

Estudio Terapéutico Multicéntrico para los trastornos de conducta en el síndrome de Rett

❖ Las niñas con síndrome de Rett atraviesan períodos de alteraciones de conducta, más evidentes entre los 18 meses y los 3 años de edad, manifestándose como irritabilidad, dificultades en el sueño, llanto, pérdida del interés social, del uso del lenguaje y del uso de las manos, cuya base biológica aún no se conoce con exactitud.



❖ Entre 5 y 10 años son más frecuentes los gritos, golpes, ansiedad, inatención e hiperactividad y automutilación.



❖ En preadolescentes, adolescentes y jóvenes (10-20 años) son más frecuentes la melancolía, el insomnio, la pérdida de apetito, la pérdida del interés por las cosas con las que disfrutaban anteriormente, los gritos inexplicados y los signos de depresión.



Estas conductas interfieren en la calidad de vida de las niñas, y en las intervenciones terapéuticas y educativas y suponen un difícil reto para cuidadores y médicos.

Existe una asociación entre las alteraciones emocionales y de conducta y los cambios neuroquímicos en las sinapsis de las regiones cerebrales corticales y subcorticales, e implican al glutamato, GABA, NA, Ser y DA.



La medida de los niveles de **cortisol en la saliva** oral podría correlacionar las variaciones del comportamiento en función de distintos grados de estrés, usando los valores de cortisol como reflejo de las alteraciones neurometabólicas que ocurren en el síndrome de Rett.

Se propone un **ensayo multicéntrico** (España, Israel y EEUU, incluyendo el John Hopkins Hospital, Portland y Washington Children's Hospital) para tratar las conductas disruptivas (irritabilidad, gritos, mordiscos, automutilación, la ansiedad, la inatención y la hiperactividad).



En cada centro se seleccionarán a **40 pacientes con S. Rett con mutación identificada en *MECP2***, divididos en 2 grupos de edad, de 5 a 10 años y de mayores de 10 años a 17 años y medio (**240 pacientes en total**).

Los pacientes serán valorados clínicamente antes de ser incluidos en el estudio para descartar otros problemas médicos que pudieran causar alteraciones del humor o la conducta, como reflujo grave, esofagitis, fracturas, problemas de la vesícula biliar, estreñimiento grave, distonía importante con espasmos, convulsiones no controladas, problemas dentales, problemas relacionados con la menstruación u otros problemas médicos.



El objetivo principal de este ensayo será mejorar el estado de humor y la conducta con **venlafaxina, un inhibidor de la recaptación de la serotonina y noradrenalina (SNRI)**, y compararlo con la respuesta a **citalopram, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (SSRI)**, para determinar el fármaco más eficaz y mejor tolerado.

También se podrá valorar

- si los efectos de ambos fármacos tienen relación con la edad
- si estos efectos tienen relación con el genotipo
- qué tipo de alteración del comportamiento se modifica en mayor medida tras la intervención terapéutica.
- la mejoría de la calidad de vida tras la intervención.





Recogida de datos pre-tratamiento

1. Cuestionario a los padres documentando la historia clínica y anotando los problemas o preocupaciones.
2. Todas las pacientes serán valoradas mediante la ABC, Aberrant Behavior Check List en la escuela* un mes antes de iniciar el estudio
3. Los problemas de sueño serán anotados por los padres usando un registro de calidad de sueño un mes antes de iniciar el estudio
4. El cuestionario sobre la calidad de vida será completado por los padres antes de comenzar el estudio .
5. Exámenes médicos:
 - Video EEG,
 - EKG,
 - Hemograma, función hepática (bilirrubina y enzimas), química básica (calcio, fósforo, fosfatasa alcalina ósea, 25-dihidroxicolecalciferol, e IGF-1 8), cortisol salivar en ayunas.

Venlafaxina	edad 5-10 años	Primera semana	Segunda semana	Tercera semana
Venlafaxina normon 50mg		25 mg DU	25 mg c/12h	25 mg c/8h

edad 10.1-17.5 y

50 mg DU 50 mg c/12h 50 mg c/8h

Citalopram	edad 5-10 años	Primera semana	Segunda semana	Tercera semana
Citalopram normon 20 mg		5 mg DU	7.5 mg DU	10 mg DU

edad 10.1-17.5

10 mg DU 15 mg DU 20 mg DU

Medidas post-tratamiento

Cuestionario ABC post-tratamiento, cuestionario de Calidad de vida, escalas de Mullen o Vineland a los 3 meses.

EEG, EKG, hemograma, función hepática, incluyendo calcio, fósforo, fosfatasa alcalina ósea, 25-dihidroxicolecalciferol, e IGF-1 8. Se medirá el cortisol salivar en ayunas también se repetirán a los 3 meses.

