

Caso clínico

Acceso abierto



Tratamiento a largo plazo con factor de crecimiento similar a la insulina-1 en el síndrome de Phelan-McDermid: reporte de un caso

Mara Parellada^{1,2,3}, Mónica Burdeus-Olavarrieta¹, David Fraguas^{3,4}, Antonia San José Cáceres^{1,2},
Constancio Medrano^{3,5}, María de los Desamparados Rodríguez^{3,6}

¹Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Departamento de Psiquiatría del Niño y del Adolescente, Instituto de Psiquiatría y Salud Mental, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid 28009, España.

²Centro de Investigación Biomédica en Red Salud Mental (CIBERSAM) & Instituto de Salud Carlos III, Madrid 28029, España.

³Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid 28040, España.

⁴Instituto de Psiquiatría y Salud Mental, Hospital Clínico San Carlos, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid 28040, España.

⁵Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Área del Corazón Infantil, Servicio de Cardiología Pediátrica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid 28009, España.

⁶Sección de Endocrinología Infantil, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid 28009, España.

Correspondencia a: Dra. Mara Parellada, Instituto de Psiquiatría y Salud Mental, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, C/Ibiza 43, Madrid 28009, España. Correo electrónico: parelladahggm@gmail.com

Cómo citar este artículo: Parellada M, Burdeus-Olavarrieta M, Fraguas D, San José Cáceres A, Medrano C, Rodríguez MD. Tratamiento a largo plazo con factor de crecimiento similar a la insulina-1 en el síndrome de Phelan-McDermid: reporte de un caso. *Medicamentos huérfanos raros J* 2024;3:21. <https://dx.doi.org/10.20517/rdodj.2023.53>

Recibido: 17 Nov 2023 **Primera Decisión:** 26 Feb 2024 **Revisado:** 21 Mar 2024 **Aceptado:** 26 Abr 2024 **Publicado:** 6 Mayo 2024

Editores académicos: Daniel Scherman, Antonio Persico **Corrector de estilo:** Fangling Lan **Editor de producción:** Fangling Lan

Abstracto

El síndrome de Phelan-McDermid (SPM) es un síndrome de microdeleción cromosómica generalmente causado por variantes de pérdida de función o deleciones que afectan al *gen SHANK3*. Presentamos el caso de una mujer de 19 años con diagnóstico de síndrome premenstrual, autismo y discapacidad del desarrollo. Ha estado bajo atención clínica desde los 9 años y recibió tratamiento con IGF-1 subcutáneo desde los 11 hasta los 15 años de edad. El tratamiento abarcó 2 períodos, con un total de 35 meses, intercalados con un intervalo de 16 meses sin tratamiento. Se evidenció una mejoría clínicamente significativa durante los períodos de tratamiento, particularmente en la Escala de Respuesta Social, la Lista de Verificación de Comportamiento Aberrante y las evaluaciones clínicas, en contraste con un claro deterioro durante el período fuera del tratamiento. Las dificultades para dormir empeoraron durante el primer período, y las anomalías en la repolarización del electrocardiograma surgieron durante el segundo período, lo que finalmente condujo a la interrupción definitiva del tratamiento. En conclusión, un tratamiento experimental a largo plazo con IGF-1 en un adolescente con síndrome premenstrual dio lugar a resultados mixtos, mostrando mejoras clínicas positivas junto con eventos adversos potencialmente graves a largo plazo.

Palabras clave: Síndrome de Phelan-McDermid, factor de crecimiento, IGF-1, autismo, tratamiento, *SHANK3*



El autor (es) 2024. Este artículo está bajo una Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite el uso, el intercambio, la adaptación, la distribución y la reproducción sin restricciones en cualquier medio o formato, para cualquier propósito, incluso comercial, 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, e indicar si se han realizado cambios.



INTRODUCCIÓN

El síndrome de Phelan-McDermid (SPM) es un síndrome de microdelección cromosómica generalmente causado por variantes de pérdida de función o deleciones en el *gen SHANK3*. El síndrome premenstrual es un trastorno heterogéneo y el fenotipo se asocia con características neurológicas y no neurológicas, como hipotonía, trastorno global del desarrollo, retraso o deterioro grave del lenguaje y características dismórficas menores. Con frecuencia, se asocia con autismo y enfermedades o deficiencias cardiológicas, digestivas y motoras[1].

El *gen SHANK3* codifica una proteína que desempeña un papel importante como proteína de andamiaje de los receptores glutamatérgicos postsinápticos. La haploinsuficiencia causa anomalías en la función sináptica y en la plasticidad que se muestran con medidas electrofisiológicas en ratones deficientes en *SHANK3* [2]. Estos ratones, a su vez, muestran déficits motores, menos olfateo social y vocalizaciones reducidas en comparación con los ratones de tipo salvaje[2,3].

El factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1) es una molécula que atraviesa la barrera hematoencefálica y contribuye a la supervivencia celular, la maduración sináptica y la plasticidad[4,5]. Está disponible comercialmente, con una indicación aprobada para la deficiencia congénita de IGF-1. Los estudios preclínicos con modelos neuronales murinos y humanos de deficiencia de *SHANK3* sugirieron que IGF-1 puede revertir los déficits de aprendizaje sináptico y motor. A raíz de esta evidencia, se llevó a cabo un ensayo piloto controlado de 3 meses de IGF-1 en 9 niños con síndrome premenstrual para evaluar su efecto sobre la función social y los comportamientos repetitivos[6]. Se reportó una mejoría significativa tanto en las dificultades sociales como en las repetitivas, con buena tolerancia.

El IGF-1 recombinante (rhIGF-1 o mecasermina) se ha utilizado en diferentes síndromes asociados a baja talla y en trastornos del neurodesarrollo[7]. Por lo general, el fármaco es bien tolerado a corto plazo. Se ha demostrado que el IGF-1 y la hormona del crecimiento humano (hGH) revierten los déficits neuroconductuales en el síndrome premenstrual[8]. La mayoría de los efectos secundarios de la terapia de reemplazo de GH a corto plazo están relacionados con las propiedades de retención de sodio y agua y la reducción de la sensibilidad a la insulina. Las preocupaciones a largo plazo se relacionan principalmente con la posible inducción del crecimiento y la proliferación celular en respuesta a GH e IGF-1, lo que plantea la posibilidad teórica de un mayor riesgo de recurrencia tumoral y neoplasia de novo[9].

Fue en este contexto que iniciamos el tratamiento de una niña de 11 años con síndrome premenstrual con autismo concomitante y discapacidad intelectual, sin un curso de tiempo preestablecido. A lo largo del tratamiento, evaluamos sistemáticamente las dificultades sociales y otras dificultades conductuales junto con los eventos adversos. La literatura que respalda el tratamiento incluido en este estudio es limitada, lo que nos lleva a adoptar un enfoque altamente personalizado. Administramos la intervención de forma prospectiva con un seguimiento meticuloso durante un curso de tratamiento prolongado, con fases de tratamiento separadas por un período de descanso. Presentamos los procedimientos para la implementación del tratamiento experimental, el curso clínico, los eventos adversos y las decisiones sobre el inicio y la interrupción del tratamiento.

CASO CLÍNICO

LD asiste al Programa Especial de Atención a los Trastornos del Espectro Autista (TEA o autismo), AMITEA[10], desde los 9 años. Había sido diagnosticada con síndrome premenstrual (portador de una delección 22q13 de aproximadamente 270 kilobases) con discapacidad del desarrollo, TEA, retraso en el lenguaje, hipotonía, estrabismo, cifosis y estreñimiento. Otros problemas de desarrollo incluyeron dificultades para dormir, problemas de masticación, hiposensibilidad al dolor y arrebatos heteroagresivos ocasionales. Su edad mental era de aproximadamente 3 años en el momento de la inclusión en el programa y tenía un marcado déficit de atención y conductas hiperactivas. No se presentaron rasgos dismórficos importantes.

En el momento de la admisión en nuestra clínica ambulatoria, se presentó con un lenguaje de frases simples, que consistía principalmente en ecolalia. Tenía grandes dificultades de comprensión, bajas intenciones de comunicación, mala comunicación no verbal, hiperactividad, falta de atención, desregulación emocional, marcadas estereotipias motoras y lingüísticas, y manierismos. Además, exhibió comportamientos repetitivos, como abrir y cerrar puertas o tirarse del cabello, intereses restrictivos (incluidas las muñecas bebés) y un umbral de dolor alto. A los 9 años de edad, le recetaron metilfenidato, lo que mejoró su atención; Se informó que estaba jugando mejor y mostrando una mejoría en la sensibilidad al dolor. Sin embargo, su sueño se deterioró y experimentó una sobreexcitación episódica, lo que llevó a la interrupción del tratamiento. Posteriormente, se prescribió clonidina, que mejoró eficazmente los síntomas de hiperactividad y déficit de atención y se continuó durante varios años. Se intentó un tratamiento con oxcarbazepina para abordar la desregulación emocional, pero su eficacia no estaba clara, lo que llevó a su interrupción. Otros tratamientos farmacológicos previos incluyeron risperidona en la primera infancia (para dificultades de comportamiento), con efecto muy limitado, y melatonina (para dificultades para conciliar el sueño), sin efecto. En cuanto a los tratamientos conductuales, se había sometido a terapia intensiva de intervención temprana, intervención basada en el análisis conductual aplicado (ABA), terapia del habla y el lenguaje, fisioterapia, integración sensorial e hipoterapia. Había sido colocada en una provisión de Educación Especial desde la infancia.

Estaba o había estado bajo el cuidado de especialistas en Neurología, Ortraumatología, Gastroenterología, Nefrología y Cardiología para el seguimiento de reflujo y problemas musculoesqueléticos, y se habían descartado patologías orgánicas.

Los antecedentes familiares de primer grado incluían un tumor hipofisario productor de factor de crecimiento similar a la insulina en su padre y espondiloartrosis en su madre. Entre los familiares de segundo grado se encontraba una tía con síndrome de Patau. Los familiares de tercer grado tuvieron dos casos de retraso en el desarrollo y un caso de autismo.

A la luz de la evidencia preliminar en ese momento que sugería un posible efecto positivo del IGF-1 en el síndrome premenstrual, el tratamiento se inició en octubre de 2015. La familia, implicada activamente en la constitución y administración de la Asociación Española Phelan-McDermid y estrechamente vinculada con expertos internacionales, participó activamente en todas las etapas que condujeron a la decisión de iniciar este tratamiento. Desempeñaron un papel fundamental, desde llamar la atención sobre los ensayos en curso hasta dar su consentimiento explícito para el inicio de la intervención, así como las decisiones posteriores sobre la interrupción y el reinicio del tratamiento.

MÉTODOS Y MATERIALES

El tratamiento se inició y se llevó a cabo en estrecha colaboración con el departamento de Endocrinología. Después de excluir las contraindicaciones para el tratamiento y proporcionar capacitación a los padres para la administración subcutánea de IGF-1, se inició una dosis progresiva, con el objetivo de 0,12 mg por kilogramo por día. La dosis se seleccionó siguiendo toda la información disponible, incluido el estudio piloto recientemente publicado con 9 pacientes con SPM[6]. A lo largo del tratamiento se realizaron controles endocrinológicos regulares siguiendo las directrices estándar para la monitorización del uso de IGF-1[9], incluyendo la monitorización de la glucemia, los niveles de IGF-1 y la ecocardiografía. También se realizaron revisiones cardiológicas con electrocardiograma (ECG) y ecocardiografía de forma periódica.

Se realizaron seguimientos psiquiátricos mensuales, utilizando diversos instrumentos validados, además de las evaluaciones clínicas. Los instrumentos utilizados incluyeron la Clinical Global Impression-Severity (CGI-S)[11] y la Escala de Respuesta Social (SRS-2)[12] y la Aberrant Behavior Checklist- Community (ABC-C)[13]. El CGI-S evalúa la gravedad del deterioro en el funcionamiento global en una escala Likert de 1 a 7. El SRS-2 es una medida de 65 ítems, cada uno de los cuales se califica de 0 a 4, identificando la

presencia y gravedad de los síntomas autistas. El ABC-C consta de cinco subescalas que evalúan la irritabilidad/agitación, el retraimiento social, el comportamiento estereotipado, la hiperactividad y el habla inapropiada. Además de estas mediciones mensuales, se administró la Escala de Comportamiento Adaptativo de Vineland-Tercera edición (VABS-3)[14] al inicio y al final de cada período de tratamiento. Utilizamos la versión calificada por los padres de la evaluación VABS-3, que se realiza a través de un cuestionario integral que cubre diferentes áreas de funcionamiento y comportamiento adaptativo.

Además de los informes espontáneos de eventos adversos y los análisis de sangre regulares (incluidos los niveles plasmáticos de IGF-1), se completó mensualmente la Escala de Udvalg para Kliniske Uendocndersøgelser (UKU)[15], una escala de calificación integral diseñada para evaluar los efectos secundarios generales de los medicamentos psicotrópicos.

PROCEDIMIENTO Y RESULTADOS

a) Ciclos de tratamiento: La dosis objetivo de IGF-1 se administró de forma sistemática durante 10 meses, a partir de octubre de 2015, cuando la LD tenía 11 años, y continuó hasta finales de junio de 2016. A continuación, se interrumpió el tratamiento. Teniendo en cuenta la evolución positiva de los síntomas durante el tratamiento y su deterioro cuando se suspendió el IGF-1, el tratamiento se reanudó 16 meses después, en noviembre de 2017, cuando la DA tenía 13 años, y continuó hasta diciembre de 2019, totalizando 25 meses en este segundo período, cuando se suspendió definitivamente (a los 15 años). La dosis se ajustó en función del peso aproximadamente cada 6 meses, llegando finalmente a una dosis final de 5,2 mg por día. Ambos ciclos de tratamiento se administraron bajo la base de "uso compasivo" de la Agencia Europea de Medicamentos, que permite el uso de medicamentos no autorizados en condiciones muy restrictivas y estrictas. El tratamiento fue autorizado y proporcionado por el hospital, tras una petición respaldada por un informe clínico y una revisión exhaustiva de la literatura y el estado actual del arte con respecto a la afección y los tratamientos disponibles.

(b) Los eventos adversos observados incluyeron un posible deterioro del sueño durante la fase inicial del tratamiento e hipersensibilidad, hinchazón del tejido subcutáneo y anomalías de la repolarización cardíaca después de 25 meses del segundo período. Estos últimos síntomas (con posibilidad de riesgo de miocardiopatía hipertrófica) condujeron a la interrupción definitiva del tratamiento. El electrocardiograma reveló un ritmo sinusal a 86 latidos por minuto, un eje normal y un QRS estrecho al inicio y al final del período 1. Se observaron ondas T negativas en las derivaciones II y III, con ondas T normales en todos los precordiales al inicio del Período 1 y ondas T negativas en aVF y V4-V5 antes del Período 2. Un año después de suspender el IGF-1, el electrocardiograma volvió a los parámetros normales.

(c) Resultado conductual. [La figura 1](#) ilustra la progresión de los síntomas a lo largo de los dos períodos de tratamiento y el intervalo sin tratamiento. Durante el primer período de tratamiento, el SRS-2 mostró una mejoría progresiva de más de 30 puntos en la escala total, lo que se considera un cambio clínicamente significativo[16]. A lo largo del período fuera del tratamiento, los síntomas se deterioraron a una puntuación ligeramente peor que al comienzo del tratamiento dos años antes. La reintroducción del tratamiento dio lugar a una mejoría de los síntomas de magnitud similar a la observada en el primer período. Se observó una tendencia paralela en cuatro de las cinco subescalas del ABC-C. La irritabilidad, la hiperactividad, el retraimiento social y las anomalías del habla mejoraron durante los períodos de tratamiento y se deterioraron durante el intervalo de descanso. No se observaron cambios en los equivalentes de edad de VABS-3, que fueron, en todo momento, alrededor de los 3 años de edad.

Durante los períodos de tratamiento, la familia hizo espontáneamente comentarios como: "está más conectada", "tiene mejor atención", "es más independiente en su tiempo libre", "ha podido disfrutar viendo una película junto con sus primos por primera vez", "ahora puedes tener una conversación con ella (dicho por el abuelo)", "ha dicho Feliz Navidad por primera vez y se interesó por los Tres

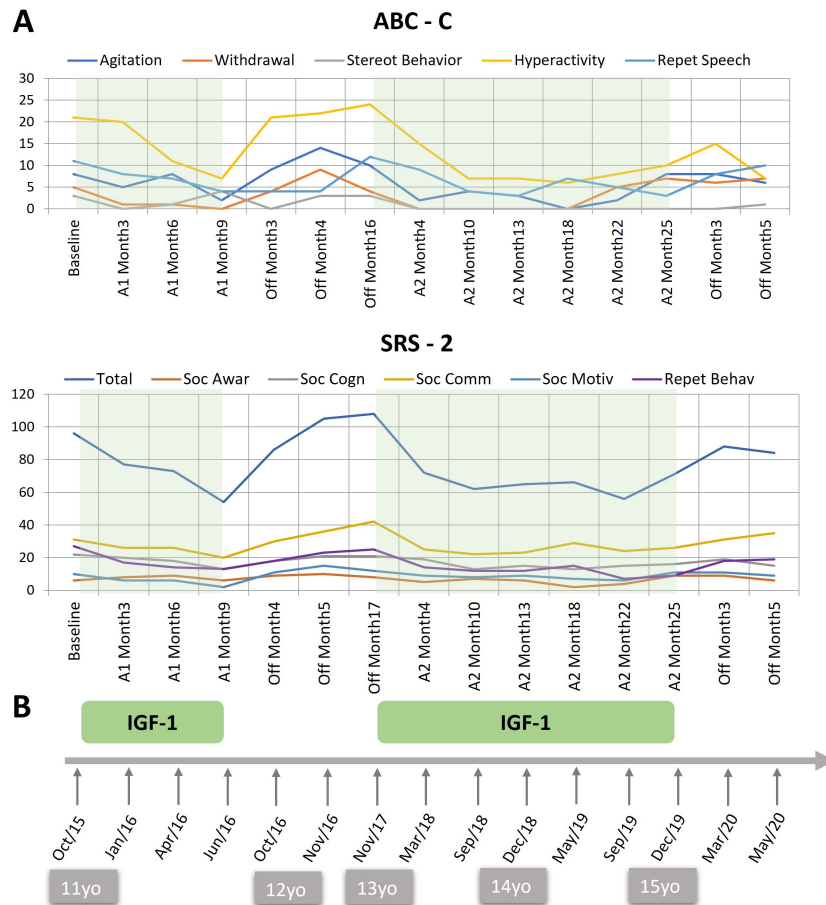


Figura 1. Puntuaciones brutas en el ABC-C y el SRS-2 durante los períodos de tratamiento y fuera del tratamiento y descripción general de la duración del tratamiento. (A) Los períodos de tratamiento (A1 y A2) están sombreados en verde y los períodos fuera de tratamiento están en blanco. (B) Cronograma de los períodos de tratamiento. La edad del paciente se muestra en los recuadros grises. ABC-C: Lista de verificación de comportamiento aberrante - comunidad; subescalas: Agitación/Irritabilidad, Retraimiento social, Comportamiento estereotipado, Hiperactividad, Habla repetitiva/inapropiada. SRS-2: Escala de Respuesta Social, subescalas: Conciencia social, Cognición social, Comunicación social, Motivación social, Comportamiento repetitivo. Copyright Parellada *et al.*, (2024). Esta figura se distribuye bajo los términos de la Licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinDerivados 4.0 Internacional, que permite a los reutilizadores copiar y distribuir el material en cualquier medio o formato en forma no adaptada únicamente, solo para fines no comerciales, y solo mientras se atribuya al creador.

Desfile de Reyes Magos" o "tiene muchas más frases contextualizadas espontáneas". Su terapeuta del habla y el lenguaje informó de una mayor velocidad de aprendizaje, yendo más rápido a través de diferentes unidades de aprendizaje. En la escuela, los maestros observaron una mayor intención de comunicación, junto con una mayor calma, atención y un mejor lenguaje funcional. Durante el tratamiento fuera de tratamiento, los comentarios de los cuidadores fueron: "es menos espontánea", "participa menos", "está desregulada y tiene rabietas" y "está menos conectada". La adherencia al tratamiento fue excelente y se supervisó a través de la prescripción periódica y el contacto con el Hospital de Día de Endocrinología, así como las visitas programadas a Psiquiatría.

Poco antes de la finalización definitiva del tratamiento con IGF-1 debido a eventos adversos, en noviembre de 2019, la DA comenzó a experimentar episodios ocasionales y breves de desregulación emocional y comportamientos catatónicos. Estos episodios persistieron esporádicamente hasta que comenzó un episodio más grave en el verano de 2022, que se describe en detalle a continuación.

La evaluación posterior al tratamiento reveló un empeoramiento progresivo del déficit de atención y la desregulación emocional con respecto a las puntuaciones basales. La clonidina y la oxcarbazepina se reintrodujeron, pero mostraron una respuesta deficiente y finalmente se suspendieron.

SITUACIÓN ACTUAL

En el verano de 2022, 18 meses después de la interrupción definitiva del tratamiento con IGF-1 y con 17 años de edad, comenzó un importante periodo de desregulación emocional, caracterizado por un comportamiento agresivo con nuevos movimientos anormales y temblores en la extremidad superior derecha y en la boca. Un especialista en neurología revisó el caso y no encontró una causa conocida para este deterioro.

En julio de 2023, LD se sometió a un breve régimen de tratamiento destinado a abordar sus dificultades de comportamiento. Se administraron dosis bajas de aripiprazol y quetiapina, junto con la inserción de progestágenos subcutáneos para controlar la desregulación. Desafortunadamente, este enfoque de tratamiento resultó ineficaz. Además, surgieron síntomas adicionales de catatonía, como letargo, desconexión del entorno e inexpresividad facial. Posteriormente, se inició el tratamiento con citalopram, que obtuvo una respuesta positiva caracterizada por una mejora del estado de ánimo y la regulación.

DISCUSIÓN

Este caso muestra un tratamiento a largo plazo (total más de 3 años) de un adolescente con una deleción 22q13 de aproximadamente 270 kilobases (Síndrome de Phelan McDermid) con discapacidad severa del desarrollo, TEA, retraso en el lenguaje, hipotonía, estrabismo, cifosis y estreñimiento. En este caso del tratamiento durante la adolescencia, aunque no hay mejoría en la función adaptativa global, y la edad mental se mantiene constante desde el inicio del tratamiento a los 11 años hasta su conclusión a los 15 (aproximadamente a los 3 años de edad), hay mejoras notables en la conciencia social, la participación, la comunicación efectiva (especialmente en la iniciativa y la contextualización) y el comportamiento. El tratamiento experimental se administró durante dos periodos distintos, revelando un efecto de encendido-apagado-encendido perceptible correspondiente a la ingesta de tratamiento. En ambas ocasiones, una vez que se suspendió el medicamento, todas las conductas mejoradas volvieron a las puntuaciones iniciales. En general, la tolerancia fue buena durante la mayor parte de la duración del tratamiento (más de 2 años). Sin embargo, hacia el final, el engrosamiento del tejido y las anomalías en la repolarización del electrocardiograma provocaron la decisión de suspender el tratamiento de forma permanente.

Este caso plantea la pregunta de si los años de tratamiento, marcados por la mejora de las habilidades sociales y de comunicación durante el difícil período de la adolescencia, pueden contribuir a mejorar las relaciones interpersonales y a mejorar el bienestar general y la calidad de vida de la paciente y su familia. Estos años de tratamiento, con mejoras temporales, también pueden crear falsas esperanzas de mejoras mayores o más largas, que deben abordarse de manera completa y honesta con las familias. En este caso, la familia sintió, tanto durante el curso del tratamiento como incluso ahora, en retrospectiva, que el resultado obtenido valió todo el esfuerzo del ensayo. Experimentaron una mejor conexión con su hija durante un período prolongado de tiempo, lo que les pareció muy valioso. El monitoreo meticuloso de los eventos adversos generales y específicos de la molécula facilitó la identificación temprana de posibles eventos adversos graves, lo que finalmente condujo a la interrupción final del tratamiento.

Siguiendo la información disponible en el momento del tratamiento inicial mencionado anteriormente, se ha demostrado que el IGF-1 y la hormona del crecimiento humano (hGH) revierten los déficits neuroconductuales en el síndrome premenstrual. En cuanto a los estudios clínicos[8], las investigaciones posteriores incluyeron un nuevo estudio piloto a corto plazo y un ensayo controlado aleatorizado (ECA) en SPM[17,18], que mostraron mejoras en la reactividad sensorial, la hiperactividad y los comportamientos repetitivos, y una buena tolerabilidad. No se ha estudiado la tolerabilidad durante el tratamiento a largo plazo para indicaciones no asociadas con baja estatura.

IMPLICACIONES CLÍNICAS

El informe de caso presentado subraya la importancia de incorporar todas las fuentes de evidencia disponibles cuando se abordan los tratamientos para enfermedades huérfanas y raras, especialmente teniendo en cuenta que los tratamientos a menudo son muy limitados o incluso inexistentes en tales casos. También enfatiza el valor de explorar alternativas a los ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo para contribuir con evidencia y conocimientos valiosos para el manejo de estos trastornos. Uno de estos diseños alternativos es el diseño cruzado N-de-1, particularmente útil en el estudio y tratamiento de fenotipos extremos o formas raras de enfermedad, que con frecuencia no son elegibles para ensayos clínicos estándar. Los ensayos clínicos N-of-1 se llevan a cabo en un paciente a la vez, son exploratorios y tratan de encontrar un tratamiento personalizado y preciso para cada paciente, la dosis correcta y la duración correcta del tratamiento. En la era de la medicina multiómica y de precisión, los ensayos multivariados N-de-1 (ya considerados en el Nivel 1 de evidencia)[19] y los ensayos N-de-1 agregados son vehículos ideales para el avance de la ciencia biomédica y traslacional, ya que los conocimientos obtenidos de ellos pueden proporcionar información sobre cómo proporcionar atención en tiempo real a cada individuo[20-22]. Estos diseños, a su vez, pueden superar la limitación común de los metanálisis, que a menudo producen resultados resumidos promedio para grupos heterogéneos de pacientes con respuestas muy diversas a los tratamientos. La evaluación y el seguimiento proactivos y sistemáticos, regulares y frecuentes de los resultados clínicos multivariados y los eventos adversos, a lo largo de todo el tratamiento, son, como ilustra este caso, el camino a seguir para obtener una amplia comprensión del efecto del tratamiento y abordar los efectos potencialmente dañinos con prontitud. Los ensayos clínicos N-de-1 no están exentos de inconvenientes. Existen barreras para generalizar el uso de ensayos clínicos N-de-1. El costo de llevar a cabo un tratamiento individualizado (preparación del ensayo, visitas clínicas y el costo de algunos medicamentos) es difícil de asumir para las instituciones o los participantes. El monitoreo remoto puede ayudar a reducir algunos costos al tiempo que proporciona un informe diario de respuesta, lo que permite tomar decisiones rápidas. La generalización está amenazada. Para algunas afecciones, un diseño de encendido-apagado o encendido y apagado aleatorio no es apropiado (debido a la gravedad de las condiciones, el efecto de arrastre y otros). Los análisis de coste-eficacia deben incluir la ventaja de evitar que los pacientes tomen largos períodos de tratamiento con medicamentos ineficaces[23]. Siempre que sea posible, la incorporación de diseños cruzados doble ciego N-de-1 podría mejorar los estudios estándar de N-of-1 on-off-on. Además, vale la pena considerar los tratamientos intermitentes como un enfoque alternativo, como se sugiere en otras afecciones[23].

FORTALEZAS Y LIMITACIONES

Este caso ejemplifica un régimen de tratamiento experimental estricto caracterizado por un monitoreo meticuloso y estandarizado tanto de los resultados como de los eventos adversos. Presenta un enfoque altamente personalizado, donde la dedicación y la adherencia al tratamiento por parte de la familia, junto con el apoyo institucional, juegan un papel fundamental. La recopilación de información de diferentes fuentes, como instrumentos calificados por la familia y el médico, terapeutas e informes escolares, fortalece la interpretación de los resultados del ensayo. La utilización de un diseño on-off-on y la duración prolongada del tratamiento contribuyen aún más a la importancia de los hallazgos. Además de las limitaciones inherentes a todos los ensayos clínicos N-de-1, este en particular tiene otras limitaciones únicas. No se incluyeron instrumentos estructurados calificados por el médico; aunque se recopiló información de múltiples fuentes (padres, maestros, terapeutas), no se puede descartar el efecto placebo y no se incorporó un diseño de control aleatorio con placebo (debido a la dificultad y las probables preocupaciones éticas asociadas con el tratamiento simulado de IGF-1).

DIRECCIONES FUTURAS

La necesidad de consenso de expertos, el aprendizaje continuo, el trabajo en red con expertos internacionales y la participación de la familia en el proceso de toma de decisiones del tratamiento es la otra recomendación directa que se deriva de este caso. En el caso del SPM, se están realizando grandes esfuerzos internacionales para actualizar el conocimiento derivado de todas las fuentes de evidencia posibles (desde casos anecdóticos hasta trabajos preclínicos para revisiones metaanalíticas) y proporcionar recomendaciones para el manejo y tratamiento[24,25]. A través de estos exhaustivos trabajos, todos adquirimos conocimientos sobre la

heterogeneidad de las respuestas en diferentes pacientes y se nos ayuda en la toma de decisiones clínicas, lo que aumenta el valor de los ensayos clínicos aleatorizados y los metaanálisis, que resumen las tendencias generales y los promedios de los estudios, pero no capturan la variabilidad individual y los matices dentro de poblaciones heterogéneas.

CONCLUSIÓN

Este caso clínico ejemplifica un enfoque potencial para el tratamiento de enfermedades raras y pacientes que son difíciles de incluir en los ensayos clínicos estándar, particularmente en la era de la medicina personalizada. Las intervenciones personalizadas, basadas en la evidencia preclínica y clínica disponible, son cruciales. En estos casos, es esencial utilizar instrumentos de resultados individualizados pero estandarizados. Además, es imperativo sortear los desafíos legales y administrativos. Existe una necesidad apremiante de innovaciones científicas para optimizar el diseño de los ensayos y la interpretación de los resultados con el fin de maximizar la eficacia de los tratamientos para estas afecciones.

DECLARACIONES

Reconocimientos

Esperamos que este estudio pueda ayudar al bienestar de las personas con síndrome premenstrual y sus familias en el futuro, y por eso, nos gustaría expresar nuestra gratitud a LD y su familia por permitirnos publicar este trabajo y por permitirnos el seguimiento muy cercano, y a veces tedioso, de su progreso.

Contribuciones de los autores

Contribuciones sustanciales a la concepción o diseño de la obra, o a la adquisición, análisis o interpretación de datos para la obra: Parellada M, Burdeus-Olavarrieta M, Rodríguez MD Redacción de la obra o revisión crítica de la misma para su contenido intelectual importante: Parellada M, Burdeus- Olavarrieta M, San José Cáceres A, Fraguas D Aprobación final de la versión a publicar: Parellada M, Burdeus-Olavarrieta M, San José Cáceres A, Fraguas D, Medrano C, Rodríguez MD Acuerdo de ser responsable de todos los aspectos del trabajo para garantizar que las cuestiones relacionadas con la exactitud o integridad de cualquier parte del trabajo se investiguen y resuelvan adecuadamente: Parellada M, Burdeus- Olavarrieta M, Fraguas D, San José Cáceres A, Medrano C, Dr. Rodríguez

Disponibilidad de datos y materiales

Los conjuntos de datos utilizados durante el presente estudio están disponibles a través del autor correspondiente previa solicitud.

Apoyo financiero y patrocinio

Esta publicación ha contado con el apoyo de SERMAS (Servicio Nacional de Salud, Ministerio de Sanidad), Ministerio de Ciencia e Innovación, Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) (FI18/00233), CIBERSAM (Red de Investigación Biomédica en Salud Mental, CB/07/09/0023), Universidad Complutense de Madrid, Ministerio de Universidades, Asociación Phelan-McDermid España (FIBHGM-CCA033-2016, FIBHGM-CCA027-2020). Los resultados que han dado lugar a esta publicación han recibido financiación de la Empresa Común para la Iniciativa de Salud Innovadora 2 en virtud del acuerdo de subvención n.º 777394 para el proyecto AIMS-2-TRIALS. Esta Empresa Común cuenta con el apoyo del programa de investigación e innovación Horizonte 2020 de la Unión Europea y de EFPIA y AUTISM SPEAKS, Autística, SFARI. Las opiniones expresadas son las de los autores y no necesariamente las de los financiadores (IHI-JU2).

Conflictos de intereses

Parellada M ha desempeñado funciones de asesoría o consultoría para Exeltis y Servier y participa en ensayos clínicos promovidos por Servier y por F. Hoffmann La Roche Ltd. San José Cáceres A ha

desempeñado funciones de asesoramiento o consultoría para F. Hoffmann La Roche Ltd y en ensayos clínicos realizados por Servier. Actualmente es consultora de Signant Health. Burdeus-Olavarrieta M no tiene nada que declarar. El trabajo que aquí se presenta no está relacionado con las subvenciones y relaciones anteriores. Fraguas D ha recibido financiación como asesor o conferencista de Angelini, Casen Recordati, Janssen, Lundbeck, Otsuka y Rovi. Medrano C y el Dr. Rodríguez no tienen nada que declarar.

Aprobación ética y consentimiento para participar

Se ha obtenido el consentimiento por escrito de los padres del paciente.

Consentimiento para la publicación

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los padres de los padres de los pacientes para la publicación de sus datos clínicos.

Derechos de autor

El autor (es) 2024.

REFERENCIAS

- Schön M, Lapunzina P, Nevado J, et al. Definición y variabilidad clínica del síndrome de Phelan-McDermid relacionado con SHANK3. *Eur J Med Genet* 2023;66:104754. DOI
- Bozdagi O, Sakurai T, Papapetrou D, et al. La haploinsuficiencia del gen Shank3 asociado al autismo conduce a déficits en la función sináptica, la interacción social y la comunicación social. *Mol Autism* 2010;1:15. DOI PubMed PMC
- Bozdagi O, Tavassoli T, Buxbaum JD. El factor de crecimiento similar a la insulina-1 rescata los déficits sinápticos y motores en un modelo de ratón de autismo y retraso en el desarrollo. *Mol Autism* 2013;4:9. DOI PubMed PMC
- Hodge RD, D'Ercole AJ, O'Kusky JR. El aumento de la expresión del factor de crecimiento similar a la insulina-I (IGF-I) durante el desarrollo embrionario produce un sobrecrecimiento neocortical con efectos diferencialmente mayores en áreas citoarquitectónicas específicas y capas corticales. *Brain Res Dev Brain Res* 2005;154:227-37. DOI PubMed
- O'Kusky JR, Ye P, D'Ercole AJ. El factor de crecimiento similar a la insulina-I promueve la neurogénesis y la sinaptogénesis en la circunvolución dentada del hipocampo durante el desarrollo postnatal. *J Neurosci* 2000;20:8435-42. DOI PubMed PMC
- Kolevzon A, Bush L, Wang AT, et al. Un ensayo piloto controlado del factor de crecimiento similar a la insulina-1 en niños con síndrome de Phelan-McDermid. *Mol Autism* 2014;5:54. DOI PubMed PMC
- Réthelyi JM, Vincze K, Schall D, Glennon J, Berkel S. El papel de la señalización de insulina/IGF1 en trastornos neuropsiquiátricos y del neurodesarrollo: evidencia de modelos de células neuronales humanas. *Neurosci Biobehav Rev* 2023;153:105330. DOI PubMed
- Moffitt BA, Sarasua SM, Ivankovic D, et al. Estratificación de una población con síndrome de phelan-McDermid basada en su respuesta a la hormona de crecimiento humano y al factor de crecimiento similar a la insulina. *Genes* 2023;14:490. DOI PubMed PMC
- Yuen KCJ, Biller BMK, Radovick S, et al. Pautas de la Asociación Estadounidense de Endocrinólogos Clínicos y el Colegio Estadounidense de Endocrinología para el manejo de la deficiencia de la hormona del crecimiento en adultos y pacientes en transición de la atención pediátrica a la de adultos. *Endocr Pract* 2019;25:1191-232. DOI
- Parellada M, Boada L, Moreno C, et al. Programa de atención especializada para los trastornos del espectro autista en una población urbana: un modelo de gestión de casos para la prestación de atención médica en una población con TEA. *Eur Psychiatry* 2013;28:102-9. DOI
- Guy W. Escala de impresiones globales clínicas. Pruebas psicológicas APA. 1976. DOI
- Constantino J. Escala de receptividad social (SRS-2). Los Ángeles, CA: Servicios Psicológicos del Oeste; Año 2012.
- Brown EC, Aman MG, Havercamp SM. Análisis factorial y normas para las calificaciones de los padres en la comunidad de la lista de verificación de comportamiento aberrante para jóvenes en educación especial. *Res Dev Disabil* 2002;23:45-60. DOI PubMed
- Sparrow SS, Cicchetti DV, Saulnier CA. Escalas de comportamiento adaptativo de Vineland, tercera edición. (Vineland-3)-Kit completo: PsychCorp; 2016. Disponible en: <https://www.pearsonassessments.com/store/usassessments/en/Store/Professional-Assessments/Behavior/Vineland-Adaptive-Behavior-Scales-%7C-Third-Edition/p/100001622.html> [Consultado por última vez el 29 de abril de 2024]
- Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. La escala de valoración de los efectos secundarios de la UKU. Una nueva escala de valoración integral para psicofármacos y un estudio transversal de los efectos secundarios en pacientes tratados con neurolepticos. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1987; 334:1-100. DOI
- Berven S, Barón M, Deviren V, Glassman S, Bridwell K, Verma K. La evaluación de las diferencias clínicamente significativas en el tratamiento de la deformidad de la columna vertebral mediante el cuestionario SRS: ¿cuál es el umbral de cambio que es significativo para los pacientes? *Int J Cirugía de la columna vertebral* 2019;13:153-7. DOI PubMed PMC
- Kolevzon A, Breen MS, Siper PM, et al. Ensayo clínico del factor de crecimiento similar a la insulina-1 en el síndrome de Phelan-McDermid. *Mol Autism* 2022;13:17. DOI PubMed PMC
- Sethuram S, Levy T, Foss-Feig J, et al. Un estudio de prueba de concepto de la hormona del crecimiento en niños con síndrome de Phelan-McDermid. *Mol Autism*

- 2022;13:6. [DOI PubMed PMC](#)
19. Grupo de Trabajo sobre Niveles de Evidencia de la OCEBM. "Los niveles de evidencia de Oxford 2"; Centro de Oxford para la Medicina Basada en la Evidencia. 2011. Disponible en: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/occebml-levels-of-evidence> [Consultado por última vez el 29 abr 2024].
 20. Husain M. Tiempo para los ensayos N-de-1 en la toma de decisiones clínicas. *Cerebro* 2021;144:1031-2. [DOI PubMed](#)
 21. Mirza RD, Guyatt GH. Un ensayo clínico aleatorizado de n-de-1 ensayos-tribulaciones de un ensayo. *JAMA Intern Med* 2018;178:1378-9. [DOI PubMed](#)

 22. Schork NJ, Beaulieu-Jones B, Liang WS, Smalley S, Goetz LH. Explorando la biología humana con ensayos clínicos N-de-1. *Camb Prism Precis Med* 2023; 1:E12. [DOI PubMed PMC](#)
 23. Al-Hammadi A, Ruszczak Z, Magariños G, Chu CY, El Dershaby Y, Tarcha N. Uso intermitente de agentes biológicos para el tratamiento de la psoriasis en adultos. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021;35:360-7. [DOI PubMed](#)
 24. Srivastava S, Sahin M, Buxbaum JD, et al. Pautas de consenso actualizadas sobre el tratamiento del síndrome de Phelan-McDermid. *Am J Med Genet A* 2023;191:2015-44. [DOI PubMed PMC](#)
 25. van Ravenswaaij-Arts CMA, van Balkom IDC, Jesse S, Bonaglia MC. Editorial: hacia una guía de consenso europeo para el síndrome de Phelan-McDermid. *Eur J Med Genet* 2023;66:104736. [DOI PubMed](#)