

Listas de contenidos disponibles en [ScienceDirect](#)

Neurología pediátrica

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

Artículo original

Trastornos neuropsiquiátricos asociados a la esclerosis tuberosa (TAND) y la lista de verificación TAND



Petrus J. de Vries MBChB, MRCPsych, PhD ^{a,*}, Vicky H. Whittemore PhD ^d, ^b,
 Loren Leclezio, Máster en Neurociencia ^a, Dra. Anna W. Byars ^{de}, David Dunn MD ^f,
 Kevin C. Ess, MD, PhD Deña Hook, Mustafa, Bryan H. King, MD, MBag,
 Sahin, MD, PhD ^h, Anna Jansen, MD ⁱ

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

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

^a Centro Médico del Hospital Infantil de Cincinnati, Facultad de Medicina de la Universidad de Cincinnati, Cincinnati, Ohio

^d Facultad de Medicina de la Universidad de Indiana, Clínica de Psiquiatría Infantil y Adolescente Riley, Indianapolis, Indiana

División de Neurología Pediátrica, Departamento de Pediatría, Centro Médico de la Universidad de Vanderbilt, Nashville, Tennessee

^f Alianza para la Esclerosis Tuberosa, Silver Spring, Maryland

^g Departamento de Psiquiatría y Ciencias del Comportamiento, Universidad de Washington y Hospital Infantil de Seattle, Seattle, Washington ^h Departamento de Neurología,

Centro FM Kirby de Neurociencia, Hospital Infantil de Boston, Boston, Maryland

ⁱ Unidad de Neurología Pediátrica, UZ Brussel, Departamento de Salud Pública, VUB, Bruselas, Bélgica

abstracto

ANTECEDENTES: El complejo de esclerosis tuberosa es un trastorno genético multisistémico con una variedad de manifestaciones físicas que requieren evaluación, vigilancia y tratamiento. Las personas con complejo de esclerosis tuberosa también tienen una gama de dificultades conductuales, psiquiátricas, intelectuales, académicas, neuropsicológicas y psicosociales. Estas pueden representar la mayor carga de la enfermedad. Alrededor del 90% de las personas con complejo de esclerosis tuberosa tendrán algunas de estas dificultades durante su vida, pero solo alrededor del 20% recibe alguna vez evaluación y tratamiento.

El Panel de Neuropsiquiatría en la Conferencia de Consenso Internacional sobre el Complejo de Esclerosis Tuberosa de 2012 expresó Preocupación por la importante brecha terapéutica y la confusión terminológica relacionada con las dificultades biopsicosociales asociadas con el complejo de esclerosis tuberosa. **MÉTODOS:** El complejo de esclerosis tuberosa

El Panel de Neuropsiquiatría acuñó el término TAND (trastornos neuropsiquiátricos asociados al complejo de esclerosis tuberosa) para reunir estas manifestaciones multidimensionales del trastorno y recomendó revisiones anuales.

Detección de TAND. Además, el Panel acordó desarrollar una Lista de Verificación de TAND como guía para la detección. **RESULTADOS:**

Aquí presentamos un esquema de la conceptualización de TAND, la justificación de la estructura de la Lista de verificación de TAND, e incluir la versión completa en inglés estadounidense de la Lista de verificación TAND. **CONCLUSIÓN:** Esperamos que el término unificado TAND y la Lista de verificación TAND aumentará la conciencia sobre la importancia de los trastornos neuropsiquiátricos asociados con el complejo de esclerosis tuberosa y de la importante carga de enfermedad asociada con él, proporcionará un lenguaje compartido y un lenguaje simple herramienta para describir y evaluar los diferentes niveles de TAND, alertar a los equipos clínicos y a las familias o individuos de la importancia de la detección, evaluación y tratamiento de TAND, y proporcionar un marco compartido para futuros estudios de Trastornos neuropsiquiátricos asociados al complejo de esclerosis tuberosa.

Palabras clave: comportamiento, trastornos psiquiátricos, autismo, salud mental, neurocognición, trastornos del aprendizaje, neuropsicológicos, psicosocial

Pediatr Neurol 2015; 52: 25-35

2015 Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Historial del artículo:

Recibido el 11 de septiembre de 2014; Aceptado en su forma final el 7 de octubre de 2014

* Las comunicaciones deberán dirigirse a: Prof. de Vries; División de Psiquiatría infantil y adolescente; Universidad de Ciudad del Cabo; 46 Sawkins Carretera, Rondebosch; Ciudad del Cabo, 7700, Sudáfrica.

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

0887-8994/\$ - ver portada 2015 Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.10.004>

Introducción

El complejo de esclerosis tuberosa (TSC) es un trastorno multisistémico asociado con la afectación de múltiples órganos, incluidos el cerebro, los riñones, el corazón, los ojos y los pulmones.^{1,2} El trastorno tiene una incidencia al nacer de aproximadamente 1:6000 y se observa con tasas de prevalencia similares en todo el mundo.³ En aproximadamente el 85 % de los casos, se identifica una mutación en los genes TSC1 (cromosoma 9q34) o TSC2 (cromosoma 16p13.3). El complejo proteico TSC1-TSC2 actúa como un regulador ascendente de la diana mamífera de la rapamicina (mTOR).^{1,2,4} La interrupción de esta función reguladora conduce a la sobreactivación de mTOR y a un control desregulado del crecimiento, lo que explica el mecanismo fisiopatológico fundamental del trastorno.^{1,2,4} En los últimos años, se han introducido tratamientos dirigidos molecularmente que utilizan inhibidores de mTOR para algunos de los sistemas orgánicos específicos involucrados, como los astrocitomas de células gigantes subependimarios del cerebro y los angiomiolipomas del riñón.⁵⁻⁸

Dado el progreso significativo en la comprensión de la fisiopatología de la CET en las últimas dos décadas, la Conferencia de Consenso Internacional se convocó en 2012 para revisar los criterios de diagnóstico y refinar las pautas de evaluación, vigilancia y tratamiento para la CET. Las pautas revisadas de diagnóstico y vigilancia se publicaron en 2013.^{9,10} Además de la gama de manifestaciones físicas de la CET, las personas con el

trastorno también pueden verse afectadas por una amplia gama de dificultades conductuales, psiquiátricas, intelectuales, académicas, neuropsicológicas y psicosociales.^{11,12} Tanto en la práctica clínica como en publicaciones científicas, estos múltiples niveles de dificultades se han denominado con muchos términos diferentes, incluyendo "problemas neurocognitivos", "dificultades neuroconductuales", "problemas de aprendizaje", "problemas de salud mental", "trastornos neuropsiquiátricos", "dificultades cognitivas y conductuales", etc. La mayoría de las personas que viven con CET experimentarán algunas de estas dificultades en su vida. De manera similar a las manifestaciones físicas de la CET, también hay evidencia creciente de que elementos específicos de trastornos neuropsiquiátricos en la CET pueden atribuirse directamente a la desregulación de la señalización de mTOR y que, por lo tanto, los inhibidores de mTOR también podrían convertirse en tratamientos dirigidos molecularmente para algunos de estos aspectos de [la CET](#).¹¹⁻¹⁵

En 2003, se convocó un panel de consenso internacional para desarrollar directrices para la evaluación de problemas cognitivos y conductuales en personas con CET. Las recomendaciones se publicaron en 2005.¹⁶ El panel formuló dos recomendaciones principales. La primera fue realizar evaluaciones periódicas del desarrollo cognitivo y conductual en todos los niños y adolescentes con CET para establecer una línea de base para evaluar los cambios en las trayectorias de desarrollo e identificar y tratar las dificultades emergentes. La segunda fue realizar una evaluación integral (en particular, una evaluación física integral) en respuesta a cambios repentinos o inesperados en el desarrollo cognitivo o conductual para identificar y tratar la causa subyacente del cambio neuroconductual.¹⁶

En una encuesta realizada a miembros de la Asociación de Esclerosis Tuberosa del Reino Unido cinco años después de la publicación de estas directrices, solo el 18 % de todas las familias habían recibido alguna de las evaluaciones o tratamientos recomendados en las directrices de 2005. Dado que más del 90 % de todos los individuos

Es probable que las personas con TSC presenten algunos de estos desafíos, 17 por lo que la "brecha de tratamiento" (la diferencia entre la necesidad clínica y los servicios prestados) superó el 70 %. Este hallazgo concuerda con los hallazgos globales de brechas de tratamiento en salud mental, donde no es raro que entre el 70 % y el 80 % de las personas con trastornos mentales no reciban ningún tratamiento.¹⁸ Dada la naturaleza multidimensional

de estas dificultades asociadas con la TSC en múltiples niveles, la confusión clínica y científica sobre las diferentes terminologías utilizadas y las importantes brechas de tratamiento identificadas, el Panel de Neuropsiquiatría de la Conferencia Internacional de Consenso de 2012 se interesó en identificar una estrategia que aumentara la conciencia sobre la necesidad de detectar estas dificultades, simplificar y aclarar la terminología utilizada en torno a los aspectos conductuales, psiquiátricos, intelectuales, académicos, neuropsicológicos y psicosociales de la TSC, y desarrollar una herramienta sencilla para facilitar que los equipos clínicos y las familias detecten estos desafíos e identifiquen áreas que requieren una evaluación o tratamiento más profundo.

El Panel de Neuropsiquiatría comentó que las "brechas de tratamiento" observadas en el TSC eran similares a las observadas en la comunidad del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), donde solía haber un énfasis excesivo en el tratamiento físico de individuos VIH positivos sin tener en cuenta las principales características neurocognitivas y neuropsiquiátricas del VIH.¹⁹ La comunidad del VIH introdujo el concepto de HAND (trastornos neurocognitivos asociados al VIH) como una estrategia para generar conciencia sobre tales preocupaciones.

Inspirado por el ejemplo del VIH, el Panel de Neuropsiquiatría del CET decidió acuñar el término TAND (trastornos neuropsiquiátricos asociados al CET) y recomendó que todas las personas con CET se sometieran a pruebas de detección de TAND al menos una vez al año. Para facilitar el proceso, se desarrolló una Lista de Verificación de TAND. Se realizó una validación piloto de la Lista de Verificación de TAND, que se presenta en otro documento.¹⁷

Aquí, describimos la conceptualización de la naturaleza multidimensional de TAND y presentamos una lista de verificación de TAND para uso clínico.

Las múltiples dimensiones de TAND

Los bebés, niños, adolescentes y adultos con CET pueden presentar una gama variada y variable de desafíos en múltiples "niveles o dimensiones". ^{11,20}

Nivel de comportamiento

Este nivel se refiere a cualquier comportamiento observado que pueda causar preocupación a la persona con CET, sus padres, cuidador o profesionales. Las presentaciones conductuales de alta frecuencia en la CET incluyen ansiedad, estado de ánimo deprimido, comportamientos agresivos, rabietas, comportamientos relacionados con la atención (como dificultad para concentrarse, hiperactividad, impulsividad), comportamientos sociales y relacionados con la comunicación (como retrasos en el habla y el lenguaje, contacto visual deficiente, dificultades en las relaciones con los compañeros, comportamientos repetitivos), comportamientos autolesivos y dificultades para comer o dormir.^{11,20-22} Estos problemas de comportamiento

generalmente se identifican a través del autoinforme, el informe de los padres o el cuidador, o son observados por maestros u otros profesionales que trabajan con

un individuo con TSC. Se puede utilizar una variedad de escalas de calificación para cuantificar el nivel de comportamiento. Sin embargo, las escalas de calificación suelen tener rangos de edad limitados y tienden a no usarse en todo el espectro de capacidades (es decir, tanto en personas con discapacidad intelectual como en personas sin ella). Estas escalas de calificación a veces se utilizan para identificar a las personas "en riesgo" de trastornos psiquiátricos diagnosticables. Por sí solas, las preocupaciones conductuales no constituyen trastornos psiquiátricos, dado que se deben considerar muchos factores para determinar la idoneidad o inadecuación y las razones de dichas preocupaciones. Por ejemplo, se consideraría que un niño de 2 años con rabietas tiene comportamientos apropiados para el desarrollo que requieren un manejo parental básico; en contraste, un niño de 15 años que aún muestra rabietas significativas puede requerir una evaluación adicional para comprender las razones y los desencadenantes de dicho comportamiento.

El nivel conductual a menudo representa las "razones de derivación" para una evaluación del siguiente paso por parte de un equipo de atención primaria o de especialistas.

Nivel psiquiátrico

En este nivel se examinan y evalúan las conductas preocupantes en el contexto del nivel de desarrollo general del individuo y en términos de su perfil biológico, psicológico y social. Esto a menudo se conoce como una formulación biopsicosocial.¹¹ Cuando un individuo tiene suficientes características conductuales de intensidad y duración específicas que causan angustia o deterioro al individuo, puede cumplir los criterios para un trastorno psiquiátrico, según lo definen los sistemas de diagnóstico como el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, quinta edición (DSM-5), o la Clasificación internacional de enfermedades, décima edición.^{23,24} Los trastornos psiquiátricos más comunes observados en asociación con TSC incluyen trastornos del desarrollo neurológico como trastornos del espectro autista (25%-50%) y

trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH, 30%-50%), así como trastornos depresivos y de ansiedad (30%-60%).^{11,12,20,25-28} Algunas de las claras ventajas de identificar y diagnosticar trastornos psiquiátricos incluyen la capacidad de proporcionar psicoeducación y tratamiento adecuados y apoyar a las familias para encontrar el entorno educativo apropiado para un niño que podría tener un trastorno del desarrollo neurológico.

Nivel intelectual

En este nivel, describimos las capacidades de desarrollo intelectual de un individuo para identificar sus conductas funcionales y adaptativas generales en comparación con otros de la misma edad cronológica. En el DSM-5 y la Clasificación Internacional de Enfermedades, undécima edición (próximamente publicada en 2015), el nivel intelectual se define mediante la combinación de medidas formales de capacidad intelectual (como pruebas de tipo CI) y la evaluación de conductas adaptativas (como el autocuidado, las habilidades de la vida diaria, la comunicación y las habilidades sociales en la vida diaria).^{23,24} En la población general, alrededor del 98% de los individuos se encuentran dentro o por encima del rango normal de capacidad intelectual a lo largo de un patrón de distribución normal, y alrededor del 2% se encuentran en el rango de discapacidad intelectual, es decir, por debajo de dos desviaciones estándar del CI medio o CI <70.

En la esclerosis tuberosa (ESC), aproximadamente el 50 % de las personas tienen un coeficiente intelectual inferior a 70 y, por lo tanto, presentan discapacidad intelectual, que varía de leve o moderada a profunda.²⁹ Estudios poblacionales han identificado que hasta un 30 % de las personas con ESC se encuentran en el rango de profunda discapacidad.^{29,30} Dados estos hallazgos, es fundamental considerar el nivel intelectual general de cada persona con ESC para determinar sus probables necesidades de apoyo en la vida diaria, considerar el apoyo educativo adecuado y los problemas de conducta que presenta. Por ejemplo, un niño con hiperactividad significativa e incapacidad para concentrarse, que también presenta una discapacidad intelectual significativa, podría ser diagnosticado con hiperactividad y dificultades de concentración en el contexto de su nivel de desarrollo intelectual, en lugar de requerir un diagnóstico psiquiátrico adicional. Está bien establecido que las personas con discapacidad intelectual presentan tasas de trastornos psiquiátricos de 4 a 5 veces mayores a lo largo de la vida,³¹ y esto también ocurre en la ESC.^{11,21}

Nivel académico

En este nivel, describimos los trastornos de aprendizaje específicos asociados con el rendimiento escolar, como lectura, escritura, matemáticas y ortografía. Alrededor del 30% de los niños en edad escolar con TSC que tienen una capacidad intelectual completamente normal, presentan dificultades académicas específicas que requieren evaluación y apoyo.¹¹ Muchos niños con TSC, en particular aquellos con capacidades intelectuales superiores a la media y superiores, a menudo no son considerados para un plan de educación individual (o programa equivalente de apoyo educativo) incluso si tienen dificultades académicas específicas. Dada la aparente capacidad intelectual del niño (a nivel intelectual), a menudo se interpreta a los niños como "perezosos", "reacios" o "tercos" en un entorno escolar, y los sistemas educativos no consideran ni buscan trastornos de aprendizaje específicos. Por estas razones, el nivel académico debe considerarse como un nivel de indagación distinto.

Nivel neuropsicológico

Las evaluaciones neuropsicológicas se utilizan para describir las fortalezas y debilidades de los sistemas cerebrales que intervienen en el aprendizaje, el pensamiento y la regulación del comportamiento. Estos incluyen habilidades ejecutivas (como la planificación, la memoria de trabajo y la toma de perspectiva), habilidades atencionales (como la atención selectiva, la atención sostenida y la doble tarea), habilidades lingüísticas (incluyendo el lenguaje receptivo y expresivo, el uso gramatical y pragmático del lenguaje), habilidades de memoria (como el reconocimiento y la evocación) y habilidades visoespaciales (como la navegación espacial, el dibujo y las habilidades constructivas). Estas investigaciones suelen ser realizadas por psicólogos clínicos o neuropsicólogos con formación relevante en evaluación e interpretación formal, utilizando una amplia gama de herramientas de medición estandarizadas.

El nivel neuropsicológico tiene una clara correlación con muchos problemas de conducta, trastornos psiquiátricos y capacidad intelectual o académica. Sin embargo, las personas con CET también pueden presentar déficits neuropsicológicos muy específicos (normalmente definidos como un rendimiento inferior al...

el quinto percentil en una medida). Por ejemplo, pueden [presentarse](#) déficits específicos en la memoria de trabajo, la flexibilidad cognitiva o la doble tarea^{32,33} y podrían correlacionarse con problemas de conducta en la vida real.³⁴

Nivel psicosocial

En este nivel, consideramos determinantes importantes de la calidad de vida, como la autoestima, el funcionamiento familiar, el estrés parental y las dificultades en las relaciones. Todos estos son indicadores de resiliencia y carga de cuidados, y todos los factores psicosociales pueden ser susceptibles de intervención y apoyo. Existen tasas muy altas de dificultades psicosociales en la CET.^{^{11,35}} Sin embargo, es poco frecuente que los equipos clínicos pregunten a las familias y personas que viven con CET sobre su funcionamiento psicosocial, a pesar de la importancia fundamental de este nivel.

El concepto de TAND

TAND busca agrupar bajo un solo término los múltiples niveles de afectación relacionados con los aspectos neurobiológicos, psicológicos y sociales del TSC. El término se acuñó para generar una rúbrica unificadora que sirva como abreviatura para abarcar todas las posibles manifestaciones, complicaciones y consecuencias funcionales del TSC relacionadas con el comportamiento, la salud mental o los trastornos psiquiátricos, el neurodesarrollo y las capacidades intelectuales, académicas, neuropsicológicas y psicosociales.

Sin embargo, el término no implica que todos los niveles sean similares. De hecho, TAND representa un término general bajo el cual se deben considerar, clasificar, evaluar y tratar cada uno de los posibles niveles de participación. Se espera que el uso del término TAND indique inmediatamente al usuario y al oyente el campo de interés general, y que los niveles o dominios que lo abarcan puedan entonces analizarse con un lenguaje mejorado y común.

Dada la variabilidad de las manifestaciones de TAND, parece que cada persona con CET puede tener su propio perfil de TAND, que requerirá una evaluación y un plan de tratamiento personalizados. Este perfil de TAND también puede cambiar con el tiempo, lo que justifica la necesidad de reevaluaciones periódicas. Es posible que una pequeña proporción de personas con CET nunca presente problemas de TAND.

Sin embargo, también es importante recordar que el TAND puede surgir más tarde en la vida, después de muchos años de funcionamiento aparentemente “normal”.

La lista de verificación TAND

Dado el intento del Panel de Neuropsiquiatría de unificar la terminología y delinear un lenguaje compartido para describir las múltiples dimensiones de TAND, acordamos desarrollar una Lista de verificación de TAND corta y de libre acceso para ayudar a los profesionales de la salud y a las familias en la detección de TAND.

El propósito de la Lista de Verificación TAND es servir como guía para la memoria o como estructura básica para guiar la conversación entre el profesional clínico y la familia o persona con CET. La conversación que surge de la Lista de Verificación TAND debe brindar al equipo la estructura necesaria para generar una lista de prioridades.

y un plan de acción para los próximos pasos. Algunas de estas acciones pueden incluir psicoeducación básica y provisión de información; otras pueden requerir la derivación para evaluación o tratamiento especializado.

La Lista de Verificación TAND no es un cuestionario ni una escala de calificación donde se deba superar un umbral establecido para indicar una necesidad clínica o un diagnóstico clínico probable. Cualquiera de los elementos de la Lista de Verificación TAND puede ser suficiente para establecer un plan de acción acordado entre el equipo clínico y la familia o persona con CET. Por ejemplo, una conversación utilizando la Lista de Verificación TAND que identifique que un niño tiene dificultades significativas y persistentes para dormir debería ser suficiente para iniciar una evaluación adicional que identifique las causas subyacentes de estas dificultades. Cuando el uso de la Lista de Verificación TAND identifique que un niño tiene dificultades académicas específicas en lectura o matemáticas, pero no se haya considerado un plan educativo individual, esto debería dar lugar a conversaciones con las autoridades educativas correspondientes.

Por lo tanto, el objetivo general de la lista de verificación TAND es proporcionar un marco simple para una conversación sobre TAND. La esperanza es que la Lista de verificación TAND proporcione un enfoque sistemático a una variedad potencialmente desconcertante de dificultades, proporcione un lenguaje compartido para hablar con las familias sobre las necesidades y los próximos pasos y solucionarlos, y facilite la evaluación o el tratamiento del próximo paso para TAND.

La estructura de la lista de verificación TAND

La estructura general de la lista de verificación TAND se describe en La [Tabla](#). Conceptualmente, los 12 ítems (denominados preguntas) siguen los niveles de investigación descritos previamente y requieren respuestas simples de SÍ o NO a la mayoría de las preguntas.

Las preguntas introductorias (preguntas 1 y 2) buscan obtener una idea general de los hitos del desarrollo y del nivel de funcionamiento actual de la persona con la que se conversa. Estas preguntas se colocaron primero para asegurar que el entrevistador tenga una idea de las capacidades funcionales de la persona antes de comenzar a hablar sobre los elementos conductuales.

Por ejemplo, es útil saber si alguien no tiene lenguaje expresivo (preguntas 1d, 1e, 2a) antes de preguntar sobre la repetición constante de palabras y frases (pregunta 3i).

MESA.

Estructura de la lista de verificación TAND

Artículo	Nivel de investigación
Pregunta 1	Hitos básicos del desarrollo
Pregunta 2	Nivel actual de funcionamiento
Pregunta 3	Preocupaciones de comportamiento
Pregunta 4	Trastornos psiquiátricos diagnosticados
Pregunta 5	Capacidad intelectual
Pregunta 6	Habilidades académicas
Pregunta 7	Habilidades neuropsicológicas
Pregunta 8	Funcionamiento psicosocial
Pregunta 9	Evaluación del impacto de TAND por parte de los padres, cuidadores o personas que los cuidan
Pregunta 10	Lista de prioridades
Pregunta 11	Preocupaciones adicionales
Pregunta 12	Calificación del impacto de TAND por parte de los profesionales sanitarios

Abreviatura:

TAND ¼ Trastornos neuropsiquiátricos asociados al complejo de esclerosis tuberosa

La sección de ítems conductuales (pregunta 3) enumera los comportamientos de alta frecuencia que son preocupantes en la CET. A continuación, se enumeran los diagnósticos psiquiátricos más comunes asociados con la CET (pregunta 4). Estos incluyen el trastorno del espectro autista, el TDAH, los trastornos de ansiedad y los trastornos depresivos. La literatura sobre la CET no aclara la frecuencia de los trastornos obsesivo-compulsivos (TOC) en la CET. En la práctica clínica, muchos niños con CET remitidos por posible TOC cumplen los criterios de trastornos del espectro autista en lugar de TOC. Por esta razón, se incluyó este ítem.

Los trastornos psicóticos no parecen estar sobrerrepresentados en la TSC,^{11,27,28} y la mayoría de los fenómenos psicóticos observados en un entorno clínico tienen más probabilidades de estar asociados con trastornos convulsivos, en particular descargas del lóbulo temporal.^{11,36} Por este motivo, se enumeraron los trastornos psicóticos.

La discapacidad intelectual (pregunta 5) se explora en función de evaluaciones formales previas y de la percepción de la capacidad intelectual por parte de los padres, cuidadores o la propia persona. Esto se debe a dos razones. En primer lugar, muchas personas con CET nunca reciben evaluaciones formales de CI. En segundo lugar, puede existir una discrepancia entre la inteligencia "medida" y la "percibida". Es importante considerar cualquier discrepancia entre ambas. También es muy común que las personas con CET presenten un perfil muy desigual de fortalezas y debilidades intelectuales: algunas tienen habilidades verbales más fuertes que perceptivas (o viceversa) y otras tienen un perfil muy diferente.

La pregunta sobre habilidades académicas se centra en las habilidades académicas estándar o los trastornos del aprendizaje asociados con la lectura, la escritura, las matemáticas o la ortografía, pero debe brindar la oportunidad de preguntar sobre cualquier dificultad escolar o relacionada con la escuela (pregunta 6). La pregunta 7 sobre habilidades neuropsicológicas se centra en los déficits neuropsicológicos más comúnmente reportados en asociación con la CET hasta la fecha, incluyendo déficits en la memoria, la atención, la doble tarea, las habilidades visoespaciales y las habilidades ejecutivas.

El ítem 8 se centra en aspectos fundamentales del funcionamiento psicosocial, como la autoestima, el estrés parental y las relaciones familiares. Este ítem también puede brindar la oportunidad de preguntar sobre otros aspectos psicosociales, según sea necesario.

Los ítems 9 y 12 son medidas breves de impacto. En el ítem 9, se pregunta al encuestado su opinión sobre el impacto general de TAND; en el ítem 12, el profesional de la salud documenta su juicio sobre dicho impacto.

Las discrepancias entre las valoraciones del impacto realizadas por los padres o la familia y los profesionales de la salud deberían llevar a una reflexión sobre las posibles razones de dicha diferencia. Esta diferencia puede estar relacionada con la sobreinformación o la subinformación por parte de la familia o del individuo, y podría indicar la resiliencia familiar en los casos en que el impacto se considera relativamente bajo, a pesar de los importantes desafíos de la TAND.

Los elementos 10 y 11 se incluyeron con fines clínicos para ayudar al médico y a la familia a priorizar las áreas para los próximos pasos y para brindarles a las familias o individuos la oportunidad de identificar inquietudes que pueden no haber sido incluidas en la Lista de verificación TAND.

La lista de verificación TAND completa se presenta en la [figura](#) y está disponible como suplemento para descargar ([datos complementarios](#)).

Validación piloto de la lista de verificación TAND

La validación piloto de la Lista de Verificación TAND, mediante un enfoque de métodos mixtos, se presenta en detalle en otro lugar.^{17,18} En la fase I de la validación piloto, se solicitó a profesionales expertos (n = 20) y padres o cuidadores expertos (n = 42) de 28 países que comentaran sobre la claridad, la exhaustividad, la facilidad de uso y el posible uso de la Lista de Verificación TAND. Los resultados indicaron que la Lista de Verificación TAND era clara, exhaustiva y fácil de usar.

En general, los participantes sintieron que los equipos clínicos lo utilizarían, pero que las familias y los cuidadores podrían tener que impulsar su uso. Los comentarios de los participantes permitieron perfeccionar la Lista de verificación TAND. En la Fase II de la validación piloto, se administró la Lista de verificación TAND a 20 familias en Ciudad del Cabo, Sudáfrica, a quienes también se les pidió que completaran cuatro escalas de calificación ampliamente utilizadas y validadas de síntomas generales de salud mental (el Cuestionario de fortalezas y dificultades), conductas relacionadas con el autismo (el Cuestionario de comunicación social), discapacidad (la Escala de calificación de Wessex) y funciones ejecutivas (el Inventario de calificación de la conducta de las funciones ejecutivas).³⁷⁻⁴⁰ La Lista de verificación TAND mostró una consistencia interna de muy buena a excelente y fuertes correlaciones con las herramientas de validación externa, lo que sugiere una buena validez externa.¹⁷ Las familias también calificaron la Lista de verificación TAND como clara, comprensible, completa y fácil de usar. La validación piloto general sugirió que la Lista de verificación TAND proporcionaría una herramienta de detección útil en entornos clínicos.

Una observación muy sorprendente de los datos de validación piloto fue que el 100% de los participantes tenía una o más dificultades de comportamiento TAND informadas durante su vida, el 97% tenía dos o más dificultades, el 93% tenía cuatro o más dificultades y el 89% tenía seis o más dificultades de comportamiento.¹⁷

¿Cómo encaja la Lista de verificación TAND en el Plan de Acción Internacional de 2012?
¿Recomendaciones de consenso del TSC para la evaluación y el manejo de TAND?

Como se indica en otra parte,¹⁰ el Panel de Neuropsiquiatría recomendó realizar pruebas de detección de TAND al menos una vez al año. Sugerimos que la Lista de Verificación TAND puede ser una guía útil para realizar esta tarea. Cualquier área de preocupación identificada debe conducir a evaluaciones o tratamientos apropiados a continuación.

Además, también recomendamos que se realicen evaluaciones formales integrales para TAND en momentos clave del desarrollo. Estos incluyen la infancia (0-3 años), la edad preescolar (3-6 años), la edad escolar primaria (6-9 años), la adolescencia (12-16 años), la adultez temprana (18-25 años) y según sea necesario posteriormente. Las estrategias de manejo deben basarse en el perfil de TAND de cada paciente y en guías de buenas prácticas basadas en la evidencia o parámetros de práctica para trastornos individuales (p. ej., trastorno del espectro autista, TDAH, trastorno de ansiedad). Los profesionales de la salud y los equipos educativos siempre deben considerar la necesidad de un plan educativo individual. Como se recomienda en las guías de 2005, un cambio repentino en el comportamiento siempre debe motivar una evaluación médica o clínica para identificar posibles causas médicas tratables (p. ej., SEGA, convulsiones, enfermedad renal).^{16,17}

THE TAND CHECKLIST

Lifetime version (TAND-L)

US English version

Tuberous Sclerosis Complex (TSC) is associated with a range of neuropsychiatric disorders which we refer to as **TAND (TSC-Associated-Neuropsychiatric-Disorders)**. All people with TSC are at risk of having some of these difficulties. Some people with TSC have very few, while others will have many of them.

Each person with TSC will therefore have their own TAND profile, and this profile may change over time.

This checklist was developed to help clinical teams, individuals with TSC and their families

a) screen for TAND at every clinic visit and b) prioritize what to do next.

Instructions for use

The TAND Checklist was designed to be completed by a clinician with relevant knowledge and experience in TSC, *in partnership* with individuals with TSC or their parents/carers.

The Checklist should take about **10 minutes** to complete.

Where individuals answer **YES** to an item, the clinician should explore the difficulty in sufficient detail to help guide decisions about further evaluation or treatment. **All items should be completed.**

About the interview

Name of TSC Subject: DOB: / / Age:

Name of Interviewer: Date of interview: / /

Name of interviewee: Self / Parent / Carer / Other (circle)

Let's begin

As you will know, the majority of people with TSC have some difficulty in learning, behavior, mental health, specific aspects of their development and so on. We are going to use this checklist to help us check for these kinds of difficulties. I am going to ask you a number of questions.

Some may be directly relevant; some might not be relevant at all. Just answer as best as you can.

At the end I will check to see if there are any additional difficulties we didn't talk about.

For parents/carers of individuals with TSC, please start with question 1.

For individuals with TSC who complete this about themselves, please start with question 3.

01

Let's begin by talking about [subject]'s development to get a sense of where they are at. How old was [subject] when he/she:

- | | | |
|---|---------------------------|-----------------------------------|
| a. First smiled? | Age: <input type="text"/> | Not yet: ☐ |
| b. Sat without support? | Age: <input type="text"/> | Not yet: ☐ |
| c. Walked without holding on? | Age: <input type="text"/> | Not yet: ☐ |
| d. Used single words other than "mama" or "dada"? | Age: <input type="text"/> | Not yet: ☐ |
| e. Used two words/short phrases? | Age: <input type="text"/> | Not yet: ☐ |
| f. Was toilet trained during the day? | Age: <input type="text"/> | Not yet: ☐ |
| g. Was toilet trained at night? | Age: <input type="text"/> | Not yet: ☐ |

02

What is [subject]'s current level of (please tick):

- a. Language: ☐ non-verbal ☐ simple language ☐ fluent
- b. Self-care: ☐ dependent on others ☐ some self-care skills ☐ independent
- c. Mobility: ☐ wheelchair ☐ needs significant support ☐ some difficulty ☐ completely mobile

03Let's talk about behaviors causing concern to you or to other people.
Have/has [subject] ever had difficulty with any of the following?

- | | | |
|---|-----------------------------|------------------------------|
| a. Anxiety | NO ☐ | YES ☐ |
| b. Depressed mood | NO ☐ | YES ☐ |
| c. Extreme shyness | NO ☐ | YES ☐ |
| d. Mood swings | NO ☐ | YES ☐ |
| e. Aggressive outbursts | NO ☐ | YES ☐ |
| f. Temper Tantrums | NO ☐ | YES ☐ |
| g. Self-injury, such as hitting self, biting self, scratching self | NO ☐ | YES ☐ |
| h. Absent or delayed onset of language to communicate | NO ☐ | YES ☐ |
| i. Repeating words or phrases over and over again | NO ☐ | YES ☐ |
| j. Poor eye contact | NO ☐ | YES ☐ |
| k. Difficulties getting on with other people of similar age | NO ☐ | YES ☐ |
| l. Repetitive behaviors, such as doing the same thing over and over again | NO ☐ | YES ☐ |
| m. Very rigid or inflexible about how to do things or not liking change in routines | NO ☐ | YES ☐ |
| n. Overactivity/hyperactivity, such as being constantly on the go | NO ☐ | YES ☐ |
| o. Difficulty paying attention or concentrating | NO ☐ | YES ☐ |
| p. Restlessness or fidgetiness, such as wriggling or squirming | NO ☐ | YES ☐ |
| q. Impulsivity, such as butting in, not waiting turn | NO ☐ | YES ☐ |
| r. Difficulties with eating, such as eating too much, too little, unusual things | NO ☐ | YES ☐ |
| s. Sleep difficulties, such as with falling asleep or waking | NO ☐ | YES ☐ |

If you answered YES to any of the above:

- Have you had further evaluation or support for it? NO ☐ YES ☐
- Would you like to have further evaluation or support for it? NO ☐ YES ☐

04Problem behaviors may add up to meet criteria for specific psychiatric disorders.
Have/has [subject] ever received a diagnosis of:

- | | | |
|--|-----------------------------|------------------------------|
| a. Autism Spectrum Disorder (ASD), including autism, Asperger's | NO ☐ | YES ☐ |
| b. Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) | NO ☐ | YES ☐ |
| c. Anxiety Disorder, including as panic, phobia, separation anxiety disorder | NO ☐ | YES ☐ |
| d. Depressive Disorder | NO ☐ | YES ☐ |
| e. Obsessive Compulsive Disorder | NO ☐ | YES ☐ |
| f. Psychotic Disorder, including schizophrenia | NO ☐ | YES ☐ |

If you answered YES to any of the above

- Have you had further evaluation or support for it? NO ☐ YES ☐
- Would you like to have further evaluation or support for it? NO ☐ YES ☐

05 About half of people with TSC will have significant difficulties in their overall intellectual development and may have 'intellectual disability'.

- a. Have you ever been concerned about this for [subject]? NO ☐ YES ☐
- b. Have/has [subject] ever had a formal evaluation of intelligence by a professional using IQ tests? NO ☐ YES ☐
 If YES, what did results show?
 Normal Intellectual Ability (IQ > 80) ☐
 Borderline Intellectual Ability (IQ 70-80) ☐
 Mild Intellectual Disability (IQ 50-69) ☐
 Moderate Intellectual Disability (IQ 35-49) ☐
 Severe Intellectual Disability (IQ 21-34) ☐
 Profound Intellectual Disability (IQ <20) ☐
- c. What is your view of [subject]'s intellectual ability? Normal Intellectual Ability ☐
 Mild-Moderate Intellectual Disability ☐
 Severe - Profound Intellectual Disability ☐
- d. Would you like to have further evaluation or support for it? NO ☐ YES ☐

06 Many people with TSC who are of school age will have difficulty in school. [For individuals of school age]: Does/do [subject] have any difficulty with any of the following: [For individuals after school age]: Did [subject] have any difficulty with any of the following:

- a. Reading N/A ☐ NO ☐ YES ☐
 b. Writing N/A ☐ NO ☐ YES ☐
 c. Spelling N/A ☐ NO ☐ YES ☐
 d. Mathematics N/A ☐ NO ☐ YES ☐

If you answered YES to any of the above

- Have/has [subject] had further evaluation or support for it? NO ☐ YES ☐
 Have/has [subject] been considered for any additional support in school such as extra help or an Individual Educational Plan (IEP)? NO ☐ YES ☐
 Would you like to have further evaluation or support for [subject]? NO ☐ YES ☐

07 The majority of people with TSC will have some difficulties in some specific brain skills. Do/does [subject] have difficulty with any of the following:

- a. Memory, such as remembering things that have happened NO ☐ YES ☐
 b. Attention, such as concentrating well, not getting distracted NO ☐ YES ☐
 c. Dual-tasking/ Multi-tasking, such as doing 2 tasks at the same time NO ☐ YES ☐
 d. Visuo-spatial tasks, such as solving puzzles or using building blocks NO ☐ YES ☐
 e. Executive skills, such as planning, organizing, flexible thinking NO ☐ YES ☐
 f. Getting disoriented, such as not knowing the date or where you are NO ☐ YES ☐

If you answered YES to any of the above

- Have/has [subject] had further evaluation or support for it? NO ☐ YES ☐
 Would you like to have further evaluation or support for these difficulties? NO ☐ YES ☐

08 Apart from the challenges listed above, TSC can have a big impact on people's lives in other ways. Have/has [subject] had any difficulties with:

- a. Low self-esteem NO ☐ YES ☐
- b. Very high levels of stress in families, for instance between *siblings* NO ☐ YES ☐
- c. Very high levels of stress between *parents* leading to significant relationship difficulties NO ☐ YES ☐
- If you answered YES to any of the above**
- Have/has [subject] and/or your family had further evaluation or support for it? NO ☐ YES ☐
- Would you like to have further evaluation or support for it? NO ☐ YES ☐

09 Taking together all the difficulties discussed above, how much have these bothered, troubled or distressed you/your child/family?

Not at all 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Extremely

10 Of all the concerns listed above, what are your top priorities to work on next?

- a.
- b.
- c.

11 Do you have any other worries about TAND for [subject] that we have not talked about as we went through the checklist?

NO ☐ YES ☐ If YES, please list:

.....

.....

.....

.....

.....

Thank You!

12 Interviewer's judgment of impact/burden on the individual/child/family.

Not at all 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Extremely

The TAND Checklist is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International Licence (<http://creativecommons.org/>).
The TAND Checklist may be copied, reproduced and used in paper format for non-commercial purposes provided that the original work is properly credited and that no changes are made to the checklist. For any enquiries regarding use of the TAND Checklist, please contact Prof Petrus de Vries (petrus.devries@uct.ac.za).

Próximos pasos con la lista de verificación TAND

La Lista de Verificación TAND se proporciona aquí en inglés. Los próximos pasos incluirán la colaboración con organizaciones locales en varios países para preparar traducciones de la Lista de Verificación TAND. Las traducciones se realizarán mediante un procedimiento estandarizado que incluye traducción, retrotraducción ciega y la autorización de los autores de la Lista de Verificación TAND.

La lista de verificación TAND se desarrolló para que esté disponible gratuitamente para aumentar la probabilidad de su adopción en entornos de la vida real.

Estudios futuros que utilicen la versión actual de la Lista de verificación TAND podrán establecer otros aspectos de las propiedades psicométricas de la herramienta y podrán utilizar la Lista de verificación TAND como un instrumento para documentar los comportamientos TAND de una manera simple, pero sistemática y consistente.

Conclusión

En este contexto, el Panel de Neuropsiquiatría de la Conferencia Internacional de Consenso sobre la CET de 2012 presentó la justificación y la conceptualización de un nuevo término, TAND. El propósito general de este nuevo término fue definir un concepto unificador para describir las manifestaciones biopsicosociales multidimensionales observadas en la CET. Esperamos que este término unificado concientice sobre la importancia de la TAND y la importante carga de enfermedad asociada a ella, proporcione un lenguaje común para describir y evaluar los diferentes niveles de TAND, alerte a los equipos clínicos, las familias y los individuos sobre la importancia del cribado, la evaluación y el tratamiento de la TAND, y proporcione un marco común para futuros estudios sobre la TAND.

La Lista de Verificación TAND se desarrolló para proporcionar una ayuda memoria sencilla, fácil de usar y relativamente rápida para equipos clínicos y familias. En esencia, se diseñó para servir de marco de diálogo entre profesionales de la salud y familias sobre este importante, aunque poco investigado, campo fundamental.

La Conferencia Internacional de Consenso Clínico sobre Esclerosis Tuberosa de 2012 fue organizada por la Alianza para la Esclerosis Tuberosa. La conferencia contó con el apoyo de patrocinadores de la Alianza, que no participaron en la planificación ni estuvieron presentes en la conferencia ni en las recomendaciones resultantes: el Instituto Rothberg para Enfermedades Infantiles, Novartis Pharmaceuticals, Sandra y Brian O'Brien, y Questcor Pharmaceuticals. PJdV recibe apoyo de la NRF, el PERC y el Fondo Struengmann. MS recibe apoyo del NIH 1U01NS082320-01.

Todos los autores mencionados (excepto LL) fueron miembros del Panel de Neuropsiquiatría de la Conferencia Internacional de Consenso Clínico de TSC de 2012, bajo la presidencia de PJdVLL. Contribuyeron al desarrollo de la Lista de Verificación TAND y realizaron su validación piloto. Dedicamos la Lista de Verificación TAND a la memoria de Ann Hunt (1939-2014), pionera del estudio sistemático de TAND en las décadas de 1980 y 1990.

Declaración de conflicto de intereses: Ninguno de los autores tiene conflictos de intereses relacionados con el trabajo de este artículo. PJdV y MS han recibido financiación de Novartis para ensayos clínicos iniciados por investigadores no relacionados con este estudio, y PJdV, MS y AJ han recibido honorarios como miembros del consejo asesor de Novartis en otros proyectos. PJdV también fue miembro del comité directivo del estudio en tres ensayos clínicos patrocinados por Novartis. DD ha recibido apoyo financiero de Eli Lilly and Company para trabajos no relacionados con este estudio. BHK ha recibido apoyo financiero de Roche para trabajos no relacionados con este estudio. VHW, LL, AWB, KCE y DH no declararon ningún posible conflicto de intereses.

Datos suplementarios

Se puede encontrar una versión independiente de la lista de verificación TAND en <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.10.004>.

Referencias

- Juelich K, Sahin M. Tratamiento basado en mecanismos en el complejo de esclerosis tuberosa. *Pediatr Neurol.* 2014;50:290-296.
- Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Esclerosis tuberosa. *Lancet.* 2008;372:657-668.
- O'Callaghan FJ, Shiell AW, Osborne JP, Martyn CN. Prevalencia de esclerosis tuberosa estimada mediante análisis de captura-recaptura. *The Lancet.* 1998;351:1490.
- Kwiatkowski DJ, Manning BD. Esclerosis tuberosa: una brecha en la intersección de múltiples vías de señalización. *Hum Mol Genet.* 2005; 14(S2):R251-258.
- Franz DN, Belousova E, Sparagana S, et al. Eficacia y seguridad del everolimus para astrocitomas subependimarios de células gigantes asociados con el complejo de esclerosis tuberosa (EXIST-1): ensayo multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo de fase 3. *The Lancet.* 2013;381:125-132.
- Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al. Everolimus para el angiomiolipoma asociado con el complejo de esclerosis tuberosa (EXIST-2) : ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. *The Lancet.* 2013;381:817-824.
- Davies DM, de Vries PK, Johnson SR, 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;17:4071-4081.
- Davies DM, Johnson SR, Tattersfield AE, et al. Terapia con sirolimus en la esclerosis tuberosa o la linfangioleiomiomatosis esporádica. *N Engl J Med.* 2008;358:200-203.
- Northrup H, Krueger D, Grupo de Consenso Internacional sobre el Complejo de Esclerosis Tuberosa. Actualización de los criterios diagnósticos del complejo de esclerosis tuberosa: recomendaciones de la Conferencia Internacional de Consenso sobre el Complejo de Esclerosis Tuberosa de 2012. *Pediatr Neurol.* 2013;49: 243-254.
- Krueger DA, Northrup H, Grupo de Consenso Internacional sobre el Complejo de Esclerosis Tuberosa. Vigilancia y tratamiento del complejo de esclerosis tuberosa: recomendaciones de la Conferencia de Consenso Internacional sobre el Complejo de Esclerosis Tuberosa de 2012. *Pediatr Neurol.* 2013; 49:255-265.
- de Vries PJ. Aspectos neurodesarrollistas, psiquiátricos y cognitivos del complejo de esclerosis tuberosa. En: Kwiatkowski DJ, Whittemore VH, Thiele EA, eds. *Complejo de esclerosis tuberosa: Genes, características clínicas y terapéutica.* Weinheim, Alemania: Wiley-Blackwell; 2010a:229-267. 12. de Vries PJ. Tratamientos dirigidos para trastornos cognitivos y del neurodesarrollo en el complejo de esclerosis tuberosa. *Neuroterapia.* 2010b;7:275-282. 13. de Vries PJ, Howe CJ. Las proteínas del complejo de esclerosis tuberosa: un GRIPP sobre cognición y neurodesarrollo. *Trends Mol Med.* 2007; 13:319-326.
- Ehninger D, de Vries PJ, Silva AJ. De mTOR a la cognición: mecanismos moleculares y celulares del deterioro cognitivo en la esclerosis tuberosa. *J Intellect Disabil Res.* 2009;53:838-851.
- Sahin M. Ensayos de tratamiento dirigido para la esclerosis tuberosa y el autismo: ya no es una ilusión. *Curr Opin Neurobiol.* 2012;22:895-901. 16. de Vries PJ, Humphrey A, McCartney D, et al. Guías clínicas de consenso para la evaluación de problemas cognitivos y conductuales en la esclerosis tuberosa. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2005;14: 183-190.
- Leclezio L, Jansen A, Whittemore VH, de Vries PJ. Validación piloto de la Lista de Verificación de Trastornos Neuropsiquiátricos Asociados a la Esclerosis Tuberosa (TAND). *Pediatr Neurol.* 2015;52:16-24.
- Lund C, Tomlinson M, De Silva M, et al. PRIME: un programa para reducir la brecha de tratamiento de los trastornos mentales en cinco países de ingresos bajos y medios. *PLoS Med.* 2012;9:e1001359.
- Antinori A, Arendt G, Becker JT, et al. Nosología de investigación actualizada para los trastornos neurocognitivos asociados al VIH. *Neurología.* 2007;69: 1789-1799.

20. Prather P, de Vries PJ. Aspectos conductuales y cognitivos del complejo de esclerosis tuberosa. *J Child Neurol.* 2004;19:666-674. 21. de Vries PJ, Hunt A, Bolton PF. Psicopatologías de niños y adolescentes con complejo de esclerosis tuberosa (CET): una encuesta postal a familias del Reino Unido. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2007;16: 16-24.
22. Eden KE, de Vries PJ, Moss J, Richards C, Oliver C. Autolesión y agresión en el complejo de esclerosis tuberosa: comparación entre síndromes y marcadores de riesgo asociados. *J Neurodev Disord.* 2014;6:10.
23. Asociación Americana de Psiquiatría. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5). 5.ª ed. Washington DC: APA; 2013.
24. Organización Mundial de la Salud. Clasificación CIE-10 de los Trastornos Mentales y del Comportamiento. Criterios Diagnósticos para la Investigación. Ginebra: OMS; 1993.
25. Bolton PF, Park RJ, Higgins JN, et al. Determinantes neuroepilépticos de los trastornos del espectro autista en el complejo de esclerosis tuberosa. *Brain.* 2002;125:1247-1255.
26. Lewis JC, Thomas HV, Murphy KC, et al. Genotipo y fenotipo psicológico en la esclerosis tuberosa. *J Med Genet.* 2004;41: 203-207.
27. Raznahan A, Joinson C, O'Callaghan F, Osborne JP, Bolton PF. Psicopatología en la esclerosis tuberosa: descripción general y hallazgos en una muestra poblacional de adultos con esclerosis tuberosa. *J Intellect Disabil Res.* 2006;50:561-569.
28. Muzykewicz DA, Newberry P, Danforth N, Halpern EF, Thiele EA. Condiciones psiquiátricas comórbidas en una población clínica de 241 pacientes con complejo de esclerosis tuberosa. *Epilepsy Behav.* 2007;11: 506-513.
29. Joinson C, O'Callaghan FJ, Osborne JP, Martyn C, Harris T, Bolton PF. Dificultad de aprendizaje y epilepsia en una muestra epidemiológica de individuos con complejo de esclerosis tuberosa. *Psychol Med.* 2003;33: 335-344.
30. de Vries PJ, Prather PA. El complejo de esclerosis tuberosa. *N Engl J Med.* 2007;356:92.
31. Emerson E, Hatton C. Salud mental de niños y adolescentes con discapacidad intelectual en Gran Bretaña. *Br J Psychiatry.* 2007;191: 493-499.
32. Ridler K, Suckling J, Higgins NJ, et al. Correlatos neuroanatómicos de los déficits de memoria en el complejo de esclerosis tuberosa. *Cereb Cortex.* 2007; 17:261-271.
33. de Vries PJ, Gardiner J, Bolton PF. Déficit de atención neuropsicológico en el complejo de esclerosis tuberosa (CET). *Am J Med Genet A.* 2009;149A:387-395.
34. Tierney KM, McCartney DL, Serfontein JR, de Vries PJ. Habilidades de atención neuropsicológica y conductas relacionadas en adultos con complejo de esclerosis tuberosa. *Behav Genet.* 2011;41:437-444.
35. Whittemore VH, Lewis J. Impacto de la esclerosis tuberosa en la familia y en cuestiones de asesoramiento genético. En: Kwiatkowski DJ, Whittemore VH, Thiele EA, eds. *Complejo de esclerosis tuberosa: genes, características clínicas y terapéutica.* Weinheim, Alemania: Wiley-Blackwell; 2010: 387-396.
36. Lishman WA. *Psiquiatría orgánica: Las consecuencias psicológicas del trastorno cerebral.* 3.ª ed. Oxford: Blackwell Science; 1997.
37. Goodman R. La versión extendida del Cuestionario de Fortalezas y Dificultades como guía para la atención psiquiátrica y la consiguiente carga. *J Child Psychol Psychiatry.* 1999;40:791-799.
38. Berument SK, Rutter M, Lord C, Pickles A, Bailey A. Cuestionario de detección del autismo: validez diagnóstica. *Br J Psychiatry.* 1999;175:444-451.
39. Kushlick A, Blunden R, Cox GR. Un método de evaluación de las características conductuales para su uso en encuestas a gran escala sobre discapacidad intelectual. *Psicología Med.* 1973;3:446-478.
40. Gioia GA, Isquith PK, Retzlaff PD, Espy KA. Análisis factorial confirmatorio del Inventario de Calificación de la Conducta de la Función Ejecutiva (BRIEF) en una muestra clínica. *Child Neuropsychol.* 2002;8:249-257.