1) con puntuaciones >0,5 resaltadas/en negrita, ordenadas por grupo en orden decreciente de carga de síntomas.

compararse directamente con el subconjunto de participantes de TOSCA evaluados prospectivamente utilizando la lista de verificación TAND (n = 85), cuyos resultados se publicaron en 2020 pero no incluyeron tasas de frecuencia de elementos de la lista de verificación individuales [9]. Quizás una mayor influencia en las diferencias observadas de

Los síntomas de TAND en nuestra cohorte en comparación con TOSCA son las discrepancias generalizadas en la evaluación y el tratamiento de TAND en general [3, 20], que se pueden minimizar en nuestro centro mediante la adopción universal del TAND. Lista de verificación en nuestra práctica clínica según lo recomendado por

Tabla 6 Comparación de perfiles por sexo, edad, impacto y frecuencia de convulsiones

	Perfil 1 (N = 127)	Perfil 2 (N = 58)	Perfil 3 (N = 64)	Perfil 4 (N = 63)	Perfil 5 (N = 69)	Perfil 6 (N = 63)	Perfil 7 (N = 198)	Total (N = 642)
Sexo (porcentaje masculino) ^b	62% (5,7)*	50% --	64% (7)*	46% --	42% (1)*	57% --	44% (1,3)*	52% (X2 = 17,9, gl 6, p = 0,006)
Edad (promedio, DE) ^b	16.5 (±11,0) (5)**	21.4 (±15,5) (6,7)*	16,2 (±10,7) (5)**	17,5 (± 9,6) (5)*	23,8 (±15,4) (6,7)*** (1,3)** (4)*	13,3 (±13,7) (5)*** (2)*	14.1 (±16,5) (5)*** (2)*	16,7 (± 14,2) (F6,635 = 5,93, p < 0,0001)
Impacto (promedio, DE) ^b	7,1 (±2,4) n = 125 (3,4,5,6,7)*** (2)**	5,9 (±2,8) (4,7)*** (1)** (6)*	5,6 (±2,2) (1,7)*** (4)** (6)*	4,2 (±2,5) (1,2,7)*** (3)** (5)*	5,3 (±2,6) (1,7)*** (4)*	4,6 (±2,6) (1,7)*** (2,3)*	2,47 (±2,9) (1,2,3,4,5,6)***	4,69 (± 3,2) (F6,626 = 44,81, p < 0,0001)
Frecuencia mensual de convulsiones (promedio, SD) ^b	47,3 (±133,4) n = 122 (4)** (5)*	35,5 (±92,7) n = 56 --	37,4 (±95,0) n = 63 (4)*	5,0 (±15,8) n = 62 (1,6,7)** (3)*	11,3 (±32,4) n = 66 (6)** (1)*	58,8 (±98,9) (4,5)**	25,8 (±81,4) n = 195 (4)**	31,7 (± 93,12) (F6,620 = 3,08, p = 0,006)

^ap < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001 (ajustado por FDR)

^a Prueba de chi-cuadrado para sexo, ANOVA unidireccional para edad, impacto y frecuencia mensual de convulsiones

^b Se especifica el tamaño de la muestra si es diferente del tamaño del perfil

Las Recomendaciones del Grupo de Consenso Internacional de 2012 para la TSC [5], que fomentan una mayor concienciación sobre la TAND en pacientes, padres y cuidadores atendidos en el CCHMC y en nuestro equipo de profesionales clínicos especializados en TSC. Además, la inclusión de un pediatra del desarrollo, neuropsicólogos y psiquiatras en nuestro equipo multidisciplinario de especialistas en TSC elimina las barreras para la evaluación formal de la TAND y la consulta con especialistas en TAND.

Se sabe que la discapacidad intelectual es altamente prevalente en TSC, con una tasa reportada del 45% en niños pequeños a los 24 meses en la Red de Investigación del Centro de Excelencia en Autismo de TSC (TACERN) [21] al 55% en pacientes de todas las edades en el estudio TOSCA en todas las edades en TOSCA. En nuestro estudio, la tasa de discapacidad intelectual reportada por padres/cuidadores/auto-reportada fue del 62%. Aunque las evaluaciones formales del CI solo estaban disponibles para el 35% de nuestra muestra, los participantes con discapacidad intelectual reportada (CI estimado < 70) fueron concordantes con las evaluaciones formales. La discapacidad intelectual se correlacionó con tasas más altas en la mayoría de los síntomas TAND reportados a través de la Lista de Verificación TAND, incluyendo trastornos psiquiátricos del estado de ánimo y TEA, en consonancia con estudios previos [22, 23]. Por lo tanto, es aún más importante que los proveedores sean especialmente cuidadosos al evaluar los síntomas TAND en aquellos con discapacidad intelectual. También encontramos una asociación entre la capacidad intelectual y el diagnóstico de TDAH, aunque esto no se encontró en otros estudios [23].

Identificamos siete perfiles de síntomas TAND que se presentan de forma natural en la CET, abarcando todo el espectro de carga sintomática, desde baja hasta alta. El análisis de conglomerados y factorial utilizado para identificar estos perfiles de síntomas TAND mostró una alta concordancia en nuestro estudio y fue similar en muchos aspectos al análisis de conglomerados previo realizado por Leclezio et al. en un estudio piloto con pacientes sudafricanos y australianos con CET (n = 56) [8] y a un análisis más reciente de de Vries et al. con participantes del registro TOSCA (n = 85) [23]. Los tres estudios determinaron que el método de Ward para la agrupación jerárquica es el más adecuado para identificar los grupos de síntomas TAND que se presentan de forma natural en la CET. Sin embargo, existen diferencias clave.

Nuestra solución de agrupamiento identificó 7 grupos de síntomas, mientras que la solución de agrupamiento de los dos estudios previos solo identificó 6. Los tres estudios también identificaron grupos de síntomas de desregulación escolar, neuropsicológica y conductual, pero los ítems individuales de la lista de verificación TAND que definen cada grupo de síntomas difirieron con frecuencia entre estudios. Esto condujo a algunos hallazgos únicos en nuestro análisis, como la división del grupo neuropsicológico único en los dos estudios previos en grupos separados de memoria/comunicación y función ejecutiva/atención, y la división del grupo de síntomas de estado de ánimo/ansiedad en grupos separados para cambios de humor/ansiedad.

y estado de ánimo depresivo/timidez. Quizás la diferencia más sorprendente fue la falta de grupos específicos de TEA e hiperactividad/impulsividad identificados en ambos estudios previos. En cambio, estos síntomas se clasificaron en cohortes dentro de otros grupos para la memoria/comunicación, la desregulación conductual y los síntomas vegetativos. No podemos explicar estas diferencias más allá del mayor tamaño de nuestra cohorte, que proporciona una granularidad no apreciada en cohortes más pequeñas, y el posible impacto de las diferencias que pueden ser exclusivas de nuestro centro para influir en la identificación y el informe de los síntomas TAND por parte de los pacientes, como se mencionó anteriormente. Se obtendrá información valiosa sobre estas posibilidades mediante el análisis de las respuestas a la Lista de verificación TAND que se están recopilando en grandes estudios multicéntricos, incluido el Consorcio de Sinaptopatías del Desarrollo de la Red de Investigación Clínica de Enfermedades Raras (clinicaltrials.gov).

(clinicaltrials.gov NCT02461459) y el Consorcio TANDem (tandemconsortium.org).

La falta de sueño, las dificultades para comer y las dificultades con los compañeros no se cargaron bien en ningún factor individual que impulsara la sintomatología del grupo individual. En los estudios de Leclezio et al. [8] y de Vries et al. [23], la falta de sueño cargó en el factor mejor correlacionado con el grupo de estado de ánimo/ansiedad y las dificultades para comer y los compañeros cargó en el factor mejor correlacionado con el grupo similar al TEA. Intuitivamente, el sueño, la alimentación y la interacción con los compañeros pueden estar estrechamente relacionados con una variedad de otros síntomas investigados a través de la lista de verificación TAND y, por lo tanto, no cargar estrechamente con un factor en particular, sino con muchos de ellos. Los trastornos del sueño en particular pueden ser difíciles de cargar en factores individuales que contribuyen a la sintomatología TAND, ya que también pueden ser impulsados por factores totalmente independientes de TAND. Por ejemplo, se sabe que los ritmos circadianos se perturban directamente a través de la vía mTOR [24], así como que se ven influenciados por la epilepsia y los medicamentos anticonvulsivos [25].

Extendimos nuestro estudio más allá del análisis jerárquico de conglomerados y la carga factorial de los síntomas individuales para identificar perfiles de pacientes con TAND que ocurren naturalmente, definidos por la constelación de conglomerados de síntomas que ocurren juntos en pacientes individuales. Encontramos siete perfiles únicos de pacientes con TAND utilizando este enfoque, que van desde una carga sintomática alta hasta una baja. Aproximadamente el 20% de los participantes exhibió la carga sintomática más alta con afectación de todos los factores, y otro 19% exhibió una carga sintomática alta que involucra cinco o más factores. Estos pacientes resaltan la necesidad de que los especialistas en TSC estén familiarizados con el espectro completo de síntomas que contribuyen a cada nivel de TAND (conductual, intelectual y académico, psiquiátrico, neuropsicológico y psicosocial), incluyendo su diagnóstico y manejo. Mientras que el 31% (n=198/642) de los pacientes

Se clasificaron con el perfil de síntomas más bajo, sin que se identificara ningún factor común responsable de su perfil individual de TAND. Solo un tercio de los individuos de este grupo (n=66) no reportó síntomas de TAND en la visita inicial. Por lo tanto, aún es necesario realizar evaluaciones periódicas adicionales según las recomendaciones de las guías actuales [3, 5].

Limitaciones y direcciones futuras

Es importante señalar que las respuestas de la lista de verificación TAND de una cohorte de 365 participantes de CCHMC están incluidas en un estudio de validación más reciente realizado por Leclezio, y colegas [10], con cierto grado de solapamiento entre los participantes en el presente estudio. Además, nuestro estudio se centró exclusivamente en las respuestas de la Lista de Verificación TAND y no intentó correlacionarlas con otras herramientas estandarizadas de evaluación neuropsicológica o del neurodesarrollo. Finalmente, la implementación de la Lista de Verificación TAND utilizada por nuestra Clínica TSC en CCHMC se recopila electrónicamente mediante una tableta, que es completada por el padre/madre/cuidador/paciente antes de que el profesional clínico entre en la sala de examen y revise las respuestas con la persona que completa la lista. Esta implementación facilita una mayor adopción y la finalización de la Lista de Verificación TAND durante la consulta clínica, pero no es estándar, ya que no se realiza mediante una entrevista directa entre el profesional clínico y el padre/madre/cuidador/paciente, como se recomienda [3]. El Consorcio TANDem (tandemconsortium.org) está desarrollando una versión actualizada de la Lista de Verificación TAND-L utilizada en el presente estudio (Lista de Verificación TAND-SQ) con el objetivo de que los participantes y sus cuidadores lo completen a través de una aplicación de dispositivo inteligente en lugar de únicamente a través de una entrevista, similar a cómo utilizamos la Lista de verificación TAND actual en CCHMC con tabletas.

La aplicación TAND Checklist-SQ también tendrá la capacidad adicional de capturar tanto la frecuencia como la gravedad de los síntomas TAND y brindar información útil a los usuarios y médicos para una evaluación y tratamiento adicionales basados en pautas de consenso clínico para el tratamiento de cada grupo TAND [26].

Las preguntas en curso incluyen investigar la naturaleza dinámica de estos grupos fenotípicos a lo largo del tiempo, tanto a nivel grupal como individual, determinar si existen ciertas asociaciones de edad y sexo para estos fenotipos, y cómo (si) estos se asocian con el genotipo subyacente de CET y otras manifestaciones clínicas de la CET. El objetivo final es un enfoque TAND personalizado para las personas con CET, que pueda implementarse a una edad temprana para el pronóstico y el tratamiento, y continuar a lo largo de la vida.

individuos con TSC a medida que surgen y/o cambian componentes adicionales de TAND.

Conclusiones

La TAND representa un aspecto común y a menudo problemático de la CET. Nuestros hallazgos validan investigaciones previas sobre la agrupación natural de los síntomas de TAND e identifican perfiles individuales de síntomas de TAND definidos por constelaciones de grupos de síntomas individuales que se presentan juntos en individuos similares.

Expresiones de gratitud

Nos gustaría agradecer a todos los participantes y sus cuidadores por tomarse el tiempo para contribuir a este estudio.

Contribuciones de los autores

SA analizó e interpretó los datos y escribió y editó el manuscrito.

DAK y JKC contribuyeron al diseño del estudio, analizaron los datos y redactaron y editaron el manuscrito. DNF, KDA y GS contribuyeron al diseño del estudio y recopilaron los datos. PSH analizó los datos. Los autores leyeron y aprobaron el manuscrito final.

Fondos

Red de Investigación del Centro de Excelencia en Autismo del TSC (TACERN)

Disponibilidad de datos y materiales

Los conjuntos de datos durante y/o analizados durante el estudio actual están disponibles a través del autor correspondiente, previa solicitud razonable.

Declaraciones

Aprobación ética y consentimiento para participar

El Comité de Revisión Institucional del CCHMC aprobó el protocolo mediante el cual se realizó esta investigación. Se obtuvo el consentimiento informado de los participantes adultos y de los padres o tutores de los participantes menores de 18 años.

Los participantes brindaron su consentimiento cuando fue posible según los requisitos institucionales.

Consentimiento para publicación

No aplicable

Intereses en competencia

Samuel Alperin, Karen D. Agrícola, Gabrielle Stires y Paul S. Horn no tienen declaraciones de impuestos. Darcy Krueger declara haber recibido honorarios por consultoría y/o apoyo a la investigación de Novartis Pharmaceuticals, TS Alliance, Druggability Technologies, Greenwich Biosciences y Marinus Pharmaceuticals. El Dr. Krueger también ha recibido honorarios por conferencias de Novartis Pharmaceuticals y Greenwich Biosciences.

David N. Franz declara haber recibido apoyo para viajes y honorarios de Novartis (hace más de dos años). Su empresa también ha recibido apoyo para ensayos clínicos y consultoría de Novartis (hace más de dos años). Jamie K. Capal recibe apoyo para investigación de Roche.

Datos del autor

¹ Departamento de Neurología, Centro Médico del Hospital Infantil de Cincinnati, 2 Cincinnati, Ohio, Estados Unidos. Facultad de Medicina de la Universidad de Cincinnati, Cincinnati, OH, Estados Unidos. ³ Universidad de Carolina del Norte en Chapel Hill, Chapel Hill, NC, EE. UU.

Recibido: 9 de agosto de 2021 Aceptado: 23 de noviembre de 2021

Published online: 13 December 2021

Referencias

- O'Callaghan FJK, Shiell AW, Osborne JP, Martyn CN. Prevalencia de Esclerosis tuberosa estimada mediante análisis de captura-recaptura. *Lancet*. 1998;351:1490 Lancet Publishing Group; [citado el 24 de agosto de 2020] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9605811/>.

2. Curatolo P, Moavero R, de Vries PJ. Aspectos neurológicos y neuropsiquiátricos del complejo de esclerosis tuberosa. *Lancet Neurol.* 2015;14:733–45.
3. de Vries PJ, Whittemore VH, Leclezio L, Byars AW, Dunn D, Ess KC, et al. Trastornos neuropsiquiátricos asociados a la esclerosis tuberosa (TAND) y la lista de verificación TAND. *Pediatr Neurol.* 2015;52:25–35.
4. Mowrey KE, Ashfaq M, Pearson DA, Hashmi SS, Roberds SL, Farach LS, et al. El impacto de los síntomas psiquiátricos en el complejo de esclerosis tuberosa y la utilización de tratamientos de salud mental. *Pediatr Neurol.* 2019;91:41–9.
5. Krueger DA, Northrup H. Vigilancia y manejo del complejo de esclerosis tuberosa: recomendaciones de la conferencia internacional de consenso sobre el complejo de esclerosis tuberosa de 2012. *Pediatr Neurol.* 2013;49:255–65.
6. de Vries PJ, Belousova E, Benedik MP, Carter T, Cottin V, Curatolo P, et al. Trastornos neuropsiquiátricos asociados a la TSC (TAND): hallazgos del estudio de historia natural TOSCA. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13:157. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0901-8>.
7. Leclezio L, Jansen A, Whittemore VH, de Vries PJ. Validación piloto del Listado de verificación de trastornos neuropsiquiátricos asociados a la esclerosis tuberosa (TAND). *Pediatr Neurol.* 2015;52:16–24.
8. Leclezio L, Gardner-Lubbe S, de Vries PJ. ¿Es factible identificar grupos naturales de trastornos neuropsiquiátricos asociados a la CET (TAND)? *Pediatr Neurol.* 2018;81:38–44.
9. de Vries PJ, Belousova E, Benedik MP, Carter T, Cottin V, Curatolo P, et al. Aglomerados naturales de trastornos neuropsiquiátricos asociados al complejo de esclerosis tuberosa (TSC): nuevos hallazgos del proyecto de investigación TOSCA TAND. *J Neurodev Disord.* 2020;12:24. <https://doi.org/10.1186/s11689-020-09327-0>.
10. Leclezio L. Identificación de factores neuropsiquiátricos asociados a TSC naturales Grupos de trastornos neurológicos y neurológicos (TAND): Universidad de Ciudad del Cabo; 2017. Disponible en: <http://hdl.handle.net/11427/27084>
11. Equipo Central R. R: un lenguaje y entorno para computación estadística. Viena: Fundación R para Computación Estadística; 2018. <https://www.R-project.org>. Disponible en: <http://www.r-project.org>
12. Maechler M, Rousseeuw P, Struyf A, Hubert M, Hornik K. Grupo: grupo Fundamentos y extensiones del análisis; 2016.
13. Revelle W. Psych: procedimientos para la investigación en personalidad y psicología [Internet]. Evanston: Universidad Northwestern; 2016. Disponible en: <http://cran.r-project.org/package=psych>
14. Lorenzo-Seva U, Berge J. Coeficiente de congruencia de Tucker como índice significativo de similitud factorial. *Methodol Eur J Res Methods Behav Soc Sci.* 2006;2:57–64.
15. de Vries PJ, Hunt A, Bolton PF. Las psicopatologías de los niños y Adolescentes con complejo de esclerosis tuberosa (CET): una encuesta postal a familias del Reino Unido. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2007;16:16–24.
16. Adler LA, Faraone SV, Spencer TJ, Berglund P, Alperin S, Kessler RC. La estructura del TDAH en adultos. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2017;26(1):e1555. <https://doi.org/10.1002/mpr.1555>.
17. Toldo I, Brasson V, Miscioscia M, Pelizza MF, Manara R, Sartori S, et al. Trastornos neuropsiquiátricos asociados a la esclerosis tuberosa: un estudio de cohorte pediátrico. *Dev Med Child Neurol England.* 2019;61:168–73.
18. Kingswood JC, d'Augères GB, Belousova E, Ferreira JC, Carter T, Castel-Iana R, et al. Registro de esclerosis tuberosa para aumentar la concienciación sobre la enfermedad (TOSCA): datos basales de 2093 pacientes. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12:2.
19. Kingswood JC, Bruzzi P, Curatolo P, de Vries PJ, Fladrowski C, Hertzberg C, et al. TOSCA: primer registro internacional para abordar las lagunas de conocimiento en la historia natural y el manejo del complejo de esclerosis tuberosa. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:182.
20. Ho CN, Rushing G, Valentine JE, Rosbeck KL, Roberds SL. la voz de el paciente: un informe del desarrollo de fármacos centrado en el paciente y dirigido externamente por la Tuberous Sclerosis Alliance; 2017. Disponible en: <https://www.tsalliance.org/wp-content/uploads/2018/01/La-Voz-del-Paciente-Tuber> Alianza para la Esclerosis Múltiple.pdf
21. Capal JK, Bernardino-Cuesta B, Horn PS, Murray D, Byars AW, Bing NM, et al. Influencia de las convulsiones en el desarrollo temprano del complejo de esclerosis tuberosa. *Epilepsy Behav.* 2017;70:245–52.
22. de Vries PJ, Wilde L, de Vries MC, Moavero R, Pearson DA, Curatolo P. Una actualización clínica sobre los trastornos neuropsiquiátricos asociados al complejo de esclerosis tuberosa (TAND). *Am J Med Genet J: Semin Med Genet.* 2018;178:309–20.
23. De Vries P, Belousova E, Benedik MP, Carter T, Cottin V, Curatolo P, et al. Trastornos neuropsiquiátricos asociados al complejo de esclerosis tuberosa (TAND): nuevos hallazgos sobre la edad, el sexo y el genotipo en relación con el fenotipo intelectual. *Front Neurol.* 2020;11:603.
24. Lipton JO, Boyle LM, Yuan ED, Hochstrasser KJ, Chifamba FF, Nathan A, et al. La proteostasis aberrante de BMAL1 subyace a las anomalías circadianas en una mTOR-patía paradigmática. *Cell Rep.* 2017;20:868–80.
25. Wu T, Avidan AY, Engel JJ. Sueño y epilepsia: espectro clínico y revisión actualizada. *Sleep Med Clin.* 2021;16:389–408.
26. de Vries PJ, Jansen A. Empoderar a las familias a través de la tecnología: una Proyecto de salud móvil para reducir la brecha de identificación y tratamiento de TAND (TANDem) [internet]; 2019. Disponible en: https://www.orpha.net/datos/prj/BE/Proyecto-de-investigacion_KBF_TSC.pdf

Nota del editor

Springer Nature se mantiene neutral respecto a reclamos jurisdiccionales en mapas publicados y afiliaciones institucionales.

Listo  ¿Está en investigación? a y su Elegir BMC y beneficiate de:

- Envío en línea rápido y conveniente
- revisión exhaustiva por pares realizada por investigadores experimentados en su campo
- publicación rápida tras la aceptación
- soporte para datos de investigación, incluidos tipos de datos grandes y complejos
- Acceso abierto dorado que fomenta una colaboración más amplia y un aumento de citas
- Máxima visibilidad para su investigación: más de 100 millones de visitas al sitio web al año

En BMC la investigación está siempre en progreso.

Obtenga más información en biomedcentral.com/submissions

