



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

CALIDAD DE VIDA EN EL SÍNDROME DE RETT

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2019

Autor: **María Luz Contreras García**

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Amelia Ramón López, Ricardo Nalda Molina

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	3
2. ABREVIATURAS.....	4
3. ANTECEDENTES.....	5
4. OBJETIVOS.....	10
5. MATERIALES Y MÉTODOS.....	11
5.1 Diseño.....	11
5.2 Estrategia de búsqueda.....	11
5.3 Criterios de selección.....	12
6. RESULTADOS.....	13
7. DISCUSIÓN.....	17
8. CONCLUSIÓN.....	29
9. BIBLIOGRAFÍA.....	30

1. RESUMEN

Introducción: El síndrome de Rett es un trastorno del desarrollo neurológico que afecta principalmente a las mujeres y que está causado por una mutación en el gen MECP2. Esta enfermedad afecta desfavorablemente a la salud de las personas que la padecen y limita su calidad de vida.

Objetivos: El objetivo de este trabajo se centra en conocer la calidad de vida de las personas con síndrome de Rett.

Metodología: El trabajo se trata de un diseño de revisión sistemática que examina la evidencia científica disponible a través de las bases de datos de Medline (Pubmed), Scopus y The Cochrane Library.

Resultados: Tras realizar la búsqueda y el análisis de los artículos, se contó finalmente con un total de 7 artículos que tratan sobre la calidad de vida de estas personas y proponen diferentes medidas e intervenciones para tratar de mejorarla.

Discusión: Las niñas con síndrome de Rett presentan un gran número de comorbilidades asociadas a la enfermedad que afectan negativamente a su salud e impiden la realización de numerosas actividades de la vida cotidiana. Precisan de un familiar o terapeuta que les brinde apoyo constante, así como de tratamientos que ayuden a controlar el dolor y las deformidades físicas.

Conclusión: Las características clínicas y genéticas del síndrome de Rett han sido bien estudiadas, sin embargo, el examen de calidad de vida es limitado. Por tanto, se necesita más información para asegurar que los servicios propuestos sean accesibles y que garanticen una mejora de la calidad de vida.

Palabras clave: Síndrome de Rett, terapias y calidad de vida.

2. ABREVIATURAS

MeCP2 – Proteína 2 de unión a metil-CpG

ARSD – Base de datos del síndrome de Rett de Australia

BDNF – Factor neurotrópico derivado del cerebro

BHI – Índice de retención de la respiración

BH – Retención de la respiración

AAT – Terapia asistida con animales

CHQ – Cuestionario de salud infantil

PhS – Resumen de evaluación física

PsS – Resumen de evaluación psicosocial

CSS – Escala de gravedad clínica

MBA – Análisis del comportamiento motor

QOL – Calidad de vida

CP-QOL – Cuestionario de calidad de vida de personas con parálisis cerebral

QOL-PMD – Cuestionario de calidad de vida de personas con discapacidades múltiples profundas

3. ANTECEDENTES

El síndrome de Rett es un trastorno del neurodesarrollo infantil ocasionado por una mutación del gen MECP2. El desarrollo de la persona es normal al inicio, sin embargo, a los pocos meses comienzan a aparecer algunos síntomas como la pérdida del uso voluntario de las manos y de sus movimientos más característicos. Además, cursa con dificultades para caminar y con la presencia de convulsiones, así como con un retraso en el crecimiento del cerebro y de la cabeza.

El trastorno fue identificado por primera vez por el doctor austriaco Andreas Rett en 1966⁽¹⁾, mediante la publicación de un artículo en el cual describía el caso de 31 niñas que presentaban retraso en el desarrollo neurológico a edades tempranas. Sin embargo, este artículo no tuvo una gran acogida entre los médicos del momento, y el trastorno no fue reconocido de manera generalizada hasta la publicación, por el Dr. Bengt Hagberg, de un segundo artículo en 1983⁽²⁾. El interés por el síndrome está aumentando con gran agilidad siendo en la actualidad cuando se está empezando a entender su complejo mecanismo de aparición y de afectación en la persona que lo padece.

El síndrome de Rett está catalogado como una enfermedad rara al presentar una incidencia de 1 de cada 10.000 o 12.000 niñas nacidas⁽³⁾. Es un trastorno genético, originado en el cromosoma X, que aparece únicamente en niñas. No hay evidencia apenas de casos en varones, ya que, si en el cromosoma X de un varón hubiera una mutación de algún gen, este produciría un daño en todas las células y, por lo tanto, generaría la muerte en los estadios tempranos del embrión. Este síndrome es, por lo tanto, una causa importante de alteración neurológica en las mujeres, y la segunda causa más común de discapacidad múltiple, después del Síndrome de Down⁽⁴⁾.

Antes de que los síntomas comiencen, el niño parece estar desarrollándose con normalidad, sin embargo, es más adelante cuando comienzan a aparecer de manera gradual una serie de síntomas mentales y

físicos. La hipotonía es el primer síntoma que aparece en la mayoría de los casos, y a medida que el síndrome avanza, se va perdiendo la capacidad del lenguaje y el uso voluntario de las manos, seguido de movimientos compulsivos de estas tales como frotarse y lavarse⁽⁵⁾. Es muy frecuente presentar también comportamientos autistas en las primeras etapas de la enfermedad, así como dificultades al gatear y caminar, además de una disminución del contacto visual.

Otro síntoma muy característico es la apraxia⁽⁵⁾, las personas que padecen esta enfermedad presentan incapacidad para realizar funciones motoras. Esto interfiere con todos los movimientos del cuerpo incluyendo la fijación de la mirada y el habla, por lo tanto, es quizás la característica más debilitante del síndrome de Rett.

Cabe destacar también algunos otros síntomas que se dan con bastante frecuencia, como son problemas del sueño, dificultades para masticar, rechinar los dientes o dificultades en la respiración, ya que muchos enfermos presentan hiperventilación o respiración contenida. La evolución de la enfermedad, incluyendo la edad de inicio y la gravedad de los síntomas, afecta de manera diferente a cada una de las personas que la padecen⁽⁵⁾.

Debido a la escasa prevalencia del síndrome de Rett, existe poca información acerca del pronóstico de la enfermedad a largo plazo y la esperanza de vida. A menudo, es complicado identificar a las mujeres mayores de 18 años; sin embargo, diversos estudios han señalado que una chica con síndrome de Rett tiene un 95% de posibilidades de sobrevivir hasta la edad de 20 - 25 años. Conforme la edad avanza, la tasa de supervivencia entre 25 – 40 años disminuye a un 69%. Si se comparan estos valores con la probabilidad de supervivencia de la población general femenina en EE. UU. del 98% y 97% respectivamente, se ve una clara diferencia en las mujeres a partir de 25 años. Por lo tanto, la esperanza de vida media de una niña diagnosticada de síndrome de Rett puede alcanzar los 47 años⁽⁶⁾. También existen casos de mujeres de entre 40 y 50 años con esta enfermedad, pero hay poca evidencia de casos identificados, lo que impide hacer estimaciones fiables de la esperanza de vida a partir de esa edad. Aunque se puede producir la muerte súbita durante el sueño, la mayoría de

mujeres diagnosticadas pueden llegar a alcanzar los 40 años con presencia de una adecuada atención médica, acompañada de terapias apropiadas y con una nutrición correcta.

Como se ha comentado anteriormente, el síndrome de Rett aparece debido una mutación del gen MECP2. Este gen, codifica la proteína 2 de unión a metil-CpG (MeCP2), la cual es una proteína reguladora cuya función es mantener inactivos otros genes que poseen gran importancia en el desarrollo y que son los responsables de las funciones cognitivas, sensoriales, emocionales y motoras. El fallo en el funcionamiento correcto del MECP2 conlleva a que otros genes permanezcan activos de forma inapropiada, alterando así el proceso de regulación necesario para el desarrollo del sistema nervioso central⁽⁶⁾.

A día de hoy, se conoce que el síndrome de Rett no sigue las leyes clásicas de transmisión genética, sino que es una enfermedad de causa epigenética⁽⁷⁾. Entendiendo este término como el proceso mediante el cual una mutación de un gen no altera la producción de una única proteína, sino que dicha mutación altera la configuración y/o expresión de otros muchos genes, y por tanto afecta a la producción adecuada de muchas proteínas esenciales en el desarrollo humano. Por lo tanto, lo distintivo de esta enfermedad, es la existencia de mutaciones epigenéticas en presencia de ADN normal que causan trastornos del neurodesarrollo.

La expresión de MeCP2 se encuentra en numerosos tejidos, siendo predominante su expresión en el cerebro, y su función está relacionada con la maduración de las neuronas. Como se mencionó anteriormente, las niñas con síndrome de Rett parecen desarrollarse de manera normal, ya que las actividades al comienzo del desarrollo no requieren el funcionamiento de estos factores. En el momento en el que el sistema nervioso de estas niñas no es capaz de generar las conexiones sinápticas adecuadas y necesarias para una correcta función cerebral debido al fallo en la expresión de la MeCP2, es cuando la maduración del cerebro se ve afectada y comienzan a aparecer los síntomas de la enfermedad. Las niñas que presentan esta enfermedad tienen neuronas con dendritas más cortas, de carácter más débil y con muchas menos

conexiones entre ellas. Esta característica es un indicador de una pobre maduración, además de un déficit en la conexión sináptica de dichas neuronas y una escasa plasticidad neuronal que afecta con gran importancia al desarrollo neurológico y al aprendizaje en general⁽⁷⁾.

Actualmente, no se ha descubierto ningún tratamiento que cese por completo la enfermedad. Por tanto, el tratamiento hoy en día para el síndrome de Rett es paliativo, es un tratamiento de apoyo centrado en el manejo de los síntomas que se presentan en el trastorno, por lo tanto, es necesario la colaboración de un equipo multidisciplinario. Los tratamientos más comunes están compuestos por medicamentos para controlar las alteraciones respiratorias y las dificultades motoras y medicamentos antiepilépticos para controlar las convulsiones. Otros tratamientos tratan de mejorar el movimiento y el funcionamiento de las niñas con síndrome de Rett, estos incluyen la fisioterapia o la hidroterapia, la terapia ocupacional o la musicoterapia, entre otros⁽⁶⁾. Muchos niños pueden, además, requerir ayudas con equipos especiales como soportes para prevenir o detener la escoliosis, férulas para controlar los movimientos de las manos o programas alimenticios para conseguir los aportes necesarios y mantener así el peso adecuado⁽⁵⁾.

La calidad de vida engloba un amplio concepto que hace referencia a la presencia de bienestar y satisfacción con el conjunto de experiencias de la vida. Esto incluye muchos aspectos, algunos que son universales y vitales para todas las personas como son la salud o el bienestar emocional, y otros que son más específicos para poblaciones particulares. La calidad de vida suele ser evaluada por la propia persona, sin embargo, esto es complicado para las personas con síndrome de Rett debido a los problemas cognitivos y de comunicación que presentan⁽⁸⁾. Se propone el término de calidad de vida relacionada con la salud como una manera de definir aspectos subjetivos de la experiencia de una persona, vinculados de forma directa o indirecta con la salud, la enfermedad y la discapacidad.

Actualmente, no hay una evidencia científica suficiente sobre el manejo de las comorbilidades en el síndrome de Rett, y a causa de ello, los médicos se

basan en gran medida en las experiencias clínicas y los principios de manejo aplicados a otras personas que presentan también deficiencias del desarrollo⁽⁸⁾. El objetivo de estos tratamientos es enlentecer la pérdida de actividades motoras o mejorar los síntomas ya visibles. También están encaminados a estimular la comunicación o el contacto social y, en definitiva, ayudan a que las niñas con síndrome de Rett puedan vivir con la mejor calidad de vida posible.

El gran número de comorbilidades intervienen, no solo en la calidad de vida de estas niñas, sino en las intervenciones terapéuticas y educativas. El objetivo de esta revisión es comprobar los tratamientos o terapias disponibles y evaluar la calidad de vida de las niñas que están en tratamiento en esta enfermedad observando si la alteración del comportamiento se modifica tras la intervención terapéutica.



4. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es realizar una revisión sistemática de la literatura científica con el fin de conocer la calidad de vida que presentan las personas con síndrome de Rett.



5. MATERIALES Y MÉTODOS

En este apartado se detallará el diseño que presenta nuestro trabajo, así como la estrategia de búsqueda utilizada en el mismo. A continuación, se explicará el procedimiento que se ha seguido para la identificación de los diferentes artículos, además de los criterios de inclusión y exclusión establecidos para llegar a la selección final de los estudios que se analizarán posteriormente.

5.1. Diseño

Para dar respuesta al objetivo de este trabajo, se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica sistemática de artículos científicos del ámbito de ciencias de la salud. Es un estudio descriptivo en el que se detallan una serie de características presentes en personas con una enfermedad característica.

5.2. Estrategia de búsqueda

Una vez identificado el concepto de interés y el tema de estudio, se procedió a realizar una búsqueda bibliográfica. Como fuente de información científica para llevar a cabo esta revisión, se utilizó principalmente la base de datos de MEDLINE (a través de PUBMED) además de otras bases de datos como Scopus y The Cochrane Library. También se consultaron algunas páginas web como la Asociación Española del Síndrome de Rett, Federación Española de Enfermedades Raras o National Institute of Neurological Disorders and Stroke, entre otras.

Para realizar la búsqueda de información, en primer lugar, se seleccionaron una serie de palabras clave, "Rett syndrome", "Drug therapy" y "Quality of life", con el objetivo de obtener información relacionada con nuestro tema de estudio. Para ello, en primer lugar, se empleó la página web de Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y, posteriormente, se delimitaron

los Medical Subject Heading (MeSH). Los términos de búsqueda utilizados en nuestro trabajo incluyen las palabras clave detalladas anteriormente, con el fin de centrar la búsqueda en artículos específicos que respondan al objetivo de la revisión.

La ecuación de búsqueda a la que se llegó finalmente se empleó en la base de datos MEDLINE, vía PubMed, y este proceso se desarrolló de la misma manera para el resto de bases de datos consultadas. Finalmente, la ecuación de búsqueda obtenida fue la siguiente:

("rett syndrome/therapy"[Mesh Terms] OR "rett syndrome/drug therapy"[Mesh Terms]) AND ("quality of life"[MeSH Terms] OR Quality of Life[Title/Abstract]) AND ("humans"[MeSH Terms])

5.3. Criterios de selección

Con el propósito de obtener la información adecuada para la realización del trabajo se seleccionaron aquellos estudios de los que se pudiera recuperar el texto completo, y aquellos que estuvieran publicados únicamente en inglés y cuya población de estudio incluyera exclusivamente a humanos. Además, se seleccionaron solamente aquellos artículos que tuvieran información relacionada con la calidad de vida de los pacientes con síndrome de Rett en tratamiento.

Por lo tanto, quedaron excluidos de esta revisión, todos los artículos que presentaban información diferente al tema de estudio, así como los artículos que estuvieran publicados en otro idioma diferente al inglés o las publicaciones cuya población de estudio fuera de animales.

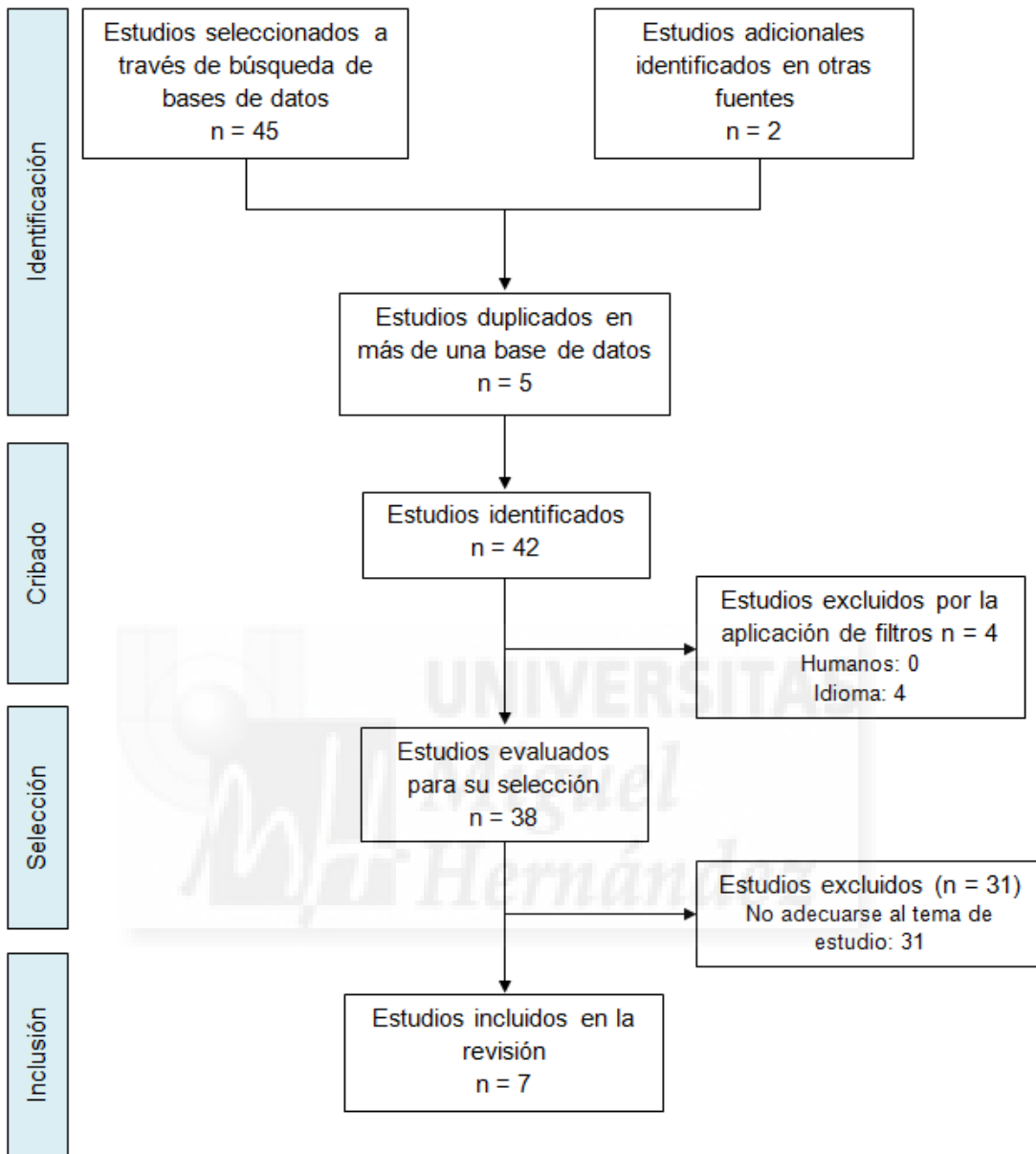
Además de la revisión realizada de los artículos, se analizaron, posteriormente, las referencias bibliográficas de cada uno de los artículos finalmente seleccionados con el fin de rescatar otros estudios diferentes, que contengan también información en relación con el tema en cuestión, para tener la posibilidad de incluirlos en esta revisión.

6. RESULTADOS

Tras realizar la búsqueda de los descriptores seleccionados se localizaron un total de 45 estudios: 26 (57,77%) en MEDLINE, 18 (40%) en Scopus y 1 (2,22%) en The Cochrane Library. A estos estudios obtenidos, se añadieron otros 2 artículos rescatados de una búsqueda adicional, haciendo un total de 47 artículos. Del total de los estudios encontrados, se revisó si alguno de ellos estaba duplicado en más de una base de datos y se obtuvieron 5 artículos repetidos, estos se rechazaron haciendo un total de 42 resultados. Al aplicar posteriormente los criterios de selección ya mencionados anteriormente, la búsqueda se redujo a 38 resultados, quedando excluidos únicamente 4 artículos.

Posteriormente se procedió a la lectura de cada uno de ellos, y aquellos que finalmente se adecuaban de manera correcta a los criterios de búsqueda propuestos fueron un total de 7 artículos, que fueron los utilizados finalmente para la lectura crítica de nuestro trabajo. Por tanto, quedaron excluidos de la búsqueda, por no adecuarse a los criterios de inclusión y, más concretamente, por no ajustarse al tema de estudio, un total de 31 artículos. En la figura 1 se encuentra esquematizado todo lo explicado anteriormente en relación con la identificación y selección de los diferentes artículos.

Figura 1: Identificación y selección de estudios.



Después de proceder a la lectura completa de los artículos seleccionados, se ha extraído de ellos la información correspondiente al autor o autores de estos, así como a la fecha de publicación, el país de procedencia del artículo, la población a la que va destinada, la manera de valorar la calidad de vida y los resultados obtenidos. En la tabla 1 se muestran las principales características de cada artículo.

Tabla 1. Cuadro resumen de las características principales de cada artículo.

Título	Autor, año	País	Diseño	Población	Valoración calidad de vida	Resultados obtenidos
Towards a full life with Rett disorder	Kerr AM, Burford B. (2001)	Reino Unido	Revisión	Niñas con síndrome de Rett	No consta valoración específica	Necesidad de terapias para las comorbilidades que presentan y de apoyo a la familia.
Alternative therapeutic intervention for individuals with Rett syndrome	Lotan M (2007)	Israel	Revisión	Experiencias de niñas con síndrome de Rett	No consta valoración específica	Necesidad de muestras más grandes y de investigaciones más detalladas
Physical therapy intervention for individuals with Rett syndrome	Lotan M, Hanks S (2006)	Israel	Revisión	Población: 4 niñas Edad: 8,5 - 11 años	No consta valoración específica	- Reducción de la frecuencia cardíaca - Mejora de las habilidades funcionales
Clinical severity and quality of life in children and adolescents with Rett syndrome	Lane JB, et al. (2011)	Estados Unidos	No especificado, apoyo científico	Población: 200 niñas Edad: 5 – 18 años	CHQ-PF50	Peor estado clínico está asociado con una peor calidad de vida física y con un mejor funcionamiento psicosocial

Quantitative and qualitative insights into the experiences of children with Rett syndrome and their families	Downs J, Leonard H (2016)	Australia	Revisión	Población: 21 padres de niñas con síndrome de Rett Edad: 6-18 años	No consta valoración específica	Necesidad de asistencia y de programas de actividades para las niñas con síndrome de Rett.
Pharmacologic treatment of Rett syndrome with Glatiramer Acetate	Djukic A, et al. (2016)	Nueva York	Ensayo clínico prospectivo Fase II	Población: 10 niñas Edad: 10 años o más	Child Health Questionnaire - P50	<ul style="list-style-type: none"> - Mejora de la velocidad de la marcha - Aumento del índice de contención de la respiración - Disminución de las descargas epilépticas - Tendencia hacia mejor calidad de vida, sin significación estadística
Conceptualizing a quality of life framework for girls with Rett syndrome using qualitative methods	Epstein A, et al (2016)	Australia	No especificado, apoyo científico	Población: 21 padres de niñas con síndrome de Rett. Edad: 7 - 18 años	KIDSCREEN CHQ CP-QOL QOL-PMD	Importancia del desarrollo de una escala de calidad de vida que englobe todos los dominios fundamentales del síndrome de Rett.

7. DISCUSIÓN

La calidad de vida en las niñas con síndrome de Rett es bastante limitada ya que, debido a la enfermedad, presentan muchas dificultades para realizar funciones diarias, tales como caminar, hablar o realizar cualquier esfuerzo físico. Por lo tanto, es de gran importancia la necesidad de trazar un marco para entender la calidad de vida de estas niñas y sugerir aquellas áreas en las cuales se podrían hacer esfuerzos para mejorarla⁽⁸⁾.

Los artículos encontrados miden dicha calidad de vida mediante exámenes de capacidad física y respiratoria o a través de cuestionarios de salud que integran una serie de dominios que son claves en la vida diaria de estas personas. Además, ponen de manifiesto una serie de comorbilidades que poseen las niñas con síndrome de Rett y que son objeto de interés para mejorar su calidad de vida. Los artículos más antiguos encontrados se centraban en maximizar el potencial que presentan las personas afectadas por esta enfermedad. Kerr AM⁽⁹⁾ manifestaba que la tarea principal del cuidador es encontrar y facilitar aquello que le funciona al individuo con síndrome de Rett y ayudarle así, a disminuir los problemas que obstaculizan la garantía de vivir con un buen estado de salud.

La mayoría de las deformidades ocurren en la espina dorsal, entre ellas se encuentra, predominantemente, la escoliosis. Muchas niñas poseen reflejos posturales, el hecho de estar de pie o caminar es a menudo incómodo y, como consecuencia de esta mala postura, las niñas desarrollan esta patología. Por lo tanto, el cuidador deberá proteger a la niña y ayudarle en los movimientos sin limitar su independencia. Así, actividades como montar a caballo o practicar sesiones diarias de piscina han demostrado ser muy importantes para mejorar esta mala postura⁽⁹⁾. Además, algunos estudios consideran que una posible causa de aparición de esta patología es la falta de melatonina que presentan estos pacientes al intervenir esta con el crecimiento propioceptivo que involucra los músculos paraespinales y la espina dorsal⁽¹⁰⁾. Esto se comprobó en un estudio realizado en 90 animales tratados con serotonina y melatonina. Se

observó la aparición de escoliosis en una proporción bastante reducida en aquellos tratados con melatonina, con lo cual, se pudo confirmar la influencia planteada anteriormente⁽¹⁰⁾. La corrección de esta curvatura puede ser esencial en muchos niños, siendo muy importante la cirugía si la curva avanza rápidamente deformando la postura o comprimiendo los órganos internos.

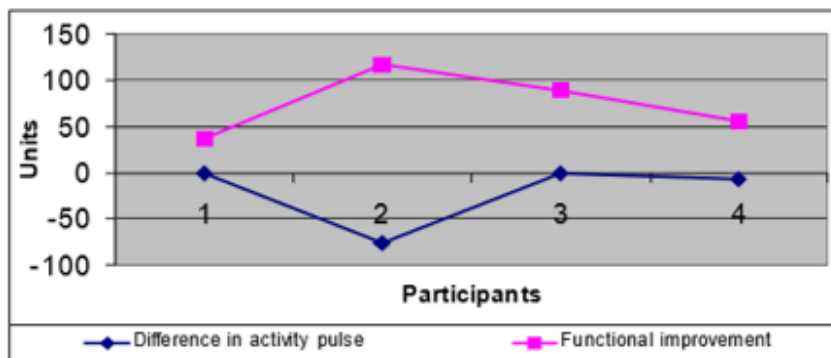
Por otro lado, Meir Lotan y Susan Hanks⁽¹¹⁾ describen la variación del tono muscular que poseen las niñas, y afirman que, este cambio provoca en ellas una reacción asimétrica y hace que, poco a poco, se vaya inclinando el tronco hacia un lado, lo que provocará finalmente el desarrollo de la escoliosis. Estas deformidades repercuten en el manejo de los niños, por lo tanto, es necesaria una evaluación continua por parte del terapeuta. Para el manejo de este problema tan frecuente se han observado máximos beneficios con tratamientos físicos e hidroterápicos intensivos, o caminar y permanecer de pie para las personas con menos movilidad y, además, el uso de corsés puede ser utilizado para erguir al niño cuando se requiere alguna actividad funcional.

Caminar es otro de los retos para las personas con síndrome de Rett. Entre el 50 - 85% de los niños lo logran, algunos pierden esta habilidad más adelante y otros nunca la obtienen. En la revisión mencionada anteriormente,⁽¹¹⁾ se describe la ejecución de un programa de entrenamiento diario en una cinta rodante en 4 niñas de entre 8,5 y 11 años, con el objetivo de mejorar la condición física y de verificar una relación entre la capacidad de ambulación y casos leves de escoliosis. Se realizaron 3 sesiones de 30 minutos cada día, la primera sesión tuvo lugar 2 meses antes de empezar la intervención, la segunda al inicio de la intervención y la tercera después de completar el programa de intervención.

Se observó una reducción de la frecuencia cardíaca y cambios funcionales específicos en la capacidad para levantarse, caminar una distancia establecida, andar de rodillas y, seguidamente, ponerse de pie ($p < 0,0001$). Esto condujo a pensar que había una relación inversa entre la frecuencia cardíaca y la movilidad (Figura 2), a medida que se reducía la frecuencia cardíaca, la habilidad funcional mejoraba. Por lo tanto, este estudio demostró que un programa de intervención diario podría mejorar el nivel físico de los individuos

con síndrome de Rett⁽¹²⁾. Debido a la importancia de la ambulación en los problemas de salud y de calidad de vida, se aconseja que estas personas deben mantener constantemente una rutina de caminar.

Figura 2



Graph 5. Correlation between reduction of activity heart rate to change in functional activity during treadmill intervention programs (tests 2 and 3).

Además, en un estudio llevado a cabo en Australia⁽¹³⁾, se investigó el impacto de la fusión espinal en la supervivencia de estas niñas. Los datos del ARSD (base de datos del síndrome de Rett en Australia) demostraron una reducción de la mortalidad en aquellas niñas con escoliosis severa que se sometieron a fusión espinal, comparados con aquellos en los que se seguía un manejo más conservador.

Así mismo, las niñas que presentan esta enfermedad tienen afectadas, de manera más general, sus estructuras corporales. Esto, como se ha dicho anteriormente, interrumpe la realización de manera adecuada de las actividades cotidianas, entre ellas la capacidad de realizar funciones motoras. En un estudio internacional realizado en Australia⁽¹⁴⁾ (n=249), se demostró que el 91.5% de las niñas conseguía aprender a sentarse, de estos, el 80% lo conseguía antes de los 9 meses, mientras que el 20% restante tardaba más tiempo en lograrlo. También se observó que el caminar de manera independiente era otra de las dificultades que presentaban ya que menos de la mitad de las niñas (46%) lo conseguía. Por lo tanto, es muy importante que los cuidadores y terapeutas proporcionen asistencia en estas actividades de la vida diaria, con programas de

actividades centrados en prácticas para habilidades motoras, como caminar o estar de pie, que tienen la ventaja de reducir la inmovilidad, mejorar la progresión de la deformidad y construir un buen estado físico y una buena calidad de vida⁽¹²⁾. Es conveniente que dichas intervenciones incluyan férulas preventivas, que utilicen prótesis cuando sea necesario y que mantengan el pie en buena posición con el uso de cuñas para que los dedos de los pies se encuentren más altos que los talones⁽¹⁵⁾.

Otra complicación que se da con bastante frecuencia es la osteoporosis, numerosos estudios establecen que los individuos con síndrome de Rett tienen mayor probabilidad de desarrollar osteoporosis. Un grupo de investigadores quiso comparar el análisis de la densidad ósea en 20 niñas con síndrome de Rett, 11 con parálisis cerebral y 25 controles sin ninguna patología relacionada⁽¹⁶⁾. Además, en otro estudio realizado en 5 niñas con esta patología encontraron resultados similares⁽¹⁷⁾. Ambos, sugerían que la creación lenta del hueso en este síndrome estaba relacionada con una disminución de la densidad ósea.

Por otro lado, otro factor importante a considerar en un intento de mejorar la calidad de vida de las personas con síndrome de Rett es el estado nutricional, tratándose de un factor muy contribuyente en la salud de las personas. Las niñas con esta enfermedad tienen dificultades para alimentarse, percibiendo como causas más frecuentes la disfunción motora, los problemas faríngeos o el reflujo gastroesofágico que presentan⁽¹⁸⁾. Además de estas dificultades, existen otros aspectos que contribuyen a hacer el proceso de alimentación más laborioso todavía, como el cierre deficiente de la boca o la presencia de movimientos involuntarios de la lengua⁽¹⁹⁾.

También es importante destacar las relaciones sociales del niño. Kerr AM⁽⁹⁾ sostiene que, en general, estas relaciones son gratas, pudiéndose incentivar por la apariencia atractiva del niño y su constante tendencia a sonreír. Muchas niñas reconocen a su familia y amigos y buscan activamente el contacto, entendiéndose como el principal motivador para estas personas. Algunos

análisis de grabaciones muestran que la niña puede involucrarse con frases o ritmos de la conversación, mostrando un gran sentido del humor⁽²⁰⁾.

Como se ha comentado anteriormente, muchos niños tienen dificultades para caminar o poseen disminuida la capacidad respiratoria. Con el fin de evaluar estos parámetros, se elaboró un ensayo clínico realizado a 10 niñas con síndrome de Rett que pretendía examinar la eficacia del tratamiento con acetato de glatiramero utilizando 20 mg durante 24 semanas de duración⁽²¹⁾. Su objetivo era valorar si existe una mejora de dicha velocidad de la marcha y de la función respiratoria de estos pacientes. Ante todo, indicar que el acetato de glatiramero activa las células T supresoras específicas y estimula la secreción de ciertos factores, entre ellos el factor neurotrópico derivado del cerebro (BDNF)⁽²²⁾, molécula clave en el desarrollo cerebral. El nivel de expresión de este está relacionado con la gravedad del síndrome⁽²³⁾, niveles más altos provocan un inicio tardío de los síntomas y una mejor calidad de vida, mientras que niveles más bajos provocan un desarrollo más temprano del síndrome.

El criterio de valoración principal fue la velocidad de la marcha, mediante un sistema de esterilla computarizada con sensores de presión integrados. La velocidad antes del tratamiento era de 62,7 cm / segundo, y al finalizar el tratamiento era de 84,3 cm / segundo ($p = 0,03$), pudiéndose observar una mejora clara de dicha velocidad tras el tratamiento con acetato de glatiramero. También se evaluaron los cambios en la respiración mediante el índice de retención de la respiración (BHI), entendiendo la retención de la respiración (BH) como una reducción de la amplitud respiratoria en un 90% durante 2 o más respiraciones. Como resultado de esta prueba se observó que el BHI mejoró en número de eventos por hora en 5 pacientes, con un rango de cambio de 2,3 a 14,5 eventos / hora y empeoró en un paciente, de 3,8 a 4,9 eventos / hora. En otros 3 pacientes no se observaron cambios significativos y el paciente restante no pudo completar la evaluación por presentar problemas de ansiedad.

Este estudio demostró mejoras significativas tras el tratamiento con GA, pero se deben tener en cuenta algunas limitaciones como el pequeño tamaño de la muestra y, además, sería conveniente la presencia de una muestra control con

placebo para que fueran más fiables los resultados obtenidos. De la misma manera, no se puede hablar de relación de dosis-respuesta, porque se realiza la prueba solo antes del inicio del fármaco y después del ensayo, para evaluar dicha relación sería necesario realizar la prueba antes de la administración de cada dosis. En definitiva, este artículo enfatiza la necesidad de un estudio placebo-control de GA en el síndrome de Rett como próximo objetivo y proporciona una plantilla para evaluar la eficacia de otras intervenciones diferentes⁽²¹⁾.

Debido a la presencia de estas comorbilidades, muchos autores vieron necesaria la implantación de intervenciones terapéuticas alternativas para enriquecer las condiciones físicas de las niñas con esta enfermedad y mejorar, así, su calidad de vida. Puesto que existe una gran diversidad funcional en esta enfermedad, es necesario, en primer lugar, una evaluación exhaustiva de cada niño, y a continuación, el diseño de un programa de intervención a medida con el fin de mantener o mejorar la función, prevenir enfermedades, aliviar el malestar y proporcionar movilidad a las personas con síndrome de Rett⁽¹¹⁾. En un estudio realizado a varias mujeres con esta patología (n=87) se concluyó que las intervenciones y el apoyo para desarrollar las habilidades motoras, las habilidades de la vida diaria y el funcionamiento cognitivo son los objetivos principales en esta enfermedad⁽²⁴⁾. Es esencial que la intervención sea flexible y se ajuste al estado de la enfermedad y a la reacción de la niña, por lo que el ritmo puede cambiar en función de las dificultades que se presenten y, además, es aconsejable permitir a la niña la toma de control en las sesiones permitiéndole elegir su actividad preferida.

Meir Lotan,⁽⁴⁾ en un artículo publicado en la revista internacional "Thescientificworld", expone una serie de intervenciones experimentadas por niñas con síndrome de Rett. Entre algunas de estas experiencias cabría destacar la terapia asistida con animales (AAT), como es el caso de perros o delfines. En un estudio realizado en Washington, con la ayuda de un objeto, un perro de peluche y un perro vivo⁽²⁵⁾, se observó que los individuos con el síndrome se mostraban más animados y concentrados con el animal de terapia. Además,

gracias al deseo de las niñas de acariciar a los animales, se reducen los movimientos estereotipados de las manos. Por lo tanto, la AAT ha demostrado ser un factor motivacional para estas personas y muchos autores la consideran una terapia adecuada para el entorno social de estas niñas.

Por otro lado, se describe también la experiencia de un entrenamiento de integración auditiva. Esta técnica se desarrolló con la intención de mejorar la sensibilidad del sonido anormal en personas con trastornos de conducta⁽²⁶⁾. A través de la presentación de sonidos y música en varias sesiones de 2 horas y media, se observó una estimulación del cerebro integrando el funcionamiento sensorial, consiguiéndose así la disminución de la distracción y la hiperactividad. Sin embargo, es necesaria una mayor investigación sobre esta terapia y, hasta el momento, no se debe utilizar como tratamiento convencional, sino simplemente como una terapia experimental⁽²⁷⁾.

Otra intervención destacable es la práctica de yoga, que ha demostrado reducir notablemente el estrés de las personas. Esto se ha comprobado en un estudio que tenía el objetivo de evaluar el efecto del yoga en el manejo del estrés en pacientes con epilepsia⁽²⁸⁾. Además, se ha visto que, al reducir el estrés, a su vez, estaría reduciendo la presencia de convulsiones, ya que está considerado un factor precipitante de las mismas⁽⁴⁾.

Además, otros estudios⁽⁹⁾ demuestran que la música como intervención, ha resultado ser placentera y se ha comprobado con éxito que reduce los movimientos estereotipados característicos de esta enfermedad⁽²⁹⁾. Quizás, el resultado más importante de muchas sesiones es que el niño es capaz de pasar tiempo en un estado receptivo a interactuar y expresar contacto con el terapeuta. En un estudio realizado por Merker y col se confirmó que la música proporciona una ventana a las capacidades cognitivas de las niñas⁽²⁰⁾. Por tanto, una de las ventajas de la musicoterapia es su aparente capacidad para avivar y mantener el contacto emocional con el niño.

Por otro lado, otra manera de evaluar la calidad de vida es mediante la realización de cuestionarios. Estos cuestionarios tienen el objetivo de evaluar el impacto de la gravedad clínica en la calidad de vida de niñas y adolescentes con

síndrome de Rett. Djukic A y colaboradores⁽²¹⁾ utilizaron el cuestionario de salud infantil P50 (CHQ-P50) para evaluar la calidad de vida de 10 niñas con síndrome de Rett⁽³⁰⁾. En este cuestionario, las puntuaciones más altas indicaban una mejor calidad de vida, sin embargo, no se obtuvo una tendencia significativa hacia una mejor calidad de vida de estas pacientes. ($p=0,07$).

En un artículo publicado por Epstein A y colaboradores⁽³¹⁾, se examinó mediante el cuestionario de salud infantil (CHQ-PF50) a más de 200 participantes de entre 5 a 18 años con síndrome de Rett clásico con evaluaciones anuales durante un periodo de 2 años.

El CHQ-PF50 es una herramienta genérica de calidad de vida mediante el cual se evalúan una serie de dominios recogidos en dos grupos, por un lado, el resumen de evaluación física (PhS) y, por otro lado, el resumen de evaluación psicosocial (PsS). Para evaluar la gravedad clínica se usan dos escalas cualitativas, la escala de gravedad clínica (CSS) y el análisis del comportamiento motor (MBA). El primero se desarrolló como una medida de gravedad clínica basada en el diagnóstico y las características del desarrollo de la enfermedad. En cambio, el MBA es un examen más completo y está más encaminado a evaluar la disfunción motora y conductual de las personas con el síndrome. Para llevar a cabo el objetivo de este artículo, se han examinado, de manera transversal y longitudinal, las relaciones entre las puntuaciones del estado clínico y las puntuaciones de PhS y PsP del CHQ-PF50.

Los resultados obtenidos al comparar el efecto de la gravedad clínica en CHQ-PF50 mediante un estudio transversal, indicaron que, en dos personas con la misma edad y la misma mutación, un aumento del MBA producía una reducción de 0,43 en la puntuación PhS; mientras que un aumento del CSS producía una reducción de 0,91 puntos de PhS. Por otro lado, la misma valoración mostró que un aumento de CSS producía un aumento de 0,26 puntos en el PsS, se vio también que el MBA no tiene efecto en la puntuación psicosocial. En lo referente al estudio longitudinal, para 2 personas con la misma edad y mutación se vio que un aumento en el CSS disminuía 0,69 puntos el PhS

y aumentaba en 0,20 puntos el PsS; en cambio, un aumento del MBA disminuía en 0,32 puntos el PhS.

En conclusión, el estudio ha demostrado que puntuaciones más altas en CSS y MBA disminuyeron significativamente las puntuaciones del resumen físico (PhS) del CHQ-PF50, por lo que se deduce que un estado clínico peor está asociado con una peor calidad de vida con respecto a las habilidades físicas. Por otro lado, puntuaciones más altas en CSS y MBA se relacionaron con mejores puntuaciones en el dominio psicosocial (PsS) del CHQ-PF50, por lo tanto, se observó que un estado clínico peor está asociado a un mejor funcionamiento psicosocial, esto puede ser debido a que las deficiencias clínicas más graves, impiden la capacidad de las niñas para presentar conductas negativas como agresiones.

Por último, se dispone también de cuestionarios diferentes empleados, con el mismo fin, en un estudio de valoración de calidad de vida realizado en 21 padres de niñas con esta enfermedad, de 6 a 18 años con la intención de examinar, utilizando métodos cualitativos, ciertos dominios de la QOL importantes en los niños con síndrome de Rett y, posteriormente, compararlos con otras escalas de QOL⁽³¹⁾.

Para llevar a cabo el estudio citado se ha utilizado el Cuestionario de Salud Infantil (CHQ) genérico, en el que se observa que los niños con discapacidades más graves tienen menores puntuaciones en la calidad de vida física, sin embargo, presentan mejores puntuaciones en la calidad de vida psicosocial, esto puede ser debido a que tienen menos probabilidades de manifestar comportamientos desafiantes.

Además del CHQ, como medidas generales se utilizó también el cuestionario de calidad de vida relacionada con la salud de KIDSCREEN. Por otro lado, como medidas específicas de la condición se utilizaron los cuestionarios de calidad de vida de parálisis cerebral (CP QOL Child and Teen) y el cuestionario de calidad de vida de personas con discapacidades múltiples profundas (QOL-PMD). Con estos cuestionarios se examinaron 10 dominios que facilitan unos criterios específicos sobre la calidad de vida de niños con

discapacidades y revelan desafíos únicos que tienen las personas con síndrome de Rett. Están agrupados en 3 grupos:

- Salud y bienestar que incluía los dominios de salud física, el dolor y las molestias corporales y el bienestar emocional y conductual.

- Actividades diarias que abarcan las habilidades de comunicación, la movilidad de las personas afectadas y la estabilidad de las rutinas diarias.

- Inmersión y servicios comunitarios, que comprende la conexión social, el entorno natural y la asistencia de servicios específicos.

En esta enfermedad, la sensibilidad al dolor se observa disminuida, sin embargo, puede aumentar en relación con los procesos intensos. Los padres y cuidadores describieron respuestas disminuidas en situaciones que de normal es probable que causen dolor, como inyecciones, caídas o quemaduras⁽³²⁾.

Como se ha comentado anteriormente, las habilidades funcionales están afectadas en esta enfermedad, presentando una gran dependencia de los demás para realizar las tareas de la vida diaria. Aquellos que presentaban una movilidad muy limitada respondían gratamente a los cambios de posición, mientras que aquellos que tenían más facilidad mostraban una gran satisfacción e incluso placer al caminar. Esta importancia del movimiento ha impulsado la necesidad de fomentar las oportunidades motoras en personas con discapacidades físicas para conseguir mejorar su calidad de vida.

Además, el dominio de la estabilidad de las rutinas diarias reveló una mayor seguridad y disfrute al participar en actividades familiares organizadas con un horario programado ordinariamente. Y, por otro lado, la realización de actividades en un ambiente natural se ha visto que provoca una mayor reducción del riesgo de mala salud mental que la realizada en otros ambientes⁽³³⁾.

Los cuestionarios de calidad de vida, por lo general, son de informe propio. Sin embargo, en esta enfermedad, debido a la discapacidad que presentan, les resulta imposible completar la mayoría de ellos. Con lo cual, es responsabilidad de los padres realizar esta tarea basándose en calificaciones de lo que entienden que son las percepciones de sus hijos. En este artículo se completó el QOL-

PMD, entendiéndolo como única medida para niños con discapacidades profundas y múltiples⁽³⁴⁾. Las funciones mentales fueron satisfactorias, sin embargo, se capturaron pocos elementos del conjunto de datos del síndrome de Rett. En cuanto a las medidas de CP-QOL child⁽³⁵⁾ y CP-QOL Teen⁽³⁶⁾, se observó que no contenían muchos de los dominios y elementos de esta enfermedad, destacando los periodos de malestar junto con el dolor corporal. Por otro lado, el CHQ es un cuestionario bastante genérico, sin embargo, los elementos están destinados hacia la salud y las funciones, se vio también que los dominios del estudio se asignaron pobremente. Por último, la medida KIDSCREEN, utilizada también con gran amplitud en investigación de discapacidad, estaba incompleta con los dominios del estudio.

Los estudios han demostrado que los cuestionarios utilizados son de gran utilidad como medida de valoración, ayudando en la evaluación del impacto de la gravedad clínica en la calidad de vida de las personas con síndrome de Rett. Sin embargo, presentan varias limitaciones, una de ellas es el hecho de que son respondidos por los padres, debido a la incapacidad de los hijos de hacerlo, lo que puede provocar una mayor posibilidad de aparición de sesgos. Por otro lado, el análisis estadístico utilizado es de naturaleza correlacional, es decir, se evalúa algún tipo de relación entre las dos variables, sin llegar a conocer cuál de ellas puede ser la causa.

Las familias de estas niñas trabajan continuamente para controlar el dolor de la realidad que están viviendo. Además, necesitan apoyo adicional en el hogar, y no solo eso, sino también requieren ayuda práctica y un diagnóstico preciso. Existen numerosas organizaciones de apoyo para padres que brindan una calidad de amparo, capaz de transformar la desesperación en una esperanza compartida y proporcionar una vitalidad inmensamente valiosa para el niño. Por supuesto, la rehabilitación es de por vida, con lo cual, cada niño requiere una evaluación periódica para establecer necesidades esenciales en la comunicación, movilidad, nutrición y visión y audición, entre otras.

Cada nueva estrategia terapéutica debe meditarse con las personas familiarizadas con el nuevo método y deben ser aplicadas únicamente con

objetivos específicos y medibles, de manera realista, en un periodo de tiempo determinado. Además, se debe tener en cuenta la gran variedad fenotípica que presenta esta enfermedad, con lo que, en niños diferentes, una misma intervención podría dar diferentes resultados. Finalmente, esta revisión también alerta de la necesidad de estudios con muestras más grandes y de realizar una búsqueda más detallada antes de considerar que un tratamiento tiene algún beneficio sobre la persona con síndrome de Rett.

Para concluir con esta idea, las niñas con síndrome de Rett presentan gran variedad de problemas a la hora de afrontar las tareas diarias, con lo cual, es importante que los clínicos e investigadores construyan este marco de conocimiento para poder brindar tratamientos más efectivos y favorecer así, la mejor calidad de vida en las personas con esta enfermedad.



8. CONCLUSIÓN

Tras revisar los diferentes estudios y, a pesar de las limitaciones encontradas en nuestro trabajo, la evidencia disponible muestra que la mejora de la calidad de vida en el síndrome de Rett está directamente relacionada con una buena atención médica y con la ayuda de diversas intervenciones terapéuticas. El factor más influyente en la calidad de vida de las niñas con síndrome de Rett es principalmente el deterioro cognitivo que presentan, además del gran número de comorbilidades que están asociadas a esta enfermedad.

Así pues, y centrándonos en el objetivo planteado al inicio de la revisión, se puede concluir, gracias a los resultados obtenidos tras la búsqueda de evidencia en las tres bases de datos (Medline, Scopus y Cochrane), que existe un potencial considerable para reducir la dependencia de los niños, sin embargo, estos estudios, a su vez, alertan de una escasez de investigaciones sobre la calidad de vida en los pacientes con síndrome de Rett. Por lo tanto, existe una gran necesidad de nuevos estudios, que consten de una mayor muestra de población, para cooperar con la mejora de la investigación y con la propuesta de nuevas terapias que contribuyan a una mejor calidad de vida de estos individuos.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Rett A. [On a unusual brain atrophy syndrome in hyperammonemia in childhood]. Wien Med Wochenschr [Internet]. 1966 Sep 10 [cited 2019 May 27];116(37):723–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5300597>
2. Hagberg B, Aicardi J, Dias K, Ramos O. A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia, and loss of purposeful hand use in girls: Rett's syndrome: Report of 35 cases. Ann Neurol [Internet]. 1983 Oct [cited 2019 May 27];14(4):471–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6638958>
3. Asociación Española del Síndrome de Rett [Internet]. [cited 2019 May 27]. Available from: <https://www.rett.es/sindrome-de-rett/9-mqum-es-el-smndrome-de-rett.html>
4. Lotan M. Alternative Therapeutic Intervention for Individuals with Rett Syndrome. Sci World J [Internet]. 2007 May 29 [cited 2019 May 27];7:698–714. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17619753>
5. Síndrome de Rett: National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) [Internet]. [cited 2019 May 27]. Available from: https://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/el_sindrome_de_rett.htm
6. Asociación Española del Síndrome de Rett. Manual Síndrome de Rett. Segunda Ed.
7. Actualidad sobre toda la información del Síndrome de Rett. [Internet]. [cited 2019 May 27]. Available from: <https://miprincesarett.es/2017/12/27/investigacion-rett-2/>
8. Downs J, Leonard H. Quantitative and qualitative insights into the experiences of children with Rett syndrome and their families. Wiener Medizinische Wochenschrift [Internet]. 2016 Sep 4 [cited 2019 May

- 27];166(11–12):338–45. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27491552>
9. Kerr AM, Burford B. Towards a full life with Rett disorder. *Pediatr Rehabil* [Internet]. 2001 Jan 10 [cited 2019 May 27];4(4):157–68. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12160356>
 10. Machida M, Dubousset J, Imamura Y, Iwaya T, Yamada T, Kimura J. Role of melatonin deficiency in the development of scoliosis in pinealectomised chickens. *J Bone Joint Surg Br* [Internet]. 1995 Jan [cited 2019 May 27];77(1):134–8. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7822371>
 11. Lotan M, Hanks S. Physical Therapy Intervention for Individuals with Rett Syndrome. *Sci World J* [Internet]. 2006 Oct 10 [cited 2019 May 27];6:1314–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17041720>
 12. Lotan M, Isakov E, Merrick J. Improving functional skills and physical fitness in children with Rett syndrome. *J Intellect Disabil Res* [Internet]. 2004 Nov [cited 2019 May 27];48(8):730–5. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15494062>
 13. Downs J, Torode I, Wong K, Ellaway C, Elliott EJ, Izatt MT, et al. Surgical fusion of early onset severe scoliosis increases survival in Rett syndrome: a cohort study. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2019 May 27];58(6):632–8. Available from:
<http://doi.wiley.com/10.1111/dmcn.12984>
 14. Fehr S, Downs J, Bebbington A, Leonard H. Atypical presentations and specific genotypes are associated with a delay in diagnosis in females with Rett syndrome. *Am J Med Genet Part A* [Internet]. 2010 Oct [cited 2019 May 28];152A(10):2535–42. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20815036>
 15. Larsson G, Engerström IW. Gross motor ability in Rett syndrome--the

- power of expectation, motivation and planning. *Brain Dev* [Internet]. 2001 Dec [cited 2019 May 27];23 Suppl 1:S77-81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11738846>
16. Osteopenia in Rett syndrome. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2019 May 27]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9403666>
 17. Budden SS, Gunness ME. Possible Mechanisms of Osteopenia in Rett Syndrome: Bone Histomorphometric Studies. *J Child Neurol* [Internet]. 2003 Oct 2 [cited 2019 May 27];18(10):698–702. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14649552>
 18. Budden S. Management of Rett Syndrome: A Ten Year Experience. *Neuropediatrics* [Internet]. 1995 Apr 19 [cited 2019 May 27];26(02):75–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7566457>
 19. Morton RE, Bonas R, Minford J, Kerr A, Ellis RE. Feeding ability in Rett syndrome. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 2008 Sep 29 [cited 2019 May 27];39(5):331–5. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1469-8749.1997.tb07440.x>
 20. Merker B, Bergström-Isacsson M, Engerström IW. Music and the Rett Disorder: The Swedish Rett Center Survey. *Nord J Music Ther* [Internet]. 2001 Jan [cited 2019 May 27];10(1):42–3. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/08098130109478016>
 21. Djukic A, Holtzer R, Shinnar S, Muzumdar H, Rose SA, Mowrey W, et al. Pharmacologic Treatment of Rett Syndrome With Glatiramer Acetate. *Pediatr Neurol* [Internet]. 2016 Aug [cited 2019 May 27];61:51–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27363291>
 22. Ziemssen T, Kümpfel T, Klinkert WEF, Neuhaus O, Hohlfeld R. Glatiramer acetate-specific T-helper 1- and 2-type cell lines produce BDNF: implications for multiple sclerosis therapy. *Brain* [Internet]. 2002 Nov 1 [cited 2019 May 27];125(11):2381–91. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12390966>

23. Chang Q, Khare G, Dani V, Nelson S, Jaenisch R. The Disease Progression of Mecp2 Mutant Mice Is Affected by the Level of BDNF Expression. *Neuron* [Internet]. 2006 Feb 2 [cited 2019 May 27];49(3):341–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16446138>
24. Cass H, Reilly S, Owen L, Wisbeach A, Weekes L, Slonims V, et al. Findings from a multidisciplinary clinical case series of females with Rett syndrome. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 2003 May [cited 2019 May 27];45(5):325–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12729147>
25. Martin F, Farnum J. Animal-Assisted Therapy for Children with Pervasive Developmental Disorders. *West J Nurs Res* [Internet]. 2002 Oct [cited 2019 May 27];24(6):657–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12365766>
26. Sinha Y, Silove N, Williams K, Hayen A. Auditory integration training and other sound therapies for autism spectrum disorders. In: Sinha Y, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2004 [cited 2019 May 27]. p. CD003681. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14974028>
27. Gravel J, Madell J, Miller MH. Auditory Integration Training [Internet]. Vol. 24, American Speech-Language-Hearing Association. 2004 [cited 2019 May 27]. Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org/05be/3d044ca498d463742e88190577344f6b977f.pdf>
28. Panjwani U, Gupta HL, Singh SH, Selvamurthy W, Rai UC. Effect of Sahaja yoga practice on stress management in patients of epilepsy. *Indian J Physiol Pharmacol* [Internet]. 1995 Apr [cited 2019 May 27];39(2):111–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7649596>

29. Wesecky A, Opitz JM, Reynolds JF. Music therapy for children with rett syndrome. *Am J Med Genet* [Internet]. 1986 Jan 1 [cited 2019 May 27];25(S1):253–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ajmg.1320250527>
30. Lane JB, Lee H-S, 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 Nov 15 [cited 2019 May 27];77(20):1812–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22013176>
31. Epstein A, Leonard H, Davis E, Williams K, Reddihough D, Murphy N, et al. Conceptualizing a quality of life framework for girls with Rett syndrome using qualitative methods. *Am J Med Genet Part A* [Internet]. 2016 Mar [cited 2019 May 27];170(3):645–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26686505>
32. Downs J, Géranton SM, Bebbington A, Jacoby P, Bahi-Buisson N, Ravine D, et al. Linking MECP2 and pain sensitivity: the example of Rett syndrome. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2010 May [cited 2019 May 29];152A(5):1197–205. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20425824>
33. Mitchell R. Is physical activity in natural environments better for mental health than physical activity in other environments? *Soc Sci Med* [Internet]. 2013 Aug [cited 2019 May 27];91:130–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22705180>
34. Petry K, Maes B, Vlaskamp C. Measuring the quality of life of people with profound multiple disabilities using the QOL-PMD: First results. *Res Dev Disabil* [Internet]. 2009 Nov [cited 2019 May 27];30(6):1394–405. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19595562>
35. Waters E, Maher E, Salmon L, Reddihough D, Boyd R. Development of a condition-specific measure of quality of life for children with cerebral palsy: empirical thematic data reported by parents and children. *Child Care Health Dev* [Internet]. 2005 Mar [cited 2019 May 27];31(2):127–35. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15715691>

36. DAVIS E, SHELLY A, WATERS E, MACKINNON A, REDDIHOUGH D, BOYD R, et al. Quality of life of adolescents with cerebral palsy: perspectives of adolescents and parents. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 2009 Mar [cited 2019 May 27];51(3):193–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19191833>

