



**Mi Universidad**

# **Síndrome de esclerosis tumerosa**

*Eduardo Mendez Trigueros  
Parcial IV*

*Genética humana*

*Qfb. Hugo Nájera Mijangos*

*Medicina humana*

*tercer semestre grupo C*

Comitán de Domínguez, Chiapas a 20 de noviembre de 2024

## Introducción

El síndrome de esclerosis tuberosa (SET), también conocido como complejo de esclerosis tuberosa (CET), es una condición genética poco común, presente en aproximadamente 1 de cada 6,000 personas. Esta enfermedad se produce debido a alteraciones en los genes **TSC1** y **TSC2**, responsables de la producción de dos proteínas, hamartina y tuberina. Estas proteínas trabajan juntas para mantener bajo control una vía celular llamada mTOR, que regula el crecimiento y la proliferación celular. Cuando esta vía no funciona correctamente, las células crecen de forma descontrolada, formando pequeños tumores benignos llamados hamartomas en diferentes órganos.

El SET no afecta a todos de la misma manera. Puede manifestarse en el cerebro, la piel, los riñones, los pulmones, el corazón e incluso en los ojos, y sus síntomas varían desde muy leves hasta bastante graves. Mientras algunos pacientes muestran señales evidentes desde la infancia, otros pueden vivir años sin recibir un diagnóstico hasta que los síntomas se hacen más evidentes.

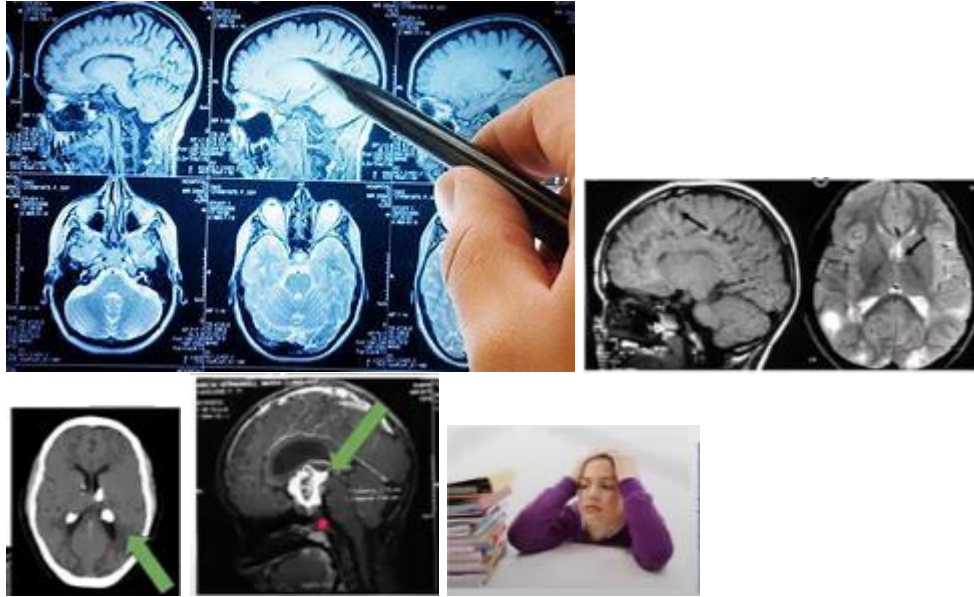
Esta enfermedad ha sido objeto de estudio desde hace más de un siglo. En el siglo XIX, el médico Friedrich Daniel von Recklinghausen comenzó a describirla, y en 1880, Désiré-Magloire Bourneville fue quien le dio el nombre de "esclerosis tuberosa". Gracias a los avances en genética y biología molecular, hoy entendemos mejor su origen y contamos con terapias más específicas que ofrecen esperanza y calidad de vida a las personas afectadas.

## Clínica:

El síndrome de esclerosis tuberosa tiene manifestaciones clínicas diversas, que incluyen:

### 1. Sistema nervioso central (SNC):

- **Convulsiones:** La epilepsia es una de las manifestaciones más comunes, presentándose en hasta el 90% de los pacientes. Las crisis pueden incluir espasmos infantiles y epilepsia refractaria.
- **Retraso del desarrollo y discapacidad intelectual:** Presente en aproximadamente el 50% de los pacientes, especialmente en casos asociados con epilepsia de inicio temprano.
- **Trastornos psiquiátricos:** Trastorno del espectro autista, trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) y ansiedad son frecuentes.
- **nódulos subependimarios:** Hamartomas cerebrales visibles en neuroimágenes. Se abomban en la pared de los ventrículos laterales.
- **Transtorno del sueño**
- **Astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA):** suele localizarse junto a la cabeza del núcleo caudado e incluso provocan hidrocefalia por obstrucción del flujo de LCR.
- **Tuberes corticales:** displacias del córtex cerebral que suelen ser múltiples y pueden localizarse en cualquier zona cortical o subcortical.



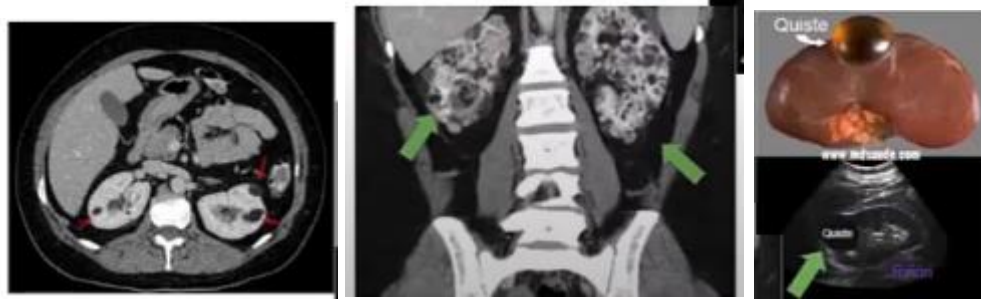
2. Piel:

- **Máculas hipopigmentadas:** Lesiones cutáneas blanquecinas presentes desde el nacimiento en más del 90% de los casos.
- **Angiofibromas faciales:** Lesiones eritematosas y papulosas típicas en la región nasolabial.
- **Placa de Shagreen:** Áreas engrosadas de piel con aspecto de "piel de naranja", localizadas principalmente en la región lumbosacra.
- **Fibromas ungueales (tumores de Koenen):** nódulos rojizos o rosados que aparecen alrededor o bajo las uñas.
- Maculas hipocrómicas: son manchas cutáneas hipopigmentadas.



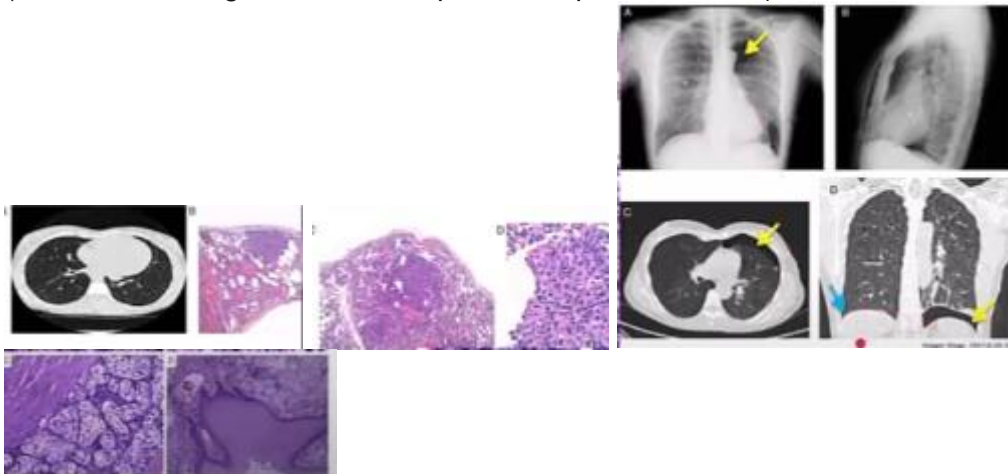
### 3. Riñones:

- **Angiomiolipomas:** Tumores benignos en los riñones, que pueden causar hemorragia masiva.
- **Quistes renales:** Pueden presentarse como enfermedad quística renal.
- **Enfermedad poliquística renal:** se presenta en menos del 5% de los casos. Se debe a deleciones del cromosoma 16 que afectan simultáneamente a los genes contiguos TSC2 -causante del CET- y PDK1 causante de la enfermedad poliquística renal autosómico dominante.
- **Carcinoma de células renales (CCR).**
- **Causa más común de muerte**



### 4. Pulmones:

- **Linfangioleiomiomatosis (LAM):** Ocurre predominantemente en mujeres adultas, causando dificultad respiratoria y quistes pulmonares.
- **Hiperplasia neumocitaria micronodular multifocal:** suele ser asintomática. Consiste en una proliferación de los neumocitos tipo II sin proliferación de fibras de musculo liso.
- **Pulmón pulmonar de células claras:** se considera una forma de PEcoma (tumoración benigna de células epitelioides perivasculares).



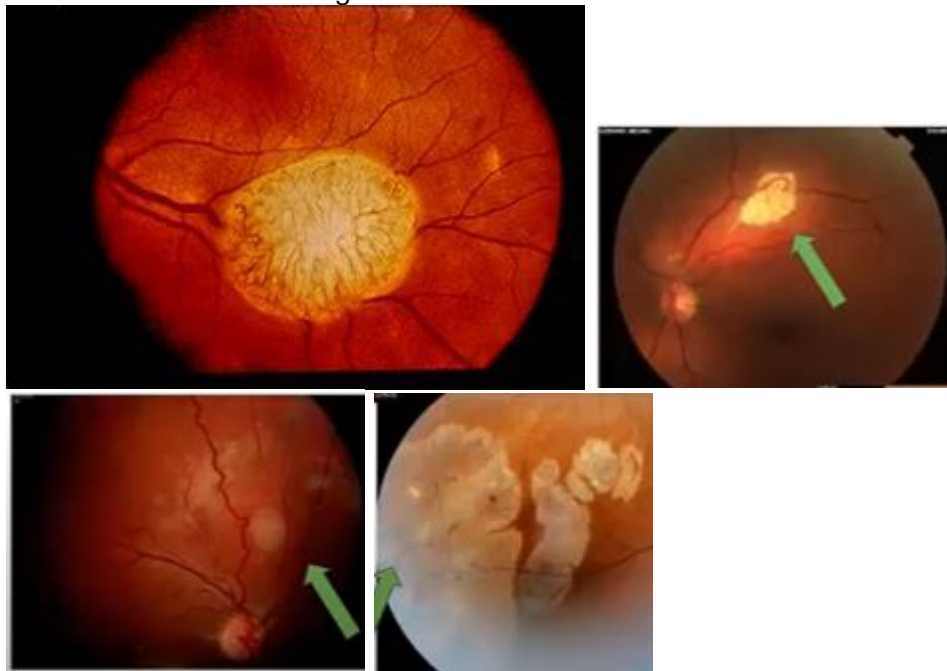
### 5. Corazón:

- **Rabdomiomas:** Tumores cardíacos benignos observados con frecuencia en neonatos, que pueden detectarse por ecocardiografía prenatal. A veces interfieren en la función valvular o provocan obstrucción de los tractos de salida.
- **Síndrome de Wolf-Parkinson-white (WPW):** afecta de forma directa al desarrollo del sistema cardíaco.
- **Lesiones liposomatosas cardíacas:** son un hallazgo frecuente en pacientes con CET:



## 6. Ojos:

- **Hamartomas retinales:** Lesiones benignas que generalmente no afectan la visión.
- **Hamartomas astrocíticos de la retina:** La lesión típica con aspecto de “palomita de maíz” es fácilmente reconocible en la pantalla óptica.
- **Manchas acromáticas retinianas:** ocurren en el 40% de los pacientes y se consideran un criterio diagnóstico menor.



## 7. Otras manifestaciones:

- **Manifestaciones dentales y orales:** son muy frecuentes los defectos de esmalte dentario en forma de hoyuelo.
- **Afectación del sistema endocrino:** angiomiolipomas adrenales, hamartomas en pituitaria, páncreas, gónadas y tiroides, aunque sin causar disfunción endocrina.
- **Manifestaciones gastrointestinales:** angiomiolipomas hepáticos.



- **Aneurismas:** se trata de una manifestación rara, aunque potencialmente mortal.
- **Cordoma:** es un tumor raro que parece ser ligeramente más frecuente en CET.

### Diagnóstico de laboratorio:

El diagnóstico se puede realizar mediante la observación de rasgos clínicos y pruebas genéticas, como el “**next generation sequencing**”, que permite un diagnóstico prenatal y un consejo genético para familias afectadas.

El diagnóstico de SET se basa en criterios clínicos establecidos, complementados con pruebas genéticas.

#### 1. Pruebas genéticas:

- Identificación de mutaciones en “TSC1” o “TSC2” en el 85-90% de los casos.
- El análisis genético es particularmente útil en pacientes con manifestaciones atípicas o en los que el diagnóstico clínico no es concluyente.

#### 2. Neuroimágenes:

- **Resonancia magnética (RM):** Para identificar tubérculos corticales, nódulos subependimarios o astrocitomas de células gigantes subependimarios (SEGA).
- **Tomografía computarizada (TC):** Útil en casos donde la RM no está disponible.

#### 3. Pruebas adicionales:

- **Ecocardiografía:** Para la detección de rabdomiomas cardíacos.
- **Ultrasonido renal y tomografía de abdomen:** Para evaluar angiomiolipomas o quistes renales.
- **Estudios oftalmológicos:** Para detectar hamartomas retinales.

### Tratamiento:

No existe cura para la esclerosis tuberosa, pero se pueden manejar los síntomas con un enfoque multidisciplinario. Medicamentos como el everolimus y la vigabatrina son utilizados para controlar las convulsiones y otros síntomas.

#### 1. Control de convulsiones:

- Uso de antiepilépticos como levetiracetam, lamotrigina o vigabatrina, dependiendo del tipo de crisis.
- Cirugía en casos de epilepsia refractaria.

#### 2. Manejo de tumores:

- Embolización o resección quirúrgica de angiomiolipomas grandes.

#### 3. Intervenciones neuropsiquiátricas:

- Terapias conductuales para el trastorno del espectro autista o TDAH.

#### 4. Soporte pulmonar:

- Terapia con oxígeno en casos avanzados de LAM.

### Cariotipo:

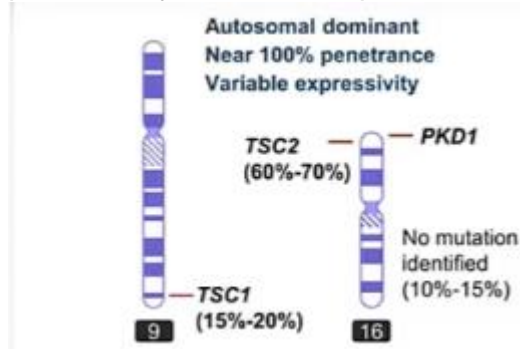
El análisis cromosómico no suele revelar anomalías en pacientes con SET, ya que la enfermedad se asocia con mutaciones puntuales o pequeñas deleciones en los genes "TSC1" (cromosoma 9q34.13) y TSC2 (cromosoma 16p13.3).

En dos tercios de los pacientes esta mutación aparece de novo: por mosaicismo.

El otro tercio, los pacientes heredan la mutación de uno de sus progenitores.

En ambos casos el paciente presentará una mutación germinal en un alelo de uno de los genes TSC, conservando el segundo alelo.

En la actualidad se conoce más de 450 mutaciones diferentes que causan enfermedades para TSC1 y más de 1300 para TSC2, respectivamente.



## Bibliografía:

1. Krueger, D. A., & Northrup, H. (2013). Tuberous sclerosis complex surveillance and management: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *\*Pediatric Neurology\**, 49(4), 255–265.
2. Curatolo, P., Bombardieri, R., & Jozwiak, S. (2008). Tuberous sclerosis. *\*The Lancet\**, 372(9639), 657–668.
3. Kwiatkowski, D. J., Whittemore, V. H., & Thiele, E. A. (2010). *\*Tuberous sclerosis complex: Genes, clinical features, and therapeutics\**. Springer.

Artículo:

4. De Vries, P. J., Heunis, T., Vanclooster, S., Chambers, N., Bissell, S., Byars, A. W., Flinn, J., Gipson, T. T., Van Eeghen, A. M., Waltereit, R., Capal, J. K., Cukier, S., Davis, P. E., Smith, C., Kingswood, J. C., Schoeters, E., Srivastava, S., Takei, M., Gardner-Lubbe, S., . . . Jansen, A. C. (2023). International consensus recommendations for the identification and treatment of tuberous sclerosis complex-associated neuropsychiatric disorders (TAND). *Journal Of Neurodevelopmental Disorders*, 15(1).

<https://doi.org/10.1186/s11689-023-09500-1>

## Artículo:

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

## Fondo

El complejo de esclerosis tuberosa (CET) se asocia con una amplia gama de manifestaciones físicas para las que se han establecido recomendaciones clínicas internacionales para el diagnóstico y el tratamiento. Sin embargo, el TSC también se asocia con una amplia gama de trastornos neuropsiquiátricos asociados al TSC (TAND) que suelen estar infraidentificados y poco tratados, pero que se asocian a una profunda carga de enfermedad. La base de evidencia contemporánea para la identificación y el tratamiento de la TAND es mucho más limitada y, hasta la fecha, las recomendaciones de consenso para el diagnóstico y el tratamiento de la TAND también han sido limitadas e inespecíficas.

## Métodos

El proyecto TANDem se puso en marcha con un consorcio internacional, interdisciplinario y participativo de 24 personas, incluidos representantes de la familia 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 consensuadas para la identificación y el tratamiento de TAND. En el momento de este proyecto, no existía una metodología estándar adoptada internacionalmente ni listas de verificación metodológicas para la generación de recomendaciones de práctica clínica. Por lo tanto, desarrollamos nuestro propio procedimiento sistemático para la revisión de la evidencia y la creación de consenso para generar recomendaciones de consenso basadas en evidencia de relevancia para la comunidad global de TSC.

## Resultados

En el corazón de las recomendaciones de consenso se encuentran diez principios básicos rodeados de recomendaciones específicas para cada uno de los siete grupos naturales de TAND identificados en la literatura (similar al autismo, comportamiento desregulado, comer/dormir, estado de ánimo/ansiedad, neuropsicológico, hiperactivo/impulsivo y escolar) y un conjunto de recomendaciones de grupos psicosociales envolventes. La recomendación general es "examinar" la TAND al menos una vez al año, "actuar" utilizando los próximos pasos apropiados para la evaluación y el tratamiento, y "repetir" el proceso para garantizar la identificación temprana y la intervención temprana con los enfoques biológicos, psicológicos y sociales más apropiados basados en la evidencia para apoyar a las personas con TSC y sus familias.

## Conclusiones

Las recomendaciones consensuadas deben proporcionar un marco sistemático para abordar la identificación y el tratamiento de la TAND para los equipos de salud, educación, asistencia social y familias que viven con TSC. Para garantizar la difusión y la aplicación de estas recomendaciones a nivel mundial, serán importantes las asociaciones con la comunidad internacional de TSC. Uno de estos pasos incluirá la generación de un "conjunto de herramientas AND" de "qué buscar" y "qué hacer" cuando se identifiquen dificultades en los grupos de AND.

## Fondo



El complejo de esclerosis tuberosa (TSC) es un trastorno genético raro asociado con mutaciones en los genes *TSC1* o *TSC2*, una amplia gama de manifestaciones físicas y una presentación clínica muy heterogénea [1, 2]. El TSC también se asocia con una amplia gama de dificultades conductuales, psiquiátricas, intelectuales, académicas, neuropsicológicas, escolares y psicosociales [3,4,5]. Hasta la década de 1990, el diagnóstico, el seguimiento y el tratamiento del TSC tendían a ser inconsistentes y muy variables en todo el mundo. En un intento por estandarizar el diagnóstico de TSC, en 1998 se convocó una conferencia de consenso. La reunión condujo a un conjunto simplificado y revisado de criterios diagnósticos para el TSC [6] y estuvo acompañada de recomendaciones para la evaluación diagnóstica [7]. Las publicaciones consensuadas de 1998 y 1999 proporcionaron un enfoque estructurado de las manifestaciones físicas del TSC. Dada la conciencia emergente de las manifestaciones neuropsiquiátricas del TSC en ese momento, el panel de consenso también tenía como objetivo incluir información sobre las manifestaciones neuropsiquiátricas del TSC, aunque de manera limitada. Las recomendaciones hechas en relación con las "pruebas de neurodesarrollo" sugirieron "una evaluación exhaustiva apropiada para la edad para la disfunción conductual 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 los niños mayores con "anomalías en las pruebas anteriores", para aquellos con "función cognitiva o comportamiento anormales" y cuando había un cambio significativo en el comportamiento. No se recomendaron evaluaciones para los adultos recién diagnosticados que parecían no tener ninguna dificultad, y no se recomendaron evaluaciones adicionales para aquellos que parecían "normales" o tenían "discapacidades estables" [7].

Con el fin de proporcionar un conjunto más sistemático y proactivo de recomendaciones para la evaluación de los "problemas cognitivos y conductuales" en los TSC, se convocó una reunión en Cambridge, Reino Unido, en 2003. El panel de consenso, compuesto por 20 médicos, investigadores y representantes de familiares de los EE. UU., el Reino Unido y los Países Bajos, hizo dos recomendaciones principales [5]. En primer lugar, realizar una evaluación integral en el momento del diagnóstico y en los momentos clave del desarrollo (infancia, niños pequeños, preescolar, primeros años escolares, años de escuela intermedia, adolescencia y en adultos jóvenes). Es importante destacar que esta recomendación estaba dirigida a la evaluación de *todas las* personas con TSC y no solo de aquellas con preocupaciones aparentes. El panel proporcionó directrices detalladas para la 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 las causas biológicas de las dificultades conductuales, por ejemplo, el crecimiento del astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA) o las convulsiones mal controladas. Aparte de las observaciones genéricas, no se proporcionaron directrices para la intervención. A pesar de que las recomendaciones fueron bien recibidas en la comunidad de TSC, una década después de la publicación, menos del 20% de las personas en el Reino Unido con TSC habían recibido realmente una evaluación neuropsiquiátrica integral como lo propuso el panel de consenso, y solo alrededor del 40% de las personas en un estudio de historia natural a gran escala de TSC habían tenido alguna vez una evaluación de su capacidad intelectual [5, 9,10,11]. Estos hallazgos sugirieron una "brecha significativa en la evaluación y el tratamiento" para estas manifestaciones del TSC [11].

En 2012, se convocó una Conferencia Internacional de Consenso en la que participaron 79 expertos de 14 países. Los paneles de expertos, incluido un panel de neuropsiquiatría, hicieron recomendaciones para el diagnóstico, el seguimiento y el tratamiento de la gama de sistemas de órganos implicados en el CET [12]. En esta reunión, el panel de neuropsiquiatría acuñó el término "TAND" (trastornos neuropsiquiátricos asociados a TSC) como un término "paraguas" para la gama de dificultades bio-psico-sociales asociadas con TSC, y para crear un "lenguaje compartido" al describir TAND a través de 6 "niveles" (conductual, psiquiátrico, intelectual, académico, neuropsicológico y psicosocial) [5, 12]. Además de la evaluación exhaustiva en puntos clave del desarrollo y en respuesta a un cambio o deterioro repentino o inesperado en TAND, el panel introdujo una nueva recomendación para la *detección anual* de todas las personas con TSC. En las directrices de consenso se proporcionaron algunas orientaciones para la intervención de la TY, pero de manera no específica (p. ej., recomendando el uso de directrices basadas en la evidencia de la población general para las manifestaciones individuales). Las recomendaciones de 2012 se actualizaron en 2021, principalmente para incluir recomendaciones de consenso para el uso de inhibidores de mTOR para las manifestaciones físicas del TSC [1]. Las recomendaciones específicas de TAND añadidas incluyeron el uso de herramientas de cribado (como la lista de verificación de AND), la identificación temprana y el tratamiento 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 una serie de nuevos desarrollos de investigación. Estos incluyeron el desarrollo y la validación piloto de la lista de verificación TAND (versión de por vida, TAND-L) [5, 13], historia natural y estudios longitudinales sobre la aparición y el desarrollo de varias manifestaciones TAND [4, 14,15,16,17], la identificación de "grupos naturales de HAND" (agrupaciones naturales de manifestaciones de HAND) [18,19,20,21], y estudios sobre el impacto de los tratamientos molecularmente dirigidos que utilizan inhibidores de la diana de la rapamicina (mTOR) en mamíferos/mecanismos sobre la TAND, aunque con resultados mixtos y poco claros [22,23,24]. En las recomendaciones revisadas de 2021 [1] se recomendó la lista de verificación de TAND como herramienta para el cribado, pero no se formularon recomendaciones específicas para la identificación de grupos naturales de AND. Y lo que es más importante, hasta la fecha no se han formulado recomendaciones consensuadas específicas para el tratamiento de ningún aspecto de la TAND.

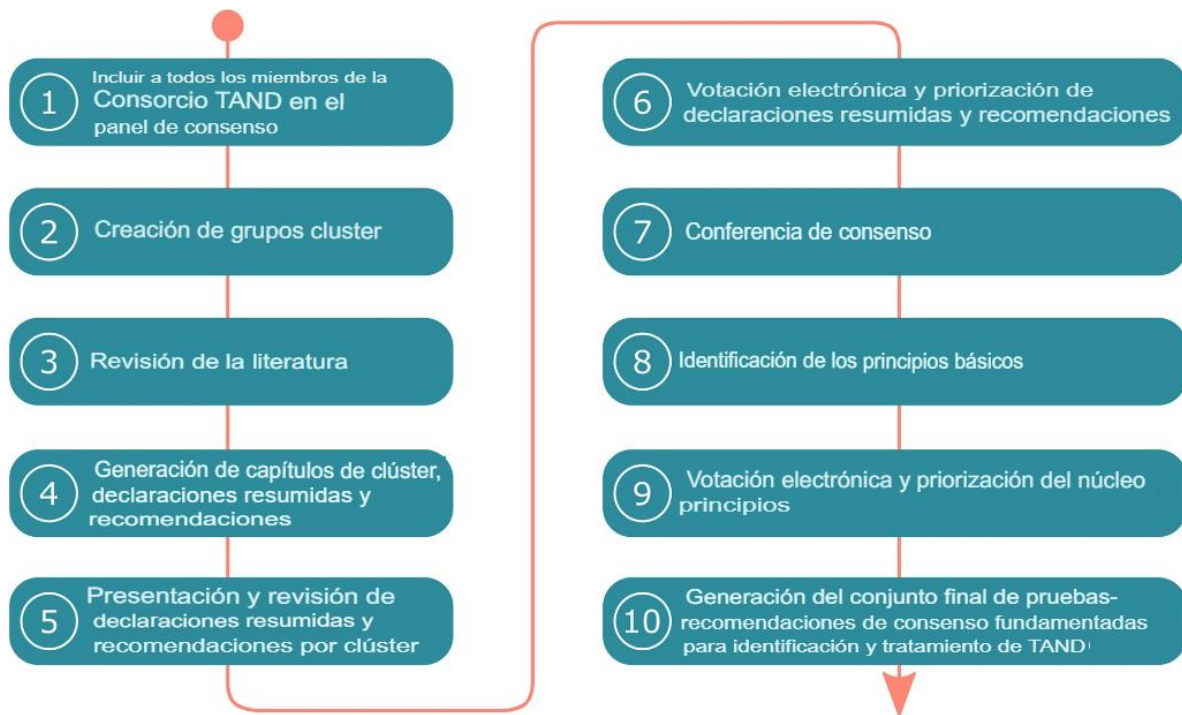
En 2019 se lanzó el proyecto TANDem como un proyecto internacional, interdisciplinario y participativo con tres objetivos principales [9] ([www.tandconsortium.org](http://www.tandconsortium.org)). El primer objetivo fue desarrollar y validar una versión cuantificada y autoinforme de la lista de verificación TAND (denominada lista de verificación TAND-SQ) e incorporarla a una aplicación móvil ("aplicación"). 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 AND" de información de consenso basada en la evidencia y consejos de autoayuda que se incorporarían a la aplicación. El tercer objetivo era establecer una red mundial de TAND a través de la investigación, el desarrollo de capacidades y una serie de actividades de impacto [9]. Este artículo 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 constante 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 la evidencia" o como "basadas en el consenso". En el proyecto TANDem, reconocimos desde el principio que la base de evidencia para la identificación y el tratamiento de TAND puede ser muy limitada y/o de mala calidad y que es posible que necesitemos incluir las opiniones de los expertos en TSC, así como evidencia de la literatura externa específica de TSC. Sin embargo, queríamos examinar *toda* la evidencia existente de la literatura del TSC para garantizar un enfoque imparcial y basado en evidencia para nuestra creación de consenso, equilibrando así la "evidencia" y el "consenso de expertos". También reconocemos que el acceso a la identificación y el tratamiento de los TAND y los recursos para apoyar estas acciones pueden ser muy variables en todo el mundo. Esto nos llevó a dar prioridad a las recomendaciones conceptuales de alto nivel en lugar de a las muy detalladas en nuestro proceso de creación de consenso.

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

## **Métodos**

En la actualidad no existen directrices formales para la presentación de informes sobre métodos basados en el consenso en la investigación biomédica o la práctica clínica, pero resulta alentador que un equipo de investigadores haya iniciado un proceso para generar lo que se conocerá como las directrices ACCORD [26]. En ausencia de una metodología estándar y una lista de verificación metodológica, creamos un procedimiento sistemático para la generación de evidencia, la revisión y la creación de consenso, como se describe en la Fig. 1. La mayoría de las actividades se llevaron a cabo en línea debido a las restricciones de viaje debido al período de COVID-19 en 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 a un grupo de 24 personas de todas las regiones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) excepto una (Mediterráneo Oriental), en múltiples grupos profesionales que incluyen psiquiatría, psicología, neurología pediátrica, nefrología, terapia del habla y el lenguaje, educación, educación especial, medicina de la discapacidad intelectual, ingeniería y neurociencia [9] ([www.tandconsortium.org](http://www.tandconsortium.org)). El consorcio también incluyó a "representantes de la familia" de personas con TSC o familiares de personas con TSC. Muchos de los representantes de la familia tenían "experiencia vivida", así como otros conocimientos profesionales, como en educación o servicios de salud. Todos los miembros del consorcio participaron en el proceso. Aquí, nos referiremos a este grupo como el "panel de consenso".

### Paso 2. Creación de grupos de clústeres

Investigaciones anteriores identificaron siete grupos naturales de TAND [20]. Por lo tanto, dividimos a los miembros del consorcio en grupos de conglomerados para cada conglomerado natural en función de las áreas de experiencia e interés. Además, creamos un grupo de conglomerados para el nivel psicosocial, dado que las dificultades psicosociales (el impacto psicológico de vivir con TSC y TAND) no se incluyeron en la generación de conglomerados de TAND [18,19,20,21]. Cada uno de los ocho grupos de conglomerados tenía un líder y un colíder, además de uno o más miembros adicionales (para más detalles, véase [9]). Todos los conglomerados, con la excepción del conglomerado de comer y dormir, incluían al menos un representante de la familia. La Tabla 1 muestra los ocho clústeres, los miembros del consorcio en cada grupo de clústeres y los elementos de la lista de verificación TAND-L incluidos en el clúster.

### Paso 3. Revisión de la literatura

La literatura de TAND se revisó de dos maneras. En primer lugar, el consorcio llevó a cabo una revisión exhaustiva de toda la investigación TAND publicada en la literatura revisada por pares [27]. El propósito de la revisión exploratoria era proporcionar una revisión imparcial de la evidencia específica del TSC (o la falta de ella). En segundo lugar, cada uno de los equipos de conglomerados llevó a cabo una revisión específica que se centró en la bibliografía dentro y fuera del TSC que el equipo del conglomerado consideró pertinente e importante. Por lo tanto, estas revisiones no fueron muy sistemáticas, sino que se centraron en revisiones sistemáticas, metanálisis y guías clínicas ampliamente aceptadas (p. ej., guías NICE, parámetros de práctica de la APA). Las publicaciones no solo se centraron en los entornos sanitarios de habla inglesa, dado el carácter internacional del consorcio.

#### Paso 4. Generación de capítulos de clústeres, declaraciones resumidas y recomendaciones

Los grupos de conglomerados utilizaron toda la bibliografía disponible sobre el TSC y la bibliografía pertinente que no era sobre el TSC para redactar un "capítulo sobre conglomerados", así como declaraciones resumidas y recomendaciones basadas en el análisis de la bibliografía y su opinión experta. Cada capítulo del grupo fue revisado por dos revisores de otros grupos, y las mejoras se incorporaron en los capítulos del grupo, las declaraciones resumidas y los borradores de recomendaciones.

#### Paso 5. Presentación y examen de las declaraciones resumidas y las recomendaciones por grupo temático

Todos los capítulos de grupos temáticos, las declaraciones resumidas y las recomendaciones se pusieron a disposición del panel de consenso. Durante un período de 3 meses, cada grupo temático presentó sus declaraciones resumidas y recomendaciones en una serie de reuniones en línea. Los miembros del panel de consenso interrogaron a los equipos de grupos para solicitar aclaraciones, se discutieron los ítems y se revisó el texto sobre la base 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 de acuerdo", "de acuerdo", "en desacuerdo" o "totalmente en desacuerdo" en cada uno. También se les pidió que proporcionaran sugerencias si consideraban que se requerían modificaciones a una declaración o recomendación y que priorizaran sus tres declaraciones y recomendaciones principales por grupo. Los datos fueron recopilados por el Grupo de Acción TANDem en preparación para una conferencia de consenso en línea de 3 días.

#### Paso 7. Conferencia de consenso

En la conferencia de consenso en línea con el panel de consenso, se presentaron los datos de las votaciones (como se describe en el paso 6) y se excluyeron los elementos en

los que no se pudo llegar a un consenso incluso después de la modificación y la discusión.

#### Paso 8. Identificación de los principios básicos

Durante el proceso de examen de las pruebas y de creación de consenso quedó claro que estaban surgiendo una serie de principios básicos en todos los grupos. Por lo tanto, la conferencia del consorcio también incluyó la generación de posibles principios básicos a partir de todas las recomendaciones específicas de los clústeres.

#### Paso 9. Voto electrónico y priorización de principios básicos

Se recopilaron todos los posibles principios básicos 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 "muy en desacuerdo" con los principios propuestos. A partir de 18 principios potenciales, se generó una lista final de diez principios básicos con un consenso del 100%.

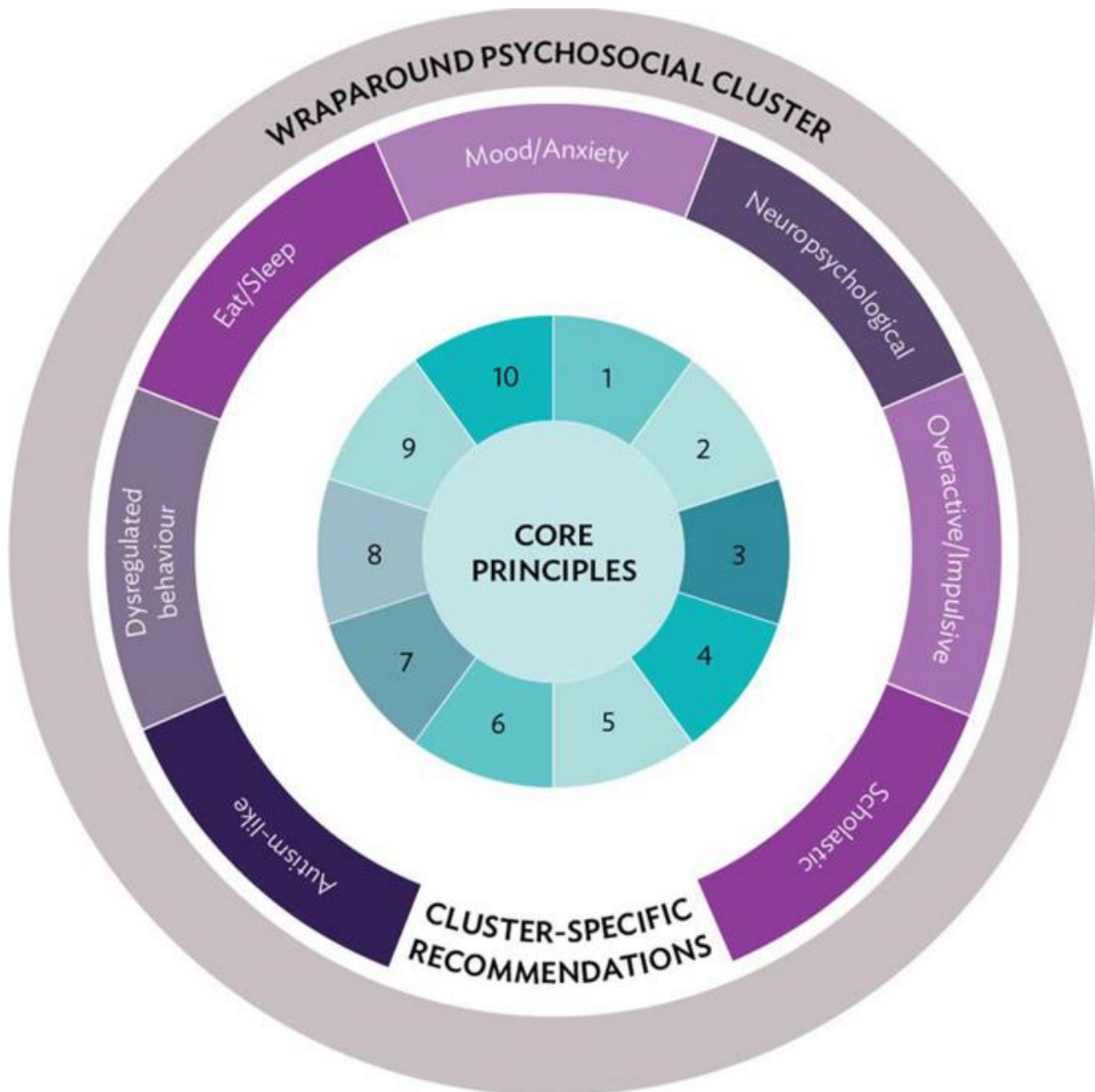
#### Paso 10. Generación del conjunto final de recomendaciones de consenso basadas en la evidencia para la identificación y el tratamiento de la TAND

El proceso esbozado anteriormente condujo a un conjunto final de recomendaciones que incluía 10 principios básicos y ocho conjuntos de recomendaciones específicas para grupos temáticos. El conglomerado psicosocial se conceptualizó como un conglomerado "envolvente" (que abarca y es relevante para todos los conglomerados naturales). Todos los miembros del panel de consenso revisaron y aprobaron todas las recomendaciones.

### **Resultados**

En la figura [2](#) se muestra una representación conceptual de las recomendaciones clínicas consensuadas basadas en la evidencia. En el corazón de las recomendaciones se encuentran diez principios básicos que deben ser utilizados por los médicos y las familias como una guía general para la identificación y el tratamiento de la TAND. Esto está rodeado de recomendaciones específicas para cada uno de los siete grupos TAND naturales. En torno a todas estas recomendaciones, se colocaron las recomendaciones de grupos psicosociales envolventes para mostrar cómo estas "envuelven" todos los principios básicos y las recomendaciones de grupos.





Resumen visual de las recomendaciones consensuadas para TAND. Las recomendaciones incluyen diez principios básicos (descritos en la [Tabla 2](#)), siete conjuntos de recomendaciones específicas para grupos (descritos en las [Tablas 3, 4, 5, 6, 7, 8 y 9](#)) y recomendaciones psicosociales integrales (descritas en la [Tabla 10](#))

#### Principios básicos para la identificación y el tratamiento de la TAND

Los diez principios básicos para la identificación y el tratamiento de la TAND se muestran en la [Tabla 2](#) y se proponen como marco para abordar a cualquier individuo con TSC, independientemente de su edad, sexo, genotipo (por ejemplo, *TSC1* o *TSC2*) o perfil de HAND. Reconoce que todas las personas con TSC corren el riesgo de manifestarse en TAND (#1) y que, por lo tanto, es importante realizar un seguimiento de por vida para detectar la aparición de dificultades con TAND (#2) con un mínimo de detección anual (#3). Los principios básicos recomiendan la identificación temprana y la intervención temprana (#4) en lugar de utilizar una estrategia de "observar y esperar". El panel de

consenso propone un perfil e identificación de necesidades basado en conglomerados, pero reconoce que los conglomerados se agrupan y que la identificación de necesidades en un conglomerado también debería alertar a los cuidadores y a los equipos clínicos para explorar otros conglomerados (#5). En el contexto de una condición multisistémica, el principio básico # 6 señala la importancia de la relación entre las manifestaciones de la salud física y las manifestaciones de TY. El principio básico #7 subraya la importancia de trabajar con los cuidadores como expertos en TSC. Reconociendo la muy limitada "base de evidencia" tradicional en TAND, los cuidadores y las comunidades familiares tienen contribuciones valiosas que hacer tanto en la identificación como en la intervención para TAND. El Principio # 8 sirve como un recordatorio de que las dificultades de TAND requieren una comprensión de "todo el sistema" para guiar un plan de intervención. Esto significa que se deben tener en cuenta los aspectos biológicos, psicológicos y sociales ("bio-psico-sociales") para comprender las necesidades y proporcionar intervenciones y apoyo. Por implicación, este proceso requiere contribuciones de muchos grupos profesionales y disciplinas y no se trata solo de encontrar un "medicamento" para resolver un problema. A pesar de la limitada base de evidencia de la literatura científica específicamente sobre TAND, el principio # 9 recomienda la necesidad de estar informado por cualquier evidencia relevante que pueda existir y protegerse contra los enfoques que se sabe que tienen evidencia de daño. El principio final (# 10) es un recordatorio de que el objetivo de la "intervención" y el apoyo a las personas con TSC y sus cuidadores no es simplemente reducir los síntomas o las dificultades, sino ayudar a todas las personas que viven con TSC 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 viaje con TSC y TAND.

#### Recomendaciones específicas para cada grupo temático

Las recomendaciones consensuadas para los siete conglomerados naturales de TAND y el conglomerado psicosocial envolvente se presentan en el texto que figura a continuación y en las Tablas [3](#), [4](#), [5](#), [6](#), [7](#), [8](#), [9](#) y [10](#).

#### Un grupo similar al autismo

Las recomendaciones de 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 individuos con TSC cumplen con los criterios para el autismo según se define en el DSM-5 o ICD-11 [[16](#), 28,29,30,31]. Sin embargo, estas dificultades a menudo se identifican o diagnostican tarde, y muchos niños y familias pierden oportunidades de acceder a algunas de las crecientes intervenciones basadas en la evidencia y programas de apoyo desarrollados específicamente para el autismo [[4](#)]. De manera similar, los adultos con TSC que tienen dificultades de comunicación social o autismo rara vez reciben apoyo intervencionista.

Por estas razones, el panel de consenso recomendó el seguimiento de por vida de todos los individuos para detectar manifestaciones en el grupo similar al autismo (AU1), desde la primera infancia y durante toda la edad adulta (AU2). Todas las personas que muestren dificultades con manifestaciones grupales similares al autismo deben ser remitidas para una evaluación clínica formal para trastornos de la comunicación y autismo/trastorno del espectro autista (AU3). En ausencia de evidencia específica de TSC, el panel de

consenso recomendó que la literatura sobre autismo en niños y adultos en la población general (es decir, para aquellos con autismo sin TSC) puede ser relevante para la comunidad de TSC (AU4). Por esta razón, los niños pequeños con autismo y TSC pueden beneficiarse de las intervenciones naturalistas del desarrollo conductual (NDBI, por sus siglas en inglés) [32, 33], el grupo de intervenciones para el autismo con la base de evidencia más sólida en la actualidad (AU5). De manera similar, los adultos con TSC y manifestaciones grupales similares al autismo pueden beneficiarse de intervenciones para el autismo, como el entrenamiento en habilidades sociales (AU6) [33]. Reconociendo las tasas muy altas de problemas concurrentes de salud física, neurodesarrollo y salud mental en el autismo en la población general [33], así como la co-ocurrencia común de otros grupos de TAND con el grupo similar al autismo [18], el panel recomendó un seguimiento de por vida para detectar la presencia de afecciones concurrentes, seguido de tratamientos adecuados basados en la evidencia (AU7). A pesar de que el autismo y el grupo similar al autismo han sido los más ampliamente examinados en la investigación de TSC [27], se recomienda mucha más investigación, particularmente en relación con las intervenciones no farmacológicas para las dificultades en este grupo (AU8).

#### Clúster de comportamiento desregulado

Las recomendaciones del conglomerado de comportamiento desregulado se muestran en la Tabla 4. Las dificultades con la agresión, las rabietas y/o los comportamientos autolesivos representan algunas de las mayores preocupaciones y cargas para las familias que viven con TSC [29]. Por lo tanto, estos comportamientos son un motivo común de derivación a servicios especializados. Sin embargo, puede haber muchas razones diferentes o "camino" para los comportamientos desregulados en el TSC. Por ejemplo, pueden ser impulsados por dificultades de comunicación, impulsividad, ansiedad, sensibilidades sensoriales, evitación de la demanda, inflexibilidad cognitiva, trauma y/o dolor [34,35,36,37]. Los comportamientos desregulados también pueden surgir como resultado de las manifestaciones físicas del TSC, como el crecimiento de SEGA, convulsiones o como un efecto adverso de los medicamentos. Por esta razón, no existe un enfoque de intervención único para este grupo de dificultades y, del mismo modo, no existe una medicación única o simple que deba utilizarse para "manejar" estos comportamientos. Tampoco hay estudios de tratamiento conductual para el comportamiento desregulado, específicamente en personas con TSC. Sin embargo, existe un apoyo moderado para intervenciones reales para personas con discapacidad intelectual sin TSC, lo que debería informar la práctica [38]. Las intervenciones no farmacológicas/conductuales pueden incluir el trabajo del habla/lenguaje para apoyar las dificultades de comunicación, el trabajo cognitivo-conductual para apoyar los comportamientos de ansiedad y la inflexibilidad cognitiva, una variedad de estrategias sensoriales para apoyar las sensibilidades sensoriales que pueden desencadenar comportamientos desregulados, y una variedad de estrategias ambientales como horarios visuales para aumentar la previsibilidad y apoyar las transiciones durante las actividades diarias [34, 35,36,37,38].

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

conducta para generar una comprensión de la conducta problemática (DB2) [39]. Otro paso importante hacia una buena comprensión es realizar una evaluación del perfil intelectual y neuropsicológico del individuo con TSC (DB3). Para asegurar la identificación rápida de cualquier causa biológica subyacente de los comportamientos desregulados, se recomienda un examen físico urgente para el inicio repentino y/o los comportamientos desregulados inesperados o que cambian rápidamente (DB4). Una vez finalizada la evaluación, identificadas y tratadas las causas biológicas, y identificada una buena comprensión de las vías de la conducta desregulada, se recomiendan estrategias no farmacológicas como tratamiento de primera línea (DB5). Los medicamentos solo deben usarse para las conductas desreguladas después de una evaluación cuidadosa y sistemática y siempre junto con un plan de intervención no farmacológico (DB6). El panel de consenso también reconoció la necesidad de generar una base de evidencia, particularmente para intervenciones no farmacológicas para comportamientos desregulados en individuos con TSC (DB7).

#### Clúster de comida/sueño

Las recomendaciones del grupo de comer/dormir se muestran en la Tabla 5 con recomendaciones separadas para las dificultades relacionadas con la alimentación y el sueño. Las dificultades alimentarias en el TSC son un dominio muy poco investigado, pero el panel de consenso reconoció que ocurren y pueden estar asociadas con una variedad de TAND y/o manifestaciones físicas (ES1). Cuando se informan dificultades alimentarias, se debe realizar una evaluación integral para considerar la gama de posibles contribuyentes (p. ej., alimentación quisquillosa, alimentación restringida relacionada con el autismo, úlceras bucales o anorexia asociada con medicamentos, mala salud física o dolor) (ES2). Reconociendo la amplia gama de niveles de desarrollo, intelectuales y de comunicación en el TSC, los planes de intervención para la alimentación deben adaptarse a las necesidades individuales y al perfil de cada persona con TSC. El panel de consenso declaró que no existen suplementos dietéticos o dietas restringidas/especiales con una base de evidencia en TSC para mejorar las manifestaciones de TAND (ES3). La dieta cetogénica es un enfoque bien conocido utilizado para las convulsiones refractarias en el TSC, pero la evidencia de que tiene un impacto directo sobre el TAND es mixta [40].

Las dificultades para dormir son muy comunes en todas las edades en TSC [4, 41], pero existe una compleja asociación "bidireccional" entre el sueño y otras manifestaciones. Por ejemplo, las dificultades para dormir pueden contribuir a dificultades neuropsicológicas (p. ej., en la memoria o la atención), comportamientos desregulados (p. ej., aumento de la agresión o berrinches), problemas del estado de ánimo o convulsiones (que actúan para reducir los umbrales de convulsiones o actúan como eventos desencadenantes). Por el contrario, las dificultades para dormir pueden ser el resultado 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 en la mañana), manifestaciones neurológicas (p. ej., despertar de una convulsión nocturna) o ser el resultado de efectos adversos de los medicamentos. Las dificultades para dormir también pueden mantenerse mediante 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 de los cuidadores para ayudarlos a calmarse). Las vías de 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, con el fin de garantizar un tratamiento adecuado.

Por estas razones, el panel de consenso enfatizó que las dificultades del sueño deben controlarse regularmente, independientemente de la edad, el sexo y el genotipo (ES4) de los individuos, y que las dificultades para dormir pueden ser una "causa" y/o una "consecuencia" de TAND u otras manifestaciones neurológicas (ES5). Por lo tanto, los médicos y cuidadores deben realizar exámenes cuidadosos para identificar y tratar primero los factores biológicos que contribuyen al sueño, como las condiciones de salud subyacentes y los marcadores conductuales de dolor (ES6). A continuación, se deben examinar y tratar los factores psiquiátricos que contribuyen al sueño (por ejemplo, despertarse temprano en la mañana como parte de un trastorno depresivo o alterar el sueño en el contexto de un trastorno de ansiedad). Solo una vez que se han identificado y tratado (o excluidos), se deben explorar otras estrategias de manejo del sueño. Las estrategias no farmacológicas siempre deben usarse primero (p. ej., educación del sueño, higiene del sueño) antes de considerar estrategias farmacológicas (p. ej., melatonina o medicamentos similares) (ES7). Dada la muy limitada base de evidencia en este grupo, el panel de consenso recomendó una investigación específica sobre las dificultades para comer y dormir en el TSC (ES8).

#### Grupo de estado de ánimo/ansiedad

Las recomendaciones de consenso del grupo 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 el TSC, y a menudo surgen en la adolescencia o la edad adulta. Las dificultades en este grupo a menudo se identifican tarde o no se identifican en absoluto. En las personas con discapacidades intelectuales o del desarrollo, la identificación de las dificultades del estado de ánimo y la ansiedad puede ser aún más difícil. A pesar de que no existe una base de evidencia dentro de la TSC para el tratamiento de los trastornos depresivos y de ansiedad, existe una base de evidencia alentadora en la población general que indica el uso y la efectividad de estrategias farmacológicas y no farmacológicas.

Por estas razones, el panel de consenso recomendó que todos los niños y adultos deben ser monitoreados para detectar la aparición de síntomas del estado de ánimo y la ansiedad para garantizar la detección y el tratamiento tempranos (MA1). Se deben hacer esfuerzos especiales para buscar síntomas del estado de ánimo y la ansiedad en aquellos con discapacidades intelectuales y otras discapacidades del neurodesarrollo donde las manifestaciones del estado de ánimo deprimido o la ansiedad pueden ser diferentes (p. ej., retiro de la interacción social, pérdida de interés en actividades que disfrutaba anteriormente, anorexia o aumento de comportamientos desregulados) (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 utilizar intervenciones farmacológicas y no farmacológicas basadas en la evidencia, según lo recomendado en la población general, para tratar los trastornos del estado de ánimo y la



ansiedad (MA4). Dada la heterogeneidad en la salud física individual y los perfiles TAND de los individuos con TSC, se recomienda un enfoque personalizado para el manejo (MA5). A pesar de las altas tasas de trastornos del estado de ánimo y de ansiedad en el TSC, la base de evidencia de la investigación es muy limitada, y se recomendó más investigación, particularmente investigación de intervención (MA6).

### Grupo neuropsicológico

Las recomendaciones clínicas consensuadas por el conglomerado neuropsicológico se muestran en la Tabla 7. Aproximadamente la mitad de las personas con TSC tienen una capacidad intelectual normal (con un coeficiente intelectual > 80) y entre el 40 y el 50% tienen discapacidades intelectuales. Sin embargo, los perfiles individuales de fortalezas y debilidades son muy variables entre individuos y a menudo son muy desiguales dentro de los individuos, independientemente de su capacidad intelectual "general" [4, 15, 29, 42]. La capacidad intelectual es un correlato muy fuerte de muchas manifestaciones de HAND, y los perfiles intelectuales desiguales pueden asociarse con muchas deficiencias funcionales. Incluso en personas con capacidades intelectuales superiores a la media y altas, las tasas de déficits neuropsicológicos específicos (por ejemplo, en las habilidades atencionales, de memoria o ejecutivas) son muy altas y pueden estar asociadas con desafíos significativos en la vida diaria (por ejemplo, en la escuela, las relaciones o el lugar de trabajo) [43, 44]. Este es aún más probable que sea el caso de aquellos con TSC que se sabe que tienen trastornos del neurodesarrollo como autismo, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) o trastornos del aprendizaje. Comprender el perfil neuropsicológico de un individuo con TSC puede ayudar a comprender las dificultades actuales y a predecir las futuras. La realización de estas evaluaciones en preparación para las transiciones en la escuela, en preparación para la capacitación postsecundaria o para el lugar de trabajo, y la implementación de planes de intervención neuropsicológica, pueden ser de gran valor.

Por estas razones, el panel de consenso recomendó que todos los individuos con TSC deberían tener una evaluación integral de sus capacidades intelectuales (NP1) y deberían ser monitoreados con un cribado anual para detectar la aparición de déficits neuropsicológicos (NP2). Las recomendaciones destacaron el hecho de que déficits neuropsicológicos específicos pueden tener un impacto de muchas maneras, incluyendo dificultades en el estado de ánimo y la ansiedad (p. ej., sentirse ansioso o fácilmente abrumado), tener comportamientos desregulados cuando las demandas de las tareas se vuelven demasiado (p. ej., cuando se espera que cambien de una tarea a otra de manera flexible) o en sus habilidades escolares (p. ej., en lectura, escritura o matemáticas) (NP3). Las personas con trastornos del neurodesarrollo conocidos deben recibir una evaluación detallada de su perfil de fortalezas y debilidades neuropsicológicas y no solo ser examinados para detectar dichos déficits (NP4). Es importante destacar que el panel de consenso recomendó que se deben utilizar estrategias de entrenamiento y entrenamiento no farmacológicos 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).

### Clúster hiperactivo/impulsivo



Las recomendaciones de conglomerados hiperactivos/impulsivos se muestran en la Tabla 8. Los comportamientos hiperactivos, impulsivos e inquietos son muy comunes en el TSC. Aunque las manifestaciones suelen ser más bajas en los adultos que en los niños, se observan en todas las edades, el sexo y los diferentes genotipos [14, 29]. Hay muchas razones posibles por las que las personas con TSC tienen dificultades en este grupo, incluyendo razones de salud física, desarrollo o ambientales. Sin embargo, una proporción significativa de personas con dificultades en este grupo pueden cumplir con los criterios para el TDAH y, por lo tanto, pueden beneficiarse de las estrategias de tratamiento basadas en la evidencia para el TDAH recomendadas en la población general [45], incluso cuando pueden tener convulsiones concurrentes [46], autismo [33] y/o discapacidad intelectual [47, 48].

Por estas razones, el panel de consenso recomendó una evaluación continua de las dificultades en este grupo y proceder a las evaluaciones apropiadas de la siguiente etapa cuando se identifiquen dificultades (OI1). Todos los individuos que tienen dificultades en este grupo deben ser considerados para una evaluación diagnóstica para el TDAH (OI2) y, si se diagnostican, deben ser tratados utilizando los enfoques basados en la evidencia recomendados en la población general (OI3). Cuando las manifestaciones del 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 TEST, los síntomas del TDAH pueden responder adecuadamente a los tratamientos farmacológicos (OI5). El panel de consenso también recomendó más investigación para comprender las vías de los comportamientos hiperactivos e impulsivos y generar una base de evidencia para las estrategias de intervención (farmacológicas y no farmacológicas) para estas manifestaciones en el TSC (OI6).

#### Racimo escolástico

En la Tabla 9 se muestran las recomendaciones de los grupos escolares. Las dificultades escolares son muy comunes en el TSC, independientemente de las capacidades intelectuales de los individuos con TSC, con tasas de alrededor del 60% [15]. A menudo hay marcadores de riesgo tempranos de dificultades escolares posteriores, como el inicio tardío del desarrollo del lenguaje, dificultades en la comunicación social u otros hitos del desarrollo [49,50,51]. Por lo tanto, es probable que la mayoría de los niños en edad escolar con TSC se beneficien de apoyo adicional y/o de un enfoque personalizado de su educación.

Por estas razones, el panel de consenso recomendó la detección temprana y continua de las dificultades del grupo escolar, seguido de una acción apropiada cuando se identifiquen 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 los niños con TSC y, por lo tanto, el objetivo debe ser satisfacer 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 (p. ej., material de lectura diferenciado, asientos cerca del educador, tiempo extra, espacios tranquilos, tareas fragmentadas) [52, 53] (S5). Los educadores deben monitorear el perfil general de TAND de cada niño con TSC y considerar cómo puede afectar la capacidad del niño para acceder a la educación (S6). También se recomendó planificar las transiciones educativas a lo largo de cada etapa de la escolarización y más allá de la educación secundaria (S7).

### Clúster psicosocial envolvente

En la Tabla 10 se muestran las recomendaciones de grupos psicosociales integrales. La salud psicosocial y el bienestar de las personas y familias que viven con TSC es un área prioritaria, sin embargo, 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 [54,55,56,57,58].

Por esta razón, el panel de consenso recomendó el seguimiento de la salud psicosocial y el bienestar de todos los individuos con TSC (PS1) y de todos sus familiares (PS2), utilizando el cribado (por ejemplo, con la lista de verificación TAND-SQ), la observación, los informes familiares u otros instrumentos estandarizados. En función de sus necesidades psicosociales, las familias deben recibir una 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" ayudando a las personas y familias a identificar sus metas hacia, por ejemplo, las actividades sociales y la participación activa (PS5). TSC a menudo tiene un gran impacto en el empleo y la vida profesional de las personas con TSC y sus familias. Por lo tanto, este debería ser también 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 TSC y de toda la familia. Por lo tanto, es de fundamental importancia "cuidar a los cuidadores" mediante el seguimiento del bienestar del cuidador, dedicando tiempo en las consultas al bienestar de la familia y del cuidador, y generando evidencia de enfoques intervencionistas que podrían fortalecer el bienestar del cuidador (ND7).

### Discusión

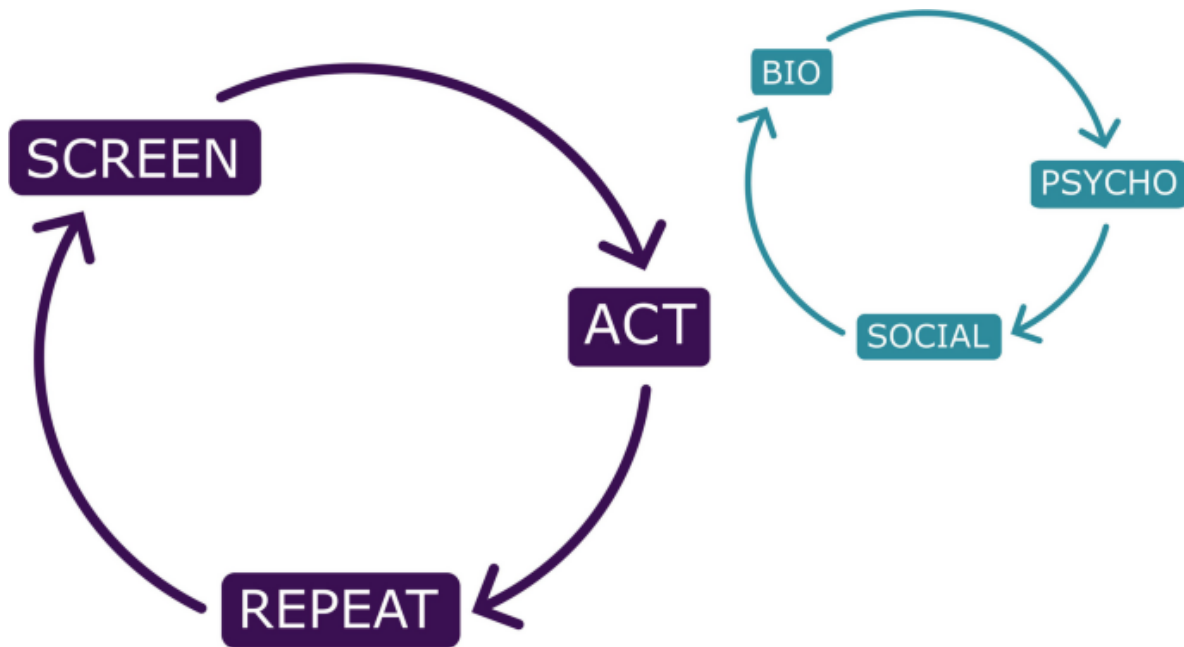
En este estudio, nos propusimos generar recomendaciones de consenso basadas en evidencia para la identificación y el tratamiento de los trastornos neuropsiquiátricos asociados al TSC (TAND). Se utilizó un proceso altamente sistemático para la evaluación de la evidencia y la creación de consenso. El proceso condujo a un conjunto de diez principios básicos, siete conjuntos de recomendaciones clínicas basadas en conglomerados y recomendaciones para un conglomerado psicosocial "envolvente". Reconociendo que las personas y las familias con TSC viven en contextos globales y sistemas de salud, educación y atención social muy diversos, priorizamos las recomendaciones conceptuales ("panorama general") sobre las muy detalladas.

Como se indica en la introducción, las recomendaciones de la práctica clínica para la TAND a lo largo de los años han pasado de la evaluación y el tratamiento cuando se observó preocupación clínica (1999), a la evaluación integral en los momentos clave del desarrollo (2005), al cribado anual (2013) y a la identificación temprana y el tratamiento y

el apoyo psicosocial para las familias (2021). La contribución novedosa de las recomendaciones de consenso presentadas aquí fue el enfoque en los grupos TAND con la revisión de la evidencia basada en grupos y la creación 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, lo que les hizo experimentar una "parálisis del tratamiento" [11]. Las metodologías basadas en datos que utilizaron los datos de la lista de verificación TAND-L mostraron que se pudieron identificar 7 grupos naturales de TAND [19,20,21]. Es importante observar que, a pesar de que estos conglomerados tenían una buena consistencia interna y, por lo tanto, eran coherentes entre sí mismos, existe una clara superposición y co-ocurrencia significativas entre los conglomerados. Por ejemplo, el grupo similar al autismo muy a menudo coexiste con características de otros grupos. Esta observación se resume en el principio básico #5 que nos recuerda que los grupos se agrupan. A pesar de que la realidad clínica es, por lo tanto, la co-ocurrencia de manifestaciones en conglomerados, el valor de la identificación y el tratamiento basados en conglomerados radica en el hecho de que la presentación potencialmente muy compleja de TAND de un individuo puede dividirse en partes más manejables para las que pueden existir opciones de diagnóstico y tratamiento.

Estas recomendaciones clínicas consensuadas representan el primer enfoque sistemático para la identificación y el tratamiento de la TAND. Tomando en conjunto todas las recomendaciones presentadas, la recomendación general se muestra en la Fig. 3 y se puede resumir en tres palabras: pantalla, 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 utilizando herramientas de detección como las listas de verificación de TAND-L o TAND-SQ [5, 59]. En este contexto, el cribado se refiere a una comprobación sistemática de primera línea para identificar cualquier preocupación existente o emergente en la persona con TSC y/o en su sistema de cuidadores. Las pruebas de detección pueden ser realizadas por cualquier persona con la experiencia clínica adecuada o por los propios cuidadores, pero lo ideal es que se realicen en colaboración con una clínica de TSC u otro equipo clínico relevante que pueda apoyar a la familia.

### **Figura 3**



### Recomendación general para la identificación y el tratamiento de la TAND

Cuando el cribado identifique alguna preocupación, debe ir seguida de una acción (refiriéndose a "actuar" en la Fig. 3). La acción debe incluir evaluaciones más detalladas (por ejemplo, del desarrollo, para trastornos específicos, del perfil educativo y las necesidades, del perfil y las necesidades psicológicas, y de las necesidades sociales) para informar la intervención o el plan de tratamiento más apropiado. La acción debe ser amplia e incluir un enfoque bio-psico-social, en el que se consideren e integren todos los contribuyentes biológicos, psicológicos y sociales relevantes (y sus tratamientos).

Una vez que se han tomado las medidas apropiadas, es importante "repetir" el proceso al menos una vez al año para asegurar que se identifiquen las preocupaciones nuevas y emergentes y se actúe en consecuencia lo antes posible.

Tras la generación de estas recomendaciones clínicas, la próxima tarea importante será el compromiso con la comunidad internacional de TSC para garantizar la traducción e implementación adecuadas de estas nuevas recomendaciones en todo el mundo. La difusión y la implementación específicas deberán involucrar a los grupos de partes interesadas de la familia (como Tuberous Sclerosis International y su sólida red de organizaciones nacionales de TSC), así como a los socios profesionales en entornos de salud, asistencia social y educación. Una de las estrategias de siguiente paso identificadas como un objetivo específico en el proyecto TANDem es utilizar las recomendaciones consensuadas como base para la creación de un "conjunto de herramientas HAND" de información y consejos sobre "qué buscar" (por ejemplo, evaluaciones adicionales o apoyo profesional) y "qué hacer" (por ejemplo, estrategias de autoayuda) para incorporarlo en una "aplicación de kit de herramientas HAND" (ver [9] para más detalles).

Durante la revisión final de estas recomendaciones por parte del consorcio TY, reflexionamos sobre dos elementos adicionales, que no se recogen en los principios básicos ni en las recomendaciones de los grupos temáticos. El primero fue el

reconocimiento de que los niños y adultos con TSC, particularmente aquellos con discapacidad intelectual concurrente, son un grupo vulnerable con un mayor riesgo de abuso y negligencia y que todos los profesionales que apoyan a las familias con TSC deben estar atentos para identificar posibles marcadores de preocupación [60,61,62]. Aparte de su vulnerabilidad al abuso y la negligencia, las personas con TSC también deben tener la capacidad de todas las formas posibles para poder 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 TSC no deben definirse simplemente por sus desafíos, dificultades y discapacidades. En cambio, cada persona con TSC tiene sus propias habilidades, talentos y personalidad que pueden brindar un gran placer, enriquecimiento y significado a la vida de quienes los rodean. En la lista de verificación TAND-SQ recientemente desarrollada [59], agregamos una pregunta específica sobre "fortalezas" en respuesta a los comentarios dentro del consorcio TAND y la comunidad TSC, muy en consonancia con la necesidad de equilibrar las "dificultades" y las "fortalezas". Por lo tanto, estas recomendaciones clínicas presentadas aquí deben verse como un intento de orientar a las personas y familias que están luchando con aspectos particulares de su perfil HAND, no para "cambiar" o "curar" al individuo, sino para mejorar su calidad de vida y su participación activa en la sociedad.

## **Conclusiones**

Aquí presentamos el primer conjunto de recomendaciones de consenso basadas en la evidencia para la identificación y el tratamiento de los trastornos neuropsiquiátricos asociados al TSC (TAND). Los próximos pasos deben incluir la participación con la comunidad más amplia de TSC para garantizar la difusión e implementación específicas de estas recomendaciones. Reconocemos que los servicios y el acceso a las intervenciones son muy variables en todo el mundo y que es posible que muchas familias no puedan acceder de inmediato a algunas de las recomendaciones basadas en la evidencia que se hacen aquí. Sin embargo, estas recomendaciones consensuadas también se presentan, en parte, como un conjunto de aspiraciones de próximos pasos. Por lo tanto, las familias y sus equipos clínicos deben utilizar estas recomendaciones para pensar en lo que está disponible en sus comunidades locales y considerar en colaboración cómo obtener acceso a la asistencia de acuerdo con las recomendaciones que se hacen aquí. 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 de evaluación y tratamiento" en TAND en todo el mundo.

## **Disponibilidad de datos y materiales**

Todos los datos generados y analizados para este trabajo se incluyen en esta publicación y en sus archivos de información complementaria.

## **Referencias**

1. Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, Bissler J, Darling TN, de Vries PJ, et al. Actualización de los criterios diagnósticos internacionales del complejo de la esclerosis tuberosa y de las recomendaciones de vigilancia y tratamiento. *Pediatr Neurol.* 2021; 123:50–66.

[PubMed \(en inglés\) Google Académico](#)

2. Henske EP, Józwiak S, Kingswood JC, Sampson JR, Thiele EA. Complejo de esclerosis tuberosa. *Nat Rev Dis Prim*. 2016;2:16035.

[PubMed \(en inglés\) Google Académico](#)

3. Curatolo P, Moavero R, de Vries PJ. Aspectos neurológicos y neuropsiquiátricos del complejo de esclerosis tuberosa. *Lancet Neurol*. 2015; 14(7):733–45.

[PubMed \(en inglés\) Google Académico](#)

4. de Vries PJ, Belousova E, Benedik MP, Carter T, Cottin V, Curatolo P, et al. Trastornos neuropsiquiátricos asociados a TSC (TAND): hallazgos del estudio de historia natural TOSCA. 2018;13:157.

[PubMed \(en inglés\) PubMed Central Google Académico](#)

5. de Vries PJ, Whittemore VH, Leclezio L, Byars AW, Dunn D, Ess KC, et al. Tuberous sclerosis associated neuropsychiatric disorders (TAND) and the TAND checklist. *Pediatr Neurol*. 2015;52(1):25–35.

[PubMed Google Scholar](#)

6. Roach ES, Gomez M, Northrup H. Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. *J Child Neurol*. 1998;13(12):624–8.

[PubMed CAS Google Scholar](#)

7. Roach ES, Dimario FJ, Kandt RS, Northrup H. Tuberous sclerosis consensus conference: recommendations for diagnostic evaluation. *J Child Neurol*. 1999;14(6):401–7.

[PubMed CAS Google Scholar](#)

8. de Vries P, Humphrey A, McCartney D, Prather P, Bolton P, Hunt A, et al. Consensus clinical guidelines for the assessment of cognitive and behavioural problems in Tuberous Sclerosis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2005;14(4):183–90.

[PubMed Google Scholar](#)

9. Heunis T, Bissell S, Byars AW, Capal JK, Chambers N, Cukier S, et al. Empowering families through technology: a mobile-health project to reduce the TAND identification and treatment gap (TANDem). *Front Psychiatry*. 2022;13:834628.

[PubMed PubMed Central Google Scholar](#)

10. Kingswood JC, Bruzzi P, Curatolo P, de Vries PJ, Fladrowski C, Hertzberg C, et al. TOSCA - first international registry to address knowledge gaps in the natural history and management of tuberous sclerosis complex. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:182.

[PubMed PubMed Central Google Scholar](#)



11. Leclezio L, de Vries PJ. Towards an improved understanding of TSC-associated neuropsychiatric disorders (TAND). *Adv Autism*. 2016;2(2):76–83.

[Google Scholar](#)

12. Krueger DA, Northrup H, Roberds S, Smith K, Sampson J, Korf B, et al. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: Recommendations of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus conference. *Pediatr Neurol*. 2013;49(4):255–65.

[PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

13. Leclezio L, Jansen A, Whittemore VH, de Vries PJ. Pilot validation of the tuberous sclerosis-associated neuropsychiatric disorders (TAND) checklist. *Pediatr Neurol*. 2015;52(1):16–24.

[PubMed](#) [Google Scholar](#)

14. de Vries PJ, Belousova E, Benedik MP, Carter T, Cottin V, Curatolo P, et al. Tuberous sclerosis complex-associated neuropsychiatric disorders (TAND): new findings on age, sex, and genotype in relation to intellectual phenotype. *Front Neurol*. 2020;11:603.

[PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

15. Kingswood JC, D'Augères GB, Belousova E, Ferreira JC, Carter T, Castellana R, et al. Tuberous Sclerosis registry to increase disease Awareness (TOSCA) - baseline data on 2093 patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12:2.

[PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

16. Capal JK, Williams ME, Pearson DA, Kissinger R, Horn PS, Murray D, et al. Profile of autism spectrum disorder in tuberous sclerosis complex: results from a longitudinal, prospective, multisite study. *Ann Neurol*. 2021;90(6):874–86.

[PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

17. Schoenberger A, Capal JK, Ondracek A, Horn PS, Murray D, Byars AW, et al. Language predictors of autism spectrum disorder in young children with tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Behav*. 2020;103:106844.

[PubMed](#) [Google Scholar](#)

18. Alperin S, Krueger DA, Franz DN, Agricola KD, Stires G, Horn PS, et al. Symptom rates and profile clustering in tuberous sclerosis complex-associated neuropsychiatric disorders (TAND). *J Neurodev Disord*. 2021;13:60.

[PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

19. de Vries PJ, Belousova E, Benedik MP, Carter T, Cottin V, Curatolo P, et al. Natural clusters of tuberous sclerosis complex (TSC)-associated neuropsychiatric disorders (TAND): new findings from the TOSCA TAND research project. *J Neurodev Disord*. 2020;12:24.

[PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

20. de Vries PJ, Leclezio L, Gardner-Lubbe S, Krueger D, Sahin M, Sparagana S, et al. Multivariate data analysis identifies natural clusters of tuberous sclerosis complex associated neuropsychiatric disorders (TAND). *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16:447.

[PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

21. Leclezio L, Gardner-Lubbe S, de Vries PJ. Is it feasible to identify natural clusters of TSC-associated neuropsychiatric disorders (TAND)? *Pediatr Neurol.* 2018;81:38–44.

[PubMed](#) [Google Scholar](#)

22. Krueger DA, Sadhwani A, Byars AW, de Vries PJ, Franz DN, Whittemore VH, et al. Everolimus for treatment of tuberous sclerosis complex-associated neuropsychiatric disorders. *Ann Clin Transl Neurol.* 2017;4(12):877–87.

[PubMed](#) [PubMed Central](#) [CAS](#) [Google Scholar](#)

23. Overwater IE, Rietman AB, Mous SE, Bindels-De Heus K, Rizopoulos D, Ten Hoopen LW, et al. A randomized controlled trial with everolimus for IQ and autism in tuberous sclerosis complex. *Neurology.* 2019;93(2):E200–9.

[PubMed](#) [Google Scholar](#)

24. Randell E, McNamara R, Mark Davies D, Owen-Jones E, Kirby N, Angel L, et al. The use of everolimus in the treatment of neurocognitive problems in tuberous sclerosis (TRON): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2016;17:398.

[PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

25. Djulbegovic B, Guyatt G. Evidence vs consensus in clinical practice guidelines. *JAMA.* 2019;322(8):725–6.

[PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

26. Gattrell WT, Pali Hungin A, Price A, Winchester CC, Tovey D, Hughes EL, et al. ACCORD guideline for reporting consensus-based methods in biomedical research and clinical practice: a study protocol. *Res Integr Peer Rev.* 2022;7:3.

[PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

27. Vanclooster S, Bissell S, van Eeghen AM, Chambers N, De Waele L, Byars AW, et al. The research landscape of tuberous sclerosis complex–associated neuropsychiatric disorders (TAND) - a comprehensive scoping review. *J Neurodev Disord.* 2022;14:13.

[PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

28. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5.* Arlington, VA, Washington, D.C.; 2013.

29. de Vries PJ, Wilde L, de Vries MC, Moavero R, Pearson DA, Curatolo P. A clinical update on tuberous sclerosis complex-associated neuropsychiatric disorders (TAND). *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2018;178(3):309–20.

[PubMed](#) [Google Scholar](#)

30. van Eeghen AM, Pulsifer MB, Merker VL, Neumeyer AM, van Eeghen EE, Thibert RL, et al. Understanding relationships between autism, intelligence, and epilepsy: a cross-disorder approach. *Dev Med Child Neurol*. 2013;55(2):146–53.

[PubMed](#) [Google Scholar](#)

31. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems. 11th ed. <https://icd.who.int/>; 2019.
32. Schreibman L, Dawson G, Stahmer AC, Landa R, Rogers SJ, McGee GG, et al. Naturalistic developmental behavioral interventions: empirically validated treatments for autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2015;45:2411–28.

[PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

33. Lord C, Charman T, Havdahl A, Carbone P, Anagnostou E, Boyd B, et al. The Lancet Commission on the future of care and clinical research in autism. *Lancet*. 2022;399(10321):271–334.

[PubMed](#) [Google Scholar](#)

34. Eden K, de Vries P, Moss J, Richards C, Oliver C. Self-injury and aggression in tuberous sclerosis complex: cross syndrome comparison and associated risk markers. *J Neurodev Disord*. 2014;6(1):10.

[PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

35. Wilde L, Eden K, de Vries P, Moss J, Welham A, Oliver C. Self-injury and aggression in adults with tuberous sclerosis complex: frequency, associated person characteristics, and implications for assessment. *Res Dev Disabil*. 2017;64:119–30.

[PubMed](#) [Google Scholar](#)

36. Wilde L, Wade K, Eden K, Moss J, de Vries PJ, Oliver C. Persistence of self-injury, aggression and property destruction in children and adults with tuberous sclerosis complex. *J Intellect Disabil Res*. 2018;62(12):1058–71.

[PubMed](#) [CAS](#) [Google Scholar](#)

37. Boronat S, Van Eeghen AM, Shinnick JE, Newberry P, Thiele EA. Stressor-related disorders in tuberous sclerosis. *Ann Clin Psychiatry*. 2013;25(4):243–9.

[PubMed](#) [Google Scholar](#)

38. Prior D, Win S, Hassiotis A, Hall I, Martiello MA, Ali AK. Behavioural and cognitive-behavioural interventions for outwardly directed aggressive behaviour in people with intellectual disabilities. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;2(2):CD003406.

### [PubMed](#) [Google Scholar](#)

39. Merlo G, Chiazzese G, Taibi D, Chifari A. Development and validation of a functional behavioural assessment ontology to support behavioural health interventions. *JMIR Med Informatics*. 2018;6(2):e37.

### [Google Scholar](#)

40. van Berkel A, Ijff DM, Verkuyl JM. Cognitive benefits of the ketogenic diet in patients with epilepsy: a systematic overview. *Epilepsy Behav*. 2018;87:69–77.

### [PubMed](#) [Google Scholar](#)

41. Van Eeghen AM, Numis AI, Staley BA, Therrien SE, Thibert RL, Thiele EA. Characterizing sleep disorders of adults with tuberous sclerosis complex: a questionnaire-based study and review. *Epilepsy Behav*. 2011;20:68–74.

### [PubMed](#) [Google Scholar](#)

42. van Eeghen AM, Chu-Shore CJ, Pulsifer MB, Camposano SE, Thiele EA. Cognitive and adaptive development of patients with tuberous sclerosis complex: a retrospective, longitudinal investigation. *Epilepsy Behav*. 2012;23(1):10–5.

### [PubMed](#) [Google Scholar](#)

43. de Vries PJ, Gardiner J, Bolton PF. Neuropsychological attention deficits in tuberous sclerosis complex (TSC). *Am J Med Genet Part A*. 2009;149A(3):387–95.

### [PubMed](#) [Google Scholar](#)

44. Tierney KM, McCartney DL, Serfontein JR, de Vries PJ. Neuropsychological attention skills and related behaviours in adults with tuberous sclerosis complex. *Behav Genet*. 2011;41:437–44.

### [PubMed](#) [Google Scholar](#)

45. Wolraich ML, Hagan JF, Allan C, Chan E, Davison D, Earls M, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *pediatrics*. 2019;144(4):e20192528.

### [PubMed](#) [Google Scholar](#)

46. Eaton C, Yong K, Walter V, Mbizvo G, Rhodes S, Chin R. Stimulant and non-stimulant drug therapy for people with attention deficit hyperactivity disorder and epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;13(7):CD013136.

### [Google Scholar](#)

47. Sun C-K, Tsent P-T, Wu C-K, Li D-J, Chen T-Y, Stubbs B, et al. Therapeutic effects of methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder in children with borderline intellectual functioning or intellectual disability: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2019;9:15908.

### [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

48. Ji N, Findling R. Pharmacotherapy for mental health problems in people with intellectual disability. *Curr Opin Psychiatry*. 2016;29(2):103–25.

[PubMed](#) [Google Scholar](#)

49. Barnes MA, Clemens NH, Fall AM, Roberts G, Klein A, Starkey P, et al. Cognitive predictors of difficulties in math and reading in pre-kindergarten children at high risk for learning disabilities. *J Educ Psychol*. 2019;112(4):685–700.

[Google Scholar](#)

50. Burgoyne K, Lervag A, Malone S, Hulme C. Speech difficulties at school entry are a significant risk factor for later reading difficulties. *Early Child Res Q*. 2019;49:40–8.

[Google Scholar](#)

51. Larney R. The relationship between early language delay and later difficulties in literacy. *Early Child Dev Care*. 2002;172(2):183–93.

[Google Scholar](#)

52. Crawford L. The role of assessment in a response to intervention model. *Prev Sch Fail*. 2014;58(4):230–6.

[Google Scholar](#)

53. Hoover JJ, Love E. Supporting school-based response to intervention: a practitioner's model. *Teach Except Child*. 2011;43(3):40–8.

[Google Scholar](#)

54. Jansen AC, Vanclooster S, de Vries PJ, Fladrowski C, Beaure d'Augères G, Carter T, et al. Burden of illness and quality of life in tuberous sclerosis complex: findings from the TOSCA study. *Front Neurol*. 2020;11:904.

[PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

55. Hallett L, Foster T, Liu Z, Blieden M, Valentim J. Burden of disease and unmet needs in tuberous sclerosis complex with neurological manifestations: systematic review. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(8):1571–83.

[PubMed](#) [Google Scholar](#)

56. Rentz AM, Skalicky AM, Liu Z, Wheless JW, Dunn DW, Frost MD, et al. Tuberous sclerosis complex: a survey of health care resource use and health burden. *Pediatr Neurol*. 2015;52:435–41.

[PubMed](#) [Google Scholar](#)

57. Amin S, Mallick AA, Lux A, O'Callaghan F. Quality of life in patients with tuberous sclerosis complex (TSC). *Eur J Paediatr Neurol*. 2019;23:801–7.

[PubMed](#) [Google Scholar](#)

58. Graffigna G, Bosio C, Cecchini I. Assisting a child with tuberous sclerosis complex (TSC): a qualitative deep analysis of parents' experience and caring needs. *BMJ Open*. 2013;3(12):e003707.

[PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

59. Heunis T, Chambers N, Vanclooster S, Bissell S, Byars AW, Capal JK, et al. Development and feasibility of the self-report, quantified TSC-Associated Neuropsychiatric Disorders Checklist (TAND-SQ). *Pediatr Neurol*. 2023;7:101–23.
60. Both P, ten Holt L, Mous S, Patist J, Rietman A, Dieleman G, et al. Tuberous sclerosis complex: concerns and needs of patients and parents from the transitional period to adulthood. *Epilepsy Behav*. 2018;83:13–21.

[PubMed](#) [Google Scholar](#)

61. Jones L, Bellis MA, Wood S, Hughes K, McCoy E, Eckley L, et al. Prevalence and risk of violence against children with disabilities: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Lancet*. 2012;380:899.

[PubMed](#) [Google Scholar](#)

62. Hughes K, Bellis MA, Jones L, Bates G, Eckley L, McCoy E, et al. Prevalence and risk of violence against adults with disabilities: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Lancet*. 2012;379:1621–50.

[PubMed](#) [Google Scholar](#)

[Download references](#)

**Acknowledgements**

Estamos extremadamente agradecidos por el notable apoyo de la Sra. Annemie T'Seyen y la Fundación Rey Balduino, a la comunidad de TSC International (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 compartiendo sus historias y conocimientos. y a Deborah White por sus mágicas habilidades de diseño gráfico.

**Financiación**

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 fondos complementarios de la Asociación de Esclerosis Tuberosa (Reino Unido) (2019-P03) a PJdV. AJ cuenta con el apoyo de una beca de investigador clínico senior de la Fundación de Investigación de Flandes (FWO 1805321N).

**Información del autor**

Autores y Afiliaciones

1. División de Psiquiatría Infantil y Adolescente, Centro para la Investigación del Autismo en África (CARA), Universidad de Ciudad del Cabo, 46 Sawkins Road, Rondebosch, Ciudad del Cabo, 7700, Sudáfrica



Petrus J. de Vries, Nola Chambers, Shoba Srivastava y Aubrey J. Kumm

2. Grupo de Investigación en Salud Mental y Bienestar, Departamento de Salud Pública, Vrije Universiteit Brussel, Bruselas, Bélgica

Tosca-Marie Heunis, Stephanie Vanclooster y Anna C. Jansen

3. Facultad de Psicología, Universidad de Birmingham, Birmingham, Reino Unido

Stacey Bissell

4. TSC Clinic Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH, EE. UU.

Anna W. Byars y Darcy A. Krueger

5. División de Neurología, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina de la Universidad de Cincinnati, Cincinnati, OH, EE. UU.

Anna W. Byars y Darcy A. Krueger

6. TSC Canadá, Mississauga, ON, Canadá

Jennifer Flinn

7. Departamento de Pediatría, Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Tennessee, Memphis, Tennessee, EE. UU.

Tanjala T. Gipson

8. Hospital Infantil Le Bonheur y Centro Boling para Discapacidades del Desarrollo, Memphis, Tennessee, EE. UU.

Tanjala T. Gipson

9. Hospital Infantil Emma, Centro Médico Universitario de Ámsterdam, Ámsterdam, Países Bajos

Agnies M. van Eeghen

10. Centro de Expertos HAND, 'S Heeren Loo, Hoofddorp, Países Bajos

Agnies M. van Eeghen

11. Psiquiatría Infantil y Adolescente, Centro Médico Universitario de Göttingen, Göttingen, Alemania

Robert Waltereit

12. Departamento de Neurología, Universidad de Carolina del Norte en Chapel Hill, Chapel Hill, Carolina del Norte, EE. UU.

Jamie K. Capal

13. Departamento de Psicopatología y Salud Mental, Hospital Pedro de Elizalde, Buenos Aires, Argentina

Sebastián Cukier

14. Departamento de Neurología, Boston Children's Hospital, Facultad de Medicina de Harvard, Boston, MA, EE. UU.

Peter E. Davis y Mustafa Sahin

15. TSC Alliance, Silver Spring, MD, EE. UU.

Catherine Smith

16. Departamento de Genética Clínica, Hospitales Universitarios de St George, Londres, Reino Unido

J. Chris Kingswood

17. Unidad Renal de Sussex, Hospital Real del Condado de Sussex, Brighton, Reino Unido

J. Chris Kingswood

18. Be-TSC, Mortsel, Bélgica

Eva Schoeters

19. TSCi, Mortsel, Bélgica

Eva Schoeters

20. Sociedad de Padres de Niños con Trastornos Autistas (SOPAN), Mumbai, India

Shoba Srivastava

21. Sociedad Japonesa del Complejo de Esclerosis Tuberosa, Red Familiar, Tokio, Japón

Megumi Takei

22. MuViSU (Centro de Visualización de Datos Multidimensionales), Departamento de Estadística y Ciencias Actuariales, Universidad de Stellenbosch, Stellenbosch, Sudáfrica

Sugnet Gardner-Lubbe

23. Centro de Neurociencia Traslacional Rosamund Stone Zander, Hospital Infantil de Boston, Boston, MA, EE. UU.

Mustafá Sahin

24. Departamento de Neurología Pediátrica, Hospitales Universitarios de Lovaina, Lovaina, Bélgica

Liesbeth De Waele

25. Departamento de Desarrollo y Regeneración, KU Leuven, Lovaina, Bélgica

Liesbeth De Waele

26. Departamento de Pediatría, Koningin Mathilde Moeder-en Kindcentrum, Hospital Universitario de Amberes, Amberes, Bélgica

Anna C. Jansen

27. Departamento de Neurociencias Traslacionales, Universidad de Amberes, Amberes, Bélgica

Anna C. Jansen

Contribuciones

PJdV y ACJ conceptualizaron el proyecto TANDem, aseguraron la financiación y reclutaron a los miembros del consorcio HAND. PJdV y ACJ fueron co-IP en el proyecto, y TH, SV, NC y LDW fueron miembros del Grupo de Acción que gestionó el proyecto en general. Los líderes del grupo, los colíderes y los miembros del consorcio contribuyeron a la revisión de la evidencia y a la creación de consenso, como se describe en el manuscrito. Todos los miembros del consorcio participaron en el desarrollo del protocolo, en la revisión de los datos y en todas las etapas del proceso de revisión de la evidencia y creación de consenso, como se describe en la sección "[Métodos](#)". PJdV escribió el primer borrador del manuscrito, y todos los miembros del consorcio revisaron y contribuyeron a las revisiones del manuscrito, incluso en un retiro presencial del consorcio TAND en noviembre de 2022 en Stellenbosch, Sudáfrica. Todos los autores aprobaron el manuscrito final.

Autor para correspondencia

Correspondencia a [Petrus J. de Vries](#).

### **Declaraciones éticas**

Ética, aprobación y consentimiento para participar

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Humana (HREC) de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Ciudad del Cabo, sede del investigador principal, con el número de protocolo HREC 849/2020.

Consentimiento para la publicación

No aplicable.

Intereses contrapuestos

PJdV fue miembro del comité directivo de tres ensayos de fase III en TSC patrocinados por Novartis, formó parte del grupo asesor científico del registro internacional de enfermedades TOSCA patrocinado por Novartis y ha brindado consultoría a GW Pharma. SB está financiado por Cerebra para investigar el sueño y el comportamiento en síndromes genéticos raros, incluido el TSC. AVE forma parte del consejo asesor científico y recibió subvenciones de Jazz Pharmaceuticals. JC recibe subvenciones de los NIH y el Departamento de Defensa para proyectos relacionados con TSC. PD recibe apoyo salarial parcial de los NIH para participar en estudios relacionados con el TSC, así como de Aucta Pharmaceuticals para un estudio del sirolimus tópico para los angiofibromas faciales en el TSC y de Marinus Pharmaceuticals para un estudio de la ganaxolona para la epilepsia

relacionada con el TSC. CS recibe apoyo salarial de TSC Alliance, una organización sin fines de lucro que reporta ingresos de donantes individuales y corporaciones, incluidas Greenwich Biosciences, GW Pharma, Mallinckrodt, Nobelpharma, Novartis, Ovid, UCB y Upsher-Smith. DAK informa de las subvenciones de los Institutos Nacionales de Salud (NINDS) durante la realización del estudio, así como de los honorarios personales de Novartis Pharmaceuticals, los honorarios personales de Greenwich Bioscience, las subvenciones de Marinus Pharmaceuticals, los honorarios personales de Nobelpharma America, los honorarios personales de REGENXBIO, y las subvenciones y el apoyo no financiero de TSC Alliance fuera del trabajo presentado. MS informa sobre el apoyo de 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 del registro internacional de enfermedades TOSCA, patrocinado por Novartis, y ha asesorado a GW Pharma. El resto de los autores declararon no tener intereses contrapuestos.

### **Información adicional**

Nota del editor

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

### **Derechos y permisos**

**Acceso abierto** Este artículo está bajo una Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional, que permite el uso, intercambio, adaptación, distribución y reproducción en cualquier medio o formato, siempre y cuando se dé el crédito adecuado al autor o autores originales 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 del material. Si el material no está incluido en la licencia Creative Commons del artículo y su uso previsto 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 renuncia de Creative Commons a la Dedicación al Dominio Público (<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.

[Reimpresiones y permisos](#)