

Listas de contenidos disponibles en [ScienceDirect](#)

Neurología pediátrica

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

Artículo original

Vigilancia y manejo del complejo de esclerosis tuberosa: Recomendaciones de la Conferencia Internacional de Esclerosis Tuberosa de 2012 Conferencia de Consenso Complejo

Darcy A. Krueger MD PhD a, *, Hope Northrup MD ^b, en nombre de la Asociación Internacional de Esclerosis Tuberosa
Grupo de Consenso Complejo

aDivisión de Neurología, Departamento de Pediatría, Centro Médico del Hospital Infantil de Cincinnati, Facultad de Medicina de la Universidad de Cincinnati, Cincinnati, Ohio

bDivisión de Genética Médica, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina de la Universidad de Texas en Houston, Houston, Texas

abstracto

ANTECEDENTES: El complejo de esclerosis tuberosa es un trastorno genético que afecta a todos los sistemas orgánicos, pero las manifestaciones de la enfermedad varían significativamente entre los individuos afectados. La diversidad de presentaciones y progresión puede ser potencialmente mortal, con un impacto significativo en el costo y la calidad de vida. Las prácticas actuales de vigilancia y manejo varían considerablemente entre regiones y países, lo que refleja que las últimas recomendaciones de consenso se emitieron en 1998 y que no existe un estándar actualizado e integral que incorpore la evidencia científica más reciente y las mejores prácticas clínicas actuales. **MÉTODOS:** El Grupo de Consenso Internacional sobre el Complejo de Esclerosis Tuberosa de 2012, compuesto por 79 especialistas de 14 países, se organizó en 12 subcomités independientes, cada uno dirigido por un médico con amplia experiencia en el complejo de esclerosis tuberosa y la subespecialidad médica pertinente. Cada subcomité se centró en un área específica de la enfermedad con importantes implicaciones para el manejo clínico y se encargó de formular preguntas clínicas clave para abordarlas dentro de su área de enfoque, revisar la literatura relevante, evaluar la solidez de los datos y emitir una recomendación al respecto. **RESULTADOS:** Se resumen aquí las recomendaciones de consenso actualizadas para la vigilancia clínica y el manejo del complejo de esclerosis tuberosa. Estas recomendaciones son relevantes para toda la vida del paciente, desde la infancia hasta la edad adulta, incluyendo tanto a personas con diagnóstico reciente como a aquellas con diagnóstico ya establecido. **CONCLUSIONES:** Las Recomendaciones de Consenso Internacional sobre el Complejo de Esclerosis Tuberosa de 2012 proporcionan un enfoque estandarizado y basado en la evidencia para la atención clínica óptima de las personas con complejo de esclerosis tuberosa.

Palabras clave: esclerosis tuberosa, vigilancia, tratamiento, manejo, guía

Pediatr Neurol 2013; 49: 255-265

2013 Los autores. Publicado por Elsevier Inc.

Acceso abierto bajo [licencia CC BY-NC-ND](#).

Ver artículos relacionados en las páginas 223 y 243.

Introducción

Manifestaciones clínicas del complejo de esclerosis tuberosa (TSC) son muy diversos en la afectación de ambos sistemas orgánicos.

y gravedad. Cualquier sistema orgánico puede verse afectado; algunos son más frecuentes durante la infancia y la niñez, mientras que otros son más propensos a afectar a las personas en la edad adulta. La incidencia al nacer se estima en 1:5800. Muchas manifestaciones pueden ser potencialmente mortales, por lo que se requiere una vigilancia y un tratamiento adecuados para limitar la morbilidad y la mortalidad de esta enfermedad. Un tratamiento adecuado también es crucial para una calidad de vida óptima de las personas afectadas y requiere la coordinación de la atención entre las especialidades médicas, desde la infancia hasta la edad adulta, de forma regular, especialmente durante la transición crítica de los servicios de salud pediátricos a los de adultos.

En 1998, los Institutos Nacionales de Salud patrocinaron la primera Conferencia de Consenso sobre el Complejo de Esclerosis Tuberosa para desarrollar recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento clínico de los pacientes afectados por CET.3,4 En

Historial del

artículo: Recibido el 9 de julio de 2013; Aceptado el 1

de agosto de 2013 * Las comunicaciones deben dirigirse a: Dr. Krueger; División de Neurología; Departamento de Pediatría; Centro Médico del Hospital Infantil de Cincinnati; Facultad de Medicina de la Universidad de Cincinnati; MLC #2015; 3333 Burnet Avenue; Cincinnati, OH 45229.

Dirección de correo electrónico: darcy.krueger@cchmc.org

En ese momento, se habían identificado los dos genes conocidos responsables de los casos de CET, pero su función y moléculas...

El papel ular aún no se conocía.^{5,6} Ahora sabemos que los genes TSC1 y TSC2 codifican para hamartina (TSC1) y tuberina (TSC2), que forman un complejo regulador responsable de limitar la actividad de un importante regulador intracelular del crecimiento celular y metabolismo conocido como complejo 1 de la diana de rapamicina en mamíferos (mTORC1) a través de la inhibición del homólogo ras de la pequeña GTPasa enriquecido en el cerebro (Rheb).⁷ La relación funcional entre TSC1/TSC2 y mTORC1 ha llevado a importantes avances clínicos en el uso de inhibidores de mTORC1 para el tratamiento de varias manifestaciones clínicas de TSC, incluyendo astrocitoma subependimario de células gigantes cerebral,⁸⁻¹¹ angiomiolipomas renales,^{8,12,13} y linfangioleiomiomatosis pulmonar (LAM).^{8,13-15} Los avances significativos en imágenes, cirugía, radiología intervencionista, terapias médicas y conductuales han transformado el manejo de TSC desde 1998.

El alcance de los avances médicos en TSC y la necesidad de estandarizar y optimizar la atención clínica para las personas con TSC requirieron la actualización de los criterios de diagnóstico y las pautas de manejo clínico desde 1998. En 2011, la Conferencia Internacional de Consenso del Complejo de Esclerosis Tuberosa fue organizada y patrocinada por la Alianza de Esclerosis Tuberosa, un grupo de defensa de pacientes sin fines de lucro y miembro de Tuberous Sclerosis Complex International (TSCi). A continuación, se identificaron las áreas de enfoque de la enfermedad, los contribuyentes clínicos expertos participantes, las preguntas clínicas para abordar, el proceso de revisión de la literatura y las recomendaciones preliminares. El 14 y 15 de junio de 2012, 79 expertos de 14 países se reunieron en Washington, DC, para finalizar las recomendaciones de diagnóstico, vigilancia y manejo para pacientes con TSC. El trabajo de finalización y edición continuó hasta principios de 2013. Se proporciona por separado un informe resumido de los criterios de diagnóstico revisados para TSC.¹⁶ Aquí resumimos las recomendaciones actualizadas de vigilancia y manejo para el manejo clínico estandarizado y óptimo de los pacientes con TSC.

Métodos

Se organizaron doce subcomités, cada uno dirigido por un médico con experiencia avanzada en TSC y la subespecialidad médica relevante, para centrarse en temas específicos de la enfermedad que tienen importantes implicaciones en el manejo clínico de la TSC: (1) dermatología y odontología; (2) nefrología; (3) neumología; (4) cardiología; (5) oftalmología; (6) gastroenterología; (7) endocrinología; (8) genética; (9) epilepsia; (10)

Trastornos neuropsiquiátricos asociados a la CET; (11) estructura cerebral, tubérculos y tumores; y (12) coordinación de la atención clínica. Cada subcomité se encargó de formular preguntas clínicas clave para abordar su área de enfoque, revisar la literatura relevante, evaluar la solidez de los datos y emitir una recomendación basada en la literatura evaluada o, en caso de falta de datos, una opinión experta basada en la experiencia, estudios de caso u otro método apropiado. Si no se podía emitir una recomendación por falta de consenso o por encontrarse evidencia contradictoria de igual valor o peso, el subcomité debía emitir recomendaciones para futuras investigaciones que ayudaran a resolver la controversia.

El 12 de marzo de 2012 se realizó una búsqueda bibliográfica centralizada para todos los subcomités de los grupos de consenso. Esta búsqueda utilizó las bases de datos PUBMED y SCOPUS de todos los artículos publicados entre 1997 (año anterior a la última conferencia de consenso) y 2012 (actualidad), independientemente del idioma. Los términos de búsqueda en PUBMED fueron «esclerosis tuberosa», «humanos» y «diagnóstico o terapia». Los términos de búsqueda en SCOPUS

Consistía en "esclerosis tuberosa" y "diagnóstico o tratamiento". Se identificaron un total de 2692 artículos con este enfoque. Cada subcomité del grupo de consenso pudo determinar términos adicionales pertinentes a su sistema orgánico o área de interés de la enfermedad para refinar los artículos que se revisarían y evaluarían. Si los subcomités lo consideraban necesario para abordar preguntas clínicas clave no incluidas en la búsqueda bibliográfica central, se podrían realizar búsquedas bibliográficas adicionales (p. ej., directrices sobre cirugía de epilepsia o trasplante de órganos relevantes, pero no específicas, para la CET).

El marco basado en la evidencia, basado en el enfoque de las Guías Clínicas de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN)¹⁷, se utilizó para calificar la solidez de la evidencia y las recomendaciones resultantes. El marco de la NCCN permite recomendaciones basadas en todo tipo de evidencia.

La evidencia se basa en la categorización de las recomendaciones según el tipo y la solidez de la evidencia utilizada para respaldarlas, y es adecuada para su aplicación en diversos sistemas orgánicos y especialidades para una enfermedad rara como la esclerosis tuberosa con afectación multisistémica. Las recomendaciones de categoría 1 de las Guías Clínicas de la NCCN se basan en evidencia de alto nivel y un consenso uniforme, mientras que las recomendaciones de categoría 2 se basan en evidencia de menor nivel y un consenso uniforme o...

Consenso. Las recomendaciones de categoría 3 son aquellas para las que no se puede alcanzar un consenso, independientemente de la evidencia. En la [Tabla 1](#) se proporcionan detalles adicionales sobre este marco, incluyendo las definiciones de evidencia de alto y bajo nivel.

A los efectos de este documento resumen, las recomendaciones de vigilancia y manejo del Grupo de Consenso Internacional del Complejo de Esclerosis Tuberosa de 2012 se organizan en dos secciones: (1) recomendaciones aplicables al momento del diagnóstico inicial y (2) recomendaciones aplicables a la atención médica posterior. Existe cierta superposición con este enfoque, ya que algunas características detectadas en el diagnóstico inicial pueden requerir intervención inmediata, evaluación diagnóstica adicional o derivación a un especialista. Por necesidad, el análisis en este resumen se limita a los puntos más relevantes y destacados. Cada subcomité del Grupo de Consenso Internacional del Complejo de Esclerosis Tuberosa publicará por separado un análisis más detallado de las recomendaciones específicas para las diferentes áreas de interés de la enfermedad de la CET, la evidencia que las respalda y otras consideraciones especiales.

Recomendaciones de vigilancia y manejo para personas con diagnóstico reciente o sospecha reciente de TSC

La CET suele sospecharse inicialmente cuando se identifican uno o más criterios de diagnóstico clínico ([Tabla 2](#)). El objetivo de los estudios diagnósticos iniciales es confirmar el diagnóstico en personas con posible CET y determinar la extensión de la enfermedad y la afectación orgánica en personas con CET confirmada. Los estudios basales también son importantes para orientar las decisiones de tratamiento en caso de que surjan manifestaciones adicionales de la enfermedad en años posteriores.

Genética

Todas las personas deben contar con antecedentes familiares de tres generaciones para determinar si otros miembros de la familia corren riesgo de diagnóstico. Se recomienda realizar pruebas genéticas para asesoramiento genético o cuando se sospecha o se duda el diagnóstico de CET, pero no se puede confirmar clínicamente (Categoría 1).

Cerebro

Todas las personas con sospecha de CET, independientemente de su edad, deben someterse a una resonancia magnética cerebral con y sin gadolinio para evaluar la presencia de tubérculos corticales/subcorticales, nódulos subependimarios (SEN), otros tipos de defectos de migración neuronal y astrocitomas subependimarios de células gigantes (SEGA). Si la resonancia magnética no es...

TABLA 1.
Categorías y descripciones de recomendaciones

Categoría	Descripción	Pruebas de apoyo
1	Con base en evidencia de alto nivel, existe un consenso uniforme de que la intervención es apropiada.	Al menos una clase convincente que estudio O al menos dos estudios de clase II convincentes y consistentes O al menos tres estudios de clase III convincentes y consistentes
2A	Con base en evidencia de nivel inferior, existe un consenso uniforme de que la intervención es apropiada.	Al menos un estudio convincente de clase II O al menos dos estudios de clase III convincentes y consistentes
2B	Con base en evidencia de nivel inferior, existe consenso en que la intervención es apropiada.	Al menos un estudio convincente de clase III O al menos dos estudios de clase IV convincentes y consistentes
3	Con base en cualquier nivel de evidencia, no se puede llegar a un consenso sobre la intervención apropiada.	Estudios de clase I-IV que son contradictorios o inadecuados para formar un consenso
Definiciones de clase para evidencia de apoyo Clase I:		
evidencia proporcionada por un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado y controlado con evaluación de resultados enmascarada, en una población representativa.		
Clase II: evidencia proporcionada por un estudio de cohorte prospectivo de grupos emparejados en una población representativa con evaluación de resultados enmascarada.		
Clase III: evidencia proporcionada por todos los demás ensayos controlados (incluidos controles de historia natural bien definidos o pacientes que actúan como sus propios controles) en una población representativa, donde la evaluación de resultados es independiente del tratamiento del paciente.		
Clase IV: evidencia proporcionada por estudios no controlados, series de casos, informes de casos u opinión de expertos.		

Si no se puede realizar o no está disponible, se puede utilizar una tomografía computarizada (TC) o una ecografía de cabeza (US) (en neonatos o bebés cuando las fontanelas están abiertas), aunque los resultados se consideran subóptimos y no siempre podrán detectar anomalías reveladas por [resonancia magnética.18,19](#) (Categoría 1)

Durante la infancia, es probable que se presenten convulsiones focales y espasmos infantiles (EI),20,21 y se debe educar a los padres para que los reconozcan incluso si no se han presentado al momento del primer diagnóstico. A todos los pacientes pediátricos se les debe realizar un electroencefalograma (EEG) basal, incluso en ausencia de convulsiones clínicas reconocidas o reportadas. (Categoría 2A)

Si el EEG basal es anormal, especialmente cuando también están presentes características de trastornos neuropsiquiátricos asociados a TSC (TAND), esto debe ser seguido con un EEG de 24 horas.

Video-EEG para evaluar actividad convulsiva electrográfica o clínica sutil. (Categoría 3)

TAND es una nueva terminología propuesta para describir las manifestaciones funcionales y clínicas interrelacionadas de la disfunción cerebral, común en la CET, incluyendo conductas agresivas, trastornos del espectro autista, discapacidades intelectuales, trastornos psiquiátricos y déficits neuropsicológicos, así como dificultades escolares y laborales. ²² Todos los pacientes deben recibir una evaluación integral al momento del diagnóstico para determinar una línea base para futuras evaluaciones e identificar áreas que requieren intervención inmediata o temprana. Es probable que la evaluación integral requiera la participación multidisciplinaria, y los equipos clínicos deben mantener un umbral bajo para iniciar intervenciones tempranas y otras estrategias de manejo. (Categoría 1)

TABLA 2.
Recomendaciones de vigilancia y tratamiento para el complejo de esclerosis tuberosa (CET) recién diagnosticado o sospechado

Sistema de órganos o Área de especialidad	Recomendación
Genética	Obtener antecedentes familiares de tres generaciones para evaluar si hay miembros adicionales de la familia en riesgo de TSC Ofrecer pruebas genéticas para asesoramiento familiar o cuando el diagnóstico de TSC esté en duda pero no se pueda confirmar clínicamente
Cerebro	Realizar imágenes por resonancia magnética (IRM) del cerebro para evaluar la presencia de tubérculos, nódulos subependimarios (SEN), defectos migratorios y astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA) Evaluar el trastorno neuropsiquiátrico asociado a la TSC (TAND) Durante la infancia, se debe educar a los padres para que reconozcan los espasmos infantiles, incluso si no se han presentado al momento del primer diagnóstico. Se debe obtener un electroencefalograma (EEG) de rutina al inicio. Si es anormal, especialmente si también se presentan características de TAND, se debe realizar un seguimiento con un video-EEG de 24 horas para evaluar la actividad convulsiva subclínica. Se debe obtener una resonancia magnética abdominal para evaluar la presencia de angiomiolipoma
Riñón	y quistes renales. Se debe detectar hipertensión mediante la toma precisa de la presión arterial. Se debe evaluar la función renal mediante la determinación de la tasa de filtración glomerular (TFG).
Pulmón	Realizar pruebas de función pulmonar basales (pruebas de función pulmonar y prueba de marcha de 6 minutos) y tomografía computarizada de tórax de alta resolución (TCAR), incluso si son asintomáticos, en pacientes con riesgo de desarrollar linfangioleiomiomatosis (LAM), típicamente mujeres de 18 años o más. Los hombres adultos, si presentan síntomas, también deben someterse a pruebas. Brindar asesoramiento sobre los riesgos de fumar y el uso de estrógenos en mujeres adolescentes y adultas. Realizar una inspección/examen dermatológico clínico
Piel	detallado. Realizar una inspección/examen dental clínico detallado. Considerar
Dientes	la ecocardiografía fetal para detectar individuos con alto riesgo de
Corazón	insuficiencia cardíaca después del parto cuando se identifican rabdomiomas mediante ecografía prenatal. Obtener un ecocardiograma en pacientes pediátricos, especialmente si son menores de 3 años de edad. Obtener un electrocardiograma (ECG) en todas las edades para evaluar defectos de conducción subyacentes.
Ojo	Realizar una evaluación oftalmológica completa, que incluya fondo de ojo dilatado, para evaluar lesiones retinianas y déficits del campo visual.

258	DA Krueger, H. Northrup / Neurología pediátrica 49 (2013) 255e265
Se debe considerar la posibilidad de que los padres en edad escolar implementen un plan educativo individual (IEP) basado en el perfil individual de TAND. (Categoría 2A)	Ojo Se recomienda una evaluación oftalmológica basal, que incluya una evaluación del fondo de ojo, a todas las personas con diagnóstico de CET para evaluar la presencia de hamartomas y lesiones hipopigmentadas en la retina. (Categoría 1)
Riñón Al momento del diagnóstico, se deben obtener imágenes abdominales, independientemente de la edad. En cuanto al cerebro, la resonancia magnética (RM) es la modalidad preferida para la evaluación de angiomiolipomas, ya que muchos pueden ser pobres en grasa y, por lo tanto, pasar desapercibidos al realizar una TC o ecografía abdominal.²³ La RM abdominal puede combinarse en la misma sesión con la RM cerebral, lo que limita la necesidad de múltiples sesiones de anestesia si se requiere anestesia para una RM exitosa. La RM abdominal también puede revelar aneurismas aórticos o hamartomas extrarrenales del hígado, páncreas y otros órganos abdominales que también pueden presentarse en personas con CET. Además de las imágenes, es importante una medición precisa de la presión arterial debido al mayor riesgo de hipertensión secundaria. Para evaluar la función renal al momento del diagnóstico, se realizan análisis de sangre para determinar la tasa de filtración glomerular (TFG) mediante ecuaciones de creatinina en adultos^{24,25} o niños²⁶ . Como alternativa, se puede utilizar la medición de la concentración sérica de cistatina C para evaluar la TFG.²⁷ (Categoría 1).	Otro Aunque los aneurismas vasculares, los pólipos gastrointestinales, los quistes óseos y diversas endocrinopatías pueden estar asociados con la CET, no existe evidencia suficiente que respalde la evaluación rutinaria al momento del diagnóstico, a menos que existan síntomas clínicos u otros antecedentes preocupantes que justifiquen una investigación específica. (Categoría 3)
	Recomendaciones de vigilancia y manejo continuo para personas previamente diagnosticadas con CET Una vez que se establece el diagnóstico de TSC y se completan las evaluaciones diagnósticas iniciales, es necesaria una vigilancia continua para monitorear la progresión de los problemas o lesiones conocidos y la aparición de otros nuevos (Tabla 3).²⁰ Algunas manifestaciones comienzan en la infancia y es menos probable que estén presentes o causen nuevos problemas en la edad adulta, como los rabdomiomas cardíacos o los astrocitomas subependimarios de células gigantes. Por el contrario, los problemas con LAM suelen limitarse a los adultos, y las manifestaciones renales requieren una monitorización e intervención significativamente mayores en la edad adulta en comparación con la infancia debido a la naturaleza acumulativa de los angiomiolipomas y otras lesiones renales. Finalmente, otros aspectos de la TSC pueden estar presentes a lo largo de toda la vida del individuo, como la epilepsia y la TAND, pero las manifestaciones específicas y el impacto en la salud general y la calidad de vida pueden variar. Por lo tanto, se necesita una vigilancia periódica continua después del diagnóstico inicial para una atención óptima y la prevención de complicaciones secundarias asociadas con la TSC.
Pulmón Para evaluar la presencia de LAM, las mujeres de 18 años o más deben realizarse una prueba de función pulmonar basal, una prueba de caminata de 6 minutos y una tomografía computarizada de tórax de alta resolución (TCAR). Siempre que sea posible, se deben utilizar protocolos de baja radiación. La determinación del factor de crecimiento endotelial vascular tipo D (VEGF-D) en suero puede ser útil para establecer una línea base para el desarrollo o la progresión del LAM en el futuro.^{28,29} También se debe brindar asesoramiento sobre los riesgos del tabaquismo y el uso de estrógenos (como algunos anticonceptivos orales), que pueden agravar el impacto del LAM, en adolescentes y adultos. (Categoría 2A)	El tratamiento de complicaciones específicas de la esclerosis tuberosa a menudo requerirá el aporte de un equipo multidisciplinario.
Piel y dientes Todos los pacientes deben someterse a un examen clínico dermatológico y dental detallado al momento del diagnóstico para evaluar la presencia de angiofibromas faciales, placas ceáticas fibrosas, máculas hipomelanóticas o lesiones en confeti, fibromas ungueales, placa de piel de tiburón, defectos del esmalte dental y fibromas intraorales. (Categoría 2A)	Genética Se deben ofrecer pruebas y asesoramiento genético a las personas con CET cuando alcancen la edad reproductiva, y a los familiares de primer grado de las personas afectadas se les debe ofrecer una evaluación clínica y, si se ha identificado una mutación en el caso índice, pruebas genéticas. (Categoría 1)
Corazón En pacientes pediátricos, especialmente menores de tres años, se debe realizar un ecocardiograma y un electrocardiograma (ECG) para evaluar la presencia de rabdomiomas y arritmias, respectivamente. En pacientes con rabdomiomas identificados mediante ecografía prenatal, el ecocardiograma fetal puede ser útil para detectar a pacientes con alto riesgo de insuficiencia cardíaca posparto. (Categoría 1) En ausencia de síntomas cardíacos o antecedentes médicos preocupantes, no es necesario realizar un ecocardiograma en adultos, pero dado que aún pueden presentarse defectos de conducción que puedan influir en la elección y la dosis de la medicación, se recomienda un ECG basal. (Categoría 2A)	Cerebro La SEGA sintomática o la SEGA asociada con un agrandamiento ventricular creciente, o con cambios inexplicables en el estado neurológico o síntomas TAND, requieren intervención o un monitoreo clínico más frecuente y nuevas imágenes. Para individuos con síntomas agudos, la resección quirúrgica es la intervención recomendada, y también puede ser necesaria la derivación de líquido cefalorraquídeo. Para el SEGA en crecimiento, pero por lo demás asintomático, la resección quirúrgica o el tratamiento médico con inhibidores de mTOR pueden ser eficaces.^{31,32} La toma de decisiones compartida con los pacientes o sus padres para seleccionar la mejor opción de tratamiento debe tener en cuenta las siguientes consideraciones: riesgo de complicaciones o efectos adversos, coste del tratamiento, duración prevista del tratamiento.

TABLA 3.
Recomendaciones de vigilancia y tratamiento para pacientes ya diagnosticados con complejo de esclerosis tuberosa (CET) definido o posible

Sistema de órganos o Área de especialidad	Recomendación
Genética	Ofrecer pruebas genéticas y asesoramiento familiar, si no se han realizado previamente, en personas en edad reproductiva o que estén considerando tener hijos. Obtener imágenes por resonancia magnética (IRM) del cerebro cada 1 a 3 años en pacientes asintomáticos con CET menores de 25 años para monitorear la nueva aparición de astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA). Los pacientes con SEGA grande o en crecimiento, o con SEGA que causa agrandamiento ventricular pero aún son asintomáticos, deben someterse a resonancias magnéticas con mayor frecuencia y los pacientes y sus familias deben ser educados sobre la posibilidad de nuevos síntomas. Los pacientes con SEGA asintomático en la infancia deben continuar con imágenes periódicas en la edad adulta para asegurar que no haya crecimiento.
Cerebro	Se debe realizar una resección quirúrgica en casos de SEGA con síntomas agudos. También puede ser necesaria una derivación de líquido cefalorraquídeo (shunt). En casos de SEGA en crecimiento, pero por lo demás asintomáticos, se puede optar por la resección quirúrgica o el tratamiento médico con inhibidores del complejo de la diana de rapamicina en mamíferos (mTOR). Al determinar la mejor opción de tratamiento, se deben considerar en el proceso de toma de decisiones los riesgos de complicaciones, los efectos adversos, el coste, la duración del tratamiento y el posible impacto en las comorbilidades asociadas a la CET. Realice una evaluación de las características de los trastornos neuropsiquiátricos asociados a TSC (TAND) al menos una vez al año en cada visita clínica. Realice una evaluación formal integral para TAND en puntos clave del desarrollo: infancia (0-3 años), preescolar (3-6 años), pre-secundaria (6-9 años), adolescencia (12-16 años), adultez temprana (18-25 años) y según sea necesario posteriormente. Las estrategias de manejo deben basarse en el perfil TAND de cada paciente y deben basarse en pautas de buenas prácticas basadas en la evidencia/parámetros de práctica para trastornos individuales (p. ej., trastorno del espectro autista, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastorno de ansiedad). Siempre considere la necesidad de un programa educativo individual (IEP). Un cambio repentino en el comportamiento debe motivar una evaluación médica/clínica para buscar posibles causas médicas (p. ej., SEGA, convulsiones, enfermedad renal). Obtenga un electroencefalograma (EEG) de rutina en personas con actividad convulsiva conocida o sospechada. La frecuencia del EEG de rutina debe determinarse por la necesidad clínica en lugar de un intervalo definido específico. El video EEG prolongado, de 24 horas o más, es apropiado cuando la ocurrencia de convulsiones no está clara o cuando hay sueño inexplicable, cambios de comportamiento u otra alteración en la función cognitiva o neurológica. La vigabatrina es el tratamiento de primera línea recomendado para los espasmos infantiles. La hormona adrenocorticotropina (ACTH) se puede utilizar si el tratamiento con vigabatrina no es exitoso. El tratamiento anticonvulsivo de otros tipos de convulsiones en la esclerosis tuberosa generalmente debe seguir al de otras epilepsias. La cirugía de epilepsia debe considerarse para pacientes con esclerosis tuberosa refractaria al tratamiento médico, pero se debe dar consideración especial a los niños a edades más tempranas que experimentan regresión neurológica y es mejor si se realiza en centros de epilepsia con experiencia y pericia en esclerosis tuberosa.
Riñón	Obtenga una resonancia magnética del abdomen para evaluar la progresión del angiomiolipoma y la enfermedad quística renal cada 1 a 3 años durante la vida del paciente. Evaluar la función renal (incluida la determinación de la tasa de filtración glomerular [TFG]) y la presión arterial al menos una vez al año. La embolización seguida de corticosteroides es el tratamiento de primera línea para el angiomiolipoma que presenta hemorragia aguda. Se debe evitar la nefrectomía. Para el angiomiolipoma asintomático en crecimiento con un diámetro mayor de 3 cm, se recomienda el tratamiento de primera línea con un inhibidor de mTOR. La embolización selectiva o la resección con conservación renal son tratamientos de segunda línea aceptables para el angiomiolipoma asintomático.
Pulmón	Realizar una evaluación clínica para detectar síntomas de linfangioleiomiomatosis (LAM), incluyendo disnea de esfuerzo y dificultad para respirar, en cada visita clínica. Se debe revisar la información sobre el riesgo de fumar y el uso de estrógenos en cada visita clínica para las personas con riesgo de LAM. Se debe realizar una tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) cada 5 a 10 años en personas asintomáticas con riesgo de LAM si no se observan quistes pulmonares en la TCAR basal. Las personas con quistes pulmonares detectados en la TCAR deben someterse a pruebas de función pulmonar anuales (pruebas de función pulmonar y caminata de 6 minutos) y reducir el intervalo entre TCAR a cada 2-3 años. Los inhibidores de mTOR pueden utilizarse para tratar a pacientes con LAM con enfermedad pulmonar de moderada a grave o progresión rápida. Los pacientes con CET y LAM son candidatos a trasplante de pulmón, pero las comorbilidades de la CET pueden afectar la idoneidad del trasplante.
Piel	Realizar una inspección/examen dermatológico clínico detallado anualmente. Las lesiones cutáneas asociadas con TSC que cambian rápidamente, desfigurantes o sintomáticas deben tratarse de manera adecuada para la lesión y el contexto clínico, utilizando enfoques como escisión quirúrgica, láser(es) o posiblemente inhibidor tópico de mTOR.
Dientes	Realizar una inspección/examen clínico dental detallado al menos cada 6 meses y radiografías panorámicas a los 7 años de edad, si no se han realizado anteriormente. Las lesiones dentales sintomáticas o deformantes, los fibromas orales y las lesiones óseas de la mandíbula deben tratarse con escisión quirúrgica o curetaje cuando estén presentes.
Corazón	Realizar un ecocardiograma cada 1 a 3 años en pacientes pediátricos asintomáticos hasta que se documente la regresión de los rabdomiomas cardíacos. En pacientes sintomáticos, podría requerirse una evaluación diagnóstica más frecuente o avanzada. Realice un electrocardiograma (ECG) cada 3 a 5 años en pacientes asintomáticos de todas las edades para detectar defectos de conducción. En pacientes sintomáticos, podría requerirse una evaluación diagnóstica más frecuente o avanzada, como la monitorización ambulatoria y de eventos.
Ojo	Realizar una evaluación oftalmológica anual en pacientes con lesiones oftalmológicas o síntomas visuales previamente identificados en la evaluación inicial. Una evaluación más frecuente, incluso en pacientes tratados con vigabatrina, tiene un beneficio limitado y no se recomienda a menos que surjan nuevas preocupaciones clínicas.

Tratamiento y posible impacto en las comorbilidades de la CET. Los pacientes con SEGA unilateral, único y macroscópicamente resecable, sin factores de riesgo individuales ni otras comorbilidades, podrían beneficiarse preferentemente de la cirugía, mientras que los pacientes con enfermedad multisistémica o lesiones de SEGA múltiples o infiltrantes, que no sean susceptibles de una resección macroscópica total, podrían preferir el tratamiento con inhibidores de mTOR. (Categoría 1)

El pronóstico óptimo se asocia con la detección y el tratamiento tempranos,33 por lo que se debe realizar vigilancia mediante resonancia magnética cada 1 a 3 años en todas las personas con CET hasta los 25 años. La frecuencia de las exploraciones, dentro del rango recomendado de cada 1 a 3 años, debe determinarse clínicamente, y las exploraciones se realizan con mayor frecuencia en aquellos pacientes asintomáticos con SEGA que son más jóvenes, cuyos SEGA son más grandes o están en crecimiento, o que presentan problemas de desarrollo o

Discapacidad cognitiva que les impide reportar síntomas sutiles de forma fiable. (Categoría 2A)

Las personas sin SEGA a los 25 años no necesitan imágenes de vigilancia continua, pero quienes presentan SEGA asintomático presente en la infancia deben continuar con el seguimiento mediante resonancia magnética de por vida debido a la posibilidad de crecimiento. No hay suficiente evidencia para determinar la frecuencia recomendada de seguimiento mediante resonancia magnética en este último grupo, pero factores clínicos importantes que favorecen intervalos más cortos incluyen la proximidad del SEGA al foramen de Monro, su gran tamaño o su descubrimiento reciente. Sin embargo, una vez que se establezca claramente la estabilidad, es posible aumentar el intervalo de seguimiento con el tiempo. (Categoría 3)

Una evidencia sólida demuestra una eficacia superior para el tratamiento de los espasmos infantiles con vigabatrina en pacientes

con [TSC34e37](#); por lo tanto, la vigabatrina debe ser el tratamiento de primera línea. Sin embargo, el médico prescriptor debe conocer los posibles efectos secundarios, en particular la posible toxicidad retiniana, y cómo monitorizarlos. La hormona adrenocorticotropina (ACTH) puede utilizarse como terapia de segunda línea si el tratamiento con vigabatrina fracasa. (Categoría 1)

Se recomienda el EEG de rutina en personas con actividad convulsiva conocida o sospechada, pero la frecuencia debe determinarse según la necesidad clínica en lugar de un intervalo definido. Si los cambios en el sueño, el comportamiento o la función cognitiva o neurológica no se explican con el EEG de rutina, se debe considerar un video-EEG de 24 horas para evaluar la actividad convulsiva no reconocida o subclínica. (Categoría 2A)

El tratamiento temprano de la epilepsia puede ser beneficioso en lactantes y niños durante los primeros 24 meses de vida si se presentan descargas ictales, con o sin manifestaciones clínicas.³⁸ Salvo en el caso de los espasmos infantiles en la CET, existe poca evidencia que oriente el tratamiento anticonvulsivo específico. En general, este debería seguir el mismo criterio que en otras epilepsias, pero cabe destacar que la prevalencia de la epilepsia refractaria al tratamiento es alta en la CET, incluso con ensayos clínicos adecuados de los anticonvulsivos disponibles actualmente. ^{30,39} La cirugía de epilepsia y la estimulación del nervio vago pueden considerarse para pacientes con CET refractaria al tratamiento, pero la evaluación debe realizarse en centros de epilepsia con experiencia y conocimientos en CET, y se debe prestar especial atención a los niños más pequeños que experimentan regresión neurológica. (Categoría 2A)

Dado que las características físicas de la TSC, como SEGA, epilepsia o insuficiencia renal, pueden presentarse con comportamientos similares a los de la TAND, los cambios repentinos y rápidos en la TAND deben motivar una evaluación física general urgente en dichos individuos. (Categoría 1)

Tras una evaluación inicial detallada tras el diagnóstico, es fundamental continuar monitoreando las características de TAND y su impacto en la vida diaria mediante preguntas básicas y procedimientos de detección en cada visita clínica de seguimiento, con una frecuencia mínima anual. Cualquier área preocupante identificada en la evaluación rutinaria de TAND debe ser seguida por evaluaciones más detalladas realizadas por los especialistas correspondientes en desarrollo, neuropsicología, salud mental, comportamiento y educación, bajo la coordinación del equipo de expertos del TSC. (Categoría 1)

Además del cribado en cada visita clínica, un equipo de expertos debe realizar evaluaciones formales e integrales para detectar TAND en momentos clave programados: durante los primeros 3 años de vida (evaluación de 0 a 3 años), preescolar (evaluación de 3 a 6 años), antes del ingreso a la secundaria (evaluación de 6 a 9 años), durante la adolescencia (evaluación de 12 a 16 años) y en la adultez temprana (evaluación de 18 a 25 años). En etapas posteriores de la adultez, las evaluaciones deben realizarse a medida que surjan dificultades clínicas o con base en el cribado de TAND. Si el cribado anual revela áreas de preocupación, podrían requerirse evaluaciones especializadas o tratamientos/intervenciones más frecuentes. (Categoría 2A)

Se están realizando varios estudios para investigar el uso de inhibidores de mTOR como tratamiento para aspectos del TAND. Hasta la fecha, no hay evidencia suficiente que respalde su uso como tratamiento para ningún aspecto del TAND. Hasta la fecha, no existen otras intervenciones neuropsiquiátricas específicas para la TSC. Sin embargo, existe evidencia sólida de estrategias de tratamiento para trastornos individuales asociados con el TAND, como el trastorno del espectro autista y el déficit de atención.

Trastorno de hiperactividad y ansiedad. Por lo tanto, los equipos clínicos deben utilizar principios basados en la evidencia para guiar las decisiones terapéuticas y lograr el mejor tratamiento para el TAND en personas con CET, de forma individualizada para cada paciente. (Categoría 3)

Riñón

En el caso de angiomiolipomas asintomáticos en crecimiento que miden más de 3 cm de diámetro, actualmente se recomienda el tratamiento con un inhibidor de mTOR como la terapia de primera línea más eficaz a corto plazo.^{8,13,14,40} La tolerabilidad demostrada hasta la fecha es mucho preferible al daño renal causado por la progresión del angiomiolipoma, así como a las terapias quirúrgicas y embolíticas/ablativas, aunque todavía se necesitan estudios para confirmar los beneficios y la seguridad a largo plazo.

(Categoría 1)

Se requiere una evaluación clínica anual de la función renal y la hipertensión. El control de la presión arterial también es crucial, por lo que la medición precisa de la presión arterial en los pacientes es crucial, utilizando criterios específicos para la edad en niños.⁴¹ Los pacientes con hipertensión deben recibir tratamiento de primera línea con un inhibidor del sistema renina-aldosterona-angiotensina, pero deben evitar un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina en aquellos tratados con un inhibidor de mTOR. (Categoría 1)

También se deben realizar estudios de imagen para diagnosticar la enfermedad poliquística, el carcinoma de células renales u otros tumores,^{42,43} y los cambios en el angiomiolipoma. La resonancia magnética (RM), que a menudo se puede obtener simultáneamente con las imágenes de vigilancia cerebral, es la modalidad de imagen preferida; sin embargo, si no se dispone de RM, la TC o la ecografía también pueden proporcionar información útil.⁴⁴ La embolización selectiva seguida de corticosteroides,⁴⁵ la resección con conservación renal o la terapia ablativa para lesiones exofíticas son tratamientos de segunda línea aceptables para los angiomiolipomas asintomáticos. En caso de hemorragia aguda, la embolización seguida de corticosteroides es más apropiada.⁴⁶ Se debe evitar la nefrectomía debido a la alta incidencia de complicaciones y al mayor riesgo de insuficiencia renal futura, insuficiencia renal terminal y el mal pronóstico que resulta de la enfermedad renal crónica.^{12,47} Los angiomiolipomas pobres en grasa no son infrecuentes en pacientes con CET, pero si existen dudas y las lesiones crecen a una velocidad superior a 0,5 cm por año,⁴⁸ se puede considerar una biopsia con aguja mediante técnica de vaina o una biopsia abierta. (Categoría 1)

Pulmón

En personas con riesgo de LAM, generalmente mujeres de 18 años o más, se debe investigar en cada exploración clínica la presencia de síntomas de disnea de esfuerzo y dificultad respiratoria. En pacientes sin síntomas clínicos ni evidencia de quistes pulmonares en la TCAR basal, se deben repetir las TCAR cada 5 a 10 años, utilizando protocolos de imagen de baja radiación cuando estén disponibles. Una vez detectados los quistes, se debe determinar el ritmo de progresión de la LAM-ETS mediante TCAR cada 2 a 3 años, acompañada de pruebas de función pulmonar anuales y una prueba de marcha de 6 minutos.

Si se presentan numerosos quistes u otra evidencia de TSC-LAM avanzado, podrían ser necesarias pruebas de función pulmonar y TCAR con una frecuencia de hasta 3 a 6 meses para facilitar la toma de decisiones sobre el tratamiento. (Categoría 1)

En pacientes seleccionados con LAM con enfermedad pulmonar de moderada a grave o progresión rápida, se puede utilizar el tratamiento con un inhibidor de mTOR para estabilizar o mejorar la función pulmonar.

función, calidad de vida y desempeño funcional.^{8,13e15} (Categoría 1)

Los pacientes con TSC-LAM son candidatos para un trasplante de pulmón, pero es importante tener en cuenta que los medicamentos antirrechazo pueden reducir el umbral convulsivo y los medicamentos anticonvulsivos pueden interferir con los medicamentos antirrechazo.

Las comorbilidades de la TSC también podrían afectar la idoneidad del trasplante. (Categoría 2A)

Piel y dientes

Se debe realizar una evaluación cutánea anual, centrándose en lesiones de rápida evolución o sintomáticas (problemáticas o con impacto funcional), y utilizando la evaluación patológica cuando sea necesario para el diagnóstico. La intervención temprana está indicada para lesiones cutáneas de CET sangrantes, sintomáticas o potencialmente desfigurantes. No existe evidencia suficiente para orientar la elección del tratamiento; informes de casos y series de casos documentan el uso exitoso de la escisión quirúrgica, láseres e inhibidores tópicos de mTOR.⁴⁹⁻⁵³ (Categoría 3)

En el caso de lesiones dentales y fibromas orales asociados a la CET, se debe realizar una evaluación oral periódica cada 3-6 meses, de acuerdo con las recomendaciones de vigilancia para toda la población general. Las medidas preventivas periódicas, así como la educación en higiene oral, son importantes en el manejo del paciente. Las lesiones óseas mandibulares (asimetría, inflamación asintomática o erupción dental anormal), cuando estén presentes, deben evaluarse con una radiografía panorámica y tratarse con escisión quirúrgica o curetaje si son sintomáticas o deformantes.⁵⁴ Los defectos del esmalte (fosas dentales) pueden tratarse con tratamientos restauradores si el paciente presenta un alto riesgo de caries, aunque rara vez causan síntomas o una mayor incidencia de caries.^{55,56} Los fibromas orales deben extirparse quirúrgicamente si presentan síntomas o interfieren con la higiene oral. Una vez extirpados, los fibromas orales pueden reaparecer; por lo tanto, se recomienda una evaluación oral periódica.⁵⁷ (Categoría 3)

Corazón

Hasta que se documente la regresión de los rabdomiomas cardíacos, se debe realizar un ecocardiograma de seguimiento cada 1 a 3 años en pacientes asintomáticos. Además, se recomienda un ECG de 12 derivaciones al menos cada 3 a 5 años para monitorizar defectos de conducción. En pacientes con síntomas clínicos, factores de riesgo adicionales o anomalías significativas en el ecocardiograma o ECG de rutina, puede ser necesaria una evaluación de intervalos más frecuente, que puede incluir la monitorización ambulatoria de eventos. (Categoría 1)

Ojo

En personas sin lesiones oftalmológicas identificadas ni síntomas visuales al inicio, la reevaluación solo es necesaria si surgen nuevas inquietudes clínicas. De lo contrario, se recomienda una evaluación anual. Para los pacientes que toman vigabatrina, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos recomienda una evaluación oftalmológica cada 3 meses, aunque se cuestiona la utilidad de una evaluación tan frecuente, especialmente en jóvenes y en aquellos con discapacidades del desarrollo que limitan el alcance de la evaluación oftalmológica que se puede realizar.^{30,58} Por lo tanto, incluso en estas poblaciones, la evaluación anual...

Se considera más apropiada la evaluación oftalmológica. (Categoría 2B)

Otro

Existe evidencia limitada y de bajo nivel que orienta las recomendaciones para lesiones gastrointestinales, endocrinas y otras lesiones hamartomatosas asociadas con CET. Se recomienda realizar estudios de imagen de seguimiento para asegurar la estabilidad de estas lesiones, si están presentes. La biopsia de lesiones sospechosas solo se recomienda cuando estas sean inusualmente grandes, en crecimiento, funcionales, sintomáticas, múltiples o presenten otras características sospechosas. (Categoría 3)

Coordinación de la atención y otras consideraciones clínicas en pacientes con CET

La esclerosis tuberosa es un trastorno genético heterogéneo con expresión variable y, por lo tanto, sus presentaciones clínicas son proteicas. La patología principal de interés también varía según la edad de la persona afectada. La afectación de múltiples sistemas orgánicos, en diferentes etapas de la vida, dificulta considerablemente la búsqueda e identificación de expertos para gestionar de forma integral la atención médica de las personas con CET. El objetivo de la Conferencia Internacional de Consenso sobre CET de 2012 fue proporcionar recomendaciones que ayuden a estandarizar el enfoque para el manejo de la CET, independientemente de la edad o la gravedad de la enfermedad.

Actualmente, en Estados Unidos y en muchos otros países, se han establecido clínicas especializadas en esclerosis tuberosa (TSC). Idealmente, todos los pacientes con TSC tendrían acceso a estas clínicas para garantizar la idoneidad de la atención y el tratamiento, pero esto podría no ser posible. En circunstancias en las que las personas con TSC no tengan acceso a estas clínicas, las recomendaciones de la Conferencia de Consenso sobre TSC serán de gran utilidad. Otra fuente de información invaluable serían importantes grupos de apoyo como la Alianza para la Esclerosis Tuberosa en Estados Unidos y muchos grupos similares en países de todo el mundo que también son miembros de Tuberous Sclerosis International.

Los recursos deben utilizarse eficientemente, especialmente cuando existen limitaciones financieras o tecnológicas. Las clínicas de transición o las clínicas/centros que atienden tanto a niños como a adultos con CET son importantes, sobre todo para los pacientes más graves y aquellos con afectación multiorgánica. Esto puede evitar la duplicación de pruebas y servicios, y garantizar una vigilancia y un manejo de síntomas adecuados para prevenir complicaciones médicas más costosas. Las clínicas de CET pueden ser institucionales o comunitarias, y cuentan con una red de profesionales clínicos expertos en los diferentes aspectos de la CET. Estas clínicas deben ser capaces de abordar los desafíos psicosociales que enfrentan la persona, su familia o sus cuidadores, así como sus necesidades médicas.

Estas recomendaciones de diagnóstico y vigilancia se desarrollaron a partir de una comprensión cada vez mayor de la TSC y están respaldadas por investigaciones científicas publicadas.

La mejora continua en el conocimiento clínico probablemente provendrá de ensayos clínicos planificados y en curso que investiguen una serie de tratamientos potenciales para la CET, y también de bases de datos longitudinales (por ejemplo, la base de datos de historia natural de la CET de EE. UU., el registro europeo de CET TOSCA), que servirán para capturar información sobre las muchas manifestaciones y

Tratamientos de la CET a lo largo del ciclo vital. A medida que mejore el conocimiento clínico de la enfermedad, las recomendaciones actuales deberán actualizarse periódicamente.

La Conferencia Internacional de Consenso Clínico sobre Esclerosis Tuberosa de 2012 fue patrocinada y organizada por la Alianza para la Esclerosis Tuberosa. La conferencia contó con el apoyo de generosos patrocinadores que donaron fondos a la Alianza sin participar en la planificación ni estar 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.

Referencias

- Jozwiak S, Schwartz RA, Janniger CK, Bielicka-Cymerman J. Utilidad de los criterios diagnósticos del complejo de esclerosis tuberosa en pacientes pediátricos. *J Child Neurol.* 2000;15:652-659.
- O'Callaghan F, Shiell A, Osborne J, Martyn C. Prevalencia de esclerosis tuberosa estimada mediante análisis de captura-recaptura. *Lancet.* 1998;352: 318-319.
- Roach E, DiMario F, Kandt R, Northrup H. Conferencia de consenso sobre esclerosis tuberosa: recomendaciones para la evaluación diagnóstica. Asociación Nacional de Esclerosis Tuberosa. *J Child Neurol.* 1999;14: 401-407.
- Roach E, Gomez M, Northrup H. Conferencia de consenso sobre el complejo de esclerosis tuberosa: criterios de diagnóstico clínico revisados. *J Child Neurol.* 1998;13:624-628.
- Consortio Europeo de Esclerosis Tuberosa del Cromosoma 16. Identificación y caracterización del gen de la esclerosis tuberosa en el cromosoma 16. *Cell.* 1993;75:1305-1315.
- van Slechtenhorst M, deHoogt R, Hermans C, et al. Identificación del gen de la esclerosis tuberosa TSC1 en el cromosoma 9q34. *Science.* 1997;277:805-808.
- Huang J, Dibble C, Matsuzaki M, Manning B. El complejo TSC1-TSC2 es necesario para la activación adecuada del complejo mTOR 2. *Mol Cell Biol.* 2008;28:4104-4115.
- Dabora SL, Franz DN, Ashwal S, et al. Ensayo multicéntrico de fase 2 con sirolimus para la esclerosis tuberosa: los angiomiolipomas renales y otros tumores remiten y los niveles de VEGF-D disminuyen. *PLoS ONE.* 2011;6.
- Franz D, 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 de fase 3 multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo. *The Lancet.* 2012;381:125-132.
- Franz DN, Leonard J, Tudor C, et al. La rapamicina causa regresión de astrocitomas en el complejo de esclerosis tuberosa. *Ann Neurol.* 2006;59: 490-498.
- Krueger DA, Care MM, Holland K, et al. Everolimus para astrocitomas subependimarios de células gigantes en la esclerosis tuberosa. *N Engl J Med.* 2010;363:1801-1811.
- Bissler J, Kingswood J. Angiomiolipomas renales. *Kidney Int.* 2004; 66:924-934.
- Davies DM, De Vries PJ, 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.
- Bissler J, McCormack F, Young L, et al. Sirolimus para angiomiolipomas en esclerosis tuberosa o linfangioleiomiomatosis. *N Engl J Med.* 2008;358:140-151.
- McCormack F, Inoue Y, Moss J, et al. Eficacia y seguridad del sirolimus en la linfangioleiomiomatosis. *N Engl J Med.* 2011;364:1595-1606.
- 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.
- Red Nacional Integral del Cáncer N. Directrices de la NCCN y productos de información derivados: Guía del usuario. 2012; <http://www.nccn.org/clinical.asp>.
- Inoue Y, Nemoto Y, Murata R, et al. Imágenes por TC y RM de lesiones cerebrales esclerosis tuberosa. *Brain Dev.* 1998;20:209-221.
- Kalantari B, Salamon N. Neuroimagen de la esclerosis tuberosa: espectro de hallazgos patológicos y fronteras en imagenología. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;190:W304-W309.
- Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Esclerosis tuberosa. *Lancet.* 2008;372:657-668.
- Thiele EA. Manejo de la epilepsia en el complejo de esclerosis tuberosa. *J Child Neurol.* 2004;19:680-686.
- De Vries P. Aspectos neuroevolutivos, psiquiátricos y cognitivos del complejo de esclerosis tuberosa. En: Kwiatkowski DJ, Whittemore VH, Thiele EA, eds. *Complejo de esclerosis tuberosa.* Weinheim: Wiley-Blackwell; 2010:229-268.
- Halpenny D, Snow A, McNeill G, Torreggiani W. Diagnóstico radiológico y tratamiento del angiomiolipoma renal: estado actual. *Clin Radiol.* 2010;65:99-108.
- Levey A, Bosch J, Lewis J, Greene T, Rogers N, Roth D. Un método más preciso para estimar la tasa de filtración glomerular a partir de la creatinina sérica: una nueva ecuación de predicción. Grupo de Estudio sobre la Modificación de la Dieta en la Enfermedad Renal. *Ann Intern Med.* 1999;130:461-470.
- Levey A, Stevens L, Schmid C, et al. Una nueva ecuación para estimar la tasa de filtración glomerular. *Ann Intern Med.* 2009;150:604-612.
- Schwartz G, Munoz A, Schneider M, et al. Nuevas ecuaciones para estimar la TFG en niños con ERC. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:629-637.
- Nehus E, Laskin B, Kathman T, Bissler J. Rendimiento de ecuaciones basadas en creatinina C en una cohorte pediátrica con alto riesgo de lesión renal. *Pediatr Nephrol.* 2013;28:453-461.
- Young LR, Inoue Y, McCormack FX. Potencial diagnóstico del VEGF-D sérico para la linfangioleiomiomatosis. *N Engl J Med.* 2008;358: 199-200.
- Young LR, VanDyke R, Gulleman PM, et al. El factor de crecimiento endotelial vascular D sérico distingue prospectivamente la linfangioleiomiomatosis de otras enfermedades. *Chest.* 2010;138:674-681.
- Krueger D, Franz D. Manejo actual del complejo de esclerosis tuberosa. *Pediatría.* 2008;120:299-313.
- Moavero R, Pinci M, Bombardieri R, Curatolo P. El manejo de los tumores subependimarios de células gigantes en la esclerosis tuberosa: la perspectiva de un médico. *Childs Nerv Syst.* 2011;27:1203-1210.
- Berhouma M. Manejo de tumores subependimarios de células gigantes en el complejo de esclerosis tuberosa: la perspectiva del neurocirujano. *World J Pediatr.* 2010;6:103-110.
- De Ribaupierre S, Dorfmueller G, Bulteau C, et al. Astrocitomas subependimarios de células gigantes en la esclerosis tuberosa pediátrica: ¿cuándo debemos operar? *Neurocirugía.* 2007;60:83-89.
- Bombardieri R, Pinci M, Moavero R, Cerminara C, Curatolo P. El control temprano de las convulsiones mejora el pronóstico a largo plazo en niños con complejo de esclerosis tuberosa. *Eur J Paediatr Neurol.* 2010;14: 146-149.
- Camposano S, Major P, Halpern E, Thiele E. Vigabatrina en el tratamiento de la epilepsia infantil: revisión retrospectiva de historias clínicas sobre su eficacia y perfil de seguridad. *Epilepsia.* 2008;49:1186-1191.
- Józwia S, Kotulska K, Domanska-Pakie 1a D, et al. El tratamiento antiepiléptico antes del inicio de las convulsiones reduce la gravedad de la epilepsia y el riesgo de retraso mental en lactantes con esclerosis tuberosa. *Eur J Paediatr Neurol.* 2011;15:424-431.
- Parisi P, Bombardieri R, Curatolo P. Papel actual de la vigabatrina en los espasmos infantiles. *Eur J Neurol Pediatr.* 2007;11:331-336.
- Curatolo P, Józwia S, Nabbout R. Reunión de Consenso del TSC sobre SEGA y el Manejo de la Epilepsia. Manejo de la epilepsia asociada al complejo de esclerosis tuberosa (TSC): recomendaciones clínicas. *Eur J Paediatr Neurol.* 2012;16:582-586.
- Chu-Shore C, Major P, Camposano S, Muzykewicz D, Thiele E. Historia natural de la epilepsia en el complejo de esclerosis tuberosa. *Epilepsia.* 2010;51:1236-1241.
- Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al. Everolimus para el angiomiolipoma asociado al complejo de esclerosis tuberosa o linfangioleiomiomatosis esporádica: un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. *The Lancet.* 2013;381:817-824.
- Grupo de Trabajo sobre Hipertensión Arterial en Niños y Adolescentes del Programa Nacional de Educación sobre la Hipertensión Arterial. Cuarto informe sobre el diagnóstico, la evaluación y el tratamiento de la hipertensión arterial en niños y adolescentes. *Pediatría.* 2004;114(2 Supl. 4.º Informe):555-576.
- Jiménez RE, Eble JN, Reuter VE, et al. Angiomiolipoma concurrente y neoplasia de células renales: un estudio de 36 casos. *Mod Pathol.* 2001;14: 157-163.
- Henske E. La base genética del cáncer de riñón: ¿por qué se suele pasar por alto el complejo de esclerosis tuberosa? *Curr Mol Med.* 2004;4:825-831.
- Lemaitre L, Claudon M, Dubrille F, Mazeman E. Imágenes de angiomiolipomas. *Semin Ultrasonido CT RM.* 1997;18:100-114.

45. Bissler JJ, Racadio J, Donnelly LF, Johnson ND. Reducción del síndrome postembolización tras la ablación de angiomiolipoma renal. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:966-971.
- [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] 46. Mourikis D, Chatziioannou A, Antoniou A, Kehagias D, Gikas D, Vlahos L. Embolización arterial selectiva en el tratamiento de angiomiolipomas renales sintomáticos. *Eur J Radiol.* 1999;32:153-159.
47. Consorcio para el Pronóstico de la Enfermedad Renal Crónica, Matsushita K, van der Velde M, et al. Asociación de la tasa de filtración glomerular estimada y la albuminuria con la mortalidad por todas las causas y cardiovascular en cohortes de población general: un metanálisis colaborativo. *The Lancet.* 2010;375:2073-2081.
48. Patel U, Simpson E, Kingswood JC, Saggar-Malik AK. Complejo de esclerosis tuberosa: el análisis de las tasas de crecimiento facilita la diferenciación entre el carcinoma de células renales y el angiomiolipoma atípico o con mínima grasa. *Clin Radiol.* 2005;60:665-673.
49. Haemel A, O'Brian A, Teng J. Rapamicina tópica: un nuevo enfoque para los angiofibromas faciales en la esclerosis tuberosa. *Arch Dermatol.* 2010;146: 715-718.
50. Koenig M, Hebert A, Roberson J, et al. Terapia tópica con rapamicina para aliviar las manifestaciones cutáneas del complejo de esclerosis tuberosa: un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y controlado para evaluar la seguridad y eficacia de la rapamicina aplicada tópicamente. *Drugs R D.* 2012;12: 121-126.
51. Papadavid E, Markey A, Bellaney G, Walker NPJ. Tratamiento con dióxido de carbono y láser colorante pulsado de angiofibromas en 29 pacientes con esclerosis tuberosa. *Br J Dermatol.* 2002;147:337-342.
52. Weinberger CH, Endrizzi B, Hook KP, Lee PK. Tratamiento de angiofibromas de esclerosis tuberosa con terapia fotodinámica de luz azul con ácido 5-aminolevulínico, seguida de láser colorante pulsado inmediato. *Dermatol Surg.* 2009;35:1849-1851.
53. Weiss ET, Geronemus RG. Nueva técnica que combina láser colorante pulsado y rejuvenecimiento fraccional para el tratamiento de angiofibromas faciales en la esclerosis tuberosa. *Lasers Surg Med.* 2010;42:357-360.
54. Damm DD, Tomich CE, White DK, Drummond JF. Lesiones fibrosas intraóseas de los maxilares: una manifestación de esclerosis tuberosa. *Cirugía Oral, Medicina Oral, Patología Oral, Radiología Oral, Endodoncia* 1999;87: 334-340.
55. Mlynarczyk G. Picaduras en el esmalte: un síntoma común de la esclerosis tuberosa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1991;71:63-67.
56. Franz D. Manifestaciones no neurológicas de la esclerosis tuberosa plex. *J Child Neurol.* 2004;19:690-698.
57. Sparling J, Hong C, Brahim J, Moss J, Darling T. Hallazgos orales en 58 adultos con complejo de esclerosis tuberosa. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 56:786-790.
58. Greiner HM, Lynch ER, Fordyce S, et al. Vigabatrina para epilepsias de inicio parcial en la infancia. *Pediatr Neurol.* 2012;46:83-88.

La ausencia de prueba no constituye prueba de ausencia.

William Safire

Apéndice. Miembros del Consenso Internacional del TSC de 2012
Grupo

Copresidentes de la conferencia:	Dra. Hope Northrup (Houston, Texas)
Representantes de TS Alliance:	Darcy A. Krueger, MD PhD (Cincinnati, Ohio)
Cátedra de genética:	Steven Roberds, doctor (Silver Spring, Maryland)
Comité de genética:	Katie Smith (Silver Spring, Maryland)
	Julian Sampson DM FRCP FMedSci (Cardiff, Gales, Reino Unido)
	Doctor en Medicina Bruce Korf (Birmingham, Alabama)
	David J. Kwiatkowski, MD PhD (Boston, Massachusetts)
	Dr. David Mowat (Sídney, Nueva Gales del Sur, Australia)
	Mark Nellist, PhD (Róterdam, Países Bajos)
	Dra. Hope Northrup (Houston, Texas)
	Dra. Sue Povey (Londres, Inglaterra, Reino Unido)
Presidente de los trastornos neuropsiquiátricos asociados a la TSC:	Petrus de Vries MBChB, MRCPsych, PhD (Ciudad del Cabo, Sudáfrica)
Comité de trastornos neuropsiquiátricos asociados a la TSC:	Dra. Anna Byars (Cincinnati, Ohio)
	Dr. David Dunn (Indianápolis, Indiana)
	Kevin Ess, MD PhD (Nashville, Tennessee)
	Dena Hook (Silver Spring, Maryland)
	Anna Jansen MD PhD (Bruselas, Bélgica)
	Dr. Bryan King (Seattle, Washington)
	Mustafa Sahin, MD PhD (Boston, Massachusetts)
	Vicky Whittemore, doctora (Bethesda, Maryland)
Silla para la epilepsia:	Elizabeth Thiele, MD PhD (Boston, Massachusetts)
Comité de epilepsia:	E. Martina Bebin MD MPA (Birmingham, Alabama)
	Harry T. Chugani MD (Detroit, Michigan)
	Peter Crino MD PhD (Filadelfia, Pensilvania)
	Dr. Paolo Curatolo (Roma, Italia)
	Dr. Greg Holmes (Lebanon, Nuevo Hampshire)
	Rima Nabbout MD PhD (París, Francia)
	Finbar O'Callaghan MA, MB, MSc, PhD (Bristol, Inglaterra, Reino Unido)
	Dr. James Wheless (Memphis, Tennessee)
	Dra. Joyce Wu (Los Ángeles, California)
Cátedra de dermatología y odontología:	Thomas N. Darling, MD PhD (Bethesda, Maryland)
Comité de Dermatología y Odontología:	Edward W. Cowen, MD, MHSc (Bethesda, Maryland)
	Elizabeth Gosnell, doctora en medicina (Columbus, Ohio)
	Dra. Adelaide Hebert (Houston, Texas)
	Greg Mlynarczyk, DDS (Santa Rosa, California)
	Dr. Keyomaurs Soltani (Chicago, Illinois)
	Joyce Teng, doctora en medicina (Palo Alto, California)
	Mari Wataya-Kaneda MD PhD (Osaka, Japón)
	Dra. Patricia M. Witman (Columbus, Ohio)
Copresidente de Nefrología:	Chris Kingswood, MSc FRCP (Brighton, Inglaterra, Reino Unido)
Copresidente de Nefrología:	Dr. John Bissler (Cincinnati, Ohio, EE. UU.)
Comité de Nefrología:	Klemens Budde, MD (Berlín, Alemania)
	John Hulbert, MD (Edina, Minnesota)
	Dra. Lisa Guay-Woodford (Washington DC)
	Julian Sampson DM FRCP FMedSci (Cardiff, Gales, Reino Unido)
	Dr. Matthias Sauter (Múnich, Alemania)
	Bernard Zonneberg, MD PhD (Utrecht, Países Bajos)
Estructura cerebral, tubérculos y tumores silla:	Sergiusz Józwiak MD PhD (Varsovia, Polonia)
Comité de estructura cerebral, tubérculos y tumores:	Ute Bartels MD MSc (Toronto, Ontario, Canadá)
	Moncef Berhouma MD (Lyon, Francia)
	Dr. David Neal Franz (Cincinnati, Ohio)
	Dra. Mary Kay Koenig (Houston, Texas)
	Darcy A. Krueger, MD PhD (Cincinnati, Ohio)
	Dr. E. Steve Roach (Columbus, Ohio)
	Dr. Jonathan Roth (Tel Aviv, Israel)
	Henry Wang, MD PhD (Rochester, Nueva York)
	Dr. Howard Weiner (Nueva York, Nueva York)
Cátedra de Neumología:	Dr. Francis X. McCormack (Cincinnati, Ohio)

(continúa en la página siguiente)

(continuado)

Comité de neumología:

Dr. Khalid Almoosa (Houston, Texas)
 Dr. Alan Brody (Cincinnati, Ohio)
 Dr. Charles Burger (Jacksonville, Florida)
 Vincent Cottin MD (Lyon, Francia)
 Dra. Geraldine Finlay (Boston, Massachusetts)
 Jennifer Glass MS (Cincinnati, Ohio)
 Dra. Elizabeth Petri Henske (Boston, Massachusetts)
 Dr. Simon Johnson (Nottingham, Inglaterra, Reino Unido)
 Dr. Robert Kotloff (Filadelfia, Pensilvania)
 Dr. David Lynch (Denver, Colorado)
 Joel Moss, MD PhD (Bethesda, Maryland)
 Karen Smith MLS (Bethesda, Maryland)
 Dr. Jay Rhu (Rochester, Minnesota)
 Angelo Taveira Da Silva MD PhD (Bethesda, Maryland)
 Dra. Lisa R. Young (Nashville, Tennessee)

Cátedra de cardiología:

Comité de cardiología:

Timothy Knillans MD (Cincinnati, OH)
 Dr. Robert Hinton (Cincinnati, Ohio)
 Dr. Ashwin Prakash (Boston, Massachusetts)
 Dr. Robb Romp (Birmingham, Alabama)

Cátedra de Oftalmología:

Cátedra de Gastroenterología:

Cátedra de Endocrinología:

Cátedra de integración asistencial:

Comité de integración asistencial:

Dr. Arun D. Singh (Cleveland, Ohio)
 Dr. Ashish DebRoy (Houston, Texas)
 Pei-Lung Chen MD PhD (Taipéi, Taiwán)
 Dr. Steven Sparagana (Dallas, Texas)
 Dr. Michael D. Frost (St. Paul, Minnesota)