

REVISAR

Acceso abierto



El panorama de la investigación de los trastornos neuropsiquiátricos asociados al complejo de esclerosis tuberosa (TAND)—una revisión exhaustiva del alcance

Stephanie Vanclooster1†, Stacey Bissell2†, Agnies M. van Eeghen3,4, Nola Chambers5, Liesbeth De Waele6,7, Anna W. Byars8, Jamie K. Capal9, Sebastián Cukier10, Peter Davis11, Jennifer Flinn12, Sugnet Gardner Lubbe13, Tanjala Gipson14,15, Tosca Marie Heunis1, Dena Hook16, J. Christopher Kingswood17,18, Darcy A. Krueger19,20, Aubrey J. Kumm5, Mustafa Şahin21, Eva Schoeters22, Catherine Smith16, Shoba Srivastava5,23, Megumi Takei24, Robert Waltereit25, Anna C. Jansen1,26 y Petrus J. de Vries5*

Abstracto

Antecedentes: Los trastornos neuropsiquiátricos asociados al complejo de esclerosis tuberosa (TSC) (TAND) es un término general para las manifestaciones conductuales, psiquiátricas, intelectuales, académicas, neuropsicológicas y psicosociales del TSC.

Aunque la TAND afecta al 90 % de las personas con CET a lo largo de su vida, estas manifestaciones están relativamente poco evaluadas, tratadas e investigadas. Realizamos una revisión exhaustiva de toda la investigación sobre TAND hasta la fecha (a) para describir el panorama actual de la investigación sobre TAND y (b) para identificar lagunas de conocimiento que orienten la investigación futura sobre TAND.

Métodos: El estudio se llevó a cabo siguiendo las etapas descritas en el marco de análisis de alcance de Arksey y O'Malley. Se examinaron diez preguntas de investigación relacionadas con las características del estudio, el diseño de la investigación y el contenido de la investigación sobre los niveles y grupos de TAND.

Resultados: De las 2841 búsquedas devueltas, se incluyeron 230 artículos publicados entre 1987 y 2020 (estudios en animales). $n = 30$, estudios de caso = 47, estudios de cohorte = 153), con más de la mitad publicados desde que se acuñó el término TAND en 2012 (118/230; 51%). Los estudios de cohorte involucraron principalmente a niños y/o adolescentes (63%) en lugar de adultos mayores (16%). Los estudios estuvieron representados en 341 sitios de investigación individuales de 45 países, la mayoría de los EE. UU. (89/341; 26%) y el Reino Unido (50/341; 15%). Solo 48 sitios de investigación (14%) se encontraban en países de ingresos bajos y medianos (LMIC). Los estudios en animales y los estudios de caso fueron de calidad relativamente alta/alta, pero los estudios de cohorte mostraron una variabilidad significativa. De los 153 estudios de cohorte, solo 16 (10%) incluyeron intervenciones. Ninguno de estos fue no farmacológico y solo 13 emplearon metodologías remotas (por ejemplo, entrevistas telefónicas, encuestas en línea). De todos los grupos TAND, el grupo relacionado con trastornos del espectro autista fue el más investigado (138/230; 60%) y el grupo escolar el menos investigado (53/200; 27%).

*Correspondencia: Petrus.devries@uct.ac.za

†Stephanie Vanclooster y Stacey Bissell contribuyeron igualmente a este trabajo.

⁵ División de Psiquiatría Infantil y Adolescente, Centro de Investigación del Autismo en África (CARA), Universidad de Ciudad del Cabo, Ciudad del Cabo, Sudáfrica
La lista completa de información de los autores está disponible al final del artículo.



Conclusiones: A pesar del reciente aumento en la investigación sobre TAND, se identificaron como prioridades futuras los estudios que representan a participantes a lo largo de la vida, los centros de investigación en países de ingresos bajos y medios (PIBM) y las intervenciones no farmacológicas. La calidad de los estudios de cohorte requiere mejoras, a lo que podría contribuir el uso de evaluaciones conductuales directas estandarizadas. En estudios con humanos, el nivel académico, en particular, justifica una mayor investigación. Las tecnologías remotas podrían ayudar a abordar muchas de las lagunas de conocimiento sobre TAND identificadas.

Palabras clave: Complejo de esclerosis tuberosa, Revisión de alcance, Trastornos neuropsiquiátricos asociados a la esclerosis tuberosa, Autismo, Conducta, Psiquiátrica, Intelectual, Académica, Neuropsicológica, Psicosocial

Fondo

El complejo de esclerosis tuberosa (TSC) es un trastorno genético autosómico dominante caracterizado por la afectación multisistémica [1, 2]. Las manifestaciones físicas más comunes incluyen tumores benignos en el sistema nervioso central, piel, riñones, corazón y pulmones, y altas tasas de epilepsia [2, 3]. El TSC es causado por una variante patogénica en uno de dos genes, TSC1 o TSC2 [4, 5]. Los productos proteicos del TSC forman un complejo intracelular para regular la señalización de la diana mamífera/mechanista de la rapamicina (mTOR) [1, 6]. La desregulación de la señalización de mTOR conduce a la sobreactivación de mTOR como mecanismo molecular central del trastorno [7–9]. Entre los individuos con TSC, existe una variabilidad fenotípica significativa en el número y la gravedad de los síntomas [3, 8]. Algunas características físicas del trastorno presentan un patrón de expresión relacionado con la edad, con rabdomiomas cardíacos, nódulos subependimarios y tubérculos corticales que suelen aparecer prenatalmente o en la infancia temprana, mientras que los angiomiolipomas renales y la linfangioleiomiomatosis se presentan con mayor frecuencia en la adolescencia y la edad adulta [10, 11]. El manejo basado en la evidencia y la coordinación de la atención entre especialistas médicos son cruciales a lo largo de la vida para reducir la morbilidad y la mortalidad en la CET [8, 12].

Además de las manifestaciones físicas de la TSC, el trastorno también se asocia con una amplia gama de dificultades conductuales, psiquiátricas, intelectuales, académicas, neuropsicológicas y psicosociales [1, 13–15].

En conjunto, se denominan trastornos neuropsiquiátricos asociados a la CET o «TAND», término acuñado en 2012 [13]. Aproximadamente el 90 % de las personas con CET presentan manifestaciones de TAND en algún momento de su vida, y las familias lo han identificado como la mayor carga clínica del trastorno [13, 16–18]. Al igual que las manifestaciones físicas, el TAND también se manifiesta con la edad, con algunas dificultades o trastornos más prevalentes en la infancia o la primera infancia (p. ej., impulsividad e hiperactividad), y otros que surgen o se presentan más adelante en la vida (p. ej., ansiedad y estado de ánimo depresivo).

[13–16, 19]. Aunque una relación genotipo-fenotipo intelectual está bien delineada en TSC, con un fenotipo más severo asociado con la variante TSC2, una diferenciación TSC1 TSC2 es demasiado simplista en relación

Con respecto a TAND. Existe una compleja asociación multidireccional entre los aspectos físicos y neuropsiquiátricos de TAND. Como se analiza con más detalle más adelante, la gravedad de las convulsiones, la capacidad intelectual, los resultados del desarrollo y las características del autismo están interrelacionados [20]. También existe un impacto humanístico en los resultados educativos, sociales, psicológicos y de calidad de vida como resultado de los determinantes de la salud física, como la epilepsia, los efectos secundarios de los medicamentos y el dolor [21].

Una breve historia de la investigación TAND

Desde una perspectiva histórica, la asociación entre la CET y la TAND se ha observado desde las primeras etapas de la investigación sobre la CET. Con la primera descripción de la «esclerosis tuberosa de la corteza cerebral», la CET se conceptualizó como un trastorno cerebral [22]. Solo cuando Vogt [23] describió la «tríada de deterioro» (convulsiones/epilepsia, discapacidad intelectual y angiofibromas cutáneos), la CET se convirtió en un trastorno con afectación multisistémica.

Los primeros estudios descriptivos de Sherlock [24] y, en particular, de Critchley y Earl [25], mostraron claras asociaciones entre la CET y una serie de comportamientos que ahora se asociarían con psicopatologías como el autismo, el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) o los trastornos psicóticos. Sin embargo, los criterios diagnósticos iniciales solo describían las manifestaciones físicas de la CET [26]. La pionera de la investigación sistemática sobre los aspectos conductuales de la CET fue la científica británica, madre y cofundadora de la Asociación de Esclerosis Tuberosa (TSA) del Reino Unido, Ann Hunt, quien en 1983 publicó una serie de artículos sobre comportamientos y perspectivas familiares [27–29], y posteriormente publicó investigaciones que exploraban los «marcadores de riesgo» conductuales [30, 31]. Jambaque et al. En Francia [32] se describió la primera evaluación sistemática de los perfiles neuropsicológicos en la esclerosis múltiple traumática y se demostró que, además de la discapacidad intelectual, muchas personas con esclerosis múltiple traumática (incluidas aquellas con capacidad intelectual normal) tenían déficits neuropsicológicos específicos en la memoria, la atención, el lenguaje y las habilidades ejecutivas.

El vínculo entre los aspectos físicos y neuropsiquiátricos de la CET se afianzó con las mejoras en las técnicas de neuroimagen. Las investigaciones de mediados y finales de la década de 1990 exploraron las correlaciones entre la estructura cerebral

Anormalidades como tubérculos corticales y diversas manifestaciones relacionadas con TAND, en particular autismo y discapacidad intelectual (p. ej., [33, 34]). El primer conjunto de criterios diagnósticos consensuados para la CET, publicado en 1998 [35, 36], reconoció la presencia de problemas de neurodesarrollo y recomendó una evaluación exhaustiva, apropiada para la edad, para detectar disfunciones conductuales y del neurodesarrollo en el momento del diagnóstico y una reevaluación según corresponda. La investigación sobre TAND en la década del 2000 continuó describiendo el rango de manifestaciones de TAND y comenzó a estratificarlas y correlacionarlas en relación con el nivel de capacidad intelectual y/o las convulsiones (p. ej., [37, 38]). A medida que la investigación se amplió a los grupos de edad, se descubrió que las diferentes manifestaciones de comportamiento en la TSC estaban vinculadas a diferentes etapas de la vida. Esta perspectiva de la vida y la defensa de las organizaciones de padres como la TSA para la evaluación proactiva de TAND, llevaron a la generación de pautas clínicas de consenso para la evaluación de los problemas conductuales y cognitivos en la TSC [39]. Estas pautas recomendaban una evaluación integral en puntos clave del desarrollo (p. ej., infancia, preescolar, primaria, adolescencia, adultez temprana) y una evaluación urgente en respuesta a cambios repentinos e inesperados en el comportamiento o la cognición. Más tarde en esa década, se exploraron más ampliamente los perfiles específicos de comportamiento junto con los posibles "marcadores de riesgo" para tales comportamientos [40-42].

Tras la identificación del papel de los genes TSC1 y TSC2 en la señalización intracelular de la vía de señalización de mTOR [43, 44], la investigación sobre TAND comenzó a centrarse en el posible papel de las vías moleculares en la psicopatología. Por ejemplo, de Vries y Howe publicaron la hipótesis del «regulador global e integrador de una gama de procesos fisiológicos» (GRIPP) [45], que afirmaba que las características estructurales y electrofisiológicas del TSC no son necesarias ni suficientes para explicar las manifestaciones de TAND, y propusieron que la disregulación de mTOR podría representar una vía directa hacia TAND. Por lo tanto, las manifestaciones de TAND podrían revertirse o mejorarse mediante inhibidores de mTOR (mTORi) u otros tratamientos moleculares [16, 45]. Desde entonces, la investigación sobre TAND ha examinado modelos animales en relación con mTORi, y surgieron los ensayos clínicos de fase I y II de mTORi en humanos [46]. A pesar de los hallazgos iniciales alentadores de mejora en manifestaciones específicas de TAND en modelos animales y ensayos humanos de fase temprana [47-49], los resultados más recientes han sido mixtos [50, 51].

En la Conferencia Internacional de Consenso sobre la CET de 2012, el Panel de Neuropsiquiatría reconoció que las directrices de 2005 [39] rara vez se seguían y que la mayoría de las manifestaciones neuropsiquiátricas en la CET no se identificaban ni se trataban [8, 13].

Aquí, el énfasis en los aspectos psicosociales de la TSC y la "carga de la enfermedad" cobró precedencia. El aspecto financiero,

Se observaron impactos humanísticos y en la calidad de vida de las personas, los cuidadores y las familias, incluidos los costos de atención médica, el estrés de los cuidadores y el ausentismo escolar [52, 53]. Las personas y sus cuidadores informaron sobre factores estresantes relacionados con las características físicas (p. ej., lesiones cutáneas, carga tumoral, epilepsia) y la TAND (p. ej., falta de sueño, estigma, depresión, aislamiento social [54]). Se ha observado que características físicas como el estado convulsivo activo, los efectos secundarios adversos de la medicación y la gravedad de las manifestaciones específicas de la TSC predicen la calidad de vida relacionada con la salud y los resultados de la TAND (p. ej., participación social, bienestar emocional, funcionamiento cognitivo [55]). Los cuidadores, en particular, señalaron su preocupación por la transición a los servicios para adultos y la falta de participación multidisciplinaria y atención especializada [54].

Por lo tanto, existía una clara brecha en la identificación y el tratamiento de estas manifestaciones [14]. Además, el panel observó una importante confusión en la literatura internacional sobre los diferentes niveles de manifestaciones neuropsiquiátricas, con una terminología diversa a nivel mundial. En consecuencia, el panel acuñó el término «TAND» por dos razones: en primer lugar, para crear un término general que abarcara la amplia gama de manifestaciones neuropsiquiátricas asociadas con la CET y, en segundo lugar, para proporcionar un lenguaje común que definiera los diferentes niveles de TAND [13]. En consecuencia, TAND se incluyó como componente central de un registro internacional de pacientes [19, 56, 57] y se presentó como recomendación para futuras investigaciones a partir de 2016 [58]. Esta cronología de la investigación sobre TAND hasta la fecha se resume en la Tabla 1.

En la Tabla 2 se presenta un resumen de los diferentes niveles de TAND según la definición del Panel de Neuropsiquiatría [8]. Dados los posibles cambios a lo largo del tiempo en el perfil TAND de un individuo, se recomendó que todas las personas con CET se sometieran a pruebas de detección de TAND al menos una vez al año [8]. La Lista de Verificación TAND se desarrolló para orientar a los profesionales de la salud en la detección de los diferentes niveles de funcionamiento neuropsiquiátrico [13, 17].

Además de la "brecha de evaluación y tratamiento" descrita en TAND, también quedó claro que la amplia gama de manifestaciones de TAND a lo largo de la vida presentaba una singularidad casi abrumadora de perfiles de TAND, lo que resultaba en una "parálisis del tratamiento", como lo describieron Leclezio y de Vries [14]. Los autores utilizaron una estrategia basada en datos para identificar grupos naturales de manifestaciones de TAND con el fin de crear un número menor de perfiles típicos de TAND que pudieran guiar la identificación e intervención para TAND [61]. Tras la viabilidad [61] y la replicación [62], los hallazgos de un estudio a gran escala de 453 participantes revelaron siete grupos naturales de TAND: un grupo escolar, un grupo neuropsicológico, un grupo de comportamiento disregulado, un grupo hiperactivo/impulsivo, un grupo de comer/dormir, y un grupo de estado de ánimo/ansiedad.

Tabla 1 Desarrollos históricos en la investigación TAND

1880 TSC definido como un trastorno del cerebro [19]
1908 Descripción de la «triada de deterioro» que incluía convulsiones/epilepsia, discapacidad intelectual y angiofibromas faciales [20]
1911 Se acuñó el término «epiloia» para describir la epilepsia combinada con «anoia» (discapacidad intelectual) en personas con CET [21]
1932 Primeras descripciones de conductas sugestivas de autismo, manifestaciones conductuales y diferentes niveles intelectuales en individuos con CET [22]
1967 Primer conjunto de criterios de diagnóstico para la TSC, sin incluir ninguna manifestación de TAND ni referencia a convulsiones/epilepsia [23]
1983 Primera investigación sistemática sobre los aspectos conductuales del TSC [24–26]
1987 Exploración de los espasmos infantiles y su relación con las manifestaciones conductuales en la TSC (por ejemplo, autismo, comportamiento hiperactivo, psicosis y agresión) [27]
1991 Consideración de los déficits neuropsicológicos en la CET, en relación con la memoria, la atención y las funciones ejecutivas [29]
1993 Exploración más profunda de los vínculos entre la TSC y diversos problemas de comportamiento e identificación de marcadores de riesgo de manifestaciones conductuales [28]
1998 Primera Conferencia Internacional de Consenso sobre TSC para desarrollar criterios de diagnóstico revisados y pautas de manejo clínico con poca consideración de TAND [32, 33]
El Panel de Consenso de Conducta de TSC de 2005 publicó directrices clínicas para la evaluación de problemas cognitivos y conductuales en TSC: recomendaciones de evaluación integral durante todas las fases clave del desarrollo para identificar TAND emergente y evaluación urgente en caso de cambio repentino o inesperado [36]
Hipótesis molecular de 2007 sobre las causas del TAND: la hipótesis GRIPP propuso que existe una vía molecular directa desde la alteración genética hasta las psicopatologías y que los tratamientos dirigidos molecularmente pueden revertir estos déficits [42]
2008 Primeros modelos animales de TSC2+/- que muestran la reversión de los déficits de aprendizaje en respuesta a mTORi [45]
2011 Primeros hallazgos en humanos que muestran una mejora en la memoria y los déficits ejecutivos en humanos con TSC después de mTORi en un ensayo de etiqueta abierta [44]
Segunda Conferencia Internacional de Consenso sobre la CET de 2012 para revisar los criterios de diagnóstico, así como las directrices de vigilancia y tratamiento para la CET [8] Se acuñó el término “TAND” y se recomendó realizar pruebas de detección de TAND anualmente [9].
2012 Establecimiento del consorcio TOSCA (Registro de Esclerosis Tuberculosa para Aumentar la Conciencia): la primera colaboración internacional a gran escala para estudiar las manifestaciones físicas y TAND [49–51]
2015 Validación piloto y publicación de la lista de verificación TAND [14, 17] con posterior traducción y autorización en 19 idiomas (http://www.tandconsortium.org)
Inclusión de TAND en el Plan Estratégico de Investigación de TSC 2016 [52]
2017 Primera publicación de los resultados de ensayos controlados aleatorizados sobre TAND a partir de ensayos clínicos con everolimus y sirolimus [47]
2018 Primera descripción de clústeres TAND naturales [53]
2019 Lanzamiento del proyecto TANDem y creación del consorcio TAND (http://www.tandconsortium.org)
2020 Replicación de grupos TAND naturales [54]
Criterios de diagnóstico de TSC actualizados de 2021 y recomendaciones de vigilancia y gestión que incluyen pautas de consenso para la identificación y tratamiento de TAND [12]
GRIPP Regulador e integrador global de una gama de procesos fisiológicos, mTORi Objetivo mecanístico de los inhibidores de la rapamicina, TANDem ‘Empoderar a las familias a través de la tecnología: un proyecto de salud móvil para reducir la brecha de identificación y tratamiento de TAND’

y un grupo similar al trastorno del espectro autista [63]. Los grupos representan agrupaciones típicas de las manifestaciones específicas asociadas con los seis niveles diferentes de TAND, como se muestra en la Tabla 2. La Tabla 3 describe estos siete grupos naturales de TAND y sus elementos.

Es importante reconocer la distinción conceptual entre los niveles de TAND y los clústeres. Los niveles de TAND distinguen seis aspectos discretos relacionados con las características neuropsiquiátricas del CET. Este enfoque es simple y heterogéneo, pragmático en un contexto clínico para garantizar que cada nivel se explore dentro de la Lista de Verificación de TAND. Los niveles categorizan las manifestaciones discretas de TAND, pero es importante destacar que cada nivel no se presenta de forma aislada. En comparación, los clústeres consideran la superposición y la coocurrencia de elementos más allá de los niveles, en referencia al perfil o la firma de TAND de un individuo. Los clústeres agrupan las manifestaciones de TAND que ocurren de forma natural con base en modelos de datos a gran escala [63].

con vistas a una identificación y un tratamiento más personalizados.

Describiendo el panorama de investigación de TAND

Las últimas tres décadas han presenciado avances en la investigación sobre TAND. Sin embargo, como se mencionó anteriormente, TAND es un concepto amplio y complejo. A pesar del creciente interés y la creciente producción en TAND, no se ha realizado una síntesis exhaustiva de sus hallazgos que oriente la toma de decisiones clínicas ni las directrices para futuras investigaciones. La Tabla 4 describe las preguntas clave sin respuesta sobre el panorama general en este campo. Estas preguntas de investigación se presentan en orden cronológico según su impacto relativo en el campo de la investigación sobre TSC, de acuerdo con la trayectoria de la investigación sobre TAND. Tanto los niveles como los clústeres de TAND son clínicamente relevantes; sin embargo, los niveles de TAND están comparativamente más consolidados, de acuerdo con la estructura y el contenido de la Lista de Verificación de TAND [13].

Tabla 2 Los diferentes niveles de TAND

Nombre del nivel	Descripción	Ejemplos
Nivel 1 Nivel de comportamiento	Este nivel incluye todos los comportamientos observados. El comportamiento El nivel auditivo se evalúa típicamente mediante observación directa. vación o a través de una variedad de medidas de escala de calificación.	Agresión, ansiedad, estado de ánimo deprimido, hiperactividad, impulsividad, mal contacto visual, comportamientos repetitivos y ritualistas, problemas de sueño.
Nivel 2 Nivel psiquiátrico	Este nivel está definido por la clasificación diagnóstica psiquiátrica: sistemas de clasificación como el DSM-5 o la CIE-11. En este nivel, el clínico determina si las conductas observadas en El nivel 1 cumple los criterios para trastornos psiquiátricos específicos.	TDAH, autismo, trastorno de ansiedad, trastorno depresivo
Nivel 3 Nivel intelectual	Este nivel mide la capacidad intelectual según se define mediante medidas estandarizadas de tipo CI.	Capacidad intelectual dentro del rango normal, leve, moderado, severo o profundo.
Nivel 4 Nivel académico	Este nivel se refiere a trastornos específicos del aprendizaje (tal como se definen en el DSM-5) asociados con el rendimiento escolar.	Trastorno de lectura, escritura, ortografía o matemáticas.
Nivel 5 Nivel neuropsicológico	Este nivel examina sistemas específicos referenciados al cerebro mediante el uso de instrumentos neuropsicológicos estandarizados.	Déficit de atención selectiva, sostenida o de doble tarea; negligencia unilateral; déficit de memoria de recuerdo inmediato; déficit de memoria de trabajo espacial; déficit visoespacial; déficit ejecutivo.
Nivel 6 Nivel psicosocial	Este nivel explora el impacto psicológico y social del TSC en términos de las relaciones personales, familiares y comunitarias. barcos.	Baja autoestima, baja autoeficacia, alto estrés familiar, dificultades en las relaciones con los padres, estigma comunitario y aislamiento.
DSM-5 Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, quinta edición [59], CIE-11 Clasificación internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud, undécima edición Edición [60]		

Tabla 3 Los siete clústeres naturales TAND y sus ítems

Clústeres TAND	Artículos TAND
1. Scholastic	Lectura, escritura, ortografía, matemáticas.
2. Neuropsicológico	Memoria, desorientación, déficit de atención (conductual y neuropsicológico), déficit visoespacial, déficit de doble tarea, déficit de la función ejecutiva.
3. Comportamiento desregulado 4. Hiperactivo/impulsivo 5. Comer/ dormir 6.	Arrebatos agresivos, rabietas, autolesiones. Hiperactividad, impulsividad, inquietud. Dificultades para comer y dormir.
Estado de ánimo/ ansiedad 7. Similar al trastorno del espectro autista	Ansiedad, estado de ánimo deprimido, timidez extrema, cambios de humor. Inflexibilidad, lenguaje inusual, lenguaje retrasado, conductas repetitivas, mal contacto visual, dificultades con los compañeros.

Tabla 4 Preguntas clave de revisión del alcance

1. ¿Cuánta investigación sobre TAND se ha realizado a lo largo de los años?
2. ¿Dónde se ha realizado investigación TAND en el mundo?
3. ¿Qué grupos de edad de TSC se han investigado?
4. ¿Cuál es la calidad general de la investigación TAND existente?
5. ¿Qué niveles de TAND se han investigado?
6. ¿Qué métodos y medidas de investigación se han utilizado para investigar TAND?
7. ¿Cuánta investigación cuantitativa y cualitativa sobre TAND se ha realizado?
8. ¿Cuántos estudios de intervención se han realizado?
9. ¿Se han utilizado tecnologías remotas para estudiar TAND?
10. ¿Qué grupos TAND se han estudiado?

Explorar los niveles de TAND en un contexto de revisión exploratoria también permite considerar importantes aspectos psicosociales del TSC que no se encapsulan completamente en el marco del grupo TAND. Por lo tanto, las preguntas de investigación se abordan principalmente en relación con TAND.

niveles, con una breve exploración de los clústeres en la última pregunta. La presente revisión se propuso identificar y evaluar toda la investigación sobre TAND hasta la fecha, con los objetivos de: (a) describir el panorama de investigación sobre TAND y (b) encontrar lagunas de conocimiento en la investigación sobre TAND que podrían

Informar el establecimiento de prioridades y recomendaciones para futuras investigaciones de TAND.

Métodos

Metodología de revisión del alcance

Para investigar estos dos objetivos clave y abordar directamente las diez preguntas de investigación descritas en la Tabla 4, se adoptó una metodología de revisión de alcance. Un componente clave de una revisión de alcance es el "mapeo" [64]: sintetizar lo que se conoce actualmente sobre un tema de investigación, identificar lagunas en la comprensión actual y analizar conceptualmente la literatura disponible para informar el enfoque de la investigación futura [65, 66]. A diferencia de las revisiones sistemáticas, los estudios en una revisión de alcance no se excluyen sobre la base de la calidad, aunque generalmente se recomienda que se evalúe la calidad metodológica de los estudios para ayudar en la interpretación de los resultados de la revisión de alcance [64]. Se siguieron las cinco etapas del marco de Arksey y O'Malley [67] para realizar una revisión de alcance (definición de las preguntas de investigación, identificación de estudios, selección de estudios, representación gráfica de datos, análisis e interpretación). Además, también se realizó una evaluación de calidad de los estudios.

Identificación del estudio

El coautor principal (SV) realizó una búsqueda sistemática en las siguientes bases de datos entre febrero y marzo de 2020: CINAHL, Biblioteca Cochrane, Embase, ERIC, MEDLINE, PsycARTICLES, PubMed, Sage Journals, Science Direct, Scopus (Elsevier), Springer Link y Web of Science. Las búsquedas se realizaron utilizando variaciones de términos de búsqueda de TSC y palabras clave que abarcaban cada uno de los seis niveles de TAND. Los términos de búsqueda de los niveles TSC y TAND se combinaron con el operador booleano «AND», como se describe en el archivo adicional 1.

Selección de estudios

Los títulos y resúmenes de las búsquedas devueltas se examinaron para determinar su relevancia de acuerdo con los siguientes criterios de inclusión: (1) artículos científicos publicados en revistas científicas revisadas por pares (incluidos informes de casos, cartas a editores, cartas de investigación y comentarios de investigación), (2) acceso al texto completo disponible, (3) palabras clave de nivel TAND incluidas en el tema del recurso, (4) cualquier metodología de investigación o diseño de estudio que contenga datos primarios de TAND (incluida la investigación básica teórica y aplicada, estudios descriptivos, intervenciones, enfoques cualitativos, cuantitativos y de métodos mixtos) y (5) poblaciones de estudio de TSC relevantes descritas (incluidos modelos animales, individuos con TSC, familias/cuidadores y proveedores de atención médica). No se impusieron limitaciones de idioma o fecha durante la selección inicial o la revisión del texto completo. Se realizaron exclusiones si los resultados de la búsqueda fueron: (1) relacionados con temas no relacionados con TAND (por ejemplo, mecanismos genéticos de

TSC), (2) revisiones de literatura, revisiones sistemáticas o meta-análisis sin referencia a datos primarios de TAND, o (3) obtenidos de recursos de literatura gris sin referencia a datos primarios de TAND (p. ej. comentarios, informes, capítulos de libros o actas de congresos). La literatura gris se define como trabajo que no se publica formalmente bajo el control de organizaciones comerciales (p. ej. revistas académicas [68]). Aunque cada vez se presta más atención al valor de incluir literatura gris en revisiones sistemáticas y meta-análisis para superar el sesgo de publicación [69], se hace menos hincapié en su inclusión en revisiones de alcance al sintetizar lo que se conoce ampliamente sobre un tema de investigación. Solo la mitad de las revisiones de alcance incluyen actualmente literatura gris [70], con la asignación de tiempo y recursos conservados para posteriores revisiones sistemáticas exhaustivas [71].

Con base en esta evaluación inicial, se excluyeron 2245 resultados de búsqueda, ya que los títulos no hacían referencia a palabras clave de nivel TAND. Tras la eliminación de duplicados ($n = 201$) y los resultados de búsqueda de revisiones y fuentes de literatura gris ($n = 45$), se consideraron 350 registros para la revisión de texto completo. Los criterios de inclusión y exclusión descritos anteriormente también se aplicaron durante la revisión de texto completo. Los dos primeros autores (SV y SB) completaron de forma independiente el proceso de revisión de texto completo para verificar la precisión del procedimiento de selección. Cuando la elegibilidad de un estudio no estaba clara, los criterios de inclusión/exclusión se discutieron entre los autores principales para llegar a un consenso. Cuando no se pudo llegar a un consenso ($n = 9$), la inclusión o exclusión fue determinada por los autores principales (AJ y PdV). Esto resultó en la inclusión de 230 estudios elegibles en esta revisión de alcance (véase la Fig. 1). Las referencias completas de los 230 estudios incluidos se proporcionan en el archivo adicional 2.

Gráficos de datos

Se desarrolló una tabla para la extracción de datos en la etapa de revisión del texto completo, con las características del estudio identificadas de acuerdo con las diez preguntas de investigación descritas. Dadas las diferencias sustanciales en los datos que se pueden extraer de estudios en animales, estudios de caso (observaciones clínicas descriptivas no estadísticas) y estudios de cohorte (diseños observacionales analíticos o experimentales con uno o varios grupos), se utilizaron tres tablas de extracción de datos distintas para tener en cuenta dichas diferencias en el tipo de estudio. Por lo tanto, los estudios se distinguieron según estudios en animales (30/230), estudios de caso (47/230) y estudios de cohorte (153/230). Aquí, se hace una distinción entre estudios de caso y de cohorte, donde los estudios de caso son evaluaciones sistemáticas en profundidad de una sola persona o grupo sin la presentación de análisis de datos estadísticos, y los estudios de cohorte involucran grupos de individuos con CET que participan en diseños de estudios experimentales, no experimentales, observacionales, de seguimiento y de revisión de casos donde



Se presentan datos estadísticos a nivel de grupo. La extracción de datos fue realizada por los coautores principales (50% SV y 50% SB). Es importante tener en cuenta que los estudios podrían abarcar múltiples niveles y grupos de TAND (p. ej., estudios de perfil de autismo que también hicieron referencia a la desregulación conductual). Por esta razón, los resultados informados aquí pueden exceder el número máximo de estudios por tipo de estudio. Por ejemplo, hubo 153 estudios de cohorte en total y 93 información de nivel de TAND conductual de referencia y 71 información de nivel de TAND psiquiátrico de referencia. Algunos de estos estudios habrían hecho referencia tanto a información conductual como psiquiátrica. Por lo tanto, los resultados no son sumativos, sino que se informan como porcentajes del número total de estudios de cohorte (93/153; 61% y 71/153; 46%), que pueden superar los 153 (100%). En relación con la pregunta de investigación ocho, las conductas reportadas como consecuencia de una intervención (p. ej., fatiga y vómitos como eventos adversos de everolimus) no se extrajeron como datos primarios de TAND. Sin embargo, sí se extrajeron las conductas basales previas a la intervención (p. ej., agresión, autolesión) cuando se reportaron.

Evaluación de calidad

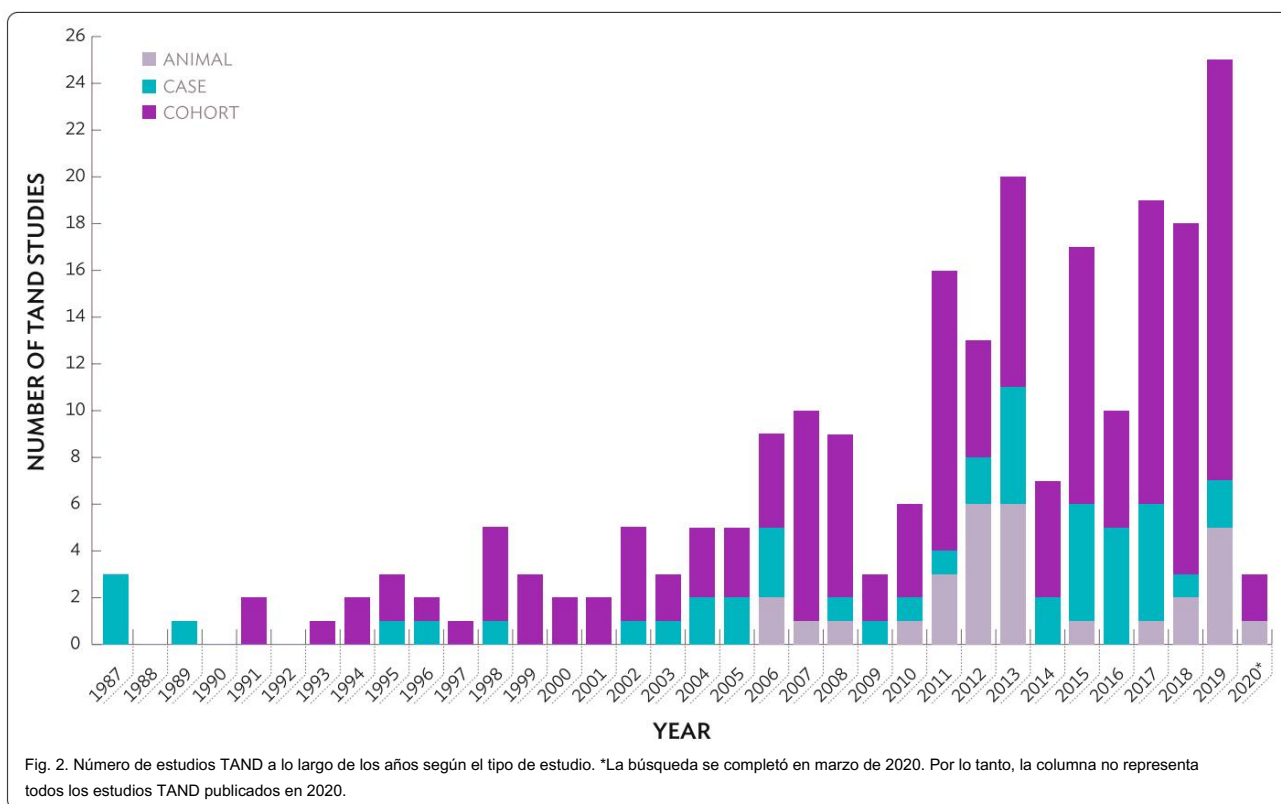
Para abordar la pregunta de investigación cuatro, se evaluó la calidad de los 230 estudios incluidos. Los estudios en animales se evaluaron utilizando la herramienta de Investigación Animal: Informes.

de las directrices de In Vivo Experiments 2.0 (ARRIVE) [72], y los estudios de casos y los estudios de cohorte se evaluaron utilizando la Herramienta de evaluación de métodos mixtos (MMAT) [73]. Al utilizar estas herramientas, se desaconseja la calificación cuantitativa de cada criterio para establecer una puntuación de calidad general. En su lugar, los autores (SV, SB, NC, AVE) proporcionaron información cualitativa para cada criterio, y los estudios se agruparon según su calidad con base en estos resúmenes descriptivos. Para más información sobre la agrupación de estudios según su calidad, consulte el archivo adicional 3.

Confiabilidad entre evaluadores

La confiabilidad interevaluador se estableció en las etapas de selección del estudio, registro de datos y evaluación de la calidad según el coeficiente kappa de Cohen (κ), donde $\kappa = (p_o - p_e) / 1 - p_e$. La confiabilidad interevaluador se considera buena con un valor $\geq 0,61$ y excelente con un valor $\geq 0,81$. La confiabilidad interevaluador del cribado de texto completo entre SV y SB fue buena ($\kappa = .709$). Se calculó la confiabilidad interevaluador del contenido de extracción de datos para los niveles y grupos de TAND para más de la mitad de los estudios incluidos (128/230; 56%) para establecer si la misma información se infirió de manera confiable.

Nivel general de acuerdo entre los primeros coautores



La calidad (SV y SB) fue excelente (estudios en animales: $\kappa = 1.000$, estudios de caso: $\kappa = .827$, estudios de cohorte: $\kappa = .839$). En caso de discrepancias en la extracción de datos, las diferencias se discutieron y se ajustaron por consenso. El coautor principal (SB) evaluó la calidad de 30 estudios de cohorte, 10 estudios de caso y 6 estudios en animales (46/230; 20% de todos los estudios incluidos) para establecer la confiabilidad interevaluadora de la evaluación de calidad con los evaluadores principales (SV, NC, AVE). La confiabilidad interevaluadora fue excelente para los estudios de caso ($\kappa = .857$) y regular para los estudios de cohorte ($\kappa = .277$) y moderado para estudios con animales ($\kappa = .423$).

Resultados

Pregunta de investigación 1: ¿Cuánta investigación TAND se ha realizado a lo largo de los años?

Se identificaron un total de 230 artículos que cumplieron con los criterios de inclusión para la revisión. Como se muestra en la Figura 2, en 1987 se publicaron tres informes de casos que describían los perfiles de capacidad intelectual y autismo [74-76]. En 1991, Webb publicó dos estudios de cohorte en el Reino Unido que describían los niveles conductuales, intelectuales y académicos de TAND; el primer artículo perfilaba la capacidad intelectual y el autismo en el TSC [77] y el segundo utilizaba imágenes por resonancia magnética (IRM) para explorar el perfil de neuroimagen de niños y adultos con intelecto normal [78]. Es importante destacar que varios artículos anteriores sobre TAND describieron

En la Tabla 1 (p. ej., [25, 29]) no se identificaron durante la búsqueda. Los primeros estudios en animales sobre TAND se publicaron en 2006 [79, 80]; ambos exploraron el procesamiento de la memoria en la rata Eker, un modelo natural de rata *Tsc2*+/-. Al considerar los estudios en animales, de caso y de cohorte, la Fig. 2 muestra un claro aumento en la investigación sobre TAND, especialmente a partir de 2013 (118/230; 51 %), tras la acuñación del término TAND en 2012.

Pregunta de investigación 2: ¿Dónde se ha realizado investigación TAND en el mundo?

Los países se clasificaron como países de ingresos altos (PIA) o países de ingresos medianos bajos (PIMB) según la Lista de Economías del Banco Mundial [81]. En este caso, la ubicación geográfica se refiere a los países de donde se reclutaron los participantes, a diferencia de la nacionalidad o la institución académica de los autores mencionados. La información geográfica se derivó de la sección de métodos de cada estudio, a diferencia de la información de los autores mencionados, que puede haber incluido la colaboración de coautores internacionales. Los estudios internacionales multicéntricos incluyen múltiples centros de investigación, ya que los participantes se reclutaron activamente de varios países; por lo tanto, el número de centros de investigación supera el número total de estudios incluidos. La mayoría de las investigaciones, independientemente del tipo de estudio, provinieron de centros de investigación de PIA

Los esfuerzos para incluir a los países de ingresos bajos y medios en la investigación TAND se han centrado principalmente en:

Cinco estudios internacionales multicéntricos liderados en los últimos años [11, 19, 57, 61, 82] han liderado este estudio. Las muestras derivadas de enfoques comunitarios se basaron principalmente en cohortes europeas y estadounidenses (p. ej., Stichting Tubereuse Sclerosis Nederland, TSA UK, TSC Alliance USA). Solo nueve estudios utilizaron una muestra de población general [34, 37, 83–89]. De estos, todos fueron estudios poblacionales de países de altos ingresos (PIA) (Italia, Suecia, Reino Unido y EE. UU.). Las ubicaciones geográficas de los 230 estudios incluidos en la revisión de alcance (representados como 341 sitios de investigación individuales) se presentan en la Figura 3 y la Tabla 6.

En total, 341 centros de investigación individuales en 45 países realizaron investigaciones sobre TAND. Sin embargo, el 41 % de toda la investigación sobre TAND se originó en solo dos países: EE. UU. (89/341; 26 %) y el Reino Unido (50/341; 15 %). Cabe destacar que ningún estudio en animales de TSC se realizó en el Reino Unido. Una proporción significativa de los centros de investigación con participantes de cohorte fueron...

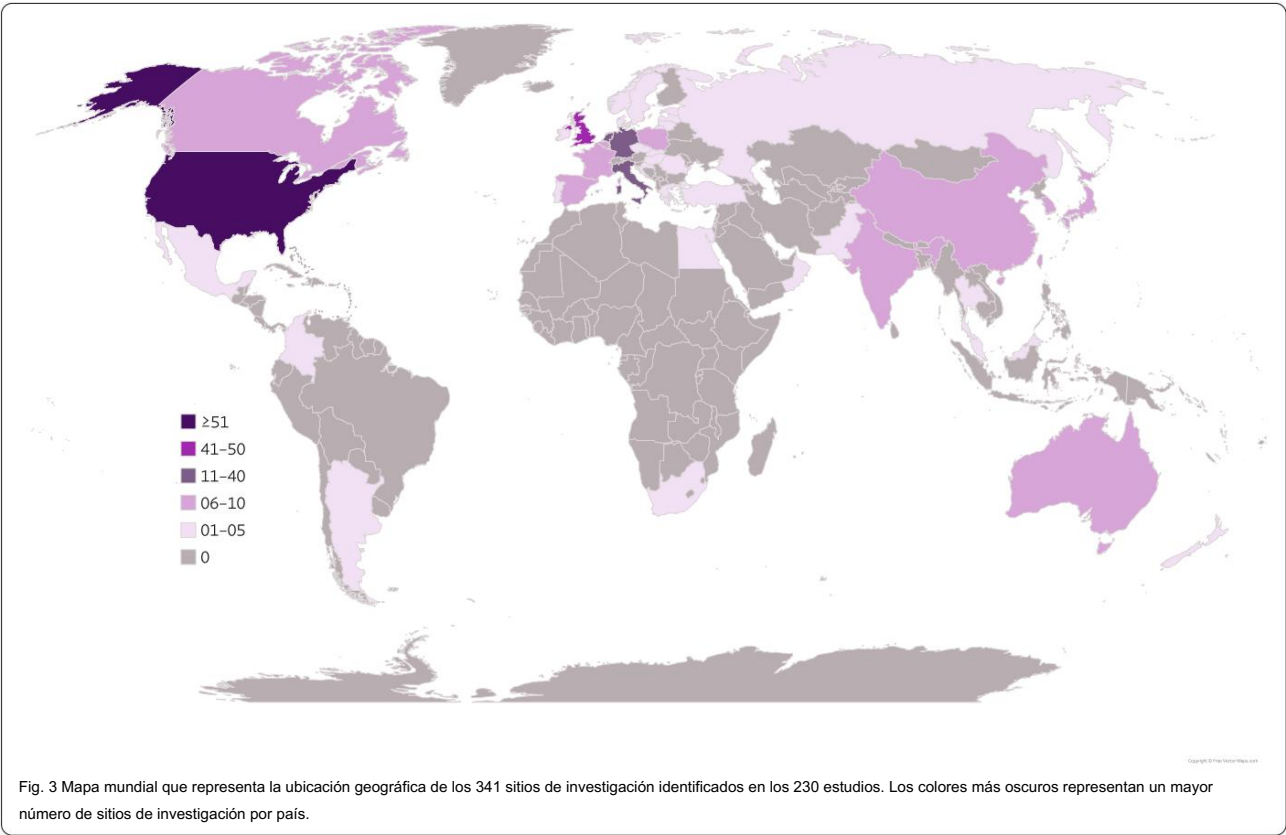
Ubicados en Alemania, Italia y los Países Bajos. Los países definidos como países de ingresos bajos y medios (PIBM) (Argentina, China, Colombia, Croacia, Egipto, India, Malasia, México, Pakistán, Rumania, Rusia, Sudáfrica, Taiwán y Turquía) representaron solo una pequeña proporción combinada de la participación de centros de investigación en la investigación publicada sobre TAND (48/341; 14%). La mayoría de los PIBM estuvieron representados predominantemente por estudios internacionales multicéntricos, como se mencionó previamente, así como por informes de casos clínicos de un solo participante (p. ej., [91]).

Pregunta de investigación 3: ¿Qué grupos de edad de TSC se han investigado? Como se muestra en la Tabla 5, la mayoría de las investigaciones sobre TAND en humanos involucraron a niños en edad escolar de 4 a 10 años y muestras de participantes adolescentes de 11 a 19 años.

Tabla 5 Información del estudio de revisión de alcance TAND según tipo de estudio

	Estudios en animales (n = 30)	Estudios de caso (n = 47)	Estudios de cohorte (n = 153)
Características de la muestra	Especies: • Ratones (n = 26; 87%) • Ratas (n = 4; 13%)	Sexo: • Masculino (n = 25; 53%) • Mujer (n = 14; 30%) • Series de casos múltiples (n = 8; 17%) Distribución por edad : • Lactante de 0 a 3 años (n = 9; 19%) • Niño de 4 a 10 años (n = 18; 38%) • Adolescente de 11 a 19 años (n = 16; 34%) • Adultos de 20 a 60 años (n = 17; 36%) • Adulto mayor de 60 años (n = 1; 2%)	Proporción de sexos reportada: • 130 (85%) Distribución por edad : • Lactantes de 0 a 3 años (n = 90; 59%) • Niños de 4 a 10 años (n = 97; 63%) • Adolescentes de 11 a 19 años (n = 96; 63%) • Adultos de 20 a 60 años (n = 70; 46%) • Adultos mayores de 60 años (n = 24; 16%) Tamaño de la muestra: • ≤ 50 (n = 88; 58%) • 51–100 (n = 28; 18%) • 101–200 (n = 17; 11%) • 201–500 (n = 13; 9%) • 501–1000 (n = 4; 3%) • ≥ 1001 (n = 3; 2%) Cohorte mixta de pacientes cuidadores: • 7 (5%)
Información clínica	Información genética: • TSC1 (n = 8; 27%) • TSC2 (n = 22; 73%)	Información sobre la epilepsia proporcionada: • 39 (83%) Información de CI proporcionada: • 31 (66%) Confirmación genética proporcionada: • 11 (23%)	Información sobre la epilepsia proporcionada: • Todos (n = 110; 72%) • Algunos (n = 14; 9%) • Ninguno (n = 29; 19%) Información de CI proporcionada: • Todos (n = 93; 61%) • Algunos (n = 21; 14%) • Ninguno (n = 39; 26%) Confirmación genética proporcionada: • Todos (n = 26; 17%) • Algunos (n = 34; 22%) • Ninguno (n = 93; 61%)
Clasificación del Banco Mundial	HIC (n = 30; 100%) PIBM (n = 0; 0%) HIC y LMIC multisitio N/A	HIC (n = 33; 70%) PIBM (n = 14; 30%) HIC y LMIC multisitio N/A	HIC (n = 138; 90%) PIBM (n = 10; 7%) HIC y LMIC multisitio (n = 5; 3%)
Identificación de muestra	N / A	N / A	Población (n = 9; 6%) Clínico (n = 108; 71%) Comunidad (n = 47; 31%)
Calificación de calidad	Relativamente alto (n = 8; 27%) Alto (n = 22; 73%)	Relativamente alto (n = 16; 34%) Alto (n = 31; 66%)	Bajo (n = 4; 3%) Adecuado (n = 26; 17%) Relativamente alto (n = 84; 55%) Alto (n = 39; 25%)

^a Los estudios podrían abarcar múltiples puntos de extracción de datos (p. ej., un estudio con bebés, niños y adolescentes); por lo tanto, las cifras y los porcentajes reportados dentro de cada categoría pueden superar el número máximo de estudios por tipo de estudio. Los porcentajes se presentan como porcentaje del total del tipo de estudio (estudios en animales: n = 30, estudios de caso: n = 47, estudios de cohorte: n = 153). Información no aplicable al tipo de estudio.



En estudios de caso (niños en edad escolar: 18/47; 38%, adolescentes: 16/47; 34%) y estudios de cohorte (niños en edad escolar: 97/153; 63%, adolescentes: 96/153; 63%). Por el contrario, muy pocos estudios de caso describieron o informaron manifestaciones de TAND en bebés de 0 a 3 años (9/47; 19%) y pocos estudios de caso (1/47; 2%; [74]) o estudios de cohorte (24/153; 16%) que involucraran adultos mayores de 60 años.

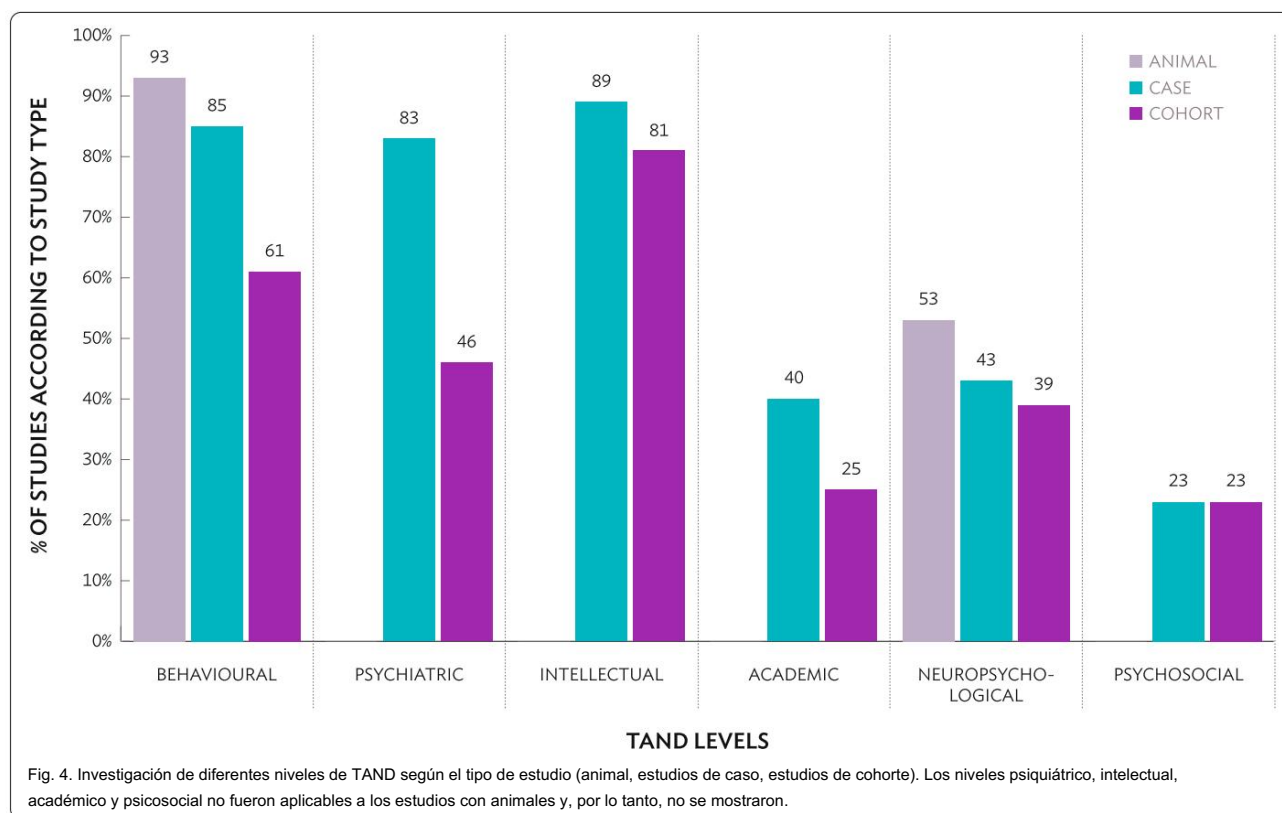
Pregunta de investigación 4: ¿Cuál es la calidad general de la investigación TAND existente?

Según los criterios de calidad de ARRIVE, la mayoría de los estudios en animales se clasificaron como de calidad relativamente alta (8/30; 27 %) o alta (22/30; 73 %). Como se indica en la Tabla 5, la mayoría de los estudios de caso y de cohorte proporcionaron información sobre la epilepsia y la capacidad intelectual de sus participantes; sin embargo, el número de individuos que recibieron información genética

Tabla 6 Número de estudios TAND según país (y tipo de estudio)

Países	Total (A, CS, CO)	Total de países (A, CS, CO)	Países	Total (A, CS, CO)	Total de países (A, CS, CO)	Países (SU)	Total (A, CS, CO)
Argentina	1 (0, 0, 1)	Dinamarca 4 (0, 0, 4)	Israel	3 (0, 0, 3)	Noruega 4 (0, 0, 4)	Sudáfrica	5 (0, 0, 5)
Australia	9 (2, 0, 7)	Egipto 1 (0, 0, 1)	Italia	18 (1, 1, 16)	Omán 2 (0, 2, 0)	Corea del Sur 8 (0, 2, 6)	
Austria	4 (0, 0, 4)	Estonia 3 (0, 0, 3)	Japón	10 (1, 3, 6)	Pakistán 1 (0, 1, 0)	España	6 (0, 0, 6)
Bélgica	6 (0, 0, 6)	Francia 9 (0, 2, 7)	Letonia	3 (0, 0, 3)	Polonia 10 (0, 1, 9)	Suecia	5 (0, 0, 5)
Canadá	7 (2, 0, 5)	Alemania 14 (6, 0, 8) 4 (0,	Lituania	3 (0, 0, 3)	Portugal 4 (0, 0, 4)	Taiwán	6 (0, 0, 6)
Porcelana	10 (0, 1, 9)	Grecia 0, 4)	Malasia	1 (0, 0, 1)	Rumania 3 (0, 0, 3) 4 (0,	Tailandia	4 (0, 0, 4)
Colombia	1 (0, 0, 1)	Hungría 1 (0, 0, 1)	México	1 (0, 0, 1)	Rusia 0, 4) 3 (0,	Pavo	4 (0, 0, 4)
Croacia	1 (0, 1, 0)	India 9 (0, 9, 0)	Países Bajos 14 (0, 1, 13)		Eslovaquia 0, 3)	—	50 (0, 5, 45)
checo	5 (0, 0, 5)	Irlanda 1 (0, 0, 1)	Nueva Zelanda 1 (0, 1, 0)		Eslovenia 3 (0, 0, 3)	ciervo	89 (21, 12, 56)
República							

Países listados en orden alfabético. Estudios en animales, estudios de caso de esclerosis múltiple (CS), estudios de cohorte de CO. Trescientos cuarenta y un centros de investigación individuales en 230 estudios se representan por país, así como estudios de registro multicéntricos a gran escala (p. ej., Estudio prospectivo a largo plazo que evalúa biomarcadores clínicos y moleculares de la epileptogénesis en un modelo genético de epilepsia: complejo de esclerosis tuberosa [EPISTOP] y Registro de esclerosis tuberosa para aumentar la concienciación sobre la enfermedad [TOSCA]). Tenga en cuenta que los países europeos específicos descritos en un estudio como «otros países europeos» no están representados [90].



La confirmación de su diagnóstico en los estudios de caso y de cohorte de esta revisión exploratoria fue relativamente baja. La mayoría de los estudios de cohorte (88/153; 58%) incluyeron a menos de 50 participantes. Según los criterios de calidad del MMAT para estudios en humanos, la mayoría de los estudios de caso (31/47; 66%) fueron de alta calidad, aunque la mayoría no cumplió los criterios para la inclusión de una muestra representativa.

Los estudios de cohorte mostraron una mayor variación en la calidad del estudio (véase la Tabla 5 y otros comentarios en la Discusión).

Pregunta de investigación 5: ¿Qué niveles de TAND se han investigado?

El enfoque del nivel TAND se analizó según el tipo de estudio (véase la Fig. 4). Los niveles psiquiátrico, intelectual, académico y psicosocial de TAND no fueron relevantes para los estudios con animales. La mayoría de las investigaciones con animales se centraron en manifestaciones conductuales en ratones y ratas (28/30; 93%), como conductas de aproximación social (p. ej., [92]), ansiedad (p. ej., [93]) y conductas de comunicación social asociadas con el autismo (p. ej., [49]). Varios estudios con animales se centraron en el nivel neuropsicológico (16/30; 53%), como se mencionó anteriormente, en particular en aspectos relacionados con el procesamiento espacial, el aprendizaje motor y la memoria (p. ej.,

[94]). En estudios en humanos, tanto los estudios de casos como los de cohortes informaron predominantemente sobre el comportamiento (estudios de casos: 40/47; 85%, estudios de cohortes: 93/153; 61%) y el desarrollo intelectual/neurobiológicas.

niveles (estudios de caso: 42/47; 89%, estudios de cohorte: 124/153; 81%).

Relativamente pocos estudios de caso o cohorte informaron información académica (estudios de caso: 19/47; 40%, estudios de cohorte: 38/153; 25%), neuropsicológica (estudios de caso: 20/47; 43%, estudios de cohorte: 60/153; 39%) o psicosocial (estudios de caso: 11/47; 23%, estudios de cohorte: 35/153; 23%). Es importante destacar que, aunque hubo pocos estudios de nivel psicosocial en general, los que existían describían específicamente la calidad de vida (p. ej., [95]) o las experiencias de los cuidadores (p. ej., [96]) como un enfoque principal de la investigación, como lo evidencian los títulos de los estudios. Por el contrario, los estudios que informaban información académica no se centraban principalmente en la escolarización o las experiencias de aprendizaje de las personas con CET. La información académica se abordó brevemente como parte del informe más amplio de información demográfica o del participante, en lugar de como un objetivo principal de la investigación (p. ej., [97]).

Pregunta de investigación 6: ¿Qué métodos y medidas de investigación se han utilizado para investigar TAND?

Hasta la fecha, se han utilizado diversas metodologías de investigación en la investigación sobre TAND (véase la Tabla 7). Los estudios en animales que exploraron los niveles conductuales y neuropsicológicos de TAND utilizaron diversas evaluaciones conductuales directas (28/30; 93%) y técnicas

Tabla 7 Diseño de investigación y metodología de la revisión de alcance de los estudios TAND

	Estudios en animales (n = 30)	Estudios de caso (n = 47)	Estudios de cohorte (n = 153)
Diseño del estudio			
Cuantitativo	30 (100%)	12 (26%)	147 (96%)
Cualitativo	N / A	45 (96%)	13 (9%)
Grupo de control		42 (89%)	
descriptivo "típicamente"		3 (6%)	
cualitativo' (por ejemplo, con desarrollo típico)	N / A	N / A	23 (15%)
Grupo de contraste (p. ej. síndrome genético)	N / A	N / A	15 (10%)
Grupos múltiples de control y contraste	N / A	N / A	5 (3%)
Metodología			
Revisión de historial médico	N / A	41 (87%)	67 (44%)
Cuestionarios estandarizados	N / A	3 (6%)	52 (34%)
Entrevistas (estandarizadas/clínicas/de investigación)	N / A	0 (0%)	38 (25%)
Informe clínico	N / A	1 (2%)	0 (0%)
Neuroimagen	23 (77%)	42 (89%)	74 (48%)
Evaluación neuropsicológica directa	N / A	12 (26%)	33 (22%)
evaluación del coeficiente intelectual	N / A	17 (36%)	80 (52%)
Evaluación conductual directa	28 (93%)	27 (57%)	9 (6%)
Examen fisiológico	14 (47%)	39 (83%)	35 (23%)
Evaluación diagnóstica	N / A	15 (32%)	51 (33%)
Lista de verificación TAND	N / A	1 (2%)	6 (4%)
Metodología remota			
Encuesta en línea	N / A	0 (0%)	9 (6%)
Medidas de la entrevista telefónica	N / A	0 (0%)	4 (3%)
Aplicación móvil	N / A	0 (0%)	0 (0%)
Intervención			
No farmacológico	15 (50%)	8 (17%)	0 (0%)
Farmacológico	24 (80%)	15 (32%)	8 (5%)
mTORi	14 (47%)	7 (15%)	5 (3%)
Otro	4 (13%)	0 (0%)	4 (3%)

^a Los estudios podrían abarcar múltiples puntos de extracción de datos (p. ej., un estudio que incluyera una evaluación del coeficiente intelectual, una evaluación conductual directa y neuroimagen); por lo tanto, las cifras y los porcentajes reportados dentro de cada categoría podrían superar el número máximo de estudios por tipo de estudio. Los porcentajes se presentan como porcentaje del total de estudios por tipo (estudios en animales: n = 30, estudios de caso: n = 47, estudios de cohorte: n = 153). N/A: información no aplicable al tipo de estudio.

Junto con evaluaciones conductuales (23/30; 77%), como inmunohistoquímica y electroencefalografía (EEG), se exploraron aspectos relacionados con la conducta, el aprendizaje y la memoria. Estudios en animales utilizaron protocolos estandarizados de evaluación conductual para explorar aspectos relacionados con la conducta y el funcionamiento neuropsicológico. Dichos protocolos incluyeron pruebas de preferencia de objetos sociales e inanimados para conductas de aproximación social, excavación de canicas para explorar perfiles de comportamiento repetitivo, pruebas de campo abierto para conductas relacionadas con la ansiedad y tareas de "laberinto acuático de Morris" para evaluar el aprendizaje espacial y los procesos.

En los estudios con seres humanos, los estudios de casos se centraron principalmente en revisiones de registros médicos sobre comportamiento y diagnósticos psiquiátricos.

(41/47; 87%), técnicas de neuroimagen como EEG y MRI (42/47; 89%), y exámenes fisiológicos del crecimiento tumoral, convulsiones y condiciones de salud física de acuerdo con las manifestaciones psicosociales (39/47; 83%). Al explorar los aspectos conductuales e intelectuales de TAND, los estudios de caso utilizaron en gran medida metodologías retrospectivas o de informe de informantes (por ejemplo, notas del caso o informe del cuidador), en lugar de métodos directos de evaluación en persona (por ejemplo, la Escala de Inteligencia para Adultos de Wechsler, cuarta edición [98]). Es importante señalar que pocos estudios de caso proporcionaron detalles específicos sobre las medidas exactas utilizadas, ya sea a partir de revisiones médicas retrospectivas o al informar sobre evaluaciones directas (por ejemplo, indicando solo 'una neuropsicología integral').

Los estudios de caso rara vez utilizaron herramientas de investigación robustas, como cuestionarios estandarizados (3/47; 6%; [99–101]) o entrevistas estandarizadas (0/47; 0%). Los tres estudios de caso que utilizaron cuestionarios estandarizados emplearon medidas como la Lista de Comportamiento Aberrante [102], la Escala de Respuesta Social, segunda edición [103] y el Inventario de Calificación del Comportamiento de la Función Ejecutiva [104]. Solo un estudio de caso incluyó la Lista de Comportamiento TAND como medida de evaluación [105].

En comparación con los estudios de caso, los estudios de cohorte utilizaron métodos de evaluación en persona más directos, incluidas las evaluaciones directas de CI (80/153; 52%) y las herramientas de evaluación diagnóstica (51/153; 33%). Sin embargo, pocos estudios de cohorte realizaron evaluaciones conductuales específicas (9/47; 6%). De los nueve estudios identificados [106–114], siete utilizaron medidas de detección del autismo, como la Escala de observación del autismo para bebés (AOSI; [115]) y la Escala de calificación del autismo infantil [116], dos informaron sobre elementos conductuales específicos del Programa de observación diagnóstica del autismo, segunda edición (ADOS-2; [117]), uno involucró una tarea de decisión semántica [96] y uno exploró la musicalidad utilizando una batería de pruebas conductuales [118]. Aquí, la ADOS-2 se consideró una evaluación conductual y una evaluación diagnóstica cuando también se realizó un análisis a nivel de ítem de la ADOS-2. El AOSI se consideró una medida de cribado para los "marcadores de riesgo" de autismo en niños menores de 18 meses, antes de la edad del diagnóstico típico de autismo, y por lo tanto no se considera un instrumento de diagnóstico. Los estudios de cohorte utilizaron principalmente cuestionarios estandarizados (52/153; 34%) y entrevistas (38/153; 25%), incluyendo entrevistas estandarizadas como las Escalas de Conducta Adaptativa de Vineland, segunda edición [119], así como entrevistas clínicas y entrevistas de investigación semiestructuradas (p. ej.

[120]). Las herramientas de diagnóstico de los estudios de cohorte exploraron en gran medida el perfil del autismo y las condiciones psiquiátricas. Es importante señalar que los estudios que informaron sobre comorbilidades psiquiátricas (p. ej., [121, 122]) se basaron en gran medida en la evaluación psiquiátrica o clínica, y no se proporcionaron los detalles específicos de las medidas de diagnóstico utilizadas. Las medidas de CI incluyeron evaluaciones como las Escalas Bayley de Desarrollo Infantil, segunda edición [123] y la Escala de Inteligencia Wechsler para Niños, tercera edición [124]. Desde su publicación en 2015, seis estudios de cohorte han utilizado la Lista de Verificación TAND como medida de evaluación [11, 19, 57, 61, 125, 126]. Tres de estos seis estudios informaron datos del registro TOSCA [11, 19, 57].

Pregunta de investigación 7: ¿Cuánta investigación cuantitativa y cualitativa sobre TAND se ha realizado?

Al referirse a los estudios de caso, la investigación se consideró cuantitativa cuando se reportaron estadísticas descriptivas intragrupo o de seguimiento. Se hizo una distinción entre

estudios de caso que fueron "típicamente cualitativos" (p. ej. análisis temático, grupos focales) y estudios de caso que fueron más "descriptivos" en naturaleza (p. ej. historia familiar detallada, opinión clínica), como se resume en la Tabla 7. La mayoría de los estudios de caso fueron "descriptivos" (42/47; 89%) en oposición a "típicamente cualitativos" (3/47; 6%). De estos, dos incluyeron citas directas de los participantes [127, 128], y uno esbozó temas cualitativos basados en el punto de vista de un cuidador [129]. Los estudios de cohorte fueron predominantemente cuantitativos (147/153; 96%). Los estudios de cohorte cuantitativos tenían más probabilidades de ser diseños de cohorte descriptivos de TSC único en oposición a ensayos de control aleatorios experimentales o diseños entre grupos, ya que la mayoría de los estudios de cohorte TAND en esta revisión de alcance no utilizaron grupos de contraste o control (110/153; 72%). Trece de los 153 estudios de cohorte (9%) fueron cualitativos [37, 54, 84, 120, 130–138].

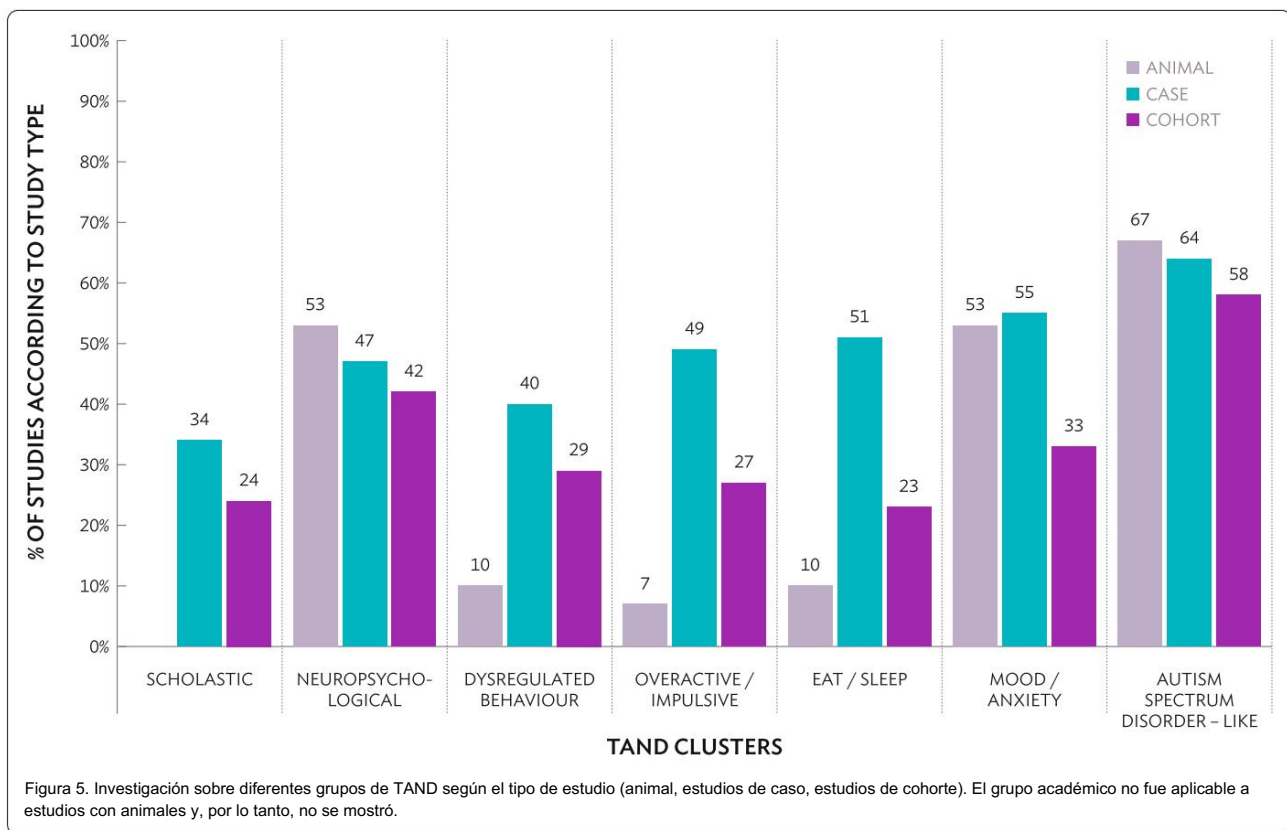
De estos, solo dos incluyeron entrevistas de autoinforme con individuos con TSC, los demás eran perspectivas cualitativas de padres/cuidadores [54, 134].

Pregunta de investigación 8: ¿Cuántos estudios de intervención se han realizado?

Un número relativamente alto de estudios en animales (26/30; 87%) y estudios de caso (25/47; 53%) utilizaron intervenciones (véase la Tabla 7). Tenga en cuenta que la extracción de datos solo consideró el informe inicial de la información del nivel de TAND, no los efectos adversos o cambios en TAND como consecuencia de la medicación o el tratamiento. Pocos estudios de cohorte implicaron intervenciones (16/153; 11%). De estos 16 estudios de intervención de cohorte, cinco estudios fueron ensayos clínicos de everolimus que consideraron explícitamente los resultados de TAND [50, 51, 82, 135, 139], cinco estudios exploraron los efectos de los medicamentos antiepilépticos [83, 140–143], dos estudios exploraron los efectos de la melatonina en el sueño [144, 145] y cuatro estudios abarcaron "otras" formas de intervención; La dieta cetogénica [146], la cirugía de epilepsia [147], la ablación de tumores [148] y el suministro de recursos informativos para facilitar la comprensión parental del CET [138]. Hasta la fecha, ningún estudio de cohorte ha utilizado intervenciones no farmacológicas en el CET.

Pregunta de investigación 9: ¿Se han utilizado tecnologías remotas para estudiar TAND?

En estudios con humanos, el uso de metodologías remotas fue bajo (véase la Tabla 7). Ningún estudio de caso utilizó métodos remotos de recopilación de datos, en comparación con muy pocos estudios de cohorte (13/153; 8%). De estos 13 estudios de cohorte, 11 exploraron específicamente el nivel psicosocial de TAND en relación con las experiencias de los cuidadores y las variables de calidad de vida; siete utilizaron encuestas en línea [52, 90, 96, 131, 149–151] y cuatro entrevistas telefónicas [120, 134, 137, 147]. Dos estudios utilizaron encuestas en línea para explorar



los niveles conductuales y psiquiátricos de TAND, incluidos el sueño y el comportamiento en niños [152] y la presentación y prestación de servicios de salud mental en adultos [153].

Hasta la fecha, ningún estudio ha utilizado otras tecnologías como aplicaciones móviles, videoconferencias, tecnologías de detección o robótica en la investigación TAND.

Pregunta de investigación 10: ¿Qué grupos TAND se han estudiado?

Dada la reciente identificación de clústeres naturales de TAND, estábamos interesados en determinar la proporción de investigación de TAND hasta la fecha que se ha realizado en relación con estos clústeres. La Lista de verificación de TAND se publicó recién en 2015 [13], y los clústeres naturales de TAND se describieron recién en 2018 [61]. Por lo tanto, es importante tener en cuenta que muchas publicaciones en esta revisión de alcance pueden haber usado otras terminologías que no se agrupan fácilmente en cada uno de los siete clústeres naturales de TAND. Evidentemente, hubo relativamente pocas publicaciones que no cayeran específicamente en grupos de clústeres en estudios con animales (0/30; 0%), estudios de caso (2/47; 4%) o estudios de cohorte (13/153; 8%). En todos los tipos de estudio, la mayoría de los estudios hicieron referencia a múltiples clústeres por artículo (estudios con animales = 20/30; 67%, estudios de caso = 39/45; 87%, estudios de cohorte = 95/140; 68%). Los 45 estudios de cohorte que exploraron solo grupos individuales dentro de cada artículo se centraron principalmente en los aspectos neuropsicológicos.

clúster (14/45; 31%) o el trastorno del espectro autista—como clúster (19/45; 42%).

Como se muestra en la Fig. 5, la mayoría de los estudios en animales hicieron referencia al grupo de trastornos del espectro autista (20/30; 67%), al grupo neuropsicológico (16/30; 53%) y al grupo de estado de ánimo/ansiedad (16/30; 53%). Muy pocos estudios en animales exploraron la conducta desregulada (3/30; 10%; [48, 94, 154]), la alimentación/sueño (3/30; 10%; [48, 154, 155]) o los grupos de hiperactividad/impulsividad (2/30; 7%; [154, 156]). En estudios con seres humanos, tanto los estudios de caso (30/47; 64%) como los estudios de cohorte (88/153; 58%) se centraron principalmente en el grupo de trastornos del espectro autista, pero hicieron referencia con poca frecuencia a información académica (estudios de caso: 16/47; 34%, estudios de cohorte: 37/153; 24%). De todos los grupos TAND, el grupo de alimentación/sueño fue el menos investigado en los estudios de cohorte (35/153; 23%).

Discusión

El término «TAND» se acuñó por primera vez en 2012 y se publicó en 2013 [8] con el objetivo de reducir la brecha en la identificación clínica y el tratamiento de las manifestaciones conductuales, psiquiátricas, intelectuales, académicas, neuropsicológicas y psicosociales asociadas con la CET, y de generar un «lenguaje compartido» que pudiera contribuir a los esfuerzos de investigación globales. Esta exhaustiva revisión exploratoria fue la primera en sintetizar el panorama de la investigación sobre TAND utilizando diez...

Tabla 8 Principales hallazgos y direcciones para futuras investigaciones sobre TAND

Pregunta de investigación Principales hallazgos		Direcciones para futuras investigaciones
1. Investigación TAND a través de los años	El número de estudios TAND ha aumentado con el tiempo, particularmente desde que se acuñó el término TAND.	Se deben realizar revisiones sistemáticas de cada grupo para capturar Investigaciones de TAND que podrían haber pasado desapercibidas
	La investigación TAND se lleva a cabo predominantemente en países de altos ingresos, la mayoría de la investigación TAND dirigida por países de altos ingresos se lleva a cabo en los EE. UU. y el Reino Unido	Se necesita más investigación, particularmente en América del Sur y Oriente Medio. Países de Asia oriental, africana, sudoriental y del Pacífico occidental
2. Ubicación de la investigación de TAND	La investigación TAND solo es evidente en algunos países de ingresos bajos y medios debido a la representación de estudios multicéntricos más grandes dirigidos por países de ingresos altos (por ejemplo, Argentina, México, Rumania)	Se necesita más investigación centrada en TAND que se origine en países de ingresos bajos y medios que reflejen contextos culturales específicos, en lugar de investigaciones que solo incluyan a los países de ingresos bajos y medios como parte de estudios multicéntricos más amplios.
	La mayoría de las investigaciones sobre TAND en humanos involucran muestras de niños en edad escolar y adolescentes, y menos estudios incluyen: muestras de bebés (0 a 3 años) o adultos mayores (60 años o más)	Se necesitan investigaciones que se centren específicamente en la presentación de TAND a lo largo de la vida e investigaciones longitudinales que investiguen los cambios en TAND en las etapas del desarrollo.
3. Distribución por edad	La mayoría de los estudios de casos y cohortes proporcionan información sobre la epilepsia y la inteligencia. Información sobre la capacidad intelectual, pero la confirmación genética de TSC en los estudios es relativamente baja.	Se debería alentar a los investigadores de TAND a incluir datos sobre sei- Zures, capacidad intelectual y genotipo TSC cuando sea posible
	La mayoría de los estudios de cohorte TAND involucran a menos de 50 participantes	Estudios de cohorte coordinados a gran escala que involucren a investigadores internacionales de múltiples sitios. Se debe considerar la colaboración internacional, excepto cuando preguntas de investigación específicas justifiquen muestras pequeñas.
4. Calidad del estudio	Los estudios en animales y los estudios de casos se califican como de calidad alta o relativamente alta; sin embargo, existe una variabilidad considerable en la calidad de los estudios de cohorte, tal vez como consecuencia de la herramienta de evaluación de calidad utilizada.	El desarrollo de una herramienta de evaluación de la calidad de la revisión del alcance será beneficioso para ayudar en la interpretación de la calidad del estudio que permita la comparación cruzada entre diferentes diseños de estudios.
	Los estudios en animales informan en gran medida sobre el nivel de comportamiento de Corte	Se necesita más investigación contemporánea en animales que explore el nivel neuropsicológico de TAND.
5. Niveles TAND	Los estudios de casos y los estudios de cohortes informan en gran medida sobre el comportamiento, niveles TAND auditivos e intelectuales	En estudios humanos, se necesita investigación que se centre en los niveles académico, neuropsicológico y psicosocial de TAND.
	Los estudios en animales utilizan protocolos de comportamiento y neuro técnicas de imagen	Se necesita más investigación sobre modelos animales de TSC que utilicen específicamente protocolos de comportamiento que sean relevantes para TAND.
6. Métodos y medidas de investigación	Los estudios de casos emplean en gran medida revisiones de registros médicos, neuroimágenes y exámenes fisiológicos, pero rara vez utilizan evaluaciones de investigación estandarizadas.	Los estudios de caso de TAND se beneficiarían de la inclusión de estándares Evaluaciones individualizadas cuando sea posible y descripción de las evaluaciones completadas como parte de una evaluación clínica
	Los estudios de cohorte utilizan evaluaciones de CI y medidas de investigación diagnóstica del autismo.	Se necesitan evaluaciones conductuales más directas y observaciones conductuales en la investigación TAND, así como también es necesario describir qué medidas de diagnóstico específicas se han utilizado al informar Información TAND basada en evaluación psicológica
7. Investigación cuantitativa y cualitativa	Como medida publicada recientemente, la lista de verificación TAND rara vez se utiliza como herramienta de evaluación en la investigación en seres humanos.	Los estudios en humanos se beneficiarían de la inclusión de los informes de la lista de verificación TAND cuando corresponda.
	Hay relativamente pocos estudios de cohorte cualitativos	La investigación cualitativa será útil para refinar la fenomenología de los comportamientos TAND que no están bien caracterizados en la literatura existente.
8. Intervenciones	Los pocos estudios cualitativos que existen exploran en gran medida el nivel psicosocial	Se necesita más investigación cualitativa que explore las áreas poco investigadas de TAND.
	La mayoría de los estudios de cohorte cuantitativos son descriptivos. Son efectivos porque no utilizan grupos de contraste ni de control.	Los estudios de cohorte TAND se beneficiarían de la utilización de datos apropiados. Se seleccionaron grupos de control y de contraste para determinar las manifestaciones específicas de la TSC. ciones de comportamientos
9. Tecnologías remotas	Hay muy pocos estudios de cohortes de intervención publicados. ies, con una notable ausencia de estudios de intervención no farmacológica	Se necesitan estudios de intervención que tengan en cuenta los resultados de TAND, en particular explorando la efectividad de los tratamientos no farmacéuticos. Intervenciones ecológicas en relación con TAND
	Solo una pequeña minoría de los estudios de cohorte han empleado métodos remotos de recopilación de datos; aquellos que lo hacen exploran en gran medida el nivel psicosocial.	Los estudios que utilizan tecnologías remotas (por ejemplo, aplicaciones móviles, videoconferencias, encuestas en línea) pueden ayudar a abordar el conocimiento de TAND. cerrar brechas y aumentar la investigación en países de ingresos bajos y medios y basada en la población
10. Clústeres TAND	Varios grupos TAND están poco investigados en estudios con animales	Se necesitan más modelos animales de TSC que exploren los grupos de comportamiento desregulado, hiperactivo/impulsivo y comer/dormir.
	En los estudios humanos, el grupo académico está relativamente poco investigado.	Los grupos TAND que están poco investigados pueden ser difíciles de evaluar o cuantificar, y se deben hacer esfuerzos para evaluar las evaluaciones existentes. mentos y herramientas para determinar su utilidad en cohortes de TSC
	El grupo similar al trastorno del espectro autista es el más investigado entre los tres tipos de estudios.	Los estudios en humanos se beneficiarían de una investigación específica de TAND que explore grupos poco investigados, específicamente los grupos escolares y de comer/dormir en las cohortes de TSC.

Preguntas de investigación generales. En la Tabla 8 se presenta un resumen de los hallazgos y las líneas de investigación propuestas para futuras investigaciones. Fue alentador observar un claro aumento en la producción de investigación sobre TAND en los últimos años, lo que podría corresponder con la adopción de la terminología «TAND» y una mayor concienciación sobre la brecha en la identificación de TAND [8, 13, 14]. A pesar de este aumento, varias áreas específicas de la investigación sobre TAND requieren mayor investigación. Además, la naturaleza de una revisión de alcance se centra en las preguntas principales. Para complementar esta revisión, se justifican revisiones exhaustivas del contenido dentro de cada grupo de TAND.

En cuanto a la ubicación de la investigación, los estudios actuales sobre TAND parecen sobrerrepresentar las poblaciones de TSC en países de altos ingresos y, por lo tanto, podrían no ser generalizables ni aplicables a todas las comunidades globales, como Sudamérica, Oriente Medio, África y la región de Asia-Pacífico. En particular, se han realizado muy pocas investigaciones en países de bajos y medianos ingresos. Por lo tanto, los factores socioeconómicos, culturales y contextuales que influyen en la identificación y el tratamiento de TAND en los países de ingresos bajos y medios están, en gran medida, subrepresentados en la literatura actual sobre TAND. Los factores subrepresentados incluyen, entre otros: la prestación de servicios de salud mental [157], el acceso al diagnóstico y las evaluaciones de detección del autismo [158], las disparidades en el logro educativo de las poblaciones con discapacidad [159] y las diferencias socioculturales en la epidemiología de los trastornos alimentarios [160]. Cuando los estudios de cohorte incluyeron a los países de ingresos bajos y medios como parte de los registros internacionales de pacientes, no quedó claro en qué medida contribuyeron los países de ingresos bajos y medios al diseño del estudio o a la traducción cultural, o hasta qué punto era evidente el sesgo de selección hacia presentaciones más graves/raras del trastorno [11]. Dado que la mayoría de la población mundial vive en países de ingresos bajos y medios, las investigaciones futuras deberían poner especial énfasis en fomentar los estudios TAND dirigidos por los países de ingresos bajos y medios que sean representativos de las necesidades de investigación y del contexto cultural de cada país.

En relación con la distribución por edad de los participantes en la investigación TAND, no muchos estudios de caso describieron comportamientos a nivel de TAND en bebés, mientras que los estudios de cohorte de bebés se centraron principalmente en la presentación del autismo y la discapacidad del neurodesarrollo relacionada con las convulsiones. Por lo tanto, una ampliación de la investigación infantil en todos los niveles y grupos de TAND puede ser un próximo paso útil. El número de estudios de caso y estudios de cohorte que involucraron a adultos mayores también fue bajo. De los datos iniciales en el registro TOSCA, el participante de mayor edad tenía 71 años. Sin embargo, parece que la mayoría de los adultos mayores que viven actualmente con CET pueden no tener un diagnóstico genético confirmado [57] y, por lo tanto, pueden no estar representados en las muestras de población clínica ni ser identificados en las clínicas de CET. El número limitado de estudios que involucran a adultos mayores puede, por lo tanto, reflejar un problema más amplio con el infradiagnóstico de individuos mayores con síndromes genéticos raros [161]. Dado el

Investigación longitudinal que indica manifestaciones persistentes de TAND a lo largo del tiempo (p. ej., [162, 163]), sería importante realizar más investigaciones sobre TAND en adultos mayores y a lo largo de la vida en general. Esto incluye el análisis de TAND asociado con procesos neurodegenerativos, la relación entre la evolución de las crisis convulsivas a lo largo del tiempo y los resultados neurocognitivos, y si la aparición o el cambio en las características físicas de la CET (p. ej., angiomiolipomas renales) se asocia con los resultados de TAND. Esto será especialmente importante en relación con aspectos de TAND poco investigados, como el nivel psicosocial y el grupo de alimentación/sueño.

La calidad del estudio fue difícil de establecer, dada la variabilidad no solo entre los tipos de estudio (p. ej. estudios animales y humanos), sino también entre los diseños de estudio (p. ej. ensayos controlados aleatorizados y estudios de cohorte descriptivos cuantitativos). En consecuencia, el acuerdo entre evaluadores fue bajo, en particular para los estudios de cohorte. Tampoco fue posible comparar la calidad entre los estudios de cohorte de una manera significativa, dado que los criterios metodológicos diferían sustancialmente según el diseño del estudio (p. ej. los ensayos controlados aleatorizados se calificaron según cinco criterios que no eran comparables con los criterios descriptivos cuantitativos). La ausencia de una herramienta de evaluación de calidad "única para todos" se ha reconocido desde hace tiempo como una limitación en el campo de las revisiones de alcance [64]. Como tal, muy pocas revisiones de alcance avalan las evaluaciones de calidad [164], lo que destaca la necesidad de una herramienta de evaluación de calidad simplificada que trascienda múltiples diseños y tipos de estudios. Pequeñas incorporaciones a los protocolos de investigación de TAND, como la inclusión de datos sobre convulsiones, coeficiente intelectual y genotipo, y la generación de un conjunto básico de datos sociodemográficos, podrían ser útiles para aumentar la calidad del estudio y su determinación en futuras investigaciones. El desarrollo de consorcios TAND internacionales a gran escala que utilicen medidas estandarizadas de alta calidad tiene el potencial de transformar la investigación TAND en las próximas décadas.

Al examinar la investigación en los distintos niveles de TAND, quedó claro que los aspectos académicos, neuropsicológicos y psicosociales en personas con CET justifican una mayor investigación. Dado el uso muy limitado de la evaluación estandarizada de habilidades de aprendizaje específicas (p. ej., lectura, escritura, ortografía, matemáticas), una evaluación de medidas adecuadas de capacidad académica (p. ej., pruebas de asociación semántica de vocabulario basadas en imágenes [165]) y de lectura y ortografía (p. ej., la prueba Wechsler Objective Reading Dimensions [166]) en diversas poblaciones de CET, podría ser de gran valor. Sin embargo, la investigación en la mayoría de los niveles de TAND podría beneficiarse de mejoras en el rigor, por ejemplo: un mayor uso de evaluaciones y observaciones conductuales estandarizadas, el uso de programas de diagnóstico psiquiátrico estandarizados, evaluaciones basadas en el cociente intelectual en todas las personas con CET y la estandarización de las evaluaciones neuropsicológicas.

incluidas evaluaciones neuropsicológicas "al lado de la cama" y la expansión de la investigación psicosocial para diferenciar entre el impacto de TSC y TAND en las personas y sus cuidadores.

La comparación de la investigación cualitativa y cuantitativa en TAND reveló una representación desproporcionadamente alta de estudios cuantitativos en comparación con los cualitativos en todos los niveles de TAND. De los 13 estudios cualitativos incluidos en esta revisión exploratoria, ocho consideraron el nivel psicosocial [54, 120, 131–134, 137, 138]. De estos, solo uno se originó en un país de ingresos bajos y medios (Sudáfrica; [138]).

Aquí se encuentran dos direcciones para la investigación futura. En primer lugar, se necesita más investigación cualitativa en general que explore las variables de calidad de vida, la carga relacionada con la salud y el cuidador/Impacto en los hermanos. La investigación cualitativa que busque específicamente incluir las voces de las personas que viven con TSC sería particularmente valiosa. En segundo lugar, el impacto psicosocial de un trastorno del desarrollo neurológico está fuertemente influenciado por factores contextuales, que pueden incluir factores sociopolíticos, culturales y económicos, entre otros. Para asegurar el desarrollo de una comprensión global de TAND, se requiere mayor investigación cualitativa en países de altos ingresos y de bajos ingresos [167].

La investigación intervencionista fue muy limitada en estudios de caso y estudios de cohorte. Los estudios de caso se centraron principalmente en la prescripción de medicamentos, en particular el everolimus mTORi. Entre los ejemplos de intervenciones no farmacológicas en los estudios de caso se incluyen la terapia cognitivo-conductual para el trastorno obsesivo-compulsivo [127], la «extinción conductual» para la agresión [168] y las técnicas de «reentrenamiento cognitivo» para el estado de ánimo, la atención y la conducta [128]. Por el contrario, ningún estudio de cohorte de la revisión describió intervenciones no farmacológicas.

Tras la finalización de las búsquedas para esta revisión exploratoria en marzo de 2020, se publicó un protocolo para una intervención conductual de desarrollo naturalista (NDBI) para la comunicación social en bebés con TSC, basado en JASPER (Atención Conjunta, Juego Simbólico, Compromiso y Regulación [169, 170]), cuyos resultados contribuirán significativamente a nuestra comprensión de la investigación basada en intervenciones para TAND. Las investigaciones futuras deberían priorizar la exploración de la eficacia de las intervenciones no farmacológicas existentes en el TSC. Esto puede ser de especial valor en el grupo de trastornos del espectro autista, donde existe una sólida base de evidencia para NDBI, y dentro de los grupos de comportamiento desregulado y estado de ánimo/ansiedad, donde las intervenciones cognitivas/conductuales existentes han demostrado un éxito notable en personas con autismo [171, 172]. Cabe señalar que el tiempo y la distancia son barreras importantes para la inscripción en estudios de intervención no farmacológica, como lo demuestra la reflexión sobre la intervención JASPER TSC [173].

Ante la pandemia de COVID-19, la adopción de métodos remotos de evaluación e intervención, así como de aplicaciones de salud móvil (mHealth), resulta práctica y metodológicamente acertada. Por ello, incluimos una pregunta de investigación específica sobre el uso de modalidades remotas. Nuestros resultados mostraron un número muy limitado de estudios que emplearon entrevistas telefónicas (p. ej., [147]) y encuestas en línea (p. ej., [150]) para la recopilación de datos. Por lo tanto, fue muy alentador observar el enfoque innovador del estudio JASPER descrito anteriormente, que utiliza tecnologías remotas para la prestación de intervenciones.

En un proyecto en curso («Empoderando a las familias a través de la tecnología: un proyecto de salud móvil para reducir la brecha en la identificación y el tratamiento de TAND»), conocido como el proyecto TAND-Dem, el consorcio TAND busca abordar diversas deficiencias en la investigación de TAND mediante el uso de tecnologías digitales. Uno de los objetivos clave del proyecto es desarrollar una versión cuantificada y autoadministrada de la Lista de Verificación TAND, el TAND-SQ, integrada en una aplicación móvil «TAND toolkit» (<http://www.tandconsortium.org>). Proponemos asignar recursos significativos al desarrollo de aplicaciones digitales/de salud móvil que faciliten la investigación sobre TAND (p. ej., mediante la recopilación remota de datos), el desarrollo de capacidades de investigación (p. ej., mediante la creación de una red global de investigadores sobre TAND), y que generen un impacto clínico directo mediante la capacitación y el fomento de un lenguaje y una comprensión compartidos de TAND en las relaciones médico-paciente. El uso de tecnologías remotas podría abordar muchas de las deficiencias en la investigación sobre TAND identificadas en esta revisión exploratoria, como la baja representación de los países de ingresos bajos y medios (PIBM), la publicación limitada de investigaciones cualitativas sobre TAND y la necesidad de intervenciones no farmacológicas que involucren a las poblaciones de la comunidad con TSC.

La revisión da peso a la naturaleza compleja y multifacética del TSC, dado que la mayoría de los estudios TAND se centraron en múltiples grupos. Por lo tanto, la investigación refleja la agrupación natural de las manifestaciones concurrentes de TAND, y muy pocos estudios no se adhirieron a esta estructura de siete factores [63]. Aquellos que no correspondieron a un grupo individual (p. ej., [174]) fueron estudios que exploraron en gran medida el nivel intelectual del TSC sin referencia a conductas concurrentes o afecciones clínicas. Pocos estudios se centraron en un grupo individual con detalle específico, sin referencia a otros grupos. Dado que muchos grupos TAND están comparativamente poco investigados (p. ej., escolar, hiperactivo/impulsivo, comer/dormir), la investigación futura de TAND puede apuntar a centrarse específicamente en estos grupos individuales para un análisis centrado. En la investigación con animales, la investigación de conductas desreguladas, comer/dormir, estado de ánimo/

La ansiedad y otras habilidades neuropsicológicas (por ejemplo, la atención, la realización de dos tareas, la planificación) podrían proporcionar información fundamental y valiosa sobre los fundamentos biológicos.

y tratamientos potenciales dentro de estos grupos TAND. En estudios con humanos, los grupos poco explorados podrían emplear diseños cualitativos como primer paso para refinar la fenomenología de comportamientos poco comprendidos en la CET, como las rabietas [175] o las conductas alimentarias. Asegurar que las evidentes lagunas de investigación en los grupos de TAND se cubran con investigación de alta calidad en las próximas décadas conducirá a mejoras significativas en la atención clínica para las familias y personas que viven con CET y TAND.

Limitaciones

Reconocemos varias limitaciones en el presente estudio. En primer lugar, la inclusión o exclusión de estudios a texto completo no dependió de ninguna evaluación de calidad. Este paso, que concuerda con la metodología de la revisión exploratoria, podría dar lugar a una visión distorsionada de la calidad de la evidencia aquí analizada. De igual manera, aunque no impusimos una restricción de idioma en nuestras búsquedas, la mayoría de los recursos encontrados estaban escritos en inglés. Estas observaciones deben entenderse principalmente como hallazgos importantes de esta revisión exploratoria y una indicación clave de la distribución geográfica en relación con la investigación existente sobre TAND. Tampoco determinamos si los manuscritos incluidos se centraban principalmente en TAND o si TAND era un componente secundario o coincidente del trabajo.

En segundo lugar, las acciones de búsqueda iterativas realizadas después de múltiples consultas con otros investigadores o expertos podrían haber producido resultados diferentes a los del enfoque de búsqueda consecutiva que utilizamos en el presente estudio. Sin embargo, estamos convencidos de haber obtenido los resultados de búsqueda más completos en el campo hasta la fecha para sintetizar la investigación existente sobre TAND. En tercer lugar, somos conscientes de que nuestra descripción y evaluación general del campo de investigación sobre TAND carece de un análisis exhaustivo de los resultados. Una exploración más profunda de hallazgos específicos (p. ej., una evaluación exhaustiva de la investigación en estudios con animales en relación con TAND, un análisis detallado de las evaluaciones estandarizadas empleadas por estudios de cohorte, una consideración más profunda de elementos específicos del grupo TAND) podría revelar otros puntos de debate o direcciones para futuras investigaciones. En este sentido, esta revisión exploratoria de alcance debe considerarse una hoja de ruta para futuros estudios sobre TAND, incluyendo futuras revisiones de la literatura. Finalmente, como se describe en la sección de Resultados, hay varios artículos de alto perfil o históricos referenciados en la Tabla 1 que no han sido incluidos en esta revisión de alcance. Existen varias razones por las que su ausencia en las búsquedas en bases de datos puede haber ocurrido. Los artículos históricos en bases de datos en línea son principalmente copias impresas escaneadas de revistas originales y, por lo tanto, las búsquedas electrónicas a veces no capturan resúmenes.

Contenido. Alternativamente, es posible que los términos de búsqueda utilizados aquí no hayan reflejado el lenguaje histórico empleado en estudios anteriores (p. ej., epiloia o enfermedad de Bourneville como sinónimos de CET), o que nuestros términos de búsqueda actuales fueran demasiado estrictos para captar descripciones más generales de las afecciones neuropsiquiátricas asociadas a la CET. Por lo tanto, recomendamos realizar revisiones sistemáticas detalladas por conglomerados como un próximo paso útil, con especial énfasis y consideración en la inclusión de literatura gris cuando corresponda.

Conclusión

Si bien la producción de investigación sobre TAND ha aumentado en los últimos años, persisten importantes lagunas de conocimiento. En general, observamos un desequilibrio en la investigación sobre TAND entre los niveles y grupos de TAND, con algunos niveles (p. ej., el intelectual) y grupos (p. ej., el grupo similar al trastorno del espectro autista) mucho más investigados que otros aspectos de TAND (p. ej., las habilidades escolares y la conducta desregulada). Existe una clara necesidad de futuros estudios de cohorte que consideren la presentación de TAND en poblaciones de adultos mayores y métodos cualitativos para explorar la fenomenología de las conductas mal definidas en el TSC.

Las investigaciones futuras también deben abordar las disparidades geográficas en la investigación TAND, que actualmente sobrerepresenta la participación de los países de alto nivel y subrepresenta la de los países de bajos y medianos ingresos. Se justifica un avance hacia la intervención, en particular las intervenciones no farmacológicas que abordan las manifestaciones de TAND. El uso de metodologías remotas específicas, como aplicaciones móviles y tecnología de videoconferencia, contribuirá en parte a abordar varias de las deficiencias en la investigación de TAND identificadas aquí. La colaboración internacional con países de bajos y medianos ingresos y el uso de tecnologías remotas son aspectos clave del proyecto TANDem, cuyo objetivo es abordar la deficiencia en la identificación y el tratamiento de TAND en estos países y transformar el panorama actual de la investigación sobre TAND.

Abreviaturas

TDAH: Trastorno por déficit de atención e hiperactividad; ADOS-2: Escala de observación diagnóstica del autismo, segunda edición; AOSI: Escala de observación del autismo para lactantes; ARRIVE: Informe de investigación animal de experimentos in vivo; DSM-5: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, quinta edición; EEG: Electroencefalografía; EPISTOP: Estudio prospectivo a largo plazo que evalúa los biomarcadores clínicos y moleculares de la epileptogénesis en un modelo genético del complejo de epilepsia y esclerosis tuberosa; GRIPP: Regulador e integrador global de una gama de procesos fisiológicos; HIC: País de altos ingresos; CIE-11: Clasificación internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud, undécima edición; JASPER: Atención conjunta, juego simbólico, participación y regulación; LMIC: País de ingresos bajos a medios; mHealth: Salud móvil; MMAT: Herramienta de evaluación de métodos mixtos; MRI: Imágenes por resonancia magnética; mTOR: Objetivo mecanicista/mamífero de la rapamicina; mTORi: Inhibidor de mTOR; NDBI: Intervención conductual de desarrollo naturalista; TAND: Trastornos neuropsiquiátricos asociados a la TSC; TANDem: Empoderamiento de las familias a través de la tecnología ogy: un proyecto de salud móvil para reducir la brecha de identificación y tratamiento de TAND; TOSCA: Registro de esclerosis tuberosa para aumentar la conciencia sobre la enfermedad; TSA: Asociación de esclerosis tuberosa; TSC: Complejo de esclerosis tuberosa.

Información complementaria

La versión en línea contiene material complementario disponible en <https://doi.org/10.1186/s11689-022-09423-3>.

Archivo adicional 1. Términos de búsqueda de nivel TSC y TAND.

Archivo adicional 2. Doscientos treinta estudios incluidos en la revisión de alcance según el tipo de estudio.

Archivo adicional 3. Categorización y agrupación de la calificación de calidad.

Expresiones de gratitud
Agradecemos a todas las personas con CET que han contribuido a la investigación de TAND a lo largo de los años. Dedicamos esta reseña a Ann Hunt y Loren Ledezio, quienes, a su manera, inspiraron la creación del consorcio TAND (<http://www.tandconsortium.org>).

Contribuciones de los autores
SV, SB, AJ y PJdV conceptualizaron el estudio. SB y SV realizaron las búsquedas bibliográficas, revisaron los estudios extraídos a nivel de título, resumen y texto completo, y evaluaron la elegibilidad de los estudios. SB, SV, AJ y PJdV llegaron a un consenso sobre los estudios incluidos. SB, SV, AVE y NC evaluaron la calidad del estudio. SB y SV realizaron la representación gráfica de los datos y, junto con AJ y PJdV, analizaron y formatearon el manuscrito. Todos los autores contribuyeron a la interpretación de los hallazgos.
ings y la revisión y corrección del manuscrito. Todos los autores aprobaron el manuscrito final antes de su envío.

Fondos
El trabajo fue financiado gracias a una subvención del Fondo de la Fundación Rey Balduino del Dr. y la Sra. Charles Tournay-Dubisson a PJdV y AJ (2019-J1120010-213544) y financiación suplementaria de la Asociación de Esclerosis Tuberosa (Reino Unido) (2019-P03) a PJdV.

Disponibilidad de datos y materiales
Todos los datos generados y analizados para el propósito de esta revisión están incluidos en esta publicación y sus archivos de información complementaria.

Declaraciones

Aprobación ética y consentimiento para participar
No aplicable.

Consentimiento para publicación
No aplicable.

Intereses en competencia
SB está financiado por Cerebra para investigar el sueño y el comportamiento en sinergias genéticas raras. dromes, incluido el TSC. El PD recibe apoyo salarial parcial del NIH para participación en estudios relacionados con la TSC, así como de Aucta Pharmaceuticals para un estudio de sirolimus tópico para angiofibromas faciales en TSC y Marinus Pharma Farmacéuticos para un estudio de ganaxolona para la epilepsia relacionada con TSC. DAK informa subvenciones de los Institutos Nacionales de Salud (NINDS) durante la realización del estudio, así como los honorarios personales de Novartis Pharmaceuticals, honorarios personales de Greenwich Bioscience, subvenciones de Marinus Pharmaceuticals, honorarios personales de Nobelpharma America, honorarios personales de REGENXBIO y subvenciones y apoyo no financiero de TSC Alliance fuera del trabajo presentado. CS recibe apoyo salarial de TSC Alliance, una organización sin fines de lucro que informa los ingresos de donantes individuales y corporaciones, incluyendo Greenwich Biosciences, GW Pharma, Mallinckrodt, Nobelpharma, Novartis, Ovid, UCB y Upsher-Smith. PJdV fue miembro del comité directivo del estudio de tres ensayos de fase III patrocinados por Novartis. Él y AJ también formaron parte del grupo asesor científico del registro internacional de enfermedades TOSCA patrocinado por Novartis.

MS recibe subvenciones de informes de Novartis, Biogen, Astellas, Aeovian, Bridgebio y Aucta, y ha formado parte de los consejos asesores científicos de Novartis, Roche, Regenxbio, SpringWorks Therapeutics, Jaguar Therapeutics y Alkermes.

Datos del autor
¹ Departamento de Salud Pública, Grupo de Investigación en Salud Mental y Bienestar, Vrije Universiteit Brussel, Bruselas, Bélgica.
² Red Cerebra

para los trastornos del desarrollo neurológico, Universidad de Birmingham, Birmingham, ³Hospital Infantil Emma, Centro Médico Universitario de Amsterdam, Amsterdam, Países Bajos. ⁴Centro de expertos TAND, Heeren Loo, Hoofd dorp, Países Bajos. ⁵División de Psiquiatría Infantil y Adolescente, Centro de Investigación del Autismo en África (CARA), Universidad de Ciudad del Cabo, Ciudad del Cabo, Sudáfrica. ⁶Departamento de Neurología Pediátrica, Hospitales Universitarios Lovaina, Lovaina, Bélgica. ⁷Departamento de Desarrollo y Regeneración, KU Leuven, Lovaina, Bélgica. ⁸Departamento de Pediatría, División de Neurología Centro Médico del Hospital Infantil de Cincinnati/Facultad de Medicina de la Universidad de Cincinnati, Cincinnati, OH, EE. UU. ⁹Departamento de Neurología, Universidad de Carolina del Norte en Chapel Hill, Chapel Hill, NC, EE. UU. 10 Programa Argentino para Niños, Adolescentes y Adultos con Trastornos del Espectro Autista (PANAACEA), Buenos Aires, Argentina. 11 Departamento de Neurología, Facultad de Medicina de Harvard y Hospital Infantil de Boston, Boston, MA, EE. UU. 12 TSC Canadá, Mississauga, Ontario, Canadá. 13 Universidad de Stellenbosch, Stellenbosch, Sudáfrica. 14 Departamento de Pediatría, Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Tennessee, Memphis, TN, EE. UU. 15 Hospital Infantil Le Bonheur y Centro Boling para Discapacidades del Desarrollo, Memphis, TN, EE. UU. 16 TSC Alliance, Silver Spring, MD, EE. UU. 17 Universidad St. George de Londres, Londres, Reino Unido. 18 Hospital Real del Condado de Sussex, Brighton, Reino Unido. 19 Clínica TSC, Hospital Infantil de Cincinnati Medi-

Centro de Medicina, Cincinnati, OH, EE. UU. 20 Departamento de Pediatría, Pediatría Clínica y Neurología, Facultad de Medicina de la Universidad de Cincinnati, Cincinnati, OH, EE. UU. 21 Departamento de Neurología, Centro de Neurociencia Traslacional, Hospital Infantil de Boston, Facultad de Medicina de Harvard, Boston, MA, EE. UU. 22 Asociación Belga de Esclerosis Tuberosa (Be-TSC), Mortsel, Bélgica. 23 Alianza de Esclerosis Tuberosa de la India, Bombay, India. 24 Sociedad Japonesa del Complejo de Esclerosis Tuberosa, Tokio, Japón. 25 Psiquiatría Infantil y Adolescente, Centro Médico Universitario de Göttingen, Universidad Georg-August, Göttingen, Alemania. 26Departamento de Pediatrics, Unidad de Neurología Pediátrica, Hospital Universitario de Amberes, Edegem, Bélgica.

Published online: 13 February 2022

Referencias

1. Curatolo P, Moavero R, de Vries PJ. Aspectos neurológicos y neuropsiquiátricos del complejo de esclerosis tuberosa. *Lancet Neurol.* 2015;14(7):733–45.
2. Henske EP, Jóźwiak S, Kingswood JC, Sampson JR, Thiele EA. Complejo de esclerosis tuberosa. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16035.
3. Northrup H, Krueger DA, Roberds S, Smith K, Sampson J, Korf B, 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. *Pediatr Neurol.* 2013;49(4):243–54.
4. Rosset C, Netto CBO, Ashton-Prolla P. Mutaciones en los genes TSC1 y TSC2 y sus implicaciones para el tratamiento del complejo de esclerosis tuberosa: una revisión. *Genet Mol Biol.* 2017;40:69–79.5.
5. Schwartz RA, Fernández G, Kotulska K, Jóźwiak S. Complejo de esclerosis tuberosa: avances en diagnóstico, genética y tratamiento. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57(2):189–202.
6. Laplante M, Sabatini DM. Señalización de mTOR en el control del crecimiento y la defacilidad. *Célula.* 2012;149(2):274–93.
7. Huber KM, Klann E, Costa-Mattoli M, Zukin RS. Desregulación de la mama Señalización de la diana maliense de la rapamicina en modelos murinos de autismo. *J Neurosci.* 2015;35(41):13836–42.
8. Krueger DA, Northrup H, Roberds S, Smith K, Sampson J, Korf B, et al. Vigilancia y manejo del complejo de esclerosis tuberosa: recomendaciones de la Conferencia de Consenso Internacional sobre el Complejo de Esclerosis Tuberosa de 2012. *Pediatr Neurol.* 2013;49(4):255–65.
9. Mühlebner A, Bongaarts A, Sarnat H, Scholl T, Aronica E. Nuevos conocimientos en un espectro de malformaciones del desarrollo relacionadas con la disfunción mTOR Regulaciones: desafíos y perspectivas. *J Anat.* 2019;235(3):521–42.10.
10. Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. El complejo de esclerosis tuberosa. *N Engl J Med.* 2006;355(13):1345–56.
11. Marques R, Belousova E, Benedik MP, Carter T, Cottin V, Curatolo P, et al. Tratar- Patrones de desarrollo y uso de recursos en pacientes con esclerosis tuberosa compleja: perspectivas del registro TOSCA. *Front Neurol.* 2019;10:1144.
12. Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, Bissler J, Darling TN, de Vries PJ, et al. Criterios diagnósticos internacionales actualizados del complejo de esclerosis tuberosa y recomendaciones de vigilancia y manejo. *Pediatr Neurol.* 2021;123:50–66.

13. 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(1):25–35.

14. Leclezio L, de Vries P. Hacia una mejor comprensión de las asociaciones entre TSC y Trastornos neuropsiquiátricos asociados (TAND). *Autismo avanzado.* 2016;2(2):76–83.

15. Prather P, de Vries PJ. Aspectos conductuales y cognitivos del complejo de esclerosis tuberosa. *J Child Neurol.* 2004;19(9):666–74.

16. de Vries PJ. Tratamientos dirigidos al desarrollo cognitivo y neurológico. Trastornos mentales en el complejo de esclerosis tuberosa. *Neuroterapéutica.* 2010;7(3):275–82.

17. Leclezio L, Jansen A, Whittemore VH, de Vries PJ. Validación piloto del verificación de trastornos neuropsiquiátricos asociados a la esclerosis tuberosa (TAND) lista. *Pediatr Neurol.* 2015;52(1):16–24.

18. Zöllner JP, Franz DN, Hertzberg C, Nabbout R, Rosenow F, Sauter M, et al. Una revisión sistemática sobre la carga de enfermedad en personas con tuberculosis complejo de esclerosis múltiple (TSC). *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):1–31.

19. 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(1):1–13.

20. 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.

21. Jansen AC, Vanclooster S, de Vries PJ, Fladrowski C, Beaure d'Augères G, Carter T, et al. Carga de enfermedad y calidad de vida en el complejo de esclerosis tuberosa: hallazgos del estudio TOSCA. *Front Neurol.* 2020;11:904.

22. Bourneville D. Esclerosis tuberosa de las circunvoluciones cerebrales: idiotez y epilepsia hemipléjica. *Arch Neurol.* 1880;1:81–91.

23. Vogt H. Sobre la patología y la anatomía patológica de los ver Diversas formas de idiotez. *Eur Neurol.* 1908;24(2):130–50.

24. Sherlock EB. Los débiles mentales: una guía para el estudio y la práctica. Londres: Macmillan; 1911. págs. 235–47.

25. Critchley M, Earl C. Esclerosis tuberosa y enfermedades afines. *Cerebro.* 1932;55(3):311–46.

26. Lagos JC, Gomez MR. Esclerosis tuberosa: reevaluación de una entidad clínica. *Mayo Clin Proc.* 1967;42(1):26–49.

27. Hunt A. Esclerosis tuberosa: un estudio de 97 casos. I: convulsiones, tos ferina Inmunización y discapacidad. *Dev Med Child Neurol.* 1983;25(3):346–9.

28. Hunt A. Esclerosis tuberosa: un estudio de 97 casos. II: Hallazgos físicos. *Dev. Med Child Neurol.* 1983;25(3):350–2.

29. Hunt A. Esclerosis tuberosa: un estudio de 97 casos. III: Aspectos familiares. *Dev. Med Child Neurol.* 1983;25(3):353–7.

30. Hunt A, Dennis J. Trastorno psiquiátrico en niños con esclerosis tuberosa. *Dev Med Child Neurol.* 1987;29(2):190–8.

31. Hunt A, Shepherd C. Un estudio de prevalencia del autismo en la esclerosis tuberosa. *J Autism Dev Disord.* 1993;23(2):323–39.

32. Jambaqué I, Cusmai R, Curatolo P, Cortesi F, Perrot C, Dulac O. Neuropsych Aspectos psicológicos de la esclerosis tuberosa en relación con la epilepsia y los hallazgos de la resonancia magnética. *Dev Med Child Neurol.* 1991;33(8):698–705.

33. Bolton PF, Griffiths PD. Asociación de la esclerosis tuberosa de los lóbulos temporales con el autismo y el autismo atípico. *The Lancet.* 1997;349(9049):392–5.

34. Harrison JE, O'Callaghan FJ, Hancock E, Osborne JP, Bolton PF. Déficits cognitivos en pacientes con inteligencia normal con esclerosis tuberosa. *Am J Med Genet.* 1999;88(6):642–6.

35. Roach E, Gomez MR, Northrup H. Complejo de esclerosis tuberosa con Conferencia deensus: criterios de diagnóstico clínico revisados. *J Child Neurol.* 1998;13(12):624–8.

36. Roach E, DiMario FJ, Kandt RS, Northrup H. Consentimiento de esclerosis tuberosa Conferencia SUS: recomendaciones para la evaluación diagnóstica. *J Child Neurol.* 1999;14(6):401–7.

37. O'Callaghan F, Harris T, Joinson C, Bolton P, Noakes M, Presdee D, et al. Relación entre los espasmos infantiles, los tubérculos y la inteligencia en el complejo de esclerosis tuberosa. *Arch Dis Child.* 2004;89(6):530–3.

38. Zaroff CM, Barr WB, Carlson C, LaJoie J, Madhavan D, Miles DK, et al. Retraso mental y relación con las convulsiones y la carga de tubérculos en los niños. complejo de esclerosis múltiple. *Convulsión.* 2006;15(7):558–62.

39. de Vries P, Humphrey A, McCartney D, Prather P, Bolton P, Hunt A. Directrices clínicas de consenso para la evaluación de problemas cognitivos y conductuales Lems en la esclerosis tuberosa. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2005;14(4):183–90.

40. de Vries PJ, Hunt A, Bolton PF. Psicopatologías de niños y adolescentes con complejo de esclerosis tuberosa (CET). *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2007;16(1):16–24.

41. Kopp CM, Muzykewicz DA, Staley BA, Thiele EA, Pulsifer MB. Problemas de conducta en niños con complejo de esclerosis tuberosa y estrés parental. *Epilepsy Behav.* 2008;13(3):505–10.

42. Staley BA, Montenegro MA, Major P, Muzykewicz DA, Halpern EF, Kopp CM, et al. Conducta autolesiva y complejo de esclerosis tuberosa: frecuencia y posibles asociaciones en una población de 257 pacientes. *Epilepsia Behav.* 2008;13(4):650–3.

43. Tee AR, Manning BD, Roux PP, Cantley LC, Blenis J. Esclerosis tuberosa Los productos génicos complejos, Tuberin y Hamartin, controlan la señalización de mTOR al actuar como un complejo proteico activador de GTPasa hacia Rheb. *Curr Biol.* 2003;13(15):1259–68.

44. Zhang H, Cicchetti G, Onda H, Koon HB, Asrican K, Bajraszewski N, et al. La pérdida de Tsc1/Tsc2 activa mTOR e interrumpe la señalización de PI3K-Akt mediante la regulación negativa de PDGFR. *J Clin Invest.* 2003;112(8):1223–33.

45. de Vries PJ, Howe CJ. Las proteínas del complejo de esclerosis tuberosa: un GRIPP sobre la cognición y el neurodesarrollo. *Trends Mol Med.* 2007;13(8):319–26.

46. Curatolo P, Moavero R. Inhibidores de mTOR en el complejo de esclerosis tuberosa. *Curr Neuropharmacol.* 2012;10(4):404–15.

47. Davies DM, de Vries PJ, Johnson SR, McCartney DL, Cox JA, Serra AL, et al. Terapia con sirolimus para el angiomiolipoma en la esclerosis tuberosa y la linfangioleiomiomatosis esporádica: un ensayo de fase 2. *Clin Cancer Res.* 2011;17(12):4071–81.

48. Ehninger D, Han S, Shilyansky C, Zhou Y, Li W, Kwiatkowski DJ, et al. Reversión de los déficits de aprendizaje en un modelo murino de esclerosis tuberosa con Tsc2+/- . *Nat Med.* 2008;14(8):843–8.

49. Tsai PT, Greene-Colozzi E, Goto J, Andert S, Kwiatkowski DJ, Sahin M. La rapamicina prenatal produce anomalías conductuales tempranas y tardías en ratones C57BL/6 de tipo silvestre. *Behav Genet.* 2013;43(1):51–9.

50. Krueger DA, Sadhwani A, Byars AW, de Vries PJ, Franz DN, Whittemore VH, et al. Everolimus para el tratamiento de trastornos neuropsiquiátricos asociados al complejo de esclerosis tuberosa. *Ann Clin Transl Neurol.* 2017;4(12):877–87.

51. Overwater IE, Rietman AB, Mous SE, Bindels-de Heus K, Rizopoulos D, Leontine W, et al. Un ensayo controlado aleatorizado con everoli Mus para el CI y el autismo en el complejo de esclerosis tuberosa. *Neurología.* 2019;93(2):e200–e9.

52. Skalicky AM, Rentz AM, Liu Z, Said Q, Nakagawa JA, Frost MD, et al. Carga económica, trabajo y productividad escolar en personas con esclerosis tuberosa y sus familias. *J Med Econ.* 2018;21(10):953–9.

53. Vekeman F, Magestro M, Karner P, Duh MS, Nichols T, van Waalwijk van Doom-Khosrovi SB, et al. Afectación renal en el complejo de esclerosis tuberosa: el impacto en el uso y los costos de los recursos sanitarios. *J Med Economía.* 2015;18(12):1060–70.

54. Tanto P, Ten Holt L, Mous S, Patist J, Rietman A, Dieleman G, et al. Complejo de esclerosis tuberosa: preocupaciones y necesidades de pacientes y padres desde el período de transición a la edad adulta. *Epilepsy Behav.* 2018;83:13–21.

55. Zöllner JP, Conradi N, Sauter M, Knuf M, Knake S, Kurlmann G, et al. Calidad de vida y sus predictores en adultos con complejo de esclerosis tuberosa (CET): un estudio de cohorte multicéntrico en Alemania. *Neurol Res Pract.* 2021;3(1):35.

56. Kingswood JC, Bruzzi P, Curatolo P, de Vries PJ, Fladrowski C, Hertz Berg C, et al. TOSCA: primer registro internacional que aborda las lagunas de conocimiento en la historia natural y el manejo del complejo de esclerosis tuberosa. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9(1):1–9.

57. Kingswood JC, d'Augères GB, Belousova E, Ferreira JC, Carter T, Castellana R, et al. Registro de Esclerosis Tuberculosa para Aumentar la Conciencia de la Enfermedad (TOSCA): datos basales de 2093 pacientes. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):1–13.

58. Sahin M, Henske EP, Manning BD, Ess KC, Bissler JJ, Klann E, et al. Avances y direcciones futuras de la investigación del complejo de esclerosis tuberosa: recomendaciones de la conferencia de planificación estratégica de 2015 encia. *Pediatr Neurol.* 2016;60:1–12.

59. Asociación Americana de Psicología. Diagnóstico y Estadístico Manual de Trastornos Mentales. 5.ª ed. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2013.

60. Organización Mundial de la Salud. Clasificación CIE-11 de los Trastornos Mentales y del Comportamiento: criterios diagnósticos para la investigación. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2018.

61. Leclezio L, Gardner-Lubbe S, de Vries PJ. ¿Es factible identificar?
¿Conglomerados naturales de trastornos neuropsiquiátricos asociados a la TSC (TAND)?
Pediatr Neurol. 2018;81:38–44.

62. 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(1):1–13.

63. de Vries PJ, Leclezio L, Gardner-Lubbe S, Krueger D, Sahin M, Spara
Gana S, et al. El análisis de datos multivariados identifica grupos naturales de trastornos
neuropsiquiátricos asociados al complejo de esclerosis tuberosa (TAND). *Orphanet J Rare
Dis.* 2021;16(1):447.

64. Levac D, Colquhoun H, O'Brien KK. Estudios de alcance: avances en la
metodología. *Implement Sci.* 2010;5(1):1–9.

65. Anderson S, Allen P, Peckham S, Goodwin N. Formulando las preguntas correctas: estudios de
alcance en el encargo de investigaciones sobre la organización y prestación de servicios de
salud. *Health Res Policy Syst.* 2008;6(1):1–12.

66. Davis K, Drey N, Gould D. ¿Qué son los estudios de alcance? Una revisión de la literatura de
enfermería. *Int J Nurs Stud.* 2009;46(10):1386–400.

67. Arksey H, O'Malley L. Estudios de alcance: hacia un marco metodológico. *Int J Soc Res
Methodol.* 2005;8(1):19–32.

68. Hopewell S, McDonald S, Clarke M, Egger M. Literatura gris en metaanálisis de ensayos
aleatorizados de intervenciones sanitarias. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;2:Mr000010.

69. Paez A. Literatura gris: un recurso importante en las revisiones sistemáticas. *J
Medicina basada en evidencia.* 2017;10(3):233–40.

70. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien K, Colquhoun H, Kastner M, et al. CUYO
Análisis de alcance sobre la realización y presentación de informes de análisis de alcance. *BMC
Med Res Methodol.* 2016;16(1):15.

71. Adams J, Hillier-Brown FC, Moore HJ, Lake AA, Araujo-Soares V, White M, et al.
Búsqueda y síntesis de literatura e información grises en salud pública: reflexiones críticas
sobre tres estudios de caso. *Syst Rev.* 2016;5(1):164.

72. du Sert NP, Hurst V, Ahluwalia A, Alam S, Avey MT, Baker M, et al.
Guías ARRIVE 2.0: directrices actualizadas para la publicación de informes de investigación
con animales. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2020;40(9):1769–77.

73. Hong QN, Fábregues S, Bartlett G, Boardman F, Cargo M, Dagenais P, et al. Herramienta
de Evaluación de Métodos Mixtos (MMAT), versión 2018 para profesionales de la
información e investigadores. *Educ Inf.* 2018;34(4):285–91.

74. Fryer AE, Osborne JP, Tan R, Siggers DC. Esclerosis tuberosa: una gran
Familia sin antecedentes de convulsiones o retraso mental. *J Med Genet.* 1987;24(9):547–8.

75. Lawlor BA, Maurer RG. Esclerosis tuberosa y síndrome autista. *Br J Psychiatry.* 1987;150:396–7.

76. Oliver BE. Esclerosis tuberosa y síndrome autista. *Br J Psychiatry.* 1987;151:560.

77. Webb DW, Fryer AE, Osborne JP. Sobre la incidencia de convulsiones y retraso mental en la
esclerosis tuberosa. *J Med Genet.* 1991;28(6):395–7.

78. Webb DW, Thomson J, Osborne J. Resonancia magnética craneal en pacientes con esclerosis
tuberosa e intelecto normal. *Arch Dis Child.* 1991;66(12):1375–7.

79. Von Der Brille C, Waltereit R, Zhang L, Beck H, Kirschstein T. Plasticidad sináptica alterada en
un modelo de rata con esclerosis tuberosa. *Eur J Neurosci.* 2006;23(3):686–92.

80. Waltereit R, Welzl H, Dichgans J, Lipp HP, Schmidt WJ, Weller M.
Memoria episódica mejorada y epilepsia kindling en un modelo de rata con esclerosis tuberosa. *J
Neurochem.* 2006;96(2):407–13.

81. Grupo del Banco Mundial. Lista de economías del Banco Mundial. Washington, D. C.; 2020.
Obtenido de: <http://databank.worldbank.org/data/download/site-contentido/CLASE.xlsx>

82. de Vries PJ, Franz DN, Curatolo P, Nabbut R, Neary M, Herbst F, et al.
Medición de la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con esclerosis tuberosa
compleja: evaluación psicométrica de tres instrumentos en personas con epilepsia
refractaria. *Front Pharmacol.* 2018;9:964.

83. Cusmai R, Moavero R, Bombardieri R, Vigevano F, Curatolo P. Resultados neurológicos a largo
plazo en niños con epilepsia de inicio temprano asociada a esclerosis tuberosa. *Epilepsy Behav.*
2011;22(4):735–9.

84. Gillberg JC, Gillberg C, Ahlén G. Comportamiento y atención autistas
Déficits en la esclerosis tuberosa: un estudio poblacional. *Dev Med Child Neurol.* 1994;36(1):50–
6.

85. Joinson C, O'Callaghan F, Osborne J, Martyn C, Harris T, Bolton P. Aprender
Discapacidad y epilepsia en una muestra epidemiológica de individuos con complejo de
esclerosis tuberosa. *Psychol Med.* 2003;33(2):335–44.

86. Kingswood C, Bolton P, Crawford P, Harland C, Johnson SR, Sampson JR, et al. Perfil clínico
del complejo de esclerosis tuberosa (CET) en el Reino Unido: un estudio de cohorte
retrospectivo en el Clinical Practice Research Datalink (CPRD). *Eur J Pediatr Neurol.*
2016;20(2):296–308.

87. Lennert B, Farrelly E, Sacco P, Pira G, Frost M. Utilización de recursos en niños con complejo
de esclerosis tuberosa y convulsiones asociadas: un estudio retrospectivo de revisión de
historias clínicas. *J Child Neurol.* 2013;28(4):461–9.

88. Shepherd C, Koepf M, Myland M, Patel K, Miglio C, Silva V, et al. Entender-
Aumentar la carga económica sanitaria de los pacientes con esclerosis tuberosa.
plex (TSC) con epilepsia: un estudio de cohorte retrospectivo en el Enlace de Datos de
Investigación de Práctica Clínica (CPRD) del Reino Unido. *BMJ Open.* 2017;7(10):e015236.

89. Tye C, Thomas LE, Sampson JR, Lewis J, O'Callaghan F, Yates JR, et al.
Cambios seculares en la gravedad de la discapacidad intelectual en el complejo de esclerosis
tuberosa: ¿un reflejo de una mejor identificación y tratamiento de los espasmos
epilépticos? *Epilepsia Open.* 2018;3(2):276–80.

90. Tritton T, Bennett B, Brohan E, Grant L, Cooper A, Fladrowski C, et al.
Utilidades de salud y calidad de vida en individuos con esclerosis tuberosa
Complejo de sis (TSC) que experimentan convulsiones epilépticas: una encuesta en línea.
Epilepsy Behav. 2019;92:213–20.

91. Bhattacharya A, Das S, Nath K, Dutta D, Saddichha S. Presencia atípica
Tratamiento de la esclerosis tuberosa y el trastorno obsesivo-compulsivo en un varón adulto.
Ann Indian Acad Neurol. 2012;15(2):161.

92. Ehninger D, Sano Y, de Vries PJ, Dies K, Franz D, Geschwind DH, et al.
Activación inmunitaria gestacional y haploinsuficiencia de Tsc2 cooper
Comió para interrumpir la supervivencia fetal y puede perturbar el comportamiento social en
ratones adultos. *Mol Psychiatry.* 2012;17(1):62–70.

93. Zeng LH, Ouyang Y, Gazit V, Cirrito JR, Jansen LA, Ess KC, et al. Ano
Homeostasis deficiente del glutamato y deterioro de la plasticidad sináptica y del
aprendizaje en un modelo murino de esclerosis tuberosa. *Neurobiol Dis.* 2007;28(2):184–96.

94. Kosillo P, Doig NM, Ahmed KM, Agopyan-Miu AH, Wong CD, Conyers L, et al. La señalización
Tsc1-mTORC1 controla la liberación de dopamina estriatal y la flexibilidad cognitiva. *Nat
Commun.* 2019;10(1):1–19.

95. Bar C, Ghobeira R, Azzi R, Ville D, Riquet A, Touraine R, et al. Experimentar
encia del seguimiento, calidad de vida y transición de la atención médica pediátrica a
la atención adulta de pacientes con complejo de esclerosis tuberosa.
Comportamiento en epilepsia. 2019;96:23–7.

96. Rentz AM, Skalicky AM, Pashos CL, Liu Z, Magestro M, Pelletier CL, et al. Cuidado de niños
con complejo de esclerosis tuberosa: ¿cuál es el impacto en la salud física y mental de los
cuidadores? *J Child Neurol.* 2015;30(12):1574–81.

97. Vignoli A, Briola FL, Turner K, Scornavacca G, Chiesa V, Zambrelli E,
et al. Epilepsia en la CET: una etiología determinada no implica un pronóstico determinado.
hermana. *Epilepsia.* 2013;54(12):2134–42.

98. Escala de inteligencia para adultos de Wechsler D. Wechsler. 4.ª ed. San Antonio: Pearson
Assessment; 2008.

99. Ishii R, Wataya-Kaneda M, Canuet L, Nonomura N, Nakai Y, Takeda
M. Everolimus mejora los déficits conductuales en un paciente con autismo asociado a
esclerosis tuberosa: reporte de un caso. *Neuropsychiatr Electrophysiol.* 2015;1(1):1–7.

100. Vlaskamp C, Poil SS, Jansen F, Linkenkaer-Hansen K, Durston S,
Oranje B, et al. Bumetanida como posible tratamiento para problemas de conducta en el
complejo de esclerosis tuberosa. *Front Neurol.* 2017;8:469.

[Artículo gratuito de PMC] [PubMed] 101. Yui K, Imataka G, Sasaki H, Kawasaki Y, Okashi T, Shiroki R, et al.
Mejora de la cognición social deteriorada, pero no de las convulsiones, con everolimus
en un niño con autismo asociado a esclerosis tuberosa mediante el aumento de las
proteínas antioxidantes séricas y los niveles de oxidante/antioxi
Estado del dant. *Caso Rep Pediatr.* 2019;2019(2):1–10.

102. Aman MG, Singh NN, Stewart AW, Field CJ. Lista de Comportamiento Aberrante: una escala
de calificación del comportamiento para la evaluación de los efectos del tratamiento. *Am J
Ment Defic.* 1985;89:485–91.

103. Constantino JN, Gruber CP. Escala de respuesta social. 2.ª ed. Tor
ranía: Servicios Psicológicos Occidentales; 2012.

104. Gioia, GA; Isquith, PK; Guy, SC; Kenworthy, L. Inventario de calificación del comportamiento de la
función ejecutiva. Odessa: Recursos de evaluación psicológica; 2000.

105. Waszak PM, Lewandowska K, Kasprzycka-Waszak W, Gordon W, Zagożdżon P. Informe
de caso sobre trastornos neuropsiquiátricos asociados a la esclerosis tuberosa.
Neuropsiquiatra Neuropsychol. 2017;12(2):73.

106. Capal JK, Horn PS, Murray DS, Byars AW, Bing NM, Kent B, et al. Utilidad de la Escala de
Observación del Autismo para Lactantes en la identificación temprana del autismo en el
complejo de esclerosis tuberosa. *Pediatr Neurol.* 2017;75:80–6.

107. Gallagher A, Tanaka N, Suzuki N, Liu H, Thiele EA, Stufflebeam SM. Dif
Representación del lenguaje cerebral fusionado en el complejo de esclerosis tuberosa.
Epilepsy Res. 2013;104(1-2):125–33.

108. Jeste SS, Varcin KJ, Hellemann GS, Gulsrud AC, Bhatt R, Kasari C, et al.
Perfiles sintomáticos del trastorno del espectro autista en el complejo de esclerosis
tuberosa. Neurología. 2016;87(8):766–72.

109. Jeste SS, Wu JY, Senturk D, Varcin K, Ko J, McCarthy B, et al. Trayectorias tempranas
del desarrollo asociadas con TEA en bebés con complejo de esclerosis tuberosa.
Neurología. 2014;83(2):160–8.

110. Lewis J, Thomas H, Murphy K, Sampson J. Genotipo y psicología
Fenotipo cal en la esclerosis tuberosa. J Med Genet. 2004;41(3):203–7.

111. Matsuyama K, Ohsawa I, Ogawa T. ¿Los niños con tuberculosis...
¿Los niños con esclerosis múltiple tienen una habilidad musical superior? Una tendencia
única de respuesta musical en niños con esclerosis múltiple. Med Sci Monit.
2007;13(4):CR156–CR64.

112. McDonald NM, Varcin KJ, Bhatt R, Wu JY, Sahin M, Nelson CA III, et al.
Síntomas tempranos de autismo en bebés con complejo de esclerosis tuberosa.
Autismo Res. 2017;10(12):1981–90.

113. Scherrer B, Prohl AK, Taquet M, Kapur K, Peters JM, Tomas-Fernandez X, et al. La huella de
conectividad del giro fusiforme refleja el riesgo de desarrollar autismo en bebés con complejo
de esclerosis tuberosa. Cereb Cortex. 2020;30(4):2199–214.

114. Schoenberger A, Capal JK, Ondracek A, Horn PS, Murray D, Byars AW, et al. Predictores
del lenguaje del trastorno del espectro autista en niños pequeños.
Niños con complejo de esclerosis tuberosa. Epilepsy Behav. 2020;103:106844.

115. Bryson SE, Zwaigenbaum L. Escala de observación del autismo para bebés.
Guía completa sobre el autismo. Nueva York: Springer; 2014. págs. 299-310.

116. Schopler E, Reichler RJ, DeVellis RF, Daly K. Hacia una clasificación objetiva
ción del autismo infantil: Escala de Calificación del Autismo Infantil (CARS). J Autism
Dev Disord. 1980;10(1):91–103.

117. Lord C, Rutter M, DiLavore PC, Risi S, Gotham K, Bishop S. Autismo
Manual de programación de observación diagnóstica. 2.ª ed. Los Ángeles: Western
Psychological Services; 2012.

118. Matsuyama K. Correlación entre la capacidad de respuesta musical y el desarrollo
Edad óptima en niños pequeños, según la medición no verbal de la capacidad de respuesta
musical infantil. Med Sci Monit. 2005;11(10):Cr485–92.

119. Sparrow SS, Cicchetti DV, Balla DA. Escalas de comportamiento adaptativo de Vineland.
2da ed. San Antonio: Pearson; 2005.

120. Whitehead LC, Gosling V. Percepciones de los padres sobre las interacciones con
Profesionales de la salud en el proceso de diagnóstico de esclerosis tuberosa (ET) y más
allá. Res Dev Disabil. 2003;24(2):109–19.

121. Chung TK, Lynch ER, Fiser CJ, Nelson DA, Tudor C, Franz DN, et al. psi
Comorbilidad quiriátrica y respuesta al tratamiento en pacientes con complejo de esclerosis
tuberosa. Ann Clin Psychiatry. 2011;23(4):263–9.

122. Muzykewicz DA, Newberry P, Danforth N, Halpern EF, Thiele EA. psiqui
Comorbilidades átricas en una población clínica de 241 pacientes con complejo de
esclerosis tuberosa. Epilepsy Behav. 2007;11(4):506–13.

123. Bayley N, Reuner G. Escalas Bayley del desarrollo infantil. Nueva York: Psychological
Corporation, Nueva York; 1969.

124. Escala de inteligencia de Wechsler D. Wechsler para niños. 3.ª ed. San Antonio
nio: La Corporación Psicológica; 1991.

125. Ebrahimi-Fakhari D, Hussong J, Flotats-Bastardas M, Ebrahimi-Fakhari D, Zemlin M, von
Gontard A, et al. Trastornos neuropsiquiátricos asociados al complejo de esclerosis
tuberosa y estrés parental: hallazgos de un estudio nacional prospectivo de vigilancia de la
esclerosis tuberosa (TSC). Neuropediatría. 2019;50(05):294–9.

126. 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. 2019;61(2):168–73.

127. Ozgur BG, Aksu H, Tosun AF. Trastorno obsesivo-compulsivo comórbido en un niño con
complejo de esclerosis tuberosa. Psychiatry Behav Sci. 2018;8(3):142.

128. Sharma P, Rao K. Intervención psicológica en la esclerosis tuberosa: informe de un caso. Indian
J Psychiatry. 2002;44(4):391.

129. Willacy H. El impacto del complejo de esclerosis tuberosa: la responsabilidad de los padres
prospectiva. Autismo avanzado. 2016;2(2):70–5.

130. Goh S, Kwiatkowski DJ, Dorer DJ, Thiele EA. Espasmos infantiles e intelecto
Resultados cognitivos en niños con complejo de esclerosis tuberosa. Neurol
Ogy. 2005;65(2):235–8.

131. Graffigna G, Bosio C, Cecchini I. Asistencia a un niño con complejo de esclerosis tuberosa
(CET): un análisis cualitativo profundo de la experiencia y las necesidades de cuidado de
los padres. BMJ Open. 2013;3(12):e003707.

132. Hunt A. Una comparación de las capacidades, la salud y el comportamiento de 23 personas
Personas con esclerosis tuberosa a los 5 años y en la edad adulta. J Appl Res Intellect
Disabil. 1998;11(3):227–38.

133. Hunt A, Stores G. Trastorno del sueño y epilepsia en niños con esclerosis tuberosa.
sis: un estudio basado en cuestionarios. Dev Med Child Neurol. 1994;36(2):108–15.

134. McDonald A, Goodwin J, Roberts S, Fish L, Vaughan B, Cooper A, et al.
«Lo hemos superado lo mejor posible. Pero no tenemos una vida normal»: experiencias
de familias con el complejo de esclerosis tuberosa y el manejo de las convulsiones. J
Intellect Disabil Res. 2019;63(8):947–56.

135. Mizuguchi M, Ikeda H, Kagitani-Shimono K, Yoshinaga H, Suzuki Y, Aoki M, et al. Everolimus
para la epilepsia y el trastorno del espectro autista en el complejo de esclerosis tuberosa:
subestudio EXIST-3 en Japón. Brain Dev. 2019;41(1):1–10.

136. Morrison PJ, O'Neill T, Hardy R, Shepherd CW, Donnelly DE. La prevalencia
Efecto de la pica en el complejo de esclerosis tuberosa. SpringerPlus. 2015;4(1):1–2.

137. Parker M. Familias que cuidan a niños con enfermedades crónicas y complejo de
esclerosis tuberosa. Fam Community Health. 1996;19(3):73–84.

138. Samia P, Donald KA, Schlegel B, Wilmshurst JM. Comprensión parental del complejo de
esclerosis tuberosa. J Child Neurol. 2015;30(10):1281–6.

139. Krueger DA, Wilfong AA, Holland-Bouley K, Anderson AE, Agricola K, Tudor C, et al.
Tratamiento con everolimus de la epilepsia refractaria en el complejo de esclerosis
tuberosa. Ann Neurol. 2013;74(5):679–87.

140. Bombardieri R, Pinci M, Moavero R, Ceminara C, Curatolo P. Early con
El control de las convulsiones mejora el pronóstico a largo plazo en niños con complejo de
esclerosis tuberosa. Eur J Pediatr Neurol. 2010;14(2):146–9.

141. Jambaqué I, Chiron C, Dumas C, Mumford J, Dulac O. Resultados mentales y
conductuales de la epilepsia infantil tratada con vigabatrina en pacientes con
esclerosis tuberosa. Epilepsy Res. 2000;38(2-3):151–60.

142. Jóźwiak S, Kotulska K, Domańska-Pakieła D, Łojczyk B, Syczewska M, Chmielewski D,
et al. El tratamiento antiepiléptico antes del inicio de las convulsiones reduce la
gravedad de la epilepsia y el riesgo de retraso mental
ción en lactantes con complejo de esclerosis tuberosa. Eur J Pediatr Neurol.
2011;15(5):424–31.

143. Yum MS, Lee EH, Ko TS. Vigabatrina y retraso mental en pacientes con tuberculosis.
Esclerosis múltiple: espasmos infantiles versus convulsiones focales. J Child Neurol.
2013;28(3):308–13.

144. Hancock E, O'Callaghan F, Osborne JP. Efecto de la dosis de melatonina en el trastorno
del sueño en el complejo de esclerosis tuberosa. J Child Neurol. 2005;20(1):78–
80.

145. O'Callaghan F, Clarke A, Hancock E, Hunt A, Osborne J. Uso de melatonina para el tratamiento
de los trastornos del sueño en la esclerosis tuberosa. Dev Med Child Neurol.
1999;41(2):123–6.

146. Kossoff EH, Thiele EA, Pfeifer HH, McGrogan JR, Freeman JM. Tuberosa
Complejo de esclerosis y dieta cetogénica. Epilepsia. 2005;46(10):1684–6.

147. Roth J, Olasunkanmi A, MacAllister WS, Weil E, Uy CC, Devinsky O, et al.
Calidad de vida tras cirugía de epilepsia en niños con complejo de esclerosis tuberosa.
Epilepsy Behav. 2011;20(3):561–5.

148. Ierardi AM, Pettrillo M, Coppola A, Angileri SA, Galassi A, Padovano B, et al. Ablación
percutánea por microondas de angiomiolipomas renales en el complejo de esclerosis
tuberosa para mejorar la calidad de vida: experiencia preliminar en un centro italiano.
Radiol Med. 2019;124(3):176–83.

149. Rentz AM, Skalicky AM, Liu Z, Wheless JW, Dunn DW, Frost MD, et al.
Complejo de esclerosis tuberosa: una encuesta sobre el uso de recursos sanitarios y la
carga sanitaria. Pediatr Neurol. 2015;52(4):435–41.

150. Rentz AM, Skalicky AM, Liu Z, Dunn DW, Frost MD, Nakagawa JA, et al.
Carga de angiomiolipomas renales asociados con el complejo de esclerosis tuberosa:
resultados de una encuesta a pacientes y cuidadores. J Paitent Rep Out
viene. 2018;2(1):1–9.

151. Skalicky AM, Rentz AM, Liu Z, Wheless JW, Pelletier CL, Dunn DW, et al.
La carga de astrocitomas subependimarios de células gigantes asociados con el complejo
de esclerosis tuberosa: resultados de una encuesta a pacientes y cuidadores. J Child
Neurol. 2015;30(5):563–9.

152. Trickett J, Heald M, Oliver C, Richards C. Una cohorte de síndrome cruzado com
Comparación de los trastornos del sueño en niños con síndrome de Smith-Magenis, síndrome
de Angelman, trastorno del espectro autista y complejo de esclerosis tuberosa. J Neurodev
Disord. 2018;10(1):1–14.

153. 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.

154. Carson RP, Fu C, Winzenburger P, Ess KC. Deleción de Rictor en neuronas
Las células progenitoras revelan la contribución de la señalización de mTORC2 al complejo
de esclerosis tuberosa. Hum Mol Genet. 2013;22(1):140–52.

155. Zhang B, Guo D, Han L, Rensing N, Satoh A, Wong M. La orexina hipotalámica y la activación de la diana mecanicista de la rapamicina median la disfunción del sueño en un modelo murino del complejo de esclerosis tuberosa. *Neurobiol Dis.* 2020;134:104615.
156. Kelly E, Schaeffer SM, Dhamne SC, Lipton JO, Lindemann L, Honer M, et al. Modulación de fenotipos conductuales y epilépticos por mGluR5 en un modelo murino de esclerosis tuberosa. *Neuropsychopharmacol Ogy.* 2018;43(6):1457–65.
157. Rathod S, Pinninti N, Irfan M, Gorczynski P, Rathod P, Gega L, et al. Hombres- Prestación de servicios de salud en países de ingresos bajos y medios. *Health Serv Insights.* 2017;10:1178632917694350.
158. Daley TC, Singhal N, Krishnamurthy V. Consideraciones éticas en la conducta Investigación sobre trastornos del espectro autista en países de ingresos bajos y medios. *J Autism Dev Disord.* 2013;43(9):2002–14.
159. Mizunoya S, Mitra S, Yamasaki I. Discapacidad y asistencia escolar en 15 países de ingresos bajos y medios. *Desarrollo Mundial* 2018;104:388–403.
160. Hoek HW. Revisión de la epidemiología mundial de los trastornos alimentarios. *Curr Opin Psiquiatría.* 2016;29(6):336–9.
161. Claussnitzer M, Cho JH, Collins R, Cox NJ, Dermitzakis ET, Hurler ME, et al. Breve historia de la genética de las enfermedades humanas. *Nature.* 2020;577(7789):179–89.
162. van Eeghen AM, Chu-Shore CJ, Pulsifer MB, Camposano SE, Thiele EA. Desarrollo cognitivo y adaptativo de pacientes con esclerosis tuberosa Complejo de sis: una investigación longitudinal retrospectiva. *Epilepsy Behav.* 2012;23(1):10–5.
163. Wilde L, Wade K, Eden K, Moss J, de Vries P, Oliver C. Persistencia de la autolesión, la agresión y la destrucción de la propiedad en niños y adultos con complejo de esclerosis tuberosa. *J Intellect Dis Res.* 2018;62(12):1058–71.
164. Pham MT, Rajić A, Greig JD, Sargeant JM, Papadopoulos A, McEwen SA. Una revisión de alcance de revisiones de alcance: avanzando en el enfoque y mejorando la consistencia. *Res Synth Methods.* 2014;5(4):371–85.
165. Laws G, Briscoe J, Ang S-Y, Brown H, Hermena E, Kapikian A. Vocabulario receptivo y conocimiento semántico en niños con TEL y niños con síndrome de Down. *Child Neuropsychol.* 2015;21(4):490–508.
166. Rust J, Golombok S, Trickey G. WORD, Manual de Dimensiones de Lectura Objetiva de Wechsler. Londres: Psychological Corporation; 1993.
167. McKenzie J, McConkey R. Cuidado de adultos con discapacidad intelectual: las perspectivas de los cuidadores familiares en Sudáfrica. *J Appl Res Intellect Disabil.* 2016;29(6):531–41.
168. Gipson TT, Jennett H, Wachtel L, Gregory M, Poretti A, Johnston MV. Everolimus y terapia conductual intensiva en un adolescente con complejo de esclerosis tuberosa y conducta grave. *Epilepsy Behav Case Rep.* 2013;1:122–5.
169. Kasari C, Gulsrud A, Paparella T, Hellemann G, Berry K. Aleatorizado Estudio comparativo de la eficacia de las intervenciones mediadas por los padres para niños pequeños Pacientes con autismo. *J Consult Clin Psychol.* 2015;83(3):554.
170. McDonald NM, Hyde C, Choi AB, Gulsrud AC, Kasari C, Nelson CA III, et al. Mejora de las capacidades de desarrollo en bebés con esclerosis tuberosa. Complejo de sis: un estudio piloto de intervención conductual. *Infantes y niños pequeños.* 2020;33(2):108.
171. Rodgers J, Goodwin J, Parr JR, Grahame V, Wright C, Padget J, et al. Afrontamiento de la Incertidumbre en Situaciones Cotidianas (CUES®) para abordar la intolerancia a la incertidumbre en niños autistas: protocolo de estudio para un ensayo de viabilidad de intervención. *Ensayos.* 2019;20(1):1–11.
172. Singh NN, Lancioni GE, Manikam R, Winton AS, Singh AN, Singh J, et al. Una estrategia basada en la atención plena para la autogestión de la conducta agresiva en adolescentes con autismo. *Res Autism Spectr Disord.* 2011;5(3):1153–8.
173. Hyde C, Pizzano M, McDonald NM, Nelson CA, Kasari C, Thiele EA, et al. Un enfoque de telesalud para mejorar el acceso a ensayos clínicos para bebés con esclerosis tuberosa. *J Neurodev Disord.* 2020;12(1):1–7.
174. Overwater IE, Verhaar BJ, Lingsma HF, Bindels -de Heus GC, van den Ouweland AM, Nellist M, et al. Interdependencia de factores clínicos pre- Dictando la cognición en niños con complejo de esclerosis tuberosa. *J Neurol.* 2017;264(1):161–7.
175. Al-Busaidi ZQ. Investigación cualitativa y sus aplicaciones en la atención médica. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2008;8(1):11.

Nota del editor

Springer Nature se mantiene neutral respecto a las reclamaciones jurisdiccionales en materia pública. mapas publicados y afiliaciones institucionales.