

Artículo de revisión. Revista Multidisciplinaria Investigación Contemporánea.
Vol. 3 - No. 3 Esp., pp. 215 - 244. Octubre, 2025. e-ISSN: 2960-8015

Actualización de diagnóstico y tratamiento de síndrome de RETT. Revisión sistemática

Updating the diagnosis and treatment of RETT syndrome: a systematic review

Dennis Raúl Benavides Reinoso   ¹

¹ Egresado de la carrera de medicina de la Universidad Católica de Cuenca Campus Azogues; drreinoso19@gmail.com. Azogues, Ecuador.

Como citar:

Benavides Reinoso, D. R. . (2025). Actualización de diagnóstico y tratamiento de síndrome de RETT. revisión sistemática. *Revista Multidisciplinaria Investigación Contemporánea*, 3(3) 215-244. <https://doi.org/10.58995/redlic.rmic.v3.n3.a164>



DOI: <https://doi.org/10.58995/redlic.rmic.v3.n3.a164>

Información del artículo

Recibido: 04-05-2025

Aceptado: 08-09-2025

Publicado: 01-10-2025

Nota del editor

REDLIC se mantiene neutral con respecto a reclamos jurisdiccionales en mensajes publicados y afiliaciones institucionales.

Editorial

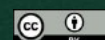
Red Editorial Latinoamericana de Investigación Contemporánea (REDLIC)
www.editorialredlic.com

Fuentes de financiamiento

La investigación fue realizada con recursos propios.

Conflictos de interés

No presentan conflicto de intereses.



Este es un artículo de acceso abierto, bajo licencia [Creative Commons \(CC BY 4.0\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) de Atribución 4.0 Internacional

Resumen

El Síndrome de Rett (SR) es una enfermedad neurológica poco frecuente que afecta casi exclusivamente a niñas, con una incidencia estimada de 1 por cada 10.000–15.000 nacidas vivas. Más del 95% se diagnostica en la infancia temprana (6–24 meses), con pérdida progresiva de habilidades motoras, cognitivas y comunicativas, lo que repercute en la calidad de vida y en la expectativa funcional. **Objetivo:** Describir la evidencia actual sobre métodos diagnósticos y terapias eficaces para el SR, orientadas a mejorar la calidad de vida de las pacientes pediátricas. **Metodología:** Revisión sistemática según PRISMA 2020. Se incluyeron artículos de 2019–2024 en español e inglés, localizados en PubMed, Scopus, ScienceDirect, Scielo, Taylor & Francis, Cochrane y UpToDate. La calidad y el riesgo de sesgo se evaluaron con CASP. **Resultados:** Se seleccionaron 25 artículos (22,3% de 112 registros), que abarcaron aproximadamente 512 pacientes (98% mujeres). En diagnóstico, el 64% destacó el uso de escalas clínicas como Rett Syndrome Behaviour Questionnaire (RSBQ) y Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I), mientras que el 36% señaló utilidad de EEG en reposo y patch-clamp. En tratamiento, el 48% documentó reducción $\geq 40\%$ en crisis epilépticas con cannabinoides (CBDV, CBD); el 28% reportó eficacia de toxina botulínica en hipersalivación y espasticidad; y el 24% evidenció beneficios de trofinetide en comunicación social y función adaptativa. **Conclusiones:** La combinación de herramientas diagnósticas avanzadas y terapias emergentes (CBDV, CBD, BTX, trofinetide) aporta en control de síntomas y funcionalidad. Los hallazgos apoyan protocolos multimodales estandarizados, orientados a manejo personalizado y con enfoque pediátrico.

Palabras clave: diagnóstico, síndrome de Rett, terapia, tratamiento.

Abstract

Rett syndrome (RS) is an uncommon neurological disorder that affects almost exclusively girls, with an estimated incidence of 1 per 10,000–15,000 live female births. Over 95% of cases are diagnosed in early childhood (6–24 months), presenting with progressive loss of motor, cognitive, and communication abilities, which significantly impacts quality of life and functional prognosis. **Objective:** To summarize current evidence on diagnostic methods and therapeutic options for RS, aimed at improving the quality of life of pediatric patients. **Methods:** A systematic review was conducted following PRISMA 2020 guidelines. Articles published between 2019 and 2024 in English and Spanish were included, retrieved from PubMed, Scopus,

ScienceDirect, Scielo, Taylor & Francis, Cochrane, and UpToDate. Study quality and risk of bias were assessed using the CASP tool. Results: From 112 initial records, 25 studies were included (22.3%), involving approximately 512 pediatric patients (98% female). Regarding diagnosis, 64% of studies highlighted clinical scales such as the Rett Syndrome Behaviour Questionnaire (RSBQ) and the Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I), while 36% emphasized electrophysiological and molecular approaches, including resting EEG and patch-clamp. In treatment, 48% of studies reported $\geq 40\%$ reduction in seizure frequency with cannabinoids (CBDV, CBD); 28% demonstrated benefits of botulinum toxin for hypersalivation and spasticity; and 24% documented improvements with trofinetide in social communication and adaptive function. Conclusions: Evidence indicates that combining advanced diagnostic tools with emerging therapies (CBDV, CBD, BTX, trofinetide) provides measurable improvements in symptom control and functionality. These findings support the implementation of standardized multimodal protocols, fostering personalized and pediatric-centered management strategies.

Keywords: diagnosis, Rett syndrome, therapy, treatment.

1. Introducción

El síndrome de Rett (SR) es un trastorno neurológico del desarrollo, progresivo y poco frecuente, que se manifiesta tras un período inicial de desarrollo aparentemente normal. Afecta predominantemente a niñas debido a su relación con el cromosoma X y en aproximadamente el 80% de los casos clásicos se asocia a mutaciones *de novo* en el gen MECP2 (Xq28). Clínicamente, se caracteriza por deterioro cognitivo, pérdida de habilidades motoras y manuales, apraxia de la marcha, alteraciones respiratorias intermitentes y aparición de estereotipias características. Estos síntomas, junto con la variabilidad clínica y la heterogeneidad genética, complican su diagnóstico y manejo, convirtiéndolo en un desafío constante para la neurología pediátrica y la genética médica [\(1-5\)](#)

La prevalencia del síndrome de Rett (SR) se estima entre 1:10.000 y 1:15.000 niñas vivas y cerca de 1:100.000 varones, con variaciones regionales y de acceso a diagnóstico; en Europa llega hasta 2:10.000 en Italia y Noruega, mientras que en Ecuador se reportaron 15 casos en 1.226 pacientes con discapacidad evaluados. Estos datos resaltan la importancia del SR dentro de los trastornos del neurodesarrollo y la necesidad de reforzar la vigilancia epidemiológica. El abordaje clínico se basa en protocolos internacionales con evaluación clínica, pruebas genéticas y escalas funcionales, aunque persisten limitaciones en tecnologías diagnósticas y terapias innovadoras, generando inequidades. En este contexto, las revisiones sistemáticas resultan esenciales para actualizar métodos diagnósticos, analizar terapias emergentes y compararlas con las tradicionales, contribuyendo a mejorar la calidad de vida de las pacientes y el avance de la investigación [\(5-11\)](#).

2. Metodología

Se realizó un estudio cualitativo, analítico y descriptivo de revisión sistemática siguiendo el método PRISMA 2020, enfocado en la "Actualización de diagnóstico y tratamiento del Síndrome de Rett" (SR). Los criterios de inclusión consideraron artículos publicados entre 2019 y 2024, en inglés o español, de acceso abierto, provenientes de bases de datos como

PubMed, Scopus, ScienceDirect, UpToDate, Scielo y Taylor and Francis, incluyendo ensayos clínicos aleatorizados, estudios observacionales, casos y controles relacionados con diagnóstico y tratamiento del SR; se excluyeron publicaciones fuera de rango temporal, idioma o temática, y de acceso restringido. La búsqueda se realizó mediante descriptores y conectores booleanos específicos, garantizando la identificación de estudios relevantes y la reducción de duplicados.

La organización y extracción de datos se realizó mediante matrices en Microsoft Excel, registrando autor, título, revista, año, resumen, palabras clave, base de datos, tema y hallazgos principales. Los artículos seleccionados se gestionaron en Zotero para asegurar correcta citación Vancouver y respaldo bibliográfico. La calidad metodológica y riesgo de sesgo se evaluaron con la Herramienta de Evaluación Crítica (CASP) según tipo de estudio y mediante análisis de revistas según cuartiles Q1-Q4 de Scimago. Este enfoque sistemático permitió identificar evidencia confiable sobre métodos diagnósticos y terapéuticos efectivos en SR, garantizando rigor y transparencia en la revisión.

3. Desarrollo

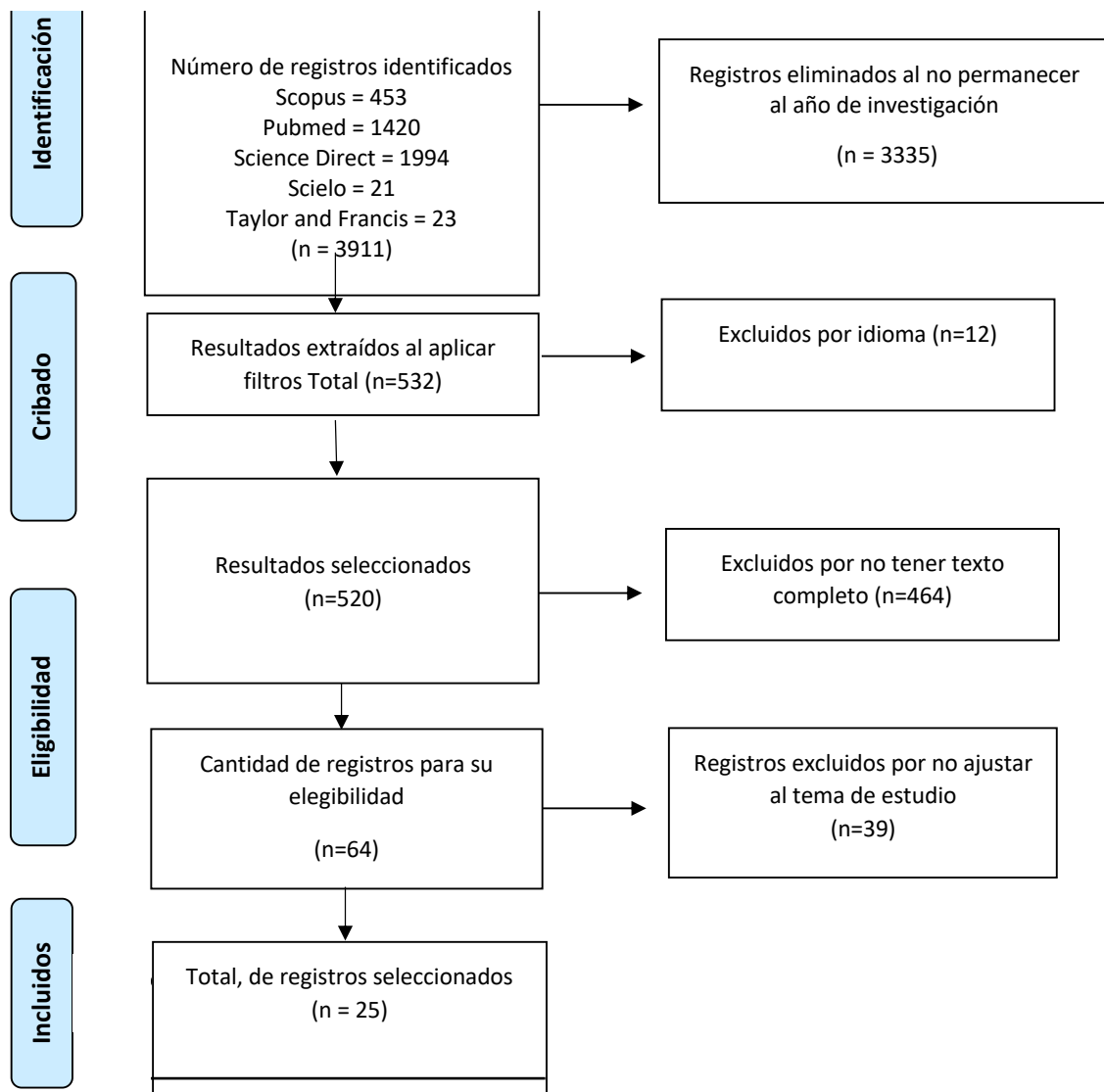
El diagrama de flujo PRISMA 2020 (Figura 1) refleja la selección sistemática de artículos para esta revisión. En Scopus se identificaron 453 registros, reducidos a 38 por año de publicación, 11 por idioma y disponibilidad completa, y finalmente 8 alineados con el objetivo del estudio. En PubMed se hallaron 1420 artículos, filtrados a 455 por año, 15 por idioma y versión completa, y 6 finalmente relevantes según tema y objetivo. Science Direct, de 1994 registros iniciales, se seleccionaron 39 por acceso abierto y año de publicación, obteniéndose 7 publicaciones pertinentes tras evaluar títulos y relevancia temática. Estos resultados evidencian un proceso riguroso de depuración, garantizando la inclusión de estudios actuales y pertinentes para la comprensión integral del síndrome de Rett.

En la base de datos Scielo, la búsqueda inicial dio un total de 21 artículos, al aplicar filtros de selección, se redujo la lista a 1 artículo. De la base de datos Taylor and Francis se dio un total de 23 artículos, descartando

artículos que no cumplían criterios de inclusión se redujo a una cantidad de 3 artículos.

Para el sesgo de la investigación, se siguió lo recomendado por Mancipe et al. (12), representado en la tabla 2, en la que se evidenció un resultado de 10 sugiriendo una alta calidad metodológica y un bajo riesgo de sesgo entre los estudios incluidos.

Figura 1. Diagrama de Flujo



Elaborado por: Autor.

Tabla 1. Riesgo de sesgo con la escala CASP.

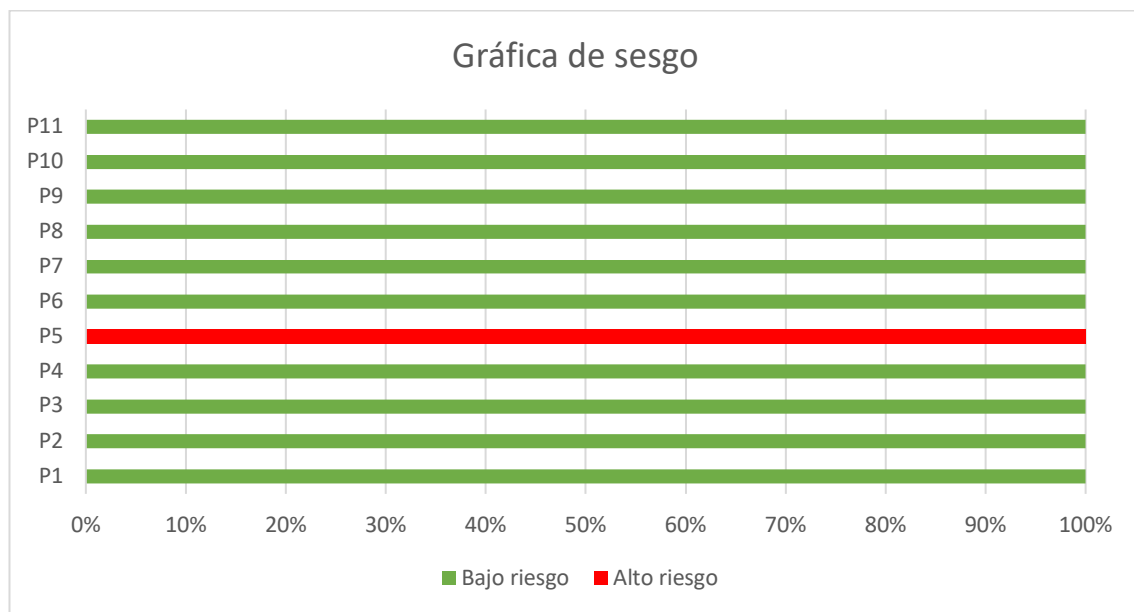
Referencia	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	Total
Chen et al. (13)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	10
Hurley et al. (14)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	10
Bernardo et al. (15)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	10
Buchanan et al. (16)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	10
Neul et al. (17)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	10
Keog et al. (18)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	10
Neul et al. (19)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	10
Darwish et al. (20)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	10
Segal et al. (21)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	10
Urbinati et al. (22)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	10
Musokhranova et al. (23)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	10
Flores (24)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	10
May et al. (25)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	10
Desnous et al. (26)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	10
Vigli et al. (27)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	10
Romano et al. (28)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	10
Darwish et al. (29)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	10
Iglesia et al. (30)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	10
Sysoeva et al. (31)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	10
Rozensztrauch et al. (32)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	10
Capri et al. (33)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	10
Davis et al. (34)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	10
Wandin et al. (35)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	10
May et al. (36)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	10
Vilvarajan et al. (37)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	10

Nota: verde bajo riesgo, rojo alto riesgo

Elaborado por: Autor.

La tabla refleja que la mayoría de las preguntas se clasifican con un 100% de bajo riesgo de sesgo, excepto una (P5), que presenta un 100% de alto riesgo. Esto sugiere que el conjunto de preguntas en su mayoría no está sesgado, salvo una excepción significativa.

Figura 2. Sesgos



Nota: verde bajo riesgo, rojo alto riesgo

Elaborado por: Autor.

Interpretación: Neul et al. (13) evaluaron trofinetide mediante el Rett Syndrome Behaviour Questionnaire (RSBQ) y la Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I) Scale, proporcionando una valoración integral de cambios sintomáticos y funcionales. Keog et al. (14) analizaron el efecto del IGF1 mediante EEG y evaluaciones clínicas, observando modificaciones en la actividad cerebral asociadas a mejoras clínicas, lo que sugiere su utilidad como biomarcadores y para clasificar subtipos de SR. En el ámbito molecular, Musokhranova et al. (15) estudiaron función mitocondrial y neuroinflamación en fibroblastos y cerebros murinos, mientras Chen et al. (16) aplicaron patch-clamp, docking y mutagénesis para caracterizar corrientes hERG y la interacción del sarizotan. Urbinati

et al. (17) midieron actividad respiratoria y ATP en cerebros de ratones, evidenciando alteraciones metabólicas significativas. Estos resultados resaltan la necesidad de integrar herramientas clínicas, electrofisiológicas y moleculares para optimizar el diagnóstico y seguimiento terapéutico en el SR.

Tabla 2. Hallazgos significativos en el diagnóstico de Síndrome de Rett.

Autor	Intervención / Objetivo	Resultados principales	Conclusión médica
Cheng et al. (16)	Sarizotan: evaluación de efectos cardiacos (canales hERG).	Inhibe corriente IKr/hERG y prolonga repolarización ventricular (APD90).	Potencial riesgo de prolongación de QT y arritmias; requiere precaución clínica.
Neul et al. (13)	Trofinetide en 187 pacientes con SR vs placebo.	Mejoría en conducta, comunicación y habilidades sociales; diarrea como EA más frecuente.	Trofinetide es seguro y mejora síntomas centrales.
Keog et al. (14)	IGF-1 en actividad eléctrica cerebral (EEG).	Modificación de redes corticales asociadas a mejor respuesta clínica.	IGF-1 puede ser biomarcador y terapéutico en subtipos de SR.
Urbinati et al. (17)	Metformina en modelo animal (ratonas SR).	↑ ATP cerebral, mejora metabolismo energético, ↓ estrés oxidativo; sin cambios en motricidad.	Prometedor en mejorar metabolismo cerebral; requiere estudios clínicos.
Musokhranova et al. (15)	Leriglitazona (PPARγ) en disfunción mitocondrial.	Revirtió alteraciones mitocondriales y redujo inflamación en modelo animal.	Terapia potencial en SR y otras enfermedades mitocondriales; justifica ensayos clínicos.
Flores (18)	Mirtazapina en ratonas jóvenes con SR.	Mejoró peso, agarre y aprendizaje motor; normalizó interneuronas corticales.	Posible opción en adolescentes con SR; mecanismo ligado a función neuronal.
Iglesia et al. (19)	Caso clínico en mujer de 28 años.	Diagnóstico confirmado y manejo rehabilitador.	Destaca la necesidad de diagnóstico temprano y atención multidisciplinaria.

Sysoeva et al. (20)	Potenciales evocados auditivos en SR.	Alteraciones en componentes P2 y N2 respecto a controles.	P2 podría ser biomarcador para gravedad y seguimiento.
Rozensztrauch et al. (21)	Calidad de vida y familia (PedsQL).	Niños 8–12 años con mejor calidad física; malnutrición y baja rehabilitación empeoran resultados.	Rehabilitación intensiva y control nutricional son claves en manejo integral.
Henriksen et al. (22)	Genotipo-fenotipo en SR (Noruega).	Mutaciones en MECP2 asociadas a formas clásicas; otros genes vinculados a variantes atípicas.	MECP2 es determinante clínico principal; la variabilidad genética explica heterogeneidad clínica.

Elaborado por: Autor.

Interpretación: El ácido valproico (60-80%) y la lamotrigina (50-70%) son efectivos en el control de convulsiones, mientras que la risperidona (60-80%) es útil para manejar conductas disruptivas. Fármacos como la carbamazepina, fenitoína, y fenobarbital muestran resultados moderados en crisis epilépticas, pero su uso puede ser limitado. Bromocriptina y levodopa tienen efectividad incierta en síntomas motores, y la nal-trexona muestra alguna mejoría en patrones respiratorios y conductuales. El manejo debe ser individualizado y complementado con enfoques multidisciplinarios.

Tabla 3. Manejo farmacológico para SR en Ecuador.

Fármaco	Dosis pediátrica / adulta	Efectividad	Comentario clínico
Carbamazepina	Niños: 10–20 mg/kg/día; Adultos: 200–400 mg/12h.	50–70% ↓ crisis.	Útil en epilepsias parciales, menor eficacia en generalizadas.
Lamotrigina	Niños: 0.3–1 mg/kg/día; Adultos: 25–200 mg/día.	50–60% ↓ crisis combinada con otros.	Segunda línea; buena tolerancia.

Ácido valproico	Niños: 10–20 mg/kg/día; Adultos: 500–1000 mg/día.	60–80% ↓ convulsiones.	Fármaco de elección en epilepsias generalizadas.
Fenitoína	Niños: 5–7 mg/kg/día; Adultos: 300–400 mg/día.	40–60% ↓ crisis.	Uso limitado por efectos adversos.
Fenobarbital	Niños: 3–5 mg/kg/día; Adultos: 60–180 mg/día.	60–70% ↓ crisis en epilepsias resistentes.	Eficaz, pero con efectos sedantes.
Risperidona	Niños: 0.5–2.5 mg/día; Adultos: 1–6 mg/día.	50–75% mejora conductual.	Útil en irritabilidad y trastornos de conducta.
Naltrexona	Niños: 0.5 mg/kg/día; Adultos: 25–50 mg/día.	60–80% mejora conductual y respiratoria.	Beneficio en disfunción autonómica.
Bromocriptina	Niños: 0.5–1 mg/día; Adultos: 1.25–10 mg/día.	60–70% mejora motora.	Efectiva en síntomas parkinsonianos.
Levodopa	Niños: 1–10 mg/kg/día; Adultos: 100–200 mg/día.	50–70% mejora rigidez y bradicinesia.	Puede ser útil en distonía.
Triptófano	Niños: 250–500 mg/día; Adultos: 500 mg–2 g/día.	60–80% mejora sueño y ánimo.	Potencial coadyuvante en trastornos conductuales.

Elaborado por: Benavides D.

Fuente: Reza L, et al; 2021.

Interpretación: Hurley et al. (23) demostraron que la cannabidivarina (CBDV) a dosis de hasta 10 mg/kg/día redujo las convulsiones en un 79% sin eventos adversos graves. Bernardo et al. (24) reportaron que la toxina botulínica (BTX) mejoró la hipersalivación, favoreciendo funciones motoras y respiratorias. Neul et al. (25) observaron que trofinetide promovió mejoras en la comunicación social. Segal et al. (26) confirmaron la seguridad y eficacia del aerosol nasal de diazepam, y Desnoux et al. (27) evidenciaron que el cannabidiol (CBD) redujo convulsiones en un 70% sin efectos secundarios graves. Estos hallazgos resaltan la importancia de estrategias terapéuticas multimodales, contribuyendo a la optimización clínica y a la mejora significativa de la calidad de vida en pacientes pediátricas con SR.

Tabla 4. Avances innovadores de tratamiento en SR.

Autor	Objetivo	Metodología	Resultados	Conclusiones
Hurley et al. (23)	Evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia del cannabidiol (CBDV) para reducir las convulsiones en mujeres con síndrome de Rett relacionado con MECP2 y epilepsia resistente a los medicamentos.	Cinco participantes recibieron CBDV titulado hasta 10 mg/kg/día. La eficacia se evaluó mediante la frecuencia de convulsiones, el EEG y las puntuaciones de gravedad de los síntomas.	Reducción media del 79% en la frecuencia mensual de convulsiones. El 31% de los eventos adversos posiblemente relacionados, en su mayoría leves. No se produjeron eventos adversos graves ni cambios en el EEG o los síntomas no epilépticos.	El CBDV a 10 mg/kg/día es seguro, bien tolerado y muestra ser prometedor para reducir las convulsiones en el síndrome de Rett relacionado con MECP2.
Bernardo et al. (24)	Evaluar la respuesta del tratamiento con toxina botulínica (BTX) para la hipersalivación en pacientes con Síndrome de Rett y analizar posibles beneficios en trastornos promotores y respiratorios.	5 pacientes con SR e hipersalivación recibieron incoobotulinumtoxina A en glándulas salivales guiada por ultrasonido. Se evaluó la severidad de babeo con la escala Thomas-Stonell y Greenberg (TGSC) y el impacto clínico con ítems Escala de Clasificación de Evaluación de la SR (R.A.R.S), alimentación, disnea y bruxismo. Se midió antes (T0), a las 4 (T1) y 12 (T2) semanas.	Puntajes de TGSC y R.A.R.S. (alimentación y bruxismo) disminuyeron significativamente tras la terapia en T1.	La BTX para la sialorrea en SR es efectiva en reducir la producción de saliva y podría mejorar funciones promotoras.

Neul et al. (25)	Analizar el beneficio de trofinetide en la comunicación de pacientes con Síndrome de Rett.	Estudio con niñas con SR de 5 a 20 años tratadas 12 semanas con trofinetide o placebo. Se evaluó la comunicación mediante escalas de comportamiento y evaluaciones clínicas.	Trofinetide mostró mejoría significativa en la escala de comunicación social (CSBS-DP-IT) y una tendencia a mejorar la comunicación no verbal (SR-COMC) comparado con placebo. No hubo cambio en la comunicación verbal (SR-VCOM).	Trofinetide mejora la comunicación en niñas con Síndrome de Rett. Las escalas usadas podrían ser útiles en futuros estudios clínicos de SR y trastornos del neurodesarrollo.																															
Segal et al. (26)	Evaluar la seguridad del aerosol nasal de diazepam (Valtoco) en pacientes con epilepsia con y sin uso concomitante de benzodiazepinas.	Estudio a largo plazo, abierto, con pacientes epilépticos resistentes a medicamentos. Se analizó el uso de una segunda dosis como indicador de efectividad.	Perfil de seguridad similar del aerosol nasal de diazepam con y sin uso concomitante de benzodiazepinas. No se reportó depresión cardiorrespiratoria ni eventos adversos graves.	El aerosol nasal de diazepam es seguro y efectivo en pacientes con epilepsia, incluso con uso concomitante de benzodiazepinas.																															
Vigli et al. (29)	Evaluar la eficacia del ácido canabidiólico (CBDA) en el Síndrome de Rett.	Se administró CBDA en distintas dosis a ratones macho con Síndrome de Rett durante 14 días.	<table><tr><th colspan="5">Niveles de BDNF, NGF e IGF-1 en el hipocampo</th></tr><tr><th>Genotipo</th><th>Tratamiento</th><th>BDNF (% cambio)</th><th>NGF (% cambio)</th><th>IGF-1 (% cambio)</th></tr><tr><td>wt</td><td>vehículo</td><td>100.00 ± 3.83</td><td>100.00 ± 18.46</td><td>100.00 ± 6.24</td></tr><tr><td>wt</td><td>CBDA 0.2 mg/kg</td><td>108.66 ± 9.53</td><td>77.06 ± 20.55</td><td>84.67 ± 3.85</td></tr><tr><td>wt</td><td>CBDA 2 mg/kg</td><td>107.47 ± 4.73</td><td>88.19 ± 13.91</td><td>84.09 ± 9.41</td></tr><tr><td>wt</td><td>CBDA 20 mg/kg</td><td>86.63 ± 14.87</td><td>116.10 ± 16.78</td><td>89.96 ± 5.60</td></tr></table>		Niveles de BDNF, NGF e IGF-1 en el hipocampo					Genotipo	Tratamiento	BDNF (% cambio)	NGF (% cambio)	IGF-1 (% cambio)	wt	vehículo	100.00 ± 3.83	100.00 ± 18.46	100.00 ± 6.24	wt	CBDA 0.2 mg/kg	108.66 ± 9.53	77.06 ± 20.55	84.67 ± 3.85	wt	CBDA 2 mg/kg	107.47 ± 4.73	88.19 ± 13.91	84.09 ± 9.41	wt	CBDA 20 mg/kg	86.63 ± 14.87	116.10 ± 16.78	89.96 ± 5.60	El CBDA podría tener efectos analgésicos en pacientes con Síndrome de Rett. Se necesitan más estudios para entender su mecanismo de acción.
Niveles de BDNF, NGF e IGF-1 en el hipocampo																																			
Genotipo	Tratamiento	BDNF (% cambio)	NGF (% cambio)	IGF-1 (% cambio)																															
wt	vehículo	100.00 ± 3.83	100.00 ± 18.46	100.00 ± 6.24																															
wt	CBDA 0.2 mg/kg	108.66 ± 9.53	77.06 ± 20.55	84.67 ± 3.85																															
wt	CBDA 2 mg/kg	107.47 ± 4.73	88.19 ± 13.91	84.09 ± 9.41																															
wt	CBDA 20 mg/kg	86.63 ± 14.87	116.10 ± 16.78	89.96 ± 5.60																															

Romano et al. (30)

Evaluar el impacto de un programa de actividad motora supervisado a distancia en la función motora y actividad física en personas con SR.

Cuarenta sujetos con SR participaron en un programa de tres meses de actividad motora supervisado a distancia por familiares, seguido de un período de lavado de tres meses.

Estadísticas descriptivas de RESMES y mBAR para cada sesión de evaluación				
Variable	T1	T2	T3	T4
De pie	3.1 ± 3.9 (0-12)	3.1 ± 3.9 (0-12)	2.6 ± 3.4 (0-12)	2.8 ± 3.6 (0-12)
Sentado	1.8 ± 3.2 (0-12)	1.7 ± 3.1 (0-12)	1.2 ± 2.3 (0-10)	1.2 ± 2.1 (0-10)
Caminar	7.9 ± 7.0 (0-18)	7.9 ± 7.0 (0-18)	7.2 ± 6.8 (0-18)	7.0 ± 6.9 (0-18)
Correr	3.8 ± 0.8 (0-4)	3.8 ± 0.8 (0-4)	3.8 ± 0.8 (0-4)	3.7 ± 1.0 (0-4)
Escaleras	6.5 ± 2.0 (0-8)	6.4 ± 2.0 (0-8)	5.9 ± 2.3 (0-8)	5.9 ± 2.2 (0-8)

Nota: RESMES: Sistema de Evaluación de Rehabilitación para Habilidades Motoras y Emocionales; mBAR: Evaluación Comportamental Modificada.

El programa fue efectivo para mejorar la función motora y la actividad física en personas con SR de diferentes edades y niveles de gravedad.

Darwish et al. (31)

Estudiar el efecto de los alimentos en la absorción de trofinetide, fármaco para el SR.

Se administró trofinetide a voluntarios sanos en ayunas (mañana), con comida (mañana) y en ayunas (tarde).

Parámetros farmacocinéticos de trofinetide en sangre total y orina			
Parámetro	A: Ayuno matutino (Referencia)	B: Estado alimentado matutino	C: Ayuno vespertino
Sangre Total	(N = 38)	(N = 40)	(N = 35)
Cmax, µg/mL	150 (31.9)	118 (23.1)	149 (32.7)
Tmax, h (mín, máx)	2.00 (1.50, 4.00)	2.50 (1.50, 4.08)	2.00 (1.50, 3.00)

La trofinetide se puede tomar sin importar las comidas.

Elaborado por: Benavides, D.

Interpretación: Buchanan et al. (32) reportaron conductas ansiosas en el 77,5% de las pacientes, asociadas a variantes leves de MECP2 y uso de ansiolíticos. May et al. (33) identificaron problemas gastrointestinales en el 35,4%, destacando disfagia, estreñimiento y reflujo gastroesofágico. Capri et al. (34) demostraron que la herramienta low-tech Click4All incrementó la interacción social escolar entre 5,20 y 15,30 puntos y mejoró el conocimiento sobre las pacientes hasta 63,52 puntos respecto al control. Davis et al. (35) documentaron altas tasas de utilización de servicios de salud en varones con SR, con comorbilidades frecuentes: epilepsia 37,1%, incontinencia 25,7%, disnea 20%, disfagia 20% y trastornos del sueño 14,3%, subrayando

la necesidad de abordajes multidisciplinarios para optimizar el manejo clínico y funcional de estos pacientes.

Tabla 5. Evaluación de la Incidencia y Caracterización de Complicaciones en Síndrome de Rett

Autor	Objetivo	Metodología	Resultados	Conclusiones
Buchanan et al. (32)	Describir la frecuencia de comportamientos de ansiedad y tratamientos ansiolíticos en el SR y sus características clínicas asociadas.	Se analizaron reportes de padres y registros de medicamentos de 1380 mujeres con SR del Estudio de Historia Natural de SR de EE. UU. (2006-2019).	La ansiedad es una conducta frecuente en pacientes con SR, afectando al 77.5% de ellas de forma ocasional. El 16.6% de estas pacientes reciben tratamiento directo, logrando un buen control en el 71.6% de los casos.	La ansiedad es una conducta frecuente en SR y relevante para los padres. Individuos mayores y con variantes leves en el gen MECP2 son propensos a recibir tratamiento farmacológico. Mejorar el diagnóstico y tratamiento de ansiedad en el SR es un objetivo futuro.
May et al. (33)	Estudiar el impacto de las enfermedades gastrointestinales (GI) asociadas al SR.	Se analizaron registros médicos electrónicos de pacientes con SR atendidos entre 2014-2022. Se estudió la presencia de problemas gastrointestinales y su atención médica en 6 meses antes y 12 meses después del diagnóstico inicial de SR.	Se identificaron problemas gastrointestinales en el 35.4% de los pacientes durante el seguimiento, siendo los más comunes disfagia (20.3%), estreñimiento (13.9%) y reflujo gastroesofágico (13.9%). La disfagia y el estreñimiento fueron más frecuentes en consultas ambulatorias.	Las enfermedades gastrointestinales son comunes en pacientes con SR. Se detectaron en un tercio de los casos en el año posterior al diagnóstico inicial, principalmente en consultas ambulatorias.

Davis et al.
(35)

Mejorar la comprensión del uso de servicios de salud y costos asociados con varones con SR.

Análisis de datos de reclamaciones médicas y farmacéuticas comerciales, estratificando por grupos de edad.

Varones con Rett presentaron comorbilidades comunes y altas tasas de utilización de servicios de salud, con terapia ocupacional más utilizada que la física y del habla.					
Condición	Muestra total (n = 35), n (%)	1-5 años (n = 4), n (%)	≥5-10 años (n = 9), n (%)	>10 años (n = 22), n (%)	p-valor
Epilepsia	13 (37.1%)	2 (50.0%)	6 (66.7%)	5 (22.7%)	NS
Disfagia	7 (20.0%)	2 (50.0%)	3 (33.3%)	2 (9.1%)	NS
Estreñimiento	5 (14.3%)	1 (25.0%)	2 (22.2%)	2 (9.1%)	NS
Trastornos del lenguaje	3 (8.6%)	1 (25.0%)	2 (22.2%)	0 (0.0%)	NS

Pacientes, diagnosticados requieren una atención médica considerable, con un promedio de casi 13 visitas médicas por paciente por año, incluidas visitas a oficinas de médicos y visitas a hospitales ambulatorios.

AVAI

(Evaluación de Atención Visual en Interacción) evalúa la atención visual en el síndrome de Rett, observando al paciente hacia un interlocutor, objetos y símbolos durante interacciones clínicas. Analizaron 24 interacciones grabadas para validar su fiabilidad, sensibilidad y aceptabilidad.

Wandin et al. (36)

Desarrollar y evaluar la fiabilidad, validez y utilidad de una herramienta para medir la atención visual en personas con síndrome de Rett usando Comunicación Aumentativa y Alternativa (CAA) en interacciones clínicas.

Objetivo de la Mirada	Con modelado de lenguaje asistido (ALM)	
	Mediana (Mdn)	Media (M) ± DE
Compañero	4	7.44 ± 7.65
Objeto	10	10.44 ± 3.97
Conjunto de Símbolos	6	5.89 ± 3.79
Total, de Miradas	20	23.78 ± 11.32

La AVAI es una herramienta confiable, sensible y aceptable para evaluar la atención visual en individuos con síndrome de Rett, y tiene el potencial de ser utilizada para evaluar intervenciones que empleen CAA.

May et al.
(37)

Describir la toma de decisiones de los médicos en el diagnóstico, metas terapéuticas y estrategias de manejo del síndrome de Rett en Estados Unidos.

Se realizó una encuesta transversal entre 100 médicos, neurólogos y pediatras con experiencia en el tratamiento de individuos con SR.

Aspecto	Todos los médicos (N=100)	Neurólogos (N=51)	Pediatras (N=49)	p-Valor
Escala clínica, pruebas o guías utilizadas para monitorear el progreso, n (%)				
Guías de práctica clínica	60 (60%)	30 (59%)	30 (61%)	0.806
Escala de Severidad Clínica del SR	34 (34%)	21 (41%)	13 (27%)	0.122
Cuestionario de Comportamiento del SR	25 (25%)	14 (28%)	11 (22%)	0.564
Factores considerados al recomendar terapia para el control de síntomas, n (%)				
Edad del individuo con SR	80 (80%)	38 (75%)	42 (86%)	0.161
Etapas de la enfermedad	76 (76%)	38 (75%)	38 (78%)	0.722
Preferencia del individuo con SR/familia	71 (71%)	33 (65%)	38 (78%)	0.157

Se destaca la necesidad de una mejor educación y apoyo entre pediatras, además de terapias novedosas que aborden múltiples síntomas asociados al SR.

Elaborado por: Autor.

4. Discusión

Nuevas perspectivas en el diagnóstico de SR

Los avances recientes en el diagnóstico del síndrome de Rett (SR) han integrado técnicas clínicas y moleculares que complementan los métodos tradicionales. Chen et al. (16) emplearon patch-clamp y criomicroscopía electrónica para caracterizar corrientes hERG y realizar mutagénesis, mientras Neul et al. (13) utilizaron cuestionarios y escalas clínicas para evaluar la eficacia del trofinetide. Keog et al. (14) combinaron

evaluaciones clínicas y EEG con IGF1, y Urbinati et al. (17) midieron actividad mitocondrial en cerebros de ratones. Esta integración de biomarcadores experimentales y herramientas clínicas estandarizadas promueve diagnósticos más precisos y estratificación de pacientes, aunque efectos adversos, como el riesgo proarrítmico del sarizotan (38), subrayan la necesidad de evaluar cuidadosamente la seguridad clínica.

La genotipificación confirma la relevancia de MECP2 en la fisiopatología del SR. Henriksen et al. (22) demostraron que mutaciones en MECP2 se asocian con un fenotipo más grave, mayor frecuencia de epilepsia y severidad clínica comparado con individuos sin mutaciones ($p < 0.001$). Percy et al. (39) reportan confirmación clínica en el 92% y mutaciones patogénicas en MECP2 en el 88% de los casos, respaldando la inclusión de pruebas genéticas rutinarias. Además, factores socioeconómicos y de acceso a especialistas influyen en la edad diagnóstica, con promedio de 3,5 años en áreas urbanas (40), lo que evidencia inequidades estructurales y resalta la necesidad de capacitación pediátrica y fortalecimiento de redes de referencia para mejorar la detección temprana y el pronóstico funcional.

Avances relevantes en estrategias de tratamiento

En Ecuador, el manejo del síndrome de Rett (SR) ha seguido estrategias semejantes a otras patologías del neurodesarrollo como el síndrome de Angelman y la epilepsia, con uso de valproato, carbamazepina y risperidona (41-44). El valproato, antes de primera línea, se considera ahora alternativo por su efecto de hiperacetilación de histonas, mientras la lamotrigina reduce hasta un 50% las crisis epilépticas y mejora la función motora; la dieta cetogénica también aporta control sintomático (41-44). Entre terapias emergentes, la cannabidivarina disminuyó en promedio un 79% las crisis en epilepsia refractaria con efectos adversos leves (23), y el cannabidiol logró respuesta en el 70% de los pacientes, con un caso libre de convulsiones y cuatro con reducción $>50\%$ sin eventos graves (27).

La toxina botulínica redujo significativamente la hipersalivación y mejoró funciones oromotoras (24), mientras que el trofinetide demostró

beneficios en conducta, comunicación social y la impresión clínica global ([25,27,45](#)). El manejo integral exige un enfoque multidisciplinario con atención neurológica, psicológica y nutricional ([32,33,36,37](#)). Finalmente, biomoduladores como IGF1 han mostrado mejoría inicial durante tres meses, aunque sin mantener eficacia más allá de 20–24 semanas, y la coenzima Q10 ofrece resultados heterogéneos sin evidencia concluyente ([46](#)).

CoQ10 reduce la peroxidación lipídica hasta 57% y optimiza el metabolismo energético de glóbulos rojos, sugiriéndose como complemento terapéutico ([47](#)). Biomarcadores electrofisiológicos P2 y N2 permiten monitorizar la respuesta a tratamiento. ([47](#)). El uso de CBD y CBDV muestra tasas de respondedores entre 67% y 91% (48,49), aunque con variabilidad en EEG y dependencia de factores externos ([50–52](#)). Estos hallazgos resaltan la importancia de terapias individualizadas y actualización constante basada en evidencia científica para mejorar la calidad de vida de pacientes con SR.

Incidencia y complicaciones en SR

Las complicaciones del SR reflejan su complejidad clínica y multidimensional. Buchanan et al. ([32](#)) reportan ansiedad en el 15% de pacientes, mayor que el 6,5% en población pediátrica general, pero inferior al 25% en autismo y 80% en síndrome de X frágil ([53](#)). Campos et al. destacan la gravedad genética del SR, predominante en niñas por ligamiento al cromosoma X y alta mortalidad en varones homocigotas. Davis et al. ([35](#)) identifican comorbilidades frecuentes como epilepsia (37,1%), incontinencia (25,7%), disnea y disfagia (20%), persistentes en pacientes de 1–5 años. Estas complicaciones reflejan la necesidad de monitoreo continuo y manejo multidisciplinario temprano para reducir riesgo y mejorar pronóstico.

El acceso y uso de servicios terapéuticos subraya la relevancia de intervenciones individualizadas. Fu et al. ([54](#)) indican que la terapia ocupacional es la más utilizada, especialmente en varones y en edades tempranas, superando a fisioterapia y terapia del habla. Trastornos del lenguaje y escoliosis requieren atención temprana. Wandin et al. ([36](#))

evidencian que la Evaluación de Atención Visual en Interacción (AVAL) mejora la medición de atención visual en modelado de lenguaje asistido (ALM), con aumento significativo en miradas ($\text{Media} \pm \text{DE} = 23,78 \pm 11,32$ vs Mediana = 19). La integración de terapias farmacológicas, ocupacionales y estrategias de comunicación, apoyadas en AVAL y el marco ICF, optimiza la funcionalidad y calidad de vida de pacientes con SR [\(55\)](#).

5. Conclusiones

Los avances en técnicas genéticas, clínicas y de neuroimagen han optimizado el diagnóstico del SR. Las mutaciones en MECP2 son determinantes, mientras que herramientas moleculares como patch-clamp y cryo-EM permiten caracterizar las propiedades electrofisiológicas del síndrome [\(16,17\)](#). Fármacos como sarizotan y trofinetide presentan potencial terapéutico, aunque con riesgos proarrítmicos [\(16,38\)](#). Evaluaciones mediante EEG y tratamientos como IGF1 destacan la importancia de métodos diagnósticos no genéticos para el manejo clínico y la estratificación de pacientes [\(14,46\)](#).

Los enfoques terapéuticos combinan intervenciones farmacológicas y no farmacológicas. CBD y trofinetide reducen convulsiones y mejoran la comunicación social con buena seguridad [\(23,25,27\)](#). La toxina botulínica y programas de ejercicio supervisado aportan beneficios adicionales. Las complicaciones, como ansiedad (77,5%) y problemas gastrointestinales (35,4%), afectan la calidad de vida, mientras herramientas como click4all y AVAL optimizan la interacción social y la evaluación visual [\(32,36\)](#). Estos hallazgos subrayan la necesidad de protocolos individualizados y multidisciplinarios para mejorar el bienestar de los pacientes con SR.

6. Contribución de los autores

D.R.B.R: Recolección de datos, análisis de resultados, discusión, revisión final del artículo.

7. Agradecimientos

A mi familia, cuyo apoyo incondicional y guía constante fueron faro y sostén en cada etapa; gracias a ellos, este artículo fue posible.

8. Referencias

1. Arancibia T, Pardo R, Barrientos P, Arancibia T, Pardo R, Barrientos P. Síndrome de Rett, una mirada actual. Andes pediátrica [Internet]. enero de 2023 [citado 5 de diciembre de 2023];94(1):94-103. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2452-60532023000100094&lng=es&nrm=iso&tlng=es
2. Kong Y, Li QB, Yuan ZH, Jiang XF, Zhang GQ, Cheng N, et al. Multimodal Neuroimaging in Rett Syndrome With MECP2 Mutation. Front Neurol [Internet]. 2022;13(1):83-6. Disponible en: 10.3389/fneur.2022.838206
3. Liberona AR, Albornoz-Miranda M. Neurobiological Aspects of Rett Syndrome. Revista Chilena de Neuro-Psiquiatría [Internet]. 2023;61(1):107-17. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-92272023000100107
4. Aron W C, Rauch L G, Benavides G F, Repetto L MG. [Rett Syndrome: MECP2 gene molecular analysis in Chilean patients]. Rev Chil Pediatr [Internet]. abril de 2019;90(2):152-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31095231/>
5. Schultz R, Suter B. Síndrome de Rett: tratamiento y pronóstico. UpToDate [Internet]. noviembre de 2023;1(1):1-10. Disponible en: <https://acortar.link/58B46b>
6. Schultz R, Suter B. Síndrome de Rett: genética, características clínicas y diagnóstico. UpToDate [Internet]. noviembre de 2023;1(2):2-20. Disponible en: <https://acortar.link/CXhIMO>
7. Haase FD, Coorey B, Riley L, Cantrill LC, Tam PPL, Gold WA. Pre-clinical Investigation of Rett Syndrome Using Human Stem Cell-Based Disease Models. Front Neurosci [Internet]. 2021;15:698812. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/neuroscience/articles/10.3389/fnins.2021.698812/full>
8. Gomes AR, Fernandes TG, Vaz SH, Silva TP, Bekman EP, Xapelli S, et al. Modeling Rett Syndrome With Human Patient-Specific

- Forebrain Organoids. *Front Cell Dev Biol* [Internet]. 2020;8:610427. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7758289/>
9. Wiedemann A, Renard E, Hernandez M, Dousset B, Brezin F, Lambert L, et al. Annual Injection of Zoledronic Acid Improves Bone Status in Children with Cerebral Palsy and Rett Syndrome. *Calcif Tissue Int* [Internet]. abril de 2019;104(4):355-63. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00223-018-0505-2>
 10. Pérez Brito C. Tratamiento De Fisioterapia En El Síndrome De Rett. 2019 [citado 13 de diciembre de 2023];1(1). Disponible en: <https://accedacris.ulpgc.es/jspui/handle/10553/99678>
 11. Spagnoli C, Fusco C, Pisani F. Rett Syndrome Spectrum in Monogenic Developmental-Epileptic Encephalopathies and Epilepsies: A Review. *Genes (Basel)* [Internet]. 28 de julio de 2021;12(8):1157. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10816990/>
 12. Mancipe JA, García SS, Correa JE, Meneses-Echávez JF, González-Jiménez E, Schmidt-RioValle J. Efectividad de las intervenciones educativas realizadas en América Latina para la prevención del sobrepeso y obesidad infantil en niños escolares de 6 a 17 años: una revisión sistemática. *Nutrición Hospitalaria*. 2015;31(1):102-14.
 13. Neul JL, Percy AK, Benke TA, Berry-Kravis EM, Glaze DG, Marsh ED, et al. Trofinetide for the treatment of Rett syndrome: a randomized phase 3 study. *Nat Med*. 2023;29(6):1468-75.
 14. Keogh C, Pini G, Gemo I, Kaufmann WE, Tropea D. Functional Network Mapping Reveals State-Dependent Response to IGF1 Treatment in Rett Syndrome. *Brain Sciences*. 2020;10(8):515.
 15. Musokhranova U, Grau C, Vergara C, Rodríguez-Pascau L, Xiol C, Castells AA, et al. Mitochondrial modulation with leriglitzazone as a potential treatment for Rett syndrome. *J Transl Med*. 2023;21(1):756.
 16. Cheng H, Du C, Zhang Y, James AF, Dempsey CE, Abdala AP, et al. Potent hERG channel inhibition by sarizotan, an investigative

treatment for Rett Syndrome. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2019;135:22-30.

17. Urbinati C, Lanzillotta C, Cosentino L, Valenti D, Quattrini MC, Di Crescenzo L, et al. Chronic treatment with the anti-diabetic drug metformin rescues impaired brain mitochondrial activity and selectively ameliorates defective cognitive flexibility in a female mouse model of Rett syndrome. *Neuropharmacology*. 2023;224:109350.
18. Flores J, Natali G, Giorgi J, De Leonibus E, Tongiorgi E. Mirtazapine treatment in a young female mouse model of Rett syndrome identifies time windows for the rescue of early phenotypes. *Experimental Neurology*. 2022;353:114056.
19. Iglesia P, Cuéllar J, Rodríguez MD. Diagnóstico de Rett. Presentación de un caso. *Gaceta Médica Espirituana*. 2019;21(1):51-8.
20. Sysoeva OV, Molholm S, Djukic A, Frey HP, Foxe JJ. Atypical processing of tones and phonemes in Rett Syndrome as biomarkers of disease progression. *Transl Psychiatry*. 2020;10(1):1-12.
21. Rozensztrauch A, Sebzda A, Śmigiel R. Clinical presentation of Rett syndrome in relation to quality of life and family functioning. *J Int Med Res*. 2021;49(4):3000605211007714.
22. Henriksen MW, Breck H, Sejersted Y, Diseth T, von Tetzchner S, Paus B, et al. Genetic and clinical variations in a Norwegian sample diagnosed with Rett syndrome. *Brain Dev*. 2020;42(7):484-95.
23. Hurley EN, Ellaway CJ, Johnson AM, Truong L, Gordon R, Galettis P, et al. Efficacy and safety of cannabidiol treatment of epilepsy in girls with Rett syndrome: A phase 1 clinical trial. *Epilepsia*. 2022;63(7):1736-47.
24. Bernardo P, Raiano E, Cappuccio G, Dubbioso R, Bravaccio C, Vergara E, et al. The Treatment of Hypersalivation in Rett Syndrome with Botulinum Toxin: Efficacy and Clinical Implications. *Neurol Ther*. 2019;8(1):155-60.

25. Neul JL, Percy AK, Benke TA, Berry-Kravis EM, Glaze DG, Peters SU, et al. Trofinetide Treatment Demonstrates a Benefit Over Placebo for the Ability to Communicate in Rett Syndrome. *Pediatric Neurology*. 2024;152:63-72.
26. Segal EB, Tarquinio D, Miller I, Wheless JW, Dlugos D, Biton V, et al. Evaluation of diazepam nasal spray in patients with epilepsy concomitantly using maintenance benzodiazepines: An interim subgroup analysis from a phase 3, long-term, open-label safety study. *Epilepsia*. 2021;62(6):1442-50.
27. Desnous B, Beretti T, Muller N, Villeneuve N, Daquin G, Lepine A, et al. Efficacy and tolerance of cannabidiol in the epilepsy treatment in patients with Rett syndrome: Experience in a single-center cohort. *Clinical Neurophysiology*. 2023;150:e149-50.
28. Darwish M, Passarelli J, Youakim JM, Bradley H, Bishop KM. Exposure-Response Efficacy Modeling to Support Trofinetide Dosing in Individuals with Rett Syndrome. *Adv Ther*. 2024;41(4):1462-80.
29. Vigli D, Cosentino L, Pellas M, De Filippis B. Chronic Treatment with Cannabidiolic Acid (CBDA) Reduces Thermal Pain Sensitivity in Male Mice and Rescues the Hyperalgesia in a Mouse Model of Rett Syndrome. *Neuroscience*. 2021;453:113-23.
30. Romano A, Ippolito E, Favetta M, Lotan M, Moran DS. Individualized Remotely Supervised Motor Activity Programs Promote Rehabilitation Goal Achievement, Motor Functioning, and Physical Activity of People with Rett Syndrome—A Single-Cohort Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2023;20(1):659.
31. Darwish M, Youakim JM, Harlick J, DeKarske D, Stankovic S. A Phase 1, Open-Label Study to Evaluate the Effects of Food and Evening Dosing on the Pharmacokinetics of Oral Trofinetide in Healthy Adult Subjects. *Clin Drug Investig*. 1 de junio de 2022;42(6):513-24.
32. Buchanan CB, Stallworth JL, Joy AE, Dixon RE, Scott AE, Beisang AA, et al. Anxiety-like behavior and anxiolytic treatment in the Rett syndrome natural history study. *J Neurodevel Disord*. 2022;14(1):31.

33. May D, Ruetsch C, Yang X, Kyle S, Fu C. EPH83 Characteristics, Comorbid Gi Conditions, and Treatment Patterns Among Individuals Diagnosed with Rett Syndrome. *Value in Health*. 2023;26(6):S179.
34. Caprì T, Dovigo L, Semino M, Lotan M, Mohammadhasani N, Zamarra G, et al. Use of a low-tech tool in the improvement of social interaction of patients with Rett Syndrome: an observational study. *Front Public Health* [Internet]. 2024 [citado 3 de junio de 2024];12. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1353099>
35. Davis T, Parab P, May DM, Ruetsch C. Understanding Characteristics, Conditions and Treatment Patterns among Males Diagnosed with Rett Syndrome: An Analysis of Commercial Health Insurance Claims. *Future Rare Diseases*. 2023;3(3):1-12.
36. Wandin H, Lindberg P, Sonnander K. Development of a tool to assess visual attention in Rett syndrome: a pilot study. *Augment Altern Commun*. 2020;36(2):118-27.
37. May DM, Neul JL, Satija A, Cheng WY, Lema N, Boca A, et al. Real-world clinical management of individuals with Rett syndrome: a physician survey. *J Med Econ*. 2023;26(1):1570-80.
38. McPate MJ, Duncan RS, Hancox JC, Witchel HJ. Pharmacology of the short QT syndrome N588K-hERG K⁺ channel mutation: differential impact on selected class I and class III antiarrhythmic drugs. *British Journal of Pharmacology*. 2008;155(6):957-66.
39. Percy AK, Lane J, Annese F, Warren H, Skinner SA, Neul JL. When Rett syndrome is due to genes other than MECP2. *Transl Sci Rare Dis*. 2018;3(1):49-53.
40. Mandell DS, Wiggins LD, Carpenter LA, Daniels J, DiGuseppi C, Durkin MS, et al. Racial/ethnic disparities in the identification of children with autism spectrum disorders. *Am J Public Health*. 2019;99(3):493-8.
41. Reza Suárez L, Rodríguez Mallea RJ, Plaza Avilés CA, Mena Avilés SA. Trastornos del espectro autista: síndrome de Rett y su repercusión en el rendimiento académico. *Atlante Cuadernos de*

Educación y Desarrollo [Internet]. 29 de diciembre de 2018 [citado 21 de octubre de 2024];1(diciembre). Disponible en: https://www.eumed.net/rev/atlanter/2018/12/sindromerett-rendimiento-academico.html?fb_comment_id=1907178066047966_2267260586706377

42. Fajardo KAM, Álvarez DES, Zambrano VPP. Perfil epidemiológico del autismo en Latinoamérica: Morocho Kate, Sánchez Doménica, Viviana Patiño. Salud & Ciencias Medicas [Internet]. 30 de diciembre de 2021 [citado 23 de octubre de 2024];1(2):14-25. Disponible en: <https://saludycienciasmedicas.uleam.edu.ec/index.php/salud/article/view/25>
43. Chamba C, Clerque AE, Ontaneda-Cordero K, Romero-Ochoa MG. Síndrome de Asperger desde una visión socioeducativa en la pandemia en Ecuador. AXIOMA [Internet]. 29 de junio de 2022 [citado 23 de octubre de 2024];(26):52-9. Disponible en: <https://axioma.pucesi.edu.ec/index.php/axioma/article/view/730>
44. Ortiz JBM, Párraga VSA. Síndrome de Rett: epidemiología, diagnóstico clínico y complicaciones en la mortalidad infantil. Revista Investigación y Educación en Salud [Internet]. 25 de diciembre de 2023 [citado 23 de octubre de 2024];2(2):70-82. Disponible en: <https://revistas.unesum.edu.ec/salud/index.php/revista/article/view/32>
45. Hurley EN, Ellaway CJ, Johnson AM, Truong L, Gordon R, Galettis P, et al. Efficacy and safety of cannabidiol treatment of epilepsy in girls with Rett syndrome: A phase 1 clinical trial. Epilepsia. julio de 2022;63(7):1736-47.
46. Pini G, Scusa MF, Benincasa A, Bottiglioni I, Congiu L, Vadhatpour C, et al. Repeated Insulin-Like Growth Factor 1 Treatment in a Patient with Rett Syndrome: A Single Case Study. Front Pediatr [Internet]. 3 de junio de 2014 [citado 11 de septiembre de 2025];2. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/pediatrics/articles/10.3389/fped.2014.00052/full>
47. Di Pierro D, Ciaccio C, Sbardella D, Tundo GR, Bernardini R, Curatolo P, et al. Effects of oral administration of common

antioxidant supplements on the energy metabolism of red blood cells. Attenuation of oxidative stress-induced changes in Rett syndrome erythrocytes by CoQ10. *Mol Cell Biochem* [Internet]. enero de 2020;463(1-2):101-13. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31595423/>

48. D'Onofrio G, Kuchenbuch M, Hachon-Le Camus C, Desnoux B, Staath V, Napuri S, et al. Slow Titration of Cannabidiol Add-On in Drug-Resistant Epilepsies Can Improve Safety With Maintained Efficacy in an Open-Label Study. *Front Neurol* [Internet]. 2020;11:829. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32903409/>
49. Dale T, Downs J, Wong K, Leonard H. The perceived effects of cannabis products in the management of seizures in CDKL5 Deficiency Disorder. *Epilepsy Behav* [Internet]. septiembre de 2021;122:108152. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34148781/>
50. Grayson L, Ampah S, Hernando K, Kankirawatana P, Gaston T, Cutter G, et al. Longitudinal impact of cannabidiol on EEG measures in subjects with treatment-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav* [Internet]. septiembre de 2021;122:108190. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34273739/>
51. Singh K, Bhushan B, Chanchal DK, Sharma SK, Rani K, Yadav MK, et al. Emerging Therapeutic Potential of Cannabidiol (CBD) in Neurological Disorders: A Comprehensive Review. *Behav Neurol* [Internet]. 2023;2023:8825358. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37868743/>
52. Polanczyk GV, Salum GA, Sugaya LS, Caye A, Rohde LA. Annual research review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry* [Internet]. marzo de 2015;56(3):345-65. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25649325/>
53. Campos NS, Arens CM, Ovares NS. Actualización en crup viral para médicos de atención primaria. *Revista Ciencia y Salud Integrando Conocimientos* [Internet]. 1 de junio de 2020 [citado 19 de abril de 2024];4(3):ág. 2-11. Disponible en: <https://revistacienciaysalud.ac.cr/ojs/index.php/cienciaysalud/article/view/126>

54. Fu C, Armstrong D, Marsh E, Lieberman D, Motil K, Witt R, et al. Multisystem comorbidities in classic Rett syndrome: a scoping review. *BMJ Paediatr Open* [Internet]. 22 de septiembre de 2020 [citado 19 de diciembre de 2023];4(1):731. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7509967/>
55. Meyer C, Grenness C, Scarinci N, Hickson L. What Is the International Classification of Functioning, Disability and Health and Why Is It Relevant to Audiology? *Semin Hear* [Internet]. agosto de 2016;37(3):163-86. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27489397/>

Copyright (c) 2025. Dennis Raúl Benavides Reinoso.



Este es un artículo de acceso abierto, bajo licencia
[Creative Commons \(CC BY 4.0\) de Atribución 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)