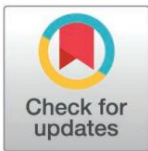


PROTOCOLO DE ESTUDIO

Protocolo para EpiCom: Estudio de fase 3b/4 sobre los resultados conductuales tras el tratamiento adyuvante con cannabidiol para el tratamiento de los trastornos neuropsiquiátricos asociados al complejo de esclerosis tuberosa (TAND)

Agnies M. van Eeghen ^{1,2}, Elizabeth A. Thiele³, Sam Amin⁴, Debopam Samanta⁵, Anna C. Jansen ⁶, Joanne Stevens⁷, Lisa Moore-Ramdin ⁸*, Petrus J. de Vries⁹

¹ Centro Emma de Medicina Personalizada, Hospital Infantil Emma, Centros Médicos Universitarios de Ámsterdam, Ámsterdam, Países Bajos; ² Advism, 's Heeren Loo, Amersfoort, Países Bajos; ³ Hospital General de Massachusetts, Boston, Massachusetts, Estados Unidos; ⁴ Neurología Pediátrica, Hospitales Universitarios de Bristol y Weston, Bristol, Reino Unido; ⁵ Sección de Neurología Infantil, Departamento de Pediatría, Universidad de Arkansas para Ciencias Médicas, Little Rock, Arkansas, Estados Unidos; ⁶ Departamento de Pediatría, Unidad de Neurología Pediátrica, Hospital Universitario de Amberes, Edegem, Bélgica; ⁷ Jazz Pharmaceuticals, Inc., Filadelfia, Pensilvania, Estados Unidos; ⁸ Jazz Pharmaceuticals, Inc., Londres, Reino Unido; ⁹ Centro para la Investigación del Autismo en África, División de Psiquiatría Infantil y Adolescente, Universidad de Ciudad del Cabo, Ciudad del Cabo, Sudáfrica



* Lisa.Moore-Ramdin@jazzpharma.com

ACCESO ABIERTO

Cita: van Eeghen AM, Thiele EA, Amin S, Samanta D, Jansen AC, Stevens J, et al. (2025) Protocolo para EpiCom: Estudio de fase 3b/4 sobre los resultados conductuales tras el tratamiento adyuvante con cannabidiol para el tratamiento de los trastornos neuropsiquiátricos asociados al complejo de esclerosis tuberosa (TAND). PLoS One 20(6): e0324648. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0324648>

Montaje: Ayataka Fujimoto, Seirei Hamamatsu Hospital: Seirei Hamamatsu Byoin, Japón

Recibido: 22 de agosto de 2024

Aceptado: 27 de abril de 2025

Publicado: 12 de junio de 2025

Copyright: © 2025 van Eeghen et al. Este es un Artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la [Licencia de Atribución Creative Commons](#), que permite el uso, distribución y reproducción sin restricciones en cualquier medio, siempre que se den crédito al autor original y la fuente.

Declaración de disponibilidad de datos: No se generaron ni analizaron conjuntos de datos durante el presente estudio. Toda la información relevante para las publicaciones actuales se incluye con el manuscrito y los archivos de apoyo. Resultados de este estudio.

Abstracto

Los trastornos neuropsiquiátricos asociados al complejo de esclerosis tuberosa (CET) afectan a aproximadamente el 90 % de las personas con CET y reducen significativamente su calidad de vida (CdV). Sin embargo, existen estudios limitados que evalúan la farmacoterapia para el TAND. Una formulación farmacéutica altamente purificada de cannabidiol (CBD; Epidiolex® /) derivada de plantas Epidyolex® (solución oral) está aprobado para las convulsiones asociadas con la CET. La evidencia anecdótica también sugiere beneficios psiquiátricos, neuropsicológicos y conductuales del CBD. EpiCom (Epilepsy Comorbidities; NCT05864846; EU-CT, 2023-507426-17), un estudio multicéntrico, abierto, de fase 3b/4, con un enfoque híbrido descentralizado, se diseñó en colaboración con grupos asesores de pacientes y profesionales de la salud para evaluar los resultados conductuales y de otro tipo tras el tratamiento adyuvante con CBD en personas con convulsiones asociadas con la CET. EpiCom inscribirá a participantes de 1 a 65 años (Estados Unidos [EE.UU.]) o de 2 a 65 años (Reino Unido [RU], Canadá y Polonia), que inicien el tratamiento con CBD para las convulsiones y presenten problemas conductuales moderados o graves según la escala de Impresión Global de Gravedad del Cuidador en la selección. Los participantes recibirán CBD (hasta 25 mg/kg/día según la respuesta y la tolerabilidad individuales) además de su tratamiento habitual durante 26 semanas, tras las cuales podrán optar por continuar con CBD junto con el tratamiento habitual o solo con el tratamiento habitual durante 26 semanas más. Los criterios de valoración clave de eficacia incluyen el cambio con respecto al valor inicial en la Lista de Verificación de Conductas Aberrantes (p. ej., la subescala de irritabilidad) y el comportamiento más problemático en la

Se informará cuando estén disponibles.

Jazz ha establecido un proceso para revisar las solicitudes de información de los estudios patrocinados por investigadores externos cualificados de forma responsable, lo que incluye la protección de la privacidad del paciente, la garantía de la seguridad e integridad de los datos y el fomento de la innovación científica y médica. Más información sobre Jazz

Los criterios para compartir información farmacéutica y el proceso para solicitar acceso se pueden encontrar en: <https://www.jazzpharma.com/science/intercambio-de-datos-de-ensayos-clinicos>

Financiación: EpiCom está patrocinado por Jazz Pharmaceuticals, Inc. El patrocinador participó en el diseño del estudio y en la preparación, revisión y aprobación de este manuscrito. El patrocinador participará en la recopilación, gestión y análisis de datos, así como en la interpretación de los mismos, la redacción del informe y la decisión de enviar el informe para su publicación.

Conflictos de interés: AMvE es asesor médico de Jazz Pharmaceuticals, Inc. y ha recibido apoyo para la investigación relacionada con la TSC de Jazz Pharmaceuticals Inc., TSC Alliance, la Fundación Holandesa para la TSC, el Grupo de Atención Heeren Loo y la Fundación Holandesa para la Epilepsia. AvE es miembro de la Red Europea de Referencia ITHACA. EAT es consultor de Jazz Pharmaceuticals, Inc., Zogenix/UCB, BridgeBio, Stoke Therapeutics, LivaNova, Takeda, Aditum Bio y Nobelpharma; formó parte de los consejos asesores científicos de Marinus Therapeutics; y recibió apoyo para la investigación de Jazz Pharmaceuticals, Inc. y Zogenix/UCB. SA ha recibido financiación de Jazz Pharmaceuticals, Inc., Novartis, PTC Therapeutics, Boston Scientific, Nutricia, UCB, BioMarin, LivaNova, Medtronic, Desitin, Ipsen, CDKL5 UK, TSA y el Instituto Nacional de Investigación en Salud. DS ha

No se reportan conflictos de intereses. ACJ formó parte del grupo asesor científico del registro internacional de enfermedades TOSCA, patrocinado por Novartis, y ha brindado consultoría a Jazz Pharmaceuticals, Inc. JS y LM-R son empleados de Jazz Pharmaceuticals, Inc. y poseen acciones u opciones sobre acciones de Jazz Pharmaceuticals, Inc. PJdV fue miembro del comité directivo de tres ensayos de fase 3 en TSC, patrocinados por Novartis, formó parte del grupo asesor científico del registro internacional de enfermedades TOSCA, patrocinado por Novartis, y ha brindado consultoría a Jazz Pharmaceuticals, Inc.

Autoinforme TAND, Lista de verificación cuantificada. Se evaluarán los cambios en la función ejecutiva, el sueño, la calidad de vida, el funcionamiento familiar, los resultados de las convulsiones (gravedad, tasas de respuesta, días sin convulsiones), la tasa de retención y la seguridad. El ensayo incluirá a unos 75 participantes en unos 20 centros de EE. UU., el Reino Unido, Canadá y Polonia. EpiCom evaluará los cambios en el comportamiento y otros resultados asociados con TAND y los resultados de las convulsiones. Incluida la gravedad general de los síntomas y la retención del tratamiento, después del CBD adyuvante Tratamiento en personas con convulsiones asociadas a la CET. Los resultados servirán de base para futuras... estudios que evalúan la farmacoterapia para obtener resultados conductuales en poblaciones similares.

Introducción

El complejo de esclerosis tuberosa (TSC) es un trastorno genético poco común que se asocia con variantes patógenas del gen TSC1 o TSC2, identificadas en el 75%–90% de las personas con TSC, que han demostrado causar la regulación positiva del objetivo mecanístico de la rapamicina (mTOR), que a su vez conduce a la formación de hamartomas en múltiples sistemas de órganos, incluidos el cerebro, el corazón, la piel, los ojos, los riñones, los pulmones y el hígado [1,2]. La epilepsia es una de las manifestaciones neurológicas más comunes del TSC, que afecta aproximadamente al 85% de las personas con TSC [3]. Además de las convulsiones, alrededor del 90% de las personas con TSC experimentan trastornos neuropsiquiátricos asociados al TSC (TAND), que incluyen una amplia gama de manifestaciones conductuales, psiquiátricas, intelectuales, académicas, neuropsicológicas y psicosociales [4–6]. La desregulación de la vía de señalización mTOR en la TSC puede contribuir a la epileptogénesis y a los fenotipos neuropsiquiátricos [1,7,8].

Las anomalías cerebrales y la epilepsia en individuos con TSC también están implicadas en el desarrollo de problemas neuropsiquiátricos; se ha demostrado que la coexistencia de epilepsia a una edad temprana aumenta el riesgo de TAND, pero ni las anomalías estructurales del cerebro ni las convulsiones son necesarias o suficientes para provocar TAND [9–12].

La carga de enfermedad asociada con la TAND ha sido identificada por las familias como la mayor carga clínica de la CET, lo que afecta la calidad de vida (CdV) de las personas y sus familias. Los efectos adversos en la CdV incluyen falta de sueño, estigma social, aislamiento social y depresión, y las familias experimentan costos financieros y de atención médica excesivos, estrés del cuidador y dificultades laborales [4,6,13]. Las opciones de tratamiento para la TAND son limitadas, y solo unos pocos estudios han evaluado el efecto de intervenciones farmacológicas o no farmacológicas [4]. Por lo tanto, existe una necesidad significativa de más opciones de tratamiento basadas en la evidencia para la TAND [4,6].

La formulación farmacéutica derivada de plantas de cannabidiol (CBD) altamente purificado Está aprobado como Epidiolex® en Estados Unidos (EE. UU.) para el tratamiento de las convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut (SLG), el síndrome de Dravet (SD) y la esclerosis tuberosa (ETS) en pacientes ≥1 año, y como Epidyolex® en la Unión Europea y el Reino Unido (RU) para el tratamiento de las convulsiones asociadas con SLG y SD junto con clobazam en pacientes ≥2 años, y como terapia adyuvante para las convulsiones asociadas con la esclerosis tuberosa en pacientes ≥2 años [14,15]. Actualmente, existen datos limitados que indiquen que el CBD o cualquier otro medicamento anticonvulsivo (ASM) pueda mejorar aspectos de la TAND. Sin embargo, los resultados de una pequeña cohorte de 18 pacientes con esclerosis tuberosa

tratados bajo el Programa de Acceso Ampliado al CBD (EAP) [16] y los informes anecdóticos de la comunidad de pacientes, cuidadores y profesionales de la salud (HCP) de TSC han sugerido beneficios con el tratamiento con CBD en los síntomas conductuales (p. ej., comportamiento tranquilo o relajado) y neuropsicológicos (p. ej., mayor capacidad de atención, conciencia y concentración) [17].

En el EAP de CBD, además de una reducción en la frecuencia de las convulsiones tras 3 meses de tratamiento adyuvante con CBD, se observaron mejoras cognitivas, como mejoras en el estado de alerta, la comunicación verbal, la vocalización y la capacidad cognitiva, así como el inicio de conexiones emocionales y físicas, en 12 de 14 personas con retrasos globales del desarrollo observados por sus padres y médicos [16]. Asimismo, se observaron mejoras conductuales en seis de nueve personas con problemas de conducta [16].

Se observaron mejoras conductuales y neuropsicológicas tanto en los individuos que experimentaron una reducción en la frecuencia de las convulsiones como en los que no [16]. Por lo tanto, aunque el estudio estuvo limitado por el pequeño tamaño de la muestra, estos resultados preliminares sugieren que el CBD podría ser beneficioso para el tratamiento del TAND.

Los estudios de evaluación de intervenciones para la TAND, como el del TDC, se ven complicados por la escasez de instrumentos disponibles para cuantificar los cambios conductuales asociados a la TAND y se limitan en gran medida a instrumentos genéricos, cuya validación, aceptación o relevancia para la TAND son limitadas [4,6]. Además, la población con TSC es muy heterogénea; por lo tanto, el efecto del trastorno y los tratamientos pueden ser muy específicos de cada individuo [5,6,18]. Se están realizando esfuerzos para desarrollar herramientas fiables que permitan evaluar específicamente la TAND en la práctica clínica y en ensayos clínicos.

El Autoinforme de TAND, Lista de Verificación Cuantificada (TAND-SQ), es una de esas herramientas que fue desarrollada y probada para viabilidad y accesibilidad [19,20] y actualmente está siendo validada [21]. Es una lista de verificación cuantificable que puede ser utilizada por cuidadores o personas con TSC para evaluar los desafíos relacionados con TAND, así como el perfil de grupo TAND de un individuo, que incluye comportamiento similar al autismo, comportamiento desregulado y grupos de comer/dormir, estado de ánimo/ansiedad, neuropsicológico, hiperactivo/impulsivo y académico [6,22]. La identificación de grupos TAND puede ayudar a las personas con TSC y a sus proveedores de atención a planificar evaluaciones, tratamiento y apoyo adicionales [19]. La medida de resultados informados por el paciente de TSC (TSC-PROM) para adultos fue evaluada recientemente y cubre funciones físicas y mentales, actividad y participación, y aspectos de apoyo social de TSC [23].

Dada la rareza, complejidad y heterogeneidad de la CET y la TAND, y la vulnerabilidad de las personas afectadas, así como de sus cuidadores, existe un mayor impulso para la colaboración entre pacientes, cuidadores y profesionales sanitarios en el diseño de ensayos clínicos para impulsar intervenciones con resultados mensurables que sean de valor para toda la comunidad [4,6,24]. Aquí describimos el diseño del estudio EpiCom (Comorbilidades de la Epilepsia; NCT05864846), un estudio intervencionista, multicéntrico, abierto, de un solo brazo, de fase 3b/4, que fue diseñado en colaboración con grupos asesores de pacientes (GAP) y profesionales sanitarios para evaluar los resultados conductuales y otros resultados concurrentes después del tratamiento con CBD adyuvante en personas con convulsiones asociadas a la CET. Una consideración principal en el diseño del estudio fue evaluar los criterios de valoración que proporcionan información sobre los resultados que se pueden evaluar en futuros ensayos clínicos exhaustivos y que también son significativos para las personas con CET y sus familias.

Materiales y métodos

EpiCom es un estudio exploratorio que evaluará los cambios en diversos resultados asociados con TAND y las convulsiones, incluyendo la gravedad general de los síntomas y la retención del tratamiento, tras iniciar un tratamiento adyuvante con CBD en personas con CET que presentan convulsiones. También se evaluarán los resultados de seguridad. El programa de evaluaciones se presenta en la Figura 1.

Enfoque de codiseño para el desarrollo de protocolos

El protocolo para el ensayo EpiCom se desarrolló en colaboración con la comunidad de TSC (Fig. 2). El proceso comenzó con la identificación de profesionales sanitarios mediante actividades de congresos, publicaciones y ensayos clínicos, y la búsqueda de participantes, tanto pacientes como cuidadores, a través de grupos de apoyo a nivel nacional e internacional. Un consejo asesor inicial, compuesto por grupos de apoyo a nivel nacional e internacional, brindó retroalimentación sobre la necesidad de investigar el impacto de los ASM en la TAND y las formas de colaborar con pacientes y cuidadores. Mediante encuestas previas a las reuniones, pacientes y cuidadores contribuyeron a la creación conjunta de temas para el consejo asesor, incluyendo la priorización de los elementos de la TAND para

Procedure	Screening period (up to 21 days)	Baseline period (28 days)	Treatment Period 1 (182 days)			Treatment Period 2 (182 days)		EOT visit ^b	End-of-taper visit ^c	Safety follow-up ^a
			Titration period (28 days)	Maintenance period (154 days)		26-week interim review/ED ^a	52-week final review/ED ^a			
Visit number	1	2	3	4	5	6	7	—	8	9
Day	Day -49 to Day -29	Day -28	1	29	92	183	365	If participant opts to discontinue CBD ^b	End of 10-day taper	14 days after last CBD dose
Week	—	—	—	4	13	26	52	—	—	—
Visit window (+ days)			+7	+7	+7	+7	+7	—	+3	+3
Informed consent/assent	X									
Inclusion and exclusion criteria	X	X	X							
Demographics	X									
Medical history	X	X								
Physical examination		X								
Body weight			X	X	X	X	X	X		
Concomitant medication review (including ASMs and psychotropic drugs)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Liver function testing		X		X	X	X	X	X		
Other clinical laboratory testing		X								
Pregnancy test (WOCBP only)		X	X (predose)	X	X	X	X	X		
eDiary training	X	X								
Study intervention training			X							
Study intervention dispensing			— — — —	— — — —	— — — —	— — — —	— — — —			
Study intervention compliance			— — — —	— — — —	— — — —	— — — —	— — — —			
AE/SAE review			— — — —	— — — —	— — — —	— — — —	— — — —			
Suicidality/C-SSRS/Children's C-SSRS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
eDiary compliance review				X	X	X				
eDiary completion	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
eDiary data review			X	X	X	X	X			
CGI-S		X		X	X	X	X	X		
BRIEF2/BRIEF-P/BRIEF-A		X				X				
ABC		X			X	X	X			
CBCL/ABCU/ASR		X				X	X			
TAND-SQ		X			X	X	X			
CSHQ/PSQI		X				X				
PROMIS scales		X		X	X	X	X			
PedsQL FIM and PedsQL		X				X				
PGI-S/CareGI-S	X	X		X	X	X	X	X		
26-week questionnaire						X				

Fig. 1. Programa de evaluaciones. a La visita al departamento de urgencias es solo para los participantes que deseen interrumpir el estudio y la intervención del estudio (CBD-OS). Estos participantes deben iniciar una reducción gradual de 10 días de CBD-OS y luego asistir a una visita de fin de reducción, seguida de una llamada telefónica de seguimiento de seguridad. Los participantes que se retiren del estudio antes de la semana 26 deben completar las evaluaciones programadas para la visita de revisión intermedia de la semana 26, y los participantes que...

retirarse del estudio después de la semana 26 pero antes de la semana 52 deben completar las evaluaciones programadas para la visita de revisión final de la semana 52. b Solo para participantes que deseen suspender el CBD-OS antes del final del Periodo de tratamiento 1 o del Periodo de tratamiento 2, pero que permanezcan en el estudio. Estos participantes deben iniciar una reducción gradual de 10 días del CBD-OS y luego completar una visita de finalización de la reducción, seguida de una llamada telefónica de seguimiento de seguridad. Para los participantes que deseen permanecer con el CBD-OS después del estudio, la visita de revisión final de las 52 semanas es la última visita del estudio. c Solo para participantes que suspendan el CBD-OS (después de la visita de revisión provisional de las 26 semanas, la visita de revisión ^d Puede ser una llamada telefónica. ABC: Lista de verificación de comportamiento aberrante; ABCL: Comportamiento adulto-final de las 52 semanas, la visita al final del tratamiento o la visita al departamento de emergencias). Lista de verificación ior; EA: evento adverso; ASM: medicamento anticonvulsivo; ASR: Autoinforme del adulto; BRIEF-2: Inventario de calificación del comportamiento de la función ejecutiva-2; BRIEF-A: Inventario de calificación del comportamiento de la función ejecutiva para adultos; BRIEF-P: Inventario de calificación del comportamiento de la función ejecutiva preescolar; CareGI-S: Impresión global de gravedad del cuidador; CBCL: Lista de verificación del comportamiento infantil; CBD-OS: solución oral de cannabidiol; CGI-S: Impresión global del clínico sobre la gravedad; CSHQ: Cuestionario de hábitos de sueño de los niños; C-SSRS: Escala de calificación de la gravedad del suicidio de Columbia; ED: interrupción temprana; EOT: fin del tratamiento; PedsQL: Inventario de calidad de vida pediátrica; PedsQL FIM: Módulo de impacto familiar de la encuesta de calidad de vida pediátrica; PGI-S: Impresión global del paciente sobre la gravedad; PROMIS: Sistema de información de medición de resultados informados por el paciente; PSQI: Índice de calidad del sueño de Pittsburgh; SAE: evento adverso grave; TAND-SQ: Lista de verificación cuantificada de autoinforme de trastornos neuropsiquiátricos asociados al complejo de esclerosis tuberosa; WOCBP: mujeres en edad fértil.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0324648.g001>

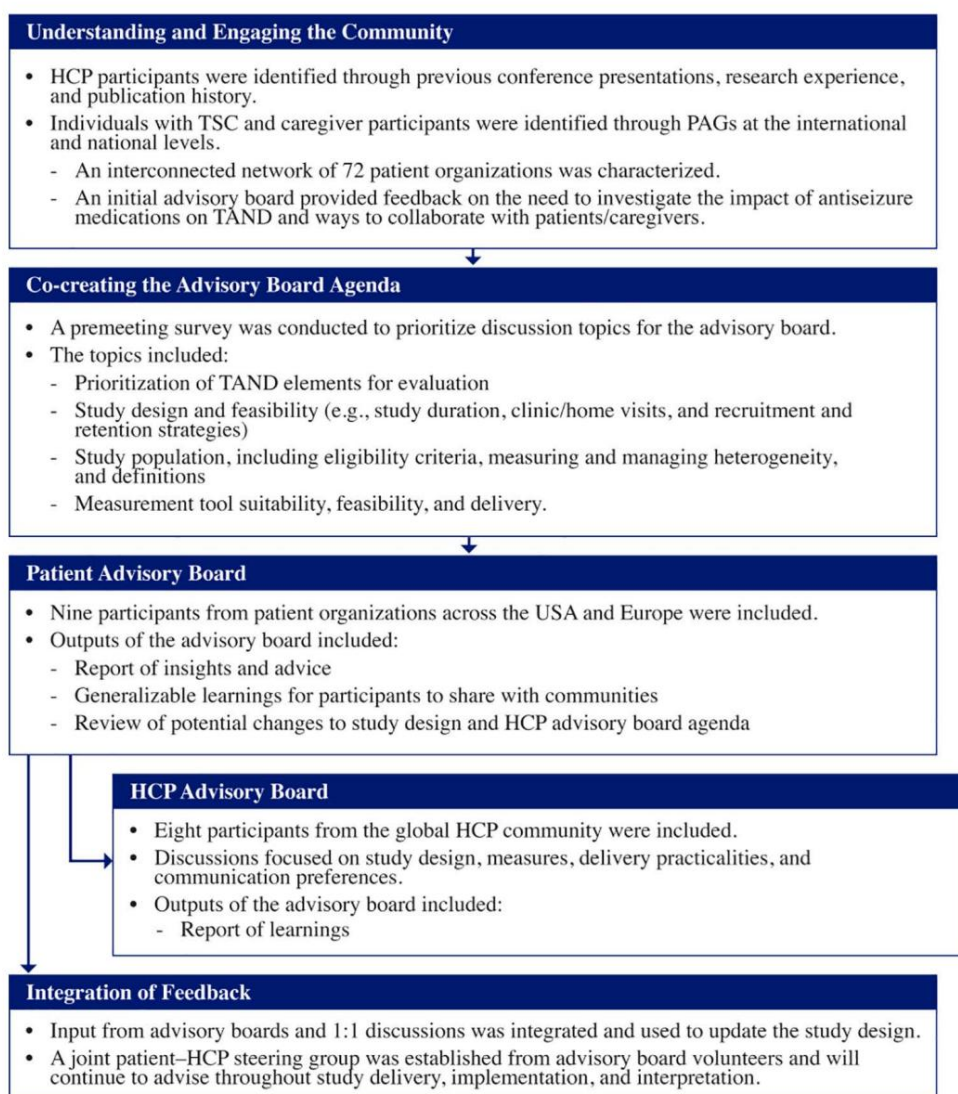


Fig. 2. Proceso utilizado para el codiseño del estudio con la comunidad de CET. HCP: profesional sanitario; PAG: grupos de asesoramiento a pacientes; TAND: trastornos neuropsiquiátricos asociados a CET; CET: complejo de esclerosis tuberosa; EE. UU.: Estados Unidos de América.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0324648.g002>

Evaluación, diseño y viabilidad del estudio, población del estudio e idoneidad y viabilidad de las herramientas de medición. La retroalimentación del consejo asesor de pacientes y cuidadores se incorporó al consejo asesor de profesionales sanitarios. Las perspectivas (Tabla S1) de ambos consejos asesores se utilizaron para diseñar el estudio. Los aspectos principales del diseño del estudio, incluyendo los criterios de valoración de efectividad y el cronograma de las visitas, se crearon para garantizar que el estudio midiera resultados clínicamente significativos, minimizando al mismo tiempo la carga para los participantes y cuidadores. Se estableció un grupo directivo conjunto de pacientes y profesionales sanitarios, que asesorará durante todo el período del estudio. Para diseñar el protocolo del estudio se utilizaron las aportaciones de nueve organizaciones de pacientes de EE. UU. y Europa, y de ocho profesionales sanitarios de todo el mundo.

Diseño del estudio

El estudio consta de tres fases (Fig. 3): cribado y periodo basal (hasta 49 días), 1.er periodo de tratamiento de 26 semanas (tratamiento adyuvante con CBD) y 2.º periodo de tratamiento de 26 semanas (tratamiento adyuvante con CBD o tratamiento estándar [SoC]). Cada participante se inscribirá en el estudio durante un máximo de 62 semanas, y la duración total del tratamiento es de hasta 54 semanas (incluida la opción de reducir gradualmente la dosis de CBD al final del estudio si el participante desea interrumpir el tratamiento). En el cribado, los posibles participantes del estudio o sus cuidadores firmarán el formulario de consentimiento informado, seguido de un cribado de elegibilidad realizado durante un periodo de hasta 21 días. Durante este tiempo, los participantes/cuidadores también recibirán formación sobre cómo registrar información en eDiar-ies. Durante el periodo basal de 4 semanas, los participantes completarán cribado adicional y evaluaciones basales y serán evaluados de nuevo para determinar su elegibilidad para el estudio.

Durante las primeras 26 semanas de tratamiento, los participantes recibirán un tratamiento abierto con CBD, además del SoC. Este período de tratamiento consta de dos fases: un período de titulación de 4 semanas, durante el cual se ajustará la dosis de CBD hasta alcanzar la dosis máxima óptima del participante (el personal del centro del estudio capacitará a los participantes o cuidadores sobre cómo dosificar y ajustar el CBD), y un período de mantenimiento de 22 semanas, durante el cual los participantes mantendrán su dosis óptima de CBD.

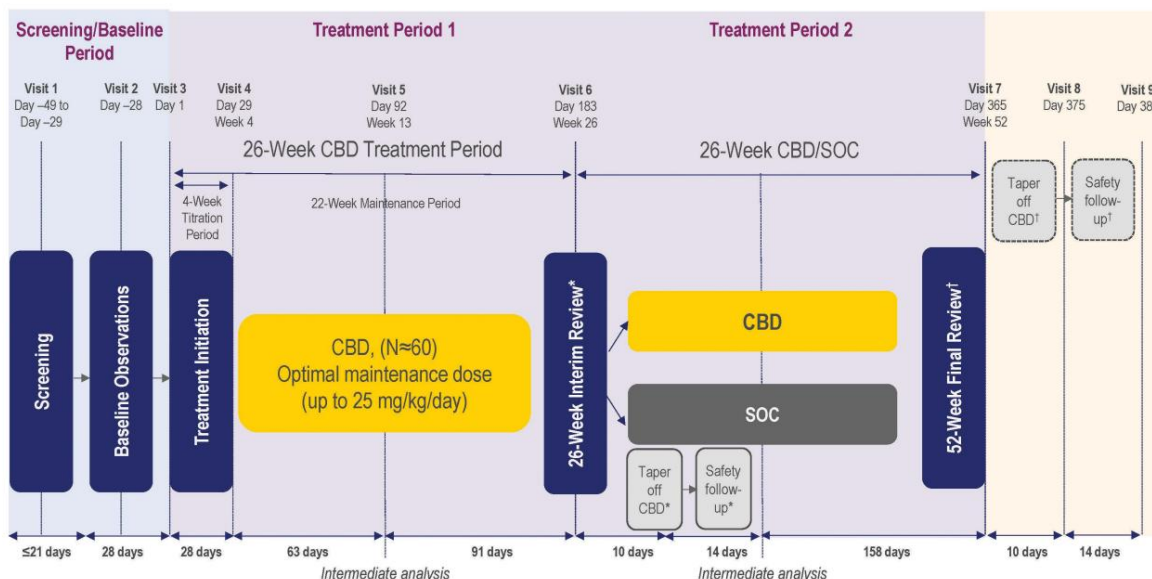


Fig. 3. Esquema del estudio. *Los participantes que decidan suspender el CBD después de la visita de revisión intermedia de las 26 semanas, pero que continúen en el estudio, formarán parte del grupo de tratamiento del SoC. Estos participantes reducirán gradualmente la dosis de CBD y completarán un seguimiento de seguridad. † Los participantes que decidan suspender el CBD después de la visita de revisión final de las 52 semanas reducirán gradualmente la dosis de CBD y completarán un seguimiento de seguridad. Para los participantes que deseen continuar con CBD después del estudio, la visita de revisión final de las 52 semanas es la última visita del estudio. CBD: cannabidiol; SoC: tratamiento estándar.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0324648.g003>

Tras una revisión tras las primeras 26 semanas de tratamiento, los participantes podrán optar por continuar el tratamiento adyuvante con CBD durante otras 26 semanas o suspenderlo mientras mantienen su tratamiento habitual. Los participantes que decidan suspender el CBD después de una visita de revisión intermedia a las 26 semanas serán retirados gradualmente durante un período de reducción gradual de 10 días y completarán una visita de fin de reducción y una evaluación de seguridad de seguimiento.

Los participantes que elijan continuar el tratamiento con CBD mantendrán su dosis durante el resto del período de tratamiento. 2, hasta la visita de revisión final de la semana 52, que también será la última visita del estudio. Los participantes que no continúen con el CBD (fuera del estudio) después de la visita final de la semana 52 se someterán a un período de reducción gradual de 10 días y completarán una visita de fin de reducción y una evaluación de seguridad de seguimiento. Los participantes tendrán la opción de completar todas las visitas del estudio en el centro del estudio o virtualmente (por ejemplo, por telemedicina o videoconferencia).

Población de estudio

Los participantes, de 1 a 65 años en EE. UU. o de 2 a 65 años fuera de EE. UU., serán elegibles para inscribirse si cumplen con los siguientes criterios de inclusión clave: tener un diagnóstico clínico confirmado de CET con antecedentes de convulsiones de acuerdo con los criterios de la Conferencia de Consenso del Complejo de Esclerosis Tuberosa de 2012, que se actualizaron en 2021 [13,25] y presentar problemas de comportamiento (como agresión, impulsividad, rabietas, autolesiones, hiperactividad, timidez extrema, cambios de humor, mal contacto visual, comportamientos repetitivos, inquietud, dificultad para relacionarse con sus compañeros y rigidez/inflexibilidad ante procedimientos o cambios) que se consideren moderados o graves según la Impresión Global de Gravedad del Cuidador (CareGI-S) en la selección. Al inicio, los posibles participantes deben tener una puntuación de comportamiento más problemático ≥ 6 en el TAND-SQ para seguir siendo elegibles. Los participantes de EpiCom deben ser ingenuos al tratamiento con CBD o haberlo dejado durante ≥ 3 meses antes de la selección y estar tomando ≥ 1 ASM en una dosis estable. Se permiten ASM concomitantes, pero se debe evitar cualquier modificación o adición durante las primeras 12 semanas, excepto los cambios permitidos para la seguridad del participante.

razones.

Se excluirá del estudio a los posibles participantes que presenten alguna afección médica que, a juicio del investigador, pueda afectar los resultados del estudio. Esto incluye cirugías importantes para la epilepsia que, a juicio del investigador, puedan afectar la evaluación de los resultados. Además, se excluirá a los participantes que hayan iniciado tratamiento con felbamato durante el año previo a la selección, consuman cannabis recreativo o medicinal, o medicamentos a base de cannabinoides sintéticos, durante los tres meses previos a la selección y no estén dispuestos a someterse a un período de reposo farmacológico de un mes antes de la nueva selección, presenten insuficiencia hepática significativa o tengan antecedentes de conducta suicida o ideación suicida.

Tratamiento

Todos los pacientes recibirán tratamiento adyuvante con CBD (Epidiolex®/Epidyolex®, solución oral de 100 mg/ml) con una dosis inicial de 2,5 mg/kg administrada dos veces al día durante la primera semana del período de titulación. La dosis se incrementará a 10 mg/kg/día durante la segunda semana y podrá incrementarse en incrementos semanales de 2,5 mg/kg, según la respuesta clínica y la tolerabilidad de cada participante, hasta una dosis máxima de 25 mg/kg/día. La dosis podrá reducirse en cualquier momento en caso de intolerancia al tratamiento; de lo contrario, se mantendrá una dosis estable durante todo el estudio.

Criterios de valoración, procedimientos y evaluaciones del estudio

Se espera que los cuidadores participantes completen la mayoría de las evaluaciones. Los participantes adultos o sus cuidadores registrarán todas las evaluaciones realizadas por ellos mismos en un diario electrónico durante todo el estudio. Se deben registrar las convulsiones, incluyendo los episodios de estado epiléptico; los cambios en la salud y la medicación concomitante de los participantes, incluyendo el uso de medicamentos de rescate; y la hospitalización por epilepsia. Se capacitará a los participantes y/o cuidadores sobre cómo registrar la información (incluyendo el CareGI-S en la selección) en el diario electrónico. La evaluación de la efectividad incluirá tanto el TAND-SQ como los criterios de valoración relacionados con las convulsiones (Tabla 1).

Tabla 1. Evaluaciones y puntos finales del estudio.

Evaluaciones/instrumentos	Punto final	Descripción de los instrumentos	
		Estado de validación	Es hora de completar la evaluación
Resultados de TAND			
ABC [26,27] ____ • Una herramienta informada por los cuidadores que permite realizar evaluaciones de comportamiento problemático en niños y adultos con discapacidades del desarrollo. • Los cuidadores evaluarán los síntomas específicos del participante en las siguientes subescalas: irritabilidad, aislamiento social, comportamiento estereotipado, incumplimiento hiperactivo y habla inapropiada.	Cambio respecto al valor inicial en las semanas 13, 26 y 52	• Se puede utilizar para niños y adultos. • Se utiliza para la evaluación en enfermedades con Problemas de conducta, incluidos TEA, síndrome de Down y síndrome del cromosoma X frágil [26,28,29] ____ • Ampliamente utilizado para evaluar los resultados del tratamiento en el autismo.[30,31,32]_	10–15 minutos
TAND-SQ [19,20]_ ____ • Una lista de verificación completada por los cuidadores o adultos con TSC para la evaluación de síntomas en todos los dominios relacionados con TAND (es decir, síntomas neuropsiquiátricos, cognitivos y conductuales, impacto psicosocial y carga general) que se pueden rastrear a lo largo del tiempo <			

(Continuado)

Tabla 1. (Continuación)

Evaluaciones/instrumentos	Punto final	Descripción de los instrumentos	
		Estado de validación	Es hora de completar la evaluación
BREVE [41,42] Un conjunto de cuestionarios para evaluar la función ejecutiva desde múltiples perspectivas • Escalas derivadas teórica y estadísticamente medir aspectos conductuales como la capacidad de controlar impulsos, moverse libremente entre situaciones, modular respuestas, anticipar eventos futuros y monitorear cómo el comportamiento de un individuo impacta a los demás • El cuidador completará un cuestionario BREVE	Cambio desde el valor inicial en semana 26	• BRIEF-P: validado para su uso en participantes de 2 a 5 años [43] • BRIEF2: validado para su uso en personas mayores de 6–18 años [44] • BRIEF-A: validado para su uso en individuos mayores de 18 años [45] • Se han utilizado cuestionarios en la epilepsia. estudios y se puede utilizar con niños que tienen afecciones neurológicas adquiridas o del desarrollo, como discapacidades de aprendizaje, trastornos de atención, lesión cerebral traumática, exposición al plomo, trastornos generalizados del desarrollo, depresión y otras afecciones neurológicas, psiquiátricas, médicas y del desarrollo.	10–15 minutos/ cuestionario
CSHQ abreviado [46,47] • Una herramienta informada por el cuidador utilizada para evaluar los hábitos de sueño y las posibles dificultades para dormir durante la última semana. • Incluye elementos sobre los hábitos a la hora de acostarse, los comportamientos de sueño, el despertar durante la noche y el despertar por la mañana.	Cambio desde el valor inicial en la semana 26	• Medida del sueño bien establecida • Validado en niños de 4 a 10 años y de 2,5 a 5 años; se ha utilizado en niños de hasta 12 años de edad [48]	≈10 minutos
PSQIa [49,50] • Una herramienta informada por los participantes que mide la calidad general del sueño en los siguientes dominios: calidad subjetiva del sueño, latencia del sueño, duración del sueño, eficiencia habitual del sueño, alteraciones del sueño, uso de medicamentos para dormir y disfunción diurna durante el último mes. • Incluye preguntas adicionales para el compañero de cama o de habitación del participante que se evalúan cualitativamente y no contribuyen a la puntuación general.	Cambio desde el valor inicial en la semana 26	• Herramienta de detección ampliamente utilizada para la disfunción del sueño en entornos clínicos y no clínicos [51] • Confiable y validado para su uso en individuos. ≥18 años [51]	≈10 minutos
PedsQL [52] • Un cuestionario (informado por el cuidador en este estudio) que evalúa la calidad de vida de un participante en cuanto al funcionamiento físico, emocional y social, así como el funcionamiento en la escuela.	Cambio desde el inicio hasta la semana 26	• El PedsQL puede ser completado por niños. y jóvenes, con versiones disponibles para personas de 5 a 7, de 8 a 12 y de 13 a 18 años; hay versiones calificadas por los padres disponibles para niños de 2 a 4, de 5 a 7, de 8 a 12 y de 13 a 18 años. • Se ha demostrado que es internamente consistente y puede distinguir entre niños sanos y aquellos con problemas de salud [53].	≈5 minutos
PedsQL FIN [54] • Una escala informada por el cuidador que evalúa el impacto de las condiciones de salud crónicas pediátricas en los padres/tutores y la familia • Incluye subescalas que evalúan el impacto en actividades diarias y relaciones familiares, así como el funcionamiento físico, emocional, social y cognitivo, la comunicación y la preocupación informados por los padres o tutores	Cambio desde el inicio hasta la semana 26	• Se demostró confiabilidad y validez preliminares Se desarrolló en familias con niños con condiciones de salud complejas [54] • Se ha demostrado que es una medida fiable y válida dentro de una muestra comunitaria [55]	≈10 minutos
Resultados de las convulsiones			
• La proporción de participantes con ≥25%, ≥50%, ≥75% y 100% de reducción (tasas de respuesta) desde el inicio • La proporción de participantes que experimentaron una empeoramiento, ausencia de cambios o mejoría en la frecuencia de las convulsiones respecto al valor inicial	Cambio respecto del valor inicial en la proporción de participantes con una respuesta en cada visita evaluable	—	—

(Continuado)

Tabla 1. (Continuación)

Evaluaciones/instrumentos	Punto final	Descripción de los instrumentos	
		Estado de validación	Es hora de completar la evaluación
• Días sin convulsiones	Cambio respecto del valor inicial en el número de días sin convulsiones en las semanas 4, 13, 26 y 52		
Otros resultados			
CGI-S [56], CareGI-S [57]/PGI-Sb [58] • La CGI-S y la PGI-S/CareGI-S son escalas tipo Likert de un solo ítem y 5 puntos (que van desde "ninguno" a "muy grave") que se utilizan ampliamente en estudios clínicos para evaluar la gravedad de la enfermedad. • Utilizando esta escala, los médicos y los participantes/cuidadores... Los donantes evaluarán su impresión sobre los problemas de conducta y las convulsiones del participante.	Cambio respecto al valor inicial en las semanas 4, 13, 26 y 52	• Se puede utilizar para todos los grupos de edad. • Las escalas de calificación CGI son medidas comúnmente utilizadas por los médicos para medir la gravedad global de los síntomas y la respuesta al tratamiento de pacientes con trastornos mentales, pero muchos investigadores las consideran subjetivas porque implican hacer juicios basados en la experiencia del médico [59]. • Las escalas de impresión global de cambio de un solo ítem también se han utilizado ampliamente en ensayos clínicos para obtener las impresiones de los pacientes y los cuidadores sobre el cambio en la condición de los pacientes [60].	≈5 minutos
Retención del tratamiento • Relación entre el número de participantes con- Continuar el tratamiento en una visita específica sobre el número total de participantes	Retención en las semanas 13, 26 y 52 después del inicio del tratamiento	—	—

Completar estos resultados informados por los participantes es opcional en este estudio.

b El CareGI-S es obligatorio en este estudio, mientras que el PGI-S es opcional.

ABC, Lista de verificación de comportamiento aberrante; ABCL, Lista de verificación de comportamiento en adultos; TEA, trastorno del espectro autista; ASEBA, Sistema Achenbach de evaluación basada empíricamente; ASR, Autoinforme del adulto; BRIEF, Inventario de calificación del comportamiento de la función ejecutiva; BRIEF2, Segunda edición de BRIEF; BRIEF-A, BRIEF para adultos; BRIEF-P, BRIEF preescolar; CareGI-S, Impresión global de gravedad del cuidador; CBCL, Lista de verificación de comportamiento infantil; CGI-S, Impresión global de gravedad del clínico; CSHQ, Cuestionario de hábitos de sueño de los niños; NIH, Institutos Nacionales de Salud; NRS: escala de calificación numérica; PedsQL, Inventario de calidad de vida pediátrica; PedsQL FIM, Módulo de impacto familiar de PedsQL; PGI-S, Impresión global de gravedad del paciente; PROMIS, Sistema de información de medición de resultados informados por el paciente; PSQI, Índice de calidad del sueño de Pittsburgh; QoL, calidad de vida; TAND, trastornos neuropsiquiátricos asociados a TSC; TAND-SQ, autoinforme de trastornos neuropsiquiátricos asociados a TSC, lista de verificación cuantificada; TSC, complejo de esclerosis tuberosa.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0324648.t001>

Resultados de TAND

Los resultados específicos de TAND se evaluarán mediante el cuestionario TAND-SQ, derivado de la Lista de Verificación TAND para toda la vida [20] y actualmente validado por el Consorcio Global TANDem [19]. Los cuidadores identificarán el comportamiento más problemático y rastrearán los cambios a lo largo del tiempo a través de sus respuestas en el cuestionario TAND-SQ. El ensayo está diseñado para evaluar los cambios en los resultados asociados a TAND que son importantes para los cuidadores y las personas con CET; por lo tanto, la puntuación del comportamiento más problemático se utiliza para evaluar la impresión del cuidador sobre el cambio en el problema que más les molesta, independientemente de su gravedad. La evaluación del síntoma más molesto ya se ha realizado previamente y la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) la recomienda para el desarrollo de fármacos centrados en el paciente [61–63]. Se utilizarán los grupos TAND naturales (escolar, neuropsicológico, similar al trastorno del espectro autista, comportamiento desregulado, hiperactividad/impulsividad, estado de ánimo/ansiedad y alimentación/sueño [22]) para agrupar características neuropsiquiátricas específicas para el análisis. Las puntuaciones absolutas y la variación con respecto al valor inicial en los grupos TAND, medidas mediante la escala de calificación numérica promedio (ECN), y los síntomas generales relacionados con TAND según la ECN se resumirán en las semanas 13, 26 y 52 mediante estadística descriptiva estándar para variables continuas.

Dado que el TAND-SQ es un instrumento relativamente nuevo para la evaluación de resultados específicos del TSC, será complementado con herramientas adicionales bien establecidas, como la Lista de Verificación de Conductas Aberrantes [26–32], que los cuidadores utilizarán para evaluar los síntomas específicos del participante en las siguientes subescalas: irritabilidad, retraimiento social, comportamiento estereotipado, incumplimiento hiperactivo y lenguaje inapropiado. También se utilizarán la Lista de Verificación de Conductas Infantiles (CBCL) [33,34], la Lista de Verificación de Conductas Adultas (ABCL) [35,36] o el Autoinforme del Adulto (ASR) [36], según corresponda, en función de la edad y la capacidad del participante. La CBCL, la ABCL y la ASR son componentes del Sistema Achenbach de Evaluación Empírica, una medida validada para evaluar problemas conductuales, emocionales y sociales, y el funcionamiento adaptativo en diferentes edades [37]. Los cuidadores/participantes evaluarán los cambios en la gravedad general de los síntomas conductuales utilizando la escala CareGI-S/Patient Global Impression of Severity (PGI-S) [58] y los médicos clínicos utilizando la escala Clinician Global Impression of Severity (CGI-S) [57,59,60].

Para evaluar los efectos en dominios específicos de TAND, se incluirán instrumentos adicionales, como el Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS), que utiliza los últimos avances en tecnología de la información, psicometría e investigación de encuestas de salud para medir los resultados informados por los pacientes, debido al enfoque creciente en avanzar hacia el uso de herramientas de evaluación centradas en el paciente [38–40]; resultados de funcionamiento ejecutivo evaluados utilizando el Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF) [41–43,45]; y resultados de sueño evaluados utilizando el Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ) [46–48] o el Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) [49–51]. Además, se utilizarán el Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) [52,53] y el PedsQL Family Impact Module (PedsQL FIM) [54,55] para evaluar la calidad de vida y el funcionamiento familiar.

El análisis de los resultados relacionados con TAND se realizará en participantes con y sin respuestas convulsivas al CBD. Tratamiento utilizando TAND-SQ, CBCL/ABCL/ASR, BRIEF, PROMIS, CGI-S y PGI-S/CareGI-S para explorar los resultados de TAND independientemente del efecto del tratamiento con CBD en los resultados de las convulsiones.

Resultados relacionados con las convulsiones

Los resultados relacionados con las convulsiones incluirán las tasas de respuesta al tratamiento (participantes con una reducción $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ y 100% en la frecuencia de las convulsiones con respecto al inicio). Se evaluará la proporción de participantes que experimenten un empeoramiento, la ausencia de cambios o una mejora en la frecuencia de las convulsiones, junto con el cambio en el número de días sin convulsiones con respecto al inicio. Los cuidadores/participantes evaluarán el cambio en la gravedad general de los síntomas convulsivos mediante el CareGI-S. Escala PGI-S y por médicos que utilizan la escala CGI-S.

Se evaluará la retención de participantes en las semanas 13, 26 y 52 después del inicio del tratamiento.

Seguridad y tolerabilidad

Las evaluaciones de seguridad y tolerabilidad incluirán la incidencia y gravedad de los eventos adversos (EA) emergentes del tratamiento, la incidencia de EA graves, las interrupciones del tratamiento debido a EA, el número de hospitalizaciones por epilepsia, las alteraciones en los parámetros clínicos de laboratorio, la ideación suicida y la monitorización de conductas de riesgo durante todo el estudio. Al finalizar el primer período de tratamiento, se entregará a los cuidadores un breve cuestionario de aproximadamente tres preguntas para determinar los motivos para continuar o interrumpir el tratamiento con CBD.

Análisis estadístico

EpiCom es un estudio exploratorio, por lo que no se probará ninguna hipótesis estadística formal. No se asigna una clasificación a los criterios de valoración del estudio; por lo tanto, no se considerará ninguna estrategia de prueba jerárquica ni otros ajustes de multiplicidad. Dado que el estudio no es controlado, no se realizará una atribución causal directa de ninguna asociación observada con el tratamiento con CBD con base en los hallazgos del estudio. El estudio no está diseñado para distinguir si las mejoras en los resultados de TAND se deben al tratamiento con CBD o si son resultado de la reducción de las convulsiones. Se utilizará un enfoque de modelado para explorar en qué medida las asociaciones observadas del tratamiento con CBD con los criterios de valoración de TAND se asocian con el cambio en la frecuencia de las convulsiones durante el seguimiento. Sus efectos marginales/causales podrían investigarse con mayor profundidad mediante un análisis de mediación exploratorio [64].

Los resultados se informarán utilizando estadísticas descriptivas estándar para variables continuas, incluidos IC del 95 % para el cambio de la media (incluida la DE) o la mediana (incluidos el primer y tercer cuartiles, y los valores mínimo y máximo).

Se reportarán los recuentos y porcentajes junto con el IC del 95% de la tasa. Las estadísticas se presentarán en general y por edad, cuando corresponda. Si se proporcionan, los valores de *p* se declararán como nominales. Se realizará un análisis intermedio en la semana 26 para describir cualquier tendencia temprana.

Se utilizará un modelo lineal mixto generalizado (GLMM) para evaluar el cambio significativo desde el inicio hasta la semana 26 en los criterios de valoración de efectividad, ajustados según la evaluación inicial y la edad inicial. Durante el segundo período de tratamiento, se podrán calcular estadísticas de resumen para los criterios de valoración para y entre los brazos de tratamiento con CBD y SoC. En la semana 52, se utilizará un GLMM para describir la asociación del tratamiento con el cambio desde el inicio en los criterios de valoración de efectividad, ajustados según la evaluación inicial, y se calculará una puntuación de propensión basada en la edad inicial, el sexo, el cambio porcentual desde el inicio en la semana 26 en la frecuencia de convulsiones, el promedio de días sin convulsiones en 28 días en la semana 26 y el número de ASM concomitantes. Se generarán las medias de mínimos cuadrados del efecto del tratamiento (CBD vs. SoC), el IC del 95% bilateral y los valores de *p* sin ajustar si al menos el 25% de los participantes que llegan a la revisión intermedia de 26 semanas optan por el tratamiento SoC en el segundo período de tratamiento.

Todos los participantes que firmen el consentimiento informado y tomen ≥ 1 dosis de CBD serán incluidos en el análisis de los criterios de valoración de seguridad (conjunto de análisis de seguridad). Los participantes que, además de cumplir los criterios mencionados, completen ≥ 1 evaluación posbasal serán incluidos en el análisis de los criterios de valoración de eficacia (conjunto de análisis completo). Los datos brutos capturados electrónicamente se convertirán en conjuntos de datos de análisis según los estándares y principios del Consorcio de Estándares de Intercambio de Datos Clínicos. La gestión y el análisis de datos se realizarán utilizando el programa SAS versión 9.4 (o superior) del SAS Institute.

Tamaño de la muestra

La inscripción prevista es de 75 participantes, de modo que 60 de ellos podrían ser evaluables en la revisión intermedia de las 26 semanas (suponiendo una tasa de abandono del 20 % durante el primer período de tratamiento). Los participantes se considerarán evaluables para un criterio de valoración determinado si completan la evaluación inicial y en la revisión intermedia de las 26 semanas. Aunque no es obligatorio, el estudio intentará inscribir a aproximadamente 25 participantes adultos.

Inscripción

Los participantes se reclutarán principalmente en clínicas especializadas en TSC de todo el mundo. El estudio se llevará a cabo en aproximadamente 20 centros de EE. UU., Reino Unido, Canadá y Polonia (la lista de centros del estudio está disponible en <https://clinicaltrials.gov>). Se estima que el estudio se extenderá desde junio de 2023 hasta enero de 2026, y se planificarán análisis intermedios cuando los pacientes hayan completado tres o seis meses de intervención del estudio.

Consideraciones éticas

El estudio se llevará a cabo de acuerdo con los principios éticos de consenso derivados de las directrices internacionales, incluida la Declaración de Helsinki y las Directrices Éticas Internacionales del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas, las Directrices de Buenas Prácticas Clínicas del Consejo Internacional para la Armonización y las leyes y regulaciones aplicables de los países participantes. El protocolo y las enmiendas fueron aprobados por la junta de revisión institucional o el comité de ética independiente y la autoridad reguladora nacional (según corresponda) antes del inicio. El protocolo fue aprobado por la Junta de Revisión Institucional de WCG en los Estados Unidos; recibió una opinión favorable del Comité de Ética de Investigación de South Central - Oxford A; y fue aprobado por la Autoridad de Investigación en Salud y Health and Care Research Wales en el Reino Unido. El protocolo también ha sido aprobado por el Sistema de Información de Ensayos Clínicos de la Unión Europea para Polonia. Se obtendrá el consentimiento informado por escrito de todos los participantes o de los padres/representantes legalmente autorizados de los participantes antes de cualquier procedimiento relacionado con el estudio.

Discusión

Existe un enfoque creciente en la incorporación de datos sobre la experiencia del paciente en la toma de decisiones para ensayos clínicos y el proceso de desarrollo de fármacos [63]. Incluir información sobre la experiencia del paciente en el diseño de ensayos les da voz y permite evaluar los criterios de valoración importantes para ellos y sus familias. El estudio EpiCom se diseñó para aumentar el potencial de una ejecución eficiente del estudio, la difusión de datos y el impacto en la atención al paciente.

Además de mantener los aportes de los pacientes y los cuidadores en el centro del proceso de diseño del estudio, EpiCom tiene como objetivo reducir la carga asociada con la participación en ensayos clínicos mediante la implementación de un enfoque híbrido de ensayos clínicos descentralizados (ECD), en el que los participantes tendrán la opción de asistir al centro de ensayos clínicos, realizar las evaluaciones en casa o ambas. La estrategia de ECD permite que las actividades de los ensayos clínicos se realicen en lugares distintos a los centros de ensayos clínicos tradicionales, como los hogares de los pacientes u otros lugares alejados del centro de ensayos clínicos (p. ej., acceso a visitas por videollamada, flebotomía domiciliaria para la extracción de sangre y entrega a domicilio del fármaco del estudio), así como el uso de tecnologías de salud digital (p. ej., acceso a herramientas de evaluación a través de su propio dispositivo móvil o directamente en la web). Con el enfoque de ECD, más participantes pueden acceder al tratamiento en investigación, lo que a su vez puede respaldar la inclusión de una mayor diversidad de poblaciones de pacientes y aumentar la eficiencia al reducir la carga de los cuidadores y mejorar la participación entre los participantes, lo que aumenta el reclutamiento y la retención de pacientes [65].

El CBD altamente purificado (Epidiolex®) ya es un tratamiento aprobado para las convulsiones asociadas con la esclerosis tuberosa en muchos países. Por lo tanto, debido a consideraciones éticas y con base en el asesoramiento de los grupos asesores, EpiCom se diseñó como un ensayo abierto de un solo brazo para garantizar la disponibilidad del CBD para todos los participantes elegibles. Las herramientas de evaluación se seleccionaron principalmente con base en lo que los miembros del panel asesor consideraron el método más eficaz para medir resultados valiosos para los participantes del ensayo. Otras consideraciones fueron el estado de validación de las herramientas, su uso previo en estudios de TSC o similares, y el tiempo necesario para completar las evaluaciones y su complejidad.

Es importante destacar que tanto el TAND-SQ como el TSC-PROM son medidas específicas para cada condición y se desarrollaron con la participación directa de una amplia gama de actores clave de la comunidad de TSC. El desarrollo del TAND-SQ, por ejemplo, incluyó a familiares como miembros activos del consorcio TAND durante todo el proceso de desarrollo y validación de la herramienta [19,23]. Dado que la TSC se asocia con una amplia gama de síntomas y afecta a múltiples órganos del cuerpo, se ha propuesto un enfoque holístico para el manejo de la TSC y los síntomas asociados a TAND [6,66], con énfasis en una estrategia sistemática para el estudio y manejo de los síntomas de TAND, que incluye enfoques estandarizados para evaluaciones conductuales y neuropsicológicas [4,6].

Colaborar con la comunidad TSC permite centrarse en los objetivos del estudio clínico que son más importantes para la comunidad, proporcionando así relevancia a los resultados del estudio, con la esperanza de afectar y agregar valor a la atención al paciente.

El enfoque colaborativo implementado para este estudio también aumenta el potencial para una ejecución eficiente del estudio y la difusión de datos. La opción de retirar el tratamiento con CBD manteniendo el SoC a las 26 semanas también puede mejorar la participación, el reclutamiento y la retención de pacientes y cuidadores.

Más allá de los cuestionarios, creemos que las entrevistas cualitativas pueden mejorar y enriquecer el análisis de los datos recopilados. Ante la ausencia de entrevistas grupales, que se tuvieron que descartar por razones logísticas, se entrevista a los cuidadores a las 26 semanas mediante un cuestionario breve que incluye tres preguntas de texto libre para captar las razones para continuar o interrumpir el tratamiento con CBD. Este enfoque permite vincular los hallazgos experienciales cualitativos individuales con los datos cuantitativos. Si bien la ausencia de entrevistas grupales representa una oportunidad perdida, las entrevistas grupales cualitativas deberían incorporarse como parte integral de futuras investigaciones en este ámbito. Las entrevistas cualitativas realizadas durante el estudio pueden mejorar y enriquecer los datos recopilados.

Dada la naturaleza multinacional del estudio, los datos descriptivos sobre las características de los pacientes por país pueden evaluarse como un análisis post hoc. Además, la naturaleza del estudio en situaciones reales permite cualquier análisis del subgrupo de participantes que reciben medicación concomitante para comprender el impacto general de estos medicamentos con CBD y TAND.

Una limitación del estudio es la falta de una estrategia estadística específica para medir el sesgo de respuesta y la recalibración del sesgo (cambio en el sesgo de respuesta entre dos períodos). Para mitigar esto, el análisis estadístico del estudio utiliza un modelo de medición global de la masa (GLMM) en variables de valoración repetidas para cuantificar la magnitud de la diferencia en la puntuación de la escala dimensional con respecto al valor inicial. El modelo considera la correlación intraindividual, los factores de confusión y las evaluaciones iniciales para reducir la variabilidad y la presencia de sesgo de notificación. Además, los cuidadores pueden tener opiniones completamente diferentes sobre la "clasificación de la gravedad" de ciertas conductas experimentadas. Un síntoma tan subjetivo, en cualquier circunstancia, sería difícil de estandarizar. Para aumentar la precisión, la consistencia y la imparcialidad de los datos, se incluyeron en el protocolo varios cuestionarios para evaluar los cambios en los mismos resultados no relacionados con las convulsiones, incluyendo el síntoma conductual más problemático del paciente desde la perspectiva del médico y del cuidador. Además, para reducir la variabilidad intraparticipante e interparticipante, se diseñaron materiales de capacitación, como una guía de discusión sobre la gravedad del comportamiento, en colaboración con los grupos de apoyo para facilitar las conversaciones entre los investigadores del estudio y los cuidadores (quienes administrarán las evaluaciones), con el fin de coordinar la clasificación de la gravedad de los síntomas conductuales del participante antes del consentimiento formal y los procedimientos de selección.

Seguimos trabajando en colaboración con una comunidad de pacientes, cuidadores y profesionales de la salud comprometida e integrada que Entusiasmados e involucrados en el apoyo a la ejecución e interpretación del estudio clínico. El uso del enfoque colaborativo descrito aquí podría servir como modelo para futuros estudios que evalúen posibles farmacoterapias para resultados neuropsiquiátricos en pacientes con esclerosis tuberosa (TSC) y poblaciones similares. Este estudio comenzó a inscribir participantes de EE. UU. en junio de 2023. Próximamente se sumarán participantes del Reino Unido, Canadá y Polonia. Se espera la incorporación del último paciente en el primer trimestre de 2025 y el cierre de la base de datos en el primer trimestre de 2026.

Información de apoyo

Tabla S1. Resumen de las principales ideas y recomendaciones de los consejos asesores.

(PDF)

Lista de verificación S1. Lista de verificación SPIRIT.

(PDF)

Expresiones de gratitud

Los autores agradecen la contribución de las personas con CET y sus cuidadores, quienes participaron en el proceso de diseño de este ensayo. También agradecen la contribución de los miembros del grupo asesor de pacientes y de los profesionales sanitarios, cuyas aportaciones fueron invaluable para el desarrollo del protocolo del estudio.

Los autores recibieron apoyo en la redacción médica de Ritu Pathak, PhD, y apoyo en la edición de Celia Nelson, ambas de Ashfield MedComms, una empresa de Inizio, con apoyo adicional en la redacción de Damanjeet Ghai, PhD, y Judy Eun, PharmD, ambas de Syneos Health.

Contribuciones del autor

Conceptualización: Agnies M. van Eeghen, Elizabeth A. Thiele, Sam Amin, Debopam Samanta, Anna C. Jansen, Joanne Stevens, Lisa Moore-Ramdin, Petrus J. De Vries.

Metodología: Agnies M. van Eeghen, Elizabeth A. Thiele, Sam Amin, Debopam Samanta, Anna C. Jansen, Joanne Stevens, Lisa Moore-Ramdin, Petrus J. De Vries.

Supervisión: Agnies M. van Eeghen, Elizabeth A. Thiele, Sam Amin, Debopam Samanta, Anna C. Jansen, Joanne Stevens, Lisa Moore-Ramdin, Petrus J. De Vries.

Escritura – revisión y edición: Agnies M. van Eeghen, Elizabeth A. Thiele, Sam Amin, Debopam Samanta, Anna C. Jansen, Joanne Stevens, Lisa Moore-Ramdin, Petrus J. De Vries.

Referencias

1. Zimmer TS, Broekaert DWM, Gruber VE, van Vliet EA, Mühlebner A, Aronica E. Complejo de esclerosis tuberosa como modelo de enfermedad para la investigación de la gliopatía relacionada con mTOR durante la epileptogénesis. *Front Neurol*. 2020;11:1028. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.01028> PMID: 33041976
2. Martin KR, Zhou W, Bowman MJ, Shih J, Au KS, Dittenhafer-Reed KE, et al. Panorama genómico del complejo de esclerosis tuberosa. *Nat Commun*. 2017;8:15816. <https://doi.org/10.1038/ncomms15816> PMID: 28643795
3. Kingswood JC, d'Augères GB, Belousova E, Ferreira JC, Carter T, Castellana R, et al. Registro de Esclerosis Tuberculosa para Aumentar la Conciencia de la Enfermedad (TOSCA): datos basales de 2093 pacientes. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):2. <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0553-5> PMID: 28057044
4. Vanclooster S, Bissell S, van Eeghen AM, Chambers N, De Waele L, Byars AW, et al. El panorama de la investigación del complejo de esclerosis tuberosa. Trastornos neuropsiquiátricos asociados (TAND): una revisión exhaustiva. *J Neurodev Disord*. 2022;14(1):13. <https://doi.org/10.1186/s11689-022-09423-3> PMID: 35151277
5. Zöllner JP, Franz DN, Hertzberg C, Nabbout R, Rosenow F, Sauter M, et al. Una revisión sistemática sobre la carga de enfermedad en personas con complejo de esclerosis tuberosa (CET). *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):23. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1258-3> PMID: 31964424
- [PubMed] 6. de Vries PJ, Heunis TM, Vanclooster S, Chambers N, Bissell S, Byars AW, et al. Recomendaciones de consenso internacional para la identificación y tratamiento de los trastornos neuropsiquiátricos asociados al complejo de esclerosis tuberosa (TAND). *J Neurodev Disord*. 2023;15(1):32. <https://doi.org/10.1016/j.jneurodevdisord.2022-09423-3> PMID: 37710171
7. Ehninger D, de Vries PJ, Silva AJ. Del mtor a la cognición: mecanismos moleculares y celulares del deterioro cognitivo en la esclerosis tuberosa. *J Intellect Disabil Res*. 2009;53(10):838–51.
8. de Vries PJ, Howe CJ. Las proteínas del complejo de esclerosis tuberosa: un GRIPP sobre cognición y neurodesarrollo. *Trends Mol Med*. 2007;13(8):319–26. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2007.06.003> PMID: 17632034
9. Capal JK, Bernardino-Cuesta B, Horn PS, Murray D, Byars AW, Bing NM, et al. Influencia de las convulsiones en el desarrollo temprano de la esclerosis tuberosa. Complejo. Comportamiento en la epilepsia. 2017;70(Pt A):245–52. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.02.007> PMID: 28457992
10. Bolton PF, Clifford M, Tye C, Maclean C, Humphrey A, le Maréchal K, et al. Capacidades intelectuales en el complejo de esclerosis tuberosa: factores de riesgo y correlatos del Estudio de Esclerosis Tuberosa 2000. *Psychol Med*. 2015;45(11):2321–31. <https://doi.org/10.1017/S0033291715000264> PMID: 25827976
11. Schoenberger A, Capal JK, Ondracek A, Horn PS, Murray D, Byars AW, et al. Predictores del lenguaje del trastorno del espectro autista en niños pequeños con complejo de esclerosis tuberosa. *Epilepsy Behav*. 2020;103(Pt A):106844. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106844> PMID: 31864941
12. Gupta A, de Bruyn G, Tousseyn S, Krishnan B, Lagae L, Agarwal N, et al. Epilepsia y comorbilidades del neurodesarrollo en el complejo de esclerosis tuberosa: un estudio de la historia natural. *Pediatr Neurol*. 2020;106:10–6. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2019.12.016> PMID: 32139167
13. Northrup H, Aronow M, Bebin E, Bissler J, Darling T, de Vries P. Criterios de diagnóstico y vigilancia del complejo internacional de esclerosis tuberosa actualizados. Recomendaciones de punción y manejo. *Pediatr Neurol*. 2021;123:50–66.
14. Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA). Información de prescripción de EPIDIOLEX®. 2023. Disponible en: [https://www.epidiolex.com/sites/default/files/pdfs/1120/EPX-03645-1120_EPIDIOLEX_\(cannabidiol\)_USPI.pdf](https://www.epidiolex.com/sites/default/files/pdfs/1120/EPX-03645-1120_EPIDIOLEX_(cannabidiol)_USPI.pdf)
15. Agencia Europea de Medicamentos. Epidyolex® 100 mg/ml solución - Resumen de las Características del Producto. 2023. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/es/medicamentos/humanos/EPAR/epidyolex/sección-de-información-del-producto>
16. Hess EJ, Moody KA, Geffrey AL, Pollack SF, Skirvin LA, Bruno PL, et al. Cannabidiol como nuevo tratamiento para la epilepsia resistente a fármacos en pacientes con enfermedad tuberosa. complejo de esclerosis. *Epilepsia*. 2016;57(10):1617–24. <https://doi.org/10.1111/epi.13499> PMID: 27696387
17. Marshall J, Skrobanski H, Moore-Ramdin L, Kornalska K, Swinburn P, Bowditch S. Perspectivas de los cuidadores sobre el impacto del tratamiento con cannabidiol (CBD) para los síndromes de Dravet y Lennox-Gastaut: un estudio cualitativo multinacional. *J Child Neurol*. 2023;38(6–7):394–406. <https://doi.org/10.1016/j.jneurodevdisord.2023.07.001> PMID: 37455396
18. Krueger DA, Northrup H. Vigilancia y manejo del complejo de esclerosis tuberosa: recomendaciones de la conferencia internacional de consenso sobre el complejo de esclerosis tuberosa de 2012. *Pediatr Neurol*. 2013;49(4):255–65.
19. Heunis TM, Chambers N, Vanclooster S, Bissell S, Byars AW, Capal JK. Desarrollo y viabilidad del autoinforme cuantificado de la esclerosis tuberosa. Lista de verificación de trastornos neuropsiquiátricos asociados a complejos (TAND-SQ). *Pediatr Neurol*. 2023;147:101–23.
20. de Vries P, Whittemore V, Leclezio L, Byars A, Dunn D, Ess K. Trastornos neuropsiquiátricos asociados a la esclerosis tuberosa (TAND) y el trastorno lista de verificación. *Pediatr Neurol*. 2015;52(1):25–35.
21. Heunis TM, Bissell S, Byars AW, Capal JK, Chambers N, Cukier S, et al. Empoderar a las familias a través de la tecnología: un proyecto de salud móvil para Reducir la brecha de identificación y tratamiento de TAND (TANDem). *Front Psychiatry*. 2022;13:834628. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.834628> PMID: 35295772
22. de Vries PJ, Leclezio L, Gardner-Lubbe S, Krueger D, Sahin M, Sparagana S, et al. El análisis de datos multivariados identifica grupos naturales de Tuber- Trastornos neuropsiquiátricos asociados al complejo de esclerosis múltiple (TAND). *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):447. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-02076-w> PMID: 34689816
23. Müller AR, Luijten MAJ, Haverman L, de Ranitz-Greven WL, Janssens P, Rietman AB, et al. Comprensión del impacto del complejo de esclerosis tuberosa: desarrollo y validación del TSC-PROM. *BMC Med*. 2023;21(1):298. <https://doi.org/10.1186/s12916-023-03012-4> PMID: 37553648

24. Faulkner SD, Somers F, Boudes M, Nafria B, Robinson P. Utilizando la perspectiva del paciente para fundamentar un mejor diseño y ejecución de ensayos clínicos: tendencias actuales y futuras orientaciones. *Pharmaceut Med*. 2023;37(2):129–38. <https://doi.org/10.1007/s40290-022-00458-4> PMID: 36653601
25. Northrup H, Krueger DA, Grupo de Consenso Internacional sobre el Complejo de Esclerosis Tuberosa. Actualización de los criterios diagnósticos del complejo de esclerosis tuberosa: Recomendaciones de la Conferencia Internacional de Consenso sobre el Complejo de Esclerosis Tuberosa de 2012. *Pediatr Neurol*. 2013;49(4):243–54. <https://doi.org/10.1016/j.1016.org/10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.001> PMID: 24053982
26. Sansone SM, Widaman KF, Hall SS, Reiss AL, Lightbody A, Kaufmann WE, et al. Estudio psicométrico de la Lista de Comportamientos Aberrantes en el Síndrome del X Frágil e implicaciones para el tratamiento dirigido. *J Autism Dev Disord*. 2012;42(7):1377–92. <https://doi.org/10.1007/s10803-011-1370-2> PMID: 21972117
27. Schmidt JD, Huete JM, Fodstad JC, Chin MD, Kurtz PF. Una evaluación de la Lista de Verificación de Conductas Aberrantes para niños menores de 5 años. *Res Dev Dis*. 2013;34(4):1190–7. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2013.01.002> PMID: 23376629
28. Aman MG, Singh NN, Stewart AW, Field CJ. La lista de verificación de conducta aberrante: una escala de calificación de la conducta para la evaluación de los efectos del tratamiento. *Am J Ment Defic*. 1985;89(5):485–91. PMID: 3993694
29. Capone GT, Grados MA, Kaufmann WE, Bernad-Ripoll S, Jewell A. Síndrome de Down y trastorno del espectro autista comórbido: caracterización mediante la lista de verificación de conducta aberrante. *Am J Med Genet A*. 2005;134(4):373–80. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30622> PMID: 15759262
30. Bearss K, Johnson C, Handen B, Smith T, Scahill L. Un estudio piloto de capacitación para padres en niños pequeños con trastornos del espectro autista y comportamiento disruptivo. *Comportamiento. J Autism Dev Disord*. 2013;43(4):829–40. <https://doi.org/10.1007/s10803-012-1624-7> PMID: 22941342
31. Kat S, Xu L, Guo Y, Ma J, Ma Z, Tang X, et al. Confiabilidad y validez de la versión china simplificada de la Lista de verificación de comportamiento aberrante en Chi-Población autista japonesa. *Front Psychiatry*. 2020;11:545445. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.545445> PMID: 33173506
32. Owen R, Sikich L, Marcus RN, Corey-Lisle P, Manos G, McQuade RD, et al. Aripiprazol en el tratamiento de la irritabilidad en niños y adolescentes. con trastorno autista. *Pediatría*. 2009;124(6):1533–40. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-3782> PMID: 19948625
33. Dang HM, Nguyen H, Weiss B. Validez incremental de la Lista de verificación del comportamiento infantil (CBCL) y el Cuestionario de fortalezas y dificultades (SDQ) en Vietnam. *Asian J Psychiatrist*. 2017;29:96–100. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2017.04.023> PMID: 29061439
34. Toldo I, Brasson V, Misciocia M, Pelizza MF, Manara R, Sartori S, et al. Trastornos neuropsiquiátricos asociados a la esclerosis tuberosa: un estudio pediátrico. Estudio de cohorte. *Dev Med Child Neurol*. 2019;61(2):168–73. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14055> PMID: 30298907
35. Brigid BD, Achenbach TM, Dumenci L, Newhouse PA. Evaluación de amplio espectro de la psicopatología y el funcionamiento adaptativo con la Lista de Comportamiento del Adulto Mayor: un estudio de validación y discriminación diagnóstica. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2010;25(11):1177–85. <https://doi.org/10.1002/gps.2459> PMID: 20054835
36. Liu J, Dong F, Lee CM, Reyes J, Ivanova M. La aplicación del autoinforme de adultos y el formulario de lista de verificación de comportamiento de adultos a adultos chinos: sin-Estructura del dromo, concordancia interinformante y comparación cultural. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(12):6352. <https://doi.org/10.3390/ijerph18126352> PMID: 34208235
37. Achenbach TM. Hallazgos internacionales con el Sistema Achenbach de Evaluación Empíricamente Basada (ASEBA): aplicaciones a los servicios clínicos. Investigación y formación. *Psiquiatría infantil y adolescente, salud mental*. 2019;13:30.
38. Cella D, Riley W, Stone A, Rothrock N, Reeve B, Yount S, et al. Sistema de Información de Medición de Resultados Reportados por el Paciente (PROMIS) Desarrollo y probó su primera ola de bancos de ítems de resultados de salud autoinformados por adultos: 2005–2008. *J Clin Epidemiol*. 2010;63(11):1179–94. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.04.011> PMID: 20685078
39. Kobau R, Cui W, Zack MM. Los adultos con antecedentes de epilepsia presentan un peor estado de salud mental y física que los adultos con otras enfermedades crónicas comunes. Estimaciones de la Encuesta Nacional de Entrevistas de Salud de 2010 y la Escala de Salud Global del Sistema de Medición de Resultados Reportados por el Paciente (PROMIS). *Epilepsy Behav*. 2017;72:182–4. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.04.047> PMID: 28606686
40. Institutos Nacionales de Salud. Sistema de Información de Medición de Resultados Reportados por el Paciente (PROMIS). 2023. Disponible en: <https://commonfund.nih.gov/promis/index>
41. Dodzik P, Gioia GA, Isquith PK, Guy SC, Kenworthy L. Inventario de calificación del comportamiento de la función ejecutiva, 2.ª ed. *J Pediatr Neuropsychol*. 2017;3:227–31.
42. Sherman EMS, Slick DJ, Eyrl KL. La disfunción ejecutiva es un predictor significativo de mala calidad de vida en niños con epilepsia. *Epilepsia*. 2006;47(11):1936–42. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00816.x> PMID: 17116035
43. Sherman EMS, Brooks BL. Inventario de Calificación del Comportamiento de la Función Ejecutiva – Versión Preescolar (BRIEF-P): revisión de pruebas y directrices clínicas para Uso. *Neuropsychol. Infantil*. 2010;16(5):503–19. <https://doi.org/10.1080/09297041003679344>
44. Hendrickson NK, McCrimmon AW. Revisión de la prueba: Inventario de Calificación del Comportamiento de la Función Ejecutiva®, Segunda Edición (BRIEF®2) por Gioia, GA, Isquith, PK, Guy, SC, y Kenworthy, L. *Revista Canadiense de Psicología Escolar*. 2018;34(1):73–8. <https://doi.org/10.1177/0829573518797762>
45. Roth RM, Lance CE, Isquith PK, Fischer AS, Giancola PR. Análisis factorial confirmatorio del Inventario de Calificación del Comportamiento Ejecutivo. Versión funcional para adultos en adultos sanos y su aplicación al trastorno por déficit de atención e hiperactividad. *Arch Clin Neuropsychol*. 2013;28(5):425–34. <https://doi.org/10.1093/arclin/act031> PMID: 23676185
46. Okada M, Kitamura S, Iwadare Y, Tachimori H, Kamei Y, Higuchi S, et al. Confiabilidad y validez de un breve cuestionario de sueño para niños en Japón. *Revista de Fisiología y Antropología*. 2017;36(1):35. <https://doi.org/10.1186/s40101-017-0151-9> PMID: 28915845

47. Owens JA, Spirito A, McGuinn M. Cuestionario de hábitos de sueño de los niños (CSHQ): propiedades psicométricas de un instrumento de encuesta para escolares. Niños mayores. Sueño. 2000;23(8):1043–51. <https://doi.org/10.1093/sleep/23.8.1d> PMID: 11145319
48. Lewandowski AS, Toliver-Sokol M, Palermo TM. Revisión basada en la evidencia de medidas subjetivas del sueño pediátrico. J Pediatr Psychol. 2011;36(7):780–93. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsq119> PMID: 21227912
49. Bergmann M, Tschiderer L, Stefani A, Heidbreder A, Willeit P, Högl B. Calidad del sueño y somnolencia diurna en la epilepsia: revisión sistemática y metaanálisis de 25 estudios con 8196 participantes. Sleep Med Rev. 2021;57:101466. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2021.101466> PMID: 33838598
50. Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. El Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh: un nuevo instrumento para la práctica psiquiátrica y Investigación. Psychiatry Res. 1989;28(2):193–213. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(89\)90047-4](https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4) PMID: 2748771
51. Mollaveva T, Thuraijah P, Burton K, Mollaveva S, Shapiro CM, Colantonio A. El índice de calidad del sueño de Pittsburgh como herramienta de detección del sueño. Disfunción en muestras clínicas y no clínicas: una revisión sistemática y un metaanálisis. Sleep Med Rev. 2016;25:52–73. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2015.01.009> PMID: 26163057
52. Varni JW, Seid M, Rode CA. PedsQL: modelo de medición para el inventario de calidad de vida pediátrica. Med Care. 1999;37(2):126–39. <https://doi.org/10.1016/j.org/10.1097/00005650-199902000-00003> PMID: 10024117
53. Varni JW, Seid M, Kurtin PS. PedsQL™ 4.0: confiabilidad y validez de las escalas centrales genéricas del Inventario de Calidad de Vida Pediátrica™ Versión 4.0 en Poblaciones sanas y pacientes. Med Care. 2001;39(8):800–12. <https://doi.org/10.1097/00005650-200108000-00006> PMID: 11468499
54. Varni JW, Sherman SA, Burwinkle TM, Dickinson PE, Dixon P. El Módulo de Impacto Familiar PedsQL: fiabilidad y validez preliminares. Health Qual Resultados de la vida. 2004;2:55. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-2-55> PMID: 15450120
55. Medrano GR, Berlin KS, Hobart Davies W. Utilidad del módulo de impacto familiar PedsQL™: evaluación de las propiedades psicométricas en una muestra comunitaria. Qual Life Res. 2013;22(10):2899–907. <https://doi.org/10.1007/s11136-013-0422-9> PMID: 23625591
56. Busner J, Targum SD. La Escala de Impresiones Clínicas Globales: Aplicación de una herramienta de investigación en la práctica clínica. Psychiatry (Edmont). 2007;4(7):28–37. PMID: 20526405
57. Staunton H, Trennery C, Arbuckle R, Guridi M, Zhuravleva E, Furlong P, et al. Desarrollo de una Impresión Clínica Global de Cambio (CGI-C) y una Impresión Global de Cambio del Cuidador (CaGI-C) para personas ambulatorias con distrofia muscular de Duchenne. Resultados de Calidad de Vida en Salud. 2021;19(1):184. <https://doi.org/10.1186/s12955-021-01813-w> PMID: 34311756
58. Yalcin I, Bump RC. Validación de dos cuestionarios de impresión global para la incontinencia. Am J Obstet Gynecol. 2003;189(1):98–101. [https://doi.org/10.1067/mob.2003.379](https://doi.org/10.1016/j.org/10.1067/mob.2003.379) PMID: 12861145
59. Qiao P, Li X, Liu D, Lu S, Zhi L, Rysbekova A, et al. Minería de nuevas regiones genómicas y genes candidatos de fechas de encabezamiento y floración en el pan. Trigo mediante GWAS basados en SNP y haplotipos. Mol Breed. 2023;43(11):76. <https://doi.org/10.1007/s11032-023-01422-z> PMID: 37873506
60. Gnanasakthy A, Barrett A, Norcross L, D'Alessio D, Romano CD. Uso de escalas de impresión global de pacientes e investigadores: una revisión de la alimentación y etiquetado aprobado por la Administración de Medicamentos, 2009 a 2019. Value Health. 2021;24(7):1016–23. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2021.01.005> PMID: 34243825
61. Mazar I, Ollis S, Li S, Yaworsky A, Gwaltney C. PMU101 Estrategias de medición de los síntomas más molestos: consideraciones para la práctica clínica regulada Ensayos. Valor en Salud. 2019;22:S267. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2019.04.1262>
62. Li B, Mah K, Swami N, Pope A, Hannon B, Lo C, et al. Evaluación de síntomas en pacientes con cáncer avanzado: ¿son los síntomas más graves los ¿Lo más molesto? J Palliat Med. 2019;22(10):1252–9. <https://doi.org/10.1089/jpm.2018.0622> PMID: 31063024
63. Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (FDA). Serie de guías de la FDA para el desarrollo de fármacos centradas en el paciente para mejorar la incorporación de la voz del paciente en el desarrollo de productos médicos y la toma de decisiones regulatorias. 2023. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/Proceso-de-aprobación-de-desarrollo-de-medicamentos/Guía-de-la-FDA-para-el-desarrollo-de-medicamentos-centrada-en-el-paciente-mejora-de-la-incorporación-de-la-voz-del-paciente-en-el-ámbito-médico>
64. VanderWeele TJ. Análisis de mediación: una guía para profesionales. Annu Rev Public Health. 2016;37:17–32. <https://doi.org/10.1146/annurev-salud pública-032315-021402> PMID: 26653405
65. Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (FDA). Ensayos clínicos descentralizados para medicamentos, productos biológicos y dispositivos. 2023. Disponible en: <https://www.fda.gov/informacion-regulatoria/busque-documentos-de-orientacion-de-la-fda/ensayos-clinicos-descentralizados-medicamentos-productos-biologicos-y-dispositivos>
66. Annear NMP, Appleton RE, Bassi Z, Bhatt R, Bolton PF, Crawford P, et al. Complejo de esclerosis tuberosa (TSC): recomendaciones de expertos para la provisión de la atención coordinada. Front Neurol. 2019;10:1116. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01116> PMID: 31781016