

Listas de contenidos disponibles en [ScienceDirect](#)

Neurología pediátrica

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

Artículo original

Criterios diagnósticos actualizados del complejo internacional de esclerosis tuberosa y recomendaciones de vigilancia y gestión



Hope Northrup, MD John Bissler,^a Dra. Mary E. Aronow^b, Dra. E. Martina Bebin, MPA^{do},
MD Petrus J. de Vries,^d, Dr. Thomas N. Darling, doctor en medicina^y,
MBCb, MRCPsych, PhD Nishant Gupta, MD^j,^F, Dr. Michael D. Frost^h, Zoe Fuchs^h,
Elizabeth S. Gosnell, DMD, MS Sergiusz Jozwiak,ⁱ, Anna C. Jansen, MD, PhD,^k,
MD, PhD Francis X. McCormack, MD, Ashley^{el} J. Chris Kingswood, MSc m, Timothy K. Knillans, MD^{en},
Pounders, MSN, FNP-C Steven L. Roberds, PhD David F. Rodriguez-Buritica, MD^p,
^h, Jonathan Roth, MD^q, Julian R. Sampson, DM^o,
Steven Sparagana, MD^s, Elizabeth Anne Thiele, MD, PhD^{el}, Dr. Howard L. Weiner^{en},
James W. Wheless, MD Alexander J. Towbin, MD w,
Darcy A. Krueger, MD, PhD x, en nombre del Complejo Internacional de Esclerosis Tuberosa
Grupo de consenso#

^a Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina McGovern, Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Texas en Houston, Houston, Texas^b Servicio de Retina, Massachusetts Eye and Ear, Facultad de Medicina de Harvard, Boston, Massachusetts^d Departamento de Neurología, Universidad de Alabama en Birmingham, Birmingham, Alabama^d Departamento de Pediatría, Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Tennessee y Hospital Infantil Le Bonheur, Memphis, Tennessee^y Servicios Uniformados de la Universidad de Ciencias de la Salud, Bethesda, Maryland^F División de Psiquiatría Infantil y Adolescente, Universidad de Ciudad del Cabo, Ciudad del Cabo, Sudáfrica

Grupo de Epilepsia de Minnesota, St. Paul, Minnesota

^h Alianza TSC, Silver Spring, Marylandⁱ Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina de la Universidad de Cincinnati y División de Odontología Pediátrica, Centro Médico del Hospital Infantil de Cincinnati, Cincinnati, Ohio

División de Medicina Pulmonar, Cuidados Críticos y del Sueño, Universidad de Cincinnati, Cincinnati, Ohio

^k Unidad de Neurología Pediátrica, Departamento de Pediatría, UZ Brussel, Grupo de Investigación en Neurogenética, Vrije Universiteit Brussel, Bruselas, Bélgica^o Departamento de Neurología Pediátrica, Universidad Médica de Varsovia, Varsovia, Polonia^{en} Grupo Académico Clínico de Cardiología, Centro de Investigación de Ciencias Moleculares y Clínicas, Universidad St Georges de Londres, Londres, Reino Unido^{en} Centro Médico del Hospital Infantil de Cincinnati, Facultad de Medicina de la Universidad de Cincinnati, Cincinnati, Ohio^{el} División de Medicina Pulmonar, Cuidados Críticos y del Sueño, Universidad de Cincinnati, Cincinnati, Ohio

División de Genética Médica, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina McGovern, Centro Médico de la Universidad de Texas en Houston, Houston, Texas

^q Hospital Infantil Dana, Centro Médico de Tel Aviv, Universidad de Tel Aviv, Israel^o Instituto de Genética Médica, División de Cáncer y Genética, Facultad de Medicina de la Universidad de Cardiff, Cardiff, Gales, Reino Unido^s Rito Escocés para Niños y el Centro Médico de la Universidad de Texas Southwestern, Dallas, Texas^{en} Departamento de Neurología, Hospital General de Massachusetts, Boston, Massachusetts^{en} Hospital Infantil de Texas, Facultad de Medicina Baylor, Houston, Texas^{en} Profesor y Jefe de Neurología Pediátrica, Cátedra Le Bonheur de Neurología Pediátrica, Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Tennessee; Director de Neurociencia Instituto y Programa Integral de Epilepsia Le Bonheur, Codirector del Centro de Excelencia de Esclerosis Tuberosa Le Bonheur, Hospital Infantil Le Bonheur, Memphis, TennesseeDOI del artículo original: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2021.07.010>.^{*} Las comunicaciones deben dirigirse a: Dr. Krueger; División de Neurología; Departamento de Pediatría; Centro Médico del Hospital Infantil de Cincinnati; Universidad de Facultad de Medicina de Cincinnati; 3333 Burnet Avenue; Cincinnati, OH 45229.Dirección de correo electrónico: darcy.krueger@cchmc.org (DA Krueger).

Grupo de Consenso Internacional sobre el Complejo de Esclerosis Tuberosa: Nicholas MP Annear, Mary E. Aronow, Ute Bartels, E. Martina Bebin, Moncef Berhouma, John J. Bissler, Klemens Budde, Anna Byars, Harry Chugani, Edward W. Cowen, Peter B. Crino, Paolo Curatolo, Thomas N. Darling, Petrus de Vries, Daniel F. Dilling, David W. Dunn, Rosmary Ekong, Kevin C. Ess, David N. Franz, Michael Frost, Zoe D. B. Fuchs, Elizabeth Gosnell, Lisa Guay-Woodford, Nishant Gupta, Luciana Haddad, Anne Halbert, Adelaide A. Hebert, Elizabeth P. Henske, Gregory L. Holmes, Dena Hook, John Hulbert, Anna Jansen, Simon R. Johnson, Sergiusz Jozwiak, Bryan King, J. Christopher Kingswood, Timothy K. Knillans, Mary Kay Koenig, Bruce Korf, Darcy A. Krueger, David J. Kwiakowski, Francis X. McCormack, Joel Moss, David Mowat, Kate Mowrey, Rima Nabab, Mark D. Nellist, Hope Northrup, Finbar O'Callaghan, Uday Patel, Ashley Pounders, E. Steve Roach, Steven L. Roberds, David Rodriguez-Buritica, Robb Romp, Jonathan Roth, Micaela Rozenberg, Stephen J. Ruoss, Mustafa Sahin, Julian Sampson, Joshua A. Samuels, Matthias Sauter, Catherine A. Smith, Keyomaurs Soltani, Steven Sparagana, Shoba Srivastava, Clare Stuart, Joyce MC Teng, Elizabeth A. Thiele, Alexander J. Towbin, Andrew Trout, Agnies van Eeghen, Stephanie Vanclooster, Henry Z. Wang, Mari Wataya-Kaneda, Howard L. Weiner, James W. Wheless, Patricia Witman, Tim Wright, Joyce Y. Wu, Lisa Young.

<https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2021.07.011>0887-8994/© 2021 Los autores. Publicado por Elsevier Inc. Este es un artículo de acceso abierto bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

^a Hospital Infantil de Cincinnati, Departamento de Radiología, Facultad de Medicina de la Universidad de Cincinnati, Cincinnati, Ohio
[–] División de Neurología, Centro Médico del Hospital Infantil de Cincinnati, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina de la Universidad de Cincinnati, Cincinnati, Ohio

información del artículo

Historial del artículo:
Recibido el 13 de julio de 2021
Aceptado el 20 de julio de 2021
Disponible en línea el 24 de julio de 2021

Palabras clave:
Complejo de esclerosis tuberosa (TSC)
Criterios de diagnóstico
Directrices de vigilancia y gestión
Orientación práctica

abstracto

Antecedentes: El complejo de esclerosis tuberosa (CET) es una enfermedad genética autosómica dominante que afecta a múltiples sistemas corporales y presenta una amplia variabilidad en su presentación. En 2013, Neurología Pediátrica publicó artículos que describían criterios diagnósticos actualizados y recomendaciones para la vigilancia y el manejo de las manifestaciones de la enfermedad. Los avances en el conocimiento y la aprobación de nuevas terapias exigieron la revisión de dichos criterios y recomendaciones.

Métodos: Los presidentes y copresidentes de los grupos de trabajo del Grupo de Consenso Internacional sobre CET de 2012 fueron invitados a reunirse presencialmente durante dos días en la Conferencia Mundial sobre CET de 2018, los días 25 y 26 de julio, en Dallas, Texas, EE. UU. Antes de la reunión, los copresidentes de los grupos de trabajo trabajaron con los miembros del grupo por correo electrónico y teléfono para (1) revisar la literatura sobre CET desde su publicación en 2013, (2) confirmar o modificar recomendaciones previas, y (3) proporcionar nuevas recomendaciones según fuera necesario.

Resultados: Solo se realizaron dos cambios en los criterios de diagnóstico clínico notificados en 2013: el término más general «displasias corticales» reemplazó el término «tuberculos corticales múltiples y/o líneas de migración radial» y las lesiones óseas escleróticas se reintrodujeron como criterio menor. Se reafirmaron los criterios de diagnóstico genético, destacando hallazgos recientes que indican que algunas personas con CET presentan un mosaico genético de variantes en TSC1 o TSC2. Los cambios en los criterios de vigilancia y tratamiento reflejaron, en gran medida, un mayor énfasis en la detección temprana de anomalías electroencefalográficas, una mejor vigilancia y tratamiento de los trastornos neuropsiquiátricos asociados a la CET y la aprobación de nuevos medicamentos.

Conclusiones: Los criterios diagnósticos actualizados de la CET y las recomendaciones de vigilancia y manejo que se presentan aquí deberían proporcionar un marco mejorado para la atención óptima de las personas con CET y sus familias. © 2021 Los autores.

Publicado por Elsevier Inc. Este es un artículo de acceso abierto bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El complejo de esclerosis tuberosa (CET) es un trastorno genético poco común que puede afectar cualquier sistema orgánico.¹ Muchas manifestaciones pueden asociarse con una morbilidad grave y potencialmente la muerte, por lo que el diagnóstico temprano y la vigilancia y el tratamiento adecuados durante toda la vida son cruciales.² Dado que las manifestaciones clínicas de la CET varían en cuanto a edad de aparición y grado de afectación sistémica y gravedad, las características clínicas de la CET pueden presentarse de manera dinámica a lo largo de la vida de un individuo.² La incidencia de la CET se ha estimado muchas veces y generalmente se encuentra entre 1:6000 y 1:10 000 nacidos vivos. Un estudio exhaustivo en el Reino Unido estimó la incidencia en 1:5800 nacidos vivos,³ y un estudio más reciente en Alemania utilizando los criterios de diagnóstico más recientes⁴ estimó la tasa de incidencia de 1:6760 a 1:13 520 nacidos vivos.⁵ Las actualizaciones importantes de las pautas de consenso clínico para el diagnóstico, la vigilancia y el tratamiento de la CET se publicaron en 1998,⁶ 1999,⁷ y 2013.^{4,8} Reconociendo que se habían realizado muchos estudios clínicos nuevos y se habían aprobado nuevos medicamentos importantes o estaban pendientes, los presidentes y copresidentes de los grupos de trabajo involucrados en la Conferencia de Consenso Clínico de la CET de 2012 se reunieron durante dos días en la Conferencia Mundial de la CET de 2018 organizada por la Alianza de la CET en colaboración con TSC International (TSCi). Cada área de la enfermedad de la CET fue revisada por su respectivo grupo de trabajo para identificar las recomendaciones que se vieron significativamente afectadas por los avances en la comprensión de la patogénesis y el tratamiento clínico de la CET desde 2012. Solo se recomendaron actualizaciones menores a los criterios de diagnóstico, pero se recomendaron varios cambios importantes en los criterios de vigilancia y manejo, principalmente debido a una mayor comprensión de los trastornos neuropsiquiátricos asociados a la CET (TAND) y a los nuevos medicamentos aprobados para la epilepsia en la CET con nuevos mecanismos de acción. Durante los dos años siguientes, los grupos de trabajo pertinentes se encargaron de redactar nuevas recomendaciones para cada una de estas áreas. Además, todos los grupos de trabajo del Comité Internacional de CET

Se pidió al Grupo de Consenso que revisara y afirmara las recomendaciones que debían continuar a partir de 2012, aportando claridad o énfasis adicional cuando fuera necesario para abordar ambigüedades no deseadas u obstáculos imprevistos a la implementación que habían surgido desde entonces. Las deliberaciones del grupo de trabajo y la elaboración de recomendaciones actualizadas continuaron entre 2018 y 2021, culminando en el documento actual. El resultado de estos esfuerzos se presenta aquí como las directrices de consenso actuales para el diagnóstico, la vigilancia y el tratamiento de la CET.

Métodos

La actualización de estas directrices empleó la estructura y los métodos descritos en la actualización anterior^{4,8} con dos excepciones. En primer lugar, se consultó a expertos adicionales para reemplazar a los participantes de la actualización anterior que ya no estaban disponibles o para complementar la experiencia. En segundo lugar, solo 24 personas, incluyendo a los presidentes y copresidentes de los grupos de trabajo, se reunieron en persona durante la Conferencia Mundial de TSC de 2018 en Dallas, Texas, EE. UU., ya que las actualizaciones no requerían ser tan extensas como los cambios entre 1998 y 2013. Durante los dos años siguientes, los copresidentes de los grupos de trabajo colaboraron con los miembros de sus respectivos grupos para revisar la bibliografía pertinente y redactar una actualización de las recomendaciones de sus grupos.

Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva el 10 de mayo de 2018 para preparar los debates del 25 y 26 de julio de 2018. Esta búsqueda utilizó los mismos términos que la actualización anterior^{4,8} de 2012 a 2018. Se realizaron búsquedas bibliográficas adicionales que abordaron preguntas clave no incluidas en la búsqueda general (o más recientes que ella) según las necesidades de cada grupo de trabajo individual.

Para evaluar la solidez de la evidencia y las recomendaciones resultantes, se utilizó el mismo marco de Directrices Clínicas de la Red Nacional Integral del Cáncer⁹ que antes⁸ (Tabla 1).

Complejo Internacional de Esclerosis Tuberosa 2021
Recomendaciones de vigilancia y gestión del Grupo de Consenso

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 respaldar la evidencia:
Clase I: evidencia proporcionada por un ensayo clínico controlado, aleatorizado y prospectivo 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.

Se organizan en dos secciones: (1) recomendaciones aplicables al momento del diagnóstico inicial y (2) recomendaciones para la atención médica continua. Existe cierta superposición con este enfoque, ya que ciertas características detectadas en el diagnóstico inicial pueden requerir intervención inmediata, evaluación adicional o derivación a un especialista.
Por necesidad, la discusión en este artículo se limita a los puntos más relevantes y actualizados que difieren o han evolucionado desde 2013.

Actualización de los criterios diagnósticos

Criterios de diagnóstico genético

El Grupo de Consenso Clínico Internacional de TSC reafirma la importancia de los criterios de diagnóstico genético independientes y de los criterios de diagnóstico clínico.⁴ La identificación de una variante patogénica en TSC1 o TSC2 es suficiente para el diagnóstico o la predicción de TSC independientemente de los hallazgos clínicos; esto es importante porque se sabe que las manifestaciones de TSC surgen con el tiempo a diferentes [edades](#).^{10,11} El diagnóstico genético de TSC antes de que un individuo cumpla con los criterios clínicos para TSC es beneficioso para garantizar que los individuos se sometan a la vigilancia necesaria para identificar manifestaciones de TSC lo antes posible para permitir resultados clínicos óptimos.

La determinación de la patogenicidad de las variantes genéticas de TSC1 o TSC2 debe seguir las normas y pautas del Colegio Americano de Genética Médica (ACMG) para la interpretación de variantes de secuencia,¹² ahora ampliamente adoptadas como estándar internacional.
En términos generales, una variante “patógena” es aquella que claramente impide la síntesis de proteínas y/o inactiva la función de las proteínas TSC1 o TSC2 (p. ej., variantes sin sentido o con cambio de marco de lectura, grandes deleciones genómicas) o es una variante sin sentido cuyo efecto sobre la función de las proteínas se ha establecido mediante una evaluación funcional.¹³⁻¹⁶ Las variantes de TSC1 y TSC2 cuyo efecto sobre la síntesis o función de las proteínas es menos seguro no son definitivamente patógenas y no se considerarían diagnósticas a menos que estén respaldadas por criterios adicionales del ACMG para patogenicidad.¹² Muchas variantes patógenas identificadas hasta la fecha se han seleccionado cuidadosamente ([www.lovd.nl/TSC1](#), [www.lovd/TSC2](#)). Sin embargo, cabe destacar que se siguen identificando nuevas variantes patogénicas en TSC1 o TSC2 a medida que las pruebas genéticas son cada vez más accesibles y utilizadas. Si se conoce la variante patogénica en un familiar afectado, las pruebas dirigidas a variantes familiares conocidas tienen un alto valor predictivo para los familiares.

Entre el 10% y el 15% de los pacientes con CET que cumplen los criterios de diagnóstico clínico no tienen ninguna mutación identificada mediante pruebas genéticas convencionales.¹⁷ Por lo tanto, no identificar una variante patogénica en TSC1 o TSC2 no excluye un diagnóstico de CET.

Los enfoques de alta profundidad de lectura en la secuenciación de próxima generación (NGS) demuestran variantes patogénicas en mosaico de bajo nivel en algunos individuos con signos clínicos de TSC en quienes las pruebas estándar de NGS o pre-NGS resultaron normales.¹⁷ Las mutaciones del sitio de empalme intrónico también son importantes para identificar como una posible causa de TSC.¹⁷ Aunque los individuos con mosaico pueden experimentar menos hallazgos de TSC, pueden desarrollar cualquier manifestación de TSC y corren el riesgo de tener descendencia que no sea en mosaico para TSC,¹⁸ por lo que se justifica una vigilancia diligente y asesoramiento genético.¹⁹

Criterios de diagnóstico clínico

Los criterios de diagnóstico clínico establecidos en la Conferencia de Consenso de 2012⁴ fueron revisados por cada grupo de trabajo, quienes posteriormente recomendaron mantener, modificar, añadir o eliminar criterios específicos, mayores o menores. Los nuevos criterios de diagnóstico clínico presentan solo dos cambios con respecto a la versión anterior y ahora incluyen 11 características mayores y siete menores ([Tabla 2](#)). El criterio de diagnóstico clínico mayor anterior, «displasias corticales», resultó ser demasiado inespecífico en la práctica y potencialmente confuso para los médicos, dado que la CET es una de las diversas causas de displasias corticales focales. El nuevo criterio, «múltiples tubérculos corticales y/o líneas de migración radial», es más específico para la CET.

El grupo de trabajo de dermatología y odontología recomendó volver a agregar los criterios de diagnóstico clínico menores “lesiones óseas escleróticas”. Los quistes óseos escleróticos se habían eliminado en 2012 como un criterio clínico menor. Sin embargo, en los años intermedios, los miembros del grupo de trabajo observaron una mayor e injustificada preocupación entre algunos proveedores de atención médica sobre la posibilidad de cáncer metastásico. Las lesiones óseas escleróticas se observan comúnmente en individuos con TSC cuando se realiza una tomografía computarizada (TC) de tórax de alta resolución como vigilancia para una posible linfangioleiomiomatosis (LAM) o se realiza una resonancia magnética (RM) abdominal como vigilancia para un angiomiolipoma renal.^{20,21} [Estas](#) lesiones óseas son comunes y relativamente específicas para TSC.²² Es importante que los médicos entiendan que estas lesiones no son sorprendentes en TSC y rara vez requieren intervención, y no deben generar una alarma indebida de posible cáncer.

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

Las recomendaciones se resumen en [la Tabla 3](#). La fuerza de cada una de las siguientes recomendaciones es de Categoría 3 a menos que se especifique lo contrario.

TABLA 2.
Criterios de diagnóstico

Criterios principales	Criterios menores
Máculas hipomelanóticas (3; al menos 5 mm diámetro)	Lesiones cutáneas tipo "confeti"
Angiofibroma (3) o placa cefálica fibrosa	Fosas del esmalte dental (3)
Ungual fibromas (2)	Intraoral fibromas (2)
Parche de piel de tiburón	Parche acrómico retiniano
Hamartomas retinianos múltiples	Quistes renales múltiples
Múltiples tubérculos corticales y/o migración radial pautá	Hamartomas no renales
Nódulo subependimario (2)	lesiones óseas escleróticas
Astrocitoma subependimario de células gigantes	
Rabdomioma cardíaco	
JUSTICIA*	
Angiomoliopomas (2)*	

Abreviaturas:

LAM ¼ Linfangiomatosis
TSC ¼ Complejo de esclerosis tuberosa
TSC definido: 2 características principales o 1 característica principal con 2 características menores.
Posible TSC: 1 característica principal o 2 características menores.
Diagnóstico genético: Una variante patogénica en TSC1 o TSC2 es diagnóstica para TSC (la mayoría
Las variantes que causan TSC son variantes de secuencia que claramente impiden la producción de proteínas
TSC1 o TSC2. Algunas variantes compatibles con la producción de proteínas [p. ej., algunas
Los cambios sin sentido están bien establecidos como causantes de enfermedades; otros tipos de variantes
debe considerarse con cautela).
* Una combinación de las 2 características clínicas principales LAM y angiomoliopomas
sin otras características no cumple criterios para un diagnóstico definitivo.

TABLA 3.
Recomendaciones de vigilancia y manejo para casos de TSC recién diagnosticados o sospechados

Sistema de órganos o área de especialidad	Recomendaciones
Genética	Obtener antecedentes familiares de tres generaciones para evaluar si hay miembros adicionales de la familia en riesgo de padecer CET. Ofrecer pruebas genéticas para asesoramiento familiar o cuando el diagnóstico de TSC está en duda pero no se puede confirmar clínicamente.
Cerebro	Obtenga una resonancia magnética del cerebro para evaluar la presencia de tubérculos, SEN, defectos migratorios y SEGA. Durante la infancia, educar a los padres para que reconozcan los espasmos infantiles y las convulsiones focales, incluso si no se ha producido ninguna en el momento de la primera diagnóstico. Obtenga un EEG de rutina basal mientras está despierto y dormido. Si es anormal, especialmente si también se presentan características de TAND, realice un seguimiento con 8 a Video-EEG de 24 horas para evaluar actividad convulsiva.
Corte	Realizar una evaluación integral para todos los niveles de posibles manifestaciones de TAND (ver la figura del paraguas TAND para obtener detalles de los niveles). Derivar, según corresponda, a profesionales adecuados para iniciar intervenciones basadas en evidencia según el perfil TAND de los pacientes identificados anteriormente. necesidades. Brindar educación y capacitación a los padres/cuidadores sobre TAND para garantizar que las familias sepan qué buscar en el TAND emergente. manifestaciones (por ejemplo, trastorno del espectro autista, trastornos del lenguaje, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, trastornos de ansiedad). Brindar apoyo psicológico y social a las familias en torno al diagnóstico, para que puedan aceptar el diagnóstico de TSC y TAND, y Asegúrese de que existan estrategias para apoyar el bienestar de los cuidadores.
Riñón	Obtener una resonancia magnética del abdomen para evaluar la presencia de angiomoliopomas y quistes renales. Detecte la hipertensión obteniendo una presión arterial precisa. Evaluar la función renal mediante la determinación de la TFG.
Pulmón	Pregunte sobre la exposición al tabaco, las manifestaciones de enfermedades del tejido conectivo, los signos de fuga de quilo y las manifestaciones pulmonares de disnea, tos y neumotórax espontáneo en todos los pacientes adultos con CET. Realizar una tomografía computarizada de tórax basal a todas las mujeres y a todos los hombres sintomáticos a partir de los 18 años de edad o más. Realizar pruebas de función pulmonar basales y prueba de 6 minutos de duración en pacientes con evidencia de enfermedad pulmonar quística compatible con LAM en la tomografía computarizada de tórax de detección.
Piel	Realizar una inspección/examen dermatológico clínico detallado.
Dientes	Realizar una inspección/examen clínico dental detallado.
Corazón	Considere la ecocardiografía fetal para detectar individuos con alto riesgo de insuficiencia cardíaca después del parto cuando se presentan rabdomiomas. Identificado mediante ecografía prenatal. Obtener una ecocardiografía en pacientes pediátricos, especialmente si son menores de tres años. Obtenga una electrocardiografía a todas las edades para evaluar defectos de conducción subyacentes.
Ojo	Realizar una evaluación oftalmológica completa, que incluya una fundoscopia dilatada, para evaluar los hallazgos retinianos (hamartoma astrocítico). y parche acrómico) y déficits del campo visual.

Abreviaturas:

6MWT ¼ Prueba de caminata de 6 minutos
TC ¼ Tomografía computarizada
EEG ¼ Electroencefalografía
TFG ¼ Tasa de filtración glomerular
LAM ¼ Linfangiomatosis
MRI ¼ Resonancia magnética
PFT ¼ Prueba de función pulmonar
SEGA ¼ Astrocitoma de células de ganancia subependimaria
SEN ¼ Nódulos subependimarios
TAND ¼ Trastorno neuropsiquiátrico asociado a TSC
TSC ¼ Complejo de esclerosis tuberosa

Genética

Todas las personas deben tener una historia familiar de tres generaciones.
obtenido para determinar si otros miembros de la familia están en riesgo de
La condición. Se recomiendan pruebas genéticas con fines de asesoramiento genético o
cuando se sospecha el diagnóstico de CET o en
pregunta pero no se puede confirmar clínicamente (Categoría 1).

Cerebro

Todas las personas sospechosas de tener CET, independientemente de su edad, deben
someterse a una resonancia magnética del cerebro para evaluar la presencia de cortical o
tubérculos subcorticales, otros tipos de defectos de migración neuronal, nódulos
subependimarios y astrocitomas subependimarios de células gigantes

(SEGAs). Si la resonancia magnética no está disponible o no se puede realizar, se puede realizar una tomografía computarizada o una tomografía de cabeza.

La ecografía (en neonatos o bebés cuando las fontanelas están abiertas) puede
se pueden utilizar, aunque con frecuencia no detectarán todas las anomalías
revelado por resonancia magnética23,24 (categoría 1).

Recientemente, ha llamado la atención el depósito de gadolinio en el cerebro,25
aunque los agentes de gadolinio macrocíclico más nuevos reducen la
Riesgo de depósitos en comparación con el gadolinio lineal más antiguo
agentes26,27 y se desconocen las implicaciones clínicas a largo plazo.25,28 Aunque el
gadolinio se puede utilizar para demostrar mejor los SEGA, en vista de la necesidad de
exploraciones repetidas durante
Infancia y posibles efectos secundarios de los agentes de contraste, combinados

Dado que las secuencias de imagen sin contraste suelen ser suficientes para el cribado de SEGA, recomendamos evitar los agentes de contraste hasta que exista una lesión en crecimiento o sospecha clínica de SEGA. En estas últimas circunstancias, el gadolinio puede definir mejor el tamaño, las características y los márgenes de la lesión, así como las estructuras anatómicas cercanas, lo cual puede ser importante para la toma de decisiones y para la planificación y el seguimiento de la respuesta al tratamiento.

Las convulsiones focales y los espasmos epilépticos ocurren en la mayoría de los bebés (63% a 78%) con CET, y los cuidadores deben estar capacitados para reconocerlos incluso si no se informa ninguno en el momento del diagnóstico.¹⁰ Un recurso útil es la Red de Acción de Espasmos Infantiles (<https://infantilespasms.org/what-can-it-look-like/>). Además, en el momento del diagnóstico, los niños con CET deben someterse a una electroencefalografía (EEG) basal de rutina, prolongada si es necesario para incluir las etapas de vigilia y sueño, incluso si el paciente nunca ha informado convulsiones clínicas o espasmos epilépticos previamente. Si se sospechan espasmos epilépticos o convulsiones focales pero no se pueden confirmar clínicamente o el EEG basal revela anomalías que no son específicas, el paciente debe tener un video-EEG de ocho a 24 horas que incluya el sueño, que puede detectar convulsiones electrográficas o descargas epileptiformes interictales que han demostrado ser fuertemente predictivas de epilepsia inminente.^{29,30} El reconocimiento temprano y el control de las convulsiones están altamente correlacionados con mejores resultados neurológicos y de desarrollo.³¹⁻³³ y el tratamiento preventivo con vigabatrina antes del inicio de las convulsiones clínicas puede proporcionar un beneficio adicional de prevención o retraso del inicio de las convulsiones en bebés en riesgo diagnosticados con TSC y actividad epileptiforme en el EEG.³⁴ Sin embargo, el tratamiento preventivo con vigabatrina puede no ser capaz de mejorar los resultados neurológicos y de desarrollo más que los logrados por el reconocimiento temprano y el control de las convulsiones clínicas [solos](#)^{34,35} (Categoría 2A).

Los niños con CET deben ser derivados inicialmente a un neurólogo pediátrico con experiencia en epilepsia asociada a CET. Asimismo, los adultos con CET deben ser evaluados por un neurólogo de adultos con experiencia en epilepsia asociada a CET. El tratamiento continuo puede coordinarse posteriormente con un pediatra o neurólogo general si se prefiere o es necesario (p. ej., en regiones o países con disponibilidad o acceso limitados a especialistas en epilepsia o CET).

Trastornos neuropsiquiátricos asociados a la TSC (TAND)

El término "TAND" y la terminología relacionada se introdujo en 20138 y fue fácilmente aceptado como un término general que abarca las manifestaciones neuropsiquiátricas interrelacionadas comunes en la CET, incluidas las dificultades y trastornos conductuales, psiquiátricos, intelectuales, académicos, neuropsicológicos y psicosociales ([Fig.](#)).

Los problemas de TAND son comunes y, a menudo, constituyen el aspecto más impactante del CET; sin embargo, son los menos propensos a ser abordados y controlados por los tratamientos existentes.³⁶ La Lista de Verificación TAND (versión de por vida, TAND-L) se desarrolló en 2015³⁷ ,³⁸ como una herramienta de detección para identificar problemas neuropsiquiátricos en personas de cualquier edad, fomentando y guiando las conversaciones entre las personas o los cuidadores y un profesional de la salud. La Lista de Verificación TAND está disponible gratuitamente y se puede descargar en 19 idiomas (<https://tandconsortium.org/checklists/>).

Al momento del diagnóstico, todos los pacientes deben recibir una evaluación integral de las manifestaciones de TAND para identificar áreas que requieren intervención inmediata o temprana³⁷ (Categoría 1). Los pacientes deben ser derivados, según corresponda, a profesionales adecuados para iniciar intervenciones basadas en la evidencia para cualquier dificultad o trastorno identificado (Categoría 1), y los padres o cuidadores de niños y adultos dependientes deben recibir educación sobre TAND para asegurar que las familias sepan qué buscar posibles manifestaciones emergentes de TAND^{37,39} (Categoría 2A). Los familiares también pueden necesitar apoyo psicológico y social.

apoyo mientras se acepta el diagnóstico de TSC y TAND, por lo que se deben implementar estrategias para apoyar el bienestar del cuidador^{40,41} (Categoría 2B).

Riñón

Al momento del diagnóstico, se deben obtener imágenes abdominales, independientemente de la edad. La resonancia magnética (RM) es la modalidad preferida para la evaluación del angiomiolipoma, ya que entre el 25 % y el 30 % puede ser pobre en grasa (42) y puede pasar desapercibido durante la ecografía abdominal (43). Si la RM no es posible, la TC abdominal sería la siguiente modalidad preferida. El contraste intravenoso puede ayudar a identificar quistes renales y angiomiolipoma pobre en lípidos en la TC abdominal y probablemente sea menos dañino de lo que se temía previamente (44), especialmente en pacientes con función renal normal (tasa de filtración glomerular [TFG] >60 ml/min/1,73 m²). [\(45,46\)](#)

La resonancia magnética del cerebro y el abdomen se puede coordinar, lo que limita la necesidad de múltiples sesiones de anestesia si es necesario para una resonancia magnética exitosa. La resonancia magnética del abdomen también puede revelar aneurismas aórticos o hamartomas extrarrenales del hígado y tumores neuroendocrinos en el páncreas y otros órganos abdominales que también pueden ocurrir en individuos con CET.⁴⁷ Además de las imágenes, la evaluación precisa de la presión arterial es importante debido al mayor riesgo de hipertensión secundaria.^{48,49} Para evaluar la función renal en el momento del diagnóstico, se deben obtener análisis de sangre para determinar la TFG utilizando ecuaciones de creatinina o cistatina C para adultos^{50,51} o [niños](#).^{52,53} Los pacientes con masa muscular reducida por cualquier motivo, incluidos retrasos significativos en el desarrollo, pueden tener una TFG estimada artefactualmente aumentada si se utiliza una ecuación de creatinina. En tales situaciones, la medición de la concentración sérica de cistatina C se puede utilizar para evaluar con mayor precisión [la TFG](#).^{52,54} (Categoría 1).

Pulmón

La evaluación clínica para LAM y la TC de tórax deben realizarse en todas las mujeres y varones sintomáticos mayores de 18 años. Se recomiendan protocolos de adquisición de TC de dosis ultrabaja siempre que sea posible para limitar la exposición a la radiación.⁵⁵ La TC de alta resolución (TCAR) no es necesaria para diagnosticar quistes característicos de LAM, pero puede ser útil para diferenciar anomalías dependientes, como derrames pleurales/quillosos o atelectasias dependientes.⁵⁶ Las imágenes reformateadas con proyección de intensidad mínima⁵⁷ también pueden utilizarse para identificar mejor quistes extremadamente pequeños.

Los elementos clave de la historia incluyen información sobre antecedentes familiares de enfermedades pulmonares, exposiciones ocupacionales y ambientales, uso de tabaco, características de enfermedades del tejido conectivo, disnea de esfuerzo, tos, hemoptisis, dolor torácico e antecedentes de neumotórax. Las pruebas de función pulmonar (PFP) basales, incluyendo espirometría prebroncodilatador y espirometría posbroncodilatador, volúmenes pulmonares y capacidad de difusión del pulmón para monóxido de carbono, y prueba de marcha de seis minutos, se deben realizar en individuos con quistes pulmonares compatibles con LAM en la TC de cribado. Aunque en estudios transversales el factor de crecimiento endotelial vascular-D (VEGF-D) sérico tiene un valor predictivo positivo excelente y negativo moderado para la presencia de LAM en mujeres con [CET](#),⁵⁸⁻⁶⁰ no se ha probado prospectivamente como una herramienta de cribado para indicar la necesidad de una TC y aún no puede recomendarse de forma rutinaria para ese propósito (Categoría 2A).

La hiperplasia neumocítica micronodular multifocal (MMPH) se refiere a la proliferación nodular benigna de neumocitos tipo II que se presenta tanto en hombres como en mujeres con CET.⁶¹ Radiológicamente, la MMPH aparece como nódulos sólidos y en vidrio esmerilado múltiples, a menudo distribuidos de manera difusa, discretos, que suelen tener un diámetro de entre 2 y 14 mm, sin una distribución central/periférica o apical/basilar consistente.⁶² Dado que la MMPH rara vez se ha informado en

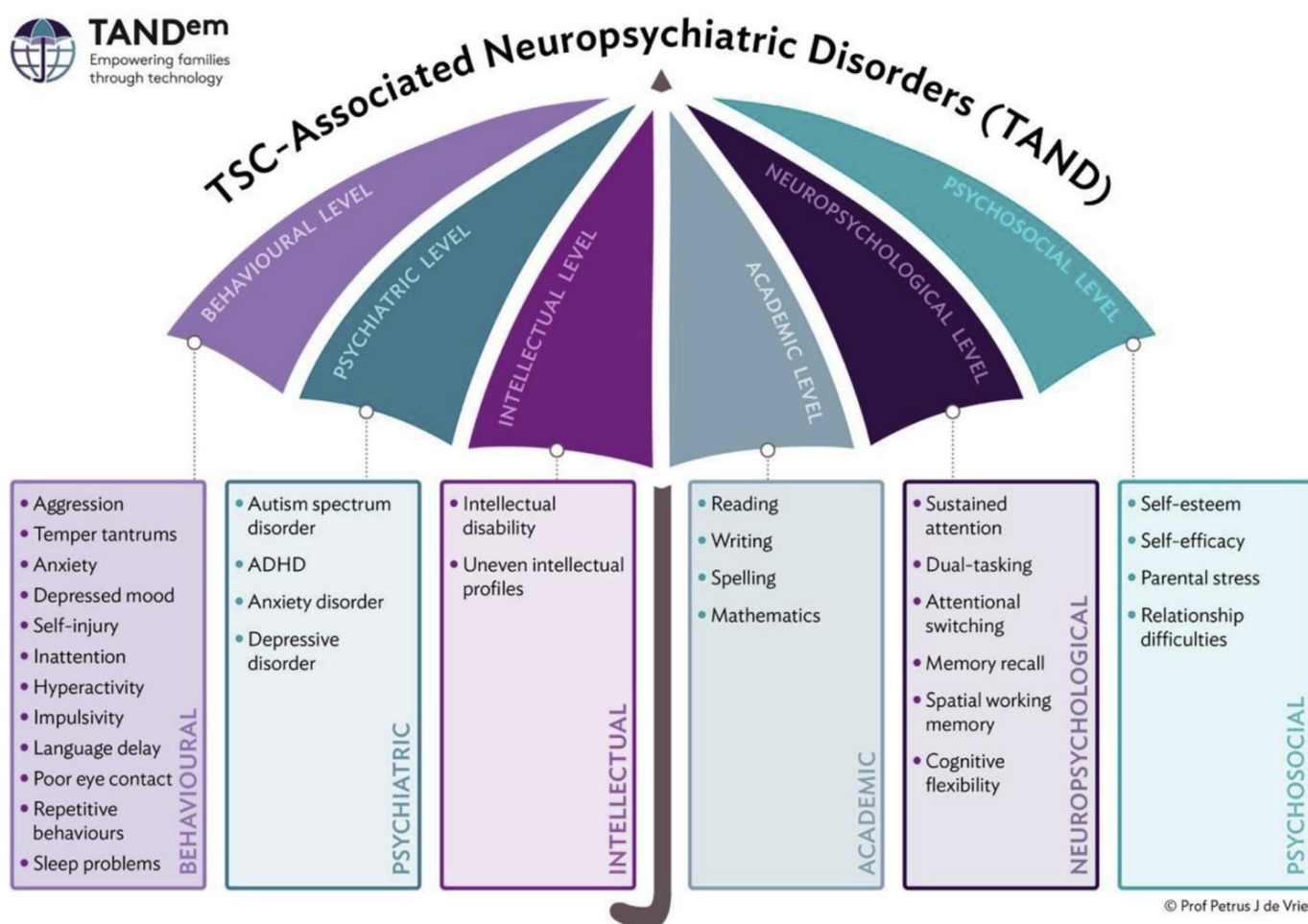


FIGURA. Espectro de niveles y características del trastorno neuropsiquiátrico asociado al complejo de esclerosis tuberosa (TSC) (TAND) en pacientes con TSC. Cortesía de Petrus de Vries, Anna Jansen y Stephanie Vanclooster en nombre del Consorcio Internacional TAND (<https://tandconsortium.org/about/>). La versión en color de esta figura está disponible en la edición online.

En pacientes con LAM esporádica, y dado que los nódulos no asociados a MMPH suelen ser radiológicamente indistinguibles de los de MMPH, el panel recomienda que el diagnóstico radiológico de MMPH no sea un criterio diagnóstico de CET. No se recomienda la biopsia pulmonar de los nódulos para establecer el diagnóstico de CET.

Piel

Se recomienda una evaluación dermatológica completa realizada por un especialista experimentado al momento del diagnóstico para todos los pacientes. La lámpara de Wood es útil para detectar máculas hipomelanóticas. Se recomienda orientación anticipada sobre las expectativas y los posibles tratamientos. Se recomienda la protección solar, tanto para adultos como para niños, considerando la fotosensibilidad de las máculas hipomelanóticas y la presencia de mutaciones compatibles con las inducidas por la radiación ultravioleta en los angiofibromas.⁶³ La intervención con inhibidores de la diana mecanicista de la rapamicina (mTOR), láseres de colorante pulsado o ablativos, o la escisión quirúrgica, puede ser adecuada para lesiones extensas o desfigurantes, así como para lesiones propensas a sangrar o que sean fuente de dolor.⁶⁴

Dientes

En el caso de los bebés recién diagnosticados, se recomienda realizar una evaluación oral de referencia y establecer un proveedor de atención dental primaria.

En el momento de la erupción del primer diente o, a más tardar, a los 12 meses de edad. Si no se ha realizado una evaluación oral, se recomienda una evaluación basal al momento del diagnóstico. Una técnica sencilla, consistente en utilizar una solución reveladora dental, puede ayudar al profesional a delinear las fosas del esmalte con mayor eficacia.⁶⁵⁻⁶⁷ Las lesiones solitarias (fibroma intraoral o fosas del esmalte) pueden presentarse en la población general. Sin embargo, si el profesional identifica múltiples lesiones, sería prudente realizar una evaluación para detectar otros hallazgos relacionados con la CET (Categoría 2B).

Corazón

Todas las personas deben someterse a una evaluación cardíaca apropiada para su edad al momento del diagnóstico.⁶⁸ En pacientes pediátricos, especialmente menores de tres años, se debe realizar una ecocardiografía y un electrocardiograma (ECG) de 12 a 15 derivaciones para evaluar la presencia de rabdomiomas y arritmias, respectivamente. En aquellas personas con rabdomiomas identificados mediante ecografía prenatal, la ecocardiografía fetal puede ser útil para detectar a aquellas con alto riesgo de insuficiencia cardíaca después del parto (Categoría 1).

En ausencia de síntomas cardíacos o antecedentes médicos preocupantes, la ecocardiografía no es necesaria en adultos, pero como aún pueden estar presentes defectos de conducción que pueden influir en la elección y la dosis de la medicación,⁶⁸ todavía se recomienda un ECG basal (Categoría 2A).

Ojo

Se recomienda una evaluación oftalmológica basal, que incluya una fundoscopia con dilatación ocular, para todas las personas con diagnóstico de CET con el fin de detectar hamartomas astrocíticos retinianos y parches acrómicos retinianos. Los hamartomas astrocíticos retinianos se observan en el 30% al 50% de los pacientes con CET; son bilaterales en el 43% de los casos y múltiples en el 40%. Estas lesiones se localizan con mayor frecuencia en el polo posterior, a lo largo de las arcadas vasculares y adyacentes al nervio óptico⁶⁹ (Categoría 1).

Otro

Aunque los aneurismas, los pólipos gastrointestinales, los quistes óseos y varias endocrinopatías pueden estar asociados con [la CET,20,70](#) no hay evidencia suficiente para apoyar la evaluación de rutina al momento del diagnóstico a menos que haya síntomas clínicos u otros antecedentes preocupantes que justifiquen una investigación específica.

Recomendaciones de vigilancia y manejo continuo para personas previamente diagnosticadas con CET

Las recomendaciones se resumen en [la Tabla 4](#). La fuerza de cada una de las siguientes recomendaciones es de categoría 3 a menos que se especifique lo contrario.

Genética

Se deben ofrecer pruebas y asesoramiento genético a las personas con CET y a sus familiares de primer grado si no se han realizado previamente. A todas las personas afectadas se les debe ofrecer evaluación clínica y pruebas genéticas mediante un panel de CET1 y CET2. Cuando se haya identificado una variante patogénica en el caso índice, se deben ofrecer pruebas genéticas al menos a los familiares de primer grado (Categoría 1).

Astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA)

Las personas con SEGA que presenten deterioro agudo debido a hidrocefalia obstructiva o hemorragia tumoral deben someterse a tratamiento quirúrgico urgente. Cada vez se dispone de técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas que pueden aumentar la seguridad quirúrgica en pacientes seleccionados. Las resecciones endoscópicas son aplicables a lesiones relativamente pequeñas, pero no se [usan](#) ampliamente.⁷¹⁻⁷³ La terapia térmica intersticial con láser se ha descrito en informes de casos, pero faltan resultados a largo plazo.^{74,75} Se recomienda el tratamiento temprano, y los equipos quirúrgicos experimentados son un prerrequisito para la toma de decisiones equilibrada y la reducción de la morbilidad y mortalidad del paciente.^{72,76,77} Para tumores grandes, aún puede requerirse el tratamiento de la hidrocefalia con derivación del líquido cefalorraquídeo, como un drenaje ventricular externo temporal o una derivación ventriculoperitoneal,⁷⁸ y si la condición clínica lo permite, el tratamiento neoadyuvante con un mTORi puede facilitar la cirugía mediante la reducción del tumor, mejorando la interfase tumor-cerebro y reduciendo la vascularidad del tumor.⁷⁹ Se ha informado del tratamiento de SEGA grande y sintomático con un mTORi en lugar de una cirugía urgente⁸⁰ o para aliviar la hidrocefalia obstructiva debido a SEGA⁸¹. Sin embargo, el tratamiento con mTORi se recomienda principalmente para personas con SEGA grandes o en crecimiento asintomático, aquellos con síntomas leves a moderados (incluida la ventriculomegalia asintomática) y aquellos que no son candidatos quirúrgicos o prefieren el tratamiento médico a la cirugía.⁸² mTORi también puede ser el tratamiento preferido por su posible beneficio para tratar manifestaciones adicionales de TSC que coexisten frecuentemente en pacientes con SEGA, como la epilepsia médicamente refractaria⁸³ o el angiomiolipoma renal.⁸⁴ Estudios bien diseñados demuestran efectos a largo plazo de su [uso.85,86](#) Toma de decisiones compartida con los pacientes

y sus padres al seleccionar la mejor opción de tratamiento deben tener en cuenta los riesgos quirúrgicos (incluida la disponibilidad de un equipo quirúrgico experimentado), la disponibilidad de mTORi, el costo, la duración esperada de la terapia y los posibles efectos secundarios, otras manifestaciones de TSC (angiomiolipoma renal, convulsiones refractarias, etc.) y factores relacionados con SEGA (ubicación, múltiples SEGA, [etc.](#))^{87,88} (Categoría 1).

El tratamiento con mTORi parece ser dependiente de la dosis,⁸⁹ y después de lograr una respuesta tumoral primaria puede ser posible reducir la dosis para minimizar los eventos adversos mientras se mantiene la estabilidad del tumor.⁹⁰ Los mTORi parecen ser seguros en niños pequeños menores de tres [años91-93](#) (Categoría 1).

El resultado óptimo se asocia con la detección y el tratamiento tempranos,⁹⁴ por lo que la vigilancia mediante resonancia magnética debe realizarse cada uno a tres años en todos los individuos con CET hasta los 25 años, cuando el SEGA es más prevalente.⁹⁵ Sin embargo, debe tenerse en cuenta que estudios recientes revelan que los SEGA conocidos pueden agrandarse durante la edad adulta⁹⁵ y, en raras ocasiones, presentarse de nuevo en la edad adulta.⁹⁶ Por lo tanto, se justifica la conciencia de por vida sobre el posible crecimiento de SEGA. Dentro del intervalo recomendado de uno a tres años, las exploraciones deben realizarse con mayor frecuencia en aquellos pacientes asintomáticos con SEGA cuyos SEGA son más grandes o están creciendo o que tienen discapacidades cognitivas o del desarrollo y no pueden informar de manera confiable síntomas neurológicos sutiles (Categoría 2A).

Epilepsia

La mayoría de los bebés con CET experimentarán su primera convulsión antes de cumplir un año,⁹⁷ y el control de las convulsiones debe considerarse una emergencia médica en bebés con CET porque la epilepsia refractaria está fuertemente correlacionada con malos [resultados](#) cognitivos y de desarrollo^{31,32,97,98} y el reconocimiento y tratamiento más tempranos de la epilepsia en la infancia están asociados con mejores resultados neurológicos a largo plazo.^{31,33} El EEG de rutina en bebés asintomáticos con CET debe obtenerse cada seis semanas hasta los 12 meses de edad y cada tres meses hasta los 24 meses de edad, ya que el EEG anormal muy comúnmente precede al inicio de las convulsiones clínicas,^{29,30} lo que permite la intervención más temprana posible (Categoría 1). Se debe tener en cuenta que los primeros tipos de convulsiones que se producen en la TSC pueden ser espasmos infantiles, convulsiones focales o ambas, y los espasmos infantiles en la TSC con frecuencia no están acompañados de hipersarritmia.³⁰ Hay evidencia sólida de la eficacia de la vigabatrina para el tratamiento

de espasmos infantiles asociados con la TSC^{31,33,99,100}; por lo tanto, recomendamos la vigabatrina como tratamiento de primera línea.

El médico que prescribe el medicamento debe ser consciente de los posibles efectos secundarios, en particular la posible toxicidad retiniana asociada a la pérdida de la visión periférica, y de cómo controlarlos. Si bien el riesgo de toxicidad retiniana o de anomalías en la resonancia magnética cerebral puede correlacionarse con [la dosis total acumulada,101,102](#) un mejor control de los espasmos infantiles también se correlaciona con [la dosis.103,104](#) Por lo tanto, los profesionales de la salud y los padres/cuidadores deben analizar y sopesar conjuntamente los riesgos relativos de la epilepsia no controlada y los efectos adversos relacionados con el tratamiento. La vigabatrina debe titularse rápidamente hasta 100 a 150 mg/kg/día. Si la resolución del patrón de hipersarritmia en el EEG (cuando esté presente) y la disminución de los espasmos infantiles no se produce en dos semanas, se puede añadir la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), la hormona adrenocorticotrópica sintética o la prednisona como tratamiento de segunda línea¹⁰⁵ (Categoría 1).

El estudio EPISTOP, recientemente finalizado, reveló que el tratamiento preventivo con vigabatrina redujo el riesgo de convulsiones, espasmos infantiles y epilepsia farmacorresistente; sin embargo, no se observaron diferencias en la prevalencia de retraso del desarrollo ni autismo a los dos años.^{^{34,35}} Estos resultados son prometedores, pero el comité de consenso determinó que se necesitan más pruebas antes de poder recomendar el tratamiento preventivo con vigabatrina a todos los bebés con CET de forma universal. El ensayo clínico PREVeNT.

TABLA 4.
Recomendaciones de vigilancia y manejo para pacientes ya diagnosticados con CET definitiva o posible

Sistema de órganos o área de especialidad	Recomendaciones
Genética	Ofrecer pruebas genéticas y asesoramiento familiar si no lo han hecho anteriormente.
Cerebro	Se debe realizar una resonancia magnética cerebral cada 1 a 3 años a pacientes asintomáticos con CET menores de 25 años para detectar la aparición de SEGA. Los pacientes asintomáticos con SEGA grande o en crecimiento, o con SEGA que cause dilatación ventricular, deben someterse a resonancias magnéticas con mayor frecuencia. Se debe informar a los pacientes y a sus familias sobre la posibilidad de nuevos síntomas. Los pacientes con SEGA asintomático en la infancia deben seguir realizándose estudios de imagen periódicamente en la edad adulta para garantizar que no haya crecimiento. Se debe realizar una resección quirúrgica en casos de SEGA con síntomas agudos. También puede ser necesaria una derivación de líquido cefalorraquídeo (shunt). Se puede utilizar tanto la resección quirúrgica como el tratamiento médico con mTORi en casos de SEGA en crecimiento, pero por lo demás asintomáticos. En el caso de tumores grandes, si la condición clínica lo permite, el tratamiento neoadyuvante con mTORi puede facilitar la cirugía. Las técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas pueden aumentar la seguridad quirúrgica en determinados pacientes. Al determinar la mejor opción de tratamiento, se debe incluir en el proceso de toma de decisiones la discusión de los riesgos de complicaciones, los efectos adversos, el coste, la duración del tratamiento y el posible impacto en las comorbilidades asociadas a la CET. Obtenga un EEG de rutina en bebés asintomáticos con CET cada 6 semanas hasta los 12 meses de edad y cada 3 meses hasta los 24 meses de edad, ya que el EEG anormal con frecuencia precede al inicio de las convulsiones clínicas. Obtenga un EEG de rutina en personas con actividad convulsiva conocida o sospechada. La frecuencia del EEG de rutina debe determinarse según la necesidad clínica, en lugar de un intervalo definido. El video-EEG prolongado, de 24 horas o más, es apropiado cuando la ocurrencia de convulsiones no es clara o cuando hay sueño inexplicable, cambios de comportamiento u otra alteración de la función cognitiva o neurológica.
Corte	La vigabatrina es el tratamiento de primera línea recomendado para los espasmos infantiles. Se puede utilizar ACTH, ACTH sintética o prednisona si el tratamiento con vigabatrina a dosis completa durante dos semanas no se ha correlacionado con una mejoría clínica y electroencefalográfica. Aparte de los espasmos infantiles, los anticonvulsivos para otros tipos de convulsiones en la esclerosis tuberosa (ESC) generalmente deben administrarse de acuerdo con las indicaciones para otras epilepsias. Everolimus y una formulación específica de cannabidiol están aprobados por las autoridades reguladoras para el tratamiento de las convulsiones asociadas con la ESC. No existen datos comparativos de eficacia que permitan recomendar el uso de anticonvulsivos, everolimus, cannabidiol o terapias dietéticas en subgrupos específicos de pacientes. Se debe considerar la cirugía de epilepsia para pacientes con esclerosis tuberosa (TSC) con convulsiones refractarias, especialmente tras el fracaso de tres medicamentos. Se debe prestar especial atención a los niños más pequeños que presentan regresión neurológica, y la evaluación para cirugía debe realizarse en centros con experiencia y conocimientos en TSC. Realizar una evaluación anual para TAND, utilizando herramientas de evaluación validadas como la Lista de verificación TAND (https://tandconsortium.org/checklists/). Las pruebas de detección pueden realizarse con mayor frecuencia según las necesidades clínicas. Si se identifican problemas durante la prueba, se deben realizar evaluaciones adicionales con los profesionales adecuados para diagnosticar y tratar las manifestaciones relevantes de TAND. Realizar una evaluación formal integral para TAND en todos los niveles de TAND (ver la figura del paraguas TAND) en puntos clave del desarrollo: infancia (0-3 años), preescolar (3-6 años), presecundaria (6-9 años), adolescencia (12-16 años), adultez temprana (18-25 años) y según sea necesario posteriormente. Derivar a profesionales adecuados para el manejo/intervención de las manifestaciones relevantes de TAND. Las intervenciones deben personalizarse según el perfil de TAND de cada persona y basarse en guías de práctica clínica basadas en la evidencia/parámetros de práctica clínica para cada manifestación (p. ej., trastorno del espectro autista, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, trastorno de ansiedad). Objetivo: Identificar tempranamente las manifestaciones del TAND y realizar una intervención temprana. Muchas personas con esclerosis tuberosa tienen dificultades académicas. Por lo tanto, siempre se debe considerar la necesidad de un programa educativo individualizado.
Riñón	Un cambio repentino e inesperado en el comportamiento debe motivar una evaluación física para buscar posibles causas médicas (por ejemplo, SEGA, convulsiones, enfermedad renal, medicamentos). Brindar apoyo psicológico y social a las familias y cuidadores, y garantizar la implementación de estrategias para apoyar su bienestar. Continuar brindando educación y capacitación a padres y cuidadores sobre TAND para asegurar que las familias sepan qué detectar ante las manifestaciones emergentes de TAND a lo largo de la vida. 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, la proteinuria 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 se presenta con hemorragia aguda. Se debe evitar la nefrectomía. Para angiomiolipomas asintomáticos en crecimiento con un diámetro mayor de 3 cm, se recomienda el tratamiento de primera línea con un mTORi. La embolización selectiva o la resección con conservación renal son tratamientos de segunda línea aceptables para angiomiolipomas asintomáticos.
Pulmón	Pregunte sobre el tabaquismo, las exposiciones ocupacionales, los síntomas de enfermedades del tejido conectivo, la fuga de quilo y las manifestaciones pulmonares, como disnea, tos y neumotórax espontáneo en todos los pacientes adultos en cada visita a la clínica. En mujeres adultas con una tomografía computarizada de tórax con resultado negativo que permanecen asintomáticas, se debe repetir la prueba para detectar la presencia de LAM cada 5 a 7 años hasta la menopausia. En el caso de pacientes con evidencia de enfermedad pulmonar quística compatible con LAM en la tomografía computarizada de tórax de detección, los intervalos de las exploraciones de seguimiento se deben determinar caso por caso dependiendo de las circunstancias individuales, como la presencia o ausencia de síntomas, la capacidad de realizar pruebas de función pulmonar confiables, el uso preexistente de mTORis para otras indicaciones de TSC, la respuesta al tratamiento (o la falta de ella) o el desarrollo de otras complicaciones pulmonares. Realizar controles rutinarios de la función pulmonar al menos una vez al año en pacientes con evidencia de LAM en la TC de tórax, y con mayor frecuencia en pacientes que están progresando rápidamente o que están siendo monitoreados para determinar su respuesta a la terapia. Utilice mTORi para el tratamiento de LAM en pacientes con función pulmonar anormal (FEV1 < 70 % del valor previsto), evidencia fisiológica de una carga de enfermedad sustancial (DLCO anormal [$<80\%$ o menos que el límite inferior de lo normal (cuando esté disponible)]), atrapamiento de aire (RV > 120 %), desaturación de oxígeno en reposo o inducida por ejercicio, disminución rápida (tasa de disminución del FEV1 > 90 ml/año) y derrames quilosos problemáticos. Asesorar a las pacientes sobre el riesgo de embarazo y el uso de estrógenos exógenos. Evitar el uso rutinario de terapia hormonal o doxiciclina para el tratamiento de la LAM. Recomendar a las pacientes que no se expongan al humo del tabaco, incluyendo el uso de cigarrillos electrónicos y vapeo. Pruebe broncodilatadores inhalados en pacientes con síntomas de sibilancia, disnea, opresión en el pecho o defecto obstructivo en la espirometría, con uso continuo en pacientes que obtengan un beneficio sintomático. Considere la medición de los niveles anuales de VEGF-D en pacientes que no pueden realizar pruebas confiables de la función pulmonar para monitorear la idoneidad de la supresión farmacodinámica de la vía mTOR.

(continúa en la página siguiente)

TABLA 4. (continuación)

Sistema de órganos o área de especialidad	Recomendaciones
	Fomentar las vacunas adecuadas para la edad, como la vacuna anual contra la gripe, la vacuna recombinante inactivada contra el herpes zóster y las vacunas antineumocócicas 13-valentes y 23-valentes. Los pacientes que toman inhibidores de mTOR deben recibir la vacuna recombinante contra la varicela independientemente de su edad y evitar todas las vacunas vivas. Eduque a los pacientes y sus familias sobre los signos y síntomas del neumotórax y aconsejeles que busquen atención médica si experimentan alguno de estos síntomas. Ofrezca pleurodesis tras el primer episodio de neumotórax en lugar de esperar a que se repita. Indique a los pacientes que la pleurodesis no impide un futuro trasplante de pulmón.
Piel	Realizar exámenes cutáneos anuales a niños con CET. La frecuencia de las evaluaciones dermatológicas en adultos depende de la manifestación cutánea. Generalmente, se recomienda una vigilancia e intervención estrechas para las lesiones cutáneas relacionadas con la CET que cambian rápidamente de tamaño o número; causan interferencia funcional, dolor o sangrado; o inhiben las interacciones sociales. Proporcionar educación continua sobre protección solar. Para lesiones planas o mínimamente elevadas, se recomienda el tratamiento tópico con mTORi. Observe la mejoría de las lesiones cutáneas durante varios meses; si no mejoran, o si se indica una intervención temprana, considere el uso de abordajes quirúrgicos. Para lesiones protuberantes, considere abordajes quirúrgicos (p. ej., escisión, láser).
Dientes	Realice una inspección/examen clínico dental detallado al menos cada 6 meses. Tome una radiografía panorámica para evaluar el desarrollo dental o si se presenta asimetría, inflamación asintomática o erupción dental tardía/anormal. Las fosas en el esmalte pueden tratarse con medidas preventivas como tratamiento de primera línea (sellantes, flúor). Estas fosas pueden tratarse con restauraciones si las medidas preventivas fallan o si son sintomáticas, cariosas o si existe un problema estético. Los fibromas orales sintomáticos o deformantes y las lesiones óseas mandibulares deben tratarse con escisión quirúrgica o curetaje, cuando estén presentes.
Corazón	Realizar una ecocardiografía 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 una electrocardiografía 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	Se debe realizar una evaluación oftalmológica anual a quienes presenten o no síntomas visuales al inicio del estudio. En casos raros, las lesiones agresivas o aquellas que causan pérdida de visión debido a su ubicación en la fovea o el nervio óptico pueden requerir intervención. Los inhibidores de mTOR se han utilizado con cierto éxito para tratar hamartomas astrocíticos retinianos problemáticos. En el caso de los pacientes que reciben vigabatrina, existen preocupaciones específicas relacionadas con la pérdida del campo visual, que parece correlacionarse con la dosis total acumulada. Los médicos responsables del seguimiento de los niños que reciben vigabatrina pueden ofrecer exámenes seriados de fondo de ojo para detectar cambios en la retina.
Otro	Se han identificado TNEP funcionales y no funcionales inesperados durante la vigilancia por resonancia magnética abdominal en personas con CET. Para mayor seguimiento y evaluación, se recomienda derivar al endocrinólogo.

Abreviaturas:

- ACTH ¼ Hormona adrenocorticotrópica
- TC ¼ Tomografía computarizada
- DLCO ¼ Capacidad de difusión de los pulmones para el monóxido de carbono
- EEG ¼ Electroencefalografía
- FEV1 ¼ Volumen espiratorio forzado en un segundo
- LAM ¼ Linfangioleiomiomatosis
- MRI ¼ Resonancia magnética mTOR ¼
- Objetivo mecánico de la rapamicina mTORi ¼
- Inhibidor de mTOR
- PFT ¼ Prueba de función pulmonar
- PNET ¼ Tumor neuroendocrino pancreático
- RV ¼ Volumen residual
- SEGA ¼ Astrocitoma subependimario de células gigantes
- TSC ¼ Complejo de esclerosis tuberosa
- TAND ¼ Trastorno neuropsiquiátrico asociado a TSC
- VEGF-D ¼ Factor de crecimiento endotelial vascular-D

(NCT02849457), cuyos resultados se esperan para el próximo año, debería abordar esta necesidad.

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 específico. El video-EEG prolongado (24 horas o más) es apropiado cuando la ocurrencia de convulsiones no está clara o cuando se presentan alteraciones del sueño, cambios de comportamiento u otras alteraciones de la función cognitiva o neurológica sin causa aparente (Categoría 2A).

Las convulsiones en adultos con CET pueden comenzar a cualquier edad, empeorar o remitir a lo largo de la vida. Además, la semiología de las convulsiones puede cambiar en adultos con CET (es decir, las convulsiones focales con alteración de la consciencia pueden convertirse en convulsiones tónico-clónicas bilaterales). Todo adulto con CET que presente convulsiones de nueva aparición o cambios en la semiología de las convulsiones debe ser examinado para detectar eventos no relacionados con la CET, que pueden ocurrir con o sin CET (p. ej., glioma, hemorragia subaracnoidea, accidente cerebrovascular, etc.).

Salvo en el caso de los espasmos infantiles, la medicación anticonvulsiva o la terapia dietética en la CET deben, por lo general, seguir la misma pauta de otras epilepsias. El inhibidor de mTOR everolimus83 y un inhibidor específico

La formulación de cannabidiol106 se ha evaluado específicamente en

Se han realizado ensayos clínicos controlados aleatorizados para el tratamiento de las convulsiones en la esclerosis tuberosa (CET), que han demostrado ser eficaces y bien tolerados (Categoría 1). Ambos medicamentos están aprobados por numerosas autoridades reguladoras para el tratamiento adyuvante de las convulsiones asociadas con la CET. Sin embargo, no existen datos comparativos de eficacia que permitan recomendar medicamentos anticonvulsivos específicos, como everolimus o cannabidiol, en un paciente en particular. Los médicos deben ser conscientes de que tanto el everolimus107 como el cannabidiol108 tienen interacciones farmacológicas importantes con otros medicamentos anticonvulsivos, incluso entre [sí.109,110](#) Las intervenciones dietéticas, incluida una [dieta cetogénica111,112](#) o un tratamiento con un índice glucémico bajo,113 pueden ser una terapia no farmacológica eficaz para pacientes con CET con epilepsia intratable, incluidos los espasmos infantiles refractarios a la vigabatrina y las terapias hormonales.

Se debe considerar la cirugía para la epilepsia en pacientes con TSC refractaria, en particular después de que no han respondido a tres medicamentos.114-116 Se debe dar consideración especial a los niños de edades más tempranas que experimentan regresión neurológica.117,118 y la evaluación para la cirugía se debe realizar en centros especializados en epilepsia con experiencia y conocimientos en TSC (Categoría 2A).

La estimulación del nervio vago se puede utilizar en la TSC para la epilepsia refractaria a tratamiento médico si la cirugía no tiene éxito o no es una opción.¹¹⁹ Existen datos preliminares que sugieren que la neuroestimulación responsiva Puede ser eficaz en adultos seleccionados con esclerosis tuberosa y enfermedad intratable. convulsiones.¹²⁰

Trastorno neuropsiquiátrico asociado a la TSC (TAND)

Se debe realizar una evaluación anual para TAND durante todo el esperanza de vida utilizando herramientas de detección validadas como la lista de verificación TAND (<https://tandconsortium.org/listas de verificación/>)^{37,38} o con mayor frecuencia si Clínicamente indicado. Si se identifican inquietudes durante la evaluación, se debe derivar al paciente a una evaluación por parte de profesionales adecuados para diagnosticar y tratar las manifestaciones relevantes de TAND. (Categoría 1). Además de la evaluación anual, se requiere una evaluación formal de Se recomienda el uso de TAND en momentos clave del desarrollo. (Tabla 4)^{37,39} (Categoría 2A). Esta evaluación puede requerir aportaciones de una gama de profesionales que incluye psiquiatras, psicólogos, neuropsicólogos u otros expertos en atención médica, educación y desarrollo neurológico. Cambio repentino e inesperado en El comportamiento debe motivar una evaluación física para observar el potencial Causas médicas (por ejemplo, SEGA, convulsiones, enfermedad renal, medicamentos)¹²¹ (Categoría 1).

La identificación temprana y la intervención para las manifestaciones de TAND son importante para obtener resultados óptimos.¹²¹ No hay intervenciones específicas para TSC Actualmente no existen tratamientos para ninguna manifestación de TAND. Sin embargo, existen estrategias de tratamiento basadas en la evidencia para trastornos individuales bajo El paraguas TAND, por ejemplo, trastorno del espectro autista, trastorno por déficit de atención e hiperactividad y trastornos de ansiedad. Las intervenciones de los especialistas adecuados deben personalizarse según las necesidades. Perfil TAND de cada individuo y basado en evidencia pautas de práctica o parámetros para manifestaciones individuales. Muchas personas con TSC tienen dificultades académicas o escolares. y pueden beneficiarse de un [plan](#) educativo individualizado^{11,122,123} (Categoría 2A). Las dificultades escolares pueden tener un impacto en el funcionamiento ocupacional durante toda la vida adulta.

Las familias y los cuidadores también pueden necesitar apoyo psicológico y social. Apoyo debido al impacto potencial del TSC en toda la familia, Por lo tanto, se deben implementar estrategias para proporcionar o referir a los pacientes adecuados. Apoyo 40,41 (Categoría 2B). Personas, familias y cuidadores. Se les debe educar sobre TAND para que puedan identificar las necesidades emergentes. Manifestaciones de TAND a lo largo de la vida^{40,41} (Categoría 2B).

Riñón

Para angiomiolipomas asintomáticos en crecimiento que miden más de 3 cm de diámetro, se recomienda el tratamiento con un mTORi como [terapia](#) de primera línea.^{84,124-126} El estudio EXIST-2 demostró que en el 30% de los pacientes tratados con dosis bajas de everolimus (5 mg al día), Se mantuvo el control del angiomiolipoma,¹²⁵ y evidencia adicional¹²⁷ sugiere que este beneficio se generaliza a la mayoría de los pacientes. con TSCdno solo aquellos que participaron en EXIST-2. Protocolos para Se debe seguir el uso seguro de everolimus, incluida la preinmunización.¹²⁸ La tolerabilidad continua demostrada es preferible a el daño renal causado por la progresión del angiomiolipoma o por embolización quirúrgica o terapias ablativas, como intervención preventiva, con estudios más recientes que han demostrado resultados impresionantemente favorables con TFG preservada y bajas tasas de sangrado, hipertensión u otras complicaciones⁴⁸ (Categoría 1).

Como mínimo, evaluación clínica anual de la función renal, Se requiere proteinuria y presión arterial en aquellos con valores normales. valores, y con mayor frecuencia en aquellos con hallazgos de insuficiencia renal. deterioro o hipertensión. La proteinuria transitoria o variable puede puede ser un efecto secundario de mTORis, pero no suele ser una indicación para suspender el tratamiento.¹²⁴ El control de la hipertensión también es fundamental, por lo que

Las mediciones precisas de la presión arterial de los pacientes son cruciales, incluido el uso de criterios específicos de edad para los niños.¹²⁹ Los pacientes con La hipertensión debe tratarse con un inhibidor del sistema renina-aldosterona-angiotensina como terapia de primera línea; La experiencia no respalda el consejo previo de que se deben evitar los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en aquellos pacientes tratados. con un mTORi¹³⁰ (Categoría 1). Además, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores de los receptores de angiotensina... Prolonga claramente la función renal en otras enfermedades renales crónicas condiciones y se han asociado con una tasa reducida de Formación de angiomiolipomas cuando se utiliza en jóvenes.¹³¹ La minoría de pacientes que desarrollan insuficiencia renal avanzada pueden Todavía se benefician de la terapia mTORi para prevenir el sangrado y posiblemente retarde o detenga el deterioro de la función renal.¹²⁴ Para las personas En caso de TSC, se deben considerar todas las opciones de terapia de reemplazo renal. considerados, incluidos aquellos con deterioro neurológico¹³² (Categoría 2B).

Imágenes de vigilancia para la enfermedad poliquística, carcinoma de células renales, u otros [tumores](#)^{133,134} y para los cambios en el angiomiolipoma deben También se puede realizar una resonancia magnética abdominal, que puede ser estratégicamente Realizada al mismo tiempo que las imágenes de vigilancia cerebral, es la modalidad de imagen preferida. Sin embargo, si no se dispone de resonancia magnética, se puede realizar una TC. aún proporcionan información útil.¹³⁵ La frecuencia de las imágenes debe Puede durar de uno a tres años, y se prefieren exploraciones anuales para los tumores que Se acercan a los 3 cm de tamaño y/o parecen estar creciendo. Más largos Los intervalos son aceptables en algunas situaciones específicas en las que no Se observan tumores o solo se observan tumores pequeños (<1 cm) con un crecimiento mínimo a lo largo del tiempo. Embolización selectiva seguida de corticosteroides,¹³⁶ resección con conservación del riñón o terapia ablativa para Las lesiones exofíticas son una terapia de segunda línea aceptable para el angiomiolipoma asintomático si el tratamiento médico con un mTORi es adecuado. contraindicado.¹²⁶ En caso de hemorragia aguda, se realiza embolización seguida con corticosteroides es más apropiado.¹³⁷ La nefrectomía debe ser evitarse debido a la alta incidencia de complicaciones y mayor riesgo de insuficiencia renal futura, insuficiencia renal terminal, y el mal pronóstico que resulta de la enfermedad renal crónica^{41,126} ([Categoría 2A](#)).

Los angiomiolipomas pobres en grasa son comunes en pacientes con CET. ocurre con mayor frecuencia en niños y en aquellos con angiomiolipoma nuevo.⁴⁸ El angiomiolipoma pobre en grasa se puede distinguir de carcinoma, porque el angiomiolipoma pobre en grasa generalmente tiene una Velocidad de crecimiento más lenta (<5 mm/año [de diámetro]) que el carcinoma. Además, el angiomiolipoma pobre en grasa se desarrolla típicamente a partir de... el riñón entre otras estructuras en lugar de comprimirse estructuras circundantes, que es más comúnmente una característica de carcinoma.⁴² Cuando una lesión no puede identificarse con seguridad como un Angiomiolipoma pobre en grasa, biopsia con aguja mediante técnica de vaina o se puede considerar una biopsia abierta (Categoría 2A). Revisión de Se recomienda encarecidamente obtener los resultados de la biopsia por parte de un patólogo experto en TSC, con tinción utilizando anticuerpos específicos, incluido el HMB-45. Para distinguir un angiomiolipoma pobre en grasa de un tumor de células renales. carcinoma.¹³⁸

Pulmón

Las mujeres adultas con CET deben someterse a pruebas de detección periódicas para detectar la Presencia de LAM en la TC de tórax. Tras una TC de cribado negativa En el caso de LAM, se debe obtener una nueva tomografía computarizada si hay daño pulmonar. Los síntomas se desarrollan aproximadamente cada cinco a siete años. Mujeres asintomáticas hasta la menopausia. En pacientes con evidencia de enfermedad pulmonar quística compatible con LAM en la prueba de detección. TC: se deben determinar los intervalos de las TC de seguimiento posteriores. en función de circunstancias individuales como la presencia o ausencia de los síntomas, la capacidad de realizar PFT fiables, el uso preexistente de mTORis para otras indicaciones de TSC, respuesta al tratamiento (o falta de respuesta)

del mismo), o desarrollo de otras complicaciones pulmonares. Al realizar una TC de tórax, se debe aplicar el principio de «tan baja como sea razonablemente posible» para minimizar la dosis de radiación al paciente¹³⁹ (Categoría 2A).

En individuos con evidencia de LAM en la TC, se deben obtener PFT basales y la prueba de marcha de seis minutos, y las PFT completas se deben repetir anualmente para monitorear la tasa de progresión de la enfermedad. Se debe considerar una espirometría más frecuente (cada tres a seis meses) en (1) pacientes con un nuevo diagnóstico de LAM para establecer una trayectoria de progresión de la enfermedad, (2) pacientes con síntomas progresivos, (3) pacientes con enfermedad avanzada y reservas pulmonares limitadas, y (4) para monitorear la respuesta al tratamiento en pacientes que toman mTORis. La espirometría posbroncodilatador es preferible para todos los pacientes, para limitar la variabilidad debido a la obstrucción reversible del flujo aéreo. En pacientes que no pueden realizar PFT debido al deterioro cognitivo u otras razones, la TC seriada puede ser el mejor método para evaluar la progresión (Categoría 2A).

El sirolimus mTORi se recomienda como tratamiento de primera línea. Para pacientes con [LAM140](#) que cumplen los requisitos (Categoría 1). En pacientes que no pueden realizar pruebas de función pulmonar (PFP) fiables, la decisión de iniciar sirolimus puede basarse en una evaluación general de la gravedad de la enfermedad y la velocidad de progresión, determinada por los cambios en uno o más de los siguientes parámetros: grado de enfermedad pulmonar quística en la TC de tórax, necesidad de oxígeno suplementario en reposo o con ejercicio, disnea de esfuerzo con actividades mínimas, neumotórax recurrente y niveles séricos elevados de VEGF-D. También se puede considerar la medición anual de los niveles séricos de VEGF-D como marcador farmacodinámico del efecto del tratamiento, aunque este uso de la prueba no ha sido validado (Categoría 2B).

Es posible que una proporción sustancial de pacientes con TSC en quienes se descubre que tienen LAM ya estén tomando everolimus para otras indicaciones.⁸²⁻⁸⁴ En estas circunstancias, dada la extensa similitud molecular y la evidencia de eficacia en un estudio de fase 2 de etiqueta abierta,¹⁴¹ recomendamos continuar el tratamiento con everolimus y monitorear las PFT en serie en lugar de cambiar a sirolimus (Categoría 2A).

Se debe informar a los pacientes que el embarazo en LAM se ha asociado con un deterioro acelerado de la función pulmonar y un mayor riesgo de neumotórax.¹⁴²⁻¹⁴⁵ El trasplante de pulmón sigue siendo una opción de tratamiento viable para pacientes con CET con [LAM](#) en etapa terminal.^{146,147} La pleurodesis previa no es una contraindicación para el trasplante de pulmón.¹⁴⁶ Sin embargo, la presencia de otras comorbilidades relacionadas con la CET, incluido el deterioro cognitivo, la disfunción renal o la carga de angiomiolipoma, puede influir en la candidatura, así como en los resultados después del trasplante de pulmón (Categoría 2B).

Piel

Se recomiendan exámenes cutáneos anuales para niños con CET. La frecuencia de la evaluación dermatológica en adultos depende de la gravedad de las manifestaciones cutáneas. Se recomienda una vigilancia estrecha y una intervención en caso de lesiones cutáneas relacionadas con la CET que cambien rápidamente de tamaño o número, causen interferencia funcional, causen dolor o sangrado, o inhiban las interacciones sociales. Se puede realizar un seguimiento longitudinal con fotografía digital para monitorizar los cambios cutáneos.

Muchas personas muestran mejoría en las lesiones cutáneas relacionadas con la CET al tomar un mTORi sistémico para otras manifestaciones relacionadas con [la CET148-150](#) (Categoría 1). En personas con una respuesta cutánea inadecuada, se pueden utilizar abordajes quirúrgicos, considerando la posibilidad de alteración de la cicatrización de heridas durante el tratamiento con un mTORi. La relación riesgo-beneficio de un mTORi sistémico generalmente excluye su uso solo para lesiones cutáneas de CET. Actualmente, no existe evidencia que demuestre un beneficio adicional del sirolimus tópico (rapamicina) en pacientes con terapia sistémica.

El sirolimus tópico es seguro y eficaz para el tratamiento de angiofibromas faciales^{151,152} (Categoría 1), y también puede mejorar otras [lesiones](#) cutáneas causadas por CET¹⁵³⁻¹⁵⁵ (Categoría 2A). El medicamento tópico se aplica generalmente una o dos veces al día y se prepara en farmacias especializadas en concentraciones del 0,1 % al 1 % en diversos vehículos. En Japón, el gel de sirolimus al 0,2 % (Rapalimus, Nobelpharma) fue aprobado por las autoridades reguladoras en 2018. Las lesiones cutáneas más pequeñas y planas parecen responder mejor al sirolimus tópico que las lesiones voluminosas, por lo que se recomienda el tratamiento temprano. Es probable que se requiera una terapia a largo plazo para mantener el beneficio.^{153,154} Los efectos adversos del sirolimus tópico son generalmente leves, como irritación de la piel en el sitio de aplicación, piel seca o acné.¹⁵⁴ La absorción sistémica del sirolimus tópico normalmente está por debajo del nivel de detección.^{151,152} El sirolimus tiene efectos anticancerígenos, pero un estudio sobre sirolimus tópico informó un aumento de tumores en la piel en ratones tratados con un régimen de sirolimus tópico y luz solar simulada.¹⁵⁶ A la espera de estudios clínicos, se recomienda una buena protección solar durante el uso de sirolimus tópico.

Los abordajes quirúrgicos pueden ser eficaces para tratar las lesiones cutáneas de TSC^{64,157,158} (Categoría 2B). Las indicaciones para el tratamiento quirúrgico incluyen sangrado, irritación, dolor, desfiguración o deterioro de la función (incluyendo visión, respiración o movilidad). La intervención quirúrgica inmediata puede ser necesaria en algunos pacientes. Para otros, el momento de la cirugía electiva debe determinarse por la tasa de crecimiento, el riesgo de recurrencia y la probabilidad de cicatrización. Los niños más pequeños con angiofibromas planos pueden beneficiarse del láser de colorante pulsado para reducir el eritema facial, mientras que el uso de láseres ablativos para angiofibromas más grandes es preferible en la adolescencia tardía, cuando la tasa de recurrencia es menor. El láser de colorante pulsado tiene un riesgo mínimo de despigmentación y cicatrización, pero generalmente se requieren múltiples tratamientos y los beneficios suelen ser de corta duración cuando se usa solo.

Los métodos ablativos aplanan las lesiones, pero a menudo se requiere anestesia general y la recuperación posoperatoria puede demorar hasta algunas semanas.¹⁵⁸ Las complicaciones a largo plazo incluyen despigmentación, cicatrices, cambios en la textura de la piel y recrecimiento.

Dientes

Se debe realizar una inspección o examen clínico dental detallado al menos cada seis meses. Los pacientes con necesidades especiales y dificultad para mantener la higiene bucal pueden beneficiarse de una evaluación de rutina cada tres meses.¹⁵⁹ Se puede indicar una radiografía panorámica para evaluar el desarrollo dental o si se presenta asimetría, hinchazón asintomática o erupción dental retrasada o anormal. Las fosas del esmalte se pueden manejar con medidas preventivas como tratamiento de primera línea (selladores, flúor). Las fosas del esmalte se pueden manejar con restauraciones si las medidas preventivas fallan o si son sintomáticas, cariosas o hay una preocupación estética. Los fibromas orales sintomáticos o deformantes y las lesiones óseas mandibulares se deben tratar con escisión quirúrgica o curetaje. Se debe derivar a un dentista con capacitación avanzada para la hinchazón facial sintomática o asintomática para descartar el origen odontogénico o el dolor intraoral asociado con los dientes o lesiones intraorales.

Corazón

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

Se les informa que algunos medicamentos con y sin receta, así como suplementos naturales, pueden aumentar el riesgo de arritmia. Estas personas deben verificar la seguridad e idoneidad con su cardiólogo o especialista en TSC antes de comenzar un nuevo medicamento o suplemento.

Ojo

En personas sin manifestaciones oftálmicas de CET o sin síntomas visuales al inicio, se recomienda una reevaluación anual o ante la aparición de nuevas inquietudes clínicas. La mayoría de los hamartomas astrocíticos retinianos no causan pérdida de visión; sin embargo, se han reportado casos raros de lesiones agresivas o de aquellas que causan pérdida de visión debido a su ubicación, afectando la fovea o el nervio óptico.¹⁶⁰⁻¹⁶³ En tales casos, la intervención con láser, terapia fotodinámica, anti-VEGF intravítreo, esteroides intravítreos o cirugía puede ser apropiada.^{162,163} Más recientemente, los mTOR se han utilizado con cierto éxito para tratar hamartomas astrocíticos problemáticos.^{160,161}

Para los pacientes que reciben vigabatrina, existen preocupaciones específicas relacionadas con la pérdida del campo visual, que parece correlacionarse con la dosis total acumulada.^{164,165} La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) recomienda exámenes oftalmológicos seriados cada tres meses. Otros métodos de vigilancia incluyen pruebas de potenciales evocados visuales, electroretinografía y tomografía de coherencia óptica de la capa de fibras nerviosas de la retina. Si bien estas pruebas pueden ser útiles, presentan limitaciones y son poco prácticas, ya que pueden requerir sedación. La Asociación Americana de Oftalmología Pediátrica y Estrabismo apoya el examen seriado del fondo de ojo con dilatación para niños que usan vigabatrina¹⁶⁶ (Categoría 2B).

Otro

Debido a los protocolos de vigilancia, existe un número creciente de informes de tumores neuroendocrinos pancreáticos (TNEP) funcionales y no funcionales asociados con CET. Los TNEP funcionales a menudo se identifican de forma temprana basándose en la presencia de síntomas. Los informes preliminares señalan casos en los que los TNEP no funcionales se pasaron por alto durante la vigilancia temprana.¹⁶⁷ Para abordar la posible brecha en la atención, el grupo endocrino recomienda prestar especial atención a las lesiones pancreáticas en los estudios de imagen abdominal realizados para la vigilancia de las lesiones renales y considerar la resonancia magnética abdominal con precisión.

Cortes pancreáticos.¹⁶⁸ En comparación con otros síndromes de susceptibilidad tumoral, el riesgo de tumores endocrinos en la CET se mantiene bajo.^{169,170} La biopsia de lesiones no funcionales solo se recomienda cuando estas son inusualmente grandes, crecen, son sintomáticas, múltiples o presentan otras características sospechosas. Los TNEP funcionales requieren una evaluación y un tratamiento estándar, al igual que en pacientes sin CET.

En el caso de que aparezcan nódulos tiroideos inesperados en las tomografías computarizadas de tórax de pacientes con CET, dichos nódulos deben evaluarse según el estándar de atención.¹⁷¹ No hay evidencia de un mayor riesgo de nódulos tiroideos o cáncer de tiroides en pacientes con CET.¹⁷²

Otras consideraciones clínicas en pacientes con CET

Las recomendaciones publicadas previamente para la vigilancia y el manejo de la CET destacaron varias áreas clave en la coordinación de la atención para las personas con CET. Estas directrices se han traducido a 17 idiomas y se centran principalmente en el papel de las clínicas especializadas en CET y los grupos de apoyo para educar a pacientes, familias y profesionales de la salud sobre las manifestaciones, la historia natural y la atención de las personas con CET. Una adición importante a esta sección se refiere al uso de mTORis en la atención de la CET, que están aprobados por numerosas autoridades reguladoras a nivel mundial y se utilizan comúnmente para ciertas manifestaciones de la CET.

Guía práctica para el uso de inhibidores de mTOR en pacientes con TSC

El uso de mTORis, sirolimus y everolimus se ha convertido en la piedra angular del tratamiento de tumores asociados con la CET. La primera aprobación regulatoria específica para la CET se produjo en 2010, cuando la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (FDA) aprobó everolimus para el tratamiento de la SEGA. Actualmente, everolimus está aprobado en muchos países del mundo para el tratamiento del angiomiolipoma renal y/o la epilepsia de inicio parcial asociada con la CET, además de la SEGA. Sirolimus se aprobó inicialmente para el tratamiento de la LAM asociada con la CET en Japón en 2014, y posteriormente en Estados Unidos un año después.

Al iniciar la terapia con un mTORi, los estudios de laboratorio basales deben incluir un perfil lipídico en ayunas, un perfil metabólico completo, cuantificación de citistatina C, análisis de orina y hemograma completo con diferencial. Estos perfiles deben repetirse poco después de iniciar el tratamiento, además de las mediciones del nivel valle de mTORi y los niveles de medicamentos concomitantes, en particular si son inhibidores o inductores enzimáticos potentes (p. ej., se sabe que algunos medicamentos anticonvulsivos como la carbamazepina y la oxcarbazepina reducen los niveles valle de mTORi, mientras que algunos antimicrobianos como la claritromicina y el ketoconazol aumentan dichos niveles).¹⁷³ Se ha informado que el cannabidiol aumenta los niveles valle de mTORi.^{109,110} Los estudios de laboratorio que incluyen los niveles valle de mTORi deben revisarse periódicamente durante el tratamiento, en particular cuando se introduce un inhibidor o inductor enzimático potente en el régimen de tratamiento de un paciente. En general, los eventos adversos de la terapia sistémica con mTORi son leves a moderados,⁸⁷ incluso en pacientes tratados a edades tempranas.^{91,93} Sin embargo, cuando se prescriben dichas terapias, no es raro que los eventos adversos, como ulceración oral, hiperlipidemia e hiperglucemia, requieran una reducción de la dosis o la suspensión temporal del tratamiento.^{174,175} Las personas que se sometan a procedimientos quirúrgicos mayores mientras reciben terapia con mTORi deben ser informadas sobre el posible deterioro de la cicatrización de heridas y las posibles propiedades inmunosupresoras que pueden exacerbar las infecciones en casos raros o afectar la seguridad de la inmunización con vacunas vivas (que comúnmente incluyen vacunas utilizadas contra el sarampión, las paperas, la rubéola, la varicela y la fiebre amarilla).^{174,175} La terapia con mTORi también se ha asociado con alteraciones del ciclo menstrual¹⁷⁶ y quistes ováricos.¹⁷⁷ La práctica estándar es suspender temporalmente la terapia con mTORi una o dos semanas antes de las cirugías planificadas o las inmunizaciones con vacunas vivas o durante cualquier infección significativa prolongada o de nueva aparición u otros efectos adversos y Luego, reanude el tratamiento tras la recuperación (normalmente una o dos semanas después de la vacunación y dos a cuatro semanas después de la cirugía). Los eventos adversos recurrentes o graves también pueden requerir una dosis menor de mTORi al reanudar el tratamiento. Cabe destacar que se ha demostrado un beneficio incluso si los niveles sanguíneos mínimos de mTORi resultantes se encuentran en el límite inferior o incluso por debajo de los recomendados.

rango de referencia (5 a 15 ng/mL).^{107,178}

Calidad de vida y carga de cuidados

La esclerosis tuberosa (ETS) puede representar una grave carga física, mental y financiera tanto para las personas con esclerosis tuberosa como para sus cuidadores. Como se describió anteriormente,⁴¹ muchas personas con esclerosis tuberosa experimentan TAND. El manejo del estrés asociado con la esclerosis tuberosa y sus complejidades es crucial para el bienestar mental de la persona con esclerosis tuberosa y sus cuidadores. Los profesionales de la salud deben ayudar a las familias y cuidadores a conectarse con equipos de atención secundaria, como terapeutas, trabajadores sociales y otros consejeros, para que conozcan los recursos de su región, como los servicios de relevo y otros programas de apoyo a la salud mental. No se debe descuidar la salud física y mental de los cuidadores y sus hermanos.

Acceso a la atención

El Grupo de Consenso Internacional sobre el Complejo de Esclerosis Tuberosa (CET) está compuesto por más de 80 especialistas en CET de 14 países (seis continentes) con una amplia experiencia y especialización médica. Estas recomendaciones de consenso actualizadas se basan en una amplia experiencia práctica y la mejor evidencia científica disponible, y por lo tanto representan el estándar de atención más actualizado para las personas con CET a lo largo de su vida, independientemente de su lugar de residencia. Se debe esforzarse por implementar y cumplir plenamente estos estándares siempre que sea posible. Sin embargo, reconocemos que con frecuencia existen barreras significativas a nivel individual, regional o nacional que pueden dificultar la disponibilidad o el acceso a tecnologías, tratamientos o especialistas médicos específicos de los que dependen algunas recomendaciones de consenso. Las directrices anteriores⁸ se han traducido a 17 idiomas y, en Portugal, fueron aceptadas como estándares de atención para la CET y adoptadas formalmente por el Ministerio de Salud. Varios grupos internacionales adicionales han publicado su enfoque para la implementación de las directrices anteriores de [2012 \(179-181\)](#); estos artículos pueden servir como manuales para regiones de tamaño, economías o sistemas de salud similares.

Los proveedores médicos y especialistas locales también pueden necesitar adaptar recomendaciones específicas en tales circunstancias lo mejor que puedan mientras continúan los esfuerzos para remediar y superar estas barreras para el tratamiento óptimo de sus pacientes.

Los grupos de defensa locales e internacionales son socios esenciales para ayudar a las personas y familias a navegar el panorama de atención de la TSC en su región, brindando apoyo psicosocial y educando a los proveedores de atención médica y a las personas y familias afectadas por la TSC.

En los Estados Unidos, la Alianza TSC cumple esta función (www.tscalliance.org). Al igual que los 38 grupos de defensa de TSC de diferentes países de TSCi (www.tscinternational.org). TSCi ha escrito un documento técnico complementario publicado contemporáneamente, Beyond the Guidelines: How we can improve health care for people with tuberous sclerosis complex (TSC) around the world, que se centra en las cuestiones de coordinación de la atención y acceso a la atención desde una perspectiva global.

Coordinación de la atención y transición de la atención

La transición de la atención médica desde la pediatría a la atención para adultos es un desafío en el contexto de las enfermedades crónicas, más aún en la esclerosis múltiple traumática debido a la participación de muchos sistemas de órganos importantes que requieren atención enfocada por parte de especialistas. Idealmente, un equipo multidisciplinario manejaría la transición clínica.^{41,182,183} Dos artículos recientes discuten la transición de la atención pediátrica a la atención para adultos con mayor detalle, específicamente en la atención de individuos con [CET.184,185](#) La Child Neurology Foundation convocó recientemente a un equipo multidisciplinario que produjo una declaración de consenso que describe ocho principios comunes que definen el papel del neurólogo infantil en esta importante transición.¹⁸⁶ Dadas las complejidades y la variedad de manifestaciones a lo largo de la vida,

es esencial tener el apoyo de un profesional de la salud local disponible (por ejemplo, médico de atención primaria), además del apoyo coordinado de especialistas en CET y otros proveedores de atención que a menudo se encuentran en centros de referencia regionales o nacionales.¹⁸⁷ En países donde las políticas gubernamentales para ayudar a los pacientes con enfermedades raras aún no se han implementado, las iniciativas de investigación apoyadas por grupos de defensa centradas en hospitales docentes han sido fundamentales para establecer equipos médicos multidisciplinarios para la atención de individuos con CET. El software seguro para telecomunicaciones puede brindar oportunidades adicionales de atención coordinada entre pacientes, proveedores médicos locales y especialistas de TSC cuando sea médicamente apropiado y lo permitan los reguladores gubernamentales.

Expresiones de gratitud

La reunión de los copresidentes del Grupo de Consenso Internacional de TSC y de los copresidentes de los grupos de trabajo de la Conferencia Mundial de TSC de 2018 fue patrocinada y organizada por la Alianza TSC. Los patrocinadores de la Conferencia Mundial de TSC de 2018 no participaron en la planificación ni asistieron a la reunión del Grupo de Consenso, ni influyeron en las recomendaciones resultantes. Los patrocinadores de la Conferencia Mundial de TSC de 2018 fueron Novartis Pharmaceuticals, el Instituto Rothberg para Enfermedades Infantiles, Upsher-Smith Laboratories, LivaNova, Depomed, Greenwich Biosciences, Mallinckrodt Pharmaceuticals, UCB, Lundbeck, Amneal Pharmaceuticals, Aquestive Pharmaceuticals, MassMutual, Ovid Therapeutics, West Therapeutics Development y Eolas Pharma, WNC & Associates, y numerosos donantes individuales y sin fines de lucro de la Alianza TSC.

Referencias

1. Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. El complejo de esclerosis tuberosa. *N Engl J Med*. 2006;355:1345e1356.
2. 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.
3. Osborne JP, Fryer A, Webb D. Epidemiología de la esclerosis tuberosa. *Ann N Y Acad Sci*. 1991;615:125e127.
4. Northrup H, Krueger DA. 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.
5. Ebrahimi-Fakhari D, Mann LL, Poryo M, et al. Incidencia de esclerosis tuberosa y edad al primer diagnóstico: nuevos datos y tendencias emergentes de un estudio nacional prospectivo de vigilancia. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13:117.
6. Roach ES, Gomez MR, Northrup H. Conferencia de consenso sobre el complejo de esclerosis tuberosa : criterios de diagnóstico clínico revisados. *J Child Neurol*. 1998;13: 624-628.
7. Roach ES, DiMario FJ, Kandt RS, Northrup H. Conferencia de consenso sobre esclerosis tuberosa: recomendaciones para la evaluación diagnóstica. *J Child Neurol*. 1999;14:401-407.
8. Krueger DA, Northrup H. Vigilancia y manejo del complejo de esclerosis tuberosa : recomendaciones de la conferencia de consenso internacional sobre el complejo de esclerosis tuberosa de 2012. *Pediatr Neurol*. 2013;49:255e265.
9. Red Nacional Integral del Cáncer. Desarrollo y actualización de directrices. Disponible en: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-process/development-and-update-of-guidelines> . Consultado el 3 de agosto de 2021.
- [PubMed] 10. Davis PE, Philip-Dhima R, Sideridis G, et al. Presentación y diagnóstico del complejo de esclerosis tuberosa en lactantes. *Pediatría*. 2017;140:e20164040.
11. Kingswood JC, d'Augeres GB, Belousova E, et al. Registro de esclerosis tuberosa para aumentar la concienciación sobre la enfermedad (TOSCA): datos de referencia sobre 2093 pacientes. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12:2.
12. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Estándares y directrices para la interpretación de variantes de secuencia: una recomendación de consenso conjunta del Colegio Americano de Genética Médica y Genómica y la Asociación de Patología Molecular. *Genet Med*. 2015;17:405-424.
13. Dufner Almeida LG, Nanho S, Zonta A, et al. Comparación de las características funcionales y estructurales de variantes raras de TSC2 con hallazgos clínicos y genéticos. *Hum Mutat*. 2020;41:759-773.
14. Hoogveen-Westerveld M, Ekong R, Povey S, et al. Evaluación funcional de variantes sin sentido de TSC1 identificadas en individuos con complejo de esclerosis tuberosa. *Hum Mutat*. 2012;33:476-479.
15. Hoogveen-Westerveld M, Ekong R, Povey S, et al. Evaluación funcional de las variantes de TSC2 identificadas en individuos con complejo de esclerosis tuberosa. *Hum Mutat*. 2013;34:167-175.
16. Hoogveen-Westerveld M, Wentink M, van den Heuvel D, et al. Evaluación funcional de variantes en los genes TSC1 y TSC2 identificadas en individuos con complejo de esclerosis tuberosa. *Hum mutat*. 2011;32:424e435.
17. Tyburczy ME, Dies KA, Glass J, et al. Las mutaciones en mosaico e intrónicas en TSC1/ TSC2 explican la mayoría de los casos de pacientes con CET sin mutación identificada mediante pruebas convencionales. *PLoS Genet*. 2015;11:e1005637.
18. Giannikou K, Lasseter KD, Grevelink JM, et al. Mosaicismo de bajo nivel en el complejo de esclerosis tuberosa: prevalencia, características clínicas y riesgo de transmisión de la enfermedad. *Genet Med*. 2019;21:2639e2643.
19. Peron A, Au KS, Northrup H. Genética, genómica y correlaciones genotipo-fenotipo del CET: perspectivas para la práctica clínica. *Am J Med Genet C, Semin Med Genet*. 2018;178:281-290.
20. Boronat S, Barber I, Pargaonkar V, Chang J, Thiele EA. Lesiones óseas escleróticas en la resonancia magnética abdominal en niños con complejo de esclerosis tuberosa. *Pediatr Radiol*. 2016;46:689-694.
21. Boronat S, Barber I, Thiele EA. Lesiones óseas escleróticas en el complejo de esclerosis tuberosa: un estudio genotipo-fenotipo. *Am J Med Genet A*. 2017;173: 1891-1895.

22. Brakemeier S, Vogt L, Adams LC, et al. Lesiones óseas escleróticas como posible biomarcador de imagen para el diagnóstico del complejo de esclerosis tuberosa. *Sci Rep.* 2018;8:953.

23. Inoue Y, Nemoto Y, Murata R, et al. Imágenes por TC y RM de la médula espinal tuberosa cerebral. *esclerosis. Brain Dev.* 1998;20:209e221.

24. Kalantari BN, Salamon N. Neuroimagen de la esclerosis tuberosa: espectro de hallazgos patológicos y fronteras en la imagenología. *Am J Roentgenol.* 2008;190: W304eW309.

25. Golec W, Jakimow-Kostrzewa A, Mruk B, J ozwiak S. Papel de los agentes de contraste a base de gadolinio en los trastornos neurológicos. *Neurol Neurochir Pol.* 2020;54: 399e409.

26. Lee JY, Park JE, Kim HS, et al. Hasta 52 administraciones de agente de contraste iónico macrocíclico para RM no se asocian con depósito intracaneal de gadolinio: análisis multifactorial en 385 pacientes. *PLoS One.* 2017;12:e018 3916.

27. Radbruch A, Richter H, Fingerhut S, et al. Depósito de gadolinio en el cerebro en un modelo animal grande: comparación de agentes de contraste lineales y macrocíclicos basados en gadolinio. *Invest Radiol.* 2019;54:531e536.

28. Gulani V, Calamante F, Shellock FG, Kanal E, Reeder SB. Depósito de gadolinio en el cerebro: resumen de la evidencia y recomendaciones. *Lancet Neurol.* 2017;16:564-570.

29. De Ridder J, Verhelle B, Vervisch J, et al. La actividad electroencefalográfica epileptiforme temprana en bebés con complejo de esclerosis tuberosa predice la epilepsia y los resultados del desarrollo neurológico. *Epilepsia.* 2021;62:1208e1219.

30. Wu JY, Goyal M, Peters JM, et al. Las puntas de EEG del cuero cabelludo predicen la epilepsia inminente en bebés con TSC: un estudio observacional longitudinal. *Epilepsia.* 2019;60: 2428-2436.

31. 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 Paediatric Neurol.* 2010;14:146-149.

32. Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S, Muzykewicz D, Thiele EA. Historia natural de la epilepsia en el complejo de esclerosis tuberosa. *Epilepsia.* 2010;51: 1236e1241.

33. Jozwiak S, Kotulska K, Domanska-Pakie la 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 complejo de esclerosis tuberosa. *Eur J Paediatric Neurol.* 2011;15:424-431.

34. Kotulska K, Kwiatkowski DJ, Curatolo P, et al. Prevención de la epilepsia en lactantes con complejo de esclerosis tuberosa en el ensayo EPISTOP. *Ann Neurol.* 2021;89: 304-314.

35. Moavero R, Kotulska K, Lagae L, et al. ¿El autismo está impulsado por la epilepsia en bebés con complejo de esclerosis tuberosa? *Ann Clin Transl Neurol.* 2020;7:1371e1381.

36. Ho CN, Rushing G, Valentine JE, Rosbeck KL, Roberts SL. La voz del paciente: informe de la reunión de desarrollo de fármacos centrada en el paciente, dirigida externamente por la Alianza para la Esclerosis Tuberosa. 2018.

37. de Vries PJ, Whittemore VH, Leclezio L, et al. Trastornos neuropsiquiátricos asociados a la esclerosis tuberosa (TAND) y la lista de verificación TAND. *Pediatr Neurol.* 2015;52:25-35.

38. 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;52:16e24.

39. De Vries P, Humphrey A, McCartney D, et al. Directrices clínicas de consenso para la evaluación de problemas cognitivos y conductuales en la esclerosis tuberosa. *Psiquiatría infantil y adolescente europea.* 2005;14:183e190.

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

41. Jansen AC, Vancooster S, de Vries PJ, et al. Carga de enfermedad y calidad de vida en el complejo de esclerosis tuberosa: hallazgos del estudio TOSCA. *Front Neurol.* 2020;11:904.

42. 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.

43. Halpenny D, Snow A, McNeill G, Torreggiani WC. Diagnóstico radiológico y tratamiento del angiomiolipoma renal: estado actual. *Clin Radiol.* 2010;65: 99e108.

44. Davenport MS, Perazella MA, Yee J, et al. Uso de medios de contraste yodados intravenosos en pacientes con enfermedad renal: declaraciones de consenso del Colegio Americano de Radiología y la Fundación Nacional del Riñón. *Radiología.* 2020;294:660-668.

45. Gilligan LA, Davenport MS, Trout AT, et al. Riesgo de lesión renal aguda tras TC con contraste en pacientes pediátricos hospitalizados: un análisis de puntuación de propensión. *Radiología.* 2020;294:548-556.

46. Hinson JS, Ehmann MR, Fine DM, et al. Riesgo de lesión renal aguda tras la administración intravenosa de medios de contraste. *Ann Emerg Med.* 2017;69: 577e586e4.

47. Kingswood C, Bolton P, Crawford P, et al. Perfil clínico del complejo de esclerosis tuberosa (CET) en el Reino Unido: un estudio de cohorte retrospectivo en el Clinical Practice Research Datalink (CPRD). *Eur J Paediatric Neurol.* 2015;20:296-308.

48. Kingswood JC, Belousova E, Benedik MP, et al. Manifestaciones renales del complejo de esclerosis tuberosa: hallazgos clave del análisis final del estudio TOSCA, centrado principalmente en angiomiolipomas renales. *Front Neurol.* 2020;11: 972.

49. Kingswood JC, Belousova E, Benedik MP, et al. Angiomiolipoma renal en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa: hallazgos del registro de esclerosis tuberosa para aumentar la concienciación sobre la enfermedad. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34: 502-508.

50. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, 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.

51. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. Una nueva ecuación para estimar la tasa de filtración glomerular. *Ann Intern Med.* 2009;150:604-612.

52. Nehus EJ, Laskin BL, Kathman TI, Bissler JJ. Rendimiento de ecuaciones basadas en creatinina C en una cohorte pediátrica con alto riesgo de daño renal. *Pediatr Nephrol.* 2013;28:453-461.

53. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, et al. Nuevas ecuaciones para estimar la TFG en niños con ERC. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:629-637.

54. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al. Estimación de la tasa de filtración glomerular a partir de la creatinina sérica y la creatinina C. *N Engl J Med.* 2012;367:20e29.

55. Tækker M, Kristj andottir B, Graumann O, Laursen CB, Pietersen PI. Precisión diagnóstica de la TC de dosis baja y ultrabaja en la detección de patología torácica: una revisión sistemática. *Clin Imaging.* 2021;74:139-148.

56. McCormack FX. Linfangioleiomiomatosis: actualización clínica. *Chest.* 2008;133:507-516.

57. Ghonge NP, Chowdhury V. Imágenes de proyección de mínima intensidad en tomografía computarizada pulmonar de alta resolución: actualización tecnológica. *Lung India.* 2018;35:439-440.

58. Young LR, Inoue Y, McCormack FX. Potencial diagnóstico del VEGF-D sérico para la linfangioleiomiomatosis. *N Engl J Med.* 2008;358:199e200.

59. 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.

60. Tian X, Glass JE, Kwiatkowski DJ, et al. Asociación de linfangioleiomiomatosis con el genotipo subyacente en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa. *Ann Am Thorac Soc.* 2021;18:815e819.

61. Muir TE, Leslie KO, Popper H, et al. Hiperplasia neumocítica micronodular. *Am J Surg Pathol.* 1998;22:465e472.

62. Muzykewicz DA, Black ME, Muse V, et al. Hiperplasia neumocítica micronodular multifocal: apariencia tomográfica computarizada y seguimiento en el complejo de esclerosis tuberosa. *J Comput Assist Tomogr.* 2012;36:518e522.

63. Tyburczy ME, Wang JA, Li S, et al. La exposición al sol provoca mutaciones somáticas de segundo impacto y desarrollo de angiofibroma en el complejo de esclerosis tuberosa. *Hum Mol Genet.* 2014;23:2023e2029.

64. Teng JM, Cowen EW, Wataya-Kaneda M, et al. Aspectos dermatológicos y dentales de las declaraciones de consenso del complejo internacional de esclerosis tuberosa de 2012. *JAMA Dermatol.* 2014;150:1095e1101.

65. Gosnell ES, Krueger D, Ruck P, Buff-Lindner AH, Horn PS, Griffith M. Manifestaciones orales y calidad de vida en niños con complejo de esclerosis tuberosa: un estudio descriptivo. *Pediatr Dent.* 2021;43:140-144.

66. Mlynarczyk G. Picaduras del esmalte. Un signo común de esclerosis tuberosa. *Ann N. Y. Acad. Sci.* 1991;615:367-369.

67. Lygidakis NA, Lindenbaum RH. Hipoplasia del esmalte con hoyuelos en pacientes con esclerosis tuberosa y familiares de primer grado. *Clin Genet.* 1987;32:216-221.

68. Hinton RB, Prakash A, Romp RL, Krueger DA, Knilians TK. Manifestaciones cardiovasculares del complejo de esclerosis tuberosa y resumen de los criterios diagnósticos revisados y las recomendaciones de vigilancia y manejo del grupo de consenso internacional sobre esclerosis tuberosa. *J Am Heart Assoc.* 2014;3:e001493.

69. Aronow M, Nakagawa J, Gupta A, Traboulsi E, Singh A. Complejo de esclerosis tuberosa : correlación genotipo/fenotipo de hallazgos retinianos. *Oftalmología.* 2012;119:1917-1923.

70. Salerno AE, Marsenic O, Meyers KEC, Kaplan BS, Hellinger JC. Afectación vascular en la esclerosis tuberosa. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:71jlm 71j1555e1561.

71. Cinalli G, Imperato A, Mirone G, et al. Experiencia inicial con aspirador ultrasónico endoscópico en la extirpación puramente neuroendoscópica de tumores intraventriculares . *J Neurosurg Pediatr.* 2017;19:325-332.

72. Fohlen M, Ferrand-Sorbets S, Delalande O, Dorfmueller G. Cirugía para astrocitomas de células gigantes subependimarios en niños con complejo de esclerosis tuberosa . *Childs Nerv Syst.* 2018;34:1511e1519.

73. Rodgers SD, Bassani L, Weiner HL, Harter DH. Resección endoscópica estereotáctica y tratamiento quirúrgico de un astrocitoma subependimario de células gigantes: informe de un caso. *J Neurosurg Pediatr.* 2012;9:417e420.

74. Dadey DY, Kamath AA, Leuthardt EC, Smyth MD. Terapia térmica intersticial con láser para el astrocitoma subependimario de células gigantes: informe técnico de un caso. *Enfoque en neurocirugía.* 2016;41:E9.

75. Karsy M, Patel DM, Bollo RJ. Ventrículo atrapado tras la ablación láser de un astrocitoma subependimario de células gigantes complicado con extravasación intraventricular de gadolinio: reporte de caso. *J Neurosurg Pediatr.* 2018;21:523e527.

76. Harter DH, Bassani L, Rodgers SD, et al. Una estrategia de manejo para astrocitomas subependimarios intraventriculares de células gigantes en el complejo de esclerosis tuberosa. *J Neurosurg Pediatr.* 2014;13:21e28.

77. Kotulska K, Borkowska J, Roszkowski M, et al. Tratamiento quirúrgico del astrocitoma de células gigantes subependimario en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa. *Pediatr Neurol.* 2014;50:307e312.

78. Roth J, Roach ES, Bartels U, et al. Astrocitoma subependimario de células gigantes: diagnóstico, detección y tratamiento. Recomendaciones de la

H. Northrup, ME Aronow, EM Bebin et al. Neurología pediátrica 123 (2021) 50e66

Conferencia de consenso internacional sobre el complejo de esclerosis tuberosa 2012. *Pediatr Neurol.* 2013;49:439e444.

79. Jiang T, Du J, Raynald, Wang J, Li C. Administración prequirúrgica de inhibidores de mTOR en pacientes con astrocitoma subependimario de células gigantes grande asociado con el complejo de esclerosis tuberosa. *World Neurosurg.* 2017;107: 1053.e1e1053.e6.

80. Arroyo MS, Krueger DA, Broomall E, Stevenson CB, Franz DN. Tratamiento agudo del astrocitoma subependimario de células gigantes sintomático con everolimus. *Pediatr Neurol.* 2017;72:81-85.

81. Moavero R, Carai A, Mastronuzzi A, et al. Everolimus alivia la hidrocefalia obstructiva causada por astrocitomas subependimarios de células gigantes. *Pediatr Neurol.* 2017;68:59-63.

82. 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 multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo de fase 3. *The Lancet.* 2012;381:125-132.

83. French JA, Lawson JA, Yapici Z, et al. Terapia adyuvante con everolimus para las convulsiones de inicio focal resistentes al tratamiento asociadas con esclerosis tuberosa (EXIST-3): un estudio de fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. *Lancet.* 2016;388:2153e2163.

84. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al. Everolimus para el angiomiolipoma asociado con el complejo de esclerosis tuberosa o linfangioleiomiomatosis esporádica (EXIST-2): un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. *The Lancet.* 2013;381:817-824.

85. Franz DN, Agrícola K, Mays M, et al. Everolimus para el astrocitoma subependimario de células gigantes: análisis final a los 5 años. *Ann Neurol.* 2015;78:929-938.

86. Franz DN, Belousova E, Sparagana S, et al. Uso a largo plazo de everolimus en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa: resultados finales del estudio EXIST-1. *PLoS One.* 2016;11:e0158476.

87. Curatolo P, Bjornvold M, Dill PE, et al. El papel de los inhibidores de mTOR en el tratamiento de pacientes con complejo de esclerosis tuberosa: opiniones basadas en la evidencia y de expertos. *Drugs.* 2016;76:551-565.

88. Habib SL, Al-Obeidi NY, Nowacki M, et al. ¿Es el inhibidor de mTOR suficientemente eficaz para el tratamiento de todos los tumores en pacientes con CET? *J Cancer.* 2016;7:1621-1631.

89. Weidman DR, Pole JD, Bouffet E, Taylor MD, Bartels U. Tasas de respuesta a la dosis de inhibición de mTor en el astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA) relacionado con el complejo de esclerosis tuberosa (TSC). *Pediatr Blood Cancer.* 2015;62: 1754-1760.

90. Trellinska J, Dachowska I, Baranska D, et al. Terapia de mantenimiento con everolimus para el astrocitoma subependimario de células gigantes en pacientes con esclerosis tuberosa (estudio EMINENTS). *Pediatr Blood Cancer.* 2017;64:e26347.

91. Jozwiak S, Kotulska K, Berkowitz N, Brechenmacher T, Franz DN. Seguridad de everolimus en pacientes menores de 3 años: resultados de EXIST-1, un ensayo clínico aleatorizado y controlado. *J Pediatr.* 2016;172:151e155e1.

92. Saffari A, Brosse I, Wiemer-Kruel A, et al. Seguridad y eficacia del tratamiento con inhibidores de mTOR en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa menores de 2 años: un estudio retrospectivo multicéntrico. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14:96.

93. Krueger DA, Capal JK, Curatolo P, et al. Seguridad a corto plazo de los inhibidores de mTOR en lactantes y niños muy pequeños con complejo de esclerosis tuberosa (CET): experiencia clínica multicéntrica. *Eur J Paediatr Neurol.* 2018;22:1066-1073. 94. 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. Discusión 89-90.

95. Jansen AC, Belousova E, Benedik MP, et al. Características clínicas del astrocitoma subependimario de células gigantes en el complejo de esclerosis tuberosa. *Front Neurol.* 2019;10:705.

96. Jansen AC, Belousova E, Benedik MP, et al. Astrocitoma subependimario de células gigantes de reciente diagnóstico y en crecimiento en adultos con complejo de esclerosis tuberosa: resultados del estudio internacional TOSCA. *Front Neurol.* 2019;10:821.

97. Capal JK, Bernardino-Cuesta B, Horn PS, et al. Influencia de las convulsiones en el desarrollo temprano del complejo de esclerosis tuberosa. *Epilepsy Behav.* 2017;70: 245-252.

98. Moavero R, Benvenuto A, Gialloreti LE, et al. Predictores clínicos tempranos del trastorno del espectro autista en lactantes con complejo de esclerosis tuberosa: resultados del estudio EPISTOP. *J Clin Med.* 2019;8:788.

99. Camposano SE, Major P, Halpern E, Thiele EA. Vigabatrina en el tratamiento de la epilepsia infantil: revisión retrospectiva de historias clínicas sobre su eficacia y perfil de seguridad. *Epilepsia.* 2008;49:1186e1191.

100. Parisi P, Bombardieri R, Curatolo P. Papel actual de la vigabatrina en la infancia espasmos. *Eur J Paediatr Neurol.* 2007;11:331e336.

101. Hussain SA, Tsao J, Li M, et al. El riesgo de anomalías cerebrales asociadas a la vigabatrina en la resonancia magnética en el tratamiento de espasmos infantiles es dependiente de la dosis. *Epilepsia.* 2017;58:674-682.

102. Rodrigues C, Chiron C, Ounissi M, et al. Evaluación farmacocinética de la dosis de vigabatrina para el tratamiento de convulsiones focales refractarias en niños utilizando datos de adultos y pediátricos. *Epilepsy Res.* 2019;150:38e45.

103. Elterman RD, Shields WD, Mansfield KA, Nakagawa J. Ensayo aleatorizado de vigabatrina en pacientes con espasmos infantiles. *Neurología.* 2001;57:1416-1421.

104. Hussain SA, Schmid E, Peters JM, et al. Una dosis alta de vigabatrina se asocia con un menor riesgo de recaída de espasmos infantiles en niños con complejo de esclerosis tuberosa. *Epilepsy Res.* 2018;148:1e7.

105. O'Callaghan FJ, Edwards SW, Alber FD, et al. Seguridad y eficacia del tratamiento hormonal frente al tratamiento hormonal con vigabatrina para la lactancia.

Espasmos (ICISS): un ensayo aleatorizado, multicéntrico y abierto. *Lancet Neurol.* 2017;16:33e42.

106. Thiele EA, Bebin EM, Bhatthal H, et al. Tratamiento complementario con cannabidiol para las convulsiones resistentes a fármacos en el complejo de esclerosis tuberosa: un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo. *JAMA Neurol.* 2021;78:285e292.

107. Franz DN, Lawson JA, Yapici Z, et al. Recomendaciones de dosificación de everolimus para las convulsiones refractarias asociadas al complejo de esclerosis tuberosa. *Epilepsia.* 2018;59: 1188-1197.

108. Gilmartin CGS, Dowd Z, Parker APJ, Harijan P. Interacción del cannabidiol con otros anticonvulsivos: una revisión narrativa. *Convulsiones.* 2021;86: 189-196.

109. Ebrahimi-Fakhari D, Agrícola KD, Tudor C, Krueger D, Franz DN. El cannabidiol eleva los niveles del inhibidor de la diana mecanicista de la rapamicina en pacientes con esclerosis tuberosa. *Pediatr Neurol.* 2020;105:59-61.

110. Wiemer-Kruel A, Stiller B, Bast T. El cannabidiol interactúa significativamente con everolimus: informe de un paciente con complejo de esclerosis tuberosa. *Neuropediatría.* 2019;50:400-403.

111. Kossoff EH, Thiele EA, Pfeifer HH, McGrogan JR, Freeman JM. Complejo de esclerosis tuberosa y dieta cetogénica. *Epilepsia.* 2005;46:1684e1686.

112. Park S, Lee EJ, Eom S, Kang HC, Lee JS, Kim HD. Dieta cetogénica para el tratamiento de la epilepsia asociada con el complejo de esclerosis tuberosa en niños. *J Epilepsy Res.* 2017;7:45e49.

113. Larson AM, Pfeifer HH, Thiele EA. Tratamiento de bajo índice glucémico para la epilepsia en el complejo de esclerosis tuberosa. *Epilepsy Res.* 2012;99:180-182.

114. Fallah A, Rodgers SD, Weil AG, et al. Cirugía resectiva de la epilepsia para la esclerosis tuberosa en niños: determinación de predictores de la evolución de las convulsiones en un estudio de cohorte retrospectivo multicéntrico. *Neurocirugía.* 2015;77:517-524. Discusión 524.

115. Liu S, Yu T, Guan Y, et al. Cirugía resectiva de la epilepsia en el complejo de esclerosis tuberosa: un estudio retrospectivo multicéntrico nacional en China. *Brain.* 2020;143:570-581.

116. Vannicola C, Tassi L, Barba C, et al. Evolución de las convulsiones tras la cirugía de epilepsia en el complejo de esclerosis tuberosa: resultados y análisis de predictores de un estudio multicéntrico. *J Neurol Sci.* 2021;427:117506.

117. Grayson LE, Peters JM, McPherson T, et al. Estudio piloto del impacto en el desarrollo neurológico de la cirugía temprana de la epilepsia en el complejo de esclerosis tuberosa. *Pediatr Neurol.* 2020;109:39e46.

118. Treiber JM, Curry DJ, Weiner HL, Roth J. Cirugía de la epilepsia en el complejo de esclerosis tuberosa (TSC): técnicas emergentes y redefinición de los objetivos del tratamiento. *Sistema nervioso infantil* 2020;36:2519e2525.

119. Grióni D, Landi A. ¿La estimulación del nervio vago trata la epilepsia farmacorresistente en pacientes con esclerosis tuberosa? *World Neurosurg.* 2019;121: 251-253.

120. McDermott DS, Mirro EA, Fetrow K, et al. Neuroestimulación con respuesta cerebral para el tratamiento de adultos con epilepsia en el complejo de esclerosis tuberosa: una serie de casos. *Epilepsia Open.* 2021;6:419-424.

121. de Vries PJ, Wilde L, de Vries MC, Moavero R, Pearson DA, Curatolo P. Actualización clínica sobre los trastornos neuropsiquiátricos asociados al complejo de esclerosis tuberosa (TAND). *Am J Med Genet C, Semin Med Genet.* 2018;178:7?jlm 7?jlm309e320.

122. de Vries PJ, Belousova E, Benedik MP, et al. Trastornos neuropsiquiátricos asociados al complejo de esclerosis tuberosa (TAND): nuevos hallazgos sobre la edad, el sexo y el genotipo en relación con el fenotipo intelectual. *Front Neurol.* 2020;11: 603.

123. de Vries PJ, Belousova E, Benedik MP, et al. Trastornos neuropsiquiátricos asociados a TSC (TAND): hallazgos del estudio de historia natural TOSCA. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13:157.

124. Bissler JJ, Budde K, Sauter M, et al. Efecto del everolimus sobre la función renal en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa: evidencia de EXIST-1 y EXIST-2. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34:1000e1008.

125. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al. Uso a largo plazo de everolimus en pacientes con esclerosis tuberosa compleja: actualización de cuatro años del estudio EXIST-2. *PLoS One.* 2017;12:e0180939.

[Artículo gratuito de PMC] [PubMed] 126. Zonnenberg BA, Neary MP, Duh MS, Ionescu-Iltu R, Fortier J, Vekeman F. 2010-2011. Estudio observacional de las características y los resultados clínicos de pacientes neerlandeses con complejo de esclerosis tuberosa y angiomiolipoma renal tratados con everolimus. *PLoS One.* 2018;13:e0204646.

127. Wei CC, Tsai JD, Sheu JN, et al. Reducción continua del angiomiolipoma renal asociado al complejo de esclerosis tuberosa con everolimus a dosis bajas: estudio de seguimiento de 48 meses. *J Investig Med.* 2019;67:686-690.

128. Davies M, Saxena A, Kingswood JC. Manejo de los eventos adversos asociados a everolimus en pacientes con esclerosis tuberosa compleja: una guía práctica. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12:35.

129. Grupo de trabajo sobre hipertensión arterial en niños y adolescentes del Programa Nacional de Educación sobre Hipertensión Arterial. Cuarto informe sobre el diagnóstico, la evaluación y el tratamiento de la hipertensión arterial en niños y adolescentes. *Pediatría.* 2004;114:555-576.

130. Bissler JJ, Christopher Kingswood J. Manifestación renal de la esclerosis tuberosa compleja. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2018;178:338e347.

131. Siroky BJ, Yin H, Dixon BP, et al. Evidencia del origen pericítico de los angiomiolipomas renales asociados a CET e implicaciones para la terapia de inhibición del receptor de angiotensina. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2014;307:7?jlm 7?jlmF560eF570.

H. Northrup, ME Aronow, EM Bebin et al. Neurología pediátrica 123 (2021) 50e66

132. Vabret E, Couchoud C, Lassalle M, Vigneau C. Del complejo de esclerosis tuberosa a la enfermedad renal terminal: ¿quiénes son estos pacientes? *J Nephrol.* 2021;34: 607-615.

133. 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.

134. Henske EP. 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.

135. Lemaitre L, Claudon M, Dubrulle F, Mazeman E. Imágenes de angiomiolipomas. *Ultrasonido CT Semin RM.* 1997;18:100e114.

136. 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.

137. Mourikis D, Chatzioannou A, Antoniou A, Kehagias D, Gikas D, Vlahos L. Embolización arterial selectiva en el tratamiento de angiomiolipomas renales sintomáticos. *Eur J Radiol.* 1999;32:153e159.

[PubMed] 138. Mehta V, Venkataraman G, Antic T, Rubinas TC, Le Poole IC, Picken MM. Angiomiolipoma renal, variante pobre en grasa: un imitador clinicopatológico de malignidad. *Virchows Arch.* 2013;463:41e46.

139. Hu-Wang E, Schuzer JL, Rollison S, et al. TC de tórax con dosis de radiación de una serie de radiografías de tórax posteroanterior y lateral: una prueba de principio en la linfangioleiomiomatosis. *Chest.* 2019;155:528-533.

140. McCormack FX, Gupta N, Finlay GR, et al. Guías oficiales de práctica clínica de la Sociedad Torácica Americana/Sociedad Respiratoria Japonesa: diagnóstico y tratamiento de la linfangioleiomiomatosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194:748-761.

[PubMed] 141. Goldberg HJ, Harari S, Cottin V, et al. Everolimus para el tratamiento de la linfangioleiomiomatosis: un estudio de fase II. *Eur Respir J.* 2015;46: 783e794.

142. Johnson SR, Tattersfield AE. Experiencia clínica con linfangioleiomiomatosis en el Reino Unido. *Tórax.* 2000;55:1052e1057.

143. Cohen MM, Freyer AM, Johnson SR. Experiencias de embarazo en mujeres con linfangioleiomiomatosis. *Respir Med.* 2009;103:766-772.

144. Hayashida M, Yasuo M, Hanaoka M, et al. Reducciones en la función pulmonar detectadas en pacientes con linfangioleiomiomatosis: un análisis de la base de datos del Proyecto Nacional Japonés de Investigación sobre Enfermedades Intratables. *Respir Investig.* 2016;54:193e200.

145. Urban T, Lazor R, Lacrocnique J, et al. Linfangioleiomiomatosis pulmonar. Estudio de 69 pacientes. Grupo de Estudios e Investigación sobre Enfermedades Pulmonares Huérfanas (GERM-O^P). *Medicine (Baltimore).* 1999;78: 321-337.

146. Gupta N, Finlay GA, Kotloff RM, et al. Diagnóstico y tratamiento de la linfangioleiomiomatosis: tomografía computarizada de tórax de alta resolución, biopsia pulmonar transbronquial y tratamiento de la enfermedad pleural. Guía oficial de práctica clínica de la Sociedad Torácica Americana/Sociedad Respiratoria Japonesa. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196:1337e1348.

147. Khawar MU, Yazdani D, Zhu Z, Jandarov R, Dilling DF, Gupta N. Resultados clínicos y supervivencia después del trasplante de pulmón en pacientes con linfangioleiomiomatosis. *J Heart Lung Transplant.* 2019;38: 949e955.

148. 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:e23379.

149. Franz DN, Budde K, Kingswood JC, et al. Efecto del everolimus sobre las lesiones cutáneas en pacientes tratados por astrocitoma subependimario de células gigantes y angiomiolipoma renal: resultados finales a 4 años de los estudios aleatorizados EXIST-1 y EXIST-2. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2018;32:1796e1803.

150. Nathan N, Wang JA, Li S, et al. Mejoría de los tumores cutáneos del complejo de esclerosis tuberosa (CET) durante el tratamiento a largo plazo con sirolimus oral. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73:802e808.

151. Koenig MK, Bell CS, Hebert AA, et al. Eficacia y seguridad de la rapamicina tópica en pacientes con angiofibromas faciales secundarios al complejo de esclerosis tuberosa : el ensayo clínico aleatorizado TREATMENT. *JAMA Dermatol.* 2018;154: 773e780.

152. Wataya-Kaneda M, Ohno Y, Fujita Y, et al. Tratamiento con gel de sirolimus frente a placebo para angiofibromas faciales en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa: un ensayo clínico aleatorizado. *JAMA Dermatol.* 2018;154:781e788.

153. Malissen N, Vergely L, Simon M, Roubertie A, Malinge MC, Bessis D. Tratamiento a largo plazo de las manifestaciones cutáneas del complejo de esclerosis tuberosa con crema tópica de sirolimus al 1 %: un estudio prospectivo de 25 pacientes. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77:464e472.e3.

154. Wataya-Kaneda M, Nagai H, Ohno Y, et al. Seguridad y eficacia del gel de sirolimus para pacientes con CET con lesiones cutáneas faciales en un ensayo clínico de extensión, abierto, a largo plazo y no controlado. *Dermatol Ther (Heidelberg).* 2020;10: 635-650.

155. Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Yang L, et al. Análisis clínico e histológico de la eficacia del tratamiento tópico con rapamicina contra máculas hipomelánóticas en el complejo de esclerosis tuberosa. *JAMA Dermatol.* 2015;151:722-730.

156. Dickinson SE, Janda J, Criswell J, et al. La inhibición de Akt potencia los efectos quimiopreventivos de la rapamicina tópica en la piel de ratones. *Cancer Prev Res (Filadelfia).* 2016;9:215-224.

157. Fioramonti P, De Santo L, Ruggieri M, et al. Combinación de láser de CO2/Erbio:YAG/colorante : un tratamiento eficaz y exitoso para angiofibromas en esclerosis tuberosa. *Cirugía Plástica Estética.* 2014;38:192-198.

158. Ali FR, Mallipedi R, Craythorne EE, Sheth N, Al-Naiami F. Nuestra experiencia con la ablación de angiofibromas con láser de dióxido de carbono: serie de casos y revisión bibliográfica. *J Cosmet Laser Ther.* 2016;18:372-375.

159. Academia Americana de Odontología Pediátrica. Periodicidad de los exámenes, servicios dentales preventivos, orientación/asesoramiento anticipatorio y tratamiento bucodental para lactantes, niños y adolescentes. En: *Manual de Referencia de Odontología Pediátrica.* Chicago, IL: Academia Americana de Odontología Pediátrica; 2020: 232-242.

160. Zhang ZQ, Shen C, Long Q, et al. Sirolimus para el hamartoma astrocítico retiniano asociado con el complejo de esclerosis tuberosa. *Oftalmología.* 2015;122: 1947-1949.

161. Nallasamy N, Seider MI, Gururangan S, Mruthyunjaya P. Everolimus para tratar el hamartoma astrocítico retiniano agresivo en el complejo de esclerosis tuberosa. *J AAPOS.* 2017;21:328e331.

162. Mennel S, Meyer CH, Peter S, Schmidt JC, Kroll P. Modalidades de tratamiento actuales para hamartomas retinianos exudativos secundarios a esclerosis tuberosa: revisión de la literatura. *Acta Ophthalmol Scand.* 2007;85:127e132.

163. Longli M, Gold AS, Murray TG. Inyecciones combinadas de bevacizumab y acetónido de triamcinolona para el edema macular en un paciente con hamartomas astrocíticos y esclerosis tuberosa. *Imágenes láser de cirugía oftálmica de retina.* 2013;44:85-90.

164. Hardus P, Verduin WM, Engelsman M, et al. Pérdida del campo visual asociada a la vigabatrina: cuantificación y relación con la dosis. *Epilepsia.* 2001;42: 262-267.

165. Malmgren K, Ben-Menachem E, Frisen L. Toxicidad visual de vigabatrina: evolución y dependencia de la dosis. *Epilepsia.* 2001;42:609e615.

166. Asociación Americana de Oftalmología Pediátrica. Vigabatrina: el problema de la monitorización de la pérdida de visión periférica en niños. Disponible en: <https://aapos.org/viewdocument/vigabatrin-the-problem-of-monitori> ; 2017.

167. Mowrey K, Northrup H, Rougeau P, et al. Frecuencia, progresión y tratamiento actual: informe de 16 nuevos casos de tumores neuroendocrinos pancreáticos no funcionales en el complejo de esclerosis tuberosa y comparación con informes previos. *Front Neurol.* 2021;12:627672.

168. Mehta S, Rusyn L, Ginsburg H, Hajdu C, Kohn B. Tumor neuroendocrino pancreático en un niño pequeño con complejo de esclerosis tuberosa 1. *J Endocr Soc.* 2019;3:1201e1206.

169. Kalkan E, Waguespack SG. Tumores endocrinos asociados con neurofibromatosis tipo 1, síndrome de Peutz-Jeghers y otros síndromes de neoplasia familiar. *Front Horm Res.* 2013;41:166e181.

170. Lodish MB, Stratakis CA. Tumores endocrinos en la neurofibromatosis tipo 1, esclerosis tuberosa y síndromes relacionados. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010;24:439-449.

171. Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Hamasaki T, Katayama I. Tendencias en la prevalencia de las manifestaciones del complejo de esclerosis tuberosa: un estudio epidemiológico de 166 pacientes japoneses. *PLoS One.* 2013;8:e63910.

172. Auladell M, Boronat S, Barber I, Thiele EA. Nódulos tiroideos en la TC de tórax de pacientes con complejo de esclerosis tuberosa. *Am J Med Genet A.* 2015;167a: 2992e2997.

173. Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (FDA). Desarrollo de fármacos e interacciones farmacológicas: tabla de sustratos, inhibidores e inductores. Disponible en : <https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers> ; 2020. Consultado el 29 de junio de 2021.

174. Agrícola K, Tudor C, Krueger D, Neal D. Implicaciones de enfermería para el manejo a lo largo de la vida del complejo de esclerosis tuberosa. *J Neurosci Nurs.* 2013;45: 223-239.

175. Kaplan B, Qazi Y, Wellen JR. Estrategias para el manejo de eventos adversos asociados con inhibidores de mTOR. *Transpl Rev (Orlando).* 2014;28: 126-133.

176. Braun M, Young J, Reiner CS, et al. Sirolimus oral a dosis bajas y riesgo de alteraciones del ciclo menstrual y quistes ováricos: análisis del ensayo clínico aleatorizado y controlado SUISSE ADPKD. *PLoS One.* 2012;7:e45868.

177. Bachmann F, Glander P, Budde K, Bachmann C. Alta incidencia de quistes ováricos en mujeres que reciben inhibidores de mTOR después de un trasplante renal. *J Womens Health (Larchmt).* 2018;27:394-398.

178. Bobeff K, Krajewska K, Baranska D, et al. Terapia de mantenimiento con everolimus para el astrocitoma subependimario de células gigantes en pacientes con esclerosis tuberosa: resultados finales del estudio EMINENTS. *Front Neurol.* 2021;12: 581102.

179. de Vries PJ, Leclezio L, Wilmshurst JM, et al. Diagnóstico, seguimiento y tratamiento del complejo de esclerosis tuberosa: una respuesta de consenso sudafricana a las directrices internacionales. *S Afr Med J.* 2017;107:368-478.

180. Lawson JA, Chan CF, Chi CS, et al. Manejo de la esclerosis tuberosa en la región Asia-Pacífico: perfeccionamiento de la práctica y el papel de la terapia dirigida. *J Clin Neurosci.* 2014;21:1180e1187.

181. Macaya A, Torra R. Recomendaciones para el manejo multidisciplinario del complejo de esclerosis tuberosa. *Med Clin (Barc).* 2016;147:211e216.

182. Bar C, Ghoheira R, Azzi R, et al. Experiencia de seguimiento, calidad de vida y transición de la atención pediátrica a la atención adulta de pacientes con complejo de esclerosis tuberosa. *Epilepsy Behav.* 2019;96:23e27.

183. Nabbout R, Teng T, Chemaly N, Breuillard D, Kuchenbuch M. Transición de pacientes con epilepsia de inicio en la infancia: perspectivas de neurólogos pediátricos y de adultos . *Epilepsy Behav.* 2020;104:106889.

H. Northrup, ME Aronow, EM Bebin et al.

Neurología pediátrica 123 (2021) 50e66

184. Both P, Ten Holt L, Mous S, et al. Complejo de esclerosis tuberosa: preocupaciones y necesidades de los pacientes y padres desde el período de transición hasta la edad adulta. Comportamiento en epilepsia. 2018;83:13e21.

185. Peron A, Canevini MP, Ghelma F, Di Marco F, Vignoli A. Transición de la atención médica de la infancia a la adultez en el complejo de esclerosis tuberosa. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2018;178:355-364.

186. Brown LW, Camfield P, Capers M, et al. El rol del neurólogo en el apoyo a la transición a la atención médica para adultos: una declaración de consenso. Neurología. 2016;87: 835-840.

187. Auvin S, Bissler JJ, Cottin V, et al. Un enfoque gradual para establecer un equipo multidisciplinario para el manejo del complejo de esclerosis tuberosa: un informe de consenso Delphi. Orphanet J Rare Dis. 2019;14:91.

66