

PAULA HIGUERA MENDO

# **EL SÍNDROME DE RETT**

RETT SYNDROME

**UC** | Universidad  
de Cantabria

**DIRECTOR DEL TFG: PAULA PARÁS BRAVO  
GRADO UNIVERSITARIO EN ENFERMERIA  
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA  
CURSO ACADÉMICO 2023-2024**

## AVISO DE RESPONSABILIDAD

---

Este documento es el resultado del Trabajo Fin de Grado de un alumno, siendo su autor responsable de su contenido. Se trata por tanto de un trabajo académico que puede contener errores detectados por el tribunal y que pueden no haber sido corregidos por el autor en la presente edición. Debido a dicha orientación académica no debe hacerse un uso profesional de su contenido. Este tipo de trabajos, junto con su defensa, pueden haber obtenido una nota que oscila entre 5 y 10 puntos, por lo que la calidad y el número de errores que puedan contener difieren en gran medida entre unos trabajos y otros, La Universidad de Cantabria, el Centro, los miembros del Tribunal de Trabajos Fin de Grado, así como el profesor tutor/director no son responsables del contenido último de este Trabajo.”

## ÍNDICE

---

---

Aviso de responsabilidad.....	2
Resumen.....	4
Abstract .....	4
1.Introducción .....	5
1.1 Objetivos .....	6
1.2 Estrategia de búsqueda.....	6
1.3 Capítulos.....	7
2. Capítulo 1: Etiología, clasificación, fisiopatología, diagnóstico, tratamiento y pronóstico .....	8
2.1 Etiología.....	8
2.2 Clasificación.....	9
2.3 Fisiopatología .....	10
2.4 Diagnóstico.....	12
2.4 Tratamiento.....	14
2.5 Pronóstico .....	15
3. Capítulo 2: Epidemiología .....	16
3.1 Prevalencia .....	16
3.2 Factores de riesgo .....	16
3.3 Mortalidad.....	17
4. Capítulo 3: Aspectos psicosociales y redes de apoyo .....	18
4.1 Aspectos psicosociales .....	18
4.2 Redes de apoyo en España.....	20
4.3 Redes de apoyo extranjeras .....	22
5.Reflexiones .....	24
6. Anexos .....	25
7. Bibliografía .....	29

---

## RESUMEN

---

El síndrome de Rett es un trastorno genético raro que afecta principalmente a las niñas, causado por mutaciones en el gen MECP2. Generalmente se presenta en la primera infancia, entre los 6 y 18 meses, tras un periodo de desarrollo normal. Los afectados pueden experimentar pérdida progresiva del habla y habilidades motoras, estereotipias manuales, escoliosis y otros síntomas, incluidos problemas de coordinación, respiración irregular y convulsiones.

El diagnóstico del síndrome de Rett se basa en la evaluación clínica y pruebas genéticas para identificar mutaciones en el gen MECP2. El diagnóstico temprano es crucial para un manejo e intervención óptimos. El tratamiento se centra en abordar los síntomas específicos, como terapias físicas, ocupacionales y del habla para mejorar la calidad de vida. También pueden recetarse medicamentos para controlar convulsiones y otros problemas de salud relacionados.

No existe un tratamiento curativo para el síndrome de Rett, pero la investigación está explorando posibles terapias para manejar el trastorno y mejorar los resultados. El apoyo de profesionales de la salud y familiares es esencial para garantizar el mejor cuidado y calidad de vida para quienes padecen el síndrome. Los avances continuos ofrecen esperanza de mejores tratamientos y, potencialmente, una cura futura.

---

## ABSTRACT

---

Rett syndrome is a rare genetic disorder that mainly affects girls and is caused by mutations in the MECP2 gene. It usually appears in early childhood, between 6 and 18 months, after a period of normal development. Affected individuals may experience progressive loss of speech and motor skills, hand stereotypies, scoliosis, and various other symptoms, including coordination problems, irregular breathing, and seizures.

The diagnosis of Rett syndrome is based on clinical evaluation and genetic tests to identify mutations in the MECP2 gene. Early diagnosis is crucial for optimal management and intervention. Treatment focuses on addressing specific symptoms, such as physical, occupational, and speech therapies to improve quality of life. Medications may also be prescribed to control seizures and other related health issues.

There is currently no cure for Rett syndrome, but research is exploring possible therapies to manage the disorder and improve outcomes. Support from healthcare professionals and family members is essential to ensure the best care and quality of life for those with the syndrome. Ongoing advancements offer hope for better treatments and, potentially, a cure in the future.

## 1. INTRODUCCIÓN

---

El Síndrome de Rett es un trastorno genéticamente determinado, ligado al cromosoma X que causa anomalías neurológicas en el desarrollo de las niñas entre los 6 y 18 meses de vida ( aparentemente la evolución neurológica hasta alcanzados los 6 meses es normal (1)). No es considerado un trastorno degenerativo, sino que está incluido dentro de las enfermedades del neurodesarrollo infantil (2).

La mutación del cromosoma X que determina este síndrome se encuentra en el gen *methil CpG binding protein 2* (MECP2) que fabrica una proteína necesaria para el correcto desarrollo del sistema nervioso central, concretamente del cerebro (3). Cuando existen anomalías en el gen MECP2 se producen cantidades insuficientes de esta proteína o cantidades suficientes, pero dañada. En ambas situaciones se desarrolla el síndrome de Rett.(4)

Ocurre en aproximadamente 1:10.000/15.000 niñas, catalogándolo como un síndrome raro (5). Es la segunda causa más común de discapacidad intelectual grave en mujeres(6). A pesar de ser predominantemente femenino, existe la posibilidad de la mutación del gen MECP2 en niños aunque de manera esporádica (7). Concretamente en España existen actualmente 300 casos (8).

El neurólogo austriaco, Andreas Rett, fue el primero que reconoció por primera vez las características del síndrome. En 1966 publicó en literatura médica alemana los hallazgos que él había descrito, pero pasaron completamente desapercibidos. En 1977 escribió en los libros de texto sobre neurología de Vincken y Bruyn un texto con el título de “Atrofia cerebral e hiperamonemia” describiendo de nuevo la clínica de la enfermedad. Sin embargo, no fue hasta 1981, cuando el síndrome se dio a conocer, gracias a Bengt Hagberg de Gotemburgo que reveló estas observaciones en una encuesta sueca en una reunión en Manchester sobre Neurología infantil (9). Más tarde, en 1983 Hagberg describió sus primeros casos en la literatura médica inglesa (3). En 1999, Amir et al. fueron los primeros en identificar las mutaciones del gen MECP2 localizados en el cromosoma X. Detectaron estas mutaciones en el 95-97% de síndrome de Rett típico y en 85% de los atípicos (3).

En 1980 estaba considerado como una enfermedad mental, de hecho, fue incluido en el manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-III) con el nombre de “Trastorno Profundo del Desarrollo”. No es hasta el año 2000 tras la publicación del DSM-IV-TR cuando la enfermedad adopta el nombre que conocemos actualmente y fue englobado dentro de un grupo de enfermedades llamadas “Trastornos Generalizados del Desarrollo”. En la última revisión del manual DSM (realizada en 2013), se decide cambiar el nombre de este grupo de enfermedades a “Trastornos del Espectro Autista”, pero en este caso no se incluye el síndrome de Rett debido a que ya se conoce la verdadera dimensión del trastorno y las diferentes áreas de la persona que se ven perjudicadas (por lo que es complicado catalogarlo) (2).

A pesar de numerosos estudios realizados en los últimos años, este síndrome aún no se dispone de un tratamiento específico. Sigue tratándose de manera sintomática, corrigiendo las convulsiones por ejemplo, con anticonvulsivantes como la Carbamacepina o el Ácido Valproico (10). Nuevos estudios revelan que ante la resistencia que puede producir el cuerpo humano a los anticonvulsivantes, las sustancias como el cannabidiol mejoran de manera significativa las convulsiones en pacientes con síndrome de Rett (11).

Por otra parte, en marzo de 2023, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) en Estados Unidos, ha aprobado el primer fármaco que actúa específicamente contra este síndrome. Este medicamento en cuestión es el Trofinetide, un análogo del glutamato glicina-prolina (GPE) cuyo objetivo es mejorar la función y la morfología sináptica. Se puede administrar en niños mayores de 2 años de edad y adultos (12). Este medicamento se puso a la venta en abril de 2023 en Estados Unidos. No existen aún indicios de que la Agencia Europea del

Medicamento (EMA) haya aprobado el fármaco y por lo tanto no ha comenzado su comercialización por España.

Los padres o los cuidadores de este tipo de niños pueden llegar a tener grandes dolencias debido a la gravedad de la patología que padece su hijo. Uno de los problemas a los que se enfrentan es a la poca comunicación de sus hijos hacia ellos, impidiendo así combatir el dolor. Otro problema es el deterioro motor que sufre el niño a lo largo de los meses, los padres lo describen como “un impacto destructivo en el cuerpo del niño”. Sin un apoyo correcto hacia ellos y hacia los pacientes, puede acabar en patologías mentales (13). Un estudio que se hizo en Estados Unidos en 2021 muestra que la principal preocupación de los cuidadores de los niños con Rett son la falta de comunicación afectiva y las convulsiones (entre otros)(14).

Debido a la poca prevalencia del síndrome, hay escasa información sobre el pronóstico y la esperanza de vida. Una niña con síndrome de Rett tiene un 95% de probabilidades de sobrepasar los 25 años (10). Según la asociación española del síndrome la esperanza de vida es de 40 años.

A pesar de ser una enfermedad poco frecuente, es oportuno profundizar y conocer a conciencia dicha patología para poder tratar de manera correcta y profesional a este tipo de pacientes. Además, como consecuencia de los descubrimientos que se están produciendo tanto en la etiología como en el tratamiento estos últimos años, se está convirtiendo en un tema de interés, que poco a poco se da más a conocer.

### 1.1 OBJETIVOS

---

El objetivo general de este trabajo es la búsqueda exhaustiva de información actual sobre el síndrome de Rett y ahondar en los puntos clave para poder entender correctamente la enfermedad. También se tiene como objetivo recabar información sobre los diferentes recursos con los que cuenta España para ayudar a este tipo de pacientes, además de compararlos con otros lugares. Dentro de los objetivos más específicos del trabajo, se aclaran los siguientes puntos:

- Profundizar en la fisiopatología, clasificación, etiología, tratamiento y pronóstico del síndrome de RETT.
- Determinar la situación epidemiológica del síndrome a nivel nacional e internacional.
- Explorar los aspectos psicosociales y las redes de apoyo públicas y privadas.

### 1.2 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

---

Para realizar esta monografía se comenzó con una búsqueda de información a través la base de datos Pubmed y CuidenPlus. En cuanto a buscadores científicos, se ha utilizado Google Académico. Como información adicional, se ha recurrido a páginas web de diversas asociaciones del síndrome de Rett tanto españolas como internacionales.

Para minimizar la búsqueda de información se emplearon los siguientes términos DeCS y MeSH: “rett syndrome”, “etiology”, “treatment”, “epidemiology”, “genetic”, “scoliosis”, “caregivers”, “resources” “prevalence” y “mortality”. Se utilizaron también en ciertas ocasiones el operador booleano “AND”.

Se impusieron criterios de inclusión como aquellos que estuviesen publicados como fecha límite hace 5 años, que permitiese acceso al texto completo o que estuviese escrito en español o en inglés. Se buscaron solo revisiones para acotar al máximo la búsqueda, pero en otras donde no se encontró tanta bibliografía se permitió la búsqueda de estudios. En los anexos quedan reflejados los flujogramas.

### 1.3 CAPÍTULOS

---

- **Capítulo 1. Etiología, clasificación, fisiopatología, diagnóstico, tratamiento y pronóstico.**

El Capítulo 1 proporcionará una visión detallada de los pilares fundamentales del Síndrome de Rett. Se abordarán varios aspectos esenciales, como la causa de la enfermedad, sus características clínicas distintivas, los mecanismos biológicos subyacentes que la impulsan, las opciones de tratamiento disponibles, el diagnóstico y las expectativas de pronóstico a largo plazo. Este análisis exhaustivo sentará las bases para comprender mejor esta condición neurológica y abordarla de manera efectiva desde una perspectiva clínica.

- **Capítulo 2. Epidemiología**

En el capítulo de epidemiología del Síndrome de Rett, se centra en comprender la prevalencia, incidencia, factores de riesgo y otros aspectos epidemiológicos relacionados con esta enfermedad rara del neurodesarrollo.

- **Capítulo 3. Aspectos psicosociales del síndrome y redes de apoyo**

En el capítulo de aspectos psicosociales del Síndrome de Rett y redes de apoyo, examinaremos cómo la enfermedad impacta emocionalmente a los pacientes y sus familias, discutiendo estrategias para mejorar la calidad de vida y fortalecer la dinámica familiar. También exploraremos las redes de apoyo profesional disponibles, el papel de grupos y organizaciones de apoyo, los desafíos sociales y la importancia de la planificación a largo plazo para garantizar el bienestar futuro. Este análisis busca ofrecer un enfoque integral para abordar las necesidades emocionales, sociales y de cuidado de las personas con Síndrome de Rett y sus familias.

2. CAPÍTULO 1: ETIOLOGÍA, CLASIFICACIÓN, FISIOPATOLOGÍA, DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El síndrome de Rett es un trastorno del neurodesarrollo ligado al cromosoma X, concretamente Xq28, mayoritariamente en mujeres que típicamente cursa con un desarrollo aparentemente normal hasta los 6-18 meses de vida, seguido de una paralización y regresión del desarrollo (15) de las habilidades motoras y del lenguaje junto con déficits conductuales y autonómicos.

2.1 ETIOLOGÍA

En el 95% de los casos típicos, la causa del trastorno es por mutaciones en el gen MECP2 localizado en el cromosoma Xq28, que codifica la proteína de unión a metil-CpG2 (MeCP2). Esta proteína se encuentra en dos isoformas, la MeCP2 e1 y la MeCP2 e2. La MeCP2 e1 se encuentra en mayor proporción en el cerebro y posee un inicio de expresión precoz en comparación con el MeCP2 e2. Una de sus principales funciones es la maduración neuronal y por lo tanto tiene un mayor peso en Rett. Además, es la encargada de la unión a los dinucleótidos CpG metilados y el reclutamiento de proteínas para la represión de la transcripción (8). En la figura 1 (16) se muestra de manera gráfica las diversas funciones conocidas del MECP2.

Hoy en día, el síndrome de Rett se asocia a más de 500 mutaciones del gen MECP2. Entre ellas, hay en cuestión 8 mutaciones que se relacionan con el 65% de los casos: Arg106Trp (R106W), Arg133Cys (R133C), pThr158Met (T158M), Arg168 (R168X), Arg255 (R255X), Arg270 (R270X),

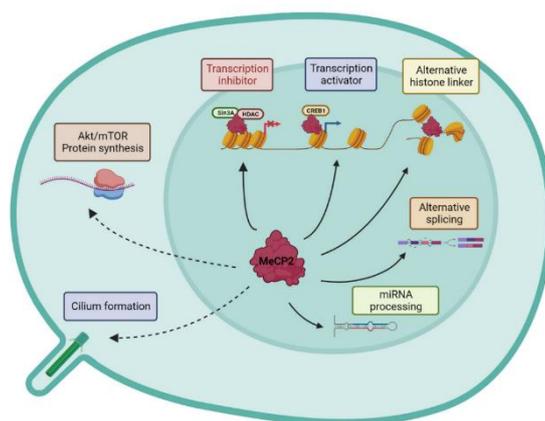


FIGURA 1. REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE FUNCIONES CONOCIDAS DE MECP2 (16).

p.Arg294 (R294X) y Arg306Cys (R306C) (16). Se han encontrado en pacientes Rett de todo el mundo mutaciones con sentido, sin sentido, deleciones e inserciones (16). Dependiendo el tipo de mutación y qué dominio de la proteína se vea afectado, el fenotipo será distinto (17). En la tabla 1 (1) se muestra la frecuencia de las mutaciones más comunes.

Mutación del gen MECP2	Frecuencia en pacientes RETT
C.473C>T (p.Thr158Met)	10,1%
c.502C>T (p.Arg168X)	8,9%
c.763C>T (p.Arg255X)	7,5%
c.808C>T (p.Arg270X)	6,8%
c880C>T (pág.Arg294X)	6,1%

TABLA 1. MUTACIONES MÁS FRECUENTES (>6%) ENCONTRADAS EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE RTT Y SU FRECUENCIA RELATIVA (1).

En la figura 2 (18), se muestran los dominios de MeCP2. El 34% de las variantes patogénicas ocurren en el dominio TRD y el 25% en el dominio MBD, siendo estos dos los más afectados en Rett. De hecho, las 8 mutaciones más frecuentes nombradas anteriormente, pertenecen a estos dos dominios (19).

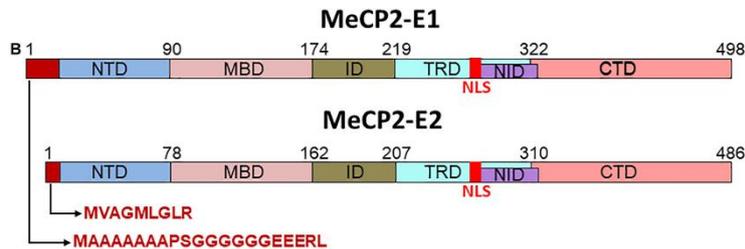


FIGURA 2. REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DE LA ORGANIZACIÓN DEL GEN *MECP2* (A) Y DIFERENTES DOMINIOS PROTEICOS DE LAS ISOFORMAS MECP2-E1 Y MECP2-E2 (B). NTD, N-TERMINAL; MBD, UNIÓN A METILO; DNI, INTERVINIENTE; TRD, REPRESIÓN DE LA TRANSCRIPCIÓN; INTERACCIÓN NID, NCOR; CTD, DOMINIOS C-TERMINALES; NLS, SEÑAL DE LOCALIZACIÓN NUCLEAR (18).

Existen cambios morfológicos en la corteza cerebral de los pacientes Rett, producido por las mutaciones de MeCP2. Se sugiere que la falta de MECP2 podría resultar en la incapacidad de las conexiones sinápticas en la corteza cerebral para desarrollarse adecuadamente. Las dendritas son más cortas en la corteza motora y frontal, los lóbulos parietales y temporales se ven de menor tamaño en las pruebas de imagen (20). Con esto se concluye que existe un problema de plasticidad sináptica durante el desarrollo de los niños con el síndrome.

## 2.2 CLASIFICACIÓN

El síndrome de Rett se clasifica en dos grandes grupos. El Rett típico está caracterizado por mutaciones en el gen *MECP2*, que constituyen el 95% de los casos. Por otro lado, existe una pequeña proporción de casos de Rett, los cuales llaman atípicos (aunque también se consideran atípicos ciertas mutaciones de *MECP2*), en los que las mutaciones genéticas pueden proceder de otros genes como la quinasa tipo 5 dependiente de ciclina (*CDKL5*) y *FOXG1*(21). El gen *CDKL5* se encuentra en el cromosoma X, específicamente en Xp22. Es el causante de una variante del síndrome caracterizado por las convulsiones. Por otra parte, el gen *FOXG1* se posiciona en el 14q28 y su función es la represión transcripcional y el correcto funcionamiento del telencéfalo (22). En concreto, el gen *CDKL5*, según evidencia reciente (23), se comienza a considerar un trastorno a parte llamado “trastorno del déficit de *CDKL5*” (CDD).

La mayoría de las mutaciones en el gen *MECP2*, se producen en la línea germinal del padre, lo cual explica en gran manera por qué el trastorno es predominantemente femenino. Sin embargo, existen casos raros en el que la línea materna con inactivación del cromosoma X, podría transmitir la mutación del del gen *MECP2* a sus hijos, y por lo tanto sería posible que un varón padeciera de Rett. La diferencia entre ambos sexos es que los varones, al padecer un único cromosoma X, la sintomatología en general es más grave e incompatible con la vida (17):

- En los varones con la misma mutación que el Rett clásico en las mujeres, provoca encefalopatía neonatal y esperanza de vida de un año (17)

- Diferentes mutaciones al Rett clásico/atípico son más compatibles con la vida en el varón (17)
- Mutaciones en el CDKL5 y FOXP1 se asemejan a un Rett típico para los hombres (17).

### 2.3 FISIOPATOLOGÍA

La presentación clínica del síndrome se divide en 4 etapas progresivas. Antes de comenzar con la sintomatología más perceptible, durante el desarrollo normal del paciente en los primeros 6 meses de vida ya se pueden apreciar ciertos síntomas que con frecuencia pasan desapercibidos, como puede ser hipotonía o falta de interés en otras personas (20).

- **Primera etapa:** estancamiento, 6-18 meses (20). Comienza con una disminución del contacto visual y pérdida de interés. Se convierte en visible la degeneración de las habilidades motoras, pues muestra retraso tanto para gatear como para sentarse. Se produce también una disminución del crecimiento cefálico (24) (este síntoma es el que más suele alarmar tanto a los sanitarios como a los padres). Muy característico el retorcimiento (estereotipias) de las manos (20).
- **Segunda etapa:** regresión rápida, 1-4 años (15). Es la etapa donde los pacientes pierden las habilidades adquiridas. Se caracteriza por movimientos repetitivos de las manos durante el día, inexistentes durante el sueño. En cuanto a la respiración, se considera normal durante la noche, pero durante el día pueden aparecer episodios de apnea e hiperventilación (25). Aparecen los síntomas autistas típicos como la nula interacción con el resto de las personas y la falta de comunicación. Comienzan en esta etapa también las dificultades en el aprendizaje e inicio de actividades motoras (24).
- **Tercera etapa:** periodo pseudoestacionario, 4-10 años. Mayoritariamente se manifiesta la apraxia (incapacidad del cuerpo en la realización de los movimientos voluntarios), deficiencias motoras y las convulsiones (exceptuando aquellos pacientes con convulsiones precoces, los cuales cursan con una disminución de ataques epilépticos). Sin embargo, los síntomas de espectro autista se atenúan, mejorando su comportamiento. Aparecen mejorías también en el estado de alerta y el interés (24).

Dentro de las manifestaciones clínicas más comunes están la escoliosis, acortamiento del tendón de Aquiles, deformación del tobillo, agitaciones y cambios en el ciclo del sueño (20).

- **Cuarta etapa:** deterioro motor, 10 años- final de vida. Esta es la etapa final, que se prolonga hasta el fallecimiento del paciente. Se caracteriza por debilidad muscular, espasticidad, distonía, escoliosis marcada, rigidez. Por otra parte, el contacto visual sigue vigente, por lo que los pacientes aún son capaces de comunicarse (20,24).

A continuación se muestra en la tabla 2 con la cronología de la enfermedad de manera resumida y esquematizada.

ETAPA	SIGNOS Y SÍNTOMAS
<b>1ª etapa: estancamiento, 6-18 meses</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Disminución contacto visual</li> <li>- Pérdida del interés</li> <li>- Retraso gateo/sentarse</li> <li>- Disminución del crecimiento cefálico</li> <li>- Retorcimiento de las manos</li> </ul>
<b>2ª etapa: regresión rápida, 1-4 años</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pérdida de habilidades adquiridas</li> <li>- Estereotipias en manos</li> <li>- Apnea nocturna</li> <li>- Falta de comunicación/ interacción</li> <li>- Dificultad en el aprendizaje</li> <li>- Convulsiones</li> </ul>

<b>3ª etapa: pseudoestacionario, 4-10 años</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Apraxia</li> <li>- Deficiencias motoras</li> <li>- Convulsiones</li> <li>- Mejorías en el estado de alerta/interés</li> </ul>
<b>4ª etapa: deterioro motor, 10 años- final de vida</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Debilidad muscular</li> <li>- Espasticidad</li> <li>- Distonía</li> <li>- Escoliosis</li> <li>- Rigidez</li> </ul>

TABLA 2. SIGNOS Y SÍNTOMAS POR ETAPA

Además de todos los síntomas que se acaban de describir, existen además 5 comorbilidades que son de verdadera importancia para los enfermos Rett y que determinarán en gran porcentaje su calidad de vida.

Uno de ellos es la **escoliosis**. Está presente en los Rett desde una edad temprana, pero se vuelve significativa durante la adolescencia. Se estima que el 80% de los pacientes con el síndrome tiene escoliosis (26). Está considerada una comorbilidad importante ya que se asocia a un aumento de la gravedad clínica y a la pérdida de la deambulación independiente (27). Dentro de otras manifestaciones musculoesqueléticas se destaca la dislocación de caderas, afectando al 50% de los pacientes y las fracturas, que ocurre en un 28% (26).

Las **alteraciones respiratorias** son la comorbilidad más frecuente en los pacientes Rett, pues al menos una vez en la vida más del 95% de estos cursan con una de ellas. Se ha observado una conexión significativa entre el alargamiento del intervalo QT y problemas respiratorios graves. Esta asociación sugiere que aquellos con un intervalo QT prolongado pueden enfrentar un mayor riesgo de experimentar muerte súbita (25). Estas alteraciones respiratorias se clasifican en dos grupos:

- **Hiperventilación:** se caracterizan por tener una ventilación superficial con una frecuencia aumentada y forzada.
- **Retención de la respiración:** son comunes las apneas, Valsalva y la respiración apnéustica.

A pesar de ser muy frecuentes, en pocos casos llega a evolucionar a una insuficiencia respiratoria grave (25).

Los **trastornos del sueño** son una complicación muy frecuente, presentándose en un 80% de los casos. En aquellos pacientes con mutación en el gen CDKL5, las alteraciones del sueño son especialmente comunes, pero se ha demostrado que tanto el gen MECP2 como el CDKL5 y FOXP1 están implicados en el funcionamiento del ciclo sueño-vigilia. Diversos estudios agrupan los trastornos de sueño más frecuentes, siendo estos la dificultad para conciliar el sueño, despertares nocturnos frecuentes (lo más común) risas/gritos nocturnos, llantos, terrores nocturnos, conversaciones y convulsiones. Se ha demostrado también que todos estos problemas empeoran con la edad (28).

La **disfunción gastrointestinal** es también una fuente de estrés para los cuidadores, pues causa en la mayoría de los casos dolor en estos pacientes. Los principales síntomas son el esfuerzo para defecar, heces duras, estreñimiento y dificultad para masticar. Las últimas revisiones afirman que la colelitiasis es frecuente en este tipo de pacientes y es la principal fuente de dolor abdominal (29). Se ha estudiado que los Rett poseen una microbiota intestinal reducida que afecta directamente a la susceptibilidad de contraer enfermedades y recientemente se ha demostrado que en ciertas edades, la falta de microbiota está relacionado con un desarrollo

anormal del cerebro (eje microbiota-intestino-cerebro es una red bidireccional muy compleja y estrechamente regulada) (29).

La **epilepsia** es la comorbilidad más conocida de este síndrome y está directamente relacionada con los trastornos del sueño (28). Además, es el problema que más preocupa a los cuidadores (28). En el 60%-80% de los pacientes, pueden aparecer convulsiones que suelen comenzar a los 2-3 años y se vuelven más frecuentes durante la adolescencia (30). Los pacientes con mutaciones en el gen CDKL5 y FOXP1 cursan con un comienzo precoz de las convulsiones y suelen ser más frecuentes en aquellos pacientes con inicio temprano de los síntomas y discapacidades de desarrollo más graves. Las más comunes son las tónico-clónicas parciales complejas y generalizadas, en menor medida aparecen las convulsiones de ausencia y clónicas. Se sabe que la epilepsia en los pacientes Rett está sobrediagnosticada, pues llegada una cierta edad, el electroencefalograma (EEG) es anormal de base, lo cual puede confundirse con una crisis epiléptica (28). La estereotipia en las manos o anomalías en el patrón de la respiración también podrían comprenderse erróneamente por una crisis epiléptica (31).

Por último en cuanto a los síntomas, la **reducción de la respuesta al dolor** es un criterio de apoyo para el Rett típico que aún no se sabe con exactitud el mecanismo de acción, pero se han estudiado 2 hipótesis (32).

- La reducción de MeCP2 provoca una disminución de la nocicepción en estos pacientes.
- Sienten dolor de igual manera a otros grupos pero no lo expresan como los demás.

#### 2.4 DIAGNÓSTICO

---

Para diagnosticar la enfermedad aún se sigue utilizando un criterio clínico (33), pues las mutaciones en el gen MECP2 no se pueden utilizar como diagnóstico debido a las diferencias entre genotipo y fenotipo (6). Se está estudiando la posibilidad de recurrir a biomarcadores sinápticos como criterio diagnóstico complementario. Por ejemplo, el *N*-acetilaspartato (NAA, marcador neuronal) y mioinositol (marcador glial) (6). Sin embargo esta posibilidad sigue en estudio.

En su defecto, se realiza una exploración clínica para poder identificar la enfermedad. Según diversos artículos (9,23), los criterios diagnósticos se pueden clasificar tanto por el estadio en el que comienzan a resurgir, como por si son necesarios, de soporte o de exclusión.

Existe una red de investigadores llamada "RettSearch", que junto con el apoyo de diversos institutos y de la Asociación Internacional del síndrome de Rett, realizan revisiones para llegar a una determinación sobre los criterios diagnósticos y revisarlas periódicamente. La última fue en 2010 (19,34).

- **Criterios principales:** pérdida parcial o total de las habilidades manuales intencionadas adquiridas, pérdida parcial o total del lenguaje hablado adquirido, anomalías en la marcha (deterioro o ausencia de capacidad) y movimientos estereotipados de las manos como retroceder/apretar las manos, aplaudir/golpear, llevar a la boca y automatismos de lavado/frotación.
- **Criterios de exclusión:** lesión cerebral secundaria a traumatismo peri o post natal, enfermedad neurometabólica o infección grave que causa problemas neurológicos, desarrollo psicomotor manifiestamente anormal en los primeros 6 meses de vida.
- **Criterios de apoyo para RETT típico:** alteraciones respiratorias al estar despierto, bruxismo al estar despierto, patrón del sueño alterado, tono muscular anormal, trastornos vasomotores periféricos, escoliosis/ cifosis, retraso del crecimiento, pequeñas manos y pies fríos, risas/gritos inapropiados, disminución de la respuesta al dolor, comunicación ocular intensa.

- **Requerido para RETT típico:** un periodo de regresión seguido de recuperación o estabilización, todos los criterios principales y todos los criterios de exclusión. No se requieren de apoyo, aunque a menudo están presente en el RETT típico.
- **Requerido en Rett atípico:** un período de regresión seguido de recuperación o estabilización, al menos dos de los 4 criterios principales y 5/11 criterios de apoyo.

Principales	Exclusión	Apoyo Rett típico	Requerido Rett típico	Requerido Rett atípico
perdida parcial o total de las habilidades manuales intencionadas adquiridas	lesión cerebral secundaria a traumatismo peri o post natal	alteraciones respiratorias al estar despierto	periodo de regresión seguido de recuperación o estabilización	un período de regresión seguido de recuperación o estabilización
perdida parcial o total del lenguaje hablado adquirido	enfermedad neurometabólica	bruxismo al estar despierto	todos los criterios principales y todos los criterios de exclusión	al menos dos de los 4 criterios principales
anomalías en la marcha	infección grave que causa problemas neurológicos	patrón del sueño alterado		5/11 criterios de apoyo
movimientos estereotipados de las manos	desarrollo psicomotor manifiestamente anormal en los primeros 6 meses de vida	tono muscular anormal		
		trastornos vasomotores periféricos		
		<b>escoliosis/ cifosis</b>		
		retraso del crecimiento		
		pequeñas manos y pies fríos		
		risas/gritos inapropiados		
		disminución de la respuesta al dolor		

		comunicación ocular intensa		
--	--	-----------------------------	--	--

TABLA 3. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Dependiendo de los signos y síntomas de cada paciente, se procederá a una serie de pruebas entre las que se pueden incluir: analítica de sangre y de orina, pruebas de imagen (resonancia magnética, tomografía computarizada), pruebas de audición, examen ocular y pruebas de actividad cerebral (24).

#### 2.4 TRATAMIENTO

Aunque se sigue trabajando en ello, aún no existe una cura para el síndrome de Rett. Las opciones que se están utilizando actualmente se centran en combatir los síntomas y comorbilidades de la enfermedad (16). Se apuesta por un manejo multidisciplinar de la enfermedad interviniendo de manera temprana, enfocándose en la actividad motora y la actividad social (6). Estudios revelan que si se comienza a trabajar de manera precoz, se pueden conseguir mejorías en la función motora gruesa de los afectados (35). A pesar de ser una enfermedad muy rara, Rett es uno de los síndromes raros más avanzados en los desarrollos farmacológicos (60 ensayos finalizados y en curso en 2022) (36).

Para el tratamiento de las convulsiones, actualmente se están utilizando con mayor frecuencia el valproato de sodio, la carbamazepina y la lamotrigina (11). En concreto la lamotrigina, además de tratar las convulsiones, también tiene efectos positivos en síntomas motores, estereotipias y conductas del espectro autista (15). Desafortunadamente, los pacientes pueden crear resistencia a estos fármacos, lo que dificulta tanto al bienestar de la persona, como de los cuidadores. Recientemente se han realizado dos estudios (11,30) sobre la eficacia del cannabidiol (CBD) como tratamiento sustitutivo a los antiepilépticos cuando estos dejan de realizar efecto (11). El sistema endocannabinoide en nuestro organismo está formado por dos receptores (CB1 y CB2) y su función principal es la regulación de la homeostasis en el cuerpo humano, además de modular la liberación de neurotransmisores como GABA y glutamato. Últimamente se está comenzando a considerar el receptor GPR55 como uno más en el sistema endocannabinoide (37).

Para los estudios se utilizó un análogo de porpílico llamado cannabidivarina (CBDV). Debido a la poca afinidad con los receptores CB1 y CB2, evita los efectos alucinógenos y de comportamiento que pueden suceder con otras sustancias derivadas del cannabidiol, como el THC (tetrahidrocannabinol). En cuanto a su función antiepiléptica, el CBDV funciona como un antagonista del receptor GPR55, provocando de esta manera la inhibición del glutamato y por ende reduciendo la excitabilidad neuronal. Se concluyó que en el 80% de los Rett seleccionados, el CBDV influyó de manera positiva.

El 10 de mayo de 2023, la FDA aprobó el primer tratamiento para el síndrome de Rett, la trofinetida. Es un análogo (resistente a la peptidasa) de un tripéptido neuroprotector llamado glicina-prolina-glutamato (GPE), que se encuentra ubicado en el dominio N-terminal, encargado de la minimización de la apoptosis, inflamación y daño tisular tras la excitotoxicidad causada por el glutamato, protegiendo así las neuronas. Lo que se espera de la trofinetida es que ejecute las mismas funciones que el GPE, pero con una vida media más larga, consiguiendo así la reparación de las funciones sinápticas y reanudar dentro de las posibilidades la función sináptica. El fármaco se toma dos veces al día (por la mañana y por la noche) y puede provocar diarrea (efecto adverso más frecuente) leve o moderada, además de pérdida de peso, vómitos, fiebre, convulsiones, ansiedad, fatiga, nasofaringitis (12,38,39).

A parte de los tratamientos farmacológicos, en los últimos años se han estudiado terapias génicas en ratones, cuya motivación principal es la reversibilidad fenotípica, ya que al no haber

muerte neuronal cabe la posibilidad de reparar las células deficientes en MeCP2(16). Para este tipo de estudios se utilizan vectores lentivirales que expresan MECP2; en 2013 se utilizaron para una investigación en el que concluyeron mejoras fenotípicas en los ratones seleccionados. A partir de aquí se han realizado numerosos estudios (16), pero aún siguen teniendo muchas limitaciones debido a la variación de la transducción y a la posibilidad de sobreexpresión de MECP2 provocando su duplicación y desarrollando otra patología neurológica.

Otra opción en estudio es la reactivación del cromosoma X en mujeres, lo cual podrá expresar genes MECP2 funcionales previamente silenciados. De la misma manera, podría reactivar otro tipo de genes que no son de interés, por lo que esta terapia sigue también perfeccionándose. Ya existen estudios que reactivan el cromosoma X de manera selectiva, pero solo han sido probado en ratones (20,36,40).

A pesar de que se necesita perfeccionar este tipo de terapias, en un futuro serán las principales opciones para combatir el síndrome.

## 2.5 PRONÓSTICO

La esperanza de vida de cada persona depende principalmente al tipo de mutación al que está sometido. Por ejemplo, el Rett clásico tiene una menor esperanza de vida (25 años) que el Rett atípico (35 años) (41). Según las estadísticas, se espera que el 60% de los pacientes lleguen a la mediana edad (9,19). Incluso se espera que puedan llegar a los 50 años con un buen soporte médico (13). En la siguiente figura se muestra la esperanza de vida de un estudio que se realizó en Colombia (42).

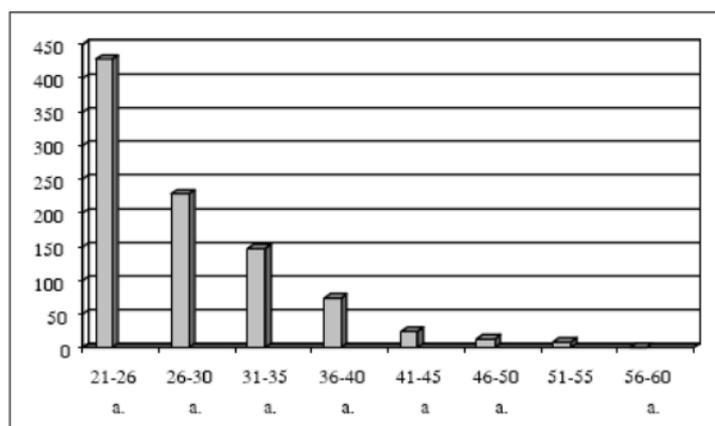


FIGURA 3. ESPERANZA DE VIDA EN PACIENTES CON RETT EN 2002 (42)

Además, es importante tener en cuenta que dependiendo de la mutación adquirida y del tiempo de aparición de la sintomatología, la calidad de vida de un sujeto a otro varía (43). Existen numerosos estudios (44,45) que utilizan la “Escala de Impacto de Enfermedades Infantiles” (PedsQL) para determinar la calidad de vida teniendo en cuenta diferentes esferas de la vida del paciente (impacto de la enfermedad y tratamiento, impacto del desarrollo y la adaptación del paciente, impacto de los padres e impacto de la familia). Se demostró en estos artículos que la calidad de vida en general en este tipo de pacientes era mala, obteniendo las puntuaciones más bajas en aquellos con el funcionamiento motor más deteriorado, influyendo así en la aparición de complicaciones respiratorias o convulsiones. Tanto la pérdida de habilidades motoras como sus complicaciones, no solo afectan al paciente en sí, sino que también tiene influencia negativa en los cuidadores (45).

### 3. CAPÍTULO 2: EPIDEMIOLOGÍA

El síndrome de Rett está considerada una enfermedad rara, ya que cumple criterios de prevalencia (para ser una enfermedad rara tiene que ser menor a 1/2.000) y causa discapacidad y manifestaciones graves. Además, aún no tiene tratamiento curativo. Este tipo de enfermedades portan al sistema de salud una alta carga (26).

#### 3.1 PREVALENCIA

Según la Orphanet (46), el trastorno afecta mundialmente a 1 de cada 10.000 niñas nacidas. En cambio, un 32% de los diagnósticos de Rett, son de fenotipo atípico, afectando a 1 de cada 45.000 niñas nacidas. Es la segunda causa de discapacidad neurológica en el sexo femenino de origen genético, después del síndrome de Down.

En Europa, se estima que 1 de cada 15.000 personas nacidas pueden presentar el síndrome. El 98% de esta estimación son niñas, además de que cuando ocurre en niños, por lo general suele ser mortal (2).

En España, pese a que no existe un registro de datos oficial, se estima que actualmente hay 300 personas afectadas, sacado de registros en asociaciones y fundaciones dedicadas a esta enfermedad (49).

Concretamente en Cantabria, según una reunión que se llevó a cabo en 2018 entre la Confederación Española de Personas con Discapacidad Física (COCEMFE) Cantabria y la presidenta de la Delegación en Cantabria de la Asociación Española del Síndrome de Rett, Yolanda Corón; se declaró que 7 son las personas afectadas por la enfermedad (50).

Según este gráfico (figura 6 (51)) encontrado en la base de datos internacional sobre fenotipos del síndrome de Rett, se observa que Estados Unidos es el país con más casos del síndrome. España se coloca en tercer lugar por detrás de Australia.

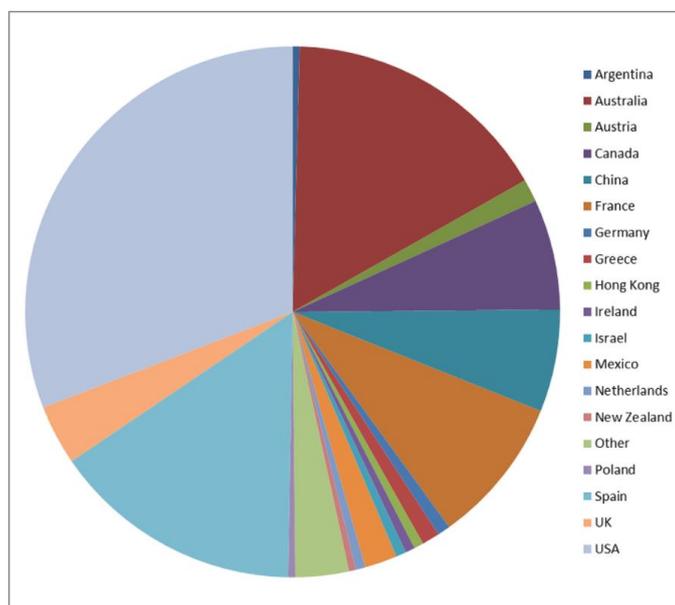


FIGURA 4: CASOS RETT POR TODO EL MUNDO (51)

#### 3.2 FACTORES DE RIESGO

Se ha demostrado ya que el síndrome no es de carácter hereditario, sino que en el 99,9% de los pacientes, la mutación ocurre de manera espontánea (47). Existe evidencia sobre la existencia de factores de riesgo perinatales que tienen repercusión en Rett, siendo el uso de anestesia el

más importante durante esta etapa (47). Otro factor de riesgo evidente es el sexo del recién nacido, pues como ya se ha comentado anteriormente, la enfermedad afecta en mayor proporción a niñas, ya que al ser una mutación localizada en el cromosoma X las niñas tienen el doble de probabilidades de desarrollarlo, pero no es excluyente (33). En la figura 4 (47) se muestra el porcentaje de niños y niñas afectados por el síndrome de Rett y trastornos del espectro autista.

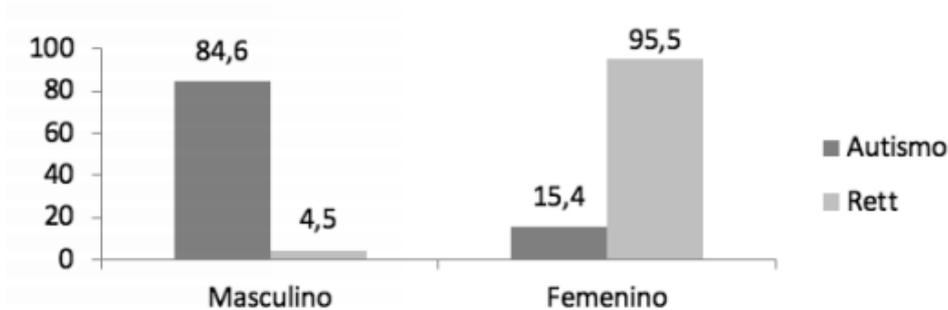


FIGURA 5. DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DEL SEXO SEGÚN TRASTORNO EN EL NEURODESARROLLO (47).

Este mismo estudio demostró también que hay una diferencia entre la posición entre los hermanos, siendo más común que el Rett aparezca en el segundo hermano (Figura 5 (47))

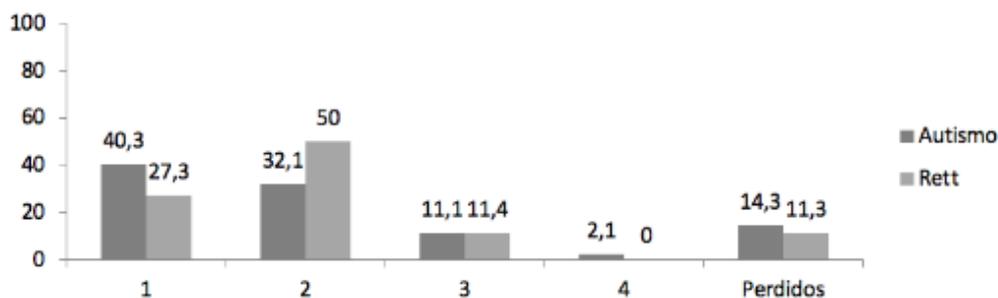


FIGURA 6. DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE LA POSICIÓN ENTRE HERMANOS SEGÚN TRASTORNO EN EL NEURODESARROLLO (47).

En la última revisión en 2015, se ha estimado que la mitad de las niñas afectadas no tienen el privilegio de ser diagnosticadas (33). Sin embargo, este porcentaje va en descenso debido a la visibilidad que se le está dando en los últimos años, lo cual ayuda a reducir el índice de mortalidad.

### 3.3 MORTALIDAD

Este índice de mortalidad se triplica comparado con la población general. Según el SIIC salud, la mortalidad es de 1.2% por año (48). Cuando está unido a distimias cardio-respiratorias puede aparecer muerte súbita (26%)(41). La mortalidad que conlleva el síndrome de Rett es variable y depende tanto del grado de gravedad de la sintomatología como las complicaciones que pueden aparecer y la atención médica recibida.

4. CAPÍTULO 3: ASPECTOS PSICOSOCIALES Y REDES DE APOYO

4.1 ASPECTOS PSICOSOCIALES

Los padres describen cómo los hijos manifiestan un dolor crónico casi diario (32) a medida que progresa la enfermedad, asociado al deterioro de las funciones. Además, este deterioro causa una gran frustración en los niños, los padres lo narran como “un impacto destructivo en ellos” (13). Sin embargo, otros estudios realizados comparando el Rett con otras afecciones neurológicas en niños, muestran que los enfermos Rett tienen una sensibilidad disminuida al dolor (32), pero que este interfiere en sus actividades diarias y sociales (32).

Se realizó un estudio en Estados Unidos sobre las principales preocupaciones que se observaban en los cuidadores de estos pacientes. En Rett clásico tanto las habilidades perdidas (comunicativas y motoras) como las convulsiones y el estreñimiento son las preocupaciones más comunes. La dificultad que presentan estas personas para comunicarse con el resto del mundo impone una barrera en el intercambio de información muy pronunciada, lo cual crea estrés e impotencia en los cuidadores (14). Sin embargo, para el Rett atípico, el estudio corrobora que las preocupaciones varían según la gravedad del paciente. En los pacientes menos graves la principal preocupación es el comportamiento, mientras que para los pacientes más graves son las convulsiones (14). En la siguiente figura queda resumido las diferentes preocupaciones ordenadas por prioridad (14).

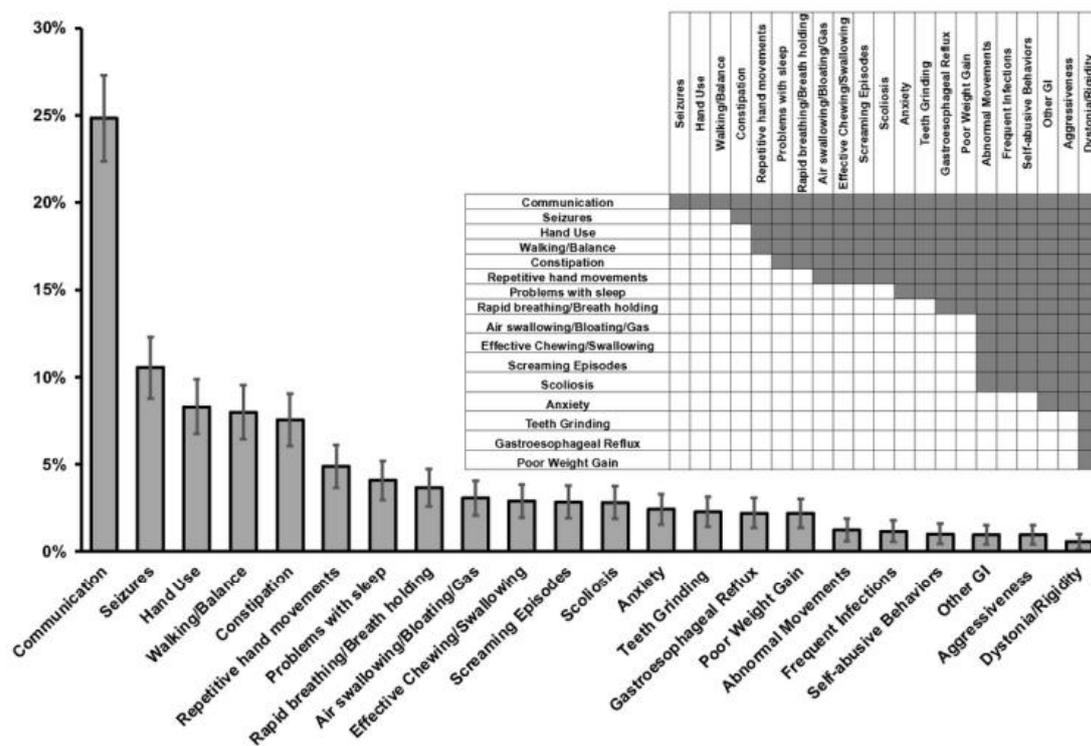


FIGURA 7. PRINCIPALES PREOCUPACIONES PONDERADAS DE LOS CUIDADIERES SOBRE RTT CLÁSICO (14)

La edad en la que se confirma el diagnóstico del síndrome ronda entre los 3 y los 4 años (45,49), siendo esto uno de las primeras incertidumbres y miedos causados por la enfermedad ya que

los síntomas comienzan a los 6-18 meses. Esto crea en las familias situaciones de estrés, al ver que algo está yendo mal en el desarrollo de sus hijas y no tener un diagnóstico temprano (49,52). Algunos estudios demuestran que las primeras en darse cuenta de que el desarrollo no es el adecuado son las madres, sobre todo si no es el primer hijo que tienen. La guardería es el lugar donde se realiza una detección temprana según los cuidadores, ya que hablando con los profesores o con otros padres, son más conscientes de la sintomatología de su hija (5).

Tras el período diagnóstico, los padres se enfrentan a dos problemas: aprender a cuidar a su hijo día a día afrontando situaciones cambiantes a lo largo de los años y el tratamiento(5). Pasan por una sensación de estrés continuo porque intentan manejar la sintomatología neurocognitiva de sus hijos sin tener apenas información al respecto, lo cual les lleva a una toma de decisiones sin una idea clara de lo que le está pasando a sus hijos (13). Además, un diagnóstico tardío provoca un retraso en el comienzo del tratamiento, empeorando de esta manera el pronóstico de los pacientes. Estudios revelan que los padres dedican mucho tiempo a consultar con numerosos médicos y realizar gran multitud de pruebas que acaban siendo agotadoras tanto física como mentalmente (13). Por último, el hecho de que el tratamiento de la sintomatología de estos pacientes es tan amplio y abarca tantas especialidades, crea inseguridad en los padres (52).

Es una evidencia también que cuanto más grave es el cuadro clínico del paciente, más carga física tienen los cuidadores. La aparición de comorbilidades como los problemas respiratorios, intestinales o las convulsiones agravan la situación en los domicilios, pudiendo derivar en un “burnout” por parte de las familias (14,45). Además el manejo de estas comorbilidades se vuelve más complicada conforme aumenta la edad del paciente (13). Un 39% de los padres y un 44% de las madres padecen de estrés y ansiedad estando directamente relacionada con la severidad clínica de sus hijos (26).

Un factor importante a tener en cuenta es la educación de los padres. Un mayor nivel educativo de los padres se traduce en mejores ingresos para la familia, aumentando su estatus socioeconómico. Esto se corresponde con una mejor comprensión de la enfermedad pudiendo así satisfacer de manera correcta las necesidades de sus hijos y la elección de un buen tratamiento (45). La situación laboral en esta enfermedad tiene su función, pues los familiares por lo general deben reducir su jornada laboral para poder hacerse cargo de sus hijos, lo cual disminuye los ingresos que entran en el hogar; no obstante, se deben de cubrir gastos médicos que no entran por la pública, como pueden ser las fisioterapias o los logopedas (5).

La situación demográfica también influye en el curso de la enfermedad y la situación psicosocial de cada familia(5,14). Hay evidencia de que la edad del diagnóstico no depende solo de factores clínicos, sino también demográficos. Las zonas rurales tienen un peor acceso a los especialistas, lo cual retrasa tanto el diagnóstico como el tratamiento y las ayudas. Contrariamente, los afectados que viven en ciudades gozan de acceso fácil a médicos y especialistas, lo cual aligera los tiempos de la enfermedad.

Otro punto importante en esta enfermedad es el dinero. Si bien es cierto que en ciertos lugares la atención sanitaria está totalmente cubierta, pero hay otro tipo de gastos que están relacionados con la enfermedad que no están regulados. La adaptación del hogar, la adaptación del coche, tratamientos que no están cubiertos por la seguridad social, ensayos clínicos... son gastos adicionales que no están regulados. Las familias demandan regulaciones por parte del gobierno para poder controlar esta suma de dinero y no sentirse ellos mismos “*explotados por su desgracia*” (5,52).

Las familias demandan derechos tan simples como apoyo sanitario básico que a veces no tienen, como una silla de ruedas. También sienten una gran falta de apoyo en el momento en el que sus hijas pasaban de pertenecer a la atención médica pediátrica a la atención médica adulta porque estos no conocían la afección de sus hijos (13,52). Demandan también información sobre el

proceso que van a pasar los padres en busca del diagnóstico, además de honestidad por parte de los sanitarios sobre el pronóstico. Revindican una mayor conciencia en las necesidades psicosociales tanto a sus hijos como a ellos mismos, divididas en las diferentes etapas de la enfermedad. Este apoyo psicológico según los entrevistados debería de ser en un entorno privado, aunque bien es cierto que el apoyo de otras familias con sus mismas preocupaciones tiene un impacto positivo. Los padres consideran que la enfermería a domicilio es un buen recurso para tratar estas demandas (13).

#### 4.2 REDES DE APOYO EN ESPAÑA

---

Las redes de apoyo públicas y privadas desempeñan un papel fundamental en la sociedad al ofrecer diversos servicios y recursos para ayudar a individuos y comunidades. Algunas de sus funciones básicas son: asistencia social, educación, protección del niño y de su familia, inclusión social.

Según la Asociación Española del Síndrome de Rett (AESR) se distinguen las siguientes redes de apoyo (8).

- **Unidad de Atención Integral de síndrome de Rett en el Hospital Pediátrico Universitario Niño Jesús:** en 2019 se estableció esta Unidad como resultado de una colaboración entre la Asociación Española de Síndrome de Rett (AESR) y el Hospital Pediátrico Universitario Niño Jesús. Esta unidad tiene como objetivo proporcionar atención gratuita a las personas afectadas por el síndrome de Rett en toda España. Ofrece servicios que van desde la atención multidisciplinaria hasta la coordinación con diferentes centros médicos que atienden a los pacientes. La atención multidisciplinaria implica el enfoque conjunto de diversos profesionales de salud para abordar las necesidades integrales de los pacientes. Además la unidad también está comprometida con la investigación para mejorar la eficacia en el manejo de esta enfermedad.  
Trabajan mediante asistencia clínica en una consulta multidisciplinaria, atención individualizada mediante un coordinador de tratamientos, empoderamiento a los familiares, coordinación entre los distintos niveles asistenciales y desarrollo de proyectos de investigación.
- **Clínica Rett en el Hospital Infantil San Joan de Déu:** Este hospital de Barcelona tiene un centro de referencia que se enfoca en diagnosticar, tratar y dar seguimiento a pacientes con síndrome de Rett y condiciones similares. El hospital se divide en tres áreas principales: diagnóstico, atención al paciente e investigación. Esto significa que se dedican a identificar y entender estas condiciones, proporcionar cuidados a los pacientes afectados y realizar investigaciones para avanzar en el conocimiento y tratamiento de estas patologías.  
Trabajan con personas dedicadas al diagnóstico, una neuropediatra, una trabajadora social, una gestora de casos (interlocutora entre médico y pacientes/familia); y además cuentan con una unidad de epilepsia, unidad de traumatología, unidad de escoliosis, rehabilitación, gastroenterología, unidad de dismotilidad intestinal, logopedia, nutrición y dietética.
- **Atención a los adultos con síndrome de Rett en el Hospital Princesa de Madrid:** con su extensa experiencia en el tratamiento de enfermedades raras, ha estado implementando con éxito el programa de “transición a la vida adulta” para patologías como la esclerosis, en colaboración estrecha con el Hospital El Niño Jesús. En un esfuerzo por extender sus servicios, el hospital ahora brinda atención a todos los pacientes con síndrome de Rett en la comunidad de Madrid. La accesibilidad se garantizará mediante el derecho a la libre elección del hospital, conforme a la legislación de sanidad pública en España. Dos profesionales clave encargadas de la atención derivarán a especialidades adicionales si es necesario,

asegurando así una atención integral y especializada para los pacientes con síndrome de Rett.

- **Asociación Nacional para la Investigación del Síndrome de Rett (Mi princesa Rett):** esta asociación se dedica a proporcionar servicios y apoyo para mejorar su esperanza y calidad de vida tanto a las niñas como a sus familiares. Además coordina, activa y financia líneas de investigación en el Hospital de San Joan de Déu de Barcelona. Tienen sedes repartidas por toda España para intentar abarcar el máximo número de casos. La sede oeste se encuentra en Badajoz, la sur en Cádiz, la Centro en Madrid, la este en Murcia y la Norte en Asturias. Esta asociación es interesante, pues además imparte actividades de ocio con animales como la delfinoterapia. Mediante las frecuencias ultrasónicas de los delfines se estimula el sistema nervioso central de estos pacientes, liberando hormonas y reduciendo el dolor. Otra de las actividades que imparten es el surf, ya que a nivel físico engloba todas las cadenas musculares; y a nivel psicológico, el agua es un estimulante para las niñas con déficit de atención.

Además, desde la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) se dispone de las siguientes redes de apoyo (53).

- **D'genes:** La Asociación de Enfermedades Raras en Murcia, D'Genes, se dedica a establecer lugares de encuentro y convivencia para familiares y personas afectadas por patologías poco comunes. Su misión es concienciar sobre los desafíos de salud pública asociados a estas enfermedades, actuando como un canal para destacar, informar y difundir información sobre estas condiciones. La principal meta es llevar a cabo iniciativas que mejoren la calidad de vida y la perspectiva de futuro de aquellos afectados por enfermedades raras o sin diagnóstico. Además, se enfocan en abordar los desafíos relacionados con complicaciones como alteraciones neurológicas, problemas de audición y lenguaje, dificultades psicomotrices, déficit de atención, hiperactividad, discapacidad intelectual, entre otros. La organización busca ofrecer apoyo integral no solo a los pacientes, sino también a sus familias y abogar por la concienciación y comprensión de estas problemáticas en la sociedad en general. D'Genes proporciona una diversidad de programas y actividades destinados a brindar apoyo integral a quienes enfrentan estas enfermedades. Estas iniciativas incluyen servicios como fisioterapia, logopedia, psicología clínica, terapia ocupacional y atención social.
- **Sense Barreres:** La misión principal de la asociación Sense Barreres es salvaguardar y representar a las personas que enfrentan enfermedades raras y discapacidades en Petrer y sus alrededores. El objetivo primordial de la asociación Sense Barreres se enfoca en elevar la calidad de vida de las personas afectadas por enfermedades raras y discapacidades, sin restricciones de edad. Para lograr esto, cuentan con un centro de atención diurna destinado a personas en situación de dependencia, el cual está concertado con la Consellería de Igualdad y Políticas Inclusivas. Dispone de servicios de logopedia, fisioterapia, psicología, terapia ocupacional, musicoterapia, yoga, arteterapia, hidroterapia, actividades de ocio, terapia animal canina y un programa individual de atención.
- **Dismo:** Trabaja activamente para promover la calidad de vida tanto de las personas afectadas por enfermedades raras y discapacidades como de sus familias. Su enfoque se centra en facilitar la plena integración de estos individuos en su entorno, ya sea a nivel individual o colectivo, siguiendo el principio de normalización. Los principales objetivos de la asociación son lograr la inclusión social de las personas con discapacidad y, como resultado, contribuir al logro de su bienestar integral.

Concretamente en Cantabria, no existe ninguna asociación específica del síndrome de Rett, pero sí que se cuenta con “COCEMFE Cantabria” (federación cántabra de personas con discapacidad física y orgánica) en la que todas las mañanas de lunes a viernes se ocupan de brindar apoyo social, intermediación laboral, fisioterapia, educación (tanto presencial como online), sexualidad y envejecimiento a las personas afectadas.(50).

#### 4.3 REDES DE APOYO EXTRANJERAS

En otros países, existen otro tipo de recursos que en España no se tienen. Por ejemplo, en Estados Unidos, la Asociación Internacional del Síndrome de Rett ha nombrado “centro de excelencia” a 18 clínicas repartidas por todo el país. A la hora de elegir la clínica más adecuada a sus necesidades, la página dispone de una guía rápida (Anexo 2) con consejos que pueden ser útiles durante la visita. En la figura 7 (54) se muestra el mapa con la localización de los centros excelencia de síndrome de Rett.

En estas clínicas se realizan los “RettDays” que consisten en jornadas de un día completo para actualizar a las familias sobre las investigaciones actuales y oportunidades de conectarse con su comunidad. También tiene un programa llamado “RettAway” en el que las familias se van de vacaciones a un mismo destino para pasar tiempo juntas (54).



FIGURA 8. CENTROS DE EXCELENCIA RETT EN ESTADOS UNIDOS (54)

Además desde esta misma organización, una vez el paciente ha sido diagnosticado con Rett, se puede registrar en la página web y solicitar libros de autoayuda (Anexo 3) gratuitamente que para los habitantes de Estados Unidos llegarán por correo ese mismo día (54).

Existe un voluntario en cada estado que se encarga de empoderar y conectar a las familias con otras personas que se encuentren en la misma situación. Ayudan a encontrar los recursos más importantes en su zona además de proporcionarles información acerca de la enfermedad (54).

Nuevamente para los Estados Unidos, han lanzado una aplicación para el teléfono llamada “My Rett Ally” cuya función es organizar las actividades de cuidado, coordinar y ofrecer tranquilidad a los cuidadores (54). Entre sus múltiples aplicaciones está la revista médica, seguimiento de actividades importantes como dormir, la alimentación, la medicación... y el almacenamiento de documentos importantes tanto de los niños como de las familias en general.

En Europa está en proyecto también una App llamada “Rett Resource” cuyo principal objetivo será el manejo diario del síndrome, abarcando temas como la epilepsia, problemas gastrointestinales, nutrición, hidratación... Actualmente no está disponible en español (55).

En Italia, la Asociación Nacional llamada “Airrett”, aparte de invertir en numerosas investigaciones (microbiota intestinal, irregularidades respiratorias...), apuesta por un campus

de verano para para los niños afectados y un grupo de especialistas que durante 7 días coordinarán actividades adecuándose a su situación (56).

Desde la fundación internacional del síndrome de Rett, se emplean más de 58 millones de dólares para la investigación del Rett. Actualmente, se usa este dinero en la búsqueda de terapias genéticas para curar la enfermedad. Entre ellos, está un estudio que se realizó en el Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras que investiga cómo mejorar la terapia de reemplazo genético mediante la actividad de unión al ARN del MECP2. Este estudio fue premio a la Innovación 2022 (54).

Además, 20 son las farmacéuticas (Anexo 4) que se encuentran en estos momentos trabajando en tratamientos contra el síndrome (hace 15 años no había ninguna) (54).

## 5. REFLEXIONES

---

El síndrome de Rett es una condición neurogenética que representa un desafío complejo para las personas afectadas, sus familias y cuidadores debido a la variedad y severidad de sus síntomas. A medida que se exploran estos aspectos, es esencial reconocer cómo los síntomas pueden evolucionar con el tiempo, impactando las capacidades motoras, de comunicación y sociales de las personas afectadas. De esta manera, es esencial que tanto las familias como los profesionales de la salud tengan la capacidad de evolucionar con la enfermedad, aportando los cuidados necesarios en cada etapa de la vida. Estos cuidados han de tener un enfoque multidisciplinario que incluya a profesionales de la salud, terapeutas, educadores y trabajadores sociales. La coordinación de estos equipos es esencial para brindar atención integral y personalizada a los pacientes.

Enfocándose en las familias, el impacto emocional es significativo. La preocupación por el bienestar futuro de sus seres queridos, así como el dolor por la pérdida de habilidades previamente adquiridas, puede ser abrumador. El diagnóstico puede desencadenar un duelo por el niño que se esperaba tener, pues el retraso que aún existe en la confirmación de este agrava la situación en la familia, creando incertidumbre y miedo por lo que le puede estar pasando a la persona afectada. Se debe considerar el apoyo emocional y psicológico para las familias, quienes a menudo enfrentan una carga significativa en la gestión de la condición de sus seres queridos.

El impacto económico que supone el síndrome puede imponer también una carga sustancial a las familias de nuevo. Los costos asociados con la atención médica especializada, terapias continuas y adaptaciones en el hogar pueden acumularse rápidamente. Además, la necesidad de que uno o ambos padres reduzcan su jornada laboral o dejen de trabajar para cuidar a su hijo puede aumentar la presión económica. Por estas razones, es fundamental contar con sistemas de apoyo sólidos para ayudar a las familias a navegar por los desafíos que plantea la enfermedad. Los grupos de apoyo pueden proporcionar un espacio seguro para compartir experiencias, recursos e información, aliviando parte del aislamiento y estrés que pueden experimentar las familias.

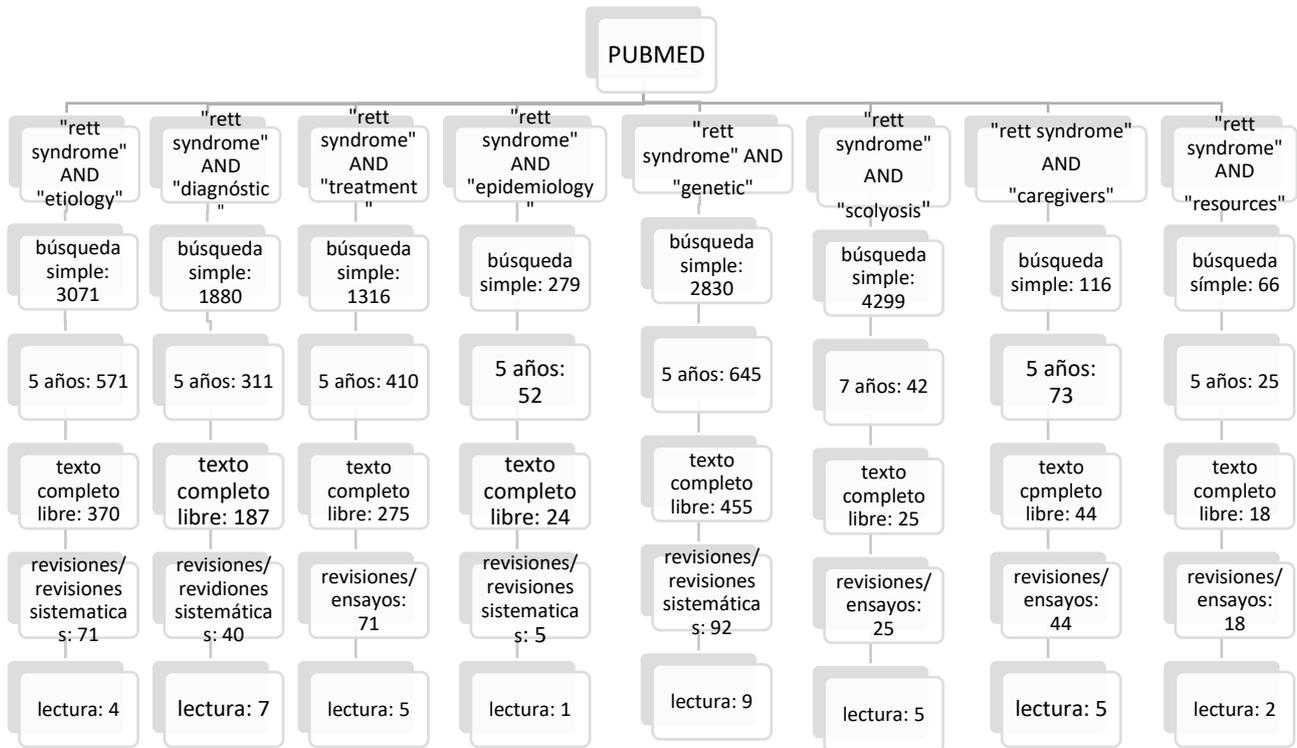
Otro punto importante es el papel de la investigación continua para obtener nuevos conocimientos sobre el síndrome y sus posibles tratamientos. Es de destacar los avances que se han realizado en los últimos 20 años y la visibilidad que se le está dando a esta patología, a pesar de que aún falta un largo recorrido para que sea reconocida en todo el mundo. El estudio de las mutaciones en el gen MECP2 y su impacto en el desarrollo cerebral ha proporcionado información valiosa sobre los mecanismos subyacentes de la condición, dando pie a la búsqueda de tratamientos enfocados en terapias génicas, que en un futuro será la asistencia que se proporcionará.

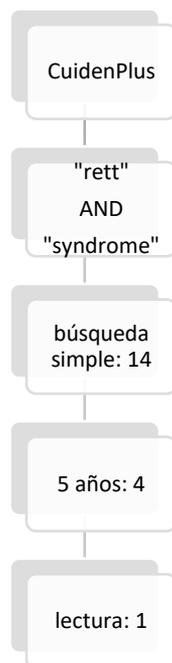
Es de destacar también el papel de la profesión enfermera en este proceso, ya que proporcionan a las familias y cuidadores educación y orientación sobre la condición de sus hijos, además de las necesidades específicas del paciente en cada situación. Trabajan en coordinación con otras profesiones de la salud para brindar un plan de cuidado integral. Son las encargadas de dar apoyo emocional a las familias ayudándolas a manejar el estrés y las emociones asociadas con el cuidado de un ser querido. Por último, las enfermeras también pueden aconsejar sobre hábitos saludables y estilos de vida que benefician a los pacientes con síndrome de Rett.

En conclusión, el trastorno presenta un gran desafío que pese a los grandes descubrimientos que se han conseguido tanto en los cuidados como en el tratamiento, aún queda un largo recorrido por delante. Van en aumento las redes de apoyo tanto públicas como privadas para las familias, pero hasta que no se le dé la voz que necesita, estas serán insuficientes para soportar la carga tanto física como emocional que supone cuidar a una persona afectada.

6. ANEXOS

ANEXO 1: FLUJOGRAMAS





ANEXO 2: GUIDE TO CLINIC VISITS

# Guide to Clinic Visits



*A physician who truly understands Rett syndrome can make a big difference in your loved one's life. Expert Rett providers can help direct your child's healthcare, answer questions, and provide resources for Rett syndrome. Most clinics recommend annual visits to check in with your child and get to know your family better. Use this guide to prepare for these visits whether you are looking to visit a Rett clinic for the first time or have been taking your child to Rett clinic appointments for years.*



## FIND A CLINIC

The International Rett Syndrome Foundation (IRSF) has designated 18 Centers of Excellence (CoE) across the United States to make it easier for families to identify an expert provider for their loved one with Rett syndrome. To find a CoE near you, see listing on back side.



## ASK BEFORE YOUR VISIT

Call the clinic coordinator at the CoE you are interested in visiting to discuss your child's current status and needs.

- What kind of insurance is accepted at the clinic? Is there a financial assistance program?
- What must be done before the visit?
- Do certain diagnostic tests need to be completed? Is a genetic testing report required?
- Is there intake paperwork to complete?
- What does a typical visit look like? Is there a schedule available?
- What specialists will we see during the visit? What if a specialist we want to see isn't a part of our clinic visit?
- Can your clinic help me find specialists closer to my home and will your clinic work with them?

### COMMON CLINIC SPECIALTIES

- Neurology
- Gastroenterology
- Genetics
- Physical Medicine
- AAC/Speech Therapy



## FACILITATE YOUR CLINIC VISIT

- Write questions for the team ahead of time and bring them with you to the visit.
- Ask about nearby recommended restaurants, attractions, and available discounts.
- Request special accommodations if needed (e.g., larger room, wheelchair-friendly taxi service, etc.).
- Clinic visits may take several hours. Pack adequate supplies for your child (diapers, clothes, feeding supplies, etc.), items to comfort your child and for yourself as well (books, toys, food, electronics, snacks, etc.).



## ASK AT THE END OF YOUR VISIT

- Will I receive a written report with recommendations?
- Is the CoE team available to answer questions and concerns moving forward? How do I contact my CoE team?
- How will the CoE team of experts work with our local care team?
- How often will we visit the CoE experts at your Rett clinic? Are telehealth visits available?



## SUPPORT YOUR LOVED ONE'S HEALTHCARE

- Download the [Rett Syndrome Primary Care Guidelines](#) to share with your child's primary care doctor.
- Check out [Rett Research Ready™](#) and ask about clinical trials and other opportunities to participate in research such as the [Rett Syndrome Registry](#).
- Identify [resources that are available in your state](#) and connect with your [state's family empowerment representative](#).

### RETT SYNDROME REGISTRY™ (RSR)

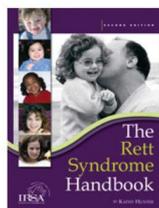
The RSR was designed to gather caregiver reported information as well as clinical data collected as part of a normal clinic visit at a CoE. This combination of data is essential for clinical trial design to increase the chances of clinical trial success and to help bring curative treatment options to families. Ask your CoE about participating.

## ANEXO 3: GUÍAS PARA RECIÉN DIAGNOSTICADOS



Ruta de los primeros 100 días

Sabemos que hay muchos idiomas nuevos que aprender y sistemas que navegar. Por eso, hemos creado este Camino de los primeros 100 días para guiarlo a medida que comienza su viaje con Rett y prioriza lo que debe hacerse en los primeros 100 días después del diagnóstico.



El manual del síndrome de Rett

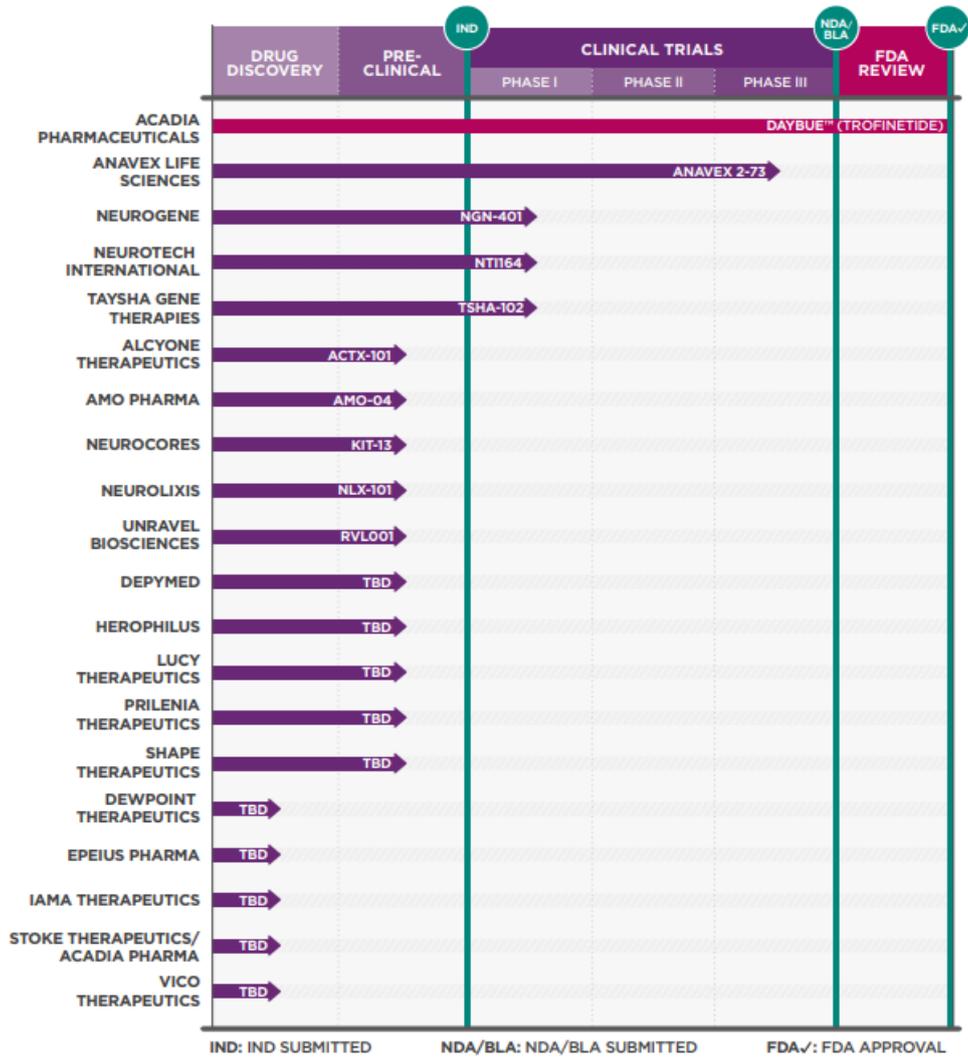
Todo lo que necesita saber sobre el síndrome de Rett se encuentra en el Manual del síndrome de Rett. Esta valiosa herramienta es la enciclopedia sobre el síndrome de Rett escrita por expertos en Rett, incluida Kathy Hunter, madre y fundadora de nuestra fundación heredada, IRSa.



Directrices de atención primaria

Las Pautas de atención primaria para el síndrome de Rett brindan horarios de visitas sugeridos por área clínica de evaluación, inquietudes específicas a buscar y cronogramas para citas de seguimiento. Descárguelo y compártalo con su médico para garantizar la mejor atención para su hijo.

ANEXO 4: ACTUALES FARMACEUTICAS QUE SE ENCUENTRAN INVESTIGANDO TRATAMIENTOS CONTRA EL SÍNDROME



## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Liberona R. A, Albornoz-Miranda M, Liberona R. A, Albornoz-Miranda M. Aspectos neurobiológicos del Síndrome de Rett. *Revista Chilena Neuropsiquiatría* [Internet]. 2023 [cited 2023 Dec 12];61(1):107–17. Available from: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-92272023000100107&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-92272023000100107&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
2. Ortega Valdés, Virginia. “Trazado de Una Mirada Inclusiva Y Educativa Hacia El Síndrome de Rett.” *Uvadoc.uva.es*, 2021, [uvadoc.uva.es/handle/10324/49224](http://uvadoc.uva.es/handle/10324/49224)
3. Petriti U, Dudman DC, Scosyrev E, Lopez-Leon S. Global prevalence of Rett syndrome: systematic review and meta-analysis. *Systematic Review* [Internet]. 2023;12(1):1–9. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13643-023-02169-6>
4. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. ¿Qué causa el síndrome de Rett? [Internet]. NICHD Español. 2018. p. 1. Available from: <https://espanol.nichd.nih.gov/salud/temas/rett/informacion/causas>.
5. Palacios-Ceña D, Famoso-Pérez P, Salom-Moreno J, Carrasco-Garrido P, Pérez-Corrales J, Paras-Bravo P, et al. “Living an Obstacle Course”: A qualitative study examining the experiences of caregivers of children with rett syndrome. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2019;16(1):1–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30585176/>
6. Banerjee A, Miller MT, Li K, Sur M, Kaufmann WE. Towards a better diagnosis and treatment of Rett syndrome: A model synaptic disorder. *Brain* [Internet]. 2019;142(2):239–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30649225/>
7. Leonard H, Silberstein J, Falk R, Houwink-Manville I, Ellaway C, Raffaele LS, et al. Occurrence of Rett syndrome in boys. *J Child Neurol* [Internet]. 2020;16(5):333–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11392517/>
8. Gillian S. Townend, Theresa E. Bartolotta, Anna Urbanowicz, Helena Wandin LMGC. SÍNDROME DE RETT. Asociación española del síndrome rett [Internet]. 2023; Available from: <https://rett.es/>
9. Smeets EEJ, Pelc K, Dan B. Rett syndrome. *Mol Syndromol* [Internet]. 2011;2(3–5):113–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22670134/>
10. Blanco MN, Manresa SV, Mesch JG, Melgarejo JDM. Síndrome De Rett: Criterios Diagnósticos. *Rev Posgrado la Vía cátedra Med* [Internet]. 2020;000:22–8. Available from: <http://ardilladigital.com/DOCUMENTOS/DISCAPACIDADES/TGD-TEA/SINDROME DE RETT/Criterios diagnosticos - Blanco y otros - art.pdf>
11. Desnoux B, Beretti T, Muller N, Neveu J, Villeneuve N, Lépine A, et al. Efficacy and tolerance of cannabidiol in the treatment of epilepsy in patients with Rett syndrome. *Epilepsia Open* [Internet]. 2023;(July):1–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37485779/>
12. Hudu SA, Elmigdad F, Qtaitat A Al, Almehmadi M, Alsaiari AA, Allahyani M, et al. Trofinetide for Rett Syndrome: Highlights on the Development and Related Inventions of the First USFDA-Approved Treatment for Rare Pediatric Unmet Medical Need. *J Clin Med* [Internet]. 2023;12(15). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37568516/>
13. Nevin SM, McGill BC, Kelada L, Hilton G, Maack M, Elvidge KL, et al. The psychosocial impact of childhood dementia on children and their parents: a systematic review

- [Internet]. Vol. 18, Orphanet Journal of Rare Diseases. BioMed Central; 2023. 1–32 p. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02859-3>
14. Neul JL, Benke TA, Marsh ED, Suter B, Silveira L, Fu C, et al. Top caregiver concerns in Rett syndrome and related disorders: data from the US natural history study. *J Neurodev Disord* [Internet]. 2023;15(1):1–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36993737/>
  15. Ivy AS, Standridge SM. Rett Syndrome: A Timely Review From Recognition to Current Clinical Approaches and Clinical Study Updates. *Semin Pediatr Neurol* [Internet]. 2021;37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33892852/>
  16. Palmieri M, Pozzer D, Landsberger N. Advanced genetic therapies for the treatment of Rett syndrome: state of the art and future perspectives. *Front Neurosci* [Internet]. 2023;17(May):1–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37304036/>
  17. Pejhan S, Rastegar M. Role of dna methyl-cpg-binding protein mecp2 in rett syndrome pathobiology and mechanism of disease. *Biomolecules* [Internet]. 2021;11(1):1–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33429932/>
  18. Good K V., Vincent JB, Ausió J. MeCP2: The Genetic Driver of Rett Syndrome Epigenetics. *Front Genet* [Internet]. 2021;12(January):1–21. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7859524/>
  19. Falcó SV. Caracterización clínica y molecular del síndrome de Rett : elucidar los casos no resueltos. *Tdx.cat*, 2020 Available from: <https://www.tdx.cat/handle/10803/674033#page=1>
  20. Oluigbo DC. Rett Syndrome: A Tale of Altered Genetics, Synaptic Plasticity, and Neurodevelopmental Dynamics. *Cureus* [Internet]. 2023;15(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37554594/>
  21. Vidal S, Xiol C, Pascual-alonso A, O'callaghan M, Pineda M, Armstrong J. Genetic landscape of rett syndrome spectrum: Improvements and challenges. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019;20(16):1–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31409060/>
  22. Krishna VNV, Kumar A, Shankar KR. Clinical and Pharmaceutical Research REVIEW ARTICLE Post Covid-19 Complications - A Review. 2021;1(2):29–30.
  23. Demarest S, Pestana-Knight EM, Olson HE, Downs J, Marsh ED, Kaufmann WE, et al. Severity Assessment in CDKL5 Deficiency Disorder. *Pediatric Neurology* [Internet]. 2019;97:38–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31147226/>
  24. Susana López Ortiz, Rebeca Ibáñez Gracia, Pablo Alcolea Guerrero DCG. Síndrome de Rett. Artículo monográfico. *Dialnet* [Internet]. 2023;4, nº8. Available from: <https://revistasanitariadeinvestigacion.com/sindrome-de-rett-articulo-monografico/>
  25. Tarquinio DC, Hou W, Neul JL, Berkmen GK, Drummond J, Aronoff E, et al. The course of awake breathing disturbances across the lifespan in Rett syndrome. *Brain Dev* [Internet]. 2018;40(7):515–29. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2018.03.010>
  26. Arancibia T, Pardo R, Barrientos P. Rett Syndrome: an updated view. *Andes Pediatric* [Internet]. 2023;94(1):94–103. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37906876/>
  27. Killian JT, Lane JB, Lee HS, Skinner SA, Kaufmann WE, Glaze DG, et al. Scoliosis in Rett Syndrome: Progression, Comorbidities, and Predictors. *Pediatric Neurology* [Internet].

- 2017;70:20–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.032>
28. Giorgia Tascini, corresponding author 1 , \* Giovanni Battista Dell’Isola, 1 Elisabetta Mencaroni, 1 Giuseppe Di Cara, 1 Pasquale Striano, 2 3 and Alberto Verrotti 1. Sleep Disorders in Rett Syndrome and Rett-Related Disorders: A Narrative Review. *Front Neurology* [Internet]. 2022; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8923297/>
  29. Borghi E, Vignoli A. Rett syndrome and other neurodevelopmental disorders share common changes in gut microbial community: A descriptive review. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019;20(17). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6747313/>
  30. Hurley EN, Ellaway CJ, Johnson AM, Truong L, Gordon R, Galettis P, et al. Efficacy and safety of cannabidivarin treatment of epilepsy in girls with Rett syndrome: A phase 1 clinical trial. *Epilepsia*. 2022;63(7):1736–47.
  31. Operto FF, Mazza R, Pastorino GMG, Verrotti A, Coppola G. Epilepsy and genetic in Rett syndrome: A review. *Brain Behav* [Internet]. 2019;9(5):1–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30929312/>
  32. Byiers BJ, Merbler AM, Raiter A, Burkitt CC, Symons FJ. Caregiver Perspectives on Pain Sensitivity and Pain Experience in Rett Syndrome. *Can J Pain* [Internet]. 2023;7(1). Available from: <https://doi.org/10.1080/24740527.2023.2229400>
  33. Unesum-salud R, Estatal U. Síndrome de Rett : epidemiología , diagnóstico clínico y complicaciones en la mortalidad infantil Rett syndrome : epidemiology , clinical diagnosis and complications in child mortality. 2023;70–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34351885/>
  34. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Tomasi D, Telang F. Rett Syndrome: Revised Diagnostic Criteria and Nomenclature. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2011;108(37):15037–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21154482/>
  35. Downs J, Rodger J, Li C, Tan X, Hu N, Wong K, et al. Environmental enrichment intervention for Rett syndrome: An individually randomised stepped wedge trial. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2018;13(1):1–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29321033/>
  36. Panayotis N, Ehinger Y, Felix MS, Roux JC. State-of-the-art therapies for Rett syndrome. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 2023;65(2):162–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36056801/>
  37. Parolaro D. Cannabidivarin completely rescues cognitive deficits and delays neurological and motor defects in male Mecp2 mutant mice. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31084246/>
  38. 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* [Internet]. 2023;29(6):1468–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37291210/>
  39. Singh A, Balasundaram MK, Gupta D. Trofinetide in Rett syndrome: A brief review of safety and efficacy. *Intractable Rare Dis Res* [Internet]. 2023;12(4):262–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38024580/>
  40. Bhatnagar S, Zhu X, Ou J, Lin L, Chamberlain L, Zhu LJ, et al. Genetic and pharmacological reactivation of the mammalian inactive X chromosome. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2014;111(35):12591–8. Available from:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25136103/>
41. Comit RAL, Investigaci DE, Garc S. Instituto Nacional de Pediatría. 2019;2–4.
  42. Campos-Castello J, Fernandez-Mayoralas DM, Muñoz-Jareño N, San Antonio-Arce V. Síndrome de Rett: 50 años de historia de un trastorno aun no bien conocido. Medicina (B Aires). 2007;67(6 I):531–42. Available from [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S0025-76802007000700002&script=sci\\_abstract&tlng=es](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S0025-76802007000700002&script=sci_abstract&tlng=es)
  43. Lane JB, Lee HS, Smith LW, Cheng P, Percy AK, Glaze DG, et al. Clinical severity and quality of life in children and adolescents with Rett syndrome. Neurology [Internet]. 2011;77(20):1812–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3233210/>
  44. Parisi L, Filippo T Di, Roccella M. The quality of life in girls with Rett syndrome. Mental illness [Internet]. 2016;8(1):5–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4926033/>
  45. Rozensztrauch A, Sebzda A, Śmigiel R. Clinical presentation of Rett syndrome in relation to quality of life and family functioning. J International Medical Res [Internet]. 2021;49(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33906527/>
  46. Orphanet. Conocimiento sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos [Internet]. 2020. Available from: <https://www.orpha.net/es>
  47. Nieto Capador D, Utria Rodríguez ÓE. Factores de riesgo perinatal asociados al trastorno del espectro autista y al síndrome de Rett. Psychologia. 2023;14(2):13–26. Available from: <https://revistas.usb.edu.co/index.php/Psychologia/article/view/4595>
  48. Salud S. La muerte súbita en los pacientes con síndrome de Rett estaría asociada con inestabilidad eléctrica cardíaca. J Pediatric Neurology [Internet]. 2019;2(3):145. Available from: <https://www.siicsalud.com/des/insiccompleto.php/69454>
  49. González NG. Distribución porcentual de la posición entre hermanos según trastorno en el neurodesarrollo. 2024;35:163–74. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo>
  50. COCEMFE- Cofederación Española de Personas con Discapacidad Física y Orgánica 2021; Available from: <https://www.cocemfe.es/>
  51. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. Base de datos internacional sobre fenotipos del síndrome de Rett. NIH [Internet]. 2020; Available from: <https://espanol.nichd.nih.gov/salud/temas/rett/recursos/investigadores>
  52. Güeita-Rodríguez J, Famoso-Pérez P, Salom-Moreno J, Carrasco-Garrido P, Pérez-Corrales J, Palacios-Ceña D. Challenges affecting access to health and social care resources and time management among parents of children with rett syndrome: A qualitative case study. Int J Environ Res Public Health [Internet]. 2020;17(12):1–16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7345745/>
  53. Federación Española de Enfermedades Raras Title. Available from: <https://www.enfermedades-raras.org/quienes-somos>
  54. Foundation IRS. Usted no está solo [Internet]. 2020. Available from: <https://www.rettysyndrome.org/for-families/>
  55. Europe R syndrome. Recursos familiares [Internet]. 2022. Available from:

<https://www.rettsyndrome.eu/family-resources/>

56. Rett Al di. aiutamo le bambine dagli occhi belli [Internet]. 2020. Available from: <https://www.airett.it/>