

Un enfoque multidisciplinario y una declaración de consenso para establecer estándares de cuidado para el síndrome de Angelman*

*Este artículo fue traducido al español y hace falta validación en español. Si tiene dudas favor referirse al artículo original en inglés haciendo click [aquí](#).

Jessica Duis 1 , Mark Nespeca 2 , Jane Summers 3 , Lynne Bird 4 , Karen G C B Bindels-de Heus 5 6 , M J Valstar 5 , Marie-Claire Y de Wit 5 7 , C Navis 5 8 , Maartje Ten Hooven-Radstaake 5 6 , Bianca M van Iperen-Kolk 6 9 , Susan Ernst 10 , Melina Dendrinis 10 , Terry Katz 11 , Gloria Diaz-Medina 12 13 , Akshat Katyayan 12 13 , Srishti Nangia 14 , Ronald Thibert 15 , Daniel Glaze 12 13 , Christopher Keary 15 , Karine Pelc 16 , Nicole Simon 17 , Anjali Sadhwani 17 , Helen Heussler 18 , Anne Wheeler 19 , Caroline Woeber 20 , Margaret DeRamus 21 , Amy Thomas 22 , Emily Kertcher 23 , Lauren DeValk 24 , Kristen Kalemeris 25 , Kara Arps 26 , Carol Baym 27 , Nicole Harris 27 , John P Gorham 28 , Brenda L Bohnsack 29 , Reid C Chambers 30 , Sarah Harris 12 13 , Henry G Chambers 31 , Katherine Okoniewski 19 , Elizabeth R Jalazo 32 , Allyson Berent 33 , Carlos A Bacino 34 , Charles Williams 35 , Anne Anderson 12 13

Affiliations collapse

Affiliations

1 Section of Genetics & Inherited Metabolic Disease, Section of Pediatrics, Special Care, Department of Pediatrics, Children's Hospital Colorado, University of Colorado Anschutz Medical Campus, Aurora, Colorado, USA.

2 Department of Neurology, Rady Children's Hospital, San Diego, California, USA.

3 Department of Psychiatry, The Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canada.

4 Department of Pediatrics, Clinical Genetics / Dysmorphology, University of California, San Diego, Rady Children's Hospital San Diego, San Diego, California, USA.

5 Department of Pediatrics, Erasmus MC Sophia, Children's Hospital, Rotterdam, Netherlands.

6 ENCORE Expertise Center for Neurodevelopmental Disorders, Erasmus MC University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands.

7 Department of Neurology and Pediatric Neurology, Erasmus MC, Rotterdam, The Netherlands.

8 Department of ENT (Speech & Language Pathology), Erasmus MC, Rotterdam, The Netherlands.

9 Department of Physical Therapy, Erasmus MC, Rotterdam, The Netherlands.

10 Department of Obstetrics and Gynecology, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, USA.

11 Developmental Pediatrics, Department of Pediatrics, Children's Hospital Colorado, University of Colorado Anschutz Medical Campus, Aurora, CO, USA.

12 Division of Neurology and Developmental Pediatrics, Department of Pediatrics, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA.

13 Neurology, Texas Children's Hospital, Houston, Texas, USA.

14 Department of Pediatrics, Division of Child Neurology, Weill Cornell Medicine, New York-Presbyterian Hospital, New York, New York, USA.

15 Angelman Syndrome Program, Lurie Center for Autism, Massachusetts General Hospital for Children, Boston, Massachusetts, USA.

16 Department of Neurology, Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola, Université Libre de Bruxelles (ULB), Brussels, Belgium.

17 Department of Psychiatry, Boston Children's Hospital, Boston, MA, USA.

18 UQ Child Health Research Centre, Faculty of Medicine, The University of Queensland, Brisbane, Queensland, Australia.

- 19 Center for Newborn Screening, RTI International, Research Triangle Park, North Carolina, USA.
- 20 Audiology, Speech & Learning Services, Children's Hospital Colorado, Aurora, Colorado, USA.
- 21 Department of Psychiatry, Carolina Institute for Developmental Disabilities, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, North Carolina, USA.
- 22 New York League for Early Learning William O'connor School, New York, New York, USA.
- 23 UNC Hospital Chapel Hill, Chapel Hill, North Carolina, USA.
- 24 Occupational Therapy, Children's Hospital Colorado, Aurora, Colorado, USA.
- 25 Department of Pediatric Rehabilitation, Monroe Carell Jr. Children's Hospital at Vanderbilt, Nashville, Tennessee, USA.
- 26 Department of Physical Therapy, Children's Hospital Colorado, University of Colorado Anschutz Medical Campus, Aurora, Colorado, USA.
- 27 Physical Therapy, Children's Hospital Colorado, Aurora, Colorado, USA.
- 28 Department of Ophthalmology and Visual Sciences, University of Michigan, Ann Arbo, Michigan, USA.
- 29 Division of Ophthalmology, Department of Ophthalmology, Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Ann Arbo, Michigan, USA.
- 30 Department of Orthopedic Surgery Nationwide Children's Hospital, Columbus, Ohio, USA.
- 31 Orthopedic Surgery, San Diego Department of Pediatric Orthopedics, University of California, Rady Children's Hospital, San Diego, California, USA.
- 32 Angelman Syndrome Foundation, Aurora, Illinois, USA.
- 33 Foundation for Angelman Syndrome Therapeutics, Chicago, Illinois, USA.
- 34 Department of Molecular and Human Genetics, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA.
- 35 Raymond C. Philips Unit, Division of Genetics and Metabolism, Department of Pediatrics, University of Florida, Gainesville, Florida, USA.

Resumen

Introducción: El síndrome de Angelman (SA) es un trastorno neurogenético raro presente en aproximadamente 1/12.000 individuos y caracterizado por atraso en el desarrollo, déficit cognitivo, disfunción motora, convulsiones, problemas gastrointestinales y antecedentes electroencefalográficos anormales. El SA es causado por la ausencia de expresión del gen con impronta paterna UBE3A en el sistema nervioso central. Las disparidades en el manejo de la SA son un problema importante para la preparación de terapias de precisión y se producen incluso en pacientes con acceso a expertos y clínicas reconocidas. Los pacientes con SA reciben atención basada en la experiencia del colectivo médico debido a la limitada literatura basada en la evidencia. Presentamos una declaración en consenso y una revisión exhaustiva de la literatura que propone un estándar de prácticas de atención para el manejo del SA en un momento crítico en el que las terapias para alterar la historia natural de la enfermedad están en el horizonte.

Métodos: Recopilamos las características clínicas clave reconocidas en el SA basándonos en el consenso de un equipo de especialistas que ven a pacientes con SA. Se establecieron grupos de trabajo para abordar cada área de enfoque con comités compuestos por médicos y profesionales que ven a más de 5 pacientes con el síndrome. Los comités elaboraron pautas de gestión para su área de especialización. Estos se recopilaron en un documento final para proporcionar un marco para estandarizar la gestión. La evidencia de la literatura médica también se revisó exhaustivamente.

Resultados: Las áreas cubiertas por los grupos de trabajo en el documento de consenso incluyen genética, neurodesarrollo, psicología, problemas generales de salud, neurología (incluidos los trastornos del movimiento), sueño, psiquiatría, ortopedia, oftalmología, comunicación, intervención temprana y terapias, y la salud del cuidador. Los grupos de trabajo crearon marcos, incluidos diagramas de flujo y tablas, para ayudar a darles un acceso rápido a los profesionales de la salud. Los datos de la literatura se incorporaron para garantizar que los profesionales de la salud pudieran revisar las guías de manejo, comparando la experiencia con los pacientes frente a las basadas en la evidencia y literatura

Conclusión:

Los estándares de cuidado en el SA son claves para asegurar el cuidado óptimo, durante este momento crítico que estamos viviendo, donde nuevas terapias de precisión están emergiendo. Este documento sirve como marco para diferentes profesionales de la salud.

Palabras claves: Síndrome de Angelman; UBE3A; genética; manejo, cuidado; neurogenética.

Correspondencia

Jessica Duis, Area de Genetica y Enfermedades metabolicas heredadas, clínica de cuidado especial, Children's Hospital de Colorado, Campus Médico de Anschutz, 13123 E 16th Avenue, ED2S sala 4120, Aurora, CO 80045, USA

© 2021 The Authors. *Molecular Genetics & Genomic Medicine* published by Wiley Periodicals LLC.

1. INTRODUCCIÓN

El síndrome de Angelman (AS, OMIM #105830) es una condición neurogenética que afecta aproximadamente entre 1/12.000 personas a 1/20.000 personas (Steffenburg et al., 1996). Por lo general, el diagnóstico del SA típico se hace entre los 1 y 2 años de edad, y a veces más tardíamente sin presentación no típica (Gentile et al., 2010). Algunas características incluyen retraso en el desarrollo (especialmente en el área de lenguaje expresivo), una disposición distintiva risueña, epilepsia, déficit en la motricidad gruesa y fina, temblores, alteraciones de sueño, problemas gastrointestinales, comportamiento estereotípico, ansiedad e hipercinesia.

El gen UBE3A está paternalmente impreso en las neuronas, y las características clínicas del SA se dan principalmente por la deficiencia de la expresión materna de la proteína UBE3A en el cerebro. El UBE3A está localizado en el cromosoma 15q11.2q13 y codifica tres isoformas protéicas EA6P a través de un corte diferencial (Copping et al., 2017; Dindot et al., 2008; Hillman et al., 2017, Yamamoto et al., 1997). Existen 4 mecanismos moleculares: (a) delección del cromosoma materno(70-75%) (b) mutación del gen UBE3A materno (15%) con el 50% de probabilidad de transmitirla por vía materna; infrecuentemente(c) disomía uniparental (UPD;5-7%) y (d) defecto de la impronta (ImpD, 5-7%) debido a una epi mutación que confiere a la impronta paterna del UBE3A materno, o

con menos frecuencia, debido a la eliminación del centro de impronta con un 50% de riesgo de recurrencia si se hereda de la madre. El mosaïcismo está principalmente asociado con una epi mutación (Aypar et al., 2016; Sahoo et al., 2007; Tan et al., 2011). El diagrama 1 presenta el algoritmo diagnóstico. El asesoramiento genético debería ser ofrecido a todas las familias para discutir el riesgo de recurrencia, que es diferente basado en el subtipo molecular.

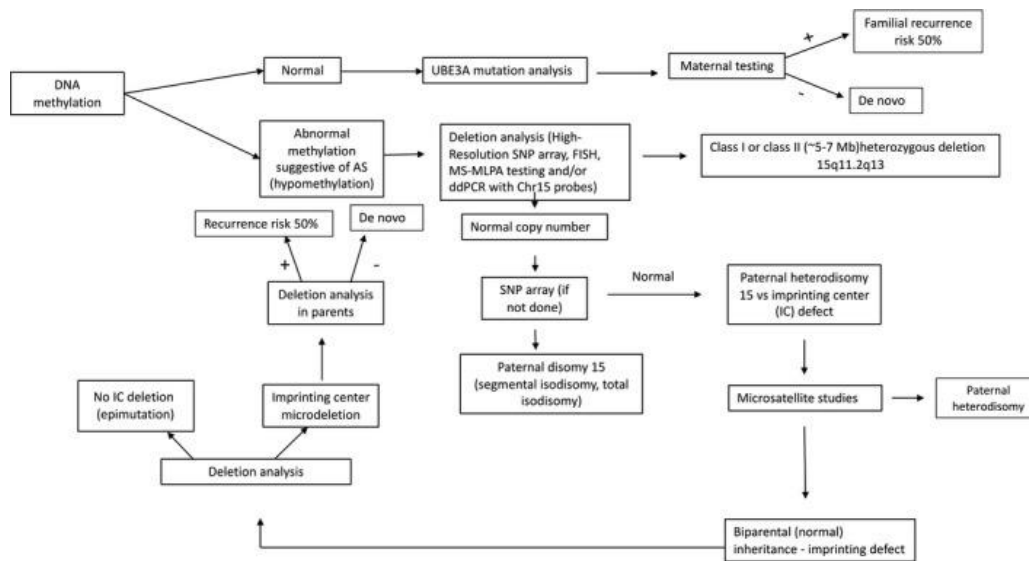


DIAGRAMA 1 Algoritmo para examen genético del síndrome de Angelman (SA). Orientación cuando se considera un diagnóstico del SA. Abreviaciones (por sus siglas en inglés): FISH, Hibridación fluorescente in situ; SNP, Polimorfismo de nucleótido único; MS específica de metilación; MLPA amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples; PWS, síndrome de Prader-Willi; AS, síndrome de Angelman, UPD, disomía uniparental; UBE3A, ubiquitina ligasa proteómica del gen E3A.

Esta recomendación tiene como objetivo destacar la estandarización de la atención integral del paciente en la preparación para las terapias de precisión personalizadas. La FDA (Food and Drug Administration de los EEUU) recomienda establecer un documento accesible con una declaración de expertos sobre el tratamiento.

2. METODOS

El consenso de cuidado, refleja a lo largo de la vida, la compilación de aportes de más de 20 líderes de opinión clave (KOL, Key Opinion Leaders) en el campo. El documento se distribuyó a expertos de todo el mundo para su retroalimentación y revisión. Todos los coautores cumplieron con al menos uno de los siguientes criterios: (a) experiencia clínica sustancial trabajando con niños y adultos con SA (operacionalizado por haber visto al menos a 5 personas tanto en consulta como en seguimiento) y (b) voluntad de practicar medicina basada en la evidencia con una revisión exhaustiva de la literatura.

La revisión de la literatura se realizó en PubMed y Ovid Medline. Los términos de búsqueda de PubMed incluyeron (Síndrome de Angelman) Y (Manejo O tratamiento O ensayo clínico O medicación O comportamiento O intervención), lo que arrojó 1273 artículos. Los términos de búsqueda de Ovid incluyeron Síndrome de Angelman/dg, dh, dt, pc, th [Diagnóstico por imágenes, Dietoterapia, Farmacoterapia, Prevención y control, Terapia] Y (Manejo O tratamiento O ensayo clínico O medicamento O conductual O intervención) .mp. [mp=título, resumen, título original, palabra de nombre de sustancia, palabra de encabezamiento de materia, palabra de subencabezado flotante, palabra de encabezamiento de palabra clave, palabra de concepto complementario de organismo, palabra de concepto complementario de protocolo, palabra de concepto complementario de enfermedad rara, identificación única fier, sinónimos] y arrojó 59 resultados. Los artículos incluidos fueron ensayos clínicos, revisiones

retrospectivas de casos, resúmenes de reuniones y series de casos centrados en el manejo de la SA. La revisión final incluyó la eliminación de duplicados y la clasificación por relevancia para la gestión humana y arrojó 100 artículos.

3. REVISIÓN Y GUÍAS DE PRÁCTICA

A través de los datos recopilados en los estudios de historia natural y la experiencia clínica, la descripción clínica continúa evolucionando para incluir características recientemente encontradas. Debido a la naturaleza limitada de las referencias relevantes y la falta de base de evidencia, se dio prioridad a la experiencia de los KOL sobre la revisión de la literatura, pero se consideraron ambas. Se disponía de un número limitado de ensayos clínicos para respaldar las prácticas y, por lo tanto, el nivel de evidencia es III (ensayos controlados sin aleatorización) o IV (estudios de casos y controles o de cohortes diseñados).

3.1 Consideraciones generales

La tabla 1 muestra un manejo comprensivo por edad

TABLA 1
Consideraciones de. Salud por edad para individuos con Síndrome de Angelman

Edad	Evaluación médica	Orientación preventiva	Remisión especialistas	Exámenes de laboratorio	Diagnóstico	Medicamentos/ consideración de suplementos
Momento del diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> Alimentación -estrabismo Ceguera cortical <ul style="list-style-type: none"> -Estrabismo Reflujo gastroesofágico Crecimiento y desarrollo Tono muscular Epilepsia 	<ul style="list-style-type: none"> Asesoramiento genético Mantenerse erguido durante la alimentación y durante 30 minutos después (precauciones para el reflujo) Discutir una dieta baja en carbohidrato, alta en proteína y grasas, hacia la implementación de la dieta LGIT <ul style="list-style-type: none"> Servicios de intervención temprana Evaluar sueño Precauciones y manejo de epilepsia Monitorear la constipación Grupos de apoyo Investigación clínica 	<ul style="list-style-type: none"> Genética/ Asesoramiento genético Neurología Gastro/Nutrición Terapia ocupacional (necesidades sensoriales) Terapia física (plantillas ortopédicas, hidroterapia) SLP(Fonoaudiólogo y terapia de lenguaje)- uso de Comunicación Aumentativa y Alternativa (CAA) 	<ul style="list-style-type: none"> Confirmación genética) Si hay retraso en el crecimiento: PMC (Panel metabólico completo), CBC(recuento sanguíneo completo o cuadro hemático), Estudios de tiroides, vitamina D, magnesio, fosfato Evaluar si paciente produce cetonas como se espera al inicio de una dieta: perfil de acilcarnitina, ácidos de la orina, carnitina libre y total Laboratorios adicionales antes de iniciar o para monitorear dieta: Selenio, zinc, calcio ionizado, BHB, panel de lípidos, carnitina, calcio en la orina Ferritina y VSG (velocidad de sedimentación) 	<ul style="list-style-type: none"> Radiografía de cadera (especialmente si no camina) Radiografía de columna Electroencefalograma, si hay sospecha de convulsiones Evaluación alimenticia (si es necesario un estudio de deglución video fluoroscópico) 	<ul style="list-style-type: none"> Dieta: LGIT (Dieta de bajo índice glucémico) or dieta cetogénica Manejo de epilepsia (ver figura 2) Aceite MCT para apoyo a dieta y ayuda a constipación Levocarnitina (si esta en el límite o si el paciente está en una dieta baja en carbohidratos).

				globular)		
--	--	--	--	-----------	--	--

Edad	Evaluación médica	Orientación preventiva	Remisión especialistas	Exámenes de laboratorio	Diagnóstico	Medicamentos/ consideración de suplementos
1-3 años	<p>Crecimiento & desarrollo</p> <p>Visión</p> <p>Ceguera cortical</p> <p>Estrabismo</p> <p>Alimentación</p> <p>Escoliosis</p> <p>Sueño</p> <p>Comportamiento</p> <p>Movilidad</p>	<p>Servicios de intervención temprana/ plan de educación individualizada</p> <p>Convulsiones</p> <p>Dieta con bajo índice glucémico/cetogénica</p> <p>Rutinas</p> <p>Sueño</p> <p>Ir al baño</p> <p>Actividades básicas cotidianas (ABC)</p> <p>Estrategias de modificación del comportamiento</p> <p>Establecimiento de límites</p> <p>Estreñimiento (puede estar ligado a los trastornos de sueño, convulsiones o cambios comportamentales).</p> <p>Actividad física</p> <p>Deportes adaptados</p> <p>Ejercicio 90-90 minutos por día</p> <p>Monitoreo de la marcha en el tiempo</p> <p>Sueño</p> <p>Considerar el rol de las crisis convulsivas en la noche.</p> <p>Grupos de apoyo</p> <p>Investigación clínica</p>	<p>Neurología Especialista en casa o en SA</p> <p>Pediatra del desarrollo</p> <p>Sueño</p> <p>Oftalmología</p> <p>Gastro o Nutrición</p> <p>Sueño (si no ha sido evaluado por otro especialista)</p> <p>Terapia ocupacional</p> <p>Trabajar las necesidades sensoriales</p> <p>Terapia física</p> <p>Ortopedia y ortesis</p> <p>Terapia en el agua</p> <p>Hipoterapia o equinoterapia</p> <p>Terapia de Lenguaje</p> <p>Comunicación alternativa aumentativa</p> <p>Terapia visual</p> <p>Remisión para equipos (caminadores o coches, asiento para auto, cama segura o corral).</p> <p>Análisis aplicado del comportamiento</p> <p>Odontología</p>	<p>Ferritina y VSG</p> <p>Cuadro hemático</p> <p>Vitamina D</p> <p>Monitoreo de la dieta con</p> <p>Cuadro hemático</p> <p>Vitamina D</p> <p>Selenio</p> <p>Magnesio</p> <p>Fósforo</p> <p>Zinc</p> <p>Carnitina</p> <p>Beta hidroxibutirato</p> <p>Perfil lipídico</p> <p>Calcio urinario</p> <p>Calcio ionizado</p>	<p>Radiografía de cadera, especialmente si no camina</p> <p>Radiografía de columna</p> <p>Considerar EEG</p> <p>Evaluación de la alimentación</p>	<p>Dieta: terapia de bajo índice glucémico o cetogénica</p> <p>Manejo de crisis epilépticas (ver figura 2)</p> <p>Aceite de triglicéridos de cadena mediana para mejorar el estreñimiento</p> <p>Levocarnitina si los niveles están limitados o bajos en un paciente con dieta baja en carbohidratos.</p> <p>Manejo de sueño</p> <p>Considerar transición a cama o corral de seguridad</p> <p>Manejo de comportamiento</p> <p>Tratar el estreñimiento con ablandador de heces + estimulante leve (senna, magnesio)</p>
5-13 años	<p>Crecimiento y desarrollo</p> <p>Convulsiones</p> <p>Sueño</p> <p>Comportamiento</p> <p>Visión</p> <p>Escoliosis</p> <p>Movilidad</p> <p>Control de peso</p>	<p>Convulsiones</p> <p>Las mioclonías no epilépticas pueden aparecer en la pubertad</p> <p>Sueño</p> <p>Terapia de bajo índice glucémico o dieta cetogénica</p> <p>Hiperfagia</p> <p>Estreñimiento (puede estar relacionado con trastorno del sueño, convulsiones, cambios comportamentales)</p> <p>Ansiedad</p> <p>Pubertad</p> <p>Vigilar convulsiones</p> <p>Cambios en el comportamiento</p> <p>Plan de supresión menstrual (en mujeres)</p> <p>Rutinas/consistencia</p>	<p>Neurología</p> <p>Neurología Especialista en casa o en SA</p> <p>Oftalmología</p> <p>Gastro/nutrición</p> <p>Sueño</p> <p>Ortopedia</p> <p>Ginecología y obstetricia</p> <p>Terapia del lenguaje</p> <p>Concentrarse en AAC</p> <p>Terapia ocupacional</p> <p>Terapia física</p> <p>Ortesis y ortopedia</p>	<p>Ferritina y VSG</p> <p>Cuadro hemático</p> <p>Vitamina D</p> <p>Monitoreo de la dieta con</p> <p>Cuadro hemático</p> <p>Vitamina D</p> <p>Selenio</p> <p>Magnesio</p> <p>Fósforo</p> <p>Zinc</p> <p>Carnitina</p> <p>Beta hidroxibutirato</p> <p>Perfil lipídico</p> <p>Calcio urinario</p> <p>Calcio ionizado</p>	<p>Radiografía de columna</p> <p>Considerar EEG</p> <p>Considerar polisomnografía (preferiblemente en casa)</p> <p>Mioclonía no epiléptica: considerar descartar causas como estreñimiento, trastorno del sueño, bajo apetito o desnutrición.</p> <p>Cambios en movilidad</p>	<p>Dieta: terapia de bajo índice glucémico o cetogénica</p> <p>Manejo de crisis epilépticas (ver figura 2)</p> <p>Aceite de triglicéridos de cadena mediana para mejorar el estreñimiento</p> <p>Levocarnitina si los niveles están limitados o bajos en un paciente con dieta baja en carbohidratos.</p> <p>Manejo de sueño</p> <p>Considerar transición a cama o corral de seguridad</p> <p>Manejo de comportamiento</p> <p>Tratar el estreñimiento con ablandador de heces + estimulante leve (senna,</p>

		<p>en todos los ambientes Rutina para la hora de dormir Rutina para ir al baño Actividades básicas cotidianas Estrategias de modificación del comportamiento Plan de seguridad (vigilancia si hay preocupación de una fuga o escape) Intervención del plan individualizado de educación</p> <p>Terapia física Terapia del lenguaje, integración de comunicación alternativa aumentativa</p> <p>Terapia ocupacional: concentrarse en independencia y actividades de la vida diaria</p> <p>Evaluación ParaPro (lenguaje)</p> <p>Inclusión donde sea apropiado</p> <p>Evaluación comportamental y ABA/servicios de terapia</p> <p>Plan de crisis (medicación antiepiléptica profiláctica)</p> <p>Investigación clínica</p>	<p>Fortalecimiento</p> <p>Terapia en el agua</p> <p>Hipoterapia/equino terapia</p> <p>Terapia SPIDER</p> <p>Terapia visual</p> <p>Análisis comportamental</p> <p>Odontología</p> <p>Defensor o advocate de plan individual de educación</p>			magnesio)
13-21 años	<p>Independencia en actividades de la vida diaria</p> <p>Transición</p> <p>Convulsiones Sueño Comportamiento Escoliosis Movilidad AAC Control de peso</p>	<p>Convulsiones Miclonías no epilépticas que pueden aparecer en la pubertad Sueño Terapia con bajo índice glucémico/dieta cetogénica Hiperfagia Estreñimiento Movilidad (cambios en el patrón de marcha o posible dolor) Ansiedad Pubertad</p> <p>Vigilar crisis Cambios en el comportamiento Plan de supresión menstrual (en mujeres) Rutinas consistencia en todos los ambientes Rutinas/consistencia en todos los ambientes Rutina para la hora de dormir Rutina para ir al baño Actividades básicas cotidianas Estrategias de modificación del comportamiento Plan de seguridad</p>	<p>Neurología</p> <p>Neurología Especialista en casa o en SA</p> <p>Oftalmología</p> <p>Gastro/nutrición</p> <p>Sueño</p> <p>Ortopedia</p> <p>Ginecología y obstetricia</p> <p>Terapia del lenguaje</p> <p>Concentrarse en AAC</p> <p>Terapia ocupacional</p> <p>Terapia física</p> <p>Ortesis y ortopedia</p> <p>Fortalecimiento</p> <p>Terapia en el agua</p> <p>Hipoterapia/equino terapia</p> <p>Terapia SPIDER</p> <p>Terapia visual</p>	<p>Ferritina y VSG</p> <p>Cuadro hemático</p> <p>Vitamina D</p> <p>Monitoreo de la dieta con</p> <p>Cuadro hemático Vitamina D Selenio Magnesio Fósforo Zinc Carnitina Beta hidroxibutirato Perfil lipídico Calcio urinario Calcio ionizado</p>	<p>Radiografía de columna</p> <p>Miclonías no epilépticas, descartar causas (como estreñimiento, trastorno del sueño, bajo apetito o desnutrición).</p> <p>Cambios en movilidad</p> <p>Densitometría cada 2 años si tiene dieta baja en carbohidratos a largo plazo, si no camina, tiene retraso en la pubertad o historia de más de dos fracturas.</p>	<p>Dieta: terapia de bajo índice glucémico o cetogénica Manejo de crisis epilépticas (ver figura 2) Aceite de triglicéridos de cadena mediana para mejorar el estreñimiento Levocarnitina si los niveles están limitados o bajos en un paciente con dieta baja en carbohidratos. Manejo de sueño Considerar transición a cama o corral de seguridad</p> <p>Manejo de comportamiento Tratar el estreñimiento con ablandador de heces + estimulante leve (senna, magnesio)</p>

		<p>(vigilancia si hay preocupación de una fuga o escape) Intervención del plan individualizado de educación</p> <p>Terapia física Terapia del lenguaje, integración de comunicación alternativa aumentativa</p> <p>Terapia ocupacional: concentrarse en independencia y actividades de la vida diaria</p> <p>Evaluación ParaPro (lenguaje)</p> <p>Inclusión donde sea apropiado</p> <p>Evaluación comportamental</p> <p>Plan de crisis (medicación antiepiléptica profiláctica)</p> <p>I Ensayos clínicos</p> <p>Socialización</p> <p>Oportunidades vocacionales</p> <p>Custodia Transición del cuidado</p> <p>Grupos de apoyo</p> <p>Servicios DDA</p> <p>Investigación clínica</p>	<p>Análisis comportamental</p> <p>Odontología</p> <p>Defensor o advocate de plan individual de educación</p>			
<p>Adultos</p>	<p>Independencia en actividades de la vida diaria</p> <p>Convulsiones</p> <p>Sueño</p> <p>Comportamiento</p> <p>Escoliosis</p> <p>Movilidad</p> <p>Uso de comunicación alternativa aumentativa</p> <p>Control del peso</p>	<p>Mioclonías no epilépticas</p> <p>Sueño</p> <p>Dieta de bajo índice glucémico o cetogénica</p> <p>Hiperfagia</p> <p>Estreñimiento</p> <p>Movilidad (cambio en el patron de marcha, dolor)</p> <p>Introducción o uso de comunicación alternativa aumentativa</p> <p>Estreñimiento (Puede estar asociado con problemas de sueño, convulsiones, o cambios en el comportamiento)</p> <p>Ansiedad</p> <p>Pubertad</p> <p>Monitorear convulsiones</p>	<p>Neurología</p> <p>Neurología Especialista en casa o en SA</p> <p>Oftalmología</p> <p>Gastro/nutrición</p> <p>Sueño</p> <p>Ortopedia</p> <p>Ginecología y obstetricia</p> <p>Terapia del lenguaje</p> <p>Concentrarse en AAC</p> <p>Terapia ocupacional</p> <p>Terapia física</p> <p>Ortesis y ortopedia</p> <p>Fortalecimiento</p> <p>Terapia en el agua</p> <p>Hipoterapia/equino terapia</p>	<p>Ferritina y VSG</p> <p>Cuadro hemático</p> <p>Vitamina D</p> <p>Monitoreo de la dieta con</p> <p>Cuadro hemático Vitamina D Selenio Magnesio Fósforo Zinc Carnitina Beta hidroxibutirato Perfil lipídico Calcio urinario Calcio ionizado</p>	<p>Radiografía de columna Considerar EEG</p> <p>Considerar polisomnografía, preferiblemente en entorno familiar</p> <p>NEM, descartar causas subyacentes como estreñimiento trastorno del sueño, pobre apetito o desnutrición, cambios en movilidad relacionados con dolor</p> <p>Densitometría ósea cada 2 años si tiene dieta baja en carbohidratos, no deambla, pubertad retrasada o historia de más de dos fracturas</p> <p>Densitometría ósea ara mujeres de más de 65 años de edad para hacer tamizaje de osteoporosis</p>	<p>Dieta: terapia de bajo índice glucémico o cetogénica Manejo de crisis epilépticas (ver figura 2) Aceite de triglicéridos de cadena mediana para mejorar el estreñimiento Levocarnitina si los niveles están limitroses o bajos en un paciente con dieta baja en carbohidratos. Manejo de sueño Considerar transición a cama o corral de seguridad</p> <p>Manejo de comportamiento Tratar el estreñimiento con ablandador de heces + estimulante leve (senna, magnesio)</p> <p>Cuidado preventivo de acuerdo con recomendaciones de las guías (e.g. citología)</p>

		<p>Cambios comportamentales</p> <p>Plan de supresión menstrual en mujeres</p> <p>Rutinas, consistencia en todos los ambientes</p> <p>Hora de dormir</p> <p>Ir al baño</p> <p>Actividades diarias</p> <p>Estrategias de modificación comportamental</p> <p>Plan de seguridad (vigilancia si hay preocupación de que la persona escape)</p> <p>Convulsiones</p> <p>Socialización</p> <p>Entrenamiento vocacional</p> <p>Custodia</p> <p>Transición del cuidado</p> <p>Grupos de apoyo</p> <p>DDA (administración de discapacidades del desarrollo)</p> <p>Medicina preventiva para adultos</p> <p>Examen de la mama y screening para cáncer de mama / mamografía</p> <p>Exámenes de próstata</p> <p>Colonoscopia</p> <p>Investigación clínica</p>	<p>Terapia SPIDER</p> <p>Terapia visual</p> <p>Análisis comportamental</p> <p>Odontología</p>			<p>cervicovaginal, tamizaje para enfermedades de la próstata, examen para tamizaje de cáncer de mama, mamografía, colonoscopia.</p> <p>Se recomienda anestesia para estos exámenes</p>
--	--	---	---	--	--	--

3.1.1 Alimentación

El SA puede presentarse con hipotonía y retraso del crecimiento o falla en el medro (FTT) en la infancia, pero un tratamiento conservador suele ser suficiente. La succión, la masticación y la deglución pueden ser anormales, incluida la dificultad en la lactancia debido a un agarre inadecuado. La protrusión de la lengua y la deglución dispraxia y la respiración durante la alimentación contribuyen a la FTT y puede ocurrir una aspiración silenciosa. Se recomienda la participación temprana de un terapeuta de alimentación. Una sonda de alimentación debe abordarse con cautela, pero se debe considerar cuando hay antecedentes de neumonía por aspiración (Bindels-de Heus et al., 2020; Glassman et al., 2017). Las sondas de alimentación se requieren con mayor frecuencia en personas con deleción. La asfisia sigue siendo un riesgo durante toda la vida debido a la combinación de no masticar adecuadamente y llenar la boca.

3.1.2 Crecimiento

La talla suele ser normal (Bindels-de Heus et al., 2020; Mertz et al., 2013; Tan et al., 2011). El crecimiento desproporcionadamente lento de la cabeza puede provocar microcefalia (≤ -2 SDS) a los 2 años de edad, en particular en aquellos con subtipo de deleción. La ausencia de microcefalia es insuficiente para rechazar la sospecha clínica de SA, especialmente en los subtipos sin deleción (Williams et al., 2006).

3.1.3 Hormonas y pubertad

El momento de la pubertad y la menarquia es normal. La regularidad, duración y severidad de las menstruaciones en las mujeres son típicas (Kaskowitz et al., 2016). Las alteraciones hormonales de la pubertad pueden afectar la epilepsia, la ansiedad y el comportamiento. La regulación de la menstruación puede ser beneficiosa debido a la higiene y al deterioro de la comprensión. Los anticonceptivos orales y los progestágenos intramusculares son opciones, estos últimos teniendo en cuenta el posible efecto negativo sobre la salud ósea. Los dispositivos hormonales subdérmicos e intrauterinos requieren anestesia para iniciarse, pero son opciones efectivas de acción prolongada. Se recomienda discutir las opciones con un ginecólogo y/o endocrinólogo. Las solicitudes de esterilización permanente requieren una consulta formal con expertos en ética reproductiva, ya que a menudo no se recomienda (Albanese & Hopper, 2007; Kaskowitz et al., 2016). En los hombres adultos, la masturbación en público puede ser problemática y, por lo general, inicialmente se intentan modificaciones del comportamiento (Smith, 2001). El uso de medicamentos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina con disminución de la libido como efecto secundario puede ser útil. No se recomienda la terapia antiandrogénica. La fertilidad en individuos con AS es presumiblemente normal. Su disposición sociable y su deterioro cognitivo los hacen vulnerables al abuso (Smith, 2001). Se recomienda hacer regularmente citologías o pruebas de Papanicolaou y un examen ginecológico bajo anestesia según las pautas generales, ya que las personas tienen un riesgo de cáncer de útero similar al de la población general.

3.1.4 Inmunizaciones

No hay evidencia de que los pacientes con SA sea inmunodeficientes. Es recomendado hacer las citas regulares de vacunación, incluida la vacunación de patógenos estacionarios. La vacuna contra el COVID-19 es recomendada.

3.1.5 Intolerancia al calor

Los individuos con SA tienden a tener una temperatura elevada y a “sobrecalentarse”, presentando características como sonrojarse y diaforesis. La predisposición a la deshidratación reduce el umbral de convulsiones. Se recomienda ropa transpirable, incluso mientras duermen, cuando el sobrecalentamiento podría afectar la calidad del sueño. Las estrategias para controlar la intolerancia al calor incluyen limitar el tiempo al aire libre cuando hace calor, fomentar la ingesta de líquidos fríos, ventiladores, agua nebulizada, trapos fríos, viseras, anteojos de sol y ropa protectora contra los rayos UV.

3.1.6 Rutinas control de esfínteres

En la literatura, la continencia urinaria diurna se informa en un 35 %, pero la experiencia clínica sugiere un 75 % (Radstaake et al., 2013). Las visitas periódicas al baño, el retiro de pañales, el refuerzo positivo y la vigilancia estrecha contribuyen al éxito en la continencia (Radstaake et al., 2014). Todas las actividades de ir al baño deben fomentarse en el baño, incluidos los cambios de pañales. Las estrategias también incluyen el análisis conductual aplicado (ABA) para trabajar en intervenciones rutinarias y basadas en recompensas (Radstaake et al., 2014; Warzak et al., 2016). La continencia urinaria nocturna es menos común, pero se ve facilitada por la restricción de líquidos después de la cena y por ir al baño antes de acostarse. Consulte la Figura I complementaria para obtener orientación sobre un enfoque para el control de esfínteres (Figura S1)

3.1.7 Salud Oral

Cepillarse después de que erupcionen los dientes es un desafío. Es posible que se tolere mejor un cepillo de dientes eléctrico o de doble cara. La mordedura, la masticación y la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) pueden causar erosión del esmalte. El babeo, que provoca un enjuague continuo de los dientes, es un factor positivo en la higiene dental. Las personas con SA pueden requerir sedación o anestesia para realizar exámenes y procedimientos dentales, pero esto no debe retrasar la atención (Khan et al., 2019).

3.1.8 | Anestesia Las complicaciones de la

anestesia son raras y el manejo típico por parte del anestesiólogo generalmente es seguro (Errando et al., 2007; Gardner et al., 2008; Kemper et al., 2010; Kim et al., 2010; Makris et al., 2018; Patil & Sindhakar, 2008; Rosado Fuentes et al., 2009; Warner et al., 2017; Witte et al., 2011). Las consideraciones intraoperatorias específicas asociadas con la anestesia incluyen la participación del receptor GABA en la EA, ya que muchos agentes anestésicos intravenosos e inhalados modulan estos receptores. Se han informado bradiarritmias malignas. Preocupaciones adicionales incluyen bradicardia debido al aumento del tono vagal y respuesta tardía a la atropina (Gardner et al., 2008). Una revisión retrospectiva reciente sugiere respuestas atípicas a las benzodiazepinas, con un paciente que requirió rescate con flumazenil; complicaciones relacionadas con el manejo de la vía aérea con un paciente que requirió intubación videolaringoscopia; y un niño de 2 años con broncoespasmo intraoperatorio (Warner et al., 2017). No existe evidencia suficiente para hacer recomendaciones anestésicas específicas.

3.2 Epilepsia y trastornos del movimiento

La epilepsia ocurre hasta en el 90% de las personas y es más común en aquellas con una deleción (Bindels-de Heus et al., 2020; Khan et al., 2019; Pelc et al., 2008; Williams, 2005; Williams et al., 2006). La edad media de inicio de las convulsiones es de 1,7 años (rango de 3 meses a 5 años) (Khan et al., 2019). Aunque al menos el 80-90 % de los niños con deleciones desarrollarán epilepsia, la prevalencia de convulsiones con mutaciones y UPD es de hasta el 75 %, y hasta el 50 % para aquellos con ICD (Thibert et al., 2009). Aunque la tasa de convulsiones en el grupo sin deleción es más baja que en el grupo con deleción, el 15 % de las convulsiones en el subtipo sin deleción comenzaron después de los 5 años (equivale al 5 % de todas las convulsiones, Red de Investigación Clínica de Enfermedades Raras no publicada). Para hasta 1/3 de las personas, la primera convulsión ocurrirá en el contexto de una enfermedad febril (Thibert et al., 2013). Las convulsiones tienden a mejorar después de la pubertad con una serie de casos de 53 adultos que muestran una resolución del 65 % a partir de una edad promedio de 16 años (Prasad et al., 2018).

Los tipos de convulsiones, cuando inicialmente aparecen, incluyen: mioclónico - 25%, atónico - 23%, tónico-clónico generalizado — 21% y ausencias atípicas — 12%. Existen informes de casos de espasmos infantiles, pero este tipo de convulsión generalmente es raro en AS. Las convulsiones en el SA suelen ser generalizadas, pero hasta el 30% también pueden tener convulsiones focales (Conant et al., 2009; Khan et al., 2019; Matsumoto et al., 1992; Pelc et al., 2008; Pollack et al., 2018; Prasad et al., 2018; Ranasinghe et al., 2015;9:142.; Sugimoto et al., 1992; Thibert et al., 2009, 2013). El estado epiléptico no convulsivo (NCSE) es común, típicamente consisten en períodos de menor capacidad de respuesta o alerta, que pueden durar horas o días, a menudo con pérdida de habilidades de desarrollo (Fujikawa et al., 2003; Ohtsuka et al., 2005; Yang et al., 2010). NCSE generalmente se presenta con pocas o ninguna convulsión clínica, por lo que puede pasar desapercibida. Si bien se informaron tasas de NCSE en 50 a 90% de la población en estudios anteriores, un estudio muy reciente de 100 niños con SA seguidos durante 7 años encontró que el 19 % tuvo un episodio de NCSE, mientras que el 5 % experimentó un estado convulsivo epilepticus (Bindels-de Heus et al., 2020). En una serie de casos de 104 niños en 2018, la tasa fue del 20 % (Worden et al., 2018). En raras ocasiones, la NCSE estará acompañada de espasmos mioclónicos frecuentes, lo que se conoce como estado mioclónico en encefalopatías no progresivas (MSNPE) (Caraballo et al., 2007). Una publicación reciente sugiere un posible beneficio de perampanel en el tratamiento de NEM

(Kawano et al., 2020). Además de NEM, los trastornos del movimiento AS incluyen temblores, ataxia y posiblemente distonía. La evaluación de las convulsiones incluye un EEG, que se caracteriza por ondas lentas (delta y theta) de gran amplitud y una falta relativa de ritmos de fondo normales. La desaceleración de alto voltaje (>300microvoltios) con un patrón delta con muescas (1–3Hz) está presente en más del 90% de las personas y proporciona una pista diagnóstica (Korff et al., 2005; Laan et al., 1997; Sidorov et al., 2017; Thibert et al., 2013; Valente et al., 2003; Vendrame et al., 2012; Wang et al., 2005). La grabación de video EEG a largo plazo ayuda a determinar si un episodio de comportamiento es una convulsión o un evento no epiléptico. La química sanguínea y las pruebas de conteo sanguíneo completo excluyen los desencadenantes metabólicos y ofrecen una línea de base. La punción lumbar y las imágenes cerebrales no están indicadas a menos que se consideren otras etiologías.

No existen ensayos comparativos de los diversos anticonvulsivantes (ACD); por esta razón la práctica clínica se basa en series de casos (Dan et al., 2007; Ostergaard & Balslev, 2001; Shaaya et al., 2016; Thibert et al., 2009). Los ACD que probablemente proporcionen beneficios con efectos adversos limitados incluyen clobazam, levetiracetam y clonazepam (Figura 2). La recomendación del consenso es tratar con clobazam o levetiracetam como terapia de

primera línea y considerar intervención en la dieta del individuo , incluida una dieta cetogénica (KD) (Evangelidou et al., 2010; Groesbeck et al., 2006) o terapia de bajo índice glucémico (LGIT) (Grocott et al., 2017; Shaaya et al., 2016; Thibert et al., 2012). KD se recomienda para bebés y niños con sondas de alimentación, mientras que para otros niños, LGIT se recomienda como dieta de primera línea. Si no es completamente efectivo, LGIT se convierte a KD. La falta de control de las convulsiones con dos medicamentos justifica la consulta a un epileptólogo. Dado que las convulsiones generalizadas son prominentes, se recomiendan anticonvulsivos de amplio espectro. Están contraindicados el fenobarbital, la primidona, la carbamazepina, la fenitoína y la vigabatrina (Nolt et al., 2003). Los informes de los padres sobre los efectos de varias formas de cannabis medicinal como el cannabidiol (CBD) para la epilepsia son prometedores (no publicados); ahora hay un medicamento de CBD aprobado por la FDA (Epidiolex). Aunque existe poca evidencia, este es un medicamento prometedor para las convulsiones y puede ayudar a NEM. La alta tasa de efectos secundarios motores causados por el ácido valproico indica un uso moderado a menos que sea un medicamento puente o el fracaso de otros anticonvulsivos y la dieta (Shaaya et al., 2016). Las personas con SA deben recibir una receta para un medicamento de rescate, como gel de diazepam rectal o midazolam intranasal para convulsiones prolongadas. La terapia de interrupción para episodios de NCSE con diazepam dividido 2 a 3 veces al día con una reducción gradual de 5 a 7 días tiene beneficios (Worden et al., 2018). Se pueden considerar dispositivos de alarma de convulsiones, pero no son particularmente útiles para tipos de convulsiones sutiles como crisis de ausencia atónicas y atípicas. Se debe educar a los cuidadores sobre el manejo de las convulsiones, particularmente sobre el reconocimiento de NCSE. Algunos con SA pueden salir de ACD eventualmente, pero no hay pautas claras. Si bien alrededor del 65 % de los adultos dejarán de tener convulsiones, muchos adolescentes y adultos seguirán tomando anticonvulsivos, como clobazam y clonazepam, para tratar síntomas como el sueño, la ansiedad y la NEM.

3.3 | Gastrointestinal (Tabla S2)

3.3.1 | ERGE / vómitos

La ERGE es común y puede persistir o reaparecer en la edad adulta (Bindels-de Heus et al., 2020; Glassman et al., 2017).

Los signos incluyen arcadas, deglución frecuente y dolor o malestar durante y después de la alimentación. En los bebés, la terapia a menudo comienza con la alimentación en una posición erguida y manteniendo al niño en esta posición durante al menos 30 minutos después de la alimentación. Ajustes en la postura (p. ej., posición acostada de lado), la técnica y la fórmula son útiles. Se debe considerar espesar los alimentos y modificar la dieta. Se recomienda derivación para terapia de alimentación intensiva. La ERGE no controlada puede causar esofagitis y hemorragia digestiva alta. En personas mayores, los vómitos pueden ser un signo de gastroparesia. El arqueamiento de la espalda, la falta de sueño, las arcadas, la regurgitación de alimentos y las molestias inexplicables deben incitar a probar un inhibidor de la bomba de protones o un bloqueador H2. La medicación procinética puede tratar los síntomas refractarios. Las causas de los vómitos incluyen estreñimiento severo, variantes de migraña, rumiación, infección del tracto urinario, efectos secundarios de medicamentos y ansiedad. En algunos, el vómito se vuelve un tema de comportamiento.

3.3.2 | Estreñimiento

La prevalencia del estreñimiento es del 80% y requiere tratamiento (Bindels-de Heus et al., 2020; Glassman et al., 2017). El estreñimiento puede contribuir al aumento de las convulsiones, trastornos del sueño y cambios de comportamiento. Se recomienda trabajar en la evaluación de la ingesta de líquidos y fibra y la adición de fibra dietética cuando corresponda. Agregar magnesio, probióticos o aceite de triglicéridos de cadena media a la dieta puede ayudar. Los ablandadores de heces suelen ser el siguiente paso después de los cambios en la dieta, seguidos de estimulantes. El estreñimiento refractario puede requerir óvulos intermitentes o regulares.

3.3.3 | Vómitos cíclicos

Las personas pueden presentar ataques repentinos y recurrentes, conocidos como episodios, de náuseas y vómitos intensos. Los episodios pueden durar desde unas pocas horas hasta varios días. Los episodios se alternan con períodos más largos sin síntomas. (Glassman et al., 2017). Esto es angustiante y a menudo resulta en deshidratación.

La etiología puede ser una variante de la migraña, aunque la ansiedad y/o la ERGE también pueden desempeñar un papel. Además, las alergias y/o enfermedades agudas que causan congestión y goteo posnasal pueden provocar vómitos persistentes que requieren antieméticos y/o resucitación con líquidos. El tratamiento para las migrañas crónicas, que incluye amitriptilina, ciproheptadina y topiramato, o los tratamientos para la ansiedad y la ERGE, según sea necesario, pueden ser beneficiosos.

3.3.4 | Hiperfagia

La hiperfagia es una situación caracterizada por .Se definida la hiperfagia como la incapacidad para reconocer la saciedad y los comportamientos relacionados a un aumento excesivo de la sensación de apetito e ingestas descontroladas de alimentos, sin razón aparente (Bindels-de Heus et al., 2020; Carson et al., 2019; Fridman et al., 1998; Hanzlik et al., 2020; Kirkilionis et al., 1991). Esta puede estar caracterizada por un componente obsesivo compulsivo e impulsada por momentos de ansiedad, cambio de rutina o transición en general. Aquellos con disomía uniparental o ImpDs tienen un mayor riesgo (Carson et al., 2019; Fridman et al., 1998). Las estrategias de manejo incluyen horarios de comidas programados con un horario visual, el uso de platos divididos y más pequeños, y una dieta con mayor cantidad de proteínas y menos carbohidratos. Puede ser necesario guardar los alimentos bajo llave. Se debe evitar la comida por recompensas. Los datos prospectivos de 100 padres de niños con SA mostraron que el 32 % informaron hiperfagia, que variaba desde ningún límite intrínseco para comer hasta buscar alimentos y comer artículos que no eran alimentos (Bindels-de Heus et al., 2020). Hasta el 50% de los adultos tienen hiperfagia. El índice de masa corporal (IMC) elevado se asoció con hiperfagia (Bindels-de Heus et al., 2020).

3.5 | Alergia a los alimentos y esofagitis eosinofílica

Para los niños con síntomas gastrointestinales difíciles, se deben considerar las pruebas de alergia a los alimentos. Cuando las pruebas de alergia son negativas, es posible que haya sensibilidades alimentarias (p. ej., lácteos y gluten). Una dieta de eliminación, es decir, la eliminación de un alimento a la vez durante un período corto (~2 semanas), puede ser útil para identificar los alimentos que empeoran los gases, la hinchazón y el estreñimiento. Algunos niños con alergias alimentarias desarrollan esofagitis eosinofílica (EoE), que generalmente requiere una dieta de eliminación y tratamiento con medicamentos recetados por gastroenterólogos o alergólogos. En una serie de casos de 2 clínicas, el 4 % de 97 niños con deleciones o UPD tenían EoE, mientras que ninguno de los 23 niños con mutaciones o ImpD tenía EoE (Glassman et al., 2017).

3.3.6 | Babeo

El babeo es causado por un comportamiento de boca abierta, deglución menos frecuente o problemas asociados con la fase oral de la deglución. A menos que haya una aspiración acompañante, no hay indicación para la terapia, pero la aceptación social es una preocupación. El uso de baberos y muñequeras absorbentes para limpiarse la boca suele ser adecuado. Se puede estimular el cierre de la boca y la deglución activa. Se pueden emplear terapias anticolinérgicas como el glicopirrolato o la administración sublingual de colirios de atropina (Norderyd et al., 2017) o las inyecciones de toxina botulínica parotídea, pero se debe considerar el efecto adverso de la reducción de la saliva sobre la salud dental (Gonzalez et al., 2017; Moller et al., 2015; Nordgarden et al., 2012; Pena et al., 2009; Reid et al., 2013). Los efectos secundarios, como estreñimiento, ojos secos y esputo espesado, pueden prohibir estos tratamientos.

3.3.7 | Terapia dietética

Se necesita investigación para aclarar y explicar aún más las recomendaciones óptimas del manejo dietético. KD y LGIT están indicados para la epilepsia refractaria, pero también pueden tener otros beneficios (Evangelidou et al., 2010; Grocott et al., 2017; Groesbeck et al., 2006; Shaaya et al., 2016; Thibert et al., 2012).). El KD clásico se calcula en una proporción de gramos (g) de grasa a gramos de proteína más carbohidratos combinados con un 90 % de calorías de grasa (Bergqvist, 2012; Evangelidou et al., 2010; Kossoff et al., 2002, 2018; Kwitterovich et al., 2003). Se puede usar una proporción de 3:1 o menor para aumentar la ingesta de proteínas o carbohidratos y es apropiada para el inicio de la dieta (Tabla S5) (Kossoff et al., 2018). LGIT permite la liberalización de la ingesta de

carbohidratos a 40–60g/ día pero regula el tipo de hidratos de carbono, favoreciendo aquellos que producen pequeños cambios en la glucosa en sangre (índice glucémico <50). Los principales efectos secundarios de KD/LGIT son trastornos gastrointestinales, hiperlipidemia (temporal), acidosis metabólica y cálculos renales ocasionales (Bergqvist, 2012; Kossoff et al., 2018). Niños con epilepsia resistente al tratamiento, tienen un alto riesgo de mala salud ósea debido a la exposición prolongada a anticonvulsivos (ACD), los efectos directos e indirectos de ACD en el metabolismo del calcio y la vitamina D, y las deficiencias motoras que afectan la carga de peso. El efecto combinado de KD que crea una alta "carga ácida" a través de cuerpos cetónicos, alteraciones en la vitamina D y disminución de los factores de crecimiento aumenta este riesgo (Bergqvist, 2012; Bergqvist et al., 2007, 2008). En las recomendaciones de manejo clínico óptimo del KD Study Group, el 48 % de los centros recomiendan el cribado con absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA) en niños para evaluar la osteopenia cuando reciben KD durante >2 años (Kossoff et al., 2018). La suplementación con vitamina D, calcio y vitaminas B debe proporcionarse en la cantidad diaria recomendada (Vestergaard & Sayegh, 1966). Un multivitamínico con minerales es una recomendación universal (Makris et al., 2018). Los niveles de carnitina, selenio, magnesio, zinc, fósforo, hierro y cobre deben controlarse junto con el beta-hidroxibutirato durante la terapia dietética. Las personas con hiperfagia pueden beneficiarse de KD más liberalizados, como la dieta Atkins modificada o LGIT (Bindels-de Heus et al., 2020).

3.4 | Sueño

Los problemas del sueño están presentes en hasta el 80% de las personas con SA (Williams, 2005), incluidos problemas de insomnio, despertares durante la noche y despertarse temprano. Además de una duración del sueño más corta, el sueño tiende a ser más fragmentado (Bruni et al., 2004; Miano et al., 2004, 2005). Las dificultades para dormir disminuyen con la edad, aunque muchos adolescentes y adultos siguen teniendo trastornos del sueño y colecho (Walz et al., 2005). La mala calidad del sueño y la disminución de la cantidad de sueño REM tienen un impacto negativo en la regulación del comportamiento y empeoran las convulsiones (Dosier et al., 2017). Los cambios en el comportamiento deben impulsar la consideración de trastornos del sueño de nueva aparición. La epilepsia, las ACD, la ERGE, la escoliosis y el estreñimiento pueden afectar aún más negativamente el sueño (Bindels-de Heus et al., 2020). Las personas con SA deben ser examinadas para detectar problemas de sueño y, si los hay, debe investigarse una caracterización detallada del horario y las rutinas de sueño/vigilia. La polisomnografía nocturna está indicada para personas con sospecha de problemas respiratorios relacionados con el sueño, convulsiones nocturnas o comportamiento inusual durante el sueño. Dada la ansiedad en entornos desconocidos, la polisomnografía puede ser un desafío. Un diario de sueño y actigrafía (Braam et al., 2008; Iii, 2015) son medios no invasivos para caracterizar los patrones de sueño/vigilia en el entorno doméstico. La video polisomnografía puede ayudar a observar objetivamente los patrones de sueño. Para los trastornos del sueño, se debe optimizar el tratamiento de los problemas contribuyentes, como la ERGE, la epilepsia y los problemas de comportamiento, incluida la ansiedad. Los trastornos específicos del sueño, como la apnea obstructiva del sueño (AOS), deben tratarse con la ayuda de especialistas adecuados. Los problemas de sueño se tratan inicialmente con terapias conductuales y fomentando la higiene del sueño. La higiene óptima del sueño consiste en un ritmo regular de sueño y vigilia, una rutina a la hora de acostarse y un dormitorio tranquilo, fresco y oscuro (Hylkema & Vlaskamp, 2009). Las personas con SA se benefician enormemente de las camas de seguridad y, a menudo, recomendamos una referencia temprana para una cama cerrada al planificar la transición de la cuna. Las terapias conductuales a menudo consisten en controlar la interacción entre padres e hijos durante la noche. El entrenamiento intensivo de los padres puede apoyar las intervenciones conductuales (Allen et al., 2013). Los tratamientos médicos dirigidos a las dificultades para dormir son beneficiosos y, a menudo, necesarios si las terapias conductuales no son efectivas. Estos incluyen melatonina en dosis bajas (Braam et al., 2008; Egan et al., 2020; Galvan-Manso et al., 2002; Paprocka et al., 2017; Takaesu et al., 2012; Zhdanova et al., 1999).), agonistas alfa (clonidina o guanfacina), benzodiazepinas (clonazepam), gabapentina y pregabalina, antihistamínicos (prometazina o difenhidramina), antidepresivos (mirtazapina (Hanzlik et al., 2020) o trazodona), y en casos refractarios antipsicóticos (por ejemplo, quetiapina (Wine et al., 2009), Figura 3).

3.5 | Fenotipos cognitivos y de comportamiento

El perfil de desarrollo neurológico del SA incluye una discapacidad intelectual grave, un retraso global en el desarrollo y falta de habla (Dagli et al., 2012). Los estudios han encontrado retrasos significativos en todos los dominios, con habilidades cognitivas con una tendencia por debajo del nivel de desarrollo de 24 a 30 meses, utilizando las Escalas de Desarrollo Infantil de Bayley (Gentile et al., 2010; Peters et al., 2004; Sahoo et al., 2007). La gravedad del retraso cognitivo se correlaciona con el subtipo molecular (la deleción es más grave) (Keute et al., 2020), pero pueden contribuir factores adicionales, como el control subyacente de las convulsiones, la selección de ACD, el acceso a terapias de rehabilitación y antecedentes genéticos. Las tablas S2–S4 brindan detalles de las intervenciones terapéuticas. En el momento de los retrasos, incluso antes de un diagnóstico genético oficial, se necesita la derivación a servicios de intervención temprana para terapia física (PT), ocupacional (OT) y del habla y lenguaje (ST). Las terapias deben continuar durante toda la vida (Khan et al., 2019). Las personas con SA pueden beneficiarse de las terapias alternativas, en particular la hidroterapia, especialmente debido a su amor por el agua. Existe cierta evidencia de que esto mejora el comportamiento y la interacción social en los trastornos del espectro autista (TEA) (Gueita-Rodríguez et al., 2021; Mortimer et al., 2014). Además, mejora la movilidad funcional de bebés y niños pequeños. (McManus & Kotelchuck, 2007), aunque la literatura es variada (Getz et al., 2006). La hipoterapia beneficia la función motora gruesa y el rendimiento funcional en personas con discapacidades del desarrollo neurológico (Park et al., 2014). Se ha asociado con una mejor postura y equilibrio corporal y puede tener beneficios para la fuerza central general (Matusiak-Wieczorek et al., 2016). Hay poca evidencia disponible que sugiera períodos cortos de fisioterapia intensiva; sin embargo, los programas anecdóticos como el Programa de Fortalecimiento de Ejercicios Intensivos de Desarrollo y Actividades para Alcanzar el Potencial Máximo o la terapia SPIDER pueden ser beneficiosos. Se requieren más estudios para recomendar esto a las personas con SA.

Las sonrisas y risas frecuentes que resultan en una aparente disposición feliz son características distintivas (Williams et al., 2006). La risa puede aumentar notablemente con la ansiedad y algunos pacientes parecen sentirse incómodos durante los ataques de risa generalizados. Aunque rara, la risa potencialmente mortal es susceptible de tratamiento farmacológico (Vanagt et al., 2005). La hiperactividad o el comportamiento hipermotor se informa de manera consistente (Buntinx et al., 1995; Galvan-Manso et al., 2002; Zori et al., 1992). La impulsividad es consistente con el nivel de discapacidad intelectual (Barry et al., 2005). Se informan altas tasas de conductas disruptivas (Arron et al., 2011; Larson et al., 2015; Sadhwani et al., 2019) durante períodos de excitación, al intentar evitar tareas no preferidas o al tratar de mantener la atención del cuidador. atención (Strachan et al., 2009). Dichos comportamientos a menudo parecen tener una intención comunicativa y pueden desencadenarse por estados internos como dolor, fatiga, ansiedad o una preferencia por información sensorial específica. Un estudio reciente que utilizó un cuestionario de ansiedad modificado en 100 cuidadores encontró altos niveles de angustia con la separación (Wheeler et al., 2019), que fue más bajo en personas con un subtipo de deleción.

Las personas con SA tienen muchas características de TEA, como comportamientos repetitivos y intereses restringidos/obsesivos. Esto puede incluir masticar/mover la boca repetitivamente y movimientos estereotipados de las manos y el cuerpo (Moss & Howlin, 2009). A veces, estos movimientos se utilizan para concentrarse en una tarea o para reducir los estímulos del entorno. Las personas con AS a menudo responden a la terapia ABA y se recomienda la derivación para comportamientos de mala adaptación y características de TEA.

Las inquietudes en conducta de aparición reciente o los cambios en los hábitos de sueño deben impulsar una exploración exhaustiva en busca de enfermedades/infecciones médicas no reconocidas, estreñimiento, dismenorrea, reflujo esofágico, problemas dentales, escoliosis o confusión/sedación posictal. Las terapias de comportamiento, como ABA, junto con el uso de un dispositivo de comunicación aumentativa y asistida (AAC, por sus siglas en inglés), deben desempeñar un papel importante en la comprensión y el tratamiento de problemas de conducta, incluida la reducción de conductas problemáticas y el desarrollo de habilidades adaptativas (Summers, 2012). A menudo se necesita el manejo de medicamentos (Figura 4).

Los educadores pueden tener un conocimiento limitado del SA. Desarrollar un plan de educación individualizado (IEP) apropiado que aproveche las habilidades sociales de la persona mientras se enfoca en el aprendizaje y la

instrucción individualizados 1: 1 es fundamental para maximizar el potencial educativo y mejorar las habilidades motoras y de comunicación. De acuerdo con la Ley de Educación para Individuos con Discapacidades, la educación debe llevarse a cabo en el entorno menos restrictivo. Para algunos niños con SA, esto puede ser en un salón de clases integrado junto con niños con un desarrollo típico, mientras que para otros puede ser en un salón de clases autónomo o una combinación de los dos. Las decisiones sobre la ubicación adecuada en la escuela/colegio deben tomarse mediante la toma de decisiones compartida entre la escuela y la familia. Algunos individuos, particularmente del subtipo mosaico, logran la capacidad de leer y escribir hasta cierto punto (Hanzlik et al., 2020). El IEP debe incluir PT, OT y ST intensivos (Tabla S2–S4). Los padres, maestros y cuidadores deben recibir capacitación y apoyo en el uso del dispositivo de CAA con transferencia de la escuela al entorno doméstico. Si un niño tiene problemas de comportamiento, como parte del IEP, las familias pueden solicitar una evaluación funcional del comportamiento para evaluar los desencadenantes y desarrollar un plan de manejo (Williams et al., 2006). Una evaluación exhaustiva de AAC incluye pruebas de al menos 3 sistemas de AAC diferentes para seleccionar efectivamente el mejor dispositivo para el individuo.

3.6 | Oftalmología (Tabla S2)

Se recomienda una evaluación por parte de un oftalmólogo en el momento del diagnóstico y anualmente (Dickinson et al., 1990). El estrabismo es común (Khan et al., 2019; Michieletto et al., 2011; Williams, 2005). Las medidas conservadoras, como parches o lentes correctivos, a menudo son difíciles de implementar debido a la incapacidad de cooperar con el tratamiento. El treinta por ciento de las personas requieren cirugía de estrabismo (Khan et al., 2019). En dos casos pequeños, las personas con exotropía de gran ángulo mostraron una excelente alineación postoperatoria de 6 meses después de recesiones bilaterales del recto lateral (Mah et al., 2000; Ye et al., 2019). El astigmatismo es el error refractivo más común. Casi todos los pacientes en un estudio italiano, así como 2 series más pequeñas, exhibieron al menos 1 dioptría, y más de la mitad mostró niveles potencialmente ambliógenos de astigmatismo (>2 dioptrías) (Michieletto et al., 2011; Ye et al., 2019). Si bien se ha descrito queratocono en adultos, no está claro si este hallazgo está asociado con el astigmatismo infantil o el frotamiento ocular conductual (Larson et al., 2015). Además, en el estudio italiano, se observó más de 1 dioptría de hipermetropía o miopía en el 76 % y el 9 % de los individuos, respectivamente (Michieletto et al., 2011). Así pues, la mayoría de estos niños cumplen con los criterios generales para uso de lentes correctivas; sin embargo, la tolerancia al uso de lentes es baja, y no se han reportado las estadísticas de ambliopía.

La evaluación usualmente está basada en los hallazgos oftalmológicos y en el comportamiento visual. En la literatura se han reportado algunos individuos con SA que tiene patología oftalmológica severa como atrofia coriorretiniana con pérdida de la agudeza visual (Rufa et al., 2003; Van Splunder et al.). Clínicamente, uno de los primeros síntomas puede ser ceguera cortical temporal (Micheletti et al. 2016). Existe un amplio espectro de características en la ceguera cortical que van desde amaurosis completa a alteraciones en la percepción visual. El nistagmus se ha reportado en un 11% de los pacientes con ceguera cortical (Huo et al 1999). En correspondencia con esto, 9% de los individuos con SA presentaron nistagmus (Michieletto et al., 2011). Es fundamental hacer remisiones a ortóptica, rehabilitación o terapia física que permitan maximizar la función visual.

El albinismo oculocutáneo causado por variantes en el gen OCA2 localizado en la copia paterna del cromosoma 15 debe ser considerado en individuos con SA que tiene nistagmus congénito, hipopigmentación del iris, translucencia, pigmentación reducida en el epitelio pigmentario de la retina e hipoplasia de la fovea. La detección de niños con albinismo oculocutáneo causado por deleciones en el cromosoma 15 y una variante en el otro alelo es importante debido a los cambios en el manejo como el uso regular de protector solar, manejo de la mala agudeza visual, control con oftalmología y tamizaje para cáncer.

3.7 Ortopedia

Los niños con retraso en el desarrollo pueden tener baja densidad ósea cuando se comparan con los neurotípicos. El uso de antiepilépticos y dieta cetogénica junto con la limitación en la movilidad, poca exposición a la luz solar y pubertad precoz son algunos factores desencadenantes de problemas osteomusculares (Srikanth et al., 2011). Pueden ocurrir fracturas de bajo impacto como consecuencia de los factores de riesgo descritos. La densitometría ósea (DEXA scan) cada dos años se recomienda para evaluar la salud ósea, esto dependiendo de los factores de riesgo como pacientes no ambulantes, dieta cetogénica, historia de dos o más fracturas sin antecedente de trauma, edad y edad de inicio de la pubertad. En pacientes femeninas debería implementarse un tamizaje anual después de los 65 años de edad. La suplencia de Vitamina D junto con actividad física diaria (sobretudo en bipedestación) y 15 a 30 minutos de exposición al sol son ideales. (Lin et al., 2015).

La displasia de cadera puede presentarse como consecuencia de la rotación externa de los miembros inferiores junto con una disminución en el tono y retraso en la deambulación. El tamizaje estandarizado para displasia que incluye la evaluación clínica y radiografías AP de pelvis en anca de rana deben hacerse, especialmente en niños que no deambulan. Estos niños deben ser remitidos a ortopedia. La terapia física temprana está indicada y se recomienda para mantener o mejorar el rango de movilidad. El uso de caminadores puede asistir en el aumento de la densidad mineral ósea.

Al menos el 80% de los niños lograrán deambulación independiente a una edad promedio de 3.7 años. Para aquellos con deleciones (Williams et al., 2010) el patrón de la marcha está asociado con una reducción en la longitud de paso versus cadencia. Esto continúa a lo largo de la infancia a pesar de los ajustes para la deambulación tardía (Grieco et al., 2018). El patrón de marcha y la movilidad cambian a medida que los individuos envejecen; sin embargo, la espasticidad comúnmente reportada y las contracturas dinámicas no están bien caracterizadas.

El tratamiento inicial debería consistir en terapia física y uso de 'bracers' u ortesis para mantener el rango de movimiento y prevenir las contracturas estáticas. El análisis de la marcha se recomienda cuando se considera una intervención ortopédica, puesto que muchos pacientes desarrollarán patrones maladaptativos de la marcha que pueden empeorar si se realizan procedimientos de alargamiento inadecuados (Larson et al., 2015). Larson reportó que el 10% de las personas tuvieron alargamientos de tendones con resultados diversos. Basados en la observación clínica, muchos pacientes desarrollan limitación en la dorsiflexión del tobillo con pronación compensatoria del pie e inestabilidad. Esta presentación puede llevar a un patrón de marcha con rodillas flexionadas que se distingue de la clásica marcha agachada en que la dorsiflexión pasiva del tobillo es limitada, no excesiva, y se acompaña de pronación compensatoria del tobillo. En una muestra de pacientes, el 62% de los individuos presentaron tobillos subluxación o pronados (Williams et al., 2010; Zori et al., 1992), que pueden ser tratados con ortesis. Si hay una deformidad angular fija significativa, la osteotomía correctiva sigue siendo una opción controversial por el mal pronóstico en el postoperatorio. Anecdóticamente, el uso de toxina botulínica puede empeorar la marcha y debe tenerse precaución por el riesgo de exacerbación de la debilidad o porque puede contribuir a la progresión en el patrón de marcha con rodillas en flexión.

La incidencia de escoliosis en niños con SA es del 10-30% Smith, 2001; Zori et al., 1992) y en adultos del 30-70% (Buntinx et al., 1995; Laan et al., 1996; Prasad et al., 2018). La mayoría de las curvaturas son torácicas pero hasta un 20% tienen aumento en la lordosis lumbar asociado con debilidad en el tronco, aumento en la inclinación pélvica anterior y marcha en flexión (Beckung et al., 2004). En adultos, un estudio reportó 21/22 pacientes con curvas mayores a 40 grados (Guerrini et al., 2003). El tamizaje estándar usando el test de inclinación anterior es lo apropiado para pacientes ambulatorios, así como remisión a ortopedia y monitoreo imagenológico. El análisis de curvatura y los algoritmos de tratamiento deberían seguir los parámetros de los niños típicos (Sewell et al., 2016). En pacientes que no deambulan, el uso temprano de ortesis toracolumbosacras deberían ser consideradas para

promover la manipulación bimanual y la interacción social. Hay información en conflicto en relación con la asociación entre el estatus de ambulación y la progresión de la escoliosis, pero parece haber una predominancia mayor en pacientes femeninas (Laan et al., 1996; Larson et al., 2015; Smith, 2001). El monitoreo continuo de la progresión en las curvaturas y su efecto en la función cardiopulmonar y la calidad de vida debería guiar las intervenciones. Solo existe un estudio que ha evaluado el beneficio de las intervenciones quirúrgicas para escoliosis (Sewell et al., 2016). Hubo un pequeño pero significativo número de pacientes con mejoría absoluta que reportaron, adicionalmente, mejoría en la calidad de vida en el grupo que fue operado. Hubo una tasa de complicaciones del 60%. Mientras que esto no contraindica el tratamiento quirúrgico, deben tenerse discusiones francas sobre los riesgos y beneficios antes de las intervenciones.

Los problemas ortopédicos en individuos con SA durante la transición entre la niñez y la edad adulta incluyen la preservación del rango de movimiento y el manejo del peso corporal. Se ha reportado que, con el tiempo, las contracturas de la cadera y la rodilla, la escoliosis, y la disminución en la energía suelen aparecer. (Grieco et al., 2018). Sin embargo, del 64-75% de todos los adultos con SA son capaces de caminar de manera independiente. Las contracturas en flexión plantar también pueden desarrollarse. A los 13 años de edad, hasta el 25% de los pacientes con SA desarrollarán anomalías en la marcha que comparten características con la marcha agachada (Bindels-de Heus et al., 2020). La terapia física podría ser necesaria de manera intermitente a lo largo de la vida para tratar los cambios en la función, marcha, postura, rango de movimiento y fuerza. (Tabla S3)

3.8 Ensayos Clínicos

Los ensayos clínicos con resultados negativos que se han publicado incluye: levodopa (Tan et al., 2018), minociclina (Grieco et al., 2014; Ruiz-Antoran et al., 2018), y ácido fólico y betanina (Han et al., 2019; Keute et al., 2020; Peters et al., 2004, 2010) y betaína, metafolina, creatina y vitamina B(12) (Bird et al., 2011). Un estudio fase 3 de gaboxadol (OV 101) en niños realizado recientemente, reportó resultados negativos (NCT04106557) a pesar de los resultados prometedores de la fase 2 con adolescentes y adultos. (Bird et al., 2021). Un ensayo exógeno con dieta cetogénica (Herber et al., 2020) mostró seguridad y tolerabilidad, mejoría en la consistencia de las deposiciones y una tendencia hacia otros beneficios (Carson et al., 2021, NCT03644693). Estudios fase I/II de terapia con nucleótidos antisentido (ASO) para activar la copia paterna del gen UBE3A están en curso (NCT04428281, NCT04259281).

3.9 Adultos con SA y transición del cuidado

Los adultos con SA tienen retos y limitaciones únicas: disminución en la movilidad, sedentarismo, mioclonías no epilépticas (NEM), reflujo gastroesofágico, estreñimiento, ansiedad, problemas comportamentales. El sueño, las convulsiones y la hiperactividad pueden mejorar e (Laan et al., 1996; Larson et al., 2015; Pelc et al., 2008). La transición a la vida adulta requiere especial atención y continuidad en los programas de apoyo educativo y terapéutico. Esto incluye el acceso a terapia de conducta como ABA, dispositivos para AAC, aplicación a beneficios o apoyos por discapacidad, programas de apoyo específicos para cada estado o país y, de ser necesario, custodia. Una reunión extensa de planeación sobre IEP debería hacerse sobre los 15 o 16 años de edad. Existen muchos recursos excelentes disponibles en línea como <https://www.gottransition.org/>. La planeación temprana incluye el uso de recursos de apoyo de la comunidad (ARC, NORD) y organizaciones de apoyo a pacientes (Foundation for Angelman Syndrome Therapeutics (FAST) and Angelman Syndrome Foundations (ASF)). La planeación financiera es fundamental y puede incluir un fideicomiso de necesidades especiales para el niño/adulto con SA. La inscripción en actividades vocacionales o recreativas que puede incluir deportes adaptados o programas de entrenamiento vocacional deben ser consideradas tempranamente. El uso de clínicas de transición o de la red de ASF para programar visitas de asesoría en transición es recomendable. El uso de anestesia en intervalos para procedimientos a atención preventiva en salud es recomendada.

3.10 Salud del cuidador y la familia

Los cuidadores están en altísimo riesgo de experimentar consecuencias negativas. La investigación translacional continua es indispensable para entender las necesidades específicas de los cuidadores durante todo el ciclo vital. Especialistas y profesionales de salud deben estar conscientes de los estresores asociados con el cuidado incluyendo el impacto negativo en la socialización, dinámicas familiares, seguridad financiera etc. que pueden exacerbar condiciones de salud mental y física en los cuidadores. Los profesionales pueden ofrecer un alivio muy necesitado en actividades como relevo del cuidado, que podría a su vez tener un efecto positivo a largo plazo en los individuos con SA y su red de apoyo en general (Adams et al., 2018; Bailey et al., 2009; Blucker et al., 2011; Buelow et al., 2006; Camfield et al., 2016; Didden et al., 2004; Falk et al., 2014; Miodrag & Peters, 2015; Murphy et al., 2007). La relación con los hermanos y hermanas es única y requiere de abordajes basados en las familias y sus particularidades. (Love et al., 2012). La atención individual regular a los hermanos y hermanas es un escape necesario para compartir preocupaciones y retos que les importen. Enviar a los pacientes a grupos de apoyo locales o nacionales (FAST and ASF) que tengan conexiones con otras familias es clave para crear redes de apoyo. Las herramientas para los hermanos pueden incluir libros infantiles y grupos de apoyo.

Agradecimientos

Agradecemos a las familias y a los individuos con síndrome de Angelman por su paciencia y por educarnos, por trabajar con nosotros para proveer el mejor cuidado posible. Quisiéramos agradecer a la Foundation for Angelman Syndrome Therapeutics (FAST) por sus esfuerzos de recaudación de fondos, que han apoyado este grant a través del Million Dollar Bike Ride.

FAST LATAM

Contribuciones de los autores

JD trabajo con AA para dirigir el Steering Committee, desarrollar los métodos, invitar a los directores de los comités y supervisar el proyecto. JD y su equipo completaron la revisión sistemática de la literatura con la contribución de dos revisores. JD compiló la versión final del manuscrito, editó y revisó el manuscrito. Ella fue la directora del comité de genética y se reunió con todo el grupo. Asistió a reuniones grupales con todos los otros comités. MN escribió el borrador, editó y revisó la sección de neurología, también trabajó como miembro del comité de neurología. JS trabajó en el comité de comportamiento y editó el manuscrito. LB editó y revisó el manuscrito. Le dió guía y mentoría al comité de genética. KGCB dirigió el comité de salud general y editó y revisó el manuscrito. MJV fue parte del comité de salud general y editó y revisó el manuscrito. MYDW editó y revisó el manuscrito y ayudo con los comités de sueño y neurología. CN trabajó en el comité de desarrollo del habla y del lenguaje, revisó y editó la sección acompañante. MTHR dirigió el comité de sueño, revisó y editó el manuscrito. BMVIK trabajó en el comité de terapia física y editó y reviso esa sección. SE dirigió el comité de salud reproductiva, revisó y editó el manuscrito. MD trabajó en el comité de salud reproductiva y editó y revisó el manuscrito. TK dirigió la sección de hábitos intestinales y miccionales. GDM y AK trabajó en el comité de nutrición, revisó y editó el manuscrito. SN trabajó en el comité de neurología, revisó y editó el documento. RT trabajó en el comité de neurología, revisó y editó el manuscrito. El se reunió con JD y AA para revisar la versión final. DG editó y revisó la sección de sueño del manuscrito. CK dirigió el comité de salud del comportamiento. Editó y revisó el manuscrito. KP y NS trabajaron en el comité de salud del comportamiento, editaron y revisaron el manuscrito. AS dirigió el comité de neurodesarrollo, editó y revisó el documento. HH editó y revisó el manuscrito. AW dirigió el comité de salud de los cuidadores, editó y revisó el manuscrito. CW trabajó en el comité de desarrollo del habla y el lenguaje, editó y revisó la sección. MD dirigió el

comité de desarrollo del habla y el lenguaje, editó y revisó el manuscrito. AT dirigió el comité de terapia ocupacional, editó y revisó la sección. EK y LD trabajan en el comité de terapia ocupacional revisaron y editaron el documento. KK dirigió el comité de terapia física, revisó y editó la sección. KA, CB y NH trabajaron en el comité de terapia física, revisaron y editaron la sección. JPG trabajó en el comité de oftalmología revisó y editó la sección. BLB dirigió el comité de oftalmología, revisó y editó la sección. SH dió apoyo a AA editó y revisó el manuscrito. HGC dirigió el comité de ortopedia, revisó y editó la sección. KO trabajó en el comité de salud de los cuidadores, revisó y editó la sección. ERJ trabajó en el comité de Steering como representante de la Angelman Syndrome Foundation y defensor y representante de padres, revisó y editó el manuscrito. AB trabajó en el comité de Steering como representante de la Foundation for Angelman Syndrome Therapeutics, defensora y representante de padres, revisó y editó el manuscrito. CAB trabajó en el comité de genética, revisó y editó el documento. CW trabajó como mentor de JD para el comité de genética, revisó y editó el manuscrito. AA recibió fondos a través del Million Dollar Bike Ride y sirvió como parte del comité de neurología.

Política de disponibilidad de datos.

No aplica, no se generaron datos nuevos.

ORCID

Referencias

Tabla Suplementaria 2: Estándares de cuidado en habla y lenguaje para pacientes con Síndrome de Angelman (SA)

Desarrollo del habla y del lenguaje

Actualmente, pocos individuos con SA usan lenguaje verbal como su medio primario de comunicación expresiva, puesto que típicamente presentan una discapacidad severa en el lenguaje con uso mínimo o ausente de palabras¹⁻³.

- El desarrollo vocal es limitado; menos balbuceo y otras vocalizaciones.
- Repertorio limitado de sonidos; principalmente sonidos de vocales abiertas y sonidos de placer/disgusto.
- Algunas diferencias en la adquisición del lenguaje entre los varios subtipos o mecanismos genéticos de SA:
 - Los individuos con delección del gen UBE3A en el cromosoma 15 generalmente demuestran el menor desarrollo vocal, con más del 70% de los individuos afectados y sin lenguaje verbal funcional.
 - Aquellos con SA debido a disomía uniparental (UPD) se sabe que producen hasta 20 palabras o aproximaciones a palabras y formas verbales.

- Los individuos con SA en mosaico causado por defectos en el centro de impronta (ICD) tienden a usar más palabras que otros fenotipos, con algo de lenguaje en frases.
- Debido a los retos significativos en el plan motor y la coordinación de habilidades motrices, la producción limitada de sonidos y palabras habladas es probablemente debido a una apraxia del lenguaje.
- Las habilidades de lenguaje receptivo están mejor desarrolladas que las habilidades de lenguaje expresivo.

● **Habilidades de comunicación**

Los individuos con SA se comunican con una variedad de objetivos pragmáticos, usando diversos medios que incluyen, movimientos corporales, gestos (e.g. estirarse, apuntar, aplaudir o saludar con la mano), sostener fijamente la mirada, expresiones faciales, lenguaje de señas y una variedad de sistemas de comunicación alternativa aumentativa (e.g. objetos símbolos, fotografías, fotos símbolos, tableros o tablets de comunicación, libros o dispositivos que generan comunicación hablada)

- Frecuentemente se comunican para negar, rehusarse, pedir algo, e interactuar socialmente; con menor frecuencia se comunican con el objetivo de intercambiar información e.g. (preguntar o contestar preguntas, nominar, comentar).
- Debido a las limitaciones motoras, el uso de la lengua manual como medio primario de comunicación no es plausible.

La comunicación funcional es crítica; si el sistema de comunicación de un individuo no es efectivo o eficiente es probable que, si no se interviene, aparezcan problemas comportamentales como golpear, agarrar, morder, halar el pelo, entre otros.

- Proveer a los individuos con métodos convencionales y simbólicos de comunicación funcional efectiva es vital.
- En la 'carta de derechos' o Bill of Rights Estadounidense está descrita la comunicación como un derecho fundamental o derecho humano básico gracias al National Joint Committee for the Communication Needs of Persons with Severe Disabilities (NJC). Es esencial evaluar apropiadamente las habilidades de los individuos para así proveer una intervención efectiva y significativa para ellos y sus cuidadores.
- Los individuos con SA deberían ser denominados o se les debería atribuir la designación de personas que tienen 'necesidades complejas de comunicación (CCN)' en vez de llamarlos 'no verbales'.

Evaluación de la comunicación

Las medidas estandarizadas no describen con precisión las habilidades de comunicación de una persona con AS; sino que hacen un inventario de las funciones y los medios de comunicación expresiva de un individuo usando herramientas útiles para planificar metas y estrategias para la intervención, que también se pueden usar para seguir el progreso a lo largo del tiempo, como:

- Matrices de comunicación
- Perfil de pragmatismos y habilidades de comunicación cotidiana en niños.

Evaluación para AAC

Una evaluación completa para la comunicación alternativa aumentativa (AAC) es un proceso dinámico, sostenido, que puede tomar varias semanas o incluso meses.

- Es importante trabajar con un profesional o un equipo de profesionales especializados en AAC para asegurar que un individuo pruebe el sistema. que obtenga un dispositivo apropiado de AAC, basado en un match individual de características y de especificaciones que sirvan a esa persona. Esto en tanto no hay un dispositivo universal y ningún sistema único es apropiado para todos los individuos con SA.

Intervención y estrategias de tratamiento

En general, un abordaje multimodal o total de comunicación es recomendado en individuos con SA, puesto que ellos podrían usar una variedad de modalidades de comunicación (vocalizaciones, señas, gestos, fotografías, palabras, AAC) para apoyar la comunicación funcional.

- La meta final de la intervención es la comunicación espontánea.

Sonido del habla y tratamiento del lenguaje hablado.

Aunque ninguna investigación ha demostrado que las intervenciones específicas dirigidas a la producción del habla funcionen para las personas con SA, se ha demostrado que varios enfoques terapéuticos para promover el desarrollo fonológico y el lenguaje hablado son efectivos para las personas con apraxia del lenguaje.

- Estimulación integral/ Pistas dinámicas táctiles temporales (DTTC)
- PROMPTs para reestructurar los objetivos fonéticos musculares y orales (PROMPT)

Comunicación alternativa aumentativa (AAC)

La AAC se ha sugerido como un abordaje potencialmente benéfico en la terapia de personas con SA, por lo tanto, la mayoría de las intervenciones se concentran en implementar la AAC en individuos con SA.

Modelamiento de AAC (estimulación asistida del lenguaje / entrada) y entrenamiento para compañero o aliado de comunicación

- El modelamiento de AAC, o el uso de estimulación/entrada de lenguaje asistido, promueve el uso de AAC en niños con NCC y debe considerarse una práctica basada en la evidencia
- La estimulación con lenguaje asistido, o entrada, es una estrategia en la que el compañero de comunicación empareja su comunicación hablada con el modelamiento de AAC durante los contextos e interacciones comunicativos cotidianos. La entrada de lenguaje receptivo que recibe el aprendiz de AAC no solo es hablada, sino que se modela simultáneamente en el sistema de lenguaje de AAC que se le enseña a usar de manera expresiva al sujeto
- Mientras que el compañero de comunicación modela, no se imponen demandas al aprendiz/usuario de AAC
- Apoyar y capacitar a los socios de comunicación dentro de esas trayectorias de AAC es esencial.

Promover la alfabetización

Es imperativo que las intervenciones se concentren en desarrollar las habilidades de alfabetización y el desarrollo del aprendizaje lectoescrito (i.e. modelamiento de AAC, lectura compartida, lectura independiente, escritura compartida, escritura independiente, conciencia fonológica y alfabética).

- El conocimiento alfabético y la conciencia fonológica se desarrollan a través de la lectura compartida y de la lectura independiente, así como de las oportunidades de escritura; por ejemplo aprender a reconocer la primera letra del nombre, leer y escribir las letras del alfabeto en libros, rimar, juntar y segmentar palabras.
- La lectura compartida promueve las oportunidades de interacción que permiten hacer conexiones entre el texto y las experiencias de la vida real. Todo esto construye un trasfondo y provee conocimiento del mundo; ejemplos de estrategias que incluyen lectura dialógica, pensar y comentar en voz alta sobre la lectura y hacer uso de recursos metalingüísticos usando referencias verbales y no verbales a las letras, palabras y frases.
- El uso de las intervenciones comprensivas en alfabetización en individuos con SA proveen una oportunidad para aprender múltiples modalidades de lenguaje, escucha combinada, expresión, lectura, escritura y un desarrollo y entendimiento más profundos del lenguaje.
- La habilidad para leer y escribir le permite a una persona aprender y expresar infinitas ideas.
- Hay múltiples recursos y programas disponibles para apoyar el desarrollo de la alfabetización en individuos con CCN.

Barreras

Los individuos con SA enfrentan una variedad de barreras que impiden su acceso a comunicación personal médica y necesidades educativas.

- Usualmente estas barreras son el resultado de las actitudes de los profesionales, los padres o de la comunidad.
- Para un individuo con SA, se extienden a la inclusión en educación general, ambientes en el lugar de trabajo o la comunidad, acceso a las mismas experiencias de vida que sus pares (incluyendo físicas, lingüísticas, visuales, auditivas y otros déficits sensoriales), acceso a experiencias repetidas (escuchar cuentos contados e instrucción educativo) así como acceso a la oportunidad de usar un sistema de vocabulario robusto, que incluye acceso a un teclado.
- Barreras externas adicionales que incluyen un acceso limitado a profesionales con conocimiento (incluyendo médicos, especialistas, educadores y terapeutas) debido a la geografía, limitaciones financieras.

Barreras específicas para la AAC

- El abandono del sistema de AAC y de las ayudas es común dentro de las dos primeras semanas a los dos años de recibir el dispositivo. Esto puede ser atribuido a una inconsistencia en la aceptación de cuidadores y profesionales que pueden limitar el acceso a los sistemas de AAC.
- Dentro del campo de AAC, la investigación ha mostrado: "(1) las padres se vieron influenciados por las actitudes y la experiencia de los profesionales; (2) los padres no se sintieron apoyados por los fonoaudiólogos o terapeutas de lenguaje (3) La comunicación entre las partes no fue efectiva; y (4) los padres tuvieron dificultades usando AAC sin una comunidad de apoyo.

Resumen

Los individuos con SA usan una amplia variedad de herramientas de comunicación con múltiples propósitos. Como la comunicación es un derecho humano básico, la necesidad de los individuos con SA de acceder a la comunicación a través de cualquiera que sean las modalidades es fundamental para su calidad de vida, no solo con su familia inmediata sino con el resto de su comunidad. Así pues, la colaboración entre las personas del círculo social, incluyendo familia, pares, terapeutas, profesores, personal de apoyo y empleadores para apoyar la aceptación y el acceso de AAC es necesaria para promover consistencia en diferentes entornos.

Recursos para familias, cuidadores, profesores, terapeutas y personal de apoyo

- La Angelman Syndrome Foundation ASF Communication Training Series tiene varios webinars gratuitos realizados por expertos en el campo de AAC, alfabetización y desarrollo del lenguaje
- <https://www.angelman.org/resources-education/communication-training-series/>
- La Angelman Academy es una colección de recursos de pago relacionados con AAC y educación para personas con SA <https://angelmanacademy.org>
- El Center for Literacy and Disabilities Studies at UNC-Chapel Hill ha creado muchos recursos para promover la AAC y la educación para la alfabetización <https://www.med.unc.edu/ahs/clds/>
- El project Core ofrece software descargable gratuito con tablas, módulos de aprendizaje desarrollado por profesionales para promover la alfabetización en el día a día y muchos otros recursos. <http://www.project-core.com/>
- Crear libros sobre una persona (incluyendo familia, intereses y actividades) motiva la participación en actividades de lectura compartida.; Tar Heel Reader es un sitio web donde se pueden subir fotos y escribir libros basados en las fotos. <http://tarheelreader.or>
- El sitio web The Literacy Instruction for Students with Significant Disabilities and evidence-based strategies for promoting literacy skills for individuals with CCNs: <http://literacyforallinstruction.ca/>
- Accessible Literacy Learning (ALL) Reading Program es un currículo para enseñar habilidades lectoescritas a individuos con CCNs <https://aacliteracy.psu.edu/>
-