

## Alteraciones del desarrollo psicomotor en pacientes con Síndrome de Rett y su abordaje: una revisión sistemática

Cristina Diarte Benítez, Mónica Romero Díez, Lucas Basanta Pascual, Paula M<sup>a</sup> Cucharero Cañadas, Ana Cervera Gabino

Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Granada. Granada, España

Correspondencia: cdiartebenitez@gmail.com (Cristina Diarte Benitez)

Doi: <https://doi.org/10.58807/garnata20257941>

### Resumen

El Síndrome de Rett es una enfermedad rara del neurodesarrollo que afecta a 1/10.000 habitantes, causada por una mutación genética en el cromosoma X. Los síntomas aparecen en los primeros 18 meses e incluyen problemas motores, pérdida del lenguaje, retraimiento social, déficit cognitivo y ciertas comorbilidades. El objetivo es conocer las alteraciones motoras y las intervenciones que se llevan a cabo. Para ello se siguió el protocolo PRISMA y la búsqueda en las bases de datos PubMed, WOS, Eureka y Scopus, consiguiendo finalmente 23 artículos. Los resultados más relevantes son que la información encontrada es insuficiente y desactualizada, que los síntomas dependerán de cada paciente y que los mejores resultados se obtienen con ciertas terapias específicas. No tiene tratamiento curativo, y por ello es esencial el tratamiento sintomático y el trabajo que realiza enfermería, con el fin de mejorar la calidad de vida de los pacientes y su entorno.

Palabras clave: Síndrome de Rett. Enfermedades raras. Enfermería. Trastorno psicomotor.

### Psychomotor development disorders in patients with Rett Syndrome and their management: a systematic review

#### Abstract

Rett Syndrome is a rare neurodevelopmental disorder that affects 1 in 10,000 individuals, caused by a genetic mutation on the X chromosome. Symptoms appear within the first 18 months and include motor problems, loss of acquired language, social withdrawal, cognitive deficits, and certain comorbidities. The objective is to understand the motor alterations and the interventions that are carried out. To achieve this, the PRISMA protocol was carried out, and searches were conducted in the databases PubMed, WOS, Eureka, and Scopus, ultimately resulting in 23 articles. The most relevant findings indicate that the information available is insufficient and outdated, that symptoms will vary from patient to patient, and that the best results are obtained with certain specific therapies. There is no curative treatment, and therefore, symptomatic treatment and the work of nursing are essential to improve the quality of life for patients and their environment.

Keywords: Rett Syndrome. Rare diseases. Nursing. Psychomotor disorders.

#### Introducción

Las enfermedades raras o también denominadas enfermedades poco frecuentes son aquellas cuya prevalencia en la población es muy baja, concretamente cuando afecta a menos de 5 personas de cada 10.000 habitantes.<sup>1</sup> Existen miles de enfermedades raras y en su mayoría de origen genético, aun pudiéndose encontrar de origen infeccioso, autoinmune o algunos tipos de tumores raros. Debido a la poca prevalencia y a la gran variedad, la financiación para las investigaciones y para la búsqueda de tratamientos e intervenciones es muy limitada, esto deja desamparados a los pacientes, su entorno y a los profesionales sanitarios, condicionando así la calidad de vida de los enfermos.<sup>2</sup>

El Síndrome de Rett se considera una enfermedad rara, es un trastorno grave del neurodesarrollo que afecta a 1/10.000 habitantes, fue descrito por primera vez en 1966 por el pediatra austriaco Andreas Rett.<sup>3-5</sup> Afecta en mayor medida a mujeres, ya que está genéticamente ligado al cromosoma X. Siendo el 90% de los casos debido a una mutación en el Gen MECP2 que se encuentra en el brazo largo del cromosoma X (Xq28),<sup>5,6</sup> cuya función es fabricar una proteína necesaria en el desarrollo del sistema nervioso, siendo en esta enfermedad una producción insuficiente; en una menor medida el Síndrome de Rett puede ser causado por mutaciones en el Gen CDKL5 o Gen FOXP1.<sup>3,7</sup>

Los pacientes no presentan síntomas durante sus primeros meses de vida, no es hasta poco antes de los 18 meses cuando estos comienzan a aparecer.<sup>8</sup> Por ello se puede dividir el

desarrollo de la enfermedad en cuatro etapas, siendo la primera fase entre los seis y dieciocho primeros meses de vida, con una deceleración del crecimiento del perímetro cefálico, alteraciones en el patrón del sueño y leves alteraciones del comportamiento; la segunda fase, entre el primer y cuarto año, está marcado por un déficit cognitivo variable, pérdida del lenguaje adquirido (pudiendo mantener monosílabos y bisílabos), poco interés comunicativo, deambulación apráxica y dificultosa, pérdida de las destrezas y estereotipias manuales; en la tercera fase o de regresión, puede haber restitución parcial de deambulación, cierto uso de las manos, mejora del contacto social y comienzo de las comorbilidades; la última y cuarta fase solo se da en algunos casos, se produce un empeoramiento de la movilidad con pérdida total de la deambulación, aumento de la espasticidad, sintomatología parkinsoniana y apatía a la alimentación.<sup>4,6,9</sup>

Este síndrome presenta una serie de comorbilidades, entre ellas se puede encontrar: epilepsia, trastornos respiratorios, hipersalivación, mala perfusión distal, alteraciones cardiológicas, trastornos del sueño, bruxismo, ansiedad, trastornos del estado de ánimo, irritabilidad junto a conductas autolesivas, cifoescoliosis, trastornos óseos, trastornos gastrointestinales, trastorno ponderoestatural, disautonomía, trastornos de la marcha, entre otros.<sup>3,4,6,7</sup>

Principalmente, esta enfermedad tiene una marcada alteración motora, es por ello por lo que sus signos característicos son estereotipias manuales, tales como la vado de manos, palmas, sacudidas, mano-boca, aleteo y retorcerlas, todo ello condiciona las habilidades motoras gruesas, que suelen mantenerse con cierta dificultad y las habilidades motoras finas, que suelen desaparecer por completo a medida que avanza la enfermedad.<sup>4,7</sup> Además, viene acompañado de una desaceleración del crecimiento del perímetro cefálico en los primeros años de vida, se produce una marcha apráxica que puede llegar hasta a la incapacidad de la marcha y pérdida del habla. Por ello, se puede llegar a relacionar el Síndrome de Rett con el Trastorno del Espectro Autista (TEA), debido a que comparten ciertos signos y similitudes comportamentales.<sup>4,6,7,10</sup> Debido al inicio tan precoz de la sintomatología, a la gravedad de ellos y a las enfermedades que surgen entorno a este síndrome, el desarrollo psicomotor del paciente y su autonomía se ven fuertemente comprometidos.

Para su diagnóstico se deben de cumplir una serie de criterios principales como los citados anteriormente (estereotipias, marcha apráxica, pérdida del habla, ...) y además pudiendo incluirse criterios de apoyo relacionados con las comorbilidades y otros síntomas.<sup>6</sup> También se puede realizar una prueba genética mediante un análisis de sangre para confirmar la presencia de la mutación en el cromosoma X.<sup>11,12</sup>

No existe tratamiento curativo para el Síndrome de Rett, su tratamiento se basa en paliar en la mayor medida posible los síntomas, tratar las otras enfermedades coexistentes y en realizar intervenciones que faciliten y mejoren la autonomía e independencia del paciente, aunque debido al compromiso motor en el que se ve envuelto se necesita de un cuidador para satisfacer las actividades básicas de la vida diaria (ABVD).

De ahí que la enfermería (en colaboración con fisioterapeutas, terapeutas ocupacionales y médicos) se encuentre comprometida con estos pacientes y su red de apoyo, debido a que esta profesión está fuertemente relacionada con la ayuda en la dependencia y la consecución de las ABVD

adaptándose en todo momento a las capacidades y estado del paciente, a la situación familiar e intentando encontrar los cuidados más específicos y beneficiosos.<sup>3,7,9,13,14</sup>

Al tratarse de una enfermedad rara con tan pocos casos, no se dispone de mucha información, menos aún sobre las alteraciones del desarrollo psicomotor que sufren y su origen, siendo más fácil encontrar información sobre las comorbilidades relacionadas. Esto genera que tanto los conocimientos por parte del personal sanitario que atiende a este tipo de pacientes como la información y cuidados que puede trasladarse al enfermo y a su familia sean muy escasos, provocando una desatención y falta de adaptación del tratamiento y cuidados.

Es por ello que, cobra gran importancia conocer cuáles son las alteraciones que afectan a estos pacientes, como influyen y comprometen su día a día, para de esta forma poder conseguir una mayor implicación y adaptación por parte del personal sanitario que lo atiende, del entorno que lo cuida y una mejora en la calidad de vida.

Por tanto, el objetivo de esta revisión es conocer cuáles son las diferentes alteraciones a nivel psicomotor en pacientes con Síndrome de Rett y las posibles intervenciones por parte del equipo de enfermería que están implicados en su cuidado.

## Metodología

### *Protocolo de revisión*

El diseño utilizado para la elaboración de este informe fue una revisión sistemática de la literatura científica publicada sobre las alteraciones psicomotoras del Síndrome de Rett, siguió el protocolo de revisión Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA), que se basa en una lista de comprobación de 27 puntos sobre los apartados más representativos de un artículo original, así como el proceso de elaboración de estas directrices.

Esta revisión sistemática se ha llevado a cabo siguiendo un protocolo, disponible en la web: <http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/> y cuyo número de registro es CRD42024496556.

### *Criterios de elegibilidad*

Se selecciona artículos con metodología de Ensayo Clínico Aleatorizado (ECA), Revisiones sistemáticas y Estudio de casos con una antigüedad de seis años (2018-2024), que proporcionaban información sobre el Síndrome de Rett y sus alteraciones a nivel psicomotor. Respecto al idioma de publicación se restringió solo a publicaciones en inglés.

### *Fuentes de información.*

La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos de PubMed, Web of Science (WOS), Eureka y Scopus. También se incluyó información relevante sobre la enfermedad proveniente de Orphanet,<sup>2</sup> Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER),<sup>1</sup> Asociación Española de Síndrome de Rett,<sup>6</sup> Instituto Nacional de la Salud Infantil y Desarrollo Humano Eunice Kennedy Shriver (NICHD)<sup>12</sup> y Associació Catalana de Síndrome de Rett.<sup>11</sup>

El lenguaje estructurado empleado fue del obtenido mediante los términos MeSH y los descriptores de Ciencias de la salud (DeCS). Los descriptores usados fueron: “Rett syndrome”, “Rare diseases”, “Psychomotor disorders” y “Nursing” y el operador booleano empleado fue “AND”.

*Estrategia de búsqueda.*

En la siguiente tabla (tabla 1) se muestra la estrategia de búsqueda que se utilizó para realizar este trabajo, junto con la fecha en la que se realizó la búsqueda.

**Tabla 1.** Cadena de búsqueda

FUENTE	CADENA DE BÚSQUEDA	Criterios de inclusión y exclusión	Fecha de búsqueda
PUBMED.	"Rett syndrome" AND "Rare diseases" AND "Psychomotor disorders" AND "Nursing".	(2018-2024) Idioma: inglés.	24/02/2024
EUREKA.	"Rett syndrome" AND "Rare diseases" AND "Psychomotor disorders" AND "Nursing".	(2018-2024) Idioma: inglés.	27/02/2024
SCOPUS.	"Rett syndrome" AND "Rare diseases" AND "Psychomotor disorders" AND "Nursing".	(2018-2024) Idioma: inglés.	27/02/2024
WOS.	"Rett syndrome" AND "Rare diseases" AND "Psychomotor disorders" AND "Nursing".	(2018-2024) Idioma: inglés.	28/02/2024

*Proceso de extracción de datos*

Tras efectuar la estrategia de búsqueda, los artículos encontrados fueron trasladados a la aplicación web Mendeley usando la herramienta Mendeley web importer. Seguidamente se clasificaron por carpetas según la base de datos de la que provenían, y se procedió a la eliminación de todos los duplicados.

Los estudios incluidos fueron ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas y estudios de casos cuyos objetivos eran evaluar las alteraciones a nivel psicomotor en pacientes con Síndrome de Rett y las intervenciones y tratamientos para estas, además debían haber sido publicados entre 2018 y 2024. Cinco revisores (CDB, MRD, LBP, PMCC y ACG) examinaron de forma independiente el título, resumen y palabras clave de cada estudio identificado en la búsqueda, y aplicaron los criterios de inclusión y exclusión. Para los estudios potencialmente elegibles, se realizó el mismo procedimiento para el texto completo. Las diferencias y dudas respecto a la elegibilidad de los textos se resolvieron mediante el consenso y discusión entre los revisores (CDB, MRD, LBP, PMCC y ACG).

Los datos sobre las características de los pacientes, la sintomatología, las intervenciones y los resultados relevantes fueron obtenidos por todos los revisores en conjunto (CDB, MRD, LBP, PMCC y ACG).

*Proceso de recopilación de datos y datos recogidos*

Un revisor (CDB) extrajo la siguiente información de cada artículo incluyendo: características de los/as participantes tales como edad, sintomatología de la enfermedad, tipo de alteración característica y evolución de la enfermedad; las características de la intervención como el tipo, duración, frecuencia e

intensidad de la intervención y objetivo del estudio. También se evaluaron las fortalezas y debilidades de cada publicación y el resultado primario, es decir, si hubo mejora respecto a la intervención realizada y la evolución de las alteraciones psicomotoras.

En el apartado de resultados se explica de forma más detallada el proceso de selección de los artículos.

*Riesgo de sesgo en los estudios individuales.*

Para realizar la evaluación metodológica de los artículos seleccionados para este estudio se procedió al análisis del diseño, la metodología y el tipo de estudio de cada trabajo, con el objetivo de seleccionar la escala de evaluación metodológica más específica para cada caso.

De los 18 artículos, 9 eran estudio de casos, 3 eran ECA y 6 se trataban de revisiones sistemáticas.

Los artículos cuyo diseño fue un estudio de casos fueron evaluados mediante la escala SCED (Rating Scale for Single Participants Designs). La SCED fue construida incluyendo 11 ítems, de los cuales 10 son utilizados para evaluar la calidad metodológica y uno para la utilización de análisis estadístico.

En la tabla 2 se muestra el resultado obtenido tras la realización de la evaluación metodológica usando la escala SCED.

**Tabla 2.** Evaluación metodológica según SCED

Autor	Artículo	Puntuación numérica.
Bernardo P et al. <sup>13</sup>	The Treatment of Hypersalivation in Rett Syndrome with Botulinum Toxin: Efficacy and Clinical Implications.	10
Martínez A et al. <sup>3</sup>	Reflex seizures in Rett Syndrome	9
Yang L et al. <sup>15</sup>	A case report of precocious puberty related to Rett syndrome and a literature review.	7
Temudo T et al. <sup>16</sup>	Abnormal movements in Rett syndrome are present before the regression period: A case study.	7
Garber N et al. <sup>8</sup>	Rett syndrome: A longitudinal developmental case report.	6
Yasuhara A et al. <sup>14</sup>	Music therapy for children with Rett syndrome.	8
Cass H et al. <sup>17</sup>	Findings from a multidisciplinary clinical case series of females with Rett syndrome.	8
Bashina V et al. <sup>10</sup>	Speech and motor disturbances in Rett syndrome.	7
Raspa M et al. <sup>5</sup>	A Psychometric evaluation of the motor-behavioral assesment scale for use as an outcome measure in Rett syndrome clinical trials.	7

Para las revisiones sistemáticas se utilizó la escala de evaluación metodológica Amstar-2 (Ameasurement Tool to Assess Systematic Reviews). Amstar-2 otorga una evaluación exhaustiva de la calidad, incluyendo posibles errores que puedan haber surgido por una incorrecta conducción de la revisión. Amstar-2 fue construida incorporando 16 dominios, que presentan opciones de respuesta simples: “sí” cuando es positivo; “no”, si el estándar no fue alcanzado o la información existente fue escueta para responder; y “si parcial”, en situaciones en las que se dio adherencia parcial al estándar. Aunque no ofrece una puntuación global, Amstar-2 establece

cuatro niveles de confianza: alta, moderada, baja y críticamente baja.

A continuación, se muestra en la siguiente tabla (tabla 3) el resultado obtenido tras la realización de la evaluación metodológica usando la escala Amstar-2.

**Tabla 3.** Evaluación metodológica según Amstar-2

Autor	Artículo	Valoración de la confianza general
Pawliuk C et al. <sup>18</sup>	Scoping review of symptoms in children with rare, progressive, life-threatening disorders.	9
Amoako A et al. <sup>9</sup>	Non-medical interventions for individuals with Rett syndrome: A systematic review.	11
Downs J et al. <sup>7</sup>	Perspectives on hand function in girls and women with Rett syndrome.	5
Persico A et al. <sup>19</sup>	The psychopharmacology of autism spectrum disorder and Rett syndrome.	6
Neul J. <sup>4</sup>	The relationship of Rett syndrome and MECP2 disorders to autism.	6.5
Liao W. <sup>20</sup>	Psychomotor dysfunction in Rett syndrome: Insights into the Neurochemical and Circuit Roots.	7.5

En los artículos con metodología de Ensayo Clínico Aleatorizado (ECA) se realizó la evaluación de la calidad científica mediante la escala PEDro (Physiotherapy Evidence Database). Esta ofrece información sobre la evidencia científica clínica y la puntúa en base a unos indicadores, otorgándole 1 punto a cada uno si están presentes y 0 puntos si no lo están. Esto permite conseguir una puntuación entre 0 y 10 puntos. Si obtiene una puntuación entre 9 y 10, indica que es de muy buena calidad; un puntaje entre 6 y 8, indica buena calidad; si es entre 4 y 5, indica calidad regular y si es una puntuación inferior a 4, indica mala calidad. En los artículos escogidos para esta revisión, los valores oscilan entre 7 y 8, obteniendo una media de 7.66, lo que indica que la calidad científica media es considerada de “buena calidad”.

A continuación, se muestra en la siguiente tabla (tabla 4) el resultado obtenido tras la realización de la evaluación metodológica usando la escala PEDro.

**Tabla 4.** Evaluación metodológica según PEDro

Autor	Artículo	Puntuación numérica
Villani C et al. <sup>21</sup>	Fluoxetine rescues rotarod motor deficits in MECP2 heterozygous mouse model of Rett syndrome via brain serotonin.	8
Ellaway C et al. <sup>22</sup>	Medium-term open label trial of L-carnitine in Rett syndrome.	8
Achilly N et al. <sup>23</sup>	Presymptomatic training mitigates functional deficits in a mouse model of Rett syndrome.	7

*Síntesis de resultados*

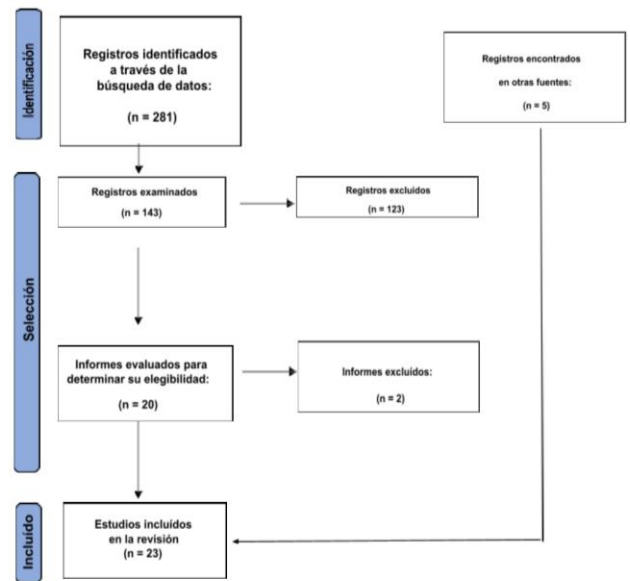
Considerando la información proporcionada por esta revisión, se adquieren una serie de premisas que ayudarán a conocer las principales manifestaciones del Síndrome de Rett, sus alteraciones a nivel psicomotor, las posibles intervenciones y su resultado. Además de recopilar información actualizada sobre la enfermedad y sus características.

**Resultados**

*Diagrama de flujo*

Como refleja el siguiente diagrama de flujo (figura 1), se realiza una búsqueda en las bases de datos elegidas (PubMed, WOS, Eureka y Scopus), obteniendo en conjunto 281 resultados. Se filtra por texto completo, ya que para la realización de esta revisión se necesita tener acceso íntegro a la información de los artículos, por ello se reduce el número de estudios a 143. A continuación, se excluyen los artículos cuya fecha de publicación no sea entre 2018-2024 y cuyo idioma no sea el inglés, dando lugar a 20 artículos. Se procede a eliminar los duplicados, obteniendo 18 artículos, que serán utilizados para esta revisión sistemática, a ello se deben sumar 5 fuentes de información que son utilizadas para la elaboración de este informe y que son pertenecientes a webs que incluyen información sobre las enfermedades raras y asociaciones de pacientes y familiares relacionadas con el Síndrome de Rett. Por todo ello, esta revisión sistemática incluye 23 artículos.

**Figura 1.** Diagrama de flujo



*Tabla de resultados*

Se realiza una tabla que engloba la información relevante de los artículos escogidos. Para ello se incluyen los autores, año, título, objetivo, resultados y conclusiones de cada estudio (anexo 1).

Los estudios escritos por Garber N et al.<sup>8</sup> y por Cass H et al.<sup>17</sup> tratan sobre la evolución del Síndrome de Rett a lo largo de la vida de los pacientes. Por un lado, Garber N et al.<sup>8</sup> aborda el caso concreto de “K”, una niña de 14 años diagnosticada de Síndrome de Rett, a través de la observación y las grabaciones de video donde se incluían imágenes de su comportamiento; se describen 5 áreas, la motricidad gruesa, la motricidad fina, la comunicación, la cognición y las habilidades de autoayuda. La paciente cumple con la mayoría de las características típicas del Síndrome de Rett, siendo estas las estereotipias manuales, el

reducido interés social, marcha apráxica, dificultad para el habla, el aprendizaje y para realizar las ABVD, además la paciente presenta interés limitado por el entorno, pocas rutinas y muy específicas, manipulación de objetos para llevárselos a la boca y función comunicativa difícil de demostrar. Cass H et al.<sup>17</sup> en su artículo realiza una investigación donde incluye a 87 participantes, de entre 2 y 44 años, en ellas evalúa las habilidades oromotoras, problemas de alimentación, crecimiento, anomalías respiratorias, movilidad, anomalías posturales, deformidades de las articulaciones, epilepsia, estereotipias manuales, autocuidado, comunicación y habilidades cognitivas. Se concluye que todos los pacientes padecen la mayoría de las características típicas de esta enfermedad, en particular un crecimiento deficiente, deformidades de las articulaciones y escoliosis en la edad adulta, además que en la adultez surge una mejora en la función autónoma, aunque la dependencia sigue siendo muy alta y las dificultades alimentarias llegan a una estabilidad, en cambio en la adolescencia se produce una mejora en la movilidad que empeora en la adultez.

Por otro lado, Downs J et al.,<sup>7</sup> Bashina V et al.,<sup>10</sup> Temudo et al.,<sup>16</sup> Neul J.<sup>4</sup> y Liao W.<sup>20</sup> describen la sintomatología característica de esta enfermedad rara, las estereotipias manuales y su posible relación con el autismo. Downs J et al.<sup>7</sup> describe la importancia de la pérdida de las habilidades manuales en estos pacientes a pesar de que puede llegar a mejorar un poco con el entrenamiento para ciertas funciones, la pérdida de esta función hace que la conexión con el entorno también se vea afectada; sobre la dispraxia se considera que es un agravante en la función motora manual, pero en cambio en estos pacientes los gestos involuntarios como rascarse o frotarse los ojos se realizan con facilidad y las estereotipias manuales son incontrolables y repetitivas, haciendo que sean unos de los signos diferenciativos de la enfermedad. Bashina V et al.,<sup>10</sup> destacan las alteraciones manuales y estereotipias, pero también incluye la disartria como uno de los síntomas de esta enfermedad, pudiendo estar relacionado con daños en la corteza cerebral. A parte de sus similitudes con comportamientos autistas, se produce una pérdida del hábito para producir palabras y sonidos básicos, pudiendo estar a veces acompañado de parálisis de la lengua, paladar blando o faringe, todo ello lleva a sospechar en el grado de afectación que tiene el Sistema Nervioso Central en esta enfermedad. Temudo et al.,<sup>16</sup> estudia el caso de una niña de 19 meses diagnosticada con Síndrome de Rett a los 15 meses, a través de las grabaciones de video realizadas en su domicilio se consigue valorar su comportamiento, en ellas se visualiza como manipula los juguetes de forma sencilla, las estereotipias manuales que incluyen las palmadas, frotarse las manos, rascarse, movimientos distónicos, movimientos de mano a boca y también se podía observar los intentos de gateo, ataques de risa y estado anímico cambiante. En el artículo de Neul J.,<sup>4</sup> se considera al Síndrome de Rett un diagnóstico clínico definido por un consenso de criterios clínicos, además de la pérdida de habilidades motoras y del lenguaje, algunos pacientes se vuelven socialmente retraídos durante la etapa de regresión, es decir, no les gusta el contacto físico, evitan la mirada y son indiferentes a la estimulación visual y auditiva, por ello sin las características distintivas del Síndrome de Rett se podría confundir con autismo. También incluye algunas características clínicas adicionales, como anomalías del movimiento tales

como temblores, rigidez y balanceo, alteraciones en el crecimiento, problemas gastrointestinales por alteraciones de la motilidad y la coordinación, convulsiones y ataques no epilépticos como episodios paroxísticos, anomalías respiratorias y alteraciones cardíacas por intervalos QTc prolongados. Por otro lado, también presenta la variante atípica, donde puede darse la variante del habla preservada, la de convulsión temprana y la congénita. En el caso de los niños, tienen características genéticas adicionales, como un cromosoma X adicional (síndrome de Klinefelter). Por lo general, los niños cromosómicamente normales y una mutación en el gen MECP2 presentan una condición clínica distinta, encefalopatía congénita, y a menudo mueren dentro de los primeros años de vida debido a una disfunción autonómica. En el estudio realizado por Liao W.<sup>20</sup> destaca los déficits de la función motora, donde se incluye los movimientos estereotipados y el deterioro del aprendizaje motor, esto hace que los síntomas motores se agraven y aparezcan síntomas similares a los del Parkinson. A nivel de los ganglios basales, la desregulación de la transmisión dopaminérgica está relacionada con déficits psicomotores, como el Trastorno obsesivo-compulsivo, autismo, Síndrome de Rett, enfermedad de Parkinson y síndrome de Tourette. Además, incluye que en estos pacientes los niveles de dopamina se encuentran reducidos y los sitios de unión de D2R se encuentran duplicados en el cuerpo estriado del cerebro, aunque en ratones se utiliza el tratamiento L-DOPA como precursor de la dopamina.

Los artículos escritos por Martínez A et al.<sup>3</sup> y por Yang L et al.<sup>15</sup> explican las comorbilidades que pueden aparecer en esta enfermedad. En el caso de Martínez A et al.<sup>3</sup> expone que los pacientes con Síndrome de Rett es complicado valorar los episodios epilépticos, ya que pueden llegar a confundirse con los movimientos involuntarios de las manos, los episodios de apnea, de maniobra de Valsalva de forma involuntaria o la pérdida voluntaria de contacto social, esto hace que se trate con antiepilépticos estos paroxismos. En muchos casos, las crisis epilépticas se dan como desencadenante de la alimentación, estrés o cambios en el estado anímico. En el artículo escrito por Yang L et al.,<sup>15</sup> se desarrolla la idea que la actividad epiléptica que puede surgir en estos pacientes y que provenga de la amígdala puede provocar alteraciones a nivel hormonal y que esto genere anomalías a nivel de los órganos reproductores, es por ello que en este estudio se expone el caso de una paciente de 8 años que llevaba 6 meses con un desarrollo prematuro de las mamas y del vello púbico, es por ello que se relaciona a la epilepsia con el desarrollo precoz de la pubertad por las alteraciones a nivel hormonal que produce, pero no se encuentra relación de la pubertad precoz y el Síndrome de Rett.

Por último, los artículos escritos por Amoako et al.,<sup>9</sup> Bernardo P et al.,<sup>13</sup> Yasuhara A et al.,<sup>14</sup> Persico et al.,<sup>19</sup> Villani et al.,<sup>21</sup> Ellaway et al.,<sup>22</sup> Achilly N.,<sup>23</sup> y Pawliuk C et al.<sup>18</sup> abordan algunas de las intervenciones utilizadas en pacientes con Síndrome de Rett, incluyendo terapias farmacológicas y no farmacológicas como la musicoterapia o el ejercicio físico. En el artículo de Amoako et al.,<sup>9</sup> se abordan las intervenciones que puedan hacer progresar en la función comunicativa en estos pacientes y con ello una mejora a nivel anímico y social, utilizando tecnologías que utilicen microinterruptores o que interpreten las miradas, la musicoterapia o también a nivel cognitivo se utilizan intervenciones que incluyen la lectura y escritura. Bernardo P et al.,<sup>13</sup> en su artículo trata la sialorrea de

estos pacientes que surge por problemas al tragar, problemas respiratorios o el uso de antiepilépticos, para ello se utiliza la inyección de toxina botulínica (bótox) en las glándulas submandibulares y parótidas, tras esta intervención surgió una mejora en el bruxismo que padecían los pacientes y una reducción del babeo. En el estudio de Yasuhara A et al.,<sup>14</sup> se utiliza la musicoterapia para tratar la función motora de las manos, es decir, los pacientes seguían el ritmo de la música, tocaban y señalaban instrumentos, con ello se pretendía observar y mejorar el agarre, la duración de estos y la muestra de interés, finalmente se consiguió una mejora a nivel físico y mental. Persico et al.<sup>19</sup> en su artículo aborda los tratamientos farmacológicos utilizados en esta enfermedad rara, destacando el uso de melatonina y de L-carnitina para mejorar la duración y la calidad del sueño, el uso de antidepresivos para la ansiedad, la autoagresividad y las apneas del sueño, para la epilepsia se utiliza el valproato, la carbamazepina, topiramato o el levetiracetam y para la disfunción del aparato digestivo se utilizan los inhibidores de la bomba de protones y el bloqueador del receptor H2. En el artículo escrito por Villani et al.,<sup>21</sup> se valora la calidad de los rescates de fluoxetina y citalopram para las alteraciones a nivel motor en ratones, ya que en esta enfermedad surge un déficit de la coordinación motora que puede mejorar con el tratamiento prolongado de estos. Ellaway et al.<sup>22</sup> estudió el efecto de L-carnitina a medio-largo plazo en este tipo de pacientes, cuyo efecto influye a nivel de la comunicación, del sueño y bruxismo, aunque los resultados son muy leves generan una mejora importante para los pacientes y su entorno ya que mejora la calidad de vida de ambos. En el artículo de Achilly N.,<sup>23</sup> se aborda el entrenamiento presintomático en ratones con la finalidad de mitigar la gravedad de estos síntomas, con ello se retrasa la aparición de los síntomas motrices. Respecto al ser humano el entrenamiento precoz puede mejorar la motricidad gruesa, retrasar la aparición de síntomas específicos y además de aumentar la eficacia de terapias futuras. Pawliuk C et al.<sup>18</sup> en su artículo agrupa a las enfermedades que tienen condiciones progresivas, metabólicas, neurológicas o cromosómicas durante la infancia para las cuales actualmente no existe tratamiento curativo. En el caso concreto del Síndrome de Rett se valoró la realización de intervenciones psicológicas y el entrenamiento estructurado para aumentar la atención y la realización de ABVD, también se incluye cuestionarios para evaluar las alteraciones respiratorias, la valoración del uso de nutrición parenteral y de gastrostomía percutánea en este tipo de pacientes y su relación con el estreñimiento, entrenamiento para las alteraciones a nivel funcional de las manos y el uso de férulas, sobre todo para mejorar la capacidad para poder alimentarse y para las alteraciones del sueño se plantea el uso de melatonina.

## Discusión

Respecto a la evolución del Síndrome de Rett a lo largo de los años, Garber N et al.<sup>8</sup> aporta que en el caso de "K", su paciente estudiada, la motricidad gruesa y la comunicación sigue la evolución típica de la enfermedad, en cambio la motricidad fina como es la de coger objetos o alimentos si mejora a medida que crece y que a nivel cognitivo la musicoterapia favorece la atención visual y el interés por tocar instrumentos. Por otro lado, Cass H et al.<sup>17</sup> que utiliza una muestra mayor (n = 87), considera que la capacidad de los

pacientes para alimentarse, vestirse y uso de baño disminuye a medida que los pacientes envejecen, es decir se vuelven más dependientes con la edad, debido a esto se necesitan terapias cuyo fin sea mantener la movilidad y habilidades adquiridas para maximizar los resultados en la edad adulta. Además, se refuerza la idea de que el Síndrome de Rett no es un trastorno neurodegenerativo, ya que, igual que algunos problemas aumentan con la edad, otros se estabilizan o incluso muestran alguna mejora. Ambos artículos defienden la idea de redefinir la enfermedad y descartar el concepto de neurodegenerativo, ya que hay pacientes que mejoran en ciertas habilidades con la edad y otros no, es decir no es un concepto que se pueda aplicar de forma genérica; también hay que tener en cuenta que los estudios de casos cuya muestra es solo un paciente no siempre refleja la realidad de la enfermedad ni cumple todas sus características, en cambio al ampliar la muestra podemos asegurar una mayor representatividad.

Downs J et al.<sup>7</sup> aborda la pérdida de las habilidades manuales durante el periodo de regresión de la enfermedad, en este se puede observar que hay distintos niveles de destrezas manuales que van desde no ser capaces de agarrar objetos, mantener los objetos durante poco tiempo en la mano, poder continuar con el agarre y otros que son capaces de realizar actividades más finas, además con el tiempo pueden mantener las capacidades, adquirir nuevas o perderlas. Es decir, cada paciente tiene una situación específica respecto a sus habilidades manuales. En estos pacientes lo más fácil de adquirir son las habilidades relacionadas con la alimentación, ya que el incentivo de la comida hace que los pacientes presten más interés y concentración. En cambio, Temudo et al.,<sup>16</sup> recoge la idea de que antes de la pérdida de las habilidades manuales y de la sintomatología inicial de la enfermedad se pueden observar estereotipias sutiles, que anunciarían el comienzo de la enfermedad, esto podría llevar a un diagnóstico más temprano y a intervenciones precoces que puedan ayudar a mantener las habilidades manuales y no tener que esperar a que estas se hayan perdido para intervenir. Por otro lado, Liao W.,<sup>20</sup> define que la desregulación de la transmisión dopaminérgica en los ganglios basales influye en muchos de los trastornos neurológicos y psiquiátricos que tienen déficits psicomotores, es por ello que si de forma precoz se trata la enfermedad y también se interviene ese déficit de dopamina (como se lleva a cabo en los ratones), sería posible la conservación de las habilidades manuales y una mejor evolución de la enfermedad. De otra manera, Bashina V et al.,<sup>10</sup> recoge que los pacientes con Síndrome de Rett pueden o no mantener las habilidades comunicativas, esto se ve asociado a lesiones en la corteza cerebral que afectan a la percepción auditiva, dispraxia motora oral, disartria, al retraimiento social y al poco interés que suelen tener estos pacientes. Así mismo, Neul J.,<sup>4</sup> recoge solo un subtipo dentro del Síndrome de Rett atípico que mantiene las habilidades del habla, los demás incluyendo típico y atípico no las mantendrían y en los mejores casos solo podrían reproducir monosílabos y bisílabos, a veces sin sentido alguno. Es por ello que en muchos casos se diagnostica Trastorno del Espectro Autista en un inicio debido al retraimiento social y la sintomatología inicial como pérdida del interés y estereotipias manuales, y no es hasta ya avanzado los meses y una sintomatología mayor que se diagnostica el Síndrome de Rett, siendo a veces coexistente con el autismo.

En el caso de las comorbilidades, la epilepsia tiene gran importancia en esta enfermedad rara, Marínez A et al.,<sup>3</sup> muestra que casi un 75% de los pacientes pueden sufrir episodios epilépticos, muchas veces difíciles de diagnosticar por su similitud con las estereotipias manuales, pérdidas intencionadas del contacto social y apneas. También se producen casos de epilepsia refleja, donde los episodios vienen desencadenados por estímulos como alimentos, el estrés, la ansiedad o el miedo, este tipo a pesar de ser bastante raro y venir precedido por una epilepsia generalizada, afecta de gran forma al paciente y su entorno ya que hacen que cualquier cambio pueda ser desencadenante y que la familia esté más pendiente. Además, Yang L et al.<sup>15</sup> revela que la epilepsia y el uso de antiepilépticos puede afectar a la amígdala y con ello alterar la función reproductora y aumentar los niveles hormonales de hormona luteinizante (LH) y hormona foliculoestimulante (FSH) produciendo así el desarrollo precoz de las mamas y el vello púbico, es decir produciendo casos de pubertad precoz. Por todo ello, siendo la epilepsia una comorbilidad tan común en los pacientes con Síndrome de Rett es posible que los casos de pubertad precoz sean más frecuentes de lo estudiado, debido a que esta enfermedad rara tiene tantos síntomas y características de las que estar pendientes puede que el entorno pase por alto el desarrollo de las mamas y del vello púbico, ya que suele ser un adelanto de meses y que un principio solo parece tener una repercusión física.

Acerca de las intervenciones a realizar en estos pacientes, Amoako et al.<sup>9</sup> plantea que la mejor opción son los programas de intervención individualizada a nivel motor y psicológico, haciendo uso de microinterruptores, Sistema de comunicación por intercambio de imágenes y Ayuda para la comunicación por salida vocal/Dispositivos generadores de voz (PECS y VOCA) para intervenir las dificultades de la comunicación ocasionadas por la imposibilidad de hablar, siendo esta muy buena opción, la accesibilidad a estos medios no es fácil ni barata, dependiendo así de los recursos que disponga la familia y del sistema sanitario que lo atienda. Por otro lado, Yasuhara A et al.,<sup>14</sup> aborda la musicoterapia como terapia motora y de atención, obteniendo así muy buenos resultados en los pacientes ya que los sonidos y el interés por tocar los instrumentos hacen mejorar el agarre y la motricidad fina y gruesa, consiguiendo también que las estereotipias manuales se reduzcan durante las sesiones, es por ello que este tipo de intervenciones es más accesible y adecuada para los pacientes, sobre todo en edad infantil, ya que no solo mejoran a nivel motor sino que además es una forma de socializar y divertirse. Pawliuk C et al.,<sup>18</sup> presenta también el uso de entrenamientos estructurados para mejorar la atención y las habilidades motoras, teniendo su fin poder conservar y ampliar las habilidades para realizar las ABVD, teniendo esto gran importancia en la calidad de vida de los pacientes y de sus cuidadores, ya que uno de los objetivos en el tratamiento de esta enfermedad es intentar conseguir el máximo nivel de independencia posible, siendo variable según la gravedad de los síntomas. Es por ello, que Achilly N.<sup>23</sup> plantea el entrenamiento precoz en estos pacientes con la finalidad de mitigar la gravedad de los síntomas en un futuro y esto junto al entrenamiento estructurado y la musicoterapia podría mejorar en gran medida las habilidades motrices y la calidad de vida de estos pacientes, teniendo como único inconveniente que para comenzar un entrenamiento anticipado se necesitaría un diagnóstico temprano, por ejemplo

poco después del nacimiento para poder tratarse en los primeros meses de vida y no tener que esperar a la aparición de los síntomas a los 18 meses. A nivel farmacológico, Villani et al.<sup>21</sup> investiga en ratones el uso de fluoxetina y de citalopram para las alteraciones a nivel motor, que en un futuro podría ser extrapolable en seres humanos pero actualmente siguen estando en estudio y las intervenciones a nivel motor más fiables y con mejores resultados son el entrenamiento, la musicoterapia y toda terapia no farmacológica. En el Síndrome de Rett también aparecen otros síntomas como la sialorrea que está relacionada con las dificultades para tragar, el consumo de antiepilépticos y los problemas respiratorios que padecen estos pacientes, es por ello que una de las soluciones que propone Bernardo P et al.,<sup>13</sup> es la inyección de toxina botulínica en las glándulas submandibulares y parótidas de forma bilateral, con ello se reduce la salivación y también mejora la alimentación y respiración, algo muy importante en estos pacientes porque suelen necesitar mucha ayuda para realizar las ABVD y toda intervención que reduzca las complicaciones en estas actividades mejoran en gran medida la calidad de vida de los pacientes. Por último, en referencia al tratamiento del insomnio y trastornos del sueño que sufren estos pacientes, Persico et al.<sup>19</sup> plantea que la melatonina y la L-carnitina también es útil en este tipo de enfermedades y que mejoran la duración y la calidad del sueño, aunque sigue siendo preferible comenzar con rutinas antes de dormir y los hábitos de higiene del sueño, siendo la última opción la farmacológica. También Ellaway et al.<sup>22</sup> aborda el uso de L-carnitina en este tipo de pacientes, llegando a la conclusión de que, aunque las mejoras son leves, si generan cambios en la calidad de vida de los enfermos y de su entorno. Por ello, en el Síndrome de Rett principalmente se opta por las terapias físicas, ya sean entrenamientos, hidroterapia o musicoterapia, dejando los fármacos para las comorbilidades y la sintomatología que interfiera en la vida diaria de los pacientes, buscando siempre conseguir la mayor independencia posible, ya que actualmente la única finalidad del tratamiento es la sintomática, no la curativa.

Respecto a las limitaciones de esta revisión la mayor dificultad ha sido la falta de información actualizada, ya que al ser una enfermedad rara con tan baja prevalencia los estudios son muy escasos y en muchas ocasiones son repetitivos hallándose siempre la misma información general que ya se conoce sobre la enfermedad, además muchos de los artículos son estudios de casos de un solo paciente siendo poco representativos en comparación a los que utilizan una muestra mayor. También es una enfermedad relativamente nueva y que sigue estando en estudio tanto su sintomatología como el tratamiento, esto lleva a que muchos de las terapias no hayan sido probadas aún en seres humanos, sino solo en roedores, provocando que las intervenciones que se llevan a cabo sean conservadoras y poco innovadoras, por tanto, no hay artículos actualizados sobre ellos. En referencia a la enfermería, no hay apenas artículos que traten el Síndrome de Rett desde la visión enfermera, ya que cuando se aborda el tema de las intervenciones no se hace referencia a ningún profesional en concreto ni hay planes de cuidados específicos para estos pacientes, por ello ha sido muy complicado poder relacionar la enfermería y esta enfermedad rara.

Considerando nuevas líneas de investigación para el Síndrome de Rett, se debería plantear la opción de incluir esta enfermedad en el cribado neonatal (“prueba del talón”), ya que

con su diagnóstico precoz en los primeros meses de vida se podría intervenir y comenzar con el entrenamiento precoz para mitigar la gravedad de los síntomas motores. También respecto a la enfermería hay muchas terapias e investigaciones que deberían ampliarse, ya que una de los principales objetivos de la enfermería es la ayuda en la dependencia y en estos pacientes este factor se ve altamente comprometido y es por ello que necesitan el continuo apoyo de los cuidadores y la familia, además se debería aumentar los planes de cuidados no solo al paciente, sino también a su entorno ya que están en riesgo de sufrir la sobrecarga del cuidador por esta constante dedicación. Por otra parte, deberían desarrollarse más terapias cuyo fin no solo sea tratar los problemas motores y de atención, sino que también se amplíe a nivel social y psicológico, ya sea la musicoterapia, terapia con animales, sesiones en grupo y juegos adaptados que se realicen de forma regular, porque la salud mental es esencial para la salud física y para obtener el máximo bienestar posible.

## Conclusiones

Los hallazgos de esta revisión sistemática proporcionan una visión integral sobre el Síndrome de Rett, en concreto sobre las alteraciones a nivel motor, las comorbilidades que aparecen frecuentemente en esta enfermedad rara y las intervenciones que se realizan por parte del personal de enfermería, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionales y médicos, todo ello con el fin de mejorar la dependencia y tratar de foma sintomática esta patología ya que actualmente no existe tratamiento curativo. La enfermería tiene un papel fundamental en el cuidado de este tipo de pacientes y en las intervenciones que se llevan a cabo, siendo necesario ampliar los planes de cuidados específicos en esta enfermedad. Por último, cabe destacar la importancia de la investigación de las enfermedades raras, ya que debido a su poca prevalencia sufren un abandono por parte de los sistemas sanitarios y es por ello que hay que brindarles las ayudas y la investigación necesaria para poder conseguir un trato digno, poder satisfacer las necesidades médicas y darles una mejor calidad de vida.

## Bibliografía

1. Federación Española de Enfermedades Raras. Conoce más sobre las ER. FEDER (sitio web), 2022. <https://www.enfermedades-raras.org/enfermedades-raras/conoce-mas-sobre-er>
2. Orphanet. Acerca de las enfermedades raras. Orphanet (Sitio web), 2012. <https://www.orpha.net/es/other-information/about-rare-diseases>
3. Martínez, Ana Roche; Alonso Colmenero, M. Itziar; Gomes Pereira, Andreia; Sanmartí Vilaplana, Francesc X; Armstrong Morón, Judith; Pineda Marfa, Mercé. Reflex seizures in Rett syndrome. *Epileptic Disorders*. 2011; 13(4): 389–93. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1684/epd.2011.0475>
4. Neul, Jeffrey Lorenz. The relationship of Rett syndrome and MECP2 disorders to autism. *Dialogues Clin Neurosci*. 2012; 14(3): 253–62. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.31887/DCNS.2012.14.3/jneul>
5. Raspa, Melissa; Bann, Carla M; Gwaltney, Angela; Benke, Timothy; et al. A Psychometric Evaluation of the Motor-Behavioral Assessment Scale for Use as an Outcome Measure in Rett Syndrome Clinical Trials. *Am J Intellect Dev Disabil*. 2020; 125(6):493–509. <https://meridian.allenpress.com/ajidd/article/125/6/493/448180/A-Psychometric-Evaluation-of-the-MotorBehavioral>
6. Asociación Española de Síndrome de Rett. Síndrome de Rett (Sitio web). <https://rett.es/sindrome-de-rett/>
7. Downs, Jenny; Parkinson, Stephanie; Ranelli, Sonia; Leonard, Helen; Diener, Pamela; Lotan, Meir. Perspectives on hand function in girls and women with Rett syndrome. *Dev Neurorehabil* 2014; 17(3): 210–7. <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/17518423.2012.758183>
8. Garber, Norman; Veydt, Nicole. Rett syndrome: A longitudinal developmental case report. *J Commun Disord*. 1990; 23(1): 61–75. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0021992490900130>
9. Amoako, Annika Nina; Hare, Dougal Julian. Non-medical interventions for individuals with Rett syndrome: A systematic review. *Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities*. 2020; 33(5): 808–27. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jar.12694>
10. Bashina VM, Simashkova NV, Grachev VV, Gorbachevskaya NL. Speech and motor disturbances in Rett syndrome. *Neurosci Behav Physiol*. 2002; 32(4): 323–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12243251>
11. Associació Catalana de Síndrome de Rett. Síndrome de Rett, ¿qué es? (Sitio web). <https://rett.cat/es/sindrome-de-rett/que-es/>
12. Síndrome de Rett: Información sobre la enfermedad. (Sitio web) 2018. <https://espanol.nichd.nih.gov/salud/temas/rett/informacion>
13. Bernardo, Pia; Raiano, Enza; Cappuccio, Gerarda; Dubbioso, Raffaele; et al. The Treatment of Hypersalivation in Rett Syndrome with Botulinum Toxin: Efficacy and Clinical Implications. *Neurol Ther*. 2019; 8(1): 155–60. <https://link.springer.com/article/10.1007/s40120-018-0125-9>
14. Yasuhara, Akihiro; Sugiyama, Yuriko. Music therapy for children with Rett syndrome. *Brain Dev*. 2001; 23 (SUP. 1): S82–4. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0387760401003369>
15. Yang, Lianlian; Jiang, Mingyan; Yu, Ruixin; Hu, Ruolan; Xiong, Fei; Li, Jinrong. A case report of precocious puberty related to Rett syndrome and a literature review. *Pharmazie*. 2021; 76(11): 559–61. <https://www.ingentaconnect.com/content/govi/pharmaz/2021/00000076/00000011/art00007;jsessionid=3cej5qe3ec0r0.x-ic-live-02#>
16. Temudo, Teresa; Maciel, Patricia; Sequeiros, Jorge. Abnormal movements in Rett syndrome are present before the regression period: A case study. *Movement Disorders*. 2007; 22(15): 2284–7. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mds.21744>
17. Cass, Hilary; Reilly, Sheena; Owen, Lucy; Wisbeach, Alison; et al. Findings from a multidisciplinary clinical case series of females with Rett syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2003; 45(5): 325–37. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1469-8749.2003.tb00404.x>
18. Pawliuk, Colleen; Widger, Kim; Dewan, Tammie; Brander, Gina; et al. Scoping review of symptoms in children with rare, progressive, life-threatening disorders. *BMJ Support Palliat Care*. 2020; 10(1): 91–104. <https://spcare.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjspcare-2019-001943>
19. Persico, Antonio M; Ricciardello, Arianna; Cucinotta, Francesca. The psychopharmacology of autism spectrum disorder and Rett syndrome. *En: Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier; 2019. p. 391–414. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444640123000241>
20. Liao, Wenlin. Psychomotor Dysfunction in Rett Syndrome: Insights into the Neurochemical and Circuit Roots. *Dev Neurobiol*. 2019; 79(1): 51–9. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/dneu.22651>

21. Villani, Claudia; Sacchetti, Giuseppina; Carli, Mirjana; Invernizzi, Roberto W. Fluoxetine rescues rotarod motor deficits in *Mecp2* heterozygous mouse model of Rett syndrome via brain serotonin. *Neuropharmacology*. 2020; 176: 108221. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0028390820302896>
22. Ellaway, Carolyn; Peat, Jennifer; Williams, Katrina; Leonard, Helen; Christodoulou, John. Medium-term open label trial of L-carnitine in Rett syndrome. *Brain Dev*. 2001; 23 (SUP. 1): S85–9. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0387760401003461>
23. Achilly, Nathan P; Wang, Wei; Zoghbi, Huda Y. Presymptomatic training mitigates functional deficits in a mouse model of Rett syndrome. *Nature*. 2021; 592(7855): 596–600. <https://www.nature.com/articles/s41586-021-03369-7>

Tabla 5. Tabla de resultados

Autor y año	Título	Objetivo	Resultado	Conclusión
Martínez A et al. <sup>3</sup> (2011)	Reflex seizures in Rett Syndrome.	Describir la posible relación entre las crisis epilépticas en pacientes con Síndrome de Rett y los diversos estímulos.	Paciente 1: existe una relación entre las crisis epilépticas y la alimentación. Paciente 2 y 3: "autoprovocación" de las crisis y vinculación con el estrés y la ansiedad.	Las crisis desencadenadas por la ingesta de alimentos son raras y mayormente el motivo de estas crisis es estímulos emocionales, propiocepción oral o inferencias psicológicas.
Neul J. <sup>4</sup> (2012)	The relationship of Rett syndrome and MECP2 disorders to autism.	Describir las características clínicas y relación entre el Síndrome de Rett y el autismo, además de exponer los modelos animales.	Existen muchas similitudes entre el Síndrome de Rett y el autismo, sobre todo las estereotipias manuales y el retraimiento social. En modelos animales es posible la reversibilidad.	Las características clínicas del Síndrome de Rett son muy similares al trastorno del espectro autista, debido a que en ambos el desarrollo neurológico se ve comprometido. La reversibilidad en el modelo animal da esperanzas para ampliar las opciones terapéuticas.
Raspa M et al. <sup>5</sup> (2020)	A psychometric evaluation of the motor-behavioral assesment scale for use as an outcome measure in Rett syndrome clinical trials.	Confirmar que la escala de evaluación del comportamiento motor (MBA) evalúa de forma precisa las habilidades y rasgos, y que estas evaluaciones sean relevantes y consistentes con las percepciones del entorno del paciente.	La mayoría de las subescalas cubren los criterios clínicos para diagnosticar el Síndrome de Rett, aunque se deben realizar pequeños cambios para una mejor adaptación.	La MBA se considera una buena escala para su uso en futuros ensayos clínicos del Síndrome de Rett y es de gran utilidad debido a su precisión.
Downs J et al. <sup>7</sup> (2014)	Perspectives on hand function in girls and women with Rett syndrome.	Revisar las características de la enfermedad y su vínculo con la dispraxia y las estereotipias manuales, además de la evaluación sobre el manejo y aprendizaje motor.	Las estereotipias manuales interfieren en la vida diaria de los pacientes y a mayor intensidad la independencia se verá más comprometida. Aunque en animales el entrenamiento mejora la situación, en personas no está comprobado su utilidad.	El tratamiento para mejorar la habilidad motora de las manos en estos pacientes se ve muy limitado y se necesita más investigación, mientras los terapeutas deben basarse en la evidencia científica y complementarla con la adaptación a la clínica del Síndrome de Rett.
Garber N et al. <sup>8</sup> (1990)	Rett syndrome: A longitudinal developmental case report.	Describir la situación de una paciente desde la infancia hasta su adolescencia.	La paciente no mejora ni empeora a pesar de los diversos tratamientos y mantiene la situación motora y cognitiva.	El desarrollo de la enfermedad suele ser similar en todos los pacientes y las intervenciones terapéuticas no mejoran en gran medida la situación de los pacientes. La observación y registros de todas las áreas de funcionamiento es esencial para la investigación y el avance en la terapia de estos pacientes.
Amoako A et al. <sup>9</sup> (2020)	Non- medical interventions for individuals with Rett syndrome: A systematic review.	Estudiar la calidad y eficacia de todas las intervenciones no-médicas utilizadas en el Síndrome de Rett.	Se consiguen resultados positivos en 11 de 13 estudios, resultados mixtos en uno de ellos y se consiguió aprendizaje en uno de ellos. No se obtuvieron efectos adversos en ninguno de ellos.	La gran mayoría de las intervenciones aportan algo positivo al paciente, lo que no significa que haya aprendizaje, debido a la poca muestra de pacientes y a los pocos estudios realizados, se debe ser cautelosos con la interpretación.
Bashira V et al. <sup>10</sup> (2002)	Speech and motor disturbances in Rett syndrome.	Analizar las alteraciones del habla y motoras de los pacientes con Síndrome de Rett durante el desarrollo de la enfermedad.	En la mayoría de los casos hay grandes similitudes y comparten las mismas etapas de la enfermedad, esto facilita su diagnóstico clínico.	Existe una clínica similar en los pacientes con Síndrome de Rett y casi todos tienen alteraciones motoras características por estereotipias manuales y dificultades del habla.
Bernardo P et al. <sup>13</sup> (2019)	The Treatment of Hypersalivation in Rett Syndrome with Botulinum Toxin: Efficacy and Clinical Implications.	Evaluar la eficacia y seguridad de las inyecciones de BTX para el babeo excesivo en pacientes con Síndrome de Rett e identificar posibles beneficios.	Se consigue una disminución del babeo en estos pacientes y una mejora en las patologías de las disfunciones motoras orales.	Se consigue una disminución de la salivación tras la inyección de BTX y con ello una mejora en mucha de las alteraciones orales que se encuentran en estos pacientes. Es un tratamiento seguro y eficaz.
Yasuhara A et al. <sup>14</sup> (2001)	Music therapy for children with Rett syndrome.	Evaluar el efecto de la terapia musical en el uso intencional de las manos, la capacidad de comunicarse y el desarrollo físico y mental.	En los 3 pacientes estudiados se consigue un cierto desarrollo motor, beneficios físicos y atención al estímulo musical y al uso de instrumentos.	La musicoterapia beneficia a estos pacientes y proporciona una mejora motora, social y psicológica.
Yang L et al. <sup>15</sup> (2021)	A case report of precocious puberty related to Rett syndrome and a literature review.	Revelar la asociación del Síndrome de Rett y la pubertad precoz.	La actividad epiléptica mediada a través de la amígdala puede producir alteraciones a nivel hormonal y reproductor.	La relación del Síndrome de Rett con la pubertad precoz es incierta, pero lo que sí se conoce es la relación de la actividad epiléptica con el desequilibrio hormonal y reproductor.
Temudo T et al. <sup>16</sup> (2007)	Abnormal movements in Rett syndrome are present before the regression period: A case study.	Estudiar la aparición de las anomalías motoras en la infancia antes del diagnóstico.	Durante la infancia de la paciente estudiada aparecen estereotipias manuales, movimientos distónicos repetitivos que preceden las estereotipias exuberantes.	Se confirma que las anomalías motoras están presentes antes del diagnóstico, aunque sea de forma sutil y leve.
Cass H et al. <sup>17</sup> (2003)	Findings from a multidisciplinary clinical case series of females with Rett syndrome.	Esclarecer cual es la clínica general de los pacientes con Síndrome de Rett.	Se localizan problemas en la habilidad oromotora, a nivel alimenticio, alteraciones en altura, peso y anomalías respiratorias. Además de los problemas motores, alteraciones posturales, de las articulaciones, los	El Síndrome de Rett afecta a múltiples niveles, ya sea motor, cognitivo y social, por ello las intervenciones deben abarcar todos los ámbitos.

			episodios epilépticos en algunos pacientes y anomalías cognitivas y sociales.	
Pawliuk C et al. <sup>18</sup> (2020)	Scoping review of symptoms in children with rare, progressive, life-threatening disorders.	Identificar la evaluación y el manejo de los síntomas más comunes en las enfermedades raras y progresivas.	Los síntomas más estudiados fueron los problemas motores, de comportamiento y las alteraciones del patrón del sueño.	Una de las enfermedades raras progresivas más estudiadas es el Síndrome de Rett, donde sus principales síntomas característicos son las alteraciones motoras, del sueño y comportamiento.
Persico A et al. <sup>19</sup> (2019)	The psychopharmacology of autism spectrum disorder and Rett syndrome.	Describir de forma general los agentes psicofarmacológicos aprobados o en uso para el Síndrome de Rett y TEA. Además de incluir las nuevas innovaciones farmacológicas.	Los principales tratamientos son estabilizadores del estado de ánimo y antiepilépticos. Con frecuencia se suelen incluir psicoestimulantes.	El uso de drogas psicoactivas es el principal tratamiento actual para los síntomas relacionados con este tipo de trastornos, aunque el principal objetivo de las investigaciones es conseguir tratamientos específicos.
Liao W. <sup>20</sup> (2019)	Psychomotor dysfunction in Rett syndrome: Insights into the Neurochemical and Circuit Roots.	Estudiar la relación de las mutaciones genéticas de MECP2 con las alteraciones a nivel motor de los pacientes con Síndrome de Rett.	La preservación de MeCP2 en las neuronas GABAérgicas del prosencéfalo es suficiente para restaurar la expresión errónea de las proteínas marcadoras del cuerpo estriado y la disfunción motora en ratones, pudiendo ser eso extrapolable a seres humanos.	Hay evidencia de que el MECP2 estriado es necesario para modular los comportamientos psicomotores si se mantiene los niveles de dopamina en el cuerpo estriado rostral, pudiendo ser las anomalías en este el origen de las alteraciones motoras en el Síndrome de Rett.
Villani C et al. <sup>21</sup> (2020)	Fluoxetine rescues rotarod motor deficits in MECP2 heterozygous mouse model of Rett syndrome via brain serotonin.	Evaluar la eficacia de la Fluoxetina en ratones como tratamiento de las alteraciones motoras en el Síndrome de Rett.	El uso de Fluoxetina es útil y proporciona beneficios como tratamiento para las alteraciones motrices, pero para mostrar resultados debe ser constante y alargado en el tiempo.	Se evidencia que la fluoxetina y el citalopram rescatan los déficits de coordinación motora en MECP2 en ratones.
Ellaway C et al. <sup>22</sup> (2001)	Medium-term open label trial of L-carnitine in Rett syndrome.	Conocer los efectos a medio-largo plazo de la L-carnitina en pacientes con Síndrome de Rett.	Las concentraciones de carnitina tras el tratamiento con L-carnitina aumentaron y mejoró las características del sueño, nivel de energía, la comunicación y el bruxismo.	La L-carnitina puede ser un tratamiento prometedor y a pesar de que los resultados son leves pero perceptibles pueden ser de importancia para los pacientes y su entorno.
Achilly N et al. <sup>23</sup> (2021)	Presymptomatic training mitigates functional deficits in a mouse model of Rett syndrome.	Comprobar si el entrenamiento puede disminuir las alteraciones del comportamiento y mejorar la actividad.	Las neuronas específicas se activan de forma repetitiva durante el entrenamiento, desarrollando más ramificaciones dendríticas y teniendo mejores respuestas neurofisiológicas, de esta forma se mejora la funcionalidad y se retrasa la aparición de los síntomas.	Las intervenciones presintomáticas y el entrenamiento pueden retrasar el inicio de los síntomas y mitigar la gravedad de estos, pero para ello debería incluirse el Síndrome de Rett en el cribado de enfermedades genéticas y de esta forma poder intervenirla de forma precoz.