



**Recomendaciones de
consenso internacional
para la evaluación
y el tratamiento
de personas con
síndrome por
deficiencia de
CDKL5**



Asociación
Afectados
CDKL5



Guía traducida, impresa y distribuida con el impulso de la ASOCIACIÓN DE AFECTADOS CDKL5. Más información en www.aacdkl5.org

Con el apoyo de:

feder
FEDERACIÓN ESPAÑOLA DE ENFERMEDADES Raras

Amin S, Monaghan M, Aledo-Serrano A, Bahi-Buisson N, Chin RF, Clarke AJ, Cross JH, Demarest S, Devinsky O, Downs J, Pestana Knight EM, Olson H, Partridge C-A, Stuart G, Trivisano M, Zuberi S and Benke TA (2022) International Consensus Recommendations for the Assessment and Management of Individuals With CDKL5 Deficiency Disorder. *Front. Neurol.* 13:874695.
doi: 10.3389/fneur.2022.874695

Traducido por Cristina López García (Periodista y mamá de Claudia, afectada por el síndrome por deficiencia de CDKL5).
Revisado por Ángel Aledo-Serrano (Director del programa de Epilepsia y Neurogenética del Instituto de Neurociencias Vithas Madrid; aaledo@synaptia.org)

ÍNDICE

1. Introducción	05
2. Métodos	07
3. Resultados	09
3.1. Evaluación y manejo genético	09
3.2. Evaluación neurológica	09
3.2.1. Manejo clínico	09
3.2.2. Neuroimagen	10
3.2.3. Hallazgos electroclínicos y EEG	11
3.2.4. Tratamiento de las crisis epilépticas	12
3.2.5. Cirujía de la epilepsia	16
3.2.6. Estereotipias y trastorno del movimiento	17
3.3. Registro internacional	17
3.4. Evaluación neuropsicológica	18
3.4.1. Sueño	18
3.5. Evaluaciones e intervenciones terapéuticas	18
3.5.1. Evaluación de la neurorehabilitación	18
3.5.2. Evaluación del desarrollo	19
3.5.3. Evaluación oftalmológica	20
3.5.4. Evaluación del habla y del lenguaje	21
3.5.5. Evaluación de ortopedia, fisioterapia y T. Ocupacional	22
3.5.6. Educación	23
3.6. Manejo gastrointestinal y manejo de la alimentación	24
3.7. Evaluación respiratoria	25
3.8. Evaluación cardiovascular	25
3.9. Evaluación dermatológica	26
3.10. Evaluación del tracto urinario	26
3.11. Evaluación auditiva	27
3.12. Evaluación odontológica	27
4. Resumen	27
4.1. Áreas que NO cumplen el umbral del consenso	27
4.2. Áreas que cumplen el umbral del consenso	27
5. Discusión	28
6. Limitaciones de la encuesta	28

El trastorno por deficiencia de CDKL5 (*CDKL5 deficiency disorder, CDD*) es una enfermedad rara, dominante ligada al cromosoma X, que causa una encefalopatía epiléptica y del desarrollo (EED). La incidencia aproximada está entre 1:40.000 y 1:60.000 nacidos vivos. Las variantes patogénicas en CDKL5 provocan crisis epilépticas desde la infancia y un grave retraso del neurodesarrollo. Durante la edad pediátrica, las personas con CDD presentan problemas que afectan a las funciones cognitivas, motoras, visuales, del sueño y gastrointestinales, entre otras. Aquí presentamos unas recomendaciones de expertos internacionales, con experiencia en el tratamiento de CDD, para abordar las necesidades multisistémicas y holísticas de estas personas. Utilizando un método Delphi, se proporcionó electrónicamente una encuesta anónima a un panel internacional y multidisciplinar de expertos clínicos e investigadores. Para proporcionar recomendaciones resumidas, el consenso se estableció, a priori, como un acuerdo de más del 70% en las respuestas. A falta de grandes estudios poblacionales que aporten pruebas definitivas para el tratamiento, proponemos recomendaciones para el manejo clínico, influidas por este umbral de consenso propuesto. Creemos que estas recomendaciones ayudarán a estandarizar, guiar y mejorar la atención médica que reciben las personas con CDD.

Palabras clave: Trastorno por deficiencia de CDKL5, quinasa dependiente de ciclina 5, encefalopatía del desarrollo y epiléptica, directriz asistencial, métodos de consenso, métodos Delphi.

1. INTRODUCCIÓN

El trastorno por deficiencia de CDKL5 (*CDKL5 deficiency disorder, CDD*) es una enfermedad rara y dominante ligada al cromosoma X (1, 2), con muchos nombres, incluyendo la Encefalopatía Epiléptica del Desarrollo 2 (EED) (3, 4). Está causada por variantes de pérdida de función en el gen CDKL5 (5) localizado en Xp22.13, y es un gen con 20 exones codificantes (6, 7). El gen codifica la proteína dependiente de la ciclina quinasa 5 (CDKL5), anteriormente conocida como serinatreonina quinasa 9 (STK9) (8). CDKL5 fue mapeada por primera vez por Montini et al. (9) antes de ver posteriormente una actualización de su estructura genómica descrita en 2003 (6) por Kalscheuer y sus colegas. Fue entonces cuando se informó de que CDKL5 era la segunda causa de espasmos infantiles ligados al cromosoma X, destacando por primera vez la heterogeneidad genética de este síndrome clínico. Le siguieron otros informes genéticos que describían las variantes de CDKL5 como causantes de la enfermedad, aunque también eran genética y clínicamente distintas del síndrome de Rett (10-12).

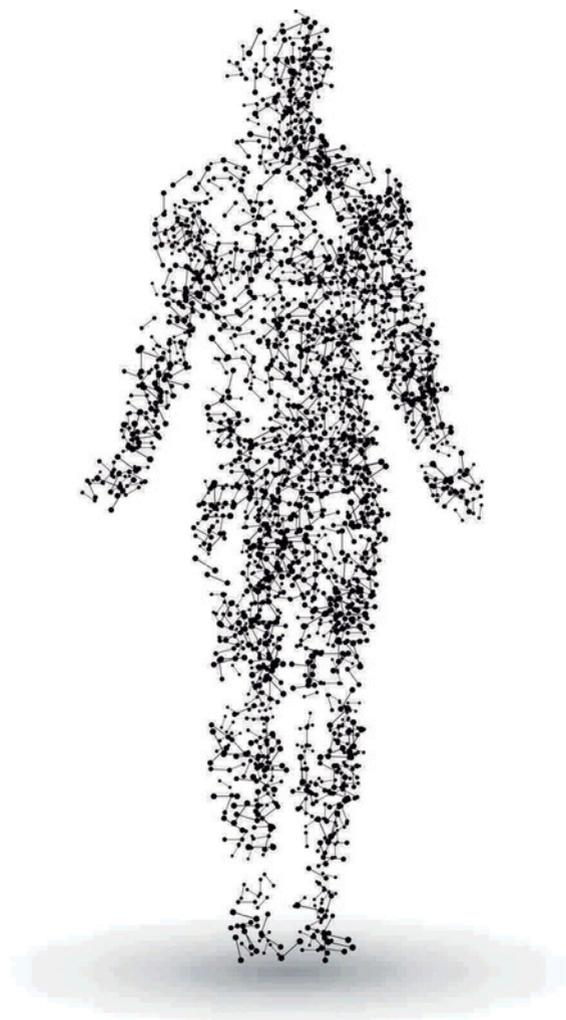
Como condición dominante ligada al cromosoma X, el CDD se encuentra con mayor frecuencia en las mujeres, con una variabilidad de la relación mujer-hombre de entre 4:1 (2) hasta 12:1 (13). Se describe que los varones presentan un fenotipo más grave. La incidencia se estima entre 1:40.000 y 1:60.000 nacidos vivos, lo que se aproxima a un tercio de la frecuencia del síndrome de

Dravet (1:20.000- 1:50.000) (14, 15) o una cuarta parte de la frecuencia del síndrome de Rett (1:10.000) (16). Se detecta en el 10-20% de las mujeres con EED de inicio precoz que se presentan en los primeros seis meses de vida, y debe considerarse como parte del diagnóstico diferencial de los niños, niñas, mujeres y hombres que presentan una epilepsia grave de inicio precoz (17).

El CDD se presenta con un fenotipo amplio que incluye discapacidad intelectual y problemas en el habla, la motricidad gruesa y fina (18), el sueño, la función gastrointestinal (19) y la visión. Aproximadamente el 75% de los individuos tienen una discapacidad visual cortical (20, 21). Las crisis epilépticas suelen presentarse en la primera infancia, con un amplio espectro de semiologías, y suelen ser refractarias al tratamiento (22, 23). Se han propuesto criterios de reconocimiento y diagnóstico para orientar a los clínicos (2). Están apareciendo pruebas de las correlaciones genotipo-fenotipo de las variantes del gen CDKL5 (24). Recientemente se han sugerido directrices basadas en la evidencia para otro EED, el síndrome de Rett (25), pero en la actualidad hay pocas pruebas y no se ha publicado ningún consenso para orientar el tratamiento clínico del CDD. Dado el amplio fenotipo, las características únicas y lo infrecuente que es CDD, se necesita un documento inicial que describa la atención integral para ayudar a los médicos especialistas y de atención primaria que atienden a las personas diagnosticadas con CDD. En consecuencia, se revisó la literatura y se

utilizaron métodos de consenso para establecer recomendaciones para el manejo clínico del CDD.

Abreviaturas: CBD, cannabidiol; CDD, síndrome por deficiencia de CDKL5; CDKL5, quinasa dependiente de ciclina 5; EED, encefalopatía epiléptica del desarrollo; DEXA, absorciometría de rayos X de doble energía; DTI, imagen de tensión de difusión; ECG, electrocardiograma; EEG, electroencefalograma; MRI, resonancia magnética; SUDEP, muerte súbita inesperada en la epilepsia.



2. MÉTODOS

Diseño del estudio: Método Delphi.

Revisión de la literatura y desarrollo inicial de las directrices:

Se realizó una búsqueda bibliográfica y se tuvo en cuenta la mortalidad, la morbilidad, el diagnóstico, el tratamiento y la vigilancia del CDD. Se utilizó Medline/Pubmed y la Biblioteca Cochrane para realizar la búsqueda.

Los principales términos de búsqueda fueron: "CDKL5" y "Cyclin-dependent Kinase-Like 5". Junto con los términos de búsqueda principales, también se buscaron otros relacionados que tuvieran relevancia para los temas de interés.

La búsqueda en la Biblioteca Cochrane (26) no arrojó ningún artículo con los dos términos de búsqueda principales. La búsqueda de cualquiera de estos dos términos en el título o en el resumen en Medline (Pubmed) (27) dio como resultado 452 artículos. No se utilizó el término de búsqueda "CDD" para evitar términos no relacionados o condiciones con la abreviatura compartida, por ejemplo, "enfermedad degenerativa cervical" (CDD, por sus siglas en inglés). Para fundamentar las preguntas de la encuesta, se revisó la evidencia sobre cada tema filtrando los resultados del término de búsqueda principal (n = 452) para identificar los temas de interés incluidos en el título o el resumen (Figura 1).

En base a estos resultados, identificamos 84 preguntas para su consideración en el proceso Delphi. Los ítems preguntaban por todos los aspectos del CCD, incluyendo las evaluaciones iniciales, el diagnóstico, las opciones de tratamiento, el seguimiento y la vigilancia.

Las preguntas fueron formuladas por un comité central y revisadas por un subcomité. Las familias y cuidadores también contribuyeron mediante la revisión del diseño. Los resultados del Delphi fueron analizados por comités formados por expertos en diferentes aspectos del CDD de EEUU, Europa y Reino Unido. Las asociaciones de pacientes también formaron parte de este proceso.

Método de consenso Delphi: El proceso Delphi proporciona una orientación consensuada para la prestación de la mejor atención clínica. Es importante que los participantes se seleccionen cuidadosamente. Un posible escollo en un proceso de consenso es que, cuando las preguntas abordan cuestiones sin una base empírica, algunos encuestados pueden dar respuestas a pesar de carecer de conocimientos específicos. Por ello, es fundamental que los encuestados sean expertos en la materia. En general, se considera que entre 15 y 20 sujetos pueden ser suficientes para participar en un proceso Delphi, pero cuanto mayor sea el número de sujetos y la homogeneidad de las res-

puestas, mejor será el resultado. Algunos trabajos han citado que los umbrales de consenso pueden aceptarse incluso por debajo del 51%, "en consonancia con la mayoría de los demás estudios Delphi" (28), mientras que otros recomiendan que los umbrales de consenso sean más altos o que se requiera un acuerdo unánime, en función de la gravedad de las decisiones que se tomen (29). Las revisiones de la metodología Delphi describen la naturaleza variable de los umbrales de consenso, pero todas señalan la importancia de tener un nivel de umbral de consenso predefinido, para evitar el sesgo de los autores al revisar las respuestas (30). Para este proyecto, el consenso a priori se definió como un acuerdo del 70% para todas las áreas.

Fueron invitados a participar pediatras de atención primaria, neuropediatras, oftalmólogos, pediatras especialistas en desarrollo, genetistas, cirujanos ortopédicos, neurólogos de adultos, rehabilitadores, gastroenterólogos, nutricionistas, así como otros profesionales de la salud. Todos los profesionales encuestados trabajaban en Estados Unidos, Europa y el Reino Unido. Los sanitarios fueron localizados a través de las clínicas y centros de excelencia en CDD y los investigadores fueron identificados a través de las publicaciones. Las encuestas se realizaron durante seis meses, desde agosto de 2020 hasta enero de 2021. Se envió un recordato-

rio electrónico semanal a los encuestados. Cuarenta y siete expertos respondieron a la encuesta. Los encuestados eran neurólogos pediátricos ($n = 30$), epileptólogos ($n = 10$), genetistas ($n = 2$), así como un pediatra de atención primaria, un pediatra especialista en desarrollo y otro profesional de la salud relacionado con CDD. Dos de los 47 encuestados no describieron su especialidad. El número de años de experiencia dentro de su especialidad actual favoreció a los profesionales con mayor experiencia, ya que el 58% ($n = 27$) tenía más de 15 años, seguido del 34% ($n = 16$) con más de 5 años de experiencia. Los profesionales tenían un rango mixto de experiencia en el manejo de CDD; menos de la mitad había tratado a más de 5 pacientes ($n = 22$, 47,8%) seguido por casi una quinta parte que había tratado 6-10 pacientes ($n = 9$, 19,6%) y casi un tercio (32%) que había tratado a 10 pacientes con DDC ($n = 15$). Mientras que el contacto con el CDD había sido mixta, la mayoría de los profesionales encuestados ($n = 46$, 97,9%) tenían una experiencia significativa (> 20 individuos) en la gestión de EED. Muchos miembros del núcleo y del subcomité tenían una gran experiencia en el manejo de pacientes con EED; liderando sus centros nacionales de excelencia en sus países de ejercicio.

3. RESULTADOS

La encuesta enviada a los participantes contenía preguntas relacionadas con la práctica actual en materia de CDD. Se excluyeron las respuestas en las que los encuestados consideraban que no tenían la experiencia pertinente para poder responder, indicadas mediante la selección de "no estoy cualificado para responder" o "no lo sé", con el fin de evaluar el grado de consenso de opinión entre los encuestados con experiencia para cada tema concreto. Las preguntas que hacían referencia a pruebas de forma rutinaria se referían a los casos en los que ya se había realizado el diagnóstico de CDD, con la excepción de las pruebas genéticas (CDD se considera un diagnóstico genético).

3.1 Evaluación y asesoramiento genético

Las directrices del ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) establecen que el asesoramiento genético debe "ofrecerse en todas las fases de las pruebas genéticas".

Encuesta

Hubo consenso a favor (45 respuestas, 97,8%) de ofrecer una prueba genética a todos los individuos con EED antes de establecer el diagnóstico. No hubo consenso cuando se les preguntó cuándo ofrecerían asesoramiento genético; las respuestas se dividieron casi por

igual en "Antes de la prueba genética" (17 respuestas, 44,8%) y "Después de la prueba genética" (21 respuestas, 55,2%). No hubo acuerdo entre los genetistas que respondieron a esta pregunta.

3.2 Evaluación neurológica

3.2.1. Manejo clínico

CDD es un trastorno asociado a la EED. Las crisis suelen adoptar la forma de espasmos, con o sin hipsarritmia demostrada en el electroencefalograma (2, 11, 20, 31, 32), convulsiones tónicas y convulsiones hipermotoras (mixtas) (20). Además, los individuos pueden presentar hipotonía (33). Se cree que los niños varones con mutaciones en CDKL5 están más gravemente afectados y tienen una mayor frecuencia de espasmos epilépticos (infantiles) y atrofia cerebral (34).

Encuesta

En lo que respecta a las evaluaciones formales por parte de un neurólogo pediátrico, el 97,6% (40 respuestas) de los encuestados consideraron que los individuos deberían ser vistos al inicio y, posteriormente, de forma regular. A la pregunta de si los individuos deberían ser vistos por un especialista en epilepsia pediátrica al inicio y regularmente, la respuesta fue la misma con un 95,2% (40 respuestas) de acuerdo.

Aunque se ha informado de que la muerte súbita inesperada en la epilepsia (SUDEP) ocurre en individuos con EED, los datos de grandes estudios de cohortes sugieren que la frecuencia de SUDEP (muerte súbita en relación con crisis epilépticas) dentro de la población con CDD es menor que para el Síndrome de Dravet o el SCN8A-DEE, dada la frecuencia de estos trastornos (35-37). El riesgo anual de SUDEP entre los individuos con CDD sigue siendo incierto debido a la escasez de datos.

Encuesta

Se preguntó a los encuestados si las familias debían ser informadas sobre la SUDEP en la fase inicial. Las respuestas fueron mayoritariamente a favor (86,5%, 32 respuestas), cumpliendo el umbral de consenso.

Encuesta

Se preguntó a los encuestados qué pruebas de laboratorio deberían realizarse como base. Las respuestas mixtas incluyeron: "hemograma" (18 respuestas, 64,3%), "vitamina D" (18 respuestas, 64,3%) y "urea y creatinina" (16 respuestas, 57,1%). El 25% (7 respuestas) consideró que no debería realizarse ningún análisis de sangre de forma rutinaria.

Del mismo modo, cuando se preguntó qué debería realizarse anualmente, las respuestas más destacadas fueron "hemograma", "vitamina D" (con 16 respuestas cada una, el 59,3%) y "perfil

metabólico con urea y creatinina" (14 respuestas, el 51,9%). El predominio de estos perfiles básicos y de un nivel de vitamina D sugiere que la finalidad de estas pruebas no es el beneficio diagnóstico, sino reducir el riesgo de comorbilidades asociadas, por ejemplo, de disfunción gastrointestinal o de movilidad reducida con riesgo de fractura asociado, como en otras EED. Hubo 7 encuestados que creían que no debían realizarse peticiones de laboratorio anuales (25,9%).

3.2.2. Neuroimagen

En cuanto a la neuroimagen, existen informes limitados y no cuantitativos sobre los hallazgos asociados a CDD. Un estudio (38) informó de deficiencia visual cortical en 13 de 20 niñas, asociada a áreas de aumento de la señal T2 en la materia blanca, especialmente en los lóbulos temporales en algunas.

Encuesta

Se preguntó a los encuestados si todos los individuos deberían someterse a una resonancia magnética cerebral al inicio del estudio para aquellos pacientes que se habían hecho una previamente. Las respuestas llegaron a un consenso con un 70,3% (25 respuestas) que respondieron "Sí". A continuación, se preguntó a los que habían respondido "Sí", si todos los individuos deberían someterse a una resonancia magnética cerebral de imágenes con tensor de difusión (ITD). En la actualidad, la IDT es

un área de interés para la investigación y no hay informes publicados en relación con CDD. La mayoría considera que no es necesario: "No" (76,7%, 23 respuestas).

3.2.3. Hallazgos electroclínicos y uso del electroencefalograma

Los individuos con CDD suelen presentar espasmos epilépticos en los primeros cuatro meses de vida y posteriormente manifiestan encefalopatía epiléptica (32, 38, 39). Los hallazgos electroclínicos en el primer año de vida incluyen un patrón peculiar de convulsiones con eventos tónico-clónicos generalizados "prolongados", que duran de 2 a 4 minutos, y que consisten en una contracción tónico-vibratoria, seguida de una fase clónica con una serie de espasmos, que gradualmente transita hacia sacudidas mioclónicas distales repetitivas (40). El EEG durante estas crisis muestra un aplanamiento inicial bilateral y sincrónico, seguido de ondas y picos agudos repetitivos. La hipsarritmia atípica se observa a menudo en la infancia, y evoluciona hasta convertirse en anomalías multifocales

en individuos mayores (38). Los hallazgos típicos del EEG se desarrollan con el tiempo y no se manifiestan en los bebés pequeños. Esto probablemente refleja la limitada organización funcional cortical en los bebés pequeños, necesaria para propagar y mantener una descarga eléctrica, y la limitada transmisión interhemisférica por la inmadurez comisural (41, 42). Los hallazgos tempranos del EEG pueden variar desde un fondo normal hasta una ralentización moderada, con descargas interictales focales o multifocales superpuestas y, raramente, un patrón de supresión de ráfagas (40). En un seguimiento de niños mayores de 3 años, aproximadamente la mitad experimentó una remisión de las convulsiones mientras continuaba con los fármacos antiepilépticos, mientras que la otra mitad seguía teniendo espasmos que no cedían con los fármacos, a menudo asociados con convulsiones multifocales y mioclónicas (38, 39).

Encuesta

La mayoría (86,0%, 37) de los encuestados apoyaron la realización de un



EEG al inicio del tratamiento, independientemente de las crisis clínicas. La mayoría (76,9%, 30) de los encuestados estaba a favor de un EEG realizado para captar los espasmos epilépticos antes del tratamiento. En el caso de eventos menos típicos de tipo convulsivo, se preguntó a los encuestados si debía repetirse un EEG para captar y clasificar los espasmos de significado clínico poco claro. Las respuestas fueron favorables, con un 97,6% que lo recomendaba (40 respuestas). No hubo consenso cuando se preguntó sobre la duración de un EEG a solicitar. La respuesta principal fue "de rutina (menos de 2 horas)" (18 respuestas, 51,4%). La variación de las respuestas puede reflejar la disponibilidad de EEG prolongados.

3.2.4. Tratamiento de las crisis epilépticas: uso de fármacos antiépépticos y dieta cetogénica

Las crisis asociadas al CDD suelen presentarse en la primera infancia, con un amplio espectro de semiologías, y a menudo son refractarias al tratamiento (22, 23). Los tipos de crisis más comunes en el CDD son los espasmos epilépticos (a menudo sin hipsarritmia) y las crisis tónicas que pueden agruparse (20). No se sabe con certeza qué proporción de espasmos epilépticos son atribuibles al CDD, sin embargo, un estudio identificó tres pacientes con variantes patológicas en CDKL5 entre 73 pacientes con espasmos epilépticos

(43). Se han descrito otros tipos de crisis, como las atónicas, las de ausencia atípica, las focales con componentes motores, las mioclónicas, las de ausencia típica y las tónico-clónicas (44). Tener variantes patológicas en CDKL5 sin crisis asociadas es extremadamente raro, pero se ha informado de ello (22), aunque es poco probable que esto afecte a la CDD al ser considerado una EED.

El tratamiento de los espasmos epilépticos abarca aspectos del control de las crisis, los efectos secundarios y los resultados del neurodesarrollo a largo plazo. O'Callaghan et al. realizaron un ensayo controlado aleatorio multicéntrico y abierto para investigar el efecto de las opciones de tratamiento, ya sea prednisolona oral (10 mg cuatro veces al día) o tetracosactida intramuscular (0,5 mg (40 UI) en días alternos), con o sin vigabatrina oral (100 mg/kg al día) (45). Los resultados primarios a los 18 meses, evaluados de forma independiente, fueron los resultados del neurodesarrollo y la frecuencia de las crisis. Aunque este estudio no se centró en los espasmos epilépticos asociados al CDD, identificó que un control más temprano de las convulsiones era un predictor de mejores resultados en el desarrollo y la epilepsia a los 18 meses. Aunque el control más temprano de las convulsiones se obtuvo en el grupo de terapia combinada, fue sorprendente que no hubiera diferencias estadísticamente significativas en los resultados de

desarrollo o epilepsia a los 18 meses entre los dos grupos (terapia combinada o terapias hormonales solas). Los autores explicaron esta incongruencia con la sugerencia de que aquellos que no habían respondido a la terapia hormonal sola habrían recibido rápidamente vigabatrina adicional y, por tanto, recibieron la terapia combinada. Además, cualquier mejora en el desarrollo asociada a un cese más temprano de las convulsiones con el tratamiento combinado, puede verse socavada por los potenciales efectos secundarios negativos de la vigabatrina, como la somnolencia y los defectos del campo visual, enumerados entre otros en el British National Formulary for Children. Los estudios que evalúan los resultados del neurodesarrollo y de las convulsiones serían bienvenidos para los individuos con espasmos epilépticos asociados al CDD, a la luz de los informes de peores resultados de las convulsiones con la terapia hormonal para los individuos con CDD. Un estudio (22) evaluó las variables de las convulsiones en relación con el genotipo de CDD y descubrió que, con una edad media de realización del cuestionario de 5 años, los que habían sido tratados previamente con corticosteroides tenían convulsiones más frecuentes que los que nunca habían sido tratados, independientemente de los antecedentes de espasmos epilépticos.

Los estudios que analizan la eficacia de los fármacos antiepilépticos en el tratamiento de la epilepsia relacionada con el CDD han mostrado con frecuencia sólo respuestas temporales y a menudo paradójicas (exacerbación) a diversos fármacos antiepilépticos, a pesar del uso de medicamentos con diferentes mecanismos de acción (23). En un estudio en el que se analizó el efecto de los fármacos antiepilépticos en 39 individuos con CDD (23), la tasa de respuesta más alta, pero aún muy baja, después de 12 meses se registró con el valproato sódico (9%, 3 individuos), mientras que hubo un número muy bajo de individuos que respondieron a la fenitoína, el felbamato, la carbamazepina y el clonazepam. La respuesta al fármaco se definió como una reducción de más del 50% en las 4 semanas anteriores, en comparación con las 4 semanas del periodo de referencia antes de comenzar el nuevo fármaco anticonvulsivo. En este estudio, los esteroides/ACTH tuvieron una tasa de respuesta del 19% (5) a los 3 meses, pero una tasa de respuesta del 0% a los 12 meses. Del mismo modo, la vigabatrina tuvo una tasa de respuesta del 32% (8) a los 3 meses, pero sólo un 4% (1) a los 12 meses (23). Para los pacientes con epilepsia de inicio temprano con actividad epileptiforme focal, hay pruebas que apoyan el uso de bloqueadores de los canales de sodio, como la oxcarbazepina, la carbamazepina y lacosamida (46).

El beneficio aparente inicial con pérdida posterior de la eficacia de los fármacos antiepilépticos a lo largo del tiempo en el tratamiento de la epilepsia asociada al CDD se ha descrito como el "efecto luna de miel" (2, 22). Este efecto se describió por primera vez tras el análisis de los informes de los cuidadores sobre los efectos de la medicación anticonvulsiva en las crisis de los cuidadores de 163 personas con CDD con epilepsia registradas en la Base de Datos de CDKL5 (22). Se encontró que menos de la mitad (43%, 71/163) de los cuidadores informaron haber tenido alguna vez más de dos meses libres de convulsiones. Por lo general, el período de luna de miel tuvo una mediana de inicio de 2 años (para el 74%, 52/70) y una mediana de duración de 6 meses (para el 84%, 59/70).

Encuesta

Se pidió a los encuestados que clasificaran sus terapias de primera, segunda, tercera y cuarta línea para los espasmos epilépticos asociados al CDD. No hubo consenso para ninguna de las terapias de primera, segunda, tercera o cuarta línea sugeridas, aunque los tratamientos estándar de vigabatrina, esteroides y la combinación de éstos fueron los más destacados. Para el tratamiento de primera línea, el 37,5% (15 respuestas) se decantó por la terapia combinada (esteroides y vigabatrina), el 35% (14 respuestas) por los esteroides solos y el 27,5% (11 respuestas) por la vigabatri-

na sola. Ningún encuestado sugirió el uso de la dieta cetogénica como opción terapéutica de primera línea. Del mismo modo, no hubo consenso entre las opciones terapéuticas de segunda línea; sin embargo, entre la elección de esteroides, vigabatrina, la combinación de éstos o la dieta cetogénica, la dieta cetogénica fue seleccionada por casi una cuarta parte (23,1%, 9 respuestas) como opción terapéutica de segunda línea. La dieta cetogénica constituyó igualmente una preferencia creciente (17 (54,8%) y 10 (41,7%) respuestas) para las preferencias terapéuticas de tercera y cuarta línea. La dieta cetogénica fue considerada por los encuestados como una opción terapéutica de segunda o tercera línea en el tratamiento de las crisis, siendo pocas las otras epilepsias, por ejemplo, la mutación SLC2A1 (47), que motivan una consideración tan temprana. Lim et al. (48) estudiaron el uso de la dieta cetogénica para manejar la epilepsia refractaria asociada al CDD. Descubrieron que, de la mitad aproximadamente de individuos con CDD que han probado la dieta cetogénica, alrededor del 59% experimentaron una mejora en la frecuencia, duración o intensidad de las convulsiones. Sin embargo, ninguno de los individuos que siguieron la dieta cetogénica dejó de tener convulsiones. Esta falta de resolución completa de las convulsiones, junto con los efectos secundarios de la dieta, condujo a una escasa adherencia a largo plazo (duración media de

17 meses). En un estudio sobre los dominios de la calidad de vida de los individuos con CDD, el 20% (5 de los 25 encuestados) seguían actualmente una dieta cetogénica (49).

Encuesta

Se preguntó a los encuestados si los individuos deberían ser tratados con una dieta cetogénica en cuanto fallara el tratamiento de primera línea para los espasmos epilépticos. Las respuestas fueron mixtas, con la mayoría a favor (23 respuestas, 53,5%). Esta respuesta puede interpretarse como un estímulo para iniciar una dieta cetogénica en el momento en que una terapia de primera línea haya resultado inadecuada para controlar los espasmos epilépticos y que la dieta puede ser complementaria a una opción de medicación de segunda línea (diferenciando este matiz de las respuestas de la encuesta anterior).

Aunque varios estudios que analizan el uso del CBD para el tratamiento de la epilepsia resistente a los medicamentos han mostrado resultados prometedores, pocos han proporcionado resultados específicos para el rendimiento del CBD en la subpoblación de CDD (50). Devinsky y sus colegas (51) realizaron un estudio abierto que exploraba el uso del CBD en individuos con epilepsia severa, resistente al tratamiento, de inicio en la infancia, incluyendo CDD, entre otros. En individuos con CDD, la

mediana de la frecuencia mensual de crisis convulsivas disminuyó desde el inicio (66,4 [n = 17], IQR: 25,9-212,0 a la semana 12 (35,8 [n = 11], IQR: 8,9-141,6), lo que resultó ser estadísticamente significativo ($p = 0,032$). Se necesitan más ensayos aleatorios controlados con placebo en una muestra de población más amplia para evaluar formalmente la seguridad y la eficacia de los productos a base de cannabis en pacientes con CDD.

Encuesta

Hubo consenso sobre si el CBD (Epidiolex) debería ofrecerse para la epilepsia en pacientes con CDD. Las respuestas proporcionaron un fuerte apoyo a esta opción con un 92,6% (25 respuestas) a favor y un 7,4% en contra (2 respuestas). Esto refleja una visión cada vez más positiva del CBD para usos medicinales, incluso en la búsqueda de la reducción de la carga de convulsiones entre las poblaciones de niños con etiologías mixtas de epilepsia resistente a los medicamentos (52, 53).

La Ganaxolona es un derivado metílico sintético de la alopregnanolona, un neuroesteroide que actúa como modulador alostérico de alta afinidad de los receptores GABAA. La Ganaxolona se ha ensayado para las epilepsias, incluidos los espasmos epilépticos, el estado epiléptico y la epilepsia relacionada con la protocadherina 19 (2). El estudio Marigold (NCT03572933) es el primer

ensayo de fase 3, aleatorizado y controlado con placebo, que evaluó la Ganaxolona adyuvante en pacientes con epilepsia refractaria asociada a CDD. Los pacientes que recibieron Ganaxolona experimentaron una reducción media del 30,7% en la frecuencia de las crisis motoras mayores, en comparación con una reducción del 6,9% en el grupo de placebo durante el período de tratamiento en relación con el inicio ($p = 0,0036$, prueba de suma de rangos de Wilcoxon). La Ganaxolona demostró tendencias de mejora, pero no alcanzó significación estadística en los criterios de valoración secundarios clave. Se produjeron acontecimientos adversos en el 86% de los pacientes con Ganaxolona y en el 88% de los pacientes con placebo. En general, la Ganaxolona fue bien tolerada, con una tasa de interrupción $< 5\%$ en el brazo de tratamiento, siendo la somnolencia el acontecimiento adverso más frecuente (36% de los pacientes) (54).

Encuesta

Se preguntó a los encuestados si debería ofrecerse Ganaxolona, en caso de estar disponible (dependiendo de la aprobación regulatoria). La respuesta unánime fue "Sí" (27 respuestas, 100%), cumpliendo el umbral de consenso. La FDA acaba de aprobar la Ganaxolona (Ztalmy; Marinus Pharmaceuticals) para el tratamiento de las convulsiones asociadas a CDD, en pacientes de 2 años o más.

3.2.5. Cirugía de la epilepsia

Se han estudiado los efectos de la estimulación del nervio vago (ENV) para el tratamiento de la epilepsia refractaria para CDD (55). De los 222 pacientes con variantes de CDKL5 de los que se disponía de información adecuada, 38, el equivalente a 1/6 o el 17%, habían utilizado previamente o actualmente la ENV. Se informó de una mejora en el control de las convulsiones en el 69% (25/36) y, de ellos, esto se relacionó con mejoras en la frecuencia en el 68% (17/25), la duración en el 72% (18/25) o la intensidad en el 60% (15/25). Ningún paciente con ENV quedó libre de convulsiones y la terminación del ENV ocurrió en 1 de cada 10 casos.

Encuesta

Se preguntó a los encuestados si se debería considerar la inserción de la ENV si las convulsiones son refractarias a los medicamentos. Las respuestas fueron mayoritariamente a favor (89,7%, 35 respuestas).

Los pacientes con crisis no operables, resistentes a los fármacos y con propagación entre hemisferios, es decir, generalización, pueden ser considerados para la callosotomía del cuerpo. En un metaanálisis de los efectos de la callosotomía en la cirugía de la epilepsia, en el que se analizó el impacto de la callosotomía en 1.742 niños y adultos de 58 estudios, se demostró que estaba asociada a la ausencia de crisis en el 55,3%

ya la ausencia total de crisis en el 18,8% (56). En el caso de los que lograron la ausencia completa de convulsiones, esto favoreció a los pacientes cuya etiología incluía espasmos infantiles (OR 3,86, 95%. CI 1,13-13,23), RMN normal (OR 4,63, 95%. CI 1,75-12,25) y una duración de la epilepsia más corta, de < 15 años (OR 2,57, 95%. CI 1,23-5,38). Curiosamente, ni la presencia de EEG lateralizante ni la selección de la callosotomía completa frente a la parcial tuvo un impacto significativo en el resultado, a diferencia del análisis de los pacientes con crisis con caídas (drop attack), en el que éstos se asociaron a una mejora de los resultados.

Encuesta

Se preguntó a los encuestados si se debía considerar la posibilidad de realizar una callosotomía en caso de que las convulsiones fueran refractarias a la medicación. La respuesta principal fue el 71,0% a favor (22 respuestas), cumpliendo el umbral de consenso

3.2.6. Estereotipias y trastornos del movimiento

Las estereotipias de la mano se registran en el 80% de los individuos y pueden afectar negativamente a los movimientos funcionales de la mano en el 59% de las mujeres y el 12,5% de los hombres con CDD (1). Olson y sus colegas (sin publicar) describen el síndrome de movimiento autoestimulante de la mano y el cruce repetitivo de piernas en

pacientes con CDD. Se han descrito episodios no cuantificados de coreoatetosis persistente, ocasionalmente grave, acatisia, distonía y rasgos parkinsonianos, potencialmente desenmascarados durante periodos temporales de mejora del control de las convulsiones o potencialmente secundarios a la politerapia con fármacos antiepilépticos (2).

Encuesta

Se preguntó a los encuestados si los individuos debían ser examinados de rutina para detectar trastornos del movimiento. Las respuestas fueron: "Sí" (39 respuestas, 100%), logrando el consenso. También se preguntó a los encuestados si los individuos deberían ser examinados para detectar trastornos del movimiento en las citas clínicas regulares, anualmente, con un 100% a favor (38 respuestas). Los encuestados se mostraron 100% a favor con respecto a que los trastornos del movimiento sean tratados si causan problemas. A la pregunta de cuál sería la opción más adecuada, las respuestas principales fueron: "Gabapentina" (15 respuestas, 62,5%), "Clonidina" (13 respuestas, 54,2%) y "Benzodiazepinas" (10 respuestas, 41,7%).

3.3. Registro internacional

Con el aumento de la atención sobre las terapias para CDD, se considera esencial realizar ensayos clínicos prospectivos, aleatorios y a doble ciego para

establecer la significación estadística, por lo que será necesaria la colaboración internacional (57).

Encuesta

A la pregunta de si se debería ofrecer a las personas la posibilidad de inscribirse en un registro internacional o en otros estudios de investigación, el 100% se mostró a favor (46 respuestas).

3.4. Evaluación neuropsicológica

Encuesta

Cuando se preguntó si los individuos deberían tener una evaluación neuropsicológica (cuando el diagnóstico ya se ha hecho), hubo respuestas mixtas con un 59,4% a favor (19 respuestas). Del mismo modo, cuando se preguntó si las personas deberían someterse a una evaluación neuropsicológica con regularidad, las respuestas fueron: "Sí" (26 respuestas, 68,4%). Esto no alcanzó el umbral de consenso de opinión.

3.4.1. Sueño

Las dificultades relacionadas con el sueño se registran en más del 85% de los individuos con CDD, a veces denominadas "fiestas nocturnas", con despertares nocturnos problemáticos registrados hasta en el 58,5% (1, 2, 19) y los varones están más gravemente afectados (19). Se han documentado apneas del sueño tanto en individuos como en modelos de ratón de CDD (58, 59). Las probabilidades de dificultades

de sueño notificadas fueron mayores en el grupo de edad de 5 a 10 años que en el de menos de 5 años (19).

Encuesta

En nuestra encuesta se preguntó a los encuestados si los individuos debían someterse a una evaluación del sueño en el momento inicial. La respuesta principal alcanzó el umbral de consenso con un 92,3% (36 respuestas) a favor. Del mismo modo, hubo consenso cuando se preguntó a los encuestados si las personas deberían someterse a una evaluación anual del sueño, con un 85,7% (30 respuestas) a favor. Cuando se preguntó a los encuestados qué fármaco o fármacos podían utilizarse para ayudar a conciliar el sueño, la respuesta principal, "Melatonina" (35 respuestas, 53,8%), no alcanzó el umbral de consenso de la primera opción recomendada, sin embargo, fue más popular que la segunda respuesta más seleccionada, "Clonidina" (16 respuestas, 24,6).

3.5 Evaluaciones e intervenciones terapéuticas

3.5.1. Evaluación de la neurorehabilitación

Los servicios de neurorrehabilitación, a veces denominados servicios de neurodesarrollo o de neurodiscapacidad, forman parte de la atención a las personas con CDD. La evaluación de la función y la respuesta a las terapias es

importante para orientar e interpretar los resultados de futuras investigaciones sobre terapias para CDD (60). Se diseñó un método de evaluación estandarizado basado en la colaboración de profesionales y cuidadores, utilizando cuatro ciclos de un proceso Delphi, la Evaluación de la Gravedad Clínica de CDD (CCSA). En él participaron médicos del consorcio de Centros de Excelencia de la Fundación Internacional para la Investigación de CDKL5 (COE) y del consorcio del estudio de la Historia Natural del Síndrome de Rett, Trastorno por Duplicación de MECP2 y Trastornos Relacionados con el Rett (U54 HD061222; ClinicalTrials.gov: NCT00299312/NCT02738281). El consenso inicial fue proporcionado por sanitarios, investigadores, la industria, grupos asesores de pacientes y los padres de un niño. La CCSA revisó 53 artículos, 27 informaron por parte de los padres y 26 informados por los sanitarios. Recientemente se ha desarrollado (61) y validado para permitir su aplicación para la evaluación de los resultados de estas medidas, según los requisitos de la FDA (62, 63).

La CCSA final consistirá en un 50% de evaluación por parte del sanitario en los ámbitos de la motricidad, la cognición, el comportamiento, la visión, el habla y la función autonómica. El otro 50% será una evaluación dirigida por los padres, que complementará el diseño y la estructura de la evaluación clínica.

Los objetivos de la CCSA son apoyar el diseño y la interpretación de la investigación, las opciones de gestión basadas en la evidencia en CDD y la identificación de las necesidades actuales de los pacientes. Los ítems específicos capturan los niveles de funcionamiento en los dominios de motricidad gruesa, función de la mano, comunicación y comportamiento.

Encuesta

Preguntamos si se debería ofrecer a las personas una derivación a un servicio de neurorrehabilitación en el momento inicial, para evaluar las necesidades de equipamiento y diagnosticar o mejorar los problemas de movilidad y función de las manos y prevenir las contracturas. El 91,9% de los encuestados (34 respuestas) se mostraron a favor. Del mismo modo, cuando se preguntó si se debería ofrecer a los individuos una derivación a un servicio de neurorrehabilitación anualmente con el mismo propósito, el 92,1% (35 respuestas) se mostró a favor.

3.5.2. Evaluaciones del desarrollo

CDD está asociada a un retraso global del desarrollo que incluye la discapacidad intelectual. La mayoría de los individuos presentan una discapacidad severa. En un estudio (18), se recogieron datos de 108 mujeres y 16 hombres, registrados en la Base de Datos Internacional de Deficiencia de CDKL5. Más de la mitad de las mujeres podían

sentarse en el suelo y casi una cuarta parte podía caminar 10 pasos. La mayoría de las mujeres y pocos varones eran capaces de coger un objeto grande. Los que tenían una variante de truncamiento tardío mostraban mejores niveles de capacidad que los que no tenían la proteína funcional. Investigaciones posteriores han ampliado las correlaciones del genotipo-fenotipo (20).

Este trabajo también se realizó utilizando una cohorte ampliada de la misma base de datos internacional de trastornos CDKL5 (24). El estudio examinó los resultados de genotipo-fenotipo para 385 individuos con CDD. Luego evaluaron las relaciones genotipo-fenotipo para 13 variantes recurrentes de CDKL5 y las compararon con grupos de variantes históricas previamente analizadas. Las puntuaciones de desarrollo y las evaluaciones de gravedad se llevaron a cabo utilizando la Puntuación de Desarrollo CDKL5 (CDS) y una Evaluación de Gravedad Clínica CDKL5 adaptada (CCSA). Los individuos con la variante sin sentido, p.Arg178Trp, tenían la media más alta de CCSA adaptada y las puntuaciones de desarrollo más bajas. También descubrieron que la p.Arg559* y la p.Arg178Gln produjeron cortes mientras que p.Arg134*, p.Arg550* y p.Glu55Argfs* 20 produjeron fenotipos más leves. Este estudio identificó las tendencias entre las variantes y los fenotipos y actualizó los

informes históricos de genotipo-fenotipo.

La regresión, si se produce, suele estar relacionada con el empeoramiento del control de las crisis y el presunto efecto de la encefalopatía epiléptica (1, 18, 32, 33, 64). En las niñas, la marcha se alcanza en un 22%, el agarre de rastrillo en un 49% a los 5 años y el agarre de pinza sólo en un 13% en cualquier momento (18, 65).

Encuesta

Preguntamos si las personas con CDD deberían someterse a evaluaciones del desarrollo y el 100% se mostró a favor (44 respuestas), con un 75% (24 respuestas) que proponía "poco después del diagnóstico", lo que cumplía el umbral de consenso. Casi todos los encuestados (95,3%, 41 respuestas) consideraron que la evaluación del estado de desarrollo debería repetirse. Casi todos (92,3%, 36 respuestas) consideraron que las evaluaciones deberían realizarse en puntos clave del desarrollo y en períodos de transición, propuestos como durante la infancia (0-3 años), la edad preescolar (3-6 años), la edad escolar (6-9 años), la edad adolescente (12-16 años), la edad adulta temprana (18-25 años) y según sea necesario a partir de entonces.

3.5.3. Evaluación oftalmológica

CDD está asociada a una deficiencia

visual cortical (DVC), y aproximadamente el 75% tiene una deficiencia visual cortical (20).

Encuesta

Se preguntó a los encuestados si los individuos debían someterse a una evaluación detallada de la visión en el momento inicial. Las respuestas fueron: "Sí" (38 respuestas, 100%). Asimismo, los encuestados consideraron que las personas deberían someterse a una evaluación visual anual, y todos estuvieron a favor (29 respuestas, 100%). Cuando se les preguntó si los individuos con CDD deberían ser remitidos a un especialista en oftalmología familiarizado con las deficiencias visuales corticales para su evaluación, las respuestas fueron totalmente (100%, 37 respuestas) a favor. En cuanto al manejo por parte de un especialista en oftalmología familiarizado con la DVC, las respuestas también fueron 97,1% (34 respuestas) a favor.

3.5.4. Evaluación del habla y el lenguaje y ayudas a la comunicación

Como parte del retraso global del desa-

rollo y de la discapacidad visual cortical asociada, los individuos con CDD experimentan dificultades de comunicación (18). En un estudio (65), se descubrió que menos de la mitad de los individuos podían balbucear a los seis años (43/97, 44%) y menos de una cuarta parte podían decir palabras sueltas a los siete años (17/105, 16%). Sólo el 7,5% de las mujeres consiguen hablar con frases completas (18) y los varones tienen un 80% menos de probabilidades de utilizar métodos de comunicación avanzados que las mujeres (OR 0,17; IC del 95%: 0,04-0,71). Tras la evaluación y categorización de la capacidad de comunicación más elevada, se observó que el 26% era capaz de utilizar el lenguaje hablado, el lenguaje de signos y los símbolos abstractos, seguido del 39% que era capaz de utilizar gestos complejos, vocalizaciones y símbolos concretos, con un 33% que sólo podía utilizar la comunicación simple (como el lenguaje corporal, los primeros sonidos, las expresiones faciales y los gestos simples). Aunque las dificultades del habla pueden presentarse con otros rasgos que sugieren el autismo, este diagnóstico se realiza con poca fre-



cuencia mientras se encuentra en el contexto de un grave retraso global del desarrollo (2).

Se han publicado pocos estudios que revisen el uso de ayudas a la comunicación no verbal para individuos con CDD. Los datos no publicados de Olson et al., revisaron el uso de dispositivos como interruptores y ayudas de comunicación basadas en la tecnología de la mirada. Descubrieron que en las personas no afectadas o levemente afectadas por la discapacidad visual cortical, tales dispositivos proporcionaban ayuda a algunos con CDD. Una reciente revisión sistemática ha investigado los resultados y las barreras de adopción de la población pediátrica con discapacidades complejas mediante la tecnología de ayuda a la mirada (66). Este análisis revisó el uso de la tecnología de mirada ocular en el marco de la Clasificación Internacional del Funcionamiento, de la Discapacidad y de la Salud de la Organización Mundial de la Salud. Hubo 11 artículos adecuados para la revisión, de los cuales ocho evaluaron la comunicación y seis informaron de resultados de comunicación mejorados. La revisión destacó la mala calidad metodológica y/o las pruebas de bajo nivel, lo que limitó los hallazgos de la revisión y reflejó la necesidad de publicar más pruebas de alta calidad.

Encuesta

Cuando se les preguntó si las personas

con CDD deberían ser revisadas y evaluadas para obtener ayudas de comunicación aumentativa y asistencial, como interruptores, almohadillas táctiles o ayudas para la mirada, los encuestados se mostraron unánimemente a favor (41 respuestas, 100%).

3.5.5. Evaluaciones de ortopedia, fisioterapia y terapia ocupacional

Los problemas ortopédicos son una consecuencia potencial de la hipotonía y pueden conducir a la escoliosis, con un 68,5% de individuos afectados a los 10 años (1, 19).

Encuesta

A la pregunta de si los individuos deberían hacerse una radiografía de cadera y columna vertebral, la mayoría de las respuestas fueron: "Si hay una preocupación clínica" (31 respuestas, 77,5%), alcanzando el umbral requerido para el consenso. Los encuestados no estaban a favor de que los individuos con CDD tuvieran una revisión ortopédica rutinaria (cirujano especialista) al inicio del estudio, siendo la principal respuesta no estar a favor (22 respuestas, 73,3%). Igualmente, cuando se preguntó si los individuos deberían tener una revisión ortopédica anual de rutina, las respuestas se inclinaron hacia el no estar a favor (15 respuestas, 53,6%). Si se reflejan las preocupaciones (por ejemplo, en relación con la reducción de la movilidad o una dieta cetogénica), cuando se preguntó si a los individuos con CDD se les

debería ofrecer una prueba de detección de osteopenia (como una radiografía de muñeca o un escáner DEXA), las respuestas principales fueron: "Si está clínicamente indicado" (28 respuestas, 82,4%). No se dispone de directrices de consenso para el enfoque del cribado y el tratamiento de la escoliosis y la osteopenia en el caso de las personas con CDD; sin embargo, se ha desarrollado un consenso sobre el tratamiento rutinario para una salud ósea óptima en el síndrome de Rett, que probablemente sea relevante para los individuos con CDD hasta que se disponga de pruebas de mayor nivel (25, 67-69).

Fu et al. proporcionaron datos de observación de 913 mujeres con el síndrome de Rett clásico. Identificaron que se encontró escoliosis severa en 251 participantes (27%), 113 de las cuales desarrollaron escoliosis severa durante las evaluaciones de seguimiento y 168 (18%) tuvieron corrección quirúrgica. El estudio propuso la aplicación de un corsé cuando la curvatura de la columna vertebral alcanzara los 25°, con la esperanza de retrasar o minimizar la progresión. Por encima de 40°, los autores promovían firmemente la intervención quirúrgica. Todos los estudios sugieren la realización de evaluaciones anuales para ambas cuestiones, junto con directrices para el manejo y las derivaciones.

Encuesta

Hubo consenso a favor cuando se preguntó a los individuos con CDD que se les ofreciera una evaluación de Fisioterapia (cuando ya se ha hecho el diagnóstico) con un 97,8% de los encuestados a favor (44 respuestas). Igualmente, el 97,8% (44 respuestas) opinó que las personas con CDD deberían tener acceso a fisioterapia de forma regular para los problemas que se presenten.

Encuesta

A la pregunta de si se debería ofrecer a los individuos una evaluación de terapia ocupacional (TO) (cuando ya se ha hecho el diagnóstico), las respuestas fueron fuertemente a favor (38 respuestas, 92,7%). Del mismo modo, cuando se les preguntó si las personas con CDD deberían tener acceso a la terapia ocupacional de forma regular para los problemas actuales, las respuestas fueron muy favorables (42 respuestas, 100%).

3.5.6. Educación

Las personas con CDD se enfrentan a dificultades como las de comunicación y la deficiencia visual cortical. Las intervenciones, como el rastreador de atención visual, pueden ayudar a informar al equipo más amplio si las intervenciones educativas están proporcionando beneficios (70).

Encuesta

A la pregunta de si deberían proporcio-

narse adaptaciones educativas para la discapacidad visual, el 97,6% (41 respuestas) se mostró a favor. En términos más generales, el 92,1% (35 respuestas) se mostraron a favor cuando se les preguntó si el apoyo educativo proporcionado en los planes educativos formales debería ser revisado al inicio. Del mismo modo, los encuestados consideraron que debería realizarse una revisión de los mismos anualmente, con un 94,9% (37 respuestas) a favor.

3.6. Manejo gastrointestinal, incluyendo la evaluación y el manejo de la alimentación

Los pacientes con CDD pueden experimentar disfagia y requerir una gastrostomía (2). Los datos indican que la alimentación por sonda de gastrostomía en pacientes pediátricos con deficiencias neurológicas puede reducir el riesgo de muerte, aunque se asocia a un mayor riesgo de neumonía grave (72). Las directrices elaboradas por la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas, para la evaluación y el tratamiento de las complicaciones gastrointestinales y nutricionales en niños con deficiencias neurológicas, recomiendan el uso de la alimentación por sonda enteral en casos de alimentación oral insegura, preferiblemente antes del desarrollo de la desnutrición, y que la gastrostomía es la forma preferida de proporcionar

acceso intragástrico para la alimentación por sonda a largo plazo para esta población. Aparte de las dificultades nutricionales que afectan al crecimiento, una sonda de gastrostomía puede mejorar la calidad de vida del cuidador, ayudar en la administración de líquidos y/o una dieta cetogénica y, mediante el cumplimiento de la medicación y/o la dieta cetogénica, puede reducir la carga de convulsiones (73, 74). Una revisión de los pacientes de la Base de Datos de Trastornos CDKL5 encontró que el 20,7% de los individuos se alimentaban exclusivamente por gastrostomía o sonda nasogástrica (19), pero esta prevalencia puede ser tan alta como el 43% entre los individuos con CDD, tras el análisis de los pacientes basados en los Estados Unidos de América (75) (154 individuos identificados a partir de los datos mantenidos por los Centros de Excelencia y 40 identificados a partir de la base de datos de Historia Natural de Rett y Trastornos Relacionados de los NIH). En un estudio más pequeño sobre los dominios de la calidad de vida de las personas con CDD, hasta el 56% (14/25 encuestados del registro internacional CDKL5) tenían una gastrostomía (49).

Encuesta

Se preguntó a los encuestados si las complicaciones gastrointestinales, como el estreñimiento, la deglución de aire y el reflujo ácido, deberían evaluar-

se anualmente en cada visita clínica. Las respuestas fueron muy favorables (43 respuestas, 97,7%). A la pregunta de si los individuos deberían ser derivados a un especialista gastrointestinal, las respuestas fueron a favor (92,0%, 23 respuestas). Cuando se preguntó si las personas deberían ser remitidas a un especialista en nutrición, las respuestas también fueron favorables (30 respuestas, 96,8%). Cuando se les preguntó cuándo debería evaluarse formalmente la coordinación de la deglución (es decir, por parte de los especialistas del habla y el lenguaje), la mayoría opinó que debería ser "sólo si hay preocupaciones" (25 respuestas, 61,0%). Los encuestados se mostraron más firmemente a favor de que se ofrezca a las personas una evaluación logopédica informal en el momento inicial (cuando ya se haya realizado el diagnóstico) (38 respuestas, 92,7%). Del mismo modo, una gran mayoría opinó que la alimentación y la deglución no especializada deberían evaluarse en las revisiones clínicas anuales (36 respuestas, 90,0%). Se preguntó a los encuestados cuándo debería considerarse la posibilidad de realizar una gastrostomía, y las respuestas fueron consensuadas en la selección de cualquiera de ellas (incluyendo "Cuando el peso o el IMC se estabilizan o descienden de forma inapropiada" o "Cuando la deglución se considera insegura") (31 respuestas, 72,1%). Un tercio de los encuestados (14 res-

puestas, 32,6%) consideró que debía limitarse a "Cuando la deglución se considere insegura".

3.7. Evaluación respiratoria

Se han notificado anomalías respiratorias con CDD, que incluyen hiperventilación en el 13,6%, retención de la respiración en el 26,4% y aspiración en el 22,6% (19). Se preguntó a los encuestados si debería ofrecerse una revisión respiratoria formal de forma rutinaria al inicio, incluyendo un estudio del sueño, a todos los individuos. No hubo consenso, pero la respuesta principal fue "Sólo si está clínicamente indicado" (28 respuestas, 66,7%). Del mismo modo, cuando se preguntó si las personas debían ser remitidas a un neumólogo/clínico respiratorio, el 81,0% respondió "Sólo si está clínicamente indicado" (34 respuestas). Sin embargo, cuando se preguntó a los encuestados si debería ofrecerse una evaluación no especializada de los trastornos respiratorios, incluida la hiperventilación, la contención de la respiración y otras afecciones, en cada visita clínica anual, la respuesta principal alcanzó el umbral de consenso con un 90,5% (38 respuestas) a favor.

3.8. Evaluación cardiovascular

Los padres de niños con CDD pueden estar preocupados por el riesgo de arritmias cardíacas y, en una encuesta de cuidadores, se informó de arritmias

en 11 de 29 individuos con CDD que habían sido investigados con electrocardiograma (ECG) (76). A pesar de los informes de los padres sobre arritmias, hay una falta de datos sobre las tasas de arritmia entre los individuos con CDD [de las revisiones publicadas basadas en una cohorte de 93 individuos publicadas desde los Centros de Excelencia de Investigación de la Fundación Internacional para CDD (2)].

Encuesta

A la pregunta de si los individuos deberían ser examinados rutinariamente para detectar problemas cardíacos de base (cuando el diagnóstico ya se ha hecho), las respuestas más comunes fueron: "Sí" (26 respuestas, 78,8%), cumpliendo el umbral de consenso. Del mismo modo, cuando se preguntó si los individuos debían someterse a un ECG de forma rutinaria (cuando el diagnóstico ya se ha hecho) la respuesta más citada fue "Sí" (31 respuestas, 86,1%) logrando el consenso. Sin embargo, hubo una falta de consenso cuando se preguntó a los encuestados si los individuos deberían tener un ECG anual de rutina, las respuestas principales fueron "Sí" (19 respuestas, 63,3%). Igualmente, cuando se preguntó a los encuestados si los individuos debían someterse a un ecocardiograma al inicio del estudio (cuando el diagnóstico ya se ha realizado), las respuestas principales fueron: "No" (15 respuestas, 57,7%) y menos a favor (11 respuestas,

42,3%). Además, cuando se preguntó a los encuestados si los individuos deberían someterse a un ecocardiograma anual de rutina, las respuestas principales fueron: "No" (23 respuestas, 88,5%). Por último, cuando se preguntó si los individuos deberían someterse a una revisión cardiológica anual rutinaria por parte de un especialista en cardiología, la respuesta principal fue "No" (17 respuestas, 73,9%).

3.9. Evaluación dermatológica

Encuesta

Se preguntó a los encuestados si los individuos debían someterse a un control rutinario de las úlceras por presión y de las rupturas de la piel (cuando el diagnóstico ya se ha realizado). La respuesta principal fue a favor (38 respuestas, 90,5%). A la pregunta de si los individuos deberían tener una revisión periódica de la piel en su revisión clínica anual, las respuestas fueron igualmente a favor (38 respuestas, 95%).

3.10. Evaluación del tracto urinario

Encuesta

Cuando se preguntó a los encuestados si los problemas relacionados con la vejiga debían revisarse regularmente (por ejemplo, la retención urinaria y las infecciones del tracto urinario), se consideró que esto era apropiado con el 94,1% de los encuestados a favor (32 respuestas).

3.11. Evaluación auditiva

Encuesta

Todos los encuestados se mostraron a favor de que las personas con CDD se sometieran a una evaluación audiológica en forma de cribado de Respuesta Auditiva del Tallo Cerebral (AABR) (100%, 36 respuestas).

3.12. Evaluación odontológica

Encuesta

Todos los encuestados se mostraron a favor de que las personas se sometieran a revisiones dentales básicas y periódicas tras el diagnóstico de CDD (100%, 40 respuestas).

4. RESUMEN

4.1. Resumen de las áreas que no cumplen el umbral de consenso

Aunque no hubo consenso en el estudio actual con respecto al momento de la asesoría genética, el ACMG ha proporcionado recomendaciones para la asesoría genética antes y después de las pruebas genéticas (77).

En particular, para una enfermedad considerada predominantemente como una encefalopatía epiléptica en el ámbito del tratamiento de la epilepsia, no hubo consenso sobre las opciones de primera, segunda o tercera línea de

medicamentos antiepilépticos. Esto puede reflejar las diferentes preferencias de los médicos o la adaptación individual del tratamiento a las necesidades específicas y a los diferentes tipos de crisis de sus pacientes. No obstante, la vigabatrina, los esteroides y la combinación de éstos fueron los más destacados, favoreciendo el tratamiento combinado como primera línea (37,5%, 15 respuestas) para el tratamiento de los espasmos epilépticos.

4.2. Resumen de las áreas que cumplen el umbral de consenso

La siguiente tabla (Tabla 1) resume las respuestas de la encuesta que cumplían el requisito predefinido del 70% para el estatus de consenso, y sus puntos de tiempo recomendados ("de referencia", "anualmente" o "si está clínicamente indicado").

Se han identificado muchas áreas de recomendaciones consensuadas. La mayoría de ellas son para completar de rutina. Se hace hincapié en la atención holística, como la supervisión de las funciones sistémicas y las necesidades educativas, y se recomienda revisar ciertas áreas, no sólo rutinarias, sino también anualmente y si está clínicamente indicado. Entre ellas se encuentran el seguimiento del crecimiento, la necesidad de una revisión periódica de la alimentación y la deglución, y la detección no especializada de dificultades respiratorias.

Se recomienda una evaluación neurológica exhaustiva al inicio del tratamiento. Las recomendaciones consensuadas son que el individuo con CDD sea revisado por un neurólogo pediátrico con experiencia en el manejo de la epilepsia, la discusión clínica para informar a las familias sobre el riesgo de SUDEP, la realización de una resonancia magnética y un EEG de referencia, la consideración de la cirugía de la epilepsia, el cribado de la presencia de un trastorno del movimiento, la inscripción en el registro internacional CDKL5 y una revisión del sueño del individuo. A pesar de las escasas pruebas publicadas en la literatura sobre el uso de nuevos fármacos anticonvulsivos para CDD, se recomienda ofrecer Ganaxolona y Epidiolex para la epilepsia asociada con CDD si está clínicamente indicado, dependiendo de las aprobaciones de la FDA y la EMA y de los requisitos legales y reglamentarios, respectivamente.

5. DISCUSIÓN

CDD es una enfermedad grave que requiere urgentemente un mayor desarrollo de las opciones de tratamiento. Para lograr estos avances necesarios se requerirán esfuerzos de colaboración a gran escala e internacionales para evaluar las intervenciones potencialmente eficaces en ensayos clínicos con sufi-

ciente potencia. Los avances dependerán en gran medida de la cooperación entre los profesionales médicos y científicos internacionales, las familias afectadas, la industria y las organizaciones de financiación (57). La amplia experiencia del grupo de autores incluye a aquellos con experiencia directa en el manejo de CDD, incluyendo a los autores de una herramienta clínicamente relevante de evaluación de la gravedad de CDD (78). Esperamos que esta encuesta se sume a la base de conocimientos actual sobre los aspectos clínicos de la atención y proporcione una propuesta útil de estándares de atención dilucidados por las áreas de consenso acordadas. Estas recomendaciones pueden servir de apoyo a los clínicos con menos experiencia en CDD y actuar como catalizador para una mayor investigación que tenga como objetivo aumentar la capacidad de gestión basada en la evidencia en CDD.

6. LIMITACIONES DE LA ENCUESTA

En la encuesta hubo ocasiones en las que se obtuvieron respuestas incompletas, es decir, menos de 47 respuestas por pregunta. Esto podría representar dificultades en la selección de las opciones disponibles (por ejemplo, cuando no había ninguna opción "otra" para seleccionar las preferencias de fárma-

cos anticonvulsivos de primera, segunda o tercera línea) o dificultades técnicas con la encuesta en línea.

En el caso de las respuestas en las que los encuestados no tenían experiencia en este ámbito, respondiendo "no estoy cualificado para responder" o "no lo sé", se excluyeron del análisis, lo que dio lugar a un número reducido de respuestas incluidas en el análisis. Esto fue notable en el caso de ciertas preguntas técnicas, como si se debe realizar una resonancia magnética con DTI rutinaria (8 encuestados seleccionaron "No sé/No me siento muy seguro" y 6 seleccionaron "No estoy cualificado para responder") y también en el caso de áreas de interés de investigación en evolución, como si se debe ofrecer CBD (Epidiolex) para la epilepsia en pacientes con CDD, donde 6 encuestados seleccionaron "No sé/No me siento muy seguro" y 7 seleccionaron "No estoy cualificado para responder".

Algunas respuestas ofrecían discreción profesional y podían estar sujetas a interpretación personal, por ejemplo, en el uso de pruebas de detección de osteopenia, la respuesta principal fue "Si está clínicamente indicado", sin embargo, no se especificaron directamente las indicaciones (por ejemplo, poca movilidad, fractura, poca velocidad de altura, malformaciones óseas) en esta y otras situaciones.

Invitamos a los encuestados a aportar comentarios adicionales sobre las áreas de gestión de CDD que no estaban cubiertas en la encuesta. Aunque la encuesta se diseñó y elaboró con un amplio apoyo al principio, reconocemos que pueden haberse pasado por alto algunos detalles y, por tanto, invitamos a que se hagan comentarios y sugerencias sobre cualquier área que se haya pasado por alto al final de la encuesta. Hubo pocas respuestas (4 de 47) que posiblemente sugerían que la encuesta fue considerada suficiente por la mayoría. Entre las respuestas, se mencionó la necesidad de explorar el acceso a grupos de apoyo y el contacto con otras familias. Otro encuestado se preguntaba si el mosaïcismo debería discutirse dentro del asesoramiento genético. Esta respuesta puede ser en referencia a los hallazgos reportados de mosaïcismo somático en pacientes con DDC (79, 80) o mosaïcismo de línea germinal con CDKL5 que se describió en una familia con dos hijas con CDD que tenían la misma variante de CDKL5 (c.283-3_290del) con padres que resultaron negativos para variantes de CDKL5 en todos los tejidos (81).

Otros comentarios incluyeron una referencia a las necesidades ginecológicas no descritas en la encuesta. El encuestado preguntó si los clínicos deberían considerar la detección de la pubertad precoz o la derivación a ginecología, en caso de problemas con la menstrua-

ción. Esta sugerencia se refiere a la faceta ginecológica no abordada de la atención holística de pacientes con CDD, pero también puede referirse a la pubertad precoz que se ha descrito en pacientes con CDD (82).

Como reflejo de la creciente literatura sobre CDD, uno de los encuestados sugirió que los individuos deberían tener un "plan de atención anticipada" y que éste debería ser revisado al menos anualmente. Esto contrarresta otro comentario: la preocupación de que ser demasiado prescriptivo con una lista potencialmente "exhaustiva" de recomendaciones de manejo podría aumentar la ansiedad de los padres (si sienten que ellos o los que cuidan de su hijo no lo están cumpliendo). Los sanitarios que gestionan los CDD pueden tener que decidir si son "anticipatorios" o, por el contrario, más "orientado al problema" y qué enfoque puede ser más apropiado para el individuo y su familia.

Al igual que otros trabajos que pretenden aportar un consenso a la comprensión y el manejo de CDD, nuestro proyecto carece de un "patrón de oro" objetivo, sino que se ha diseñado con los temas y las preguntas de los subtemas seleccionados a través de los limitados datos publicados, el consenso Delphi y la opinión de los expertos. En ausencia de un alto nivel de evidencia, el consenso Delphi se considera la mejor orienta-

ción disponible. Reconocemos que, a pesar de nuestras experiencias colectivas, cada uno de nosotros está limitado por estas experiencias y que el campo todavía tiene mucho que aprender con respecto a la amplitud de las experiencias de los pacientes, los posibles tratamientos y los resultados. El concepto de "experto" es bastante relativo en lo que respecta a enfermedades poco frecuentes, como CDD.

Teniendo en cuenta estas deficiencias, es necesario un debate y un estudio adicionales sobre varias cuestiones. Aunque nuestro panel fue equívoco, las directrices del ACMG de que el asesoramiento genético debe proporcionarse en todas las fases de las pruebas genéticas (77) parece lo más prudente. Del mismo modo, debería proporcionarse un enfoque hacia la escoliosis y la osteopenia similar al propuesto para el síndrome de Rett (25, 67-69). Todos los tratamientos conllevan un riesgo de morbilidad y mortalidad potencialmente significativo que debe ser revisado cuidadosamente con las familias para que se tomen decisiones de tratamiento informadas. Abordar un algoritmo completo para el uso de medicamentos anticonvulsivos, incluyendo las variaciones con la edad y los tipos de convulsiones, estaba más allá del alcance de nuestro enfoque, pero debe considerarse como un esfuerzo. Debe considerarse un enfoque estándar para el tratamiento de la epilepsia en CDD que

incluya evitar la polimedicación, aunque la literatura indique una resistencia médica significativa (22).

En consonancia con esto, nuestra encuesta indica que las opciones de medicación y quirúrgicas que pueden ofrecerse a otros individuos con epilepsia médicamente resistente, debido a otras causas, deberían ofrecerse también a los individuos con CDD. Hasta hace poco no había pruebas sólidas que apoyaran ninguna intervención de tratamiento específica en esta población, incluidos los esteroides, la cirugía o cualquier otro medicamento anticonvulsivo específico. Sin embargo, tras el gran ensayo internacional controlado con placebo de la Ganaxolona, la FDA acaba de aprobar la Ganaxolona (Ztalmy; Marinus Pharmaceuticals) para el tratamiento de las convulsiones asociadas a CDD, en pacientes de 2 años o más.

Las familias deben formar parte del proceso de toma de decisiones y se les debe presentar tanto la experiencia del médico como la de la comunidad en general y la literatura. Nuestro enfoque ha sido que la gestión de las enfermedades raras debe ser un "deporte de equipo". Este estudio fue impulsado por los frecuentes correos electrónicos que nos enviamos para discutir enfoques potenciales para aumentar nuestro acervo colectivo de experiencia; se anima a la comunidad a unirse a noso-

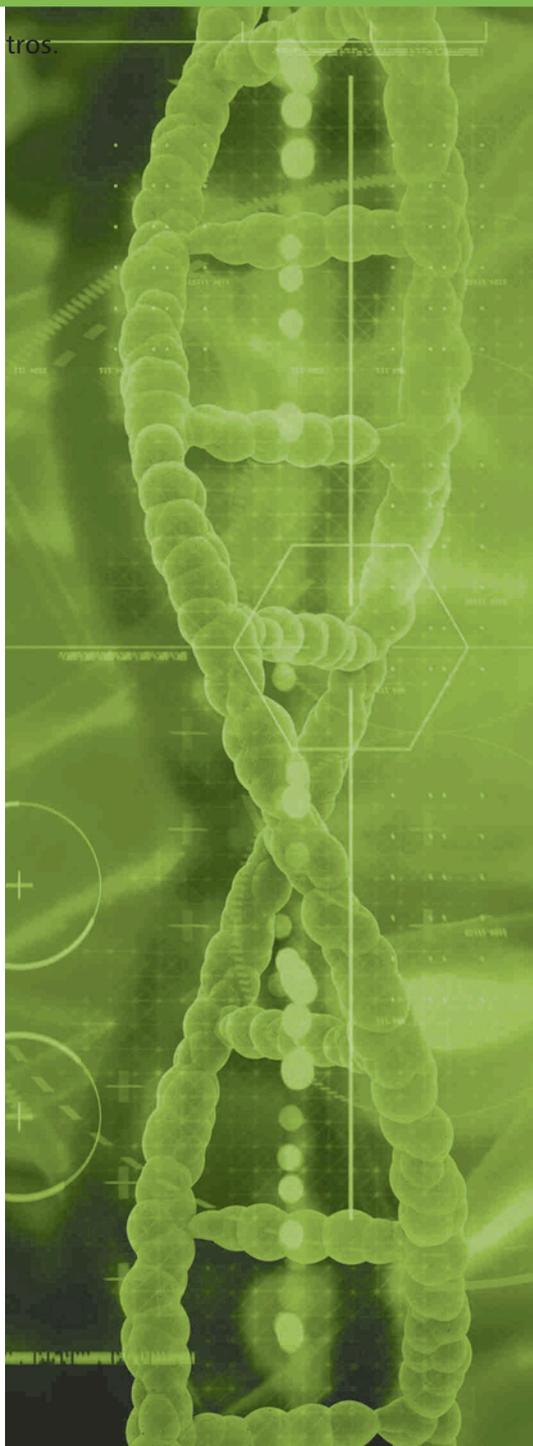


TABLA 1 | Recomendaciones para el manejo de individuos con CDD con los plazos sugeridos para su realización.

	Rutinario	Anual	Si hay indicación clínica
Pruebas genéticas	Se deben ofrecer pruebas genéticas a todos los individuos con CDD para confirmar el diagnóstico.		
Neurología			
Gestión clínica	Revisión por un neurólogo pediátrico y (si no el mismo profesional) un especialista en epilepsia. Las familias deben ser informadas sobre la Muerte Súbita Inesperada en epilepsia.	Revisión por un neurólogo pediátrico y (si no es el mismo profesional) un especialista en epilepsia.	
Neuroimagen	Los individuos deben ser investigados con una resonancia magnética cerebral.		
EEG	EEG (independientemente del estado clínico de las crisis).		
Fármacos antiepilépticos	Debe repetirse un EEG para captar y clasificar los episodios de significado clínico incierto.		A las personas con convulsiones se les debe ofrecer Ganaxolona, si está disponible. Igualmente, el CBD (Epidiolex) debería ofrecerse para la epilepsia con CDD, siempre que cumpliera los requisitos legales.
Cirugía de la epilepsia	Las personas deben ser consideradas para una inserción de estimulador del nervio vago si las convulsiones son refractarias a la medicación. Se debe considerar la posibilidad de realizar una callosotomía si las convulsiones son refractarias a la medicación.		
Esterotipias y desorden del movimiento	Los individuos deben ser examinados para detectar trastornos del movimiento y ser tratados si causan problemas.	Los individuos deben ser examinados para detectar trastornos del movimiento y ser tratados si causan problemas.	
Registro internacional	A todas las personas con CDD se les debe ofrecer inscribirse en un registro internacional de otros estudios de investigación		

	Rutinario	Anual	Si hay indicación clínica
Somnología	Las personas deben ser evaluadas por su médico en cuanto al sueño.	Las personas deben ser evaluadas por su médico en cuanto al sueño.	
Evaluaciones e intervenciones terapéuticas			
Neurorehabilitación	Remisión a un servicio de neurorrehabilitación para evaluar las necesidades de equipamiento y diagnosticar los problemas que provocan una alteración de la movilidad o de la función de la mano y prevenir las contracturas.	Remisión a un servicio de neurorrehabilitación para evaluar las necesidades de equipamiento y diagnosticar los problemas que provocan una alteración de la movilidad o de la función de la mano y para prevenir las contracturas.	
Desarrollo			El desarrollo debe ser evaluado durante la infancia (0-3 años), la edad preescolar (3-6 años), la edad escolar (6-9 años), la adolescencia (12-16 años), la edad adulta temprana (18-25 años) y según sea necesario después.
Oftalmología	Las personas deben tener una evaluación de la visión. Los individuos deben ser remitidos para la evaluación y el tratamiento de la discapacidad visual cortical por un oftalmólogo familiarizado con esta condición.		
Comunicación	Hay que ofrecer a las personas una evaluación de logopedia y valorar la posibilidad de utilizar ayudas de comunicación aumentativa y asistencial, como interruptores, almohadillas táctiles o ayudas para la mirada.		
Ortopedia			Radiografía de cadera y columna vertebral si hay una preocupación clínica. Prueba de detección de osteopenia (como una radiografía de muñeca o una DEXA) si existe una preocupación clínica.

	Rutinario	Anual	Si hay indicación clínica
Fisioterapia	Se debe ofrecer a los individuos una evaluación de fisioterapia.		Acceso a la fisioterapia con regularidad para cualquier problema en curso.
Terapia ocupacional	Se debe ofrecer a los individuos una evaluación de terapia ocupacional.		Acceso a TO para cualquier problema en curso.
Educación	Revisión de los planes de educación formal.	Revisión de los planes de educación formal.	Deben hacerse adaptaciones educativas si existe una discapacidad visual.
Sistémica			
Auxología	Evaluación del perímetro cefálico, del peso y de la altura.	Evaluación del perímetro cefálico, del peso y de la altura.	Evaluación del perímetro cefálico, del peso y de la altura.
Manejo gastrointestinal, incluida la evaluación y manejo de la alimentación	Evaluación de las complicaciones gastrointestinales como el estreñimiento, la deglución de aire y reflujo ácido. Los Individuos deben ser derivados a un especialista gastrointestinal así como a un especialista en nutrición. La alimentación y la deglución deben evaluarse durante las revisiones clínicas de sanitarios no especialistas.		
Respiratorio	Una evaluación respiratoria no especializada para detectar trastornos respiratorios, como la hiperventilación, la retención de la respiración u otras afecciones.	Una evaluación respiratoria no especializada para detectar trastornos respiratorios, como la hiperventilación, la retención de la respiración u otras afecciones.	Remisión a un neumólogo o un especialista respiratorio.
Cardiología	Revisión de problemas cardíacos, incluido un ECG.		
Dermatología	Los pacientes deben someterse a una revisión rutinaria de la piel para las úlceras por presión y la ruptura de la piel.	Los pacientes deben someterse a una revisión rutinaria de la piel para las úlceras por presión y la ruptura de la piel.	
Urología	Los problemas relacionados con la vejiga deben revisarse regularmente (por ejemplo, para evaluar la retención urinaria y las infecciones del tracto urinario)	Los problemas relacionados con la vejiga deben revisarse regularmente (por ejemplo, para evaluar la retención urinaria y las infecciones del tracto urinario)	

	Rutinario	Anual	Si hay indicación clínica
Audiología	Los pacientes deben someterse a una evaluación audiológica en forma de prueba de respuesta auditiva del tronco encefálico (RATE)		
Odontología	Los pacientes deben tener una revisión dental	Los pacientes deben tener una revisión dental	
Situación económica	Deben explorarse las opciones de apoyo financiero.	Deben explorarse las opciones de apoyo financiero.	



Asociación
Afectados
CDKL5