

INVESTIGACIÓN

Acceso abierto



Recomendaciones de consenso internacional para la identificación y el tratamiento de los trastornos neuropsiquiátricos asociados al complejo de esclerosis tuberosa (TAND)

Petrus J. de Vries^{1*}, Noor S. M. A. Heijmans², Bissell³, Anna W. Byars^{4,5}, Jennifer Flinn⁶, Tanjala T. Gipson^{7,8}, Agnies M. van Eeghen^{9,10}, Robert Waltereit¹¹, Jamie K. Capal¹², Sebastián Cukier¹³, Peter E. Davis¹⁴, Catherine Smith¹⁵, J. Chris Kingswood^{16,17}, Eva Schoeters^{18,19}, Shoba Srivasta, Takeva, Takei, 2012 Sugnet GardnerLubbe²², Aubrey J. Kumm¹ Darcy A. Krueger^{4,5}, Mustafa Sahin^{14,23}, Liesbeth De Waele^{24,25} y Anna J. Jansen^{2,26,27}

Abstracto

Antecedentes: El complejo de esclerosis tuberosa (CET) se asocia con una amplia gama de manifestaciones físicas, para las cuales se han establecido recomendaciones clínicas internacionales de diagnóstico y tratamiento. Sin embargo, también se asocia con una amplia gama de trastornos neuropsiquiátricos asociados a CET (TNA), que suelen estar poco identificados y poco tratados, pero que, sin embargo, conllevan una gran carga de enfermedad. La evidencia actual para la identificación y el tratamiento del TNA es mucho más limitada y, hasta la fecha, las recomendaciones de consenso para su diagnóstico y tratamiento también han sido limitadas e inespecíficas.

Métodos El proyecto TANDem se lanzó con un consorcio internacional, interdisciplinario y participativo de 24 personas, incluidos representantes de familias de TSC, de todas las regiones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) excepto una.

Uno de los objetivos del proyecto TANDem fue generar recomendaciones de consenso para la identificación y el tratamiento

Desarrollo de TAND. En el momento de este proyecto, no existía una metodología estándar internacional ni listas de verificación metodológicas para la generación de recomendaciones de práctica clínica. Por lo tanto, desarrollamos nuestro propio sistema.

Procedimiento ático para la revisión de la evidencia y la construcción de consenso para generar recomendaciones consensuadas basadas en la evidencia. ciones de relevancia para la comunidad global de TSC.

Resultados. En el centro de las recomendaciones de consenso se encuentran diez principios fundamentales, rodeados de recomendaciones específicas para cada uno de los siete grupos naturales de TAND identificados en la literatura (similar al autismo, comportamiento desregulado, alimentación/sueño, estado de ánimo/ansiedad, neuropsicológico, hiperactividad/impulsividad y escolar), y un conjunto de recomendaciones psicosociales generales para cada grupo. La recomendación general es realizar pruebas de detección de TAND al menos una vez al año, actuar con los pasos siguientes adecuados para la evaluación y el tratamiento, y repetir el proceso para asegurar una identificación temprana.

Identificación e intervención temprana con los enfoques basados en evidencia biológica, psicológica y social más apropiados para apoyar a las personas con CET y sus familias.

*Correspondencia:

Petrus J. de Vries

petrus.devries@uct.ac.za

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



© El/Los autor(es) 2023. Acceso abierto. Este artículo está licenciado bajo una Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional, que permite el uso, intercambio, adaptación, distribución y reproducción en cualquier medio o formato, siempre que se otorgue el crédito correspondiente al/los autor(es) original(es) y a la fuente, se proporcione un enlace a la licencia Creative Commons y se indique si se realizaron cambios. Las imágenes u otro material de terceros en este artículo están incluidos en la licencia Creative Commons del artículo, a menos que se indique lo contrario en una línea de crédito al material. Si el material no está incluido en la licencia Creative Commons del artículo y el uso que pretende darle no está permitido por la regulación legal o excede el uso permitido, deberá obtener permiso directamente del titular de los derechos de autor. Para ver una copia de esta licencia, visite <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. La exención de dedicación al dominio público de Creative Commons (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) se aplica a los datos disponibles en este artículo, a menos que se indique lo contrario en una línea de crédito de los datos.

Conclusiones Las recomendaciones de consenso deben proporcionar un marco sistemático para abordar la identificación y tratamiento de la TAND para equipos de salud, educación y asistencia social, así como para familias con CET. Para garantizar la difusión e implementación global de estas recomendaciones, será fundamental la colaboración con la comunidad internacional de CET. Uno de estos pasos incluirá la creación de un conjunto de herramientas para la TAND que indique qué buscar y qué hacer cuando se identifiquen dificultades en los grupos de CET.

Palabras clave: complejo de esclerosis tuberosa, TAND, trastornos genéticos raros, recomendaciones de consenso, Discapacidad del neurodesarrollo, Salud mental, Educación

Fondo

El complejo de esclerosis tuberosa (TSC) es un trastorno genético poco común asociado con mutaciones en TSC1 o TSC2.

Genes, una amplia gama de manifestaciones físicas y una presentación clínica altamente heterogénea [1, 2]. La CET también se asocia con una amplia gama de dificultades conductuales, psiquiátricas, intelectuales, académicas, neuropsicológicas, escolares y psicosociales [3–5]. Hasta la década de 1990, el diagnóstico, el seguimiento y el tratamiento de la CET tendían a ser inconsistentes y altamente variables a nivel mundial. En un intento por estandarizar el diagnóstico de la CET, se convocó una conferencia de consenso en 1998. La reunión condujo a un conjunto simplificado y revisado de criterios diagnósticos para la CET [6] y fue acompañada por recomendaciones para la evaluación diagnóstica [7]. Las publicaciones de consenso de 1998 y 1999 proporcionaron un enfoque estructurado para las manifestaciones físicas de la CET. Dada la creciente conciencia de las manifestaciones neuropsiquiátricas de la CET en ese momento, el panel de consenso también buscó incluir información sobre las manifestaciones neuropsiquiátricas de la CET, aunque de manera limitada. Las recomendaciones en relación con las pruebas de neurodesarrollo sugirieron una evaluación exhaustiva, apropiada para la edad, para detectar disfunciones conductuales y del neurodesarrollo en el momento del diagnóstico y una reevaluación al ingresar a la escuela. Se recomendó la repetición periódica de las pruebas para niños mayores con anomalías previas en las pruebas, para aquellos con función cognitiva o comportamiento anormal, y cuando se observara un cambio significativo en el comportamiento. No se recomendaron evaluaciones para adultos recién diagnosticados que aparentemente no presentaran dificultades, ni evaluaciones adicionales para aquellos con apariencia normal o con discapacidades estables [7].

Para proporcionar un conjunto de recomendaciones más sistemático y proactivo para la evaluación de los "problemas cognitivos y conductuales" en la CET, se convocó una reunión en Cambridge, Reino Unido, en 2003. El panel de consenso, compuesto por 20 médicos, investigadores y representantes de familias de los EE. UU., el Reino Unido y los Países Bajos, formuló dos recomendaciones principales [5]. En primer lugar, realizar una evaluación integral en el momento del diagnóstico y en los puntos clave del desarrollo (infancia, primeros años de la primera infancia, preescolar, primeros años de la escuela secundaria, adolescencia y, en los primeros años de la vida adulta, incluir recomendaciones de consenso para

adultos). Es importante destacar que esta recomendación estaba dirigida a la evaluación de todas las personas con CET y no solo a aquellas con preocupaciones aparentes. El panel proporcionó directrices detalladas para una evaluación integral basada en el desarrollo [8]. La segunda recomendación fue realizar una evaluación integral cuando se observara un cambio o deterioro repentino o inesperado, principalmente para asegurar la identificación de causas biológicas de dificultades de comportamiento, por ejemplo, astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA) en crecimiento o convulsiones mal controladas. Aparte de comentarios genéricos, no se proporcionaron directrices para la intervención. Si bien las recomendaciones fueron bien recibidas en la comunidad de CET, una década después de la publicación, menos del 20% de las personas en el Reino Unido con CET se habían sometido a una evaluación neuropsiquiátrica integral según lo propuesto por el panel de consenso, y solo alrededor del 40% de las personas en un estudio a gran escala de la historia natural de la CET se habían sometido alguna vez a una evaluación de su capacidad intelectual [5, 9–11]. Estos hallazgos sugirieron una "brecha significativa en la evaluación y el tratamiento" de estas manifestaciones de la CET [11].

En 2012 se convocó una Conferencia de Consenso Internacional que incluyó a 79 expertos de 14 países.

Los paneles de expertos, incluido un panel de neuropsiquiatría, hicieron recomendaciones para el diagnóstico, el monitoreo y el tratamiento de la variedad de sistemas de órganos involucrados en la CET [12]. En esta reunión, el panel de neuropsiquiatría acuñó el término "TAND" (trastornos neuropsiquiátricos asociados con TSC) como un término "paraguas" para el rango de dificultades biopsicosociales asociadas con TSC, y para crear un "lenguaje compartido" al describir TAND en 6 "niveles" (conductual, psiquiátrico, intelectual, académico, neuropsicológico y psicosocial) [5, 12]. Además de la evaluación integral en puntos clave del desarrollo y en respuesta a cambios o deterioro repentinos o inesperados en TAND, el panel introdujo una nueva recomendación para la detección anual de todas las personas con TSC.

Las directrices de consenso proporcionaron cierta orientación para la intervención de TAND, pero de manera no específica (p. ej., recomendando el uso de directrices basadas en la evidencia para la población general para manifestaciones individuales). Las recomendaciones de 2012 se actualizaron en 2021, principalmente para

Uso de inhibidores de mTOR para las manifestaciones físicas de la CET [1]. Las recomendaciones específicas de TAND añadidas incluyeron el uso de herramientas de cribado (como la Lista de verificación de TAND), la identificación y el tratamiento tempranos de las manifestaciones de TAND, y el apoyo psicosocial a las familias [1].

Desde la conferencia de consenso de 2012 y la acuñación del término "TAND", han surgido varios nuevos avances en la investigación. Estos incluyen el desarrollo y la validación piloto de la Lista de Verificación TAND (versión Lifetime, TAND-L) [5, 13], estudios de historia natural y longitudinales sobre la aparición y el desarrollo de diversas manifestaciones de TAND [4, 14-17], la identificación de "grupos naturales de TAND" (agrupaciones naturales de manifestaciones de TAND) [18-21], y estudios sobre el impacto de tratamientos moleculares dirigidos con inhibidores de la diana mecanicista de la rapamicina (mTOR) en TAND, si bien con resultados mixtos y poco claros [22-24]. La Lista de Verificación TAND se recomendó como herramienta de cribado en las recomendaciones revisadas de 2021 [1], pero no se hicieron recomendaciones específicas para la identificación de grupos naturales de TAND. Más importante aún, hasta la fecha, no se han hecho recomendaciones de consenso específicas para el tratamiento de ningún aspecto del TAND.

En 2019, se lanzó el proyecto TANDem como un proyecto internacional, interdisciplinario y participativo con tres objetivos principales [9] (www.tandconsortium.org). El primer objetivo fue desarrollar y validar una versión cuantificada y de autoinforme de la Lista de Verificación TAND (denominada Lista de Verificación TAND-SQ) e integrarla en una aplicación móvil. El segundo objetivo del proyecto fue generar recomendaciones clínicas consensuadas para la identificación y el tratamiento de la TAND, como base para un conjunto de herramientas TAND con información consensuada basada en la evidencia y consejos de autoayuda, que se integrará en la aplicación.

El tercer objetivo fue establecer una red global de TAND mediante el desarrollo de capacidades de investigación y diversas actividades de impacto [9]. Este trabajo se centra en uno de los objetivos específicos del proyecto TANDem: la generación de recomendaciones consensuadas para la identificación y el tratamiento de la TAND.

Existe un discurso vigente en la literatura sobre la necesidad de equilibrar la "evidencia" y el "consenso de expertos" en la generación de recomendaciones de práctica clínica [25].

Históricamente, muchos autores describieron sus recomendaciones como "basadas en evidencia" o "basadas en consenso".

En el proyecto TANDem, reconocimos desde el principio que la base de evidencia para la identificación y el tratamiento de la TAND podría ser muy limitada o de baja calidad, y que podríamos necesitar incluir las opiniones de expertos en CET, así como evidencia de literatura externa específica sobre CET. Sin embargo, queríamos examinar toda la evidencia existente en la literatura sobre CET para asegurar un enfoque imparcial y basado en la evidencia para la construcción de consenso.

De esta manera, se equilibra la evidencia y el consenso de expertos. También reconocimos que el acceso a la identificación y el tratamiento de la TAND, así como a los recursos para apoyar estas acciones, puede variar considerablemente a nivel mundial. Esto nos llevó a priorizar las recomendaciones conceptuales de alto nivel en lugar de las muy detalladas en nuestro proceso de construcción de consenso.

Aquí describimos el proceso de generación de consenso basado en evidencia y presentamos un conjunto de principios básicos y recomendaciones basadas en grupos para la identificación y el tratamiento de los trastornos neuropsiquiátricos asociados a la TSC (TAND).

Métodos

Actualmente no existen directrices formales para la presentación de informes sobre métodos consensuados en la investigación biomédica o la práctica clínica, pero, alentadoramente, un equipo de investigadores ha iniciado un proceso para generar lo que se conocerá como las directrices ACCORD [26]. Ante la ausencia de una metodología estándar y una lista de verificación metodológica, creamos un procedimiento sistemático para la generación, revisión y construcción de consenso de evidencia, como se describe en la figura 1. La mayoría de las actividades se realizaron en línea debido a las restricciones de viaje debido a la COVID-19 durante el período 2020-2022 del estudio.

Paso 1. Incluir a todos los miembros del consorcio TAND en el panel de consenso

El consorcio TAND incluyó un grupo de 24 personas de todas las regiones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) excepto una (Mediterráneo Oriental), de múltiples grupos profesionales que incluyen psiquiatría, psicología, neurología pediátrica, nefrología, terapia del habla y el lenguaje, educación, educación especial, medicina de discapacidad intelectual, ingeniería y neurociencia [9] (www.tandconsortium.org). El consorcio también incluyó a representantes familiares de personas con CET o familiares de personas con CET. Muchos de estos representantes contaban con experiencia práctica, así como con otros conocimientos profesionales, como en educación o servicios de salud. Todos los miembros del consorcio participaron en el proceso.

En este documento, nos referiremos a este grupo como el "panel de consenso".

Paso 2. Creación de grupos de clústeres

Investigaciones previas identificaron siete grupos naturales de TAND [20]. Por lo tanto, dividimos a los miembros del consorcio en grupos para cada grupo natural, según sus áreas de especialización e interés. Además, creamos un grupo para el nivel psicosocial, dado que las dificultades psicosociales (el impacto psicológico de vivir con CET y TAND) no se incluyeron en la generación de los grupos de TAND [18-21]. Cada uno de los ocho grupos contaba con un líder y un colíder, además de uno o más miembros adicionales (para más detalles, véase [9]). Cada grupo, con la

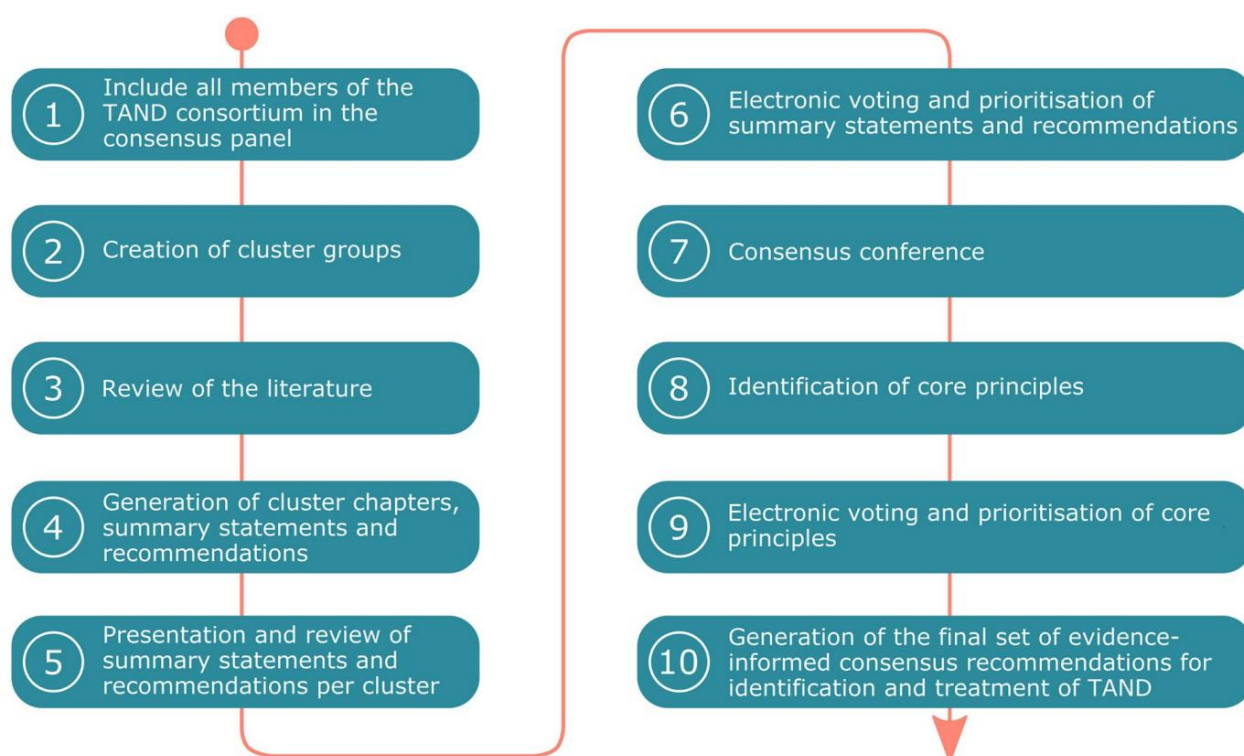


Fig. 1 Diagrama de flujo que muestra el proceso de evaluación de evidencia y construcción de consenso en este estudio

Con la excepción del grupo de alimentación/sueño, se incluyó al menos un representante familiar. La Tabla 1 muestra los ocho grupos, los miembros del consorcio en cada grupo y los elementos de la Lista de Verificación TAND-L incluidos en cada grupo.

Paso 3. Revisión de la literatura

La literatura sobre TAND se revisó de dos maneras. En primer lugar, el consorcio realizó una revisión exhaustiva de toda la investigación sobre TAND publicada en la literatura revisada por pares [27]. El propósito de esta revisión fue proporcionar una revisión imparcial de la evidencia específica de TSC (o la falta de ella). En segundo lugar, cada equipo del clúster realizó una revisión específica centrada en la literatura dentro y fuera de TSC que el equipo del clúster consideró relevante e importante. Por lo tanto, estas revisiones no fueron altamente sistemáticas, sino que se centraron en revisiones sistemáticas, metaanálisis y guías clínicas ampliamente aceptadas (p. ej., guías NICE, parámetros de práctica de la APA). Las publicaciones no se centraron únicamente en entornos de atención médica de habla inglesa, dada la naturaleza internacional del consorcio.

Paso 4. Generación de capítulos de clúster, declaraciones resumidas y recomendaciones

Los grupos de clústeres utilizaron toda la literatura de TSC disponible y la literatura no relacionada con TSC relevante para redactar un "capítulo de clúster", como de acuerdo, "de acuerdo", "en desacuerdo" o "totalmente en desacuerdo".

Así como resúmenes y recomendaciones por grupo, basados en la revisión bibliográfica y la opinión de expertos. Cada capítulo de grupo fue revisado por dos revisores de otros grupos, y se incorporaron mejoras en los capítulos de grupo, los resúmenes y los borradores de recomendaciones.

Paso 5. Presentación y revisión de los enunciados resumidos y recomendaciones por clúster

Todos los capítulos del grupo, las declaraciones resumidas y las recomendaciones se pusieron a disposición del panel de consenso. Durante tres meses, cada grupo presentó sus declaraciones resumidas y recomendaciones en una serie de reuniones en línea. Los miembros del panel de consenso solicitaron aclaraciones a los equipos del grupo, se debatieron los temas y se revisó el texto en función de las discusiones.

En general, este proceso permitió una revisión iterativa e internacional de la literatura relevante dado el objetivo global de nuestras recomendaciones.

Paso 6. Votación electrónica y priorización de declaraciones resumidas y recomendaciones

A todos los miembros del panel de consenso se les proporcionó una encuesta en línea que incluía todas las declaraciones resumidas y recomendaciones; se les pidió a los miembros que votaran "totalmente

Tabla 1 Grupos de conglomerados en el estudio

Grupo	Miembros	Elementos de la lista de verificación de TAND
similar al autismo	Nola Chambers (protagonista), Jamie Capal (coprotagonista), Eva Schoeters, Sebastián Cukier, Shoba Srivastava	• Ausencia o retraso en el inicio del lenguaje para comunicarse. • Repetir palabras o frases una y otra vez • Mal contacto visual • Dificultades para llevarse bien con otras personas de edad similar. • Comportamientos repetitivos, como hacer lo mismo una y otra vez
comportamiento desregulado	Tanjala Gipson (líder), Peter Davis (co-líder), Agnies van Eeghen	• Muy rígido o inflexible sobre cómo hacer las cosas o no le gusta el cambio en las rutinas • Arrebatos agresivos • Rabietas • Autolesión, como golpearse, morderse o arañarse.
Comer/dormir	Stacey Bissell (líder), Katie Smith (codirectora), Peter Davis	• Dificultades para comer, como comer demasiado, muy poco, cosas inusuales.
Estado de ánimo/ansiedad	Agnies van Eeghen (directora), Jamie Capal (codirectora), Megumi Takei, Robert Waltereit	• Dificultades para dormir, como quedarse dormido o despertarse. • Ansiedad • Estado de ánimo deprimido • Timidez extrema • Cambios de humor
Neuropsicológico	Anna Byars (protagonista), Jennifer Flinn (coprotagonista)	• Memoria, como recordar cosas que han sucedido. • Atención, como concentrarse bien, no distraerse. • Doble tarea/multitarea, como realizar dos tareas al mismo tiempo • Tareas visoespaciales, como resolver rompecabezas o usar bloques de construcción. • Habilidades ejecutivas, como planificación, organización y pensamiento flexible. • Desorientarse, como no saber la fecha o dónde se encuentra.
Hiperactivo/impulsivo	Robert Waltereit (director), Stacey Bissell (codirectora), Katie Smith, Megumi Takei	• Hiperactividad/hiperactividad, como estar constantemente en movimiento. • Inquietud o inquietud, como retorcerse o retorcerse • Impulsividad, como entrometerse, no esperar turno
Escolar	Jennifer Flinn (directora), Peter Davis (codirector), Shoba Srivastava • Lectura	• Escribiendo • Ortografía • Matemáticas
Psicosocial envolvente	Stephanie Vancooster (líder)*; Sebastián Cukier (líder)**, Chris Kingswood (codirector), Eva Schoeters, Katie Smith	• Tanto para personas con CET como para sus cuidadores: • Baja autoestima • Niveles muy altos de estrés en la familia • Niveles muy altos de estrés en la relación con los hermanos. • Niveles muy altos de dificultades en la relación entre padres e hijos • Niveles muy altos de dificultades en las relaciones entre padres y parejas. • Niveles muy altos de estrés que dificultan que la familia se conecte con otros miembros de la comunidad. • Niveles muy altos de estrés que dificultan el progreso. en carrera

* Líder de 2019 a 2021; **Líder a partir de 2021

En cada uno de ellos. También se les pidió que presentaran sugerencias si consideraban necesario modificar alguna declaración o recomendación, y que priorizaran sus tres declaraciones y recomendaciones principales por grupo. El Grupo de Acción TANDem recopiló los datos como preparación para una conferencia de consenso en línea de tres días.

Paso 7. Conferencia de consenso
En la conferencia de consenso en línea con el panel de consenso, se recopilaron los datos de las votaciones (como se describe en el paso 6).

Se presentaron y se excluyeron los temas en los que no se pudo llegar a un consenso incluso después de la modificación y discusión.

Paso 8. Identificación de los principios fundamentales
Durante la revisión de la evidencia y el proceso de construcción de consenso, se hizo evidente que varios principios fundamentales estaban surgiendo en todos los clústeres. Por lo tanto, la conferencia del consorcio también incluyó la generación

de los posibles principios básicos de todas las recomendaciones específicas del clúster.

Paso 9. Votación electrónica y priorización de los principios fundamentales

Se recopilaron todos los posibles principios fundamentales y se pidió a los miembros del consorcio que votaran en una encuesta en línea si estaban "totalmente de acuerdo", "de acuerdo", "en desacuerdo" o "totalmente en desacuerdo" con los principios propuestos. De 18 posibles principios, se generó una lista final de diez principios fundamentales con un consenso del 100%.

Paso 10. Generación del conjunto final de recomendaciones de consenso basadas en evidencia para la identificación y el tratamiento de TAND

El proceso descrito anteriormente condujo a un conjunto final de recomendaciones que incluye diez principios fundamentales y ocho conjuntos de recomendaciones específicas para cada grupo. El grupo psicosocial se conceptualizó como un grupo integral (que abarca y es relevante para todos los grupos naturales). Todos

Los miembros del panel de consenso revisaron y aprobaron todas las recomendaciones.

Resultados

La figura 2 muestra una representación conceptual de las recomendaciones clínicas de consenso basadas en evidencia.

En el centro de las recomendaciones se encuentran diez principios básicos que los médicos y las familias deben utilizar como guía general para la identificación y el tratamiento del TAND.

Esto se complementa con recomendaciones específicas para cada uno de los siete grupos naturales de TAND. Alrededor de todas estas recomendaciones, se colocaron las recomendaciones psicosociales generales para mostrar cómo estas complementan todos los principios fundamentales y recomendaciones de los grupos.

Principios básicos para la identificación y el tratamiento del TAND

Los diez principios básicos para la identificación y el tratamiento de Los TAND se muestran en la Tabla 2 y se proponen como un marco para abordar a cualquier individuo con TSC, independientemente de su

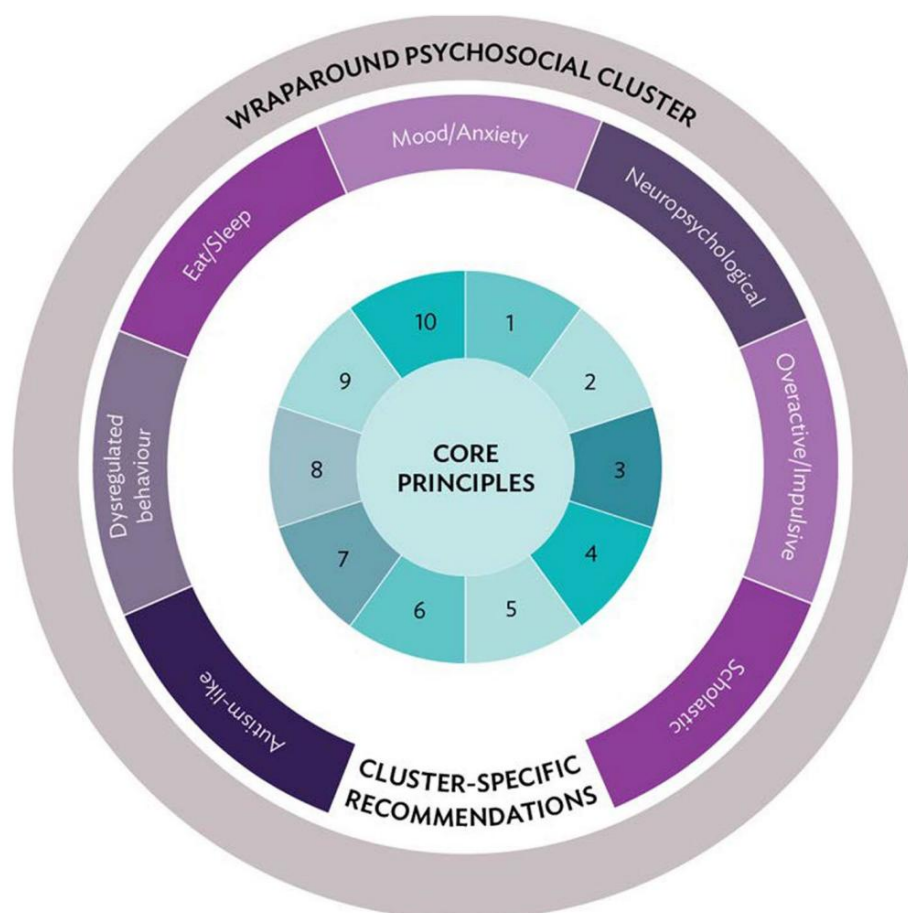


Fig. 2. Resumen visual de las recomendaciones de consenso para TAND. Las recomendaciones incluyen diez principios fundamentales (descritos en la Tabla 2), siete conjuntos de recomendaciones específicas para cada grupo (descritos en las Tablas 3, 4, 5, 6, 7, 8 y 9) y recomendaciones psicosociales integrales (descritas en la Tabla 10).

Tabla 2 Los diez principios básicos para la identificación y el tratamiento de los trastornos neuropsiquiátricos asociados a la TSC (TAND)

1. Todas las personas con CET tienen riesgo de presentar TAND. La mayoría de las personas con CET presentarán alguna manifestación de TAND en algún momento de su vida. Existen marcadores de riesgo que aumentan la probabilidad de presentar manifestaciones de TAND (como la presencia de discapacidad intelectual, trastornos convulsivos y una variante patogénica en TSC2 frente a TSC1). Sin embargo, incluso sin estos marcadores de riesgo, las personas pueden presentar manifestaciones de TAND. Por lo tanto, toda persona con CET debe considerarse en riesgo de presentar TAND.

2. Todas las personas con CET necesitan seguimiento de por vida para detectar la aparición de TAND. Dado que todas las personas corren el riesgo de presentar algunas manifestaciones de TAND y que esta puede presentarse en diversos momentos de la vida, todas las personas con CET necesitan seguimiento de por vida para detectar la aparición de TAND. El monitoreo implica realizar pruebas de detección al menos una vez al año para detectar posibles manifestaciones de TAND de forma sistemática. Herramientas como las listas de verificación TAND-L o TAND-SQ son ideales para la detección regular y pueden ser utilizadas por cualquier profesional que atienda a una persona con CET (TAND-L) o por las propias familias (TAND-SQ).

3. Realizar pruebas de detección al menos una vez al año y realizar el seguimiento con las medidas adecuadas. Siempre que las pruebas detecten alguna inquietud, se deben tomar las medidas adecuadas. Acción apropiada. Cualquier inquietud sobre dificultades en el grupo TAND debe conducir a un siguiente paso apropiado. Algunos de los siguientes pasos pueden ser medidas a considerar (p. ej., derivación a un profesional de la salud para evaluación diagnóstica e intervención apropiada según el resultado de dicha evaluación). Otros pasos pueden ser medidas que los cuidadores pueden realizar por sí mismos (p. ej., herramientas de autoayuda o intervenciones domiciliarias). Todos los diagnósticos e intervenciones deben ser proporcionados por profesionales debidamente cualificados. Sin embargo, existen diferencias a nivel mundial en cuanto a la actividad de cada grupo profesional. El cribado debe repetirse al menos una vez al año para asegurar que las dificultades emergentes se identifiquen lo antes posible.

4. El objetivo es la identificación temprana y la intervención temprana. Dado que todas las personas con CET corren el riesgo de desarrollar TAND, el objetivo es identificar a las personas con TAND difícilmente diagnosticadas. Se recomienda a los cuidadores y profesionales clínicos que no esperen a ver si la situación mejora, sino que actúen con rapidez si existe alguna preocupación.

5. Los grupos TAND se agrupan. Es muy común que las personas con CET presenten dificultades en varios grupos. Si se identifican dificultades en un grupo TAND, busque dificultades en otros grupos. La coexistencia de dificultades en la CET es la norma, no la excepción. Cuando coexisten dificultades en grupos, puede ser importante considerar cómo priorizar y coordinar las intervenciones.

6. Considere siempre el impacto de los problemas de salud física y los medicamentos para estos problemas en el TAND. La mayoría de las personas con CET presentarán problemas de salud física, como afectación de la piel, el cerebro, los riñones u otros sistemas orgánicos. Estos pueden desempeñar un papel muy importante en las manifestaciones del TAND. Por ejemplo, pueden ser la causa directa de un problema del TAND (p. ej., un astrocitoma subependimario de células gigantes, SEGA) o los medicamentos utilizados para tratar la afección física pueden causar TAND (p. ej., anticonvulsivos). Si alguien tiene problemas del TAND, consulte... Considere primero el papel de los problemas de salud física y los medicamentos. Esto es especialmente importante cuando se observa un cambio repentino e inesperado en el perfil TAND de una persona con CET.

7. Trabajar con las familias y los cuidadores como expertos en TSC y TAND. Los cuidadores y las personas con TSC viven con sus dificultades a diario. Por lo tanto, son los principales agentes para la identificación de las dificultades de TAND. También son los colaboradores más importantes en las intervenciones para TAND. Por lo tanto, es fundamental fortalecer y apoyar a las familias y mantener una relación sólida con los cuidadores familiares y las personas con TSC, reconociendo su experiencia en TSC y TAND. Algunas intervenciones deben ser realizadas por profesionales cualificados. Sin embargo, existen muchas intervenciones basadas en la evidencia que pueden ser dirigidas por cuidadores y familias.

8. Generar un plan de intervención biopsicosocial integral. Todos los planes de intervención TAND deben considerar todos los posibles factores contribuyentes, como los biológicos (p. ej., el papel de la salud física, los medicamentos para la esclerosis tuberosa, los diagnósticos coexistentes), los psicológicos (p. ej., el estrés familiar, los acontecimientos vitales, los personales...) La discapacidad y los estilos de crianza) y factores sociales (p. ej., la necesidad de apoyo económico, otros factores sociales o ambientales). Por lo tanto, la intervención es un concepto amplio y no se limita a la medicación. Al adoptar un enfoque integral, los cuidadores y los equipos de TSC pensarán en cómo integrar la atención médica, la educación, el bienestar social y la participación comunitaria en la intervención para la persona y la familia que viven con TSC.

9. Basarse en la evidencia y fundamentarse en ella. Si bien existen muchas lagunas en la base de evidencia de la TSC, específicamente para la identificación y el tratamiento de la TAND, todos los profesionales deben utilizar estrategias basadas en la evidencia, tal como se recomienda en la población general, y hacer recomendaciones. ciones de una manera basada en evidencia, en lugar de utilizar o recomendar estrategias o intervenciones que no tienen base de evidencia o que pueden ser dañinas. En las conversaciones con las familias, todos los profesionales deben ser claros cuando el asesoramiento se basa en evidencia establecida y cuando no.

10. Esforzarse por lograr resultados funcionales óptimos y una calidad de vida óptima durante todo el proceso de TSC y TAND. El propósito del diagnóstico y el tratamiento... El tratamiento no debe ser simplemente el control de los síntomas o la eliminación del trastorno o la enfermedad, sino lograr resultados funcionales óptimos para los individuos y las familias. Mentiras: esto debe incluir actividades y participación (incluyendo educación, ocupación y ocio), inclusión social (para la persona, los cuidadores y la familia) y una calidad de vida óptima (para la persona, los cuidadores y la familia). A lo largo del proceso de TSC y TAND, diferentes resultados pueden convertirse en prioridades, y diferentes elementos garantizarán una buena calidad de vida. Estos requieren revisión y reenfoque, especialmente en momentos clave de transición. puntos, por ejemplo, pasar del preescolar a la escuela, salir de la educación formal, etc.

Su edad, sexo, genotipo (p. ej., TSC1 o TSC2) o perfil TAND. Reconoce que todas las personas con TSC corren el riesgo de presentar manifestaciones de TAND (n.º 1) y que, por lo tanto, es importante realizar un seguimiento de por vida para detectar la aparición de dificultades relacionadas con TAND (n.º 2), con un mínimo de pruebas de detección anuales (n.º 3). Los principios básicos recomiendan la identificación temprana y la intervención temprana (n.º 4) en lugar de utilizar una estrategia de "observación y espera". El panel de consenso propone un perfil basado en grupos y la identificación de necesidades, pero reconoce que los grupos se agrupan y que la identificación de las necesidades en un grupo también debe...

Alertar a los cuidadores y equipos clínicos para que exploren otros grupos (#5). En el contexto de una afección multisistémica, el principio fundamental n.º 6 señala la importancia de la relación entre las manifestaciones de salud física y las manifestaciones de TAND. El principio fundamental n.º 7 subraya la importancia de trabajar con los cuidadores como expertos en TSC. Reconociendo la muy limitada base de evidencia tradicional sobre TAND, los cuidadores y las comunidades familiares pueden realizar valiosas contribuciones tanto en la identificación como en la intervención para TAND. El Principio n.º 8 sirve como recordatorio de que las dificultades de TAND requieren un enfoque integral.

Comprensión para guiar un plan de intervención. Esto significa que se deben considerar los aspectos biológicos, psicológicos y sociales (biopsicosociales) para comprender las necesidades y brindar intervenciones y apoyo. Por implicación, este proceso requiere contribuciones de muchos grupos y disciplinas profesionales, y no se trata solo de encontrar un remedio para un problema. A pesar de la limitada base de evidencia de la literatura científica específicamente sobre TAND, el principio n.º 9 recomienda la necesidad de informarse sobre cualquier evidencia relevante que pueda existir y evitar enfoques que se sabe que tienen evidencia de daño. El principio final (n.º 10) es un recordatorio de que el objetivo de la intervención y el apoyo a las personas con CET y sus cuidadores no es simplemente reducir los síntomas o las dificultades, sino ayudar a todas las personas que viven con CET a lograr una calidad de vida óptima como individuos y como familias, y facilitar su participación activa en todos los aspectos de la sociedad a lo largo de su camino con CET y TAND.

Recomendaciones específicas para cada clúster
Las recomendaciones de consenso para los siete grupos TAND naturales y el grupo psicosocial envolvente se presentan en el texto a continuación y en las Tablas 3, 4, 5 y 6.
7, 8, 9 y 10.

Grupo similar al autismo
Las recomendaciones para grupos similares al autismo se muestran en la Tabla 3. El TSC se asocia con tasas muy altas de dificultades de comunicación social y una proporción significativa de personas con TSC cumple los criterios de autismo definidos en el DSM-5 o la CIE-11 [16, 28–31]. Sin embargo, estas dificultades suelen identificarse o diagnosticarse tardíamente, y muchos niños y familias pierden la oportunidad de acceder a algunas de las crecientes intervenciones basadas en la evidencia y programas de apoyo desarrollados específicamente para el autismo [4]. De igual manera, los adultos con TSC que presentan dificultades de comunicación social o autismo rara vez reciben apoyo intervencionista.

Tabla 3 Recomendaciones de grupos similares al autismo

AU1. Monitorizar a todas las personas con CET para detectar manifestaciones del grupo de síntomas similares al autismo. Las tasas de manifestaciones del grupo de síntomas similares al autismo son altas en personas con CET de cualquier edad, sexo y nivel de desarrollo, con tasas que oscilan entre el 41 y el 69 %. Por esta razón, todas las personas con CET (niños y adultos) deben ser monitorizadas para detectar manifestaciones del grupo de síntomas similares al autismo, incluyendo dificultades de comunicación social y del lenguaje, y la presencia de... presencia de conductas repetitivas y restringidas AU2. El seguimiento de las manifestaciones similares al autismo debe comenzar en la primera infancia y continuar durante la edad adulta. En personas con CET, las manifestaciones... Las manifestaciones similares al autismo pueden surgir en etapas muy tempranas del desarrollo o manifestarse a lo largo de este. Estas dificultades pueden persistir hasta la edad adulta y afectar negativamente otros aspectos del funcionamiento. Por esta razón, el monitoreo y la vigilancia del desarrollo para detectar manifestaciones similares al autismo deben comenzar muy temprano en todos los niños con CET para garantizar la detección temprana y el acceso a una intervención temprana. La vigilancia debe continuar en la edad adulta para brindar apoyo a estas dificultades. AU3. Todas las personas con manifestaciones en grupos similares al autismo deben ser derivadas para una evaluación diagnóstica de trastornos de la comunicación y autismo/trastorno del espectro autista (TEA). Las tasas de diagnóstico clínico formal de autismo son de aproximadamente el 40-50 % en niños y adolescentes con CET, una cifra considerablemente mayor que en la población general (1-2 %). Por esta razón, todas las personas que presenten manifestaciones en grupos similares al autismo deben recibir una evaluación diagnóstica integral para trastornos de la comunicación y autismo, así como para todas las afecciones coexistentes que suelen asociarse con el autismo. AU4. La literatura y las guías clínicas desarrolladas para niños y adultos con autismo en la población general pueden ser relevantes y aplicables a las personas con autismo en CET. Un pequeño número de estudios, principalmente en niños, sugiere que el autismo en personas con CET se asemeja mucho al autismo en personas sin CET (denominado autismo «idiopático» o «no síndromico»). Por esta razón, las guías clínicas e intervencionistas para el autismo pueden ser relevantes para la identificación e intervención del autismo en la CET. AU5. Las intervenciones que utilizan Intervenciones Conductuales del Desarrollo Naturalistas (NDBIs) pueden mejorar la comunicación social y el comportamiento. Resultados cognitivos en niños pequeños con autismo en TSC. Existen numerosas intervenciones basadas en la evidencia que se enfocan en mejorar las características fundamentales. Las estructuras del autismo en la literatura no relacionada con la TSC. Las intervenciones no farmacológicas no farmacológicas (INDB) representan el grupo de intervenciones con mayor base de evidencia hasta la fecha. Las INDB pueden ser implementadas por profesionales clínicos o cuidadores en sus entornos naturales. Por lo tanto, también pueden ser beneficiosas clínicamente para los niños con autismo en TSC y sus cuidadores. AU6. Los adultos con CET y manifestaciones en grupos similares al autismo pueden beneficiarse de intervenciones reconocidas para el autismo, en particular las intervenciones en habilidades sociales. Existe cierta evidencia de la eficacia de las intervenciones para adultos con autismo en la población general para mejorar el lenguaje hablado y las habilidades sociales. Si bien hasta la fecha no existe evidencia específica para la CET, estas intervenciones pueden ser útiles para adultos con CET y manifestaciones en grupos similares al autismo. AU7. Todos los niños y adultos con CET y manifestaciones en grupos similares al autismo o diagnósticos de autismo deben ser monitoreados para detectar trastornos psiquiátricos, del desarrollo y de la salud física comunes coexistentes, y se les debe proporcionar el tratamiento adecuado. Muchas personas con autismo sin CET presentan diversos trastornos coexistentes del neurodesarrollo, la salud mental y la salud física que pueden afectar negativamente su progreso y comportamiento. Estos trastornos coexistentes son tratables, pero con frecuencia pasan desapercibidos. El mismo principio se aplica al autismo en la CET. Por esta razón, todos los niños y adultos con CET y manifestaciones en grupos similares al autismo deben ser monitoreados para detectar estas afecciones coexistentes comunes. La identificación debe conducir a tratamientos inmediatos y basados en la evidencia. AU8. El grupo de autismo similar al autismo y el autismo en la esclerosis tuberosa (TSC) constituyen un área importante para futuras investigaciones. Si bien este grupo ha recibido más investigación que la mayoría de los demás grupos TAND, la evidencia científica, en particular para las intervenciones, sigue siendo muy limitada. Prácticamente no existen estudios que documenten la eficacia de las intervenciones no farmacológicas o conductuales tempranas para niños pequeños con TSC que presentan manifestaciones de grupo similar al autismo o con diagnóstico de autismo. Dada la alta tasa de autismo en la esclerosis tuberosa, esta es un área importante que requiere investigación futura. Mientras tanto, recomendamos la evidencia científica y las guías clínicas de consenso para el autismo en la población general como guía.
--

Tabla 4 Recomendaciones del grupo de conductas desreguladas

DB1. Las conductas desreguladas son comunes en la esclerosis tuberosa, tienen un gran impacto en la familia y requieren un enfoque sistemático. Las conductas desreguladas, como la agresión, las rabietas y las autolesiones, son comunes en personas con esclerosis tuberosa y pueden tener un gran impacto en la familia. En la mayoría de los casos, las conductas desreguladas tienen un significado o una función y no se deben a que la persona sea intencionalmente difícil. Muchas conductas tienen desencadenantes o propósitos específicos, o se ven reforzadas por las respuestas de otros a la conducta. Por lo tanto, se debe apoyar a los cuidadores para que reciban un enfoque sistemático. Evaluación dinámica e integral para comprender las conductas desreguladas DB2. Comprender el significado y la función de las conductas desreguladas para orientar la intervención. Existen diversas razones por las que las personas con CET presentan conductas desreguladas. Estas incluyen (entre otras) dificultades de comunicación, conductas hiperactivas e impulsivas, problemas de ánimo y ansiedad, sensibilidad sensorial, evitación de la demanda, inflexibilidad cognitiva o dolor. El plan de intervención para cada una de estas razones puede ser muy diferente. Por ello, se debe apoyar a los cuidadores para que realicen una evaluación conductual funcional que identifique los antecedentes y las consecuencias de conductas específicas, a fin de comprender la razón, la función o el significado de una conducta desregulada específica. DB3. Comprender el perfil intelectual y neuropsicológico para fundamentar el significado/función de las conductas desreguladas y guiar la intervención. Asegurar una buena comprensión de la capacidad intelectual y el perfil neuropsicológico de una persona con conductas desreguladas, ya que estos pueden determinar la razón, la función o el significado de dichas conductas. Cuando sea necesario, realizar evaluaciones formales para evaluar las habilidades intelectuales, de lenguaje/comunicación, de atención, ejecutivas, de memoria y visoespaciales actuales, de modo que los objetivos y el apoyo se puedan adaptar adecuadamente a cada individuo. Individual. Proporcionar adaptaciones y recursos para optimizar la comunicación (p. ej., señas, tarjetas con imágenes, dispositivos/aplicaciones) y otras habilidades según sea necesario. DB4. Realizar una evaluación física urgente ante la aparición repentina de conductas desreguladas o cambios bruscos de comportamiento. La aparición repentina o los cambios de comportamiento pueden indicar un problema médico subyacente, como convulsiones, astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA), enfermedades físicas o efectos adversos de medicamentos. Estar atento a síntomas físicos o neurológicos nuevos o alarmantes, como letargo, confusión, vómitos o dolor físico, y realizar una evaluación médica/neurológica urgente para identificar las posibles causas físicas de las conductas desreguladas. DB5. Utilizar estrategias de intervención no farmacológica como tratamiento de primera línea para las conductas desreguladas. Una vez realizado el análisis funcional de la conducta... Una vez realizadas las pruebas y descartadas las causas médicas subyacentes de las conductas, se deben implementar estrategias no farmacológicas como tratamiento de primera línea. Estas se determinan según el significado o la función de la conducta y suelen incluir estrategias de comunicación, conductuales y de desarrollo. Estrategias terapéuticas, psicológicas y ambientales. Estas estrategias no farmacológicas suelen ser más eficaces que la medicación y siempre deben formar parte de los planes de tratamiento. DB6. Los medicamentos solo deben utilizarse para conductas desreguladas después de una evaluación sistemática cuidadosa y siempre junto con un tratamiento no farmacéutico. Plan de intervención macrológica. No existen estrategias farmacológicas que mejoren las conductas desreguladas en aislamiento. Donde se administran medicamentos... Considerados, siempre deben integrarse en un plan de manejo más amplio que incluya enfoques no farmacológicos. Los medicamentos deben prescribirse siempre dentro de la autorización de comercialización del fármaco, por el período más breve posible y con el consentimiento explícito de las personas con CET o sus cuidadores. DB7. Se requiere investigación para generar una base de evidencia específica para la TSC que permita intervenciones no farmacológicas para las conductas desreguladas. Existe una brecha en la investigación sobre intervenciones conductuales y no farmacológicas específicas para la TSC. Mientras tanto, recomendamos el uso de guías para el manejo de las conductas desreguladas en la población general.
--

Por estas razones, el panel de consenso recomendó el seguimiento de por vida de todos los individuos para detectar manifestaciones del grupo de autismo similar al autismo (AU1), desde la infancia temprana hasta la edad adulta (AU2). Todos los individuos que presenten dificultades con las manifestaciones del grupo de autismo similar al autismo deben ser derivados a una evaluación clínica formal para trastornos de la comunicación y autismo/trastorno del espectro autista (AU3). En ausencia de evidencia específica sobre el TSC, el panel de consenso recomendó que la literatura sobre autismo en niños y adultos de la población general (es decir, para aquellos con autismo sin TSC) podría ser relevante para la comunidad del TSC (AU4). Por esta razón, los niños pequeños con autismo y TSC pueden beneficiarse de las intervenciones conductuales del desarrollo naturalistas (NDBI) [32, 33], el grupo de intervenciones para el autismo con la base de evidencia más sólida actualmente (AU5). De igual manera, los adultos con TSC y manifestaciones del grupo de autismo similar al autismo pueden beneficiarse de intervenciones para el autismo como el entrenamiento en habilidades sociales (AU6). [33]. Reconociendo las tasas muy altas de problemas coexistentes de salud física, neurodesarrollo y salud mental en el autismo en la población general [33], así como la coexistencia común de otros grupos TAND con el grupo similar al autismo [18], el panel recomendó un monitoreo de por vida para detectar la presencia de

Condiciones, seguidas de tratamientos adecuados basados en la evidencia (AU7). Si bien el autismo y el grupo de trastornos similares al autismo han sido los más examinados en la investigación sobre TSC [27], se recomienda realizar más investigaciones, en particular en relación con las intervenciones no farmacológicas para las dificultades de este grupo (AU8).

Grupo de conducta desregulada

Las recomendaciones para el grupo de conductas desreguladas se muestran en la Tabla 4. Las dificultades con la agresión, las rabietas y/o las conductas autolesivas representan algunas de las mayores preocupaciones y cargas para las familias que viven con CET [29]. Por lo tanto, estas conductas son un motivo frecuente de derivación a servicios especializados. Sin embargo, puede haber muchas razones o "vías" diferentes para las conductas desreguladas en la CET. Por ejemplo, pueden estar impulsadas por dificultades de comunicación, impulsividad, ansiedad, sensibilidad sensorial, evitación de demandas, inflexibilidad cognitiva, trauma y/o dolor [34-37]. Las conductas desreguladas también pueden surgir como resultado de las manifestaciones físicas de la CET, como el aumento de SEGA, convulsiones o como efecto adverso de los medicamentos. Por esta razón, no existe un enfoque de intervención único para este grupo de dificultades ni, tampoco, una medicación única o simple.

Tabla 5 Recomendaciones del grupo comer/dormir

ES1. Las dificultades alimentarias se presentan en el TSC y pueden estar asociadas con diversas manifestaciones de TAND y de salud física. Existe literatura limitada... La información sobre las dificultades y trastornos alimentarios en la esclerosis tuberosa (ESC), aunque las dificultades para comer sí se presentan en personas con ESC. Las dificultades alimentarias en la ESC pueden ser similares a las observadas en niños con un desarrollo normal (p. ej., comportamiento quisquilloso al comer), estar asociadas con manifestaciones relacionadas con el trastorno de ansiedad y trastorno de ansiedad (TAND) (p. ej., restricción alimentaria relacionada con el autismo, o sobrealimentación o subalimentación relacionada con el estado de ánimo y la ansiedad), o estar asociadas con la salud física en la ESC (p. ej., úlceras bucales u otros efectos adversos de medicamentos, problemas de salud física, dolor). Por lo tanto, se debe realizar un seguimiento regular de la alimentación y los cambios en la misma mediante autoinformes o informes de informantes. ES2. Las dificultades alimentarias en el TSC requieren una evaluación integral y un plan de intervención en el contexto de la gama de TAND típicos y físicos. Asociaciones relacionadas con la salud. Dado que las dificultades y los trastornos alimentarios en el CET pueden estar asociados a diversos factores, es importante realizar una evaluación integral de las dificultades para fundamentar un plan de intervención adecuado. Las intervenciones pueden incluir estrategias farmacológicas y no farmacológicas, según las causas de las dificultades alimentarias. El plan de intervención debe adaptarse al perfil intelectual y comunicativo del individuo. ES3. No existe evidencia científica que recomiende suplementos de venta libre ni dietas restrictivas para la TAND. A pesar del interés en la literatura popular, no existe evidencia científica que recomiende suplementos específicos ni dietas específicas (p. ej., sin gluten/caseína) para mejorar las manifestaciones de la TAND. La dieta cetogénica se utiliza como intervención para las convulsiones refractarias en la CET, pero no como intervención dietética para la TAND. ES4. Las dificultades para dormir son comunes en niños y adultos con CET, independientemente de la edad, el sexo y el genotipo, y deben controlarse periódicamente. Las dificultades para dormir son comunes en niños y adultos de la población general, pero son más pronunciadas en la CET. Por lo tanto, se debe procurar monitorizar regularmente el sueño y sus cambios mediante autoinformes o informes de los cuidadores. ES5. Las dificultades para dormir pueden ser una causa o una consecuencia del TAND y otras manifestaciones neurológicas, y deben evaluarse teniendo esto en cuenta. Las dificultades para dormir pueden ser una causa de algunos TAND y otras manifestaciones neurológicas (p. ej., provocar conductas desreguladas, hiperactivas e impulsivas, bajo rendimiento escolar o convulsiones). Las dificultades para dormir también podrían ser una consecuencia del TAND y otras manifestaciones neurológicas. ciones (por ejemplo, rutinas de sueño rígidas relacionadas con el autismo, insomnio relacionado con el estado de ánimo y la ansiedad, despertares debido a convulsiones nocturnas o efectos adversos de medicamentos). Por lo tanto, esta asociación "bidireccional" debe considerarse durante la evaluación y la planificación de la intervención. ES6. Los profesionales sanitarios deben investigar y tratar primero las causas biológicas y psiquiátricas de las dificultades del sueño antes de proceder a tratamientos farmacológicos o no farmacológicos. Los profesionales sanitarios y los cuidadores deben evaluar y tratar primero las causas biológicas y psiquiátricas de los problemas del sueño en la CET, que pueden incluir convulsiones, dolor, efectos adversos de medicamentos recetados o trastornos del estado de ánimo y ansiedad, antes de introducir tratamientos conductuales, no farmacológicos o farmacológicos para las dificultades del sueño. ES7. Se deben utilizar estrategias no farmacológicas antes que las farmacológicas para controlar las dificultades del sueño. Una vez identificadas y tratadas, o descartadas, otras causas de los problemas del sueño, se deben implementar estrategias no farmacológicas como primera línea de actuación. Estos pueden incluir educación sobre el sueño, modificaciones conductuales y ambientales, y prácticas de higiene del sueño desde una edad temprana. Por ejemplo, consisten en: Se deben implementar rutinas adecuadas para la hora de acostarse, entornos propicios para dormir y limitar el acceso a la tecnología antes de acostarse antes de considerar el uso de intervenciones farmacológicas. ES8. Se necesita investigación específica sobre las dificultades para comer y dormir en la CET. A pesar del impacto significativo de las dificultades para comer y dormir, En cuanto a los vínculos con las personas y familias con CET, la base de investigación es muy limitada. Se desconoce la prevalencia de los trastornos clínicos de la alimentación y del sueño en la CET. Los diagnósticos y las recomendaciones de tratamiento de la literatura general deben utilizarse y adaptarse al contexto de las afecciones físicas coexistentes. Manifestaciones de salud calórica y TAND observadas en TSC

que deberían utilizarse para controlar estas conductas. Tampoco existen estudios de tratamiento conductual para la conducta desregulada, específicamente en personas con CET. Sin embargo, existe un apoyo moderado a las intervenciones reales para personas con discapacidades intelectuales sin CET, lo que debería orientar la práctica [38]. Las intervenciones no farmacológicas/conductuales pueden incluir terapia del habla y el lenguaje para apoyar las dificultades de comunicación, terapia cognitivo-conductual para apoyar las conductas de ansiedad y la inflexibilidad cognitiva, diversas estrategias sensoriales para apoyar las sensibilidades sensoriales que pueden desencadenar conductas desreguladas, y diversas estrategias ambientales, como los programas visuales, para aumentar la previsibilidad y apoyar las transiciones durante las actividades cotidianas [34–38].

Por estas razones, el panel de consenso afirmó que las conductas desreguladas son comunes, tienen un gran impacto en las familias y deben investigarse sistemáticamente (DB1). Dados los múltiples significados o funciones subyacentes posibles de las conductas, se debe realizar un análisis funcional cuidadoso y sistemático de la conducta.

Para comprender la conducta problemática (DB2) [39]. Otro paso importante para lograr una buena comprensión es realizar una evaluación del perfil intelectual y neuropsicológico del individuo con CET (DB3). Para asegurar la rápida identificación de cualquier causa biológica subyacente de las conductas desreguladas, se recomienda una exploración física urgente en caso de conductas desreguladas de aparición repentina, rápida evolución o inesperadas (DB4). Una vez completada la evaluación, identificadas y tratadas las causas biológicas, y con una buena comprensión de las vías que conducen a la conducta desregulada, se recomiendan estrategias no farmacológicas como tratamiento de primera línea (DB5).

Los medicamentos solo deben utilizarse para conductas desreguladas tras una evaluación cuidadosa y sistemática, y siempre junto con un plan de intervención no farmacológica (DB6). El panel de consenso también reconoció la necesidad de generar una base de evidencia, en particular para intervenciones no farmacológicas para conductas desreguladas en personas con CET (DB7).

Tabla 6 Recomendaciones del grupo Estado de ánimo/ansiedad

MA1. Se debe monitorear el estado de ánimo y los síntomas de ansiedad en todos los niños y adultos con CET para asegurar la detección temprana y el tratamiento cuando sea necesario. Las tasas de síntomas de ansiedad y estado de ánimo son muy altas en personas con CET (hasta un 56 % en general). Estos síntomas pueden aparecer en etapas muy tempranas del desarrollo, pero son más comunes en adolescentes y adultos con CET. Por esta razón, se debe realizar una evaluación regular de los síntomas de ansiedad y estado de ánimo para identificar dificultades emergentes. Puede ser apropiado derivar a un psiquiatra para una evaluación formal y el diagnóstico de un trastorno del estado de ánimo o de ansiedad si los síntomas son persistentes, graves y afectan el funcionamiento del individuo. MA2. Los trastornos del estado de ánimo y de ansiedad están altamente infradiagnosticados y subtratados en la esclerosis tuberosa, particularmente en personas con discapacidades intelectuales y otras discapacidades del neurodesarrollo. A menudo, los trastornos del estado de ánimo y de ansiedad están infradiagnosticados en personas con esclerosis tuberosa, particularmente en aquellas con discapacidad intelectual, ya que puede resultarles difícil comunicar estas dificultades adecuadamente. Estas dificultades pueden presentarse de manera diferente en personas con discapacidades intelectuales y del desarrollo (p. ej., como un cambio en los comportamientos típicos, retraimiento de actividades o disminución del disfrute de actividades que antes les motivaban). Esto puede resultar en una infraidentificación y un subtratamiento de estos trastornos. Por lo tanto, es importante que los cuidadores... Los médicos y proveedores de atención médica deben estar atentos al preguntar sobre el estado de ánimo y los síntomas de ansiedad en todas las personas con esclerosis múltiple tuberosa para garantizar la identificación temprana de tales preocupaciones. MA3. Los síntomas del estado de ánimo y la ansiedad pueden presentarse como manifestaciones de trastornos de salud física o como efectos adversos de medicamentos recetados. Las personas con CET suelen presentar epilepsia y otros trastornos de salud física. Por lo tanto, durante la evaluación clínica, se debe considerar el papel de las convulsiones, otras afecciones y los medicamentos recetados como posibles factores que contribuyen al perfil de estado de ánimo/ansiedad de un individuo. MA4. El estado de ánimo y la ansiedad deben tratarse con enfoques basados en la evidencia, recomendados para la población general. Si bien no existe una base de evidencia específica para las intervenciones para los trastornos del estado de ánimo y la ansiedad en la CET, sí existe una sólida base de evidencia para los tratamientos de estas manifestaciones. Manifestaciones en la población general. Para el tratamiento de trastornos del estado de ánimo y de ansiedad leves a moderados en personas con CET, se recomiendan enfoques no farmacológicos, como la actividad física y la terapia cognitivo-conductual. Las terapias no verbales (terapia psicomotora, terapia creativa, mindfulness) y la adaptación de factores contextuales también pueden formar parte del tratamiento de primera línea. Cuando estos enfoques no farmacológicos son insuficientes... Si son eficaces o, en el caso de trastornos graves del estado de ánimo y de ansiedad, estas estrategias deben combinarse con un tratamiento farmacológico basado en la evidencia, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN). El diagnóstico y el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo y de ansiedad deben realizarse siempre en colaboración con un profesional de la salud mental cualificado. MA5. Los trastornos del estado de ánimo y la ansiedad deben abordarse con un enfoque personalizado. El perfil de necesidades de cada individuo se verá influenciado por numerosos factores, como la coexistencia de TAND y problemas de salud física, la edad y el nivel de desarrollo, así como factores personales, familiares y psicosociales. Todos ellos deben integrarse para planificar un enfoque personalizado de la intervención. MA6. Se necesita más investigación para generar una base de evidencia para la identificación y el tratamiento de las dificultades y trastornos del estado de ánimo y la ansiedad. Trastornos del estado de ánimo y la ansiedad en pacientes con esclerosis múltiple. A pesar de las altas tasas de dificultades y trastornos del estado de ánimo y la ansiedad en pacientes con esclerosis múltiple, la base de evidencia científica sigue siendo muy limitada. Por ejemplo, no existen datos específicos sobre esclerosis múltiple que permitan fundamentar intervenciones farmacológicas o no farmacológicas específicas para los trastornos del estado de ánimo y la ansiedad. Por lo tanto, es evidente la necesidad de mayor investigación.
--

Grupo de comer/dormir

Las recomendaciones para el grupo de alimentación/sueño se muestran en la Tabla 5 , con recomendaciones separadas para las dificultades relacionadas con la alimentación y el sueño. Las dificultades para comer en la CET son un dominio poco investigado, pero el panel de consenso reconoció que ocurren y pueden estar asociadas con una variedad de manifestaciones físicas o de TAND (ES1). Cuando se reportan dificultades para comer, se debe realizar una evaluación integral para considerar la gama de posibles factores contribuyentes (p. ej., comportamiento quisquilloso para comer, alimentación restringida relacionada con el autismo, úlceras bucales o anorexia asociada con medicamentos, problemas de salud física o dolor) (ES2). Reconociendo la amplia gama de niveles de desarrollo, intelectuales y de comunicación en la CET, los planes de intervención para la alimentación deben adaptarse a las necesidades y al perfil individual de cada persona con CET.

El panel de consenso afirmó que no existen suplementos dietéticos ni dietas restringidas o especiales con base de evidencia en el tratamiento de la TSC que mejoren las manifestaciones de TAND (ES3). La dieta cetogénica es un método bien conocido que se utiliza para las convulsiones refractarias en la CET, pero la evidencia de que tiene un impacto directo en la TAND es mixta [40].

Las dificultades para dormir son muy comunes en todas las edades en la CET [4, 41], pero existe una asociación “bidireccional” compleja entre el sueño y otras manifestaciones. Para

Por ejemplo, las dificultades para dormir pueden contribuir a dificultades neuropsicológicas (p. ej., de memoria o atención), conductas desreguladas (p. ej., aumento de la agresividad o rabietas), problemas del estado de ánimo o convulsiones (que actúan para reducir los umbrales convulsivos o actúan como eventos desencadenantes). Por el contrario, las dificultades para dormir pueden resultar de otras manifestaciones de TAND (p. ej., rutinas de sueño rígidas relacionadas con el autismo, insomnio impulsado por el estado de ánimo/ansiedad o despertarse temprano por la mañana), manifestaciones neurológicas (p. ej., despertarse de una convulsión nocturna) o resultar de los efectos adversos de los medicamentos. Las dificultades para dormir también pueden mantenerse por un modelo conductual de refuerzo, como el acceso a dispositivos electrónicos o el contacto con el cuidador al despertar, o un ciclo de refuerzo mutuo inadvertido que incluya a los cuidadores (p. ej., dormir juntos en la cama del cuidador para ayudarlo a tranquilizarse). Las vías hacia las dificultades para dormir son complejas y, por lo tanto, es necesario establecer estrategias de evaluación para comprender las vías de cada individuo hacia sus dificultades para dormir, a fin de garantizar el mejor resultado.

Por estas razones, el panel de consenso enfatizó que las dificultades del sueño deben monitorearse regularmente, independientemente de la edad, el sexo y el genotipo (ES4) de las personas, y que las dificultades del sueño pueden ser una "causa" y/o una "consecuencia" del TAND u otras manifestaciones neurológicas (ES5). Por lo tanto, los médicos y cuidadores deben realizar

Tabla 7 Recomendaciones de grupos neuropsicológicos

NP1. Todas las personas con CET deben recibir una evaluación de su capacidad intelectual para identificar sus fortalezas y debilidades. La mayoría de las personas con CET tienen una capacidad intelectual dentro del rango normal (CI > 80), y entre el 40 % y el 50 % presenta discapacidad intelectual (CI < 70 y deterioro funcional en las habilidades conductuales adaptativas). Independientemente de su nivel de capacidad intelectual, la mayoría de las personas con CET presentan un perfil muy desigual de fortalezas y debilidades intelectuales. La capacidad intelectual es un predictor muy sólido de muchas manifestaciones de TAND, y los perfiles intelectuales desiguales pueden asociarse con muchas dificultades en el funcionamiento de la vida diaria, como en la escuela o el trabajo. Por esta razón, todas las personas con CET deben recibir un tratamiento integral. Evaluación exhaustiva de su capacidad intelectual al momento del diagnóstico, utilizando medidas apropiadas para su edad y desarrollo. Las evaluaciones deben repetirse según la indicación clínica y para fundamentar las evaluaciones neuropsicológicas y académicas. NP2. Los déficits neuropsicológicos son comunes en la CET, incluso en personas con capacidad intelectual normal, y deben evaluarse. Los déficits neuropsicológicos específicos (en sistemas cerebrales como la memoria, las habilidades atencionales y ejecutivas, el lenguaje y las habilidades visoespaciales) son muy comunes en la CET y se observan incluso en personas con capacidad intelectual alta o muy alta. En personas con capacidad intelectual normal, los déficits neuropsicológicos se observan en todas las edades, sexos y genotipos (CET1 o CET2), y en personas con y sin epilepsia. Las habilidades (y los déficits) neuropsicológicos surgen durante el neurodesarrollo y pueden no estar siempre presentes al momento del diagnóstico de CET. Por esta razón, los niños y adultos con CET deben someterse a pruebas de detección y seguimiento continuos para detectar la presencia o aparición de déficits neuropsicológicos. NP3. Los déficits neuropsicológicos pueden tener un impacto significativo en la capacidad funcional de una persona y presentarse de diversas maneras. La presencia de déficits neuropsicológicos específicos puede manifestarse de diversas maneras (p. ej., ansiedad y sensación de agobio, conductas desreguladas, dificultades educativas o dificultades laborales). Las manifestaciones pueden presentarse de forma diferente según la edad y el nivel de desarrollo de la persona, así como del déficit neuropsicológico específico. Por lo tanto, los cuidadores y profesionales de la salud deben determinar cómo se manifiestan estos déficits en la vida diaria. Esto puede ayudar a comprender los desafíos actuales, anticipar dificultades futuras e informar intervenciones o apoyo. NP4. Personas con TSC que se sabe que tienen un trastorno del desarrollo neurológico diagnosticado (como TDAH, autismo y problemas de aprendizaje conocidos). Las personas con trastornos del desarrollo (p. ej., lectura, escritura y matemáticas) deben someterse a una evaluación neuropsicológica formal para detectar la presencia de déficits neuropsicológicos. Si bien todas las personas con CET corren el riesgo de presentar déficits neuropsicológicos, quienes padecen trastornos del desarrollo neurológico, como el TDAH, el autismo y los trastornos del aprendizaje, son especialmente propensos a presentar déficits neuropsicológicos específicos. Por esta razón, estas personas no solo deben someterse a una evaluación para detectar déficits neuropsicológicos, sino que también deben ser derivadas a una evaluación formal. La evaluación neuropsicológica puede identificar un perfil específico de fortalezas y debilidades para orientar la intervención, el apoyo y las adaptaciones. NP5. Existen estrategias de coaching y entrenamiento no farmacológico que pueden utilizarse para fortalecer áreas con déficit neuropsicológico. Cada vez hay más evidencia que respalda diversas estrategias de coaching y entrenamiento para fortalecer o mejorar habilidades neuropsicológicas específicas (p. ej., coaching ejecutivo para la memoria de trabajo, la flexibilidad cognitiva o los déficits de planificación). Se anima a los cuidadores y profesionales a explorar estas opciones cuando se identifiquen déficits neuropsicológicos. NP6. Los déficits neuropsicológicos pueden requerir adaptaciones o apoyos específicos en la educación y/o el entorno laboral. Las adaptaciones o apoyos diseñados específicamente para déficits de memoria, habilidades ejecutivas, habilidades visoespaciales y lingüísticas deben incorporarse en los planes educativos individuales (IEP) o marcos educativos especiales equivalentes, y también deben considerarse en el entorno laboral para adultos.

Tabla 8 Recomendaciones del grupo de hiperactividad/impulsividad

OI1. Las conductas hiperactivas e impulsivas son comunes en la CET y deben evaluarse en niños y adultos. Es común observar hiperactividad. La impulsividad y las conductas inquietas en el CET. Si bien las manifestaciones suelen ser más frecuentes en la edad adulta que en la infancia, pueden observarse en cualquier edad, nivel de desarrollo, sexo y genotipo (CET1 o CET2). Por lo tanto, es importante realizar pruebas de detección periódicas para detectar estas conductas y... proceder a los siguientes pasos cuando se identifique OI2. Todas las personas con manifestaciones hiperactivas e impulsivas deben ser consideradas para una evaluación diagnóstica clínica del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). Puede haber muchas razones diferentes por las que las personas con CET presentan hiperactividad, inquietud o impulsividad. actividad. Estas pueden incluir razones de salud física (p. ej., manifestaciones de enfermedades físicas o efectos adversos de medicamentos), de desarrollo (p. ej., de acuerdo con el nivel de desarrollo de un individuo), ambientales (p. ej., un entorno sobreestimulante) o de salud mental (p. ej., como parte de un psico- Trastorno psiquiátrico. El TDAH es el trastorno psiquiátrico más común asociado con conductas hiperactivas e impulsivas. Sin embargo, también es importante considerar otros trastornos psiquiátricos que pueden estar asociados con conductas hiperactivas e impulsivas (p. ej., trastornos de ansiedad, autismo o trastornos del control de impulsos). Para realizar un diagnóstico psiquiátrico fiable se requiere formación y experiencia. Siempre que sea posible, la evaluación y el diagnóstico deben ser realizados por un médico especialista con formación en trastornos psiquiátricos. OI3. El TDAH en la CET debe diagnosticarse y tratarse utilizando enfoques basados en la evidencia y guías de intervención en la población general. Existen guías internacionales para el diagnóstico y tratamiento del TDAH en la población general basadas en evidencia sólida y consenso de expertos. En ausencia de evidencia específica para la CET, estas guías deben utilizarse, manteniendo un enfoque consciente de la complejidad física y relacionada con la TAND de la CET. OI4. Cuando una persona con CET presenta TDAH de moderado a grave, se debe considerar el tratamiento con metilfenidato u otros medicamentos estimulantes. Las manifestaciones principales del TDAH incluyen falta de atención, hiperactividad e impulsividad. Cuando estas se asocian con un diagnóstico de moderado a grave, En el TDAH grave, los profesionales de la salud deben considerar el uso de medicamentos estimulantes. A pesar de la preocupación teórica sobre los medicamentos estimulantes en relación con las convulsiones en la esclerosis tuberosa, esta no es la experiencia clínica del panel de consenso, y el tratamiento con metilfenidato u otros medicamentos estimulantes... Por lo tanto, se recomiendan las intervenciones para el TDAH moderado-grave. Es importante destacar que el tratamiento médico del TDAH siempre debe integrarse en una estrategia de comprensión. Plan de tratamiento "biopsicosocial" exhaustivo OI5. Incluso cuando el TDAH se acompaña de epilepsia, discapacidad intelectual, autismo u otras manifestaciones físicas o TAND, los síntomas del TDAH... Los TDAH pueden responder adecuadamente al tratamiento. Reconociendo la alta probabilidad de coexistencia de problemas de salud física y manifestaciones de TAND en el TSC, se debe considerar un tratamiento adecuado del TDAH con tratamientos basados en la evidencia, al igual que para el TDAH en la población general. OI6. Se requiere más investigación para comprender mejor la hiperactividad, la inquietud y la impulsividad en la esclerosis tuberosa. Existe una notable brecha en la literatura científica sobre la hiperactividad, la inquietud y la impulsividad en la esclerosis tuberosa, a pesar de las altas tasas de prevalencia de estos comportamientos. Se requiere más investigación para ampliar esta base de conocimientos, incluyendo (entre otras) la evaluación de intervenciones farmacológicas y no farmacológicas para las conductas hiperactivas e impulsivas y el TDAH en la esclerosis tuberosa.

Tabla 9 Recomendaciones de grupos académicos

S1. Las dificultades escolares son comunes en la esclerosis múltiple por células T y deben ser evaluadas temprana y continuamente, seguidas de las medidas pertinentes. Las tasas de dificultades en las habilidades escolares (p. ej., lectura, escritura, ortografía y matemáticas) son muy altas en la esclerosis múltiple por células T (aproximadamente un 60 %) y pueden persistir hasta la edad adulta. Por esta razón, todos los niños con esclerosis múltiple por células T deben ser evaluados temprana y continuamente para identificar dificultades, deficiencias y preocupaciones sobre sus habilidades escolares, seguidas de evaluaciones formales según sea necesario. S2. Los retrasos en el desarrollo del lenguaje, el conteo, las habilidades sociales y de comunicación, y otros hitos del desarrollo pueden ser indicadores de dificultades escolares posteriores. Los cuidadores, profesionales de la salud y equipos educativos deben estar atentos a las señales de dificultades en el desarrollo del lenguaje, las habilidades de conteo y matemáticas, las habilidades sociales y de comunicación, y otros hitos que puedan indicar la posibilidad de dificultades escolares posteriores. S3. Todos los niños con esclerosis múltiple de la tiroides (ETS) deben ser considerados para un plan educativo individual (PEI/PEDI) que apoye su aprendizaje. Dadas las altas tasas de dificultades escolares, todos los niños con esclerosis múltiple de la tiroides (ETS) deben ser considerados para un plan educativo individual adecuado (conocido como "PEI" o "PEDI" en muchos países) o su equivalente. Un PEI/PEDI es un documento legal elaborado por la autoridad educativa con la familia y describe los requisitos para apoyar... estudiantes portuarios que necesitan adaptaciones, modificaciones curriculares o programas educativos alternativos S4. Los niños en edad escolar con CET deben recibir apoyo en el entorno educativo más adecuado para satisfacer sus necesidades. Los cuidadores y educadores deben abogar por el entorno educativo más adecuado que sea beneficioso para el niño con CET. Dada la amplia gama de perfiles de TAND en la CET, un entorno educativo adecuado puede abarcar desde una escuela ordinaria hasta un entorno totalmente inclusivo, o una escuela o aula "especial". Las opciones y los programas varían considerablemente entre países, y las familias deben buscar el entorno más adecuado para satisfacer las necesidades de su hijo en colaboración con las autoridades educativas pertinentes. S5. En todos los entornos educativos, los educadores deben utilizar estrategias de enseñanza de alta calidad, Respuesta a la Intervención (RTI), enseñanza individualizada y adaptaciones adecuadas para garantizar el éxito de los estudiantes en las habilidades académicas (p. ej., lectura, escritura, ortografía y matemáticas) y en todos los demás aspectos de la educación. Las necesidades educativas de los niños con CET son muy heterogéneas y, a menudo, presentan diversas fortalezas y debilidades educativas que requieren un apoyo educativo de alta calidad. Por esta razón, los educadores deben implementar un enfoque altamente personalizado. Programa de enseñanza personalizado, adaptaciones, modificaciones y alternativas que utilizan estrategias de enseñanza de alta calidad y enfoques de respuesta a la intervención (RTI). S6. Los educadores deben supervisar el perfil general de TAND de cada niño con CET y considerar cómo puede afectar su acceso a la educación. Deben conocer el perfil de TAND de cada estudiante y cómo puede afectar su educación. Esto puede incluir dificultades en diversos grupos de TAND y estar asociado con diagnósticos psiquiátricos específicos (p. ej., TDAH, autismo, trastornos del estado de ánimo y de ansiedad). En particular, deben supervisar los déficits neuropsicológicos (particularmente en las habilidades ejecutivas y atencionales) y brindar apoyos adecuados, como horarios, esquemas, organizadores y asistencia para planificar y dividir las tareas. También puede ser necesario el apoyo social, por ejemplo, para establecer y mantener relaciones saludables. Los maestros, maestros de educación especial u otros miembros de la escuela deben supervisar las dificultades sociales y brindar apoyo y enseñanza para apoyar el desarrollo de las habilidades sociales de los estudiantes. Esta visión amplia del perfil de TAND de un niño debe llevar a la incorporación de estrategias, adaptaciones y objetivos educativos adecuados para apoyar a cada niño con CET. S7. Planificar las transiciones educativas. En todas las trayectorias educativas, las transiciones a lo largo de cada etapa de la escolarización y más allá de la educación secundaria deben considerarse y planificarse con anticipación. Los educadores y profesionales clínicos deben sugerir recursos y proporcionar información para apoyar estas importantes transiciones.

exámenes cuidadosos para identificar y tratar primero los contribuyentes biológicos al sueño, como las condiciones de salud subyacentes y los marcadores conductuales del dolor (ES6). A continuación, se deben examinar y tratar los contribuyentes psiquiátricos al sueño (p. ej., despertar temprano por la mañana como parte de un trastorno depresivo o sueño alterado en el contexto de un trastorno de ansiedad). Solo una vez que estos se hayan identificado y tratado (o excluido), se deben explorar otras estrategias de manejo del sueño. Siempre se deben utilizar primero las estrategias no farmacológicas (p. ej., educación del sueño, higiene del sueño) antes de considerar las estrategias farmacológicas (p. ej., melatonina o medicamentos similares) (ES7). Dada la base de evidencia muy limitada en este grupo, el panel de consenso recomendó una investigación dirigida a las dificultades para comer y dormir en el TSC (ES8).

Grupo de estados de ánimo/ansiedad

Las recomendaciones de consenso para el grupo de estado de ánimo/ ansiedad se muestran en la Tabla 6. Las tasas de síntomas y trastornos del estado de ánimo y la ansiedad son muy altas en la CET, y suelen surgir en la adolescencia o la edad adulta. Las dificultades en este grupo suelen identificarse tardíamente o no se identifican en absoluto. En personas con discapacidades intelectuales o del desarrollo, la identificación de dificultades del estado de ánimo y la ansiedad puede ser aún más difícil.

Difícil. Si bien no existe evidencia sólida en el TSC para el tratamiento de los trastornos depresivos y de ansiedad, sí existe evidencia alentadora en la población general que indica el uso y la eficacia de las estrategias farmacológicas y no farmacológicas.

Por estas razones, el panel de consenso recomendó que se monitoree a todos los niños y adultos para detectar la aparición de síntomas de ansiedad y estado de ánimo, a fin de garantizar su detección y tratamiento tempranos (MA1). Se debe hacer un esfuerzo especial para detectar síntomas de ansiedad y estado de ánimo en personas con discapacidades intelectuales y otras discapacidades del neurodesarrollo, donde las manifestaciones de depresión o ansiedad pueden ser diferentes (p. ej., aislamiento social, pérdida de interés en actividades que antes disfrutaban, anorexia o aumento de conductas desreguladas).

(MA2). Los síntomas del estado de ánimo y la ansiedad pueden ser consecuencia de problemas de salud física subyacentes o de sus tratamientos (p. ej., convulsiones y medicamentos anticonvulsivos, insuficiencia renal o dolor crónico), y estos pueden requerir un tratamiento específico (MA3). Cuando se identifican síntomas del estado de ánimo y la ansiedad, se debe realizar una evaluación diagnóstica adecuada y se deben implementar intervenciones farmacológicas y no farmacológicas basadas en la evidencia, tal como se recomienda para la población general.

Tabla 10 Recomendaciones del grupo psicosocial integral

PS1. Monitorizar la salud psicosocial y el bienestar de todas las personas con CET. La CET se asocia con un impacto muy significativo en el bienestar. ing de individuos. Por lo tanto, la salud psicosocial y el bienestar de niños, adolescentes y adultos con CET deben monitorearse sistemáticamente, especialmente en aquellos con manifestaciones más graves. Esto debe incluir consideraciones sobre la autoestima, el estrés familiar, las dificultades en las relaciones (p. ej., con hermanos o padres), así como la capacidad de conectar con otros en la comunidad o progresar en sus estudios, trabajo o carrera profesional. La evaluación psicosocial puede incluir observación directa, instrumentos estandarizados e informes de familiares u otros cuidadores. PS2. Monitorizar el funcionamiento psicosocial de todos los familiares que viven con CET. Los cuidadores y familiares de personas con CET también experimentan una carga significativa en su salud y bienestar. Por ejemplo, son más propensos a tener problemas de salud mental (p. ej., trastorno depresivo o dificultades de afrontamiento) que la población general. Por esta razón, también se debe monitorear la salud y el bienestar de las familias que viven con CET. Se debe registrar de forma sistemática y exhaustiva. Esto debe incluir consideraciones de autoestima, estrés familiar, dificultades en las relaciones (por ejemplo, entre hermanos). Dificultades entre padres e hijos, o entre padres e hijos. Además, niveles muy altos de estrés pueden dificultar que las familias se conecten con otros miembros de su comunidad y pueden obstaculizar la capacidad de los cuidadores para progresar en su propia educación, trabajo o carrera. PS3. Brindar atención integrada y coordinada a las familias que viven con TSC. La búsqueda de una atención integrada con servicios bien coordinados podría resultar en una mejor calidad de la atención y los resultados, una reducción de los costos de atención médica y un mayor bienestar familiar. Este tipo de atención se puede encontrar en redes especializadas de TSC, centros de TSC o clínicas de TSC. En contextos donde no se disponga de servicios o sistemas especializados de TSC, se puede designar a una persona para que actúe como "cuidador/ Se recomienda encarecidamente la presencia de un "coordinador clínico" (para mantener una visión general de la trayectoria y las necesidades de una persona con esclerosis múltiple tuberosa y su familia, y que pueda ayudar a coordinar todos los aspectos de la atención) y puede tener efectos beneficiosos para la salud y reducir los gastos de atención médica. PS4. La atención integral centrada en la familia debe incluir intervenciones psicosociales y apoyo práctico. Donde las personas con CET y/ o sus familiares tienen necesidades psicosociales, se deben proporcionar apoyos prácticos e intervenciones psicosociales (por ejemplo, terapias psicológicas). Por ejemplo, cuando se observan altos niveles de estrés en la familia, los proveedores de servicios deben evaluar las necesidades psicológicas y sociales de las familias y ayudarlas con apoyos específicos que podrían ayudar a reducir los factores estresantes (por ejemplo, provisión de apoyo de cuidado, respiro o apoyo en las relaciones) y herramientas para aumentar la resiliencia psicológica (por ejemplo, a través del apoyo psicológico). PS5. Enfocarse en la calidad de vida de las personas con CET y sus familias y medirla. Un enfoque multidisciplinario y bien coordinado para el manejo de la CET puede mejorar la calidad de vida de las personas y sus cuidadores. Por lo tanto, la calidad de vida individual y familiar debe monitorearse de forma informal y utilizando herramientas estandarizadas. Una mayor calidad de vida se asocia con un mayor interés social y participación activa, menos sentimientos y preocupaciones negativos, y menos restricciones en la actividad física. PS6. Brindar apoyo específico a las personas y sus cuidadores para optimizar su vida laboral y profesional. El empleo y la pro Es probable que la vida profesional de las personas con CET y sus cuidadores se vea afectada por la CET, como lo demuestra la reducción de la productividad laboral, el aumento del ausentismo y mayores niveles de discapacidad en sus actividades cotidianas. Los jóvenes con CET deben recibir apoyo mediante el acceso a centros que brinden orientación académica. Los adultos con CET deben tener acceso a orientación profesional, ayuda para la búsqueda de empleo y orientación laboral. Para los cuidadores, esto puede incluir conversaciones sobre la opción de reducir la jornada laboral o la carga de trabajo, o la búsqueda de apoyo financiero alternativo que les permita brindar una asistencia óptima. importancia para su familia manteniendo al mismo tiempo un equilibrio óptimo entre trabajo y vida personal PS7. Cuidado de los cuidadores. Dado el impacto de TAND en las personas y los cuidadores, y dado el papel fundamental de los cuidadores y las familias como colaboradores expertos en la trayectoria vital de las personas con CET, apoyar y empoderar a los cuidadores y garantizar su bienestar es primordial. Las personas con CET solo pueden lograr resultados óptimos si también cuidamos del bienestar de quienes las cuidan. Un seguimiento minucioso de la calidad de vida de los cuidadores (incluido el uso de mediciones estandarizadas) y dedicar tiempo durante las consultas clínicas a hablar sobre el bienestar de la familia y de los cuidadores pueden tener efectos positivos significativos en la calidad de vida familiar.	
---	--

se puede utilizar para tratar trastornos del estado de ánimo y de ansiedad (MA4). Dada la heterogeneidad en la salud física individual y los perfiles TAND de las personas con CET, se recomienda un enfoque personalizado para el tratamiento (MA5).

A pesar de las altas tasas de trastornos del estado de ánimo y de ansiedad en la CET, la base de evidencia de las investigaciones es muy limitada y se recomienda realizar más investigaciones, en particular investigaciones intervencionistas (MA6).

Clúster neuropsicológico

Las recomendaciones clínicas de consenso del grupo neuropsicológico se muestran en la Tabla 7. Aproximadamente la mitad de los individuos con CET tienen una capacidad intelectual dentro del rango normal (con CI > 80) y entre el 40 y el 50 % tienen discapacidades intelectuales.

Sin embargo, los perfiles individuales de fortalezas y debilidades varían considerablemente entre individuos y, a menudo, son muy desiguales dentro de cada uno, independientemente de su capacidad intelectual general [4, 15, 29, 42]. La capacidad intelectual es un correlato muy fuerte de muchas manifestaciones de TAND, y los perfiles intelectuales desiguales pueden estar asociados con muchas deficiencias funcionales. Incluso en personas con

Con capacidades intelectuales superiores a la media y altas, las tasas de déficits neuropsicológicos específicos (p. ej., en atención, memoria o habilidades ejecutivas) son muy altas y pueden estar asociadas con desafíos significativos en la vida diaria (p. ej., en la escuela, las relaciones o el lugar de trabajo) [43, 44]. Esto es aún más probable para aquellos con TSC que se sabe que tienen trastornos del desarrollo neurológico como autismo, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) o trastornos del aprendizaje. Comprender el perfil neuropsicológico de un individuo con TSC puede ayudar a comprender las dificultades actuales y predecir las futuras. Realizar estas evaluaciones en preparación para las transiciones en la escuela, en preparación para la formación postsecundaria o para el lugar de trabajo, e implementar planes de intervención neuropsicológica, puede ser de gran valor.

Por estas razones, el panel de consenso recomendó que todas las personas con CET deberían tener una evaluación integral de sus capacidades intelectuales (NP1) y deberían ser monitoreadas con un examen de detección anual para detectar la aparición de déficits neuropsicológicos (NP2).

Las recomendaciones destacaron el hecho de que determinados

Los déficits neuropsicológicos pueden tener un impacto de muchas maneras, incluyendo dificultades del estado de ánimo y la ansiedad (p. ej., sentirse ansioso o fácilmente abrumado), tener comportamientos desregulados cuando las demandas de la tarea se vuelven demasiado (p. ej., cuando se espera que cambie de forma flexible entre tareas), o en sus habilidades escolares (p. ej., en lectura, escritura o matemáticas) (NP3). Las personas con trastornos del desarrollo neuropsicológico conocidos deben recibir una evaluación detallada de su perfil de fortalezas y debilidades neuropsicológicas y no solo ser examinadas para dichos déficits (NP4). Es importante destacar que el panel de consenso recomendó que se utilicen estrategias de entrenamiento y coaching no farmacológico para fortalecer las áreas de déficits neuropsicológicos (NP5) y que es probable que la evidencia de déficits neuropsicológicos requiera adaptaciones y apoyo específico en entornos educativos u ocupacionales (NP6).

Grupo hiperactivo/impulsivo

Las recomendaciones del grupo hiperactivo/impulsivo se muestran en la Tabla 8. Los comportamientos hiperactivos, impulsivos e inquietos son muy comunes en la CET. Si bien las manifestaciones suelen ser menores en adultos que en niños, se observan en todas las edades, sexos y genotipos [14, 29]. Existen muchas razones posibles por las que las personas con CET presentan dificultades en este grupo, incluyendo problemas de salud física, del desarrollo o ambientales.

Sin embargo, una proporción significativa de personas con dificultades en este grupo pueden cumplir los criterios para el TDAH y, por lo tanto, pueden beneficiarse de las estrategias de tratamiento basadas en evidencia para el TDAH recomendadas para la población general [45], incluso cuando pueden tener convulsiones coexistentes [46], autismo [33] y/o discapacidad intelectual [47, 48].

Por estas razones, el panel de consenso recomendó la evaluación continua de las dificultades en este grupo y proceder a las evaluaciones posteriores apropiadas cuando se identifiquen (OI1). Todas las personas con dificultades en este grupo deben ser consideradas para una evaluación diagnóstica de TDAH (OI2) y, si se diagnostican, deben ser tratadas utilizando los enfoques basados en la evidencia, tal como se recomienda en la población general (OI3). Cuando las manifestaciones de TDAH son de moderadas a graves, se debe considerar el tratamiento con metilfenidato u otros medicamentos estimulantes junto con estrategias no farmacológicas para apoyar al individuo (OI4). Incluso cuando el TDAH se acompaña de epilepsia, discapacidad intelectual, autismo u otras manifestaciones físicas o TAND, los síntomas de TDAH pueden responder adecuadamente a los tratamientos farmacológicos (OI5). El panel de consenso también recomendó más investigación para comprender las vías que conducen a las conductas hiperactivas e impulsivas y para generar una base de evidencia para las estrategias de intervención.

(farmacológicos y no farmacológicos) para estas manifestaciones en la CET (OI6).

Grupo escolar

Las recomendaciones para los grupos académicos se muestran en la Tabla 9. Las dificultades escolares son muy comunes en la esclerosis múltiple de la tiroides (ETS), independientemente de las capacidades intelectuales de las personas con esta afección, con tasas cercanas al 60 % [15]. A menudo existen indicadores de riesgo tempranos de dificultades escolares posteriores, como el retraso en el desarrollo del lenguaje, dificultades en la comunicación social u otros hitos del desarrollo [49–51]. Por lo tanto, es probable que la mayoría de los niños en edad escolar con ETS se beneficien de apoyo adicional o un enfoque personalizado para su educación.

Por estas razones, el panel de consenso recomendó la detección temprana y continua de las dificultades del grupo escolar, seguida de las medidas apropiadas cuando se identifiquen las preocupaciones (S1). El panel destacó que los retrasos en los hitos tempranos del desarrollo pueden ser marcadores de futuras dificultades escolares (S2). Todos los niños con TSC deben ser considerados para un plan educativo individual (IEP/IEDP) para apoyar su perfil individual de necesidades de aprendizaje (S3). No existe una "talla única" en la provisión de educación para niños con TSC, y por lo tanto, el objetivo debe ser hacer coincidir las necesidades integrales de cada niño con el entorno educativo más apropiado (S4). Reconociendo que los entornos y apoyos educativos pueden variar significativamente en todo el mundo, el panel recomendó que en todos los entornos educativos se proporcionen estrategias de enseñanza de alta calidad, enfoques de respuesta a la intervención (RTI) y adaptaciones apropiadas (por ejemplo, material de lectura diferenciado, asientos cerca del educador, tiempo adicional, espacios tranquilos, tareas fragmentadas) [52, 53] (S5). Los educadores deben supervisar el perfil general de TAND de cada niño con CET y considerar cómo puede afectar su acceso a la educación (S6). También se recomendó planificar las transiciones educativas a lo largo de cada etapa escolar y más allá de la educación secundaria (S7).

Grupo psicosocial integral

Las recomendaciones del grupo psicosocial integral se muestran en la Tabla 10. La salud y el bienestar psicosocial de las personas y familias que viven con TSC es un área prioritaria, pero se han realizado muy pocas investigaciones en este dominio y, por lo general, se hace muy poco para evaluar y apoyar las necesidades psicosociales de las familias [54–58].

Por esta razón, el panel de consenso recomendó monitorear la salud psicosocial y el bienestar de todos los individuos con TSC (PS1) y de todos los miembros de su familia (PS2), utilizando pruebas de detección (por ejemplo, con la lista de verificación TAND-SQ), observación, informes familiares u otros métodos.

Instrumentos estandarizados. Con base en sus necesidades psicosociales, las familias deben recibir atención integrada y bien coordinada (PS3). Esto debe incluir apoyo práctico, así como intervenciones psicosociales (p. ej., terapias psicológicas) según sea necesario (PS4). El enfoque general debe estar en la "calidad de vida familiar" al ayudar a las personas y familias a identificar sus metas con respecto, por ejemplo, a las actividades sociales y la participación activa (PS5). La CET a menudo tiene un gran impacto en el empleo y la vida profesional de las personas con CET y sus familias. Por lo tanto, este también debe ser un enfoque específico del apoyo psicosocial proporcionado (PS6). El panel de consenso reconoció que las familias y los cuidadores son primordiales para el bienestar de las personas con CET y de toda la familia. Por lo tanto, es de fundamental importancia "cuidar a los cuidadores" mediante el monitoreo del bienestar de los cuidadores, dedicando tiempo en las consultas al bienestar de la familia y los cuidadores, y generando evidencia de enfoques intervencionistas que podrían fortalecer el bienestar de los cuidadores (PS7).

Discusión

En este estudio, nos propusimos generar recomendaciones de consenso basadas en la evidencia para la identificación y el tratamiento de los Trastornos Neuropsiquiátricos Asociados a la CET (TAND). Utilizamos un proceso altamente sistemático para la evaluación de la evidencia y la construcción de consenso. El proceso condujo a un conjunto de diez principios fundamentales, siete conjuntos de recomendaciones clínicas por grupos y recomendaciones para un grupo psicosocial integral. Reconociendo que las personas y familias con CET viven en contextos globales y sistemas de salud, educativos y de asistencia social muy diversos, priorizamos las recomendaciones conceptuales (de visión global) sobre las muy detalladas.

Como se describe en la introducción, las recomendaciones de práctica clínica para TAND a lo largo de los años han evolucionado desde la evaluación y el tratamiento cuando se observó preocupación clínica (1999), a la evaluación integral en puntos clave del desarrollo (2005), al cribado anual (2013), y a la identificación temprana y el tratamiento y apoyo psicosocial para las familias (2021). La novedosa contribución de las recomendaciones de consenso presentadas aquí fue el enfoque en los grupos de TAND con la revisión de la evidencia basada en grupos y la construcción de consenso. La búsqueda de grupos naturales de TAND comenzó en respuesta a la "abrumadora singularidad" de los perfiles de TAND de los individuos descritos por las familias y los médicos de TSC, que les hicieron experimentar una "parálisis del tratamiento" [11]. Las metodologías basadas en datos que utilizan los datos de la Lista de verificación TAND-L mostraron que se pudieron identificar 7 grupos naturales de TAND [19-21]. Es importante observar que, si bien estos grupos tenían una buena consistencia interna y, por lo tanto, eran coherentes entre sí, es evidente que existe una superposición y coocurrencia significativa entre ellos.

Por ejemplo, el grupo similar al autismo suele coexistir con características de otros grupos. Esta observación se resume en el principio fundamental n.º 5, que nos recuerda que los grupos se agrupan. Si bien la realidad clínica es la coexistencia de manifestaciones en grupos, el valor de la identificación y el tratamiento basados en grupos reside en que la presentación TAND, potencialmente muy compleja, de un individuo puede dividirse en segmentos más manejables para los cuales pueden existir opciones de diagnóstico y tratamiento.

Estas recomendaciones clínicas de consenso representan el primer enfoque sistemático para la identificación y el tratamiento del TAND. En conjunto, la recomendación general se muestra en la Fig. 3 y se puede resumir en tres palabras:

Detectar, actuar, repetir. Se anima a los cuidadores y a sus equipos de apoyo en los ámbitos de la salud, la asistencia social y la educación a realizar pruebas de detección de TAND al menos una vez al año mediante herramientas de detección como las listas de verificación TAND-L o TAND-SQ [5, 59].

En este contexto, la detección se refiere a una verificación sistemática de nivel superior para identificar cualquier inquietud existente o emergente en el individuo con CET y/o su sistema de cuidadores.

La evaluación puede ser realizada por cualquier persona con la experiencia clínica adecuada o por los propios cuidadores, pero lo ideal es que se haga en participación de una clínica de TSC u otro equipo clínico relevante que pueda apoyar a la familia.

Si el cribado identifica alguna preocupación, se debe actuar posteriormente (véase "actuar" en la Fig. 3). La acción debe incluir evaluaciones más detalladas (p. ej., del desarrollo, para trastornos específicos, del perfil y las necesidades educativas, del perfil y las necesidades psicológicas, y de las necesidades sociales) para fundamentar la intervención o el plan de tratamiento más adecuado. La acción debe ser amplia e incluir un enfoque biopsicosocial, donde se consideren e integren todos los factores biológicos, psicológicos y sociales relevantes (y sus tratamientos).

Una vez tomadas las medidas apropiadas, es importante "repetir" el proceso al menos una vez al año para garantizar que se identifiquen las preocupaciones nuevas y emergentes y se tome acción al respecto lo antes posible.

Tras la generación de estas recomendaciones clínicas, la siguiente tarea importante será la colaboración con la comunidad internacional de TSC para garantizar la traducción e implementación adecuadas de estas nuevas recomendaciones en todo el mundo. La difusión e implementación dirigidas deberán involucrar a grupos de interés de las familias (como Tuberous Sclerosis International y su sólida red de organizaciones nacionales de TSC), así como a socios profesionales en entornos de salud, asistencia social y educación. Una de las siguientes estrategias identificadas como objetivo específico en el proyecto TANDem es utilizar las recomendaciones de consenso como base para la creación de un "conjunto de herramientas TAND" de información y

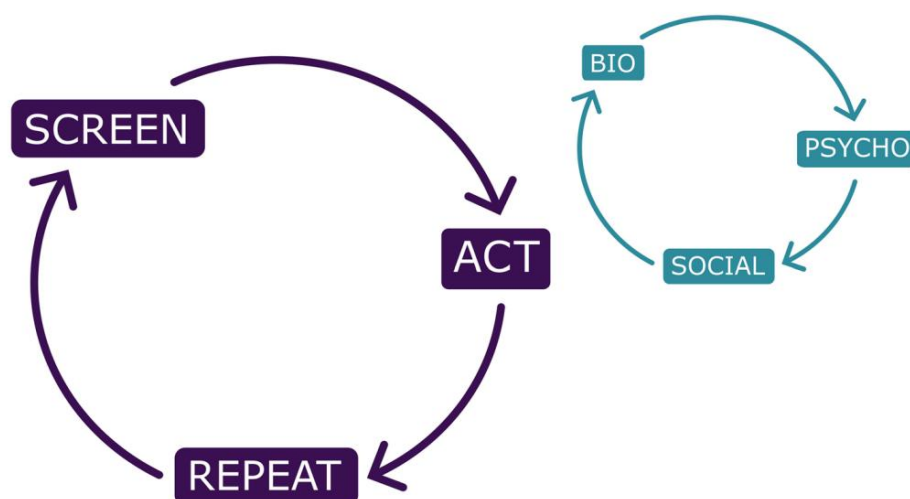


Fig. 3 Recomendación general para la identificación y el tratamiento de TAND

consejos sobre "qué buscar" (por ejemplo, evaluaciones adicionales o apoyo profesional) y "qué hacer" (por ejemplo, estrategias de autoayuda) que se incorporarán en una "aplicación de kit de herramientas TAND" (consulte [9] para obtener más detalles).

Durante la revisión final de estas recomendaciones por parte del consorcio TAND, reflexionamos sobre dos elementos adicionales, no contemplados en los principios básicos ni en las recomendaciones de los grupos. El primero fue el reconocimiento de que los niños y adultos con CET, en particular aquellos con discapacidad intelectual coexistente, constituyen un grupo vulnerable con mayor riesgo de abuso y negligencia, y que todos los profesionales que apoyan a las familias con CET deben estar atentos para identificar posibles indicadores preocupantes [60–62].

Además de su vulnerabilidad al abuso y la negligencia, a las personas con TSC también se les debe permitir, de todas las maneras posibles, expresar sus necesidades y preferencias y participar en todas las decisiones relacionadas con su salud y atención.

La segunda reflexión fue que las personas con CET no deben definirse simplemente por sus desafíos, dificultades y discapacidades. En cambio, cada persona con CET posee habilidades, talentos y personalidad propios que pueden aportar gran satisfacción, enriquecimiento y significado a la vida de quienes la rodean. En la lista de verificación TAND-SQ [59], desarrollada recientemente, añadimos una pregunta específica sobre "fortalezas" en respuesta a los comentarios del consorcio TAND y la comunidad de CET, en consonancia con la necesidad de equilibrar las "dificultades" y las "fortalezas". Por lo tanto, estas recomendaciones clínicas que se presentan aquí deben interpretarse como un intento de orientar a las personas y familias que enfrentan dificultades con aspectos específicos de su perfil TAND, no para "cambiar" ni "curar" a la persona, sino para mejorar su calidad de vida y su participación activa en la sociedad.

Conclusiones

Aquí presentamos el primer conjunto de recomendaciones consensuadas basadas en la evidencia para la identificación y el tratamiento de los trastornos neuropsiquiátricos asociados a la CET (TAND). Los próximos pasos deben incluir la participación de la comunidad de CET en general para garantizar la difusión e implementación de estas recomendaciones.

Reconocemos que los servicios y el acceso a las intervenciones varían considerablemente a nivel mundial y que muchas familias podrían no tener acceso inmediato a algunas de las recomendaciones basadas en la evidencia que aquí se presentan. Sin embargo, estas recomendaciones de consenso se presentan, en parte, como un conjunto de próximos pasos a seguir. Por lo tanto, las familias y sus equipos clínicos deben utilizar estas recomendaciones para analizar la disponibilidad en sus comunidades locales y, de forma colaborativa, considerar cómo acceder al apoyo de acuerdo con las recomendaciones aquí formuladas. Esperamos que estas recomendaciones de consenso internacional empoderen a las familias y a los profesionales que las apoyan con un marco sistemático que reduzca la brecha en la evaluación y el tratamiento de la TAND en todo el mundo.

Expresiones de gratitud

Estamos sumamente agradecidos por el extraordinario apoyo de la Sra. Annemie T'Seyen y la Fundación Rey Balduino, a la comunidad de TSC Internacional (TSCI) por su pasión y compromiso, a nuestros colegas clínicos y de investigación de TSC por apoyarnos, a todas las familias de TSC que nos han ayudado de manera directa e indirecta al compartir sus historias y conocimientos, y a Deborah White por sus mágicas habilidades de diseño gráfico.

Contribuciones de los autores

PJdV y ACJ conceptualizaron el proyecto TANDem, consiguieron financiación y reclutaron miembros del consorcio TAND. PJdV y ACJ fueron codirectores principales en el proyecto, y TH, SV, NC y LDW fueron miembros del Grupo de Acción que gestionó el proyecto en su conjunto. Los líderes del grupo, los colíderes y los miembros del consorcio contribuyeron a la revisión de la evidencia y a la construcción de consenso, como se describe en el manuscrito. Todos los miembros del consorcio participaron en el protocolo.

Desarrollo, revisión de datos y en todas las etapas del proceso de revisión de la evidencia y construcción de consenso, como se describe en la sección "**Métodos**". Pjdv redactó el primer borrador del manuscrito, y todos los miembros del consorcio revisaron y contribuyeron a las revisiones del manuscrito, incluyendo una conferencia presencial de TAND. Retiro de sortium en noviembre de 2022 en Stellenbosch, Sudáfrica. Todos los autores aprobaron el manuscrito final.

Fondos
El trabajo fue financiado por una subvención del Fondo de la Fundación Rey Balduino Dr. y Sra. Charles Tournay Dubisson a Pjdv y ACJ (2019 J1120010 213544) y financiación complementaria de la Asociación de Esclerosis Tuberosa (Reino Unido). (2019 P03) a Pjdv. AJ cuenta con una beca de investigación clínica sénior de la Fundación de Investigación de Flandes (FWO 1805321N).

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

Declaraciones

Aprobación ética y consentimiento para participar
Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos (HREC) de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Ciudad del Cabo, el sitio del investigador principal, con el número de protocolo HREC 849/2020.

Consentimiento para publicación
No aplicable.

Intereses en competencia
Pjdv fue miembro del comité directivo de estudios de tres ensayos de fase III en TSC patrocinados por Novartis, estuvo en el grupo asesor científico del registro internacional de enfermedades TOSCA patrocinado por Novartis y brindó asesoramiento. tancia con GW Pharma. SB está financiado por Cerebra para investigar el sueño y el comportamiento. ior en síndromes genéticos raros, incluyendo la esclerosis tuberosa (TSC). AVE forma parte del consejo asesor científico y recibió financiación de Jazz Pharmaceuticals. JC recibe financiación de los NIH y del Departamento de Defensa para proyectos relacionados con la TSC. PD recibe apoyo salarial parcial de los NIH para participar en estudios relacionados con la TSC, así como de Aucta Pharmaceuticals para un estudio de sirolimus tópico para angiofibromas faciales en TSC y de Marinus Pharmaceuticals para un estudio de ganaxolona para la epilepsia relacionada con la TSC. CS recibe apoyo salarial de la Alianza TSC, una organización sin fines de lucro que reporta ingresos de donantes individuales y corporaciones, incluyendo Greenwich Biosciences, GW Pharma, Mallinckrodt, Nobelpharma, Novartis, Ovid, UCB y Upsher-Smith.

DAK informa sobre las subvenciones de los Institutos Nacionales de Salud (NINDS) durante la realización del estudio, así como los honorarios personales de Novartis Pharmaceu ticals, honorarios personales de Greenwich Bioscience, subvenciones de Marinus Pharmaceuticals Farmacéuticos, honorarios personales de Nobelpharma America, honorarios personales de REGENXBIO, y subvenciones y apoyo no financiero de TSC Alliance ajenos al trabajo presentado. MS informa haber recibido subvenciones de Novartis, Biogen, Astellas, Aeovian, Bridgebio y Aucta, y ha formado parte de los Consejos Asesores Científicos de Novartis, Roche, Regenxbio, SpringWorks Therapeutics, Jaguar Therapeutics y Alkermes. ACJ formó parte del grupo asesor científico de la TOSCA internacional. Registro nacional de enfermedades patrocinado por Novartis y ha brindado consultoría a GW Pharma. Los demás autores declararon no tener conflictos de intereses.

Datos del autor
¹ División de Psiquiatría Infantil y Adolescente, Centro de Investigación del Autismo en África (CARA), Universidad de Ciudad del Cabo, 46 Sawkins Road, Rondebosch, Ciudad del Cabo 7700, Sudáfrica. ² Grupo de Investigación en Salud Mental y Bienestar, Departamento de Salud Pública, Vrije Universiteit Brussel, Bruselas, Bélgica. ³ Facultad de Psicología, Universidad de Birmingham, Birmingham, Reino Unido. ⁴ TSC Clínica Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH, EE. UU. ⁵ División de Neurología, Departamento de Pediatría, Universidad de Cincinnati Facultad de Medicina, Cincinnati, OH, EE. UU. ⁶ TSC Canadá, Mississauga, ON, Canadá. ⁷ Departamento de Pediatría, Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Tennessee, Memphis, TN, EE. UU. ⁸ Hospital infantil Le Bonheur y centro Boling para Discapacidades del Desarrollo, Memphis, TN, EE. UU. ⁹ Hospital Infantil Emma, Centro Médico de la Universidad de Ámsterdam, Ámsterdam, Países Bajos. 10TAND Expert Centre, 'S Heeren Loo, Hoofddorp, Países Bajos. 11Niño y Adolescente Cent Psiquiatría, Centro Médico Universitario de Göttingen, Göttingen, Alemania.

12Departamento de Neurología, Universidad de Carolina del Norte en Chapel Hill, Chapel Hill, Carolina del Norte, EE. UU. 13Departamento de Psicopatología y Salud Mental, Hospital Pedro de Elizalde, Buenos Aires, Argentina. 14Departamento de Neurología, Hospital Infantil de Boston, Facultad de Medicina de Harvard, Boston, MA, EE. UU. 15TSC Alliance, Silver Spring, MD, EE. UU. 16Departamento de Genética Clínica, Hospitales Universitarios de St. George, Londres, Reino Unido. 17Unidad Renal de Sussex, Hospital Real del Condado de Sussex, Brighton, Reino Unido. 18Be-TSC, Mortsel, Bélgica. 19TSCI, Mortsel, Bélgica. 20Sociedad de Padres de Niños con Trastornos Autistas (SOPAN), Bombay, India. 21Sociedad Japonesa del Complejo de Esclerosis Tuberosa, Red Familiar, Tokio, Japón. 22MuViSU (Centro de Visualización de Datos Multidimensionales), Departamento de Estadística y Ciencias Actuariales, Universidad de Stellenbosch, Stellenbosch. Lenbosch, Sudáfrica. 23Rosamund Stone Zander Centro de Neurociencia Traslacional, Hospital Infantil de Boston, Boston, MA, EE. UU. 24Departamento de Pediatría Neurología diátrica, Hospitales Universitarios de Lovaina, Lovaina, Bélgica. 25Departamento Departamento de Desarrollo y Regeneración, KU Leuven, Lovaina, Bélgica. 26Departamento de Pediatría, Centro Maternoinfantil Reina Matilde, Hospital Universitario de Amberes, Amberes, Bélgica. 27Departamento de Neurociencias Traslacionales, Universidad de Amberes, Amberes, Bélgica.

Recibido: 27 de abril de 2023 Aceptado: 28 de agosto de 2023
Published online: 14 September 2023

Referencias

- Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, Bissler J, Darling TN, de Vries PJ, et al. Criterios diagnósticos internacionales actualizados del complejo de esclerosis tuberosa y recomendaciones de vigilancia y manejo. *Pediatr Neurol.* 2021;123:50–66.
- Hense EP, Józwiak S, Kingswood JC, Sampson JR, Thiele EA. Complejo de esclerosis tuberosa. *Nat Rev Dis Prim.* 2016;2:16035.
- Curatolo P, Moavero R, de Vries PJ. Neurología y neuropsiquiatría Aspectos del complejo de esclerosis tuberosa. *Lancet Neurol.* 2015;14(7):733–45.
- de Vries PJ, Belousova E, Benedik MP, Carter T, Cottin V, Curatolo P, et al. Trastornos neuropsiquiátricos asociados a la TSC (TAND): hallazgos del estudio de historia natural TOSCA. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13:157.
- de Vries PJ, Whittemore VH, Leclezio L, Byars AW, Dunn D, Ess KC, et al. Trastornos neuropsiquiátricos asociados a la esclerosis tuberosa (TAND) y la lista de verificación TAND. *Pediatr Neurol.* 2015;52(1):25–35.
- Roach ES, Gomez M, Northrup H. Complejo de esclerosis tuberosa con Conferencia deensus: criterios de diagnóstico clínico revisados. *J Child Neurol.* 1998;13(12):624–8.
- Roach ES, Dimario FJ, Kandt RS, Northrup H. Conferencia de consenso sobre esclerosis tuberosa: recomendaciones para la evaluación diagnóstica. *J Child Neurol.* 1999;14(6):401–7.
- de Vries P, Humphrey A, McCartney D, Prather P, Bolton P, Hunt A, et al. Guías clínicas de consenso para la evaluación de problemas cognitivos y conductuales en la esclerosis tuberosa. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2005;14(4):183–90.
- [PubMed] 9. Heunis T, Bissell S, Byars AW, Capal JK, Chambers N, Cukier S, et al. Empoderando a las familias a través de la tecnología: un proyecto de salud móvil para reducir la brecha de identificación y tratamiento de TAND (TANDem). *Front Psychiatry.* 2022;13:834628.
- Kingswood JC, Bruzzi P, Curatolo P, de Vries PJ, Fladrowski C, Hertzberg C, et al. TOSCA: primer registro internacional para abordar las lagunas de conocimiento en la historia natural y el manejo del complejo de esclerosis tuberosa. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:182.
- Leclezio L, de Vries PJ. Hacia una mejor comprensión de las células T asociadas Trastornos neuropsiquiátricos asociados (TAND). *Autismo avanzado.* 2016;2(2):76–83.
- Krueger DA, Northrup H, Roberds S, Smith K, Sampson J, Korf B, et al. Vigilancia y manejo del complejo de esclerosis tuberosa: recomen Daciones de la conferencia de consenso internacional sobre el complejo de esclerosis tuberosa de 2012. *Pediatr Neurol.* 2013;49(4):255–65.
- Leclezio L, Jansen A, Whittemore VH, de Vries PJ. Validación piloto del verificación de trastornos neuropsiquiátricos asociados a la esclerosis tuberosa (TAND) lista. *Pediatr Neurol.* 2015;52(1):16–24.
- de Vries PJ, Belousova E, Benedik MP, Carter T, Cottin V, Curatolo P, et al. Trastornos neuropsiquiátricos asociados al complejo de esclerosis tuberosa (TAND): nuevos hallazgos sobre la edad, el sexo y el genotipo en relación con el fenotipo intelectual. *Front Neurol.* 2020;11:603.

15. Kingswood JC, D'Augères GB, Belousova E, Ferreira JC, Carter T, Castel lana R, et al. Registro de Esclerosis Tuberculosa para Aumentar la Conciencia de la Enfermedad (TOSCA): datos basales de 2093 pacientes. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12:2.

16. Capal JK, Williams ME, Pearson DA, Kissinger R, Horn PS, Murray D, et al. Perfil del trastorno del espectro autista en el complejo de esclerosis tuberosa: resultados de un estudio longitudinal, prospectivo y multicéntrico. *Ann Neurol.* 2021;90(6):874–86.

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

18. Alperin S, Krueger DA, Franz DN, Agrícola KD, Stires G, Horn PS, et al. Tasas de síntomas y agrupamiento de perfiles en trastornos neuropsiquiátricos asociados al complejo de esclerosis tuberosa (TAND). *J Neurodev Disord.* 2021;13:60.

19. de Vries PJ, Belousova E, Benedik MP, Carter T, Cottin V, Curatolo P, et al. Aglomerados naturales de trastornos neuropsiquiátricos asociados al complejo de esclerosis tuberosa (TSC): nuevos hallazgos del proyecto de investigación TOSCA TAND. *J Neurodev Disord.* 2020;12:24.

20. de Vries PJ, Leclezio L, Gardner-Lubbe S, Krueger D, Sahin M, Sparagana S, et al. El análisis de datos multivariados identifica grupos naturales de túbérculos. Trastornos neuropsiquiátricos asociados al complejo de esclerosis múltiple (TAND). *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16:447.

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

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

23. Overwater IE, Rietman AB, Mous SE, Bindels-De Heus K, Rizopoulos D, Ten Hoopen LW, et al. Un ensayo controlado aleatorio con everoli Mus para el coeficiente intelectual y el autismo en el complejo de esclerosis tuberosa. *Neurología.* 2019;93(2):E200–9.

24. Randell E, McNamara R, Mark Davies D, Owen-Jones E, Kirby N, Angel L, et al. El uso de everolimus en el tratamiento de problemas neurocognitivos. Lems en la esclerosis tuberosa (TRON): protocolo de estudio para un ensayo controlado aleatorizado. *Ensayos.* 2016;17:398.

25. Djulbegovic B, Guyatt G. Evidencia vs. consenso en la práctica clínica directrices. *JAMA.* 2019;322(8):725–6.

26. Gattrell WT, Pali Hungin A, Price A, Winchester CC, Tovey D, Hughes EL, et al. Directriz ACCORD para la presentación de informes de métodos consensuados en la investigación biomédica y la práctica clínica: un protocolo de estudio. *Res Integr Peer Rev.* 2022;7:3.

27. Vanclooster S, Bissell S, van Eeghen AM, Chambers N, De Waele L, Byars AW, et al. El panorama de la investigación del complejo de esclerosis tuberosa, asociado Trastornos neuropsiquiátricos asociados (TAND): una revisión exhaustiva. *J Neurodev Disord.* 2022;14:13.

28. Asociación Americana de Psiquiatría. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales: DSM-5. Arlington, VA, Washington, D. C.; 2013.

29. de Vries PJ, Wilde L, de Vries MC, Moavero R, Pearson DA, Curatolo P. Una actualización clínica sobre la neuropsia asociada al complejo de esclerosis tuberosa. Trastornos quiátricos (TAND). *Am J Med Genet Parte C Semin Med Genet.* 2018;178(3):309–20.

30. van Eeghen AM, Pulsifer MB, Merker VL, Neumeyer AM, van Eeghen EE, Thibert RL, et al. Comprender las relaciones entre el autismo, la inteligencia Influencia y epilepsia: un enfoque interdisciplinario. *Dev Med Child Neurol.* 2013;55(2):146–53.

31. Organización Mundial de la Salud. Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas de salud relacionados. 11.ª ed. <https://icd.who.int/>; 2019.

[Artículo gratuito de PMC] [PubMed] 32. Schreiberman L, Dawson G, Stahmer AC, Landa R, Rogers SJ, McGee GG, et al. Intervenciones conductuales de desarrollo naturalistas: empíricas Tratamientos clínicamente validados para el trastorno del espectro autista. *J Autism Dev Disord.* 2015;45:2411–28.

33. Lord C, Charman T, Havdahl A, Carbone P, Anagnostou E, Boyd B, et al. Comisión The Lancet sobre el futuro de la atención y la investigación clínica en autismo. *Lancet.* 2022;399(10321):271–334.

34. Eden K, de Vries P, Moss J, Richards C, Oliver C. Autolesión y agresión Síndrome de esclerosis tuberosa en el complejo: comparación de síndromes cruzados y marcadores de riesgo asociados. *J Neurodev Disord.* 2014;6(1):10.

35. Wilde L, Eden K, de Vries P, Moss J, Welham A, Oliver C. Autolesión y agresión en adultos con complejo de esclerosis tuberosa: frecuencia, asociación Características asociadas de la persona e implicaciones para la evaluación. *Res Dev Disabil.* 2017;64:119–30.

36. Wilde L, Wade K, Eden K, Moss J, de Vries PJ, Oliver C. Persistencia de la autolesión, la agresión y la destrucción de la propiedad en niños y adultos con complejo de esclerosis tuberosa. *J Intellect Disabil Res.* 2018;62(12):1058–71.

37. Boronat S, Van Eeghen AM, Shinnick JE, Newberry P, Thiele EA. Trastornos relacionados con factores de estrés en la esclerosis tuberosa. *Ann Clin Psychiatry.* 2013;25(4):243–9.

38. Prior D, Win S, Hassiotis A, Hall I, Martiello MA, Ali AK. Intervenciones conductuales y cognitivo-conductuales para la conducta agresiva dirigida externamente en personas con discapacidad intelectual. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;2(2):CD003406.

39. Merlo G, Chiazese G, Taibi D, Chifari A. Desarrollo y validación de una ontología de evaluación funcional del comportamiento para apoyar intervenciones de salud conductual. *JMIR Med Informatics.* 2018;6(2):e37.

40. van Berkel A, Ijff DM, Verkuyl JM. Beneficios cognitivos de la dieta cetogénica en pacientes con epilepsia: una revisión sistemática. *Epilepsy Behav.* 2018;87:69–77.

41. Van Eeghen AM, Numis AI, Staley BA, Therrien SE, Thibert RL, Thiele EA. Caracterización de los trastornos del sueño en adultos con esclerosis tuberosa: un estudio y revisión basados en cuestionarios. *Epilepsy Behav.* 2011;20:68–74.

42. van Eeghen AM, Chu-Shore CJ, Pulsifer MB, Camposano SE, Thiele EA. Desarrollo cognitivo y adaptativo de pacientes con esclerosis tuberosa Complejo de sis: una investigación longitudinal retrospectiva. *Epilepsy Behav.* 2012;23(1):10–5.

43. de Vries PJ, Gardiner J, Bolton PF. Atención neuropsicológica Déficits en el complejo de esclerosis tuberosa (TSC). *Am J Med Genet Parte A.* 2009;149A(3):387–95.

44. Tierney KM, McCartney DL, Serfontein JR, de Vries PJ. Neuropsico Habilidades de atención lógica y conductas relacionadas en adultos con complejo de esclerosis tuberosa. *Behav Genet.* 2011;41:437–44.

45. Wolraich ML, Hagan JF, Allan C, Chan E, Davison D, Earls M, et al. Clínico Guía de práctica clínica para el diagnóstico, la evaluación y el tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad en niños y adolescentes. *Pediatrics.* 2019;144(4):e20192528.

46. Eaton C, Yong K, Walter V, Mbizvo G, Rhodes S, Chin R. Terapia farmacológica estimulante y no estimulante para personas con trastorno por déficit de atención e hiperactividad y epilepsia. *Base de Datos Cochrane Syst Rev.* 2022;13(7):CD013136.

47. Sun CK, Tsent PT, Wu CK, Li DJ, Chen TY, Stubbs B, et al. Efectos terapéuticos del metilfenidato para el trastorno por déficit de atención e hiperactividad en niños con funcionamiento intelectual limitrofe o discapacidad intelectual. Capacidad: una revisión sistemática y metaanálisis. *Sci Rep.* 2019;9:15908.

48. Ji N, Findling R. Farmacoterapia para problemas de salud mental en perso Personas con discapacidad intelectual. *Curr Opin Psychiatry.* 2016;29(2):103–25.

49. Barnes MA, Clemens NH, Fall AM, Roberts G, Klein A, Starkey P, et al. Predictores cognitivos de dificultades en matemáticas y lectura en niños de edad preescolar Niños de jardín de infantes con alto riesgo de discapacidades de aprendizaje. *J Educ Psychol.* 2019;112(4):685–700.

50. Burgoyne K, Lervag A, Malone S, Hulme C. Las dificultades del habla al ingresar a la escuela son un factor de riesgo significativo para dificultades posteriores en la lectura. *Early Child Res Q.* 2019;49:40–8.

51. Larney R. La relación entre el retraso temprano del lenguaje y las dife rencias posteriores Dificultades en la alfabetización. *Early Child Dev Care.* 2002;172(2):183–93.

52. Crawford L. El papel de la evaluación en un modelo de respuesta a la intervención. *Prev Sch Fail.* 2014;58(4):230–6.

53. Hoover JJ, Love E. Apoyo a la respuesta escolar a la intervención: un modelo para profesionales. *Teach Except Child.* 2011;43(3):40–8.

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

55. Hallett L, Foster T, Liu Z, Blieden M, Valentim J. Carga de enfermedad y Necesidades insatisfechas en el complejo de esclerosis tuberosa con manifestaciones neurológicas Interacciones: revisión sistemática. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(8):1571–83.

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

57. Amin S, Mallick AA, Lux A, O'Callaghan F. Calidad de vida en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa (CET). Eur J Paediatr Neurol. 2019;23:801–7.

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

59. Heunis T, Chambers N, Vanclooster S, Bissell S, Byars AW, Capal JK, et al. Desarrollo y viabilidad del autoinforme cuantificado TSC -Associ- Lista de verificación de trastornos neuropsiquiátricos (TAND-SQ). Pediatr Neurol. 2023;7:101–23.

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

61. Jones L, Bellis MA, Wood S, Hughes K, McCoy E, Eckley L, et al. Prevalencia y riesgo de violencia contra niños con discapacidad: una revisión sistemática y metaanálisis de estudios observacionales. The Lancet. 2012;380:899.

62. Hughes K, Bellis MA, Jones L, Bates G, Eckley L, McCoy E, et al. Prevalencia y riesgo de violencia contra adultos con discapacidad: una revisión sistemática y metaanálisis de estudios observacionales. The Lancet. 2012;379:1621–50.

Nota del editor

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

Listo

 ¿Envíe su investigación? a y su

Elegir

BMC y benefíciese de:

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

En BMC la investigación está siempre en progreso.

Obtenga más información en biomedcentral.com/submissions

