

SÍNDROME DE ANGELMAN, LA ENFERMEDAD RARA DE LA ETERNA SONRISA.

Grado de Enfermería

Erizaintza Gradua

Trabajo Fin de Grado / Gradu Bukaerako Lana

Autora: Saioa Dendarieta Elizaincin

Tutora: Esther Vicente Cemborain

Mayo, 2023

RESUMEN:

Introducción: Las enfermedades se consideran raras cuando su prevalencia es menor a 5 casos por 10.000 habitantes. Existen más de 6.000 enfermedades raras diferentes en el mundo. El Síndrome de Angelman es una de ellas.

Objetivos: Describir las características del Síndrome de Angelman, desde un enfoque biopsicosocial, proporcionando información sobre los principales signos y síntomas de la enfermedad, así como el diagnóstico y tratamiento de la misma. También es necesario conocer las necesidades socio-sanitarias de estas personas.

Métodos: Se realiza una revisión bibliográfica de la literatura.

Resultados: El Síndrome de Angelman es un trastorno del neurodesarrollo que se caracteriza por retraso mental, epilepsia, ataxia y ausencia del lenguaje, con unos rasgos físicos característicos. Se estima que tiene una incidencia de 1/10.000-1/20.000. Se origina por diferentes mecanismos genéticos que están relacionados con la gravedad de los síntomas. El diagnóstico inicial es clínico, aunque se realizan distintas pruebas para confirmar el síndrome. La enfermedad no tiene cura y el tratamiento irá encaminado al control de los síntomas, acompañado de fisioterapia, logopedia y escolarización inclusiva.

Conclusiones: El diagnóstico precoz, el tratamiento temprano y la constancia en las distintas terapias ayudan al control de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de estas personas.

Palabras clave: Síndrome de Angelman; Enfermedad Rara; Necesidades, Tratamiento precoz.

Número de palabras: 10.838

ABSTRACT

Introduction: Diseases are considered rare when their prevalence is less than 5 cases per 10.000 inhabitants. There are more than 6.000 different rare diseases in the world. Angelman syndrome is one of them.

Objectives: To describe the characteristics of Angelman syndrome from a biopsychosocial perspective, proportioning information about the main signs and symptoms of the disease, as well as the diagnosis and treatment of it. At the same time, it is necessary to know the socio-sanitary needs of these people.

Methodology: Bibliographic review of the existing literacy.

Results: The Angelman syndrome is a neurodevelopmental disorder characterized by mental retardation, epilepsy, ataxia, and absence of language, with characteristic physical features. It is estimated to have an incidence of 1/10000-1/20000. It is caused by different genetic mechanisms related to the symptoms' severity. The initial diagnosis is clinical, although various tests are performed to confirm the syndrome. The disease has no cure and treatment will be aimed at symptom control, accompanied by physiotherapy, speech therapy, and inclusive schooling.

Conclusions: Early diagnosis, early treatment, and consistency in the different therapies help to control the disease and improve the quality of life of these people.

Keywords: Angelman syndrome; rare disease; necessities; early treatment

Number of words: 10,838

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS:

Tablas:

Tabla 1: Umbrales de prevalencia en diversas regiones del mundo según sus distintas definiciones de ER y de enfermedad ultra-rara.....	1
Tabla 2: Criterios clínicos del Síndrome de Angelman	12
Tabla 3: Resumen de los artículos seleccionados para el apartado de resultados....	39

Figuras:

Figura 1: Diagrama de flujo	9
Figura 2: Alteraciones genéticas que causan el Síndrome de Angelman.....	20
Figura 3: Algoritmo de diagnóstico del Síndrome de Angelman.....	22

ÍNDICE:

1.	INTRODUCCIÓN:.....	1
-	Medicamentos huérfanos	3
-	Diagnóstico y detección precoz.....	4
-	Enfoque sociosanitario	4
-	Registro de enfermedades raras	5
-	Síndrome de Angelman	6
2.	OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN:.....	7
	Objetivo principal	7
	Objetivos específicos:.....	7
3.	MÉTODOS:.....	8
	Diseño:	8
	Estrategias de búsqueda:	8
	Criterios de inclusión y exclusión:.....	9
	Extracción y análisis de los datos.....	9
4.	RESULTADOS:	12
-	Epidemiología	12
-	Características.....	13
-	Mecanismos genéticos	20
-	Correlación genotipo-fenotipo	22
-	Diagnóstico	23
-	Tratamiento	25
-	Necesidades escolares.....	26
6.	DISCUSIÓN:.....	29
7.	CONCLUSIONES:.....	34
8.	BIBLIOGRAFIA.....	36
9.	ANEXOS	41

1. INTRODUCCIÓN:

Las Enfermedades Raras (ER), según la Unión Europea (UE), son aquellas enfermedades que tiene una prevalencia inferior a 5 casos por 10.000 habitantes. La prevalencia es la proporción de la población que padece la enfermedad en un momento dado. Para definir las ER se utiliza un índice de prevalencia que no coincide en todos los países del mundo. Por ejemplo en Estados Unidos de América (EEUU) consideran ER o “afección rara”, cualquier enfermedad que tiene menos de 200.000 casos en todo el país o que afecta a más de 200.000 personas pero en este caso, no está asegurado que los beneficios generados por la venta del medicamento para tratar la enfermedad en cuestión, cubran los gastos generados en la fabricación del mismo (Richter et al., 2015). Asimismo, en Japón las ER se definen como aquellas que afectan a menos de 50.000 personas (Song et al. 2012). La Tabla 1 muestra los umbrales de prevalencia de diversas regiones del mundo, según las distintas definiciones de ER y enfermedad ultrarara.

La UE también añade a la definición “...que pueden ser mortales o provocar un debilitamiento crónico del paciente y que, debido a su escasa prevalencia requieren esfuerzos combinados para tratarlas” (Avellaneda et al., 2007).

El concepto de enfermedades raras abarca muchas enfermedades diferentes, heterogéneas, con etiología, discapacidad y necesidades muy diversas, que tienen una tasa de morbilidad y mortalidad elevada y recursos terapéuticos limitados (Avellaneda et al., 2007). Estas enfermedades tienen una evolución severa con clínica compleja, que dificulta el diagnóstico y el reconocimiento (Posada et al., 2008).

El portal de Orphanet, una base bibliográfica de referencia para las ER, identifica más de 9.000 entidades clínicas, de las cuales 6.172 se han identificado como trastorno (Orphanet, s.f). En España, se estima que aproximadamente 3 millones de personas padecerán una enfermedad rara a lo largo de su vida (Estrategia en Enfermedades Raras, 2013).

Tabla 1. Umbrales de prevalencia en diversas regiones del mundo según sus distintas definiciones de ER y de enfermedad ultra-rara.

Región	Definición	Umbral máximo (Casos / 10 ⁵ hab.)	Habitantes / 1 caso
Singapur	< 20.000 casos	356-638	157-280
OMS	65-100 casos/10 ⁵ hab.	65-100	1.000-1.538
EEUU	< 200.000 casos	61-86	1.163-1.640
Brasil	≤ 65 casos/10 ⁵ hab.	65	1.538
Unión Europea (UE)	< 5 casos/10 ⁴ hab. ^a	50	2.000
Corea del Sur	< 20.000 casos	39-42	2.381-2.564
Japón	< 50.000 casos	39-40	2.500-2.564
Dinamarca	< 1.000 casos	17-19	5.263-5.882
Australia	< 2.000 casos	8-11	9.090-12.500
Suecia	≤ 1 caso/10 ⁴ hab.	10	10.000
Noruega	< 100 casos/10 ⁶ hab.	10	10.000
Taiwán	≤ 1 caso / 10 ⁴ hab.	10	10.000
Rusia	1 caso / 10 ⁴ hab.	10	10.000
Islandia	≤ 2 caso / 10 ⁴ hab	20	5.000
Colombia	1 caso/5·10 ³ hab.	20	5.000
Filipinas	1 caso / 2·10 ⁴ hab.	5	20.000
Enfermedad ultra-rara (UE)	≤ 1 caso / 5·10 ⁴ hab	2	50.000
Turquía	1 caso/10 ⁵ hab.	1	100.000
China	< 1 caso / 5·10 ⁵ hab.	0,2	500.000

a Países que adoptan la definición de ER de la Unión Europea (UE): Alemania, Austria, Bélgica, Bulgaria, Chipre, Croacia, República Checa, Eslovaquia, Eslovenia, España, Estonia, Finlandia, Francia, Grecia, Holanda, Hungría, Irlanda, Italia, Letonia, Lituania, Luxemburgo, Malta, Polonia, Portugal, Rumanía, Serbia, Suiza y Turquía. Además: Canadá, Argentina, Chile y México.

Fuente: Elaboración propia. Adaptada de "Paradoja de la rareza: a propósito del porcentaje de población afectada por enfermedades raras." De Vicente, E., Pruneda, L. y Ardanaz, E., 2020, Gaceta Sanitaria, 34 (6), p. 536-538 (<https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2020.02.012>)

La primera vez que se usó la palabra “Rare Disease” (Enfermedad Rara) fue en una revista de Pediatric en 1978, en un artículo correspondiente al tratamiento de enfermedades metabólicas hereditarias (Holtzman, 1978). Pero la primera definición se dio a conocer en 1983, cuando la Orphan Drug Act definió ER relacionadola con el medicamento huérfano (Vicente et al., 2020).

No fue hasta 1996, cuando en EEUU se implantó el primer reglamento relativo a los medicamentos huérfanos y a las enfermedades raras (Avellaneda et al., 2007).

- Medicamentos huérfanos

Los medicamentos huérfanos (MH) son fármacos necesarios en la salud pública para el tratamiento de un numero restringido de enfermedades raras que afectan a un pequeño porcentaje de la población (Orphanet, s.f).

La industria farmacéutica no tiene como objetivo específico fabricar medicamentos para enfermedades raras porque el beneficio económico no es suficientemente atractivo. Por eso, para aliviar los síntomas se administraban medicamentos genéricos.

Para incentivar la fabricación de MH, se han tomado algunas medidas: la promoción de créditos tributarios y ayudas a la investigación, simplificación de los procesos de autorización y exclusividad en el mercado. La Unión Europea solo ha aplicado el último punto como medida de incentivación (Avellaneda et al, 2007).

Los criterios que aplica la UE para definir un medicamento como huérfano son los siguientes (Nagore et al., 2008) (Reglamento 141/2000, 1999):

1. Que sea para tratar, diagnosticar o prevenir a una enfermedad que afecte a menos de 5/10.000.
2. Que sirva para tratar enfermedades graves o incapacitantes, aun sabiendo que, las expectativas de comercializar no son buenas y además la inversión necesaria para desarrollarlo no esté justificada.
3. Que sea beneficiosos para las personas que padecen enfermedades con las características anteriormente citadas.

La Industria Farmacéutica tiene como inconveniente la fabricación de esos medicamentos, por falta de investigación y dificultad para el desarrollo. El grupo reducido y diverso de pacientes con ER, expresan preocupaciones relacionadas con el acceso a los fármacos disponibles.

Los MH requieren de un control y vigilancia exhaustivos por sus características especiales. Todos los servicios implicados en la dispensación de MH deben conocer el correcto manejo de los mismos para proporcionar una adecuada atención al paciente (Nagore et al., 2008).

- **Diagnóstico y detección precoz**

Las ER, en su mayoría, tienen una base genética, aunque no se puede olvidar el factor ambiental, que tiene un gran impacto en estas enfermedades como se ve reflejado en la variabilidad de los fenotipos (Posada et al., 2008).

El programa de cribado neonatal está presente en muchos países. Sirve para una detección precoz de enfermedades congénitas en su periodo de latencia, asintomático o subclínico y permite mejorar su pronóstico, instaurando el tratamiento adecuado tempranamente, disminuyendo las complicaciones y mejorando la calidad de vida. En Navarra, se realiza a todos los niños y niñas recién nacidas en Navarra, así como a los nacidos en otras comunidades autónomas que sus madres sean residentes en Navarra. La prueba consiste en un análisis de sangre obtenida del talón, que se realiza en las primeras 48 horas de vida, en las que se analiza la existencia de alguna Metabolopatía Congénita. En Navarra, a día de hoy, se pueden detectar precozmente un total de 26 enfermedades (Programa de cribado, 2019).

A pesar de estos programas de cribado, el principal problema de estas enfermedades sigue siendo el infradiagnóstico, lo que influye tanto en el tratamiento como en el desarrollo de la enfermedad (FEDER, s.f.).

- **Enfoque sociosanitario**

Para poder reducir la morbilidad y mejorar la calidad de vida de las personas con ER, es necesario un equipo multidisciplinar. Estas enfermedades suele ser crónicas y muchas veces debilitantes (Posada et al., 2008). Esto supone un desafío para el

sistema de salud, porque suele estar orientado hacia el manejo de las enfermedades de alta prevalencia (Vicente et al., 2018).

El papel de la Atención Primaria (AP) es imprescindible para una detección precoz de signos de alarma y poder derivar al especialista lo antes posible. Además, la labor de la AP es el acompañamiento al paciente, proporcionando las ayudas necesarias para una buena evolución de la enfermedad (Avellaneda et al., 2007).

- **Clasificación**

Para la clasificación de las ER la base de datos de Orphanet realiza una nomenclatura propia con códigos ORPHA, para poder mejorar así la visibilidad de las enfermedades raras en los sistemas de información sanitarias y de investigación.

Orphanet se basa en la presentación clínica de las enfermedades y las incluye en las clasificaciones necesarias para cada una. Para ello, para cada enfermedad, hay una base bibliográfica de artículos científicos y revisados por expertos en dicho portal (Orphanet, s.f.).

El portal Orphanet clasifica las enfermedades atendiendo a distintos criterios, en grandes grupos, dentro de los cuales, por ejemplo, estaría el relacionado con las anomalías raras del desarrollo durante la embriogénesis, enfermedades genéticas raras o enfermedades neurológicas raras, donde se incluye el Síndrome de Angelman.

- **Registro de enfermedades raras**

Los registros poblacionales de ER utilizan la recogida sistemática de datos con el objetivo de conocer la epidemiología de estas enfermedades y de esta forma ayudar a la gestión y planificación de los recursos sociosanitarios, así como favorecer la investigación.

El Registro Estatal De Enfermedades Raras (ReeR) se creó a finales de 2015, está formado por los registros autonómicos y coordinados por el ministerio de sanidad (Vicente et al, 2018).

El ReeR publica informes periódicos en los que recoge los casos registrados por los registros autonómicos, tanto vivos como fallecidos en el periodo de estudio, así como la prevalencia puntual por cada enfermedad rara analizada y comunidad autónoma

de residencia. En el Informe ReeR de 2022 se recoge información sobre 26 ER con granularidad trastorno entre las que se encuentra el Síndrome de Angelman. Para este informe declararon casos al ReeR un total de 13 comunidades autónomas, pero solo 11 de ellas aportaron información sobre el SA. (Informe ReeR, 2022)

- **Síndrome de Angelman**

Dentro de las ER, el Síndrome de Angelman (SA) es un trastorno neurogenético que se caracteriza por una discapacidad intelectual profunda y rasgo clínicos distintivos. Según el portal de Orphanet, la prevalencia de esta enfermedad oscila entre 1/10.000 y 1/20.000. Es de herencia desconocida. Diferentes mecanismos genéticos pueden causar la enfermedad y el tratamiento debe de ser multidisciplinar (Brun y Artigas, 2005).

2. OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN:

Objetivo principal: Describir las características del Síndrome de Angelman, desde un enfoque biopsicosocial, realizando una revisión bibliográfica de la literatura.

Objetivos específicos:

- Detallar los principales signos y síntomas del Síndrome de Angelman, así como el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad.
- Conocer las necesidades socio-sanitarias de las personas afectadas por Síndrome de Angelman.

3. MÉTODOS:

Diseño:

Para la realización de este trabajo, se han seguido las directrices de la guía de la asignatura del “Trabajo de fin de Grado de Enfermería” y se ha realizado el curso de “Competencias Internacionales: buscar, evaluar y utilizar la información. Trabajo fin de Estudios: grados y másteres de la Facultad Ciencias de la Salud” que nos ofrece la biblioteca de la Universidad Pública de Navarra.

El diseño que se ha llevado a cabo es una revisión bibliográfica narrativa acerca del Síndrome de Angelman, centrado en las características, diagnóstico y tratamiento, entre septiembre del 2022 y abril de 2023. Esta revisión se ha realizado en diferentes bases de datos.

Estrategias de búsqueda:

Para la elaboración de este trabajo, se comenzó con una búsqueda en las siguientes bases de datos: Pubmed, Cinhal, CSIS, Scielo y Sirius.

Las palabras clave utilizadas fueron: “Síndrome de Angelman” y “Angelman syndrome”, combinadas con los operadores booleanos AND y OR con las siguientes palabras:

- Signos / Síntomas / Características / Sintomatología
- Tratamiento / Intervención / Terapia
- Diagnóstico / Diagnosticar

Y las mismas palabras traducidas al inglés.

Los límites que se han establecido para la búsqueda de información han sido el idioma y la fecha de publicación. En cuanto al idioma, se ha limitado a los artículos o referencias realizadas en castellano o inglés por ser idiomas conocidos. En cuanto a la fecha de publicación, se ha acotado la búsqueda a los artículos publicados a partir del 2013 porque son más actuales, pero no siendo un criterio de exclusión para aquellos encontrados por la técnica de bola de nieve con fecha de publicación anterior al 2013.

Criterios de inclusión y exclusión:

Al realizar la búsqueda bibliográfica, para poder seleccionar los artículos de interés para el trabajo, se han establecido unos criterios de inclusión y exclusión.

Los artículos primarios o revisiones bibliográficas publicados en organismos oficiales han sido incluidas en esta revisión. Además, se incluyeron los artículos que traten sobre la enfermedad de Angelman, en concreto, sobre las características, diagnóstico, tratamiento y necesidades de dicha enfermedad.

Los criterios de exclusión, en cambio, han sido aquellos artículos que tratan sobre enfermedades raras diferentes al SA y que se centren en aspectos que no estén relacionados con este síndrome o que no fueran relevantes para el trabajo.

Extracción y análisis de los datos

Los registros totales identificados han sido:

- Pubmed: 715 artículos → De los cuales se seleccionaron 4.
- Cinhal: 507 artículos → De los cuales se seleccionaron 4.
- CSIS: 18 artículos → De los que no se seleccionó ninguno.
- Scielo: 16 artículos → De los que no se seleccionó ninguno.
- Sirius: 4099 artículos. → De los cuales se seleccionaron 3.

En total, una búsqueda de 5355 artículos relacionados con el Síndrome de Angelman.

Una vez observados los títulos y leído los resúmenes de los diferentes artículos, han sido eliminados 5255 artículos porque estaban duplicados o no trataban el objetivo del trabajo, enfocándose en otros aspectos como diferentes ensayos clínicos o comparación con otras enfermedades que no tenían interés para el trabajo. Al final, aunque se eligieron un total de 100 artículos para la lectura del texto completo, solamente 11 textos han sido incluidos en esta revisión porque se referían a las características, diagnóstico, tratamiento y necesidades del SA. En el Anexo 1, Tabla 3, se detallan los artículos seleccionados, sus respectivos objetivos y resultados.

Por otra parte, se revisaron distintas páginas web, de las cuales se obtuvo distinta información: FEDER (Federación Española de Enfermedades Raras), Orphanet (Portal de información sobre Enfermedades Raras y medicamentos huérfanos) y Asociación

del Síndrome de Angelman (ASA). Además, se realizó la técnica bola de nieve para acceder a distintos artículos no encontrados en las bases de datos y se utilizaron recursos disponibles de la asignatura de Abordaje Integral de personas afectadas por Enfermedades Raras, cursado el 3º año de la carrera de Enfermería en la UPNA ([Guía asignatura 2021](#)). Asimismo, existe un libro (Brun y Artigas,2005) sobre esta enfermedad que ha servido de gran ayuda para desarrollar este trabajo.

Aunque estos artículos han sido los más recurridos para la realización de este trabajo, con el fin de completar la información en algunos apartados, se han utilizado otros recursos disponibles.

Querría destacar que, en la búsqueda de artículos realizada para completar este trabajo, no he utilizado el filtro de texto completo, pero he tenido la oportunidad de leer todos los artículos sin solicitar ningún permiso o licencia extra.

Para completar la introducción, se ha recurrido a artículos e informes referentes a las enfermedades raras, proporcionadas en la asignatura antes comentada y en Orphanet.

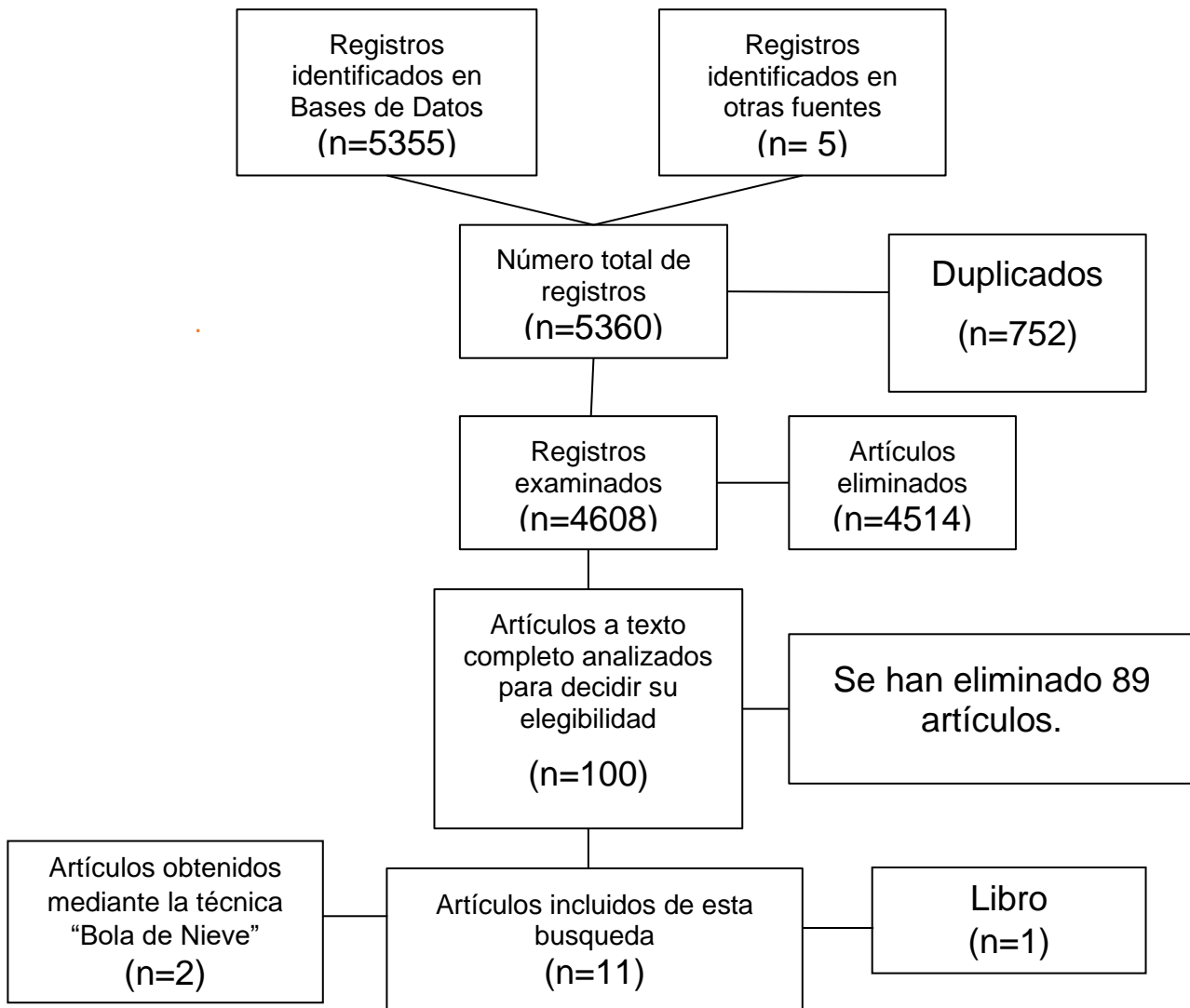


Figura 1: Diagrama de flujo. Elaboración propia.

4. RESULTADOS:

El Síndrome de Angelman (SA) es un trastorno del neurodesarrollo de base genética y los signos y síntomas más comunes de las personas que padecen dicha enfermedad son la discapacidad intelectual grave, ataxia, ausencia del habla, comportamiento conductual alterado, convulsiones y ciertos rasgos físicos (apariencia feliz, boca grande, hipopigmentación de la piel, babeo frecuente y microcefalia) (Brun y Artigas, 2005).

El pediatra inglés Harry Angelman describió el SA por primera vez en 1965, observó que tres niños con SA tenían rasgos muy parecidos, todos presentaban retraso mental grave, un caminar específico, risa excesiva, epilepsias, ataxia e incapacidad para el habla (Brun y Artigas, 2005).

En un principio, lo denominaron como "*Happy Puppet Syndrome*" (Síndrome de la muñeca feliz), pero no fue del agrado de las familias afectadas y por ello lo renombraron como Síndrome de Angelman. En ese momento todavía no se conocía la etiología de esta enfermedad y el diagnóstico se basaba en las características clínicas. No se supo de la existencia de la herencia genética hasta 1987, cuando Ellen Magenis, pediatra americana, descubrió que había una delección (pérdida de un fragmento de material cromosómico) en el cromosoma 15q11-13 (Brun y Artigas, 2005). Años más tarde, gracias a Magenis, se supo que el SA y el Síndrome de Prader-Willi (SPW), se producían por una anomalía en la misma región del cromosoma 15, pero que el SPW tenía una falta de material genético en el cromosoma 15, procedente del padre y que el SA en el cromosoma procedente de la madre (Artigas et al., 2005) (Brun y Artigas, 2005) (Moreno y Barreiro, 1998).

- **Epidemiología**

El SA tiene una incidencia desconocida, aunque se han realizado muchos estudios al respecto (Brun y Artigas, 2005). Parece que la prevalencia mundial oscila entre 1/10.000 y 1/20.000, según varias fuentes (Williams et al., 2009) (Margolis et al., 2015) (Madaan y Méndez, 2023) y el portal de Orphanet, indiferentemente de su sexo o etnia. Esta cifra puede variar porque hay un infradiagnóstico de la enfermedad (Brun y Artigas, 2005).

En España, según el informe del Registro estatal de enfermedades Raras (ReeR) a 1 de enero de 2020 había un total de 330 personas diagnosticadas y registradas de SA, con una mínima diferencia entre sexos (164 varones y 167 mujeres). A día de hoy, es en el tramo de edad comprendido entre los 10 y 14 años, donde se da el mayor número de casos diagnosticados, con un total de 66 personas.

En Navarra, hay 14 personas diagnosticadas con este síndrome, 7 chicos y 7 chicas. La prevalencia puntual a 1 de enero de 2020 es de 0,213 en Navarra, siendo la más alta del estado, casi 1 caso por cada 47.000 habitantes (Informe ReeR, 2022).

- **Características**

Según la definición de Orphanet, el Síndrome de Angelman, es un trastorno del neurodesarrollo que se caracteriza por una discapacidad intelectual profunda y rasgos dismórficos faciales distintivos (Orphanet, s.f.). Los rasgos físicos típicos de la persona con SA son: microcefalia, hipoplasia medio-facial, aplanamiento occipital, macroglosia (protrusión lingual), boca grande, hipopigmentación cutánea, ojos y cabellos claros. Estos rasgos marcados ayudan a la identificación a partir de los 3 o 4 años, pero no todos ellos presentan todas las características. En 2005, se consensuaron distintos criterios para conseguir un mejor diagnóstico de las personas que padecen dicha enfermedad. En la tabla 2 se presentan estos criterios (Williams et al, 2006) (Brun y Artigas, 2005).

○ Epilepsia:

Durante los primeros años de vida, el principal problema médico de las personas con SA es la epilepsia. Tanto los médicos como los padres, consideran que éste es el aspecto de la enfermedad que más angustia produce en los pacientes. La epilepsia tiene una correlación con el genotipo, es decir, hay una variable en el número de personas que sufren epilepsia según el mecanismo genético (Grieco et al., 2019). En la mayoría de los casos, el inicio de las convulsiones aparece durante los tres primeros años de vida. Según el estudio realizado por Daiana Cassater et al en 2021, hay una diferencia abismal entre las personas diagnosticadas de delección y las que no. Las primeras sufren su primera convulsión antes de los 36 meses, con una mayor frecuencia entre los 24-36 meses.

TABLA 2: Criterios clínicos del Síndrome de Angelman.

<p>A-CONSISTENTES (100%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retraso del desarrollo, funcionalmente severo. • Trastorno del movimiento o del equilibrio, usualmente temblores de las extremidades o ataxia. • Fenotipo conductual: combinación de carcajadas/sonrisa, apariencia feliz, hiperexcitable, frecuente aleteo, conducta hiperactiva, tendencia a la dispersión. • Afectación grave del lenguaje, ninguna o mínimo uso de palabras, con mejor lenguaje receptivo y comunicación no verbal. 	
<p>B-FRECIENTES (más de 80%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estancamiento en el crecimiento del perímetro cefálico resultando una microcefalia (absoluta o relativa) a los 2 años de edad. • La microcefalia es más importante en las deleciones 15q11-q13. • Crisis comiciales de inicio antes de los 3 años de edad. La epilepsia mejora con la edad, pero puede aparecer en la edad adulta. • Electroencefalograma patológico, con patrón característico con ondas de gran amplitud y picos lentos. 	
<p>C- ASOCIADOS (20-80%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Occipucio aplanado • Surco occipital • Protrusión lingual • Movimientos de la lengua: Trastornos de succión/deglución. • Problemas de la alimentación durante la infancia • Prognatismo • Boca grande, espacio interdental aumentado • Babeo frecuente • Movimientos masticatorios frecuentes con la boca • Hipopigmentación de piel y ojos comparados con otros miembros de la familia 	<ul style="list-style-type: none"> • Estrabismo • Hiperreflexia en extremidades inferiores • Brazos levantados y semiflexionados durante la marcha • Hipersensibilidad al calor • Trastorno del ciclo sueño-vigilia y disminución de la necesidad de dormir. • Atracción y fascinación por el agua • Arrugar y estrujar objetos como papel y plásticos. • Trastornos de alimentación • Obesidad en niños mayores. • Escoliosis • Estreñimiento

Fuente: Elaboración propia. Adaptado de *Angelman Syndrome 2005: updated consensus for diagnostic criteria*. Williams, CA., et al., 2006, Am J Med Genet, 140: 413-418.

En las personas en las que la enfermedad no se origina por delección, en cambio, la aparición de dichas convulsiones es más tardía, aparece entre los 3-5 años. De este estudio se deriva la siguiente conclusión: una correlación directa entre el genotipo, la presentación de convulsiones y la edad de aparición de las mismas (Cassater et al., 2021). Pero, la aparición de las convulsiones no conlleva siempre al diagnóstico inmediato de la enfermedad (Brun y Artigas, 2005) (Cassater et al., 2021).

Los pacientes con SA sufren diferentes tipos de crisis.

- Las más frecuentes son las **mioclónicas**, caracterizadas por contracciones breves de diferentes músculos, repetidas, arrítmicas o rítmicas (Pérez de Nanclares y Lanpuzina, 2015), sin focalización, epilépticas o no, que afectan a diferentes partes del Sistema Nervioso Central (Brun y Artigas, 2005).
- Otro tipo de crisis son las **ausencias atípicas**, se refieren a desconexiones de corta duración acompañadas de la pérdida de tono muscular (Pérez de Nanclares y Lanpuzina, 2015), afectando al estado de conciencia, quedando anuladas las actividades del paciente (Brun y Artigas, 2005).
- Las llamadas crisis **atónicas**, se refieren a hipotonía brusca con posibilidad de desvanecimiento del paciente (Pérez de Nanclares y Lanpuzina, 2015), que pueden repetirse a lo largo del día, con una corta duración (Brun y Artigas, 2005).
- Por último, en las crisis **tónico-clónicas** generalizadas el paciente puede perder la conciencia, seguida de hipertonia, con aleteos rítmicos de las extremidades y éstas tienen más duración (Pérez de Nanclares y Lanpuzina, 2015).

Las convulsiones son más frecuentes y más graves durante los 3 primeros años de vida. A partir de la adolescencia, las crisis se van controlando, hasta el punto de poder desaparecer (Pérez de Nanclares y Lanpuzina, 2015).

- Trastorno motor (alteraciones del movimiento)

Los pacientes con SA:

- Presentan un trastorno en el movimiento clasificado dentro de las características llamadas consistentes, esto es, las que aparecen en el 100% de las personas que padecen este síndrome (Brun y Artigas, 2005).
- Durante los primeros meses de vida, en las personas con SA no se aprecia ninguna alteración en el tono muscular o en el desarrollo motor. Entre los 6 y 12 meses, ellos no cumplimentan los hitos correspondientes a dicha edad y se diagnostica un retraso global del desarrollo.
- Se caracterizan por una hipotonía axial persistente desde el nacimiento hasta los 12 meses, no logran mantenerse sentados con apoyo y tienen un movimiento irregular y brusco. La hipotonía es una característica típica de la niñez, que va desapareciendo con la edad, dando lugar a la hipertonia, espasticidad y contractura muscular (Grieco et al., 2019).
- Muestran dificultad para el desplazamiento autónomo, no consiguiendo gatear hasta los 2 años. Estos pacientes consiguen la deambulacion entre los 2 y 5 años de edad. Un número reducido de casos, en torno al 10%, no llega a la deambulacion autónoma (Brun y Artigas, 2005).
- Presentan una falta de coordinación para realizar los movimientos voluntarios, que se observa en su forma de caminar, definida como marcha atáxica. Se caracteriza por una base de apoyo ancha con los pies rígidos apuntando hacia fuera (Gohs, 2015). Puede venir acompañado por una inclinación hacia adelante, más acentuado cuando corren (Williams et al., 2009). Según Beckung et al., 2004, la diplejía podría ser una característica más de la marcha de las personas con SA. Esto se define como una dificultad para caminar porque las piernas se juntan, se giran hacia dentro y se cruzan a la altura de la rodilla, por la rigidez de los músculos de la cadera y piernas. Para ellos la marcha requiere de gran cantidad de concentración y suelen tener dificultades con las escaleras. El patrón descrito puede tener variaciones (Gohs, 2015).

- Sus extremidades superiores se caracterizan por movimientos involuntarios, con los brazos en candelabro, flexión de codo, muñeca y la mano en rotación prono (situación de la mano con el dorso hacia arriba) (Pérez de Nanclares y Lanpuzina, 2015). El aleteo de manos también está presente en estas personas. El tono muscular afecta a la realización de dichos movimientos (Artigas et al., 2005).
- Las habilidades motoras finas tienden a ser más complejas que los movimientos motores gruesos (Ghos, 2015). Esto supone un inconveniente para realizar el movimiento de pinza y dificultad para alcanzar los objetos o comer solo (Dagli et al., 2021).

- Trastorno del Sueño

El trastorno del sueño es un problema frecuente en las personas con SA y tiene consecuencias en sus familiares (Grieco et al., 2019). La cantidad de sueño nocturno es muy reducido, con despertares frecuentes y tempranos, con una media de descanso de 5 horas por noche (Brun y Artigas, 2005). Suelen ser ciclos de sueño-vigilia cortos y fragmentados (Dagli et al., 2021). Además, el sueño está desorganizado, pudiendo estar horas sin dormir (Brun y Artigas, 2005) También presentan disomnia (dificultad para conciliar el sueño o mantenerse dormido) (Dagli et al., 2021). Los ronquidos, enuresis, bruxismo, pesadillas y la risa nocturna también se han descrito como manifestaciones frecuentes entre estas personas (Wheeler et al., 2017)

Se ha observado que el 80% de los pacientes presentan estas alteraciones relacionadas con el sueño y no tienen relación con el genotipo (Wheeler et al., 2017). Los problemas de sueño se atribuyen a la falta de melatonina en estas personas (Artigas et al., 2005). La edad crítica se sitúa entre los 2 y 6 años, mejorando progresivamente con la edad (Brun y Artigas, 2005)

- Fenotipo Conductual

El fenotipo conductual se define como “las características cognitivas, de lenguaje, de conducta, motoras y sociales relacionadas con un síndrome” (Artigas et al., 2005).

El patrón de conducta en los niños con SA se resume en: la ausencia del habla, apariencia feliz con una risa excesiva, hiperactividad y fascinación por el agua (Margolis et al., 2015). Suelen tener una tendencia a llevarse los objetos a la boca, especialmente los objetos más brillantes, de plástico o los globos (Pérez de Nanclares y Lanpuzina, 2015).

Los ataques de risa sin motivo son una de las conductas más distintivas de las personas con este síndrome. Estas personas esbozan una sonrisa fácilmente y no discriminan distintos contextos en los que no es adecuado reírse, creando situaciones tensas o incómodas. La apariencia feliz persiste en la edad adulta (Brun y Artigas, 2005). La personalidad fácilmente excitable de estas personas hace que presenten estereotipias, como puede ser el aleteo de los brazos y un comportamiento de hiperactividad relacionado con la dificultad para mantener la atención (Horsler y Oliver, 2006).

Son personas hipermotóricas en la infancia, pero va desapareciendo a medida que crecen. No controlan sus movimientos y pueden golpear o incomodar a las personas que se encuentren a su alrededor, siempre sin intención de ofender. El babeo es frecuente en las personas con SA (Grieco et al., 2019).

En un estudio realizado en 2005 por Artigas et al., se observó que las personas con SA tienen tendencia a llorar poco y una buena tolerancia al dolor. Esta característica es común en el SA y SPW y ello demuestra que la baja sensibilidad al dolor, observada en las personas afectadas con uno u otro síndrome, puede estar relacionada con la región alterada del cromosoma 15, es decir, con zona de impronta de 15 q11-q13 (Artigas et al., 2005).

- Incontinencia

El problema de la incontinencia va disminuyendo con la edad, hasta llegar a ser autónomos en el 60% de los casos de SA, que logran controlar los esfínteres diurnos (Brun y Artigas, 2005). La discapacidad intelectual, la epilepsia y la hiperactividad tienen relación directa con la incontinencia, dificultando su control y aumentando las tasas de la misma como se ha concretado en el estudio de Wagner et al. en 2017.

- Discapacidad

La enfermedad se caracteriza por un retraso en el desarrollo cognitivo que se encasilla entre severo y profundo (Dagli et al., 2021) y por ello necesita una vigilancia directa de un adulto (Brun y Artigas, 2005). Se identifica entre los 2 y 5 años de edad, con un déficit cognitivo que está asociado a la hiperactividad y trastornos en la comunicación (Pérez de Nanclares y Lanpuzina, 2015).

- Comunicación

Una de las características definitorias del SA es la afectación del lenguaje, viéndose comprometida la capacidad para el habla. En la mayoría de los niños, el número de palabras utilizadas y el uso que hacen de ellas es muy limitado. Aunque algunos de ellos logran pronunciar alguna palabra, eso no significa que completen sus necesidades comunicativas con el lenguaje oral (Brun y Artigas, 2005). Pero, el nivel de comprensión de estas personas no se ve alterado (Pearson et al., 2019).

Para comunicarse intentan utilizar el lenguaje no verbal. Usan un amplio repertorio de estrategias comunicativas, como el gesto de señalar, las vocalizaciones, las aproximaciones a palabra o el uso repetitivo de una palabra. La dificultad para expresar sus sentimientos y emociones, supone una limitación para desarrollar una vida autónoma e independiente.

La Comunicación Aumentativa y Alternativa (CAA) puede ser una estrategia óptima para poder comunicarse de otra manera, se usa para ayudar a una persona a superar sus desafíos comunicativos y expresarse e interactuar de forma efectiva en cualquier entorno. (ASA comunicación, 2019)

La CAA tiene como objetivo conseguir la mejor y más efectiva interacción posible en las personas con necesidades complejas de comunicación, como por ejemplo las personas con SA (ASA comunicación, 2019). Se suplementa o se reemplaza el lenguaje oral por sistemas alternativos de la comunicación, así hay dos tipos de CAA:

- La CAA sin apoyos en la que se comunican con gestos o expresiones faciales, no requieren de ninguna ayuda externa.

- Los CAA con apoyos, en la que precisan de herramientas físicas para la comunicación. Se conocen tres variantes (Williams et al., 2009).
 - Las de baja tecnología, como pueden ser los libros o paneles de comunicación con imágenes.
 - Las de tecnología media, que utilizan un medio electrónico poco sofisticado.
 - Las de alta tecnología, los softwares que se ejecutan en dispositivos dinámicos como Tablet o móvil.

El Sistema de CAA adecuado para cada persona se elige después de una valoración por parte de un profesional especialista en la CAA, junto con un plan de intervención y asesoramiento para poder conseguir una comunicación eficaz desde una edad temprana. Es importante que cuando el Sistema de CAA se esté implantando, no se limiten ninguno de los intentos comunicativos de la persona para determinar el sistema de CAA apropiado para ella (Beukelman y Mirenda, 2013).

- **Mecanismos genéticos**

Como se ha mencionado anteriormente, el SA tiene una etiología genética. La enfermedad está relacionada con la región q11-13 del cromosoma 15 de origen materno. Los cromosomas son estructuras que están dentro del núcleo de las células, contienen muchos genes, que son un segmento de material genético y contienen el código para producir una proteína. Normalmente, los genes se expresan desde sus dos alelos, el materno y el paterno. Pero hay algunos genes que solo se manifiestan en uno de sus alelos, sea cual sea su origen parental, y a ese mecanismo de regulación genética se le llama la impronta genética (Brun y Artigas, 2005) (Moreno y Barreiro, 1998).

El gen responsable del SA se encuentra en la región anteriormente citada y se describe como UBE3A. Existe una ausencia de expresión de gen y puede tener distintos orígenes (Brun y Artigas, 2005).

1. *Deleción del gen 15q11-q13 materna de novo*: en el 70-75% de los casos, hay una microdeleción (pérdida de material cromosómico) de esa región del

cromosoma de origen materno, que sucede por un emparejamiento incorrecto entre secuencias duplicadas.

2. *Disomía uniparental paterna (DUP)*: Ocurre cuando las dos copias del cromosoma tienen el mismo origen parental, en este caso paterno, faltando por lo tanto la copia materna porque en la división celular hay un fallo de la distribución de los cromosomas. Además, por la impronta genética, el cromosoma paterno tiene silenciado el gen 15q11-q13, el correspondiente al síndrome de Angelman. Esto ocurre en el 2-5% de los pacientes.
3. *Mutación de "imprinting" o de impronta*: Se produce una mutación en el centro de impronta. El cromosoma de origen materno presenta un error en el cambio de impronta por dicha mutación y eso conlleva a que se exprese el alelo paterno en la región 15q11-q13 y el alelo materno quede silenciado. Su frecuencia es de 3-5%.
4. *Mutación del gen UBE3A*: Se produce un cambio en la secuencia del gen UBE3A, que conlleva al impedimento de la síntesis de una proteína funcional denominada E6-AP. La función principal de dicha proteína es intervenir en la degradación de proteínas cerebrales. La mutación lleva a la ausencia de la proteína E6-AP, y por ello en el SA el cerebro será el órgano más afectado. Esto está presente en 5-10% de los pacientes.
5. *Etiología desconocida*: En un 10% de los pacientes, no se presenta ninguna de las anomalías anteriormente descritas. No se conoce la causa molecular por la que se produce el SA.

En la Figura 2, se muestran los dos alelos del cromosoma 15 para cada mecanismo genético diferente del SA. A la izquierda de la imagen se observa un par de cromosomas sin anomalías.

Como se ha citado anteriormente, el origen del SA puede ser diferente y en la mayoría de los casos ocurre de forma esporádica. La posibilidad de que en la misma familia se dé otro caso de la enfermedad es mínima. Si se da otro embarazo, se puede realizar un diagnóstico prenatal para conocer el estado genético del feto. El riesgo de recurrencia es inferior al 1% en las diferentes

manifestaciones clínicas, llegando a un 50% si la madre es portadora de una microdelección en el centro de impronta, si es portadora de la mutación en el gen UBE3A o si la causa de la enfermedad es desconocida (Brun y Artigas, 2005).

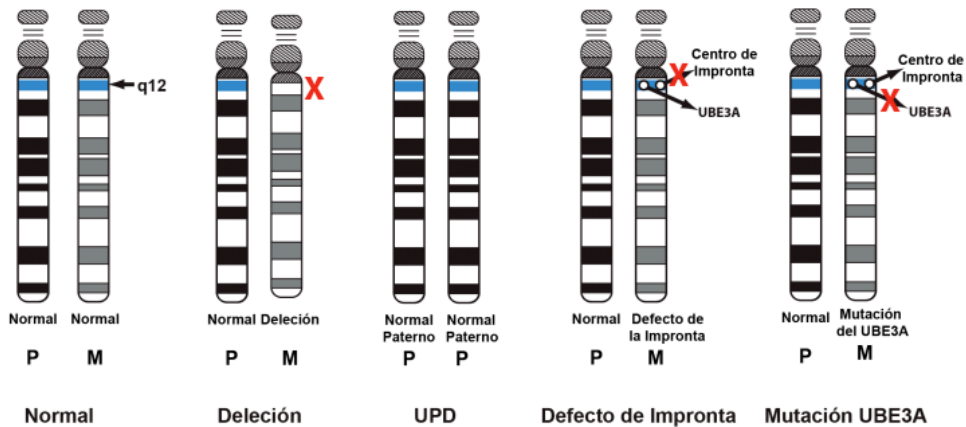


Figura 2: Alteraciones genéticas que causan el Síndrome de Angelman.

Fuente: Angelman Syndrome foundation. 7ma edición.

https://www.angelman.org/wpcontent/uploads/2015/11/sindrome_de_angelman_3_29_10.pdf

- Correlación genotipo-fenotipo.

Dependiendo del mecanismo genético que ha originado el SA, el nivel de afección es diferente (Grieco et al., 2019):

- La mayoría de los pacientes con delección presentan un fenotipo más grave y clásico en comparación con el resto. La mayoría de las personas pertenecientes a este grupo refieren epilepsia a una edad más temprana y más debilitante (Cassater et al., 2021). A su vez, tienen una hipopigmentación (color de piel más claro de lo normal). Estas personas también presentan problemas con la alimentación, un 70% de los niños con delección tiene dificultades para una buena succión y problemas de regurgitación. Asimismo, la deambulación es más acusada en dichos individuos, teniendo una edad de comienzo de la marcha tardía (Brun y Artigas, 2005).
- Las personas afectadas de SA con etiología desconocida, muestran un fenotipo similar al anteriormente citado (delección). La diferencia con signo positivo radica en el desarrollo de la marcha a una edad más temprana y las convulsiones son menos recurrentes (Brun y Artigas, 2005).

- La afección es menos severa, las convulsiones menos graves y con menor incidencia en los afectados por la enfermedad cuyo origen está en la disonomía uniparental paterna (DUP) y en la mutación de la impronta. Su comunicación no es tan limitada, porque tienen capacidad para emplear más de tres palabras o utilizar frases cortas (Williams et al., 2009). En cuanto a las características físicas, estas personas son de complexión fuerte, con una tendencia a la obesidad y con hipotonía muscular. Muestran un mejor desarrollo físico. En este caso, no presentan hipopigmentación (Margolis et al., 2015).
- Los pacientes con mutación del UBE3A y los de delección coinciden en la gravedad y frecuencia de las convulsiones, pero difieren en el desarrollo motor (no presentan dificultad para el movimiento), en la hipopigmentación (no tienen) y pueden desarrollar obesidad (Brun y Artigas, 2005).

- Diagnóstico

El diagnóstico clínico del SA se realiza a partir del primer año de vida, cuando las características clínicas descritas en la tabla 2 se aprecian con más evidencia (Cassater et al., 2021). Cuando se sospecha de un caso de SA, se procede a realizar distintas pruebas para cerciorar el diagnóstico (Brun y Artigas, 2005).

Como se aprecia en la Figura 3, la primera prueba para la confirmación del diagnóstico de SA es el análisis de metilación del ADN del cromosoma 15q13-q11. Esto permite determinar si existen cambios genéticos en el ADN (Margolis et al., 2015). En el 80-90% de los casos de SA se observa una metilación anormal del ADN que puede tener tres diferentes etiologías: la delección, la disomía uniparental y defectos en el centro de impronta (Williams et al., 2009). La hibridación fluorescente *in situ* (FISH) detecta la delección de la región del cromosoma 15q13-q11, comparando los marcadores moleculares observados en el microscopio. Si los resultados son negativos en esta prueba, se procede a realizar un análisis de marcadores de ADN de la región del SA, tanto del paciente como de ambos progenitores, y se determinará si existe una disomía uniparental. Cuando la FISH y el análisis de marcadores es negativo en un paciente con una metilación anormal del ADN, la enfermedad procede de un

defecto de impronta, en la gran mayoría por fenómenos epigenéticos o por pequeñas deleciones o mutaciones puntuales del centro de impronta (Margolis et al., 2015).

En los casos donde la metilación del ADN es normal, se procede a un análisis molecular del gen UBE3A para la confirmación del diagnóstico. Si la prueba resulta negativa, puede que el diagnóstico correcto no sea SA, sino una enfermedad fenotípicamente parecida (Margolis et al., 2015).

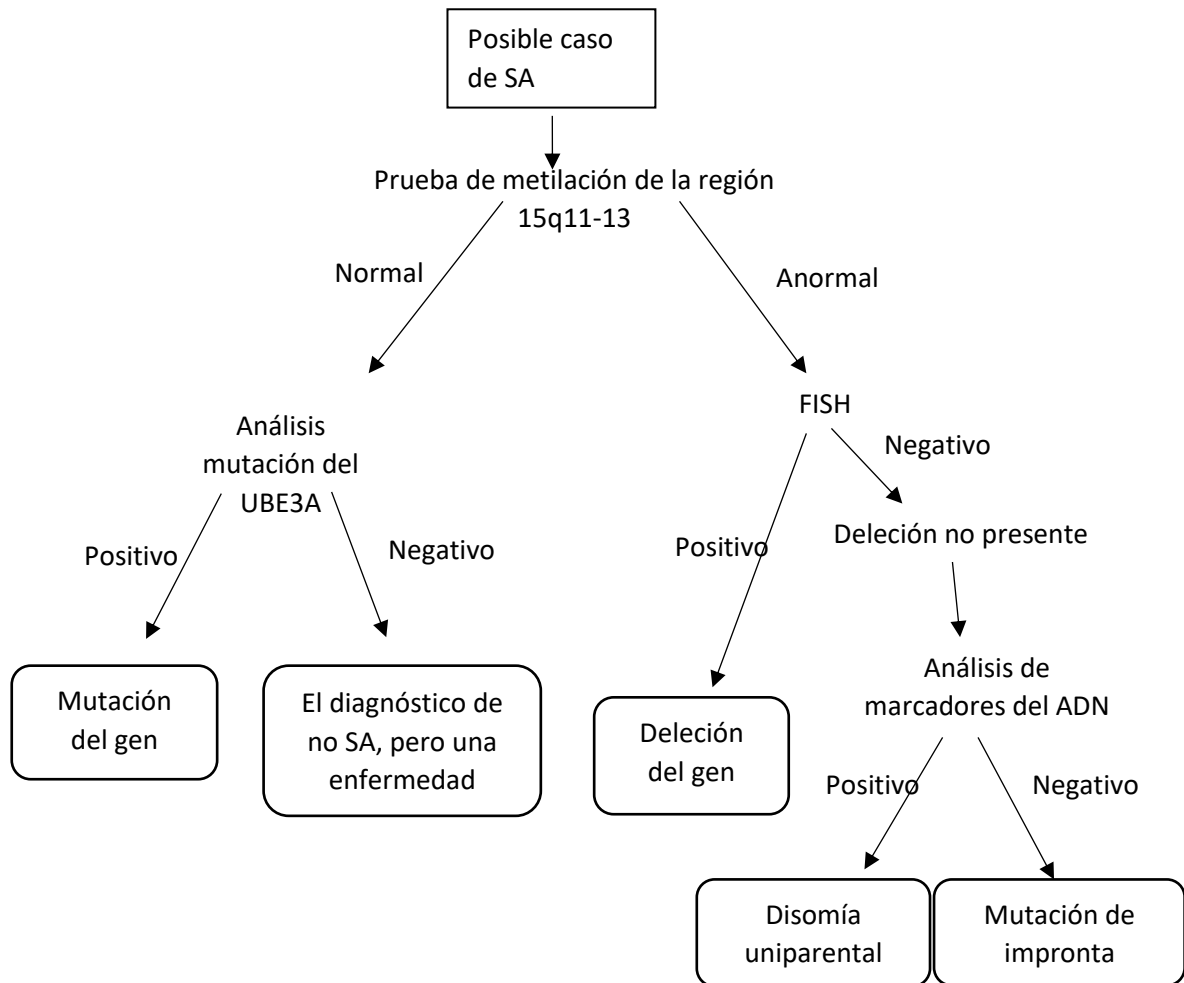


Figura 3. Algoritmo de diagnóstico del Síndrome de Angelman.

Fuente: Elaboración propia, adaptada de: Angelman Syndrome (p. 644), de S. Margolis et al, 2015, Neurotherapeutics, 12.

Otra prueba que puede resultar útil para el diagnóstico precoz de SA es el electroencefalograma (EEG). Consiste en un estudio que registra las descargas eléctricas de la corteza cerebral, midiendo la actividad eléctrica de la misma (Pérez de Nanclares y Lapunzina, 2015). En los diagnosticados con SA, el EEG muestra un trazado típico, casi exclusivo de la enfermedad, que puede ser detectado a partir de

los 9 meses de edad. Esta prueba puede detectar el SA, pero si sólo nos atenemos a ella, puede llevarnos a confusión. Por eso se realizan las pruebas complementarias anteriormente citadas (Brun y Artigas, 2005).

- Tratamiento

Las personas con SA requieren de las mismas revisiones pediátricas que cualquier niño o niña, incluyendo las vacunaciones pertinentes. Una vez diagnosticada la enfermedad, Neuropediatría realizará una valoración del caso para llevar a cabo un seguimiento del mismo, valorando los síntomas, el tratamiento y la evolución del desarrollo neurológico (ASA tratamiento, 2019).

En la actualidad, no hay ningún tratamiento curativo y específico para el SA. Las personas diagnosticadas necesitan un tratamiento que va más allá del estrictamente farmacológico (Margolis et al., 2015). El tratamiento médico irá encaminado a la disminución de los síntomas y esto conlleva una mejor calidad de vida para dichas personas. Pero, para un buen control de la enfermedad, es importante que el tratamiento farmacológico esté acompañado de fisioterapia y logopedia (Brun y Artigas, 2005).

Para el control de la epilepsia, que sufren el 80% de las personas con SA, y el sueño, es necesario un tratamiento farmacológico (Brun y Artigas, 2005). En el caso de la epilepsia, la medicación irá dirigida al control de las crisis. Hasta el momento no hay certeza de que haya un fármaco más efectivo que los demás. Estos son los que habitualmente se prescriben: las benzodiazepinas (Clobazam y Clonazepam) y los antiepilépticos (Levetiracetam, Lamotrigina y Valproato) (Dagli et al., 2021) (Cassater et al., 2021). Las recidivas de las convulsiones suelen ser típicas, en forma súbita, y resistentes al tratamiento (Williams et al., 2009).

El control del sueño también puede precisar de tratamiento farmacológico. La administración de melatonina antes de acostarse puede ayudar a conciliar el sueño (Dagli et al., 2021). El tratamiento es menos efectivo cuando el trastorno afecta a los despertares frecuentes durante la noche. Para facilitar un descanso adecuado, es importante seguir unas pautas de higiene de sueño (Pérez de Nanclares y Lanpuzina, 2015).

Como complemento del tratamiento farmacológico, las personas con SA precisan de apoyo de fisioterapia para solventar los problemas de equilibrio o dificultades para la marcha (Dagli et al., 2021), así como para mejorar el tono muscular (Margolis et al., 2015). El uso de aparatos ortopédicos está recomendado para mejorar la escoliosis y el movimiento (Wheeler et al., 2017). Por otra parte, se ha comprobado que la terapia ocupacional ayuda a desarrollar la motricidad fina y oro-facial en las personas con SA (Margolis et al., 2015).

La logopedia es importante para el abordaje de la comunicación, estimula el lenguaje oral y la comprensión. Permite al paciente utilizar diferentes vías de comunicación no verbales. Para ello podrá recurrir al uso de ayudas de comunicación aumentativa y alternativa en el momento que se considere más apropiado (Dagli et al. 2021.)

Otras terapias que pueden resultar beneficiosas para estas personas pueden ser (ASA tratamiento, 2019):

- Terapia con animales
- Terapia acuática: el agua y los juegos en ella les resultan muy atractivos y a la vez aprenden a desenvolverse dentro del agua.
- Musicoterapia porque disfrutan mucho con la música.
- Psicomotricidad que les ayuda con la motricidad gruesa, mejorando su marcha y equilibrio y que a veces está dentro del currículo escolar.
- Terapia sensorial relacionada con la estimulación vestibular.
- Terapia miofuncional que favorece la masticación y deglución, así como los impulsos continuos de chupar y masticar y el babeo frecuente.

La esperanza de vida de las personas afectadas no se ve alterada por la enfermedad, pero nunca logran la autonomía completa. (Madaan y Méndez, 2023).

- Necesidades escolares

La edad de escolarización de los niños con SA depende de las competencias de educación de cada comunidad. Normalmente, se incorporan a la escuela a los 3 años, aunque no es obligatoria hasta los 6 años. Entre los 0 y 3 años pueden acudir a las escuelas infantiles. Esta opción es aconsejable para los niños que sufren este

síndrome porque reciben una estimulación precoz que ayuda a la socialización y al desarrollo motor (ASA tratamiento, 2019).

La escolarización de los alumnos con necesidades educativas especiales asociadas a discapacidad o trastornos graves de conducta, como puede ser los afectados por SA, se realiza en los centros ordinarios porque se prioriza la normalización e inclusión. Para determinar las estrategias educativas de este alumnado, el equipo de orientación del centro realiza una valoración psicopedagógica y propone la intervención pertinente. La escolarización de este alumnado hasta los 21 años en centros de educación especial sólo se realiza en caso de que sus necesidades no se puedan satisfacer con los recursos de atención a la diversidad diseñados en los centros ordinarios (CREENA, s.f.).

En Navarra existe un Centro de Recursos para la Equidad Educativa (CREENA). Los centros reciben asesoramiento de esta entidad para ofrecer una atención adecuada al alumnado que necesita apoyo educativo específico. Realizan un trabajo en coordinación con los centros escolares, para lograr el mayor nivel de autonomía posible de este alumnado.

Una vez diagnosticada la enfermedad, la coordinación entre la escuela y Atención Temprana (AT) contribuye en el óptimo desarrollo de estas personas.

La AT se describe como “una prestación garantizada y de carácter universal, que recoge las actuaciones de prevención, detección, evaluación e intervención que de forma coordinada se dirige a la población infantil de 0 a 6 años, a su familia y al entorno; que desde una perspectiva integral tienen por objeto dar respuesta a las necesidades permanentes o transitorias que presentan los niños o niñas con trastorno en el desarrollo o riesgo de padecerlo por estar expuestos a factores de carácter biológico y/o psicosocial.” (Orden Foral 94/2019, de 9 de septiembre)

En este caso, las personas con SA se pueden beneficiar de esta prestación. En Navarra, los tres requisitos indispensables para poder acceder a este servicio son: ser residente en Navarra, presentar alguna deficiencia en el desarrollo y un compromiso familiar para cumplir con regularidad las condiciones del servicio. Aquellos pacientes

que cumplan los requisitos establecidos, podrán beneficiarse de los recursos disponibles que ayudarán a la inclusividad y socialización del menor (CREENA, s.f.).

Cuando el equipo sanitario de AP deriva al paciente a Atención Temprana se realiza una primera valoración. Para ello la psicóloga realiza una entrevista con el menor y su familia y recopila información, solicitando los informes a todos los agentes implicados. Una vez detectadas las necesidades del niño o niña y de su familia, se propone un plan de intervención. Se realiza una evaluación del mencionado plan y se analizan los resultados obtenidos. Cada persona tendrá un profesional de referencia asignado, que será el responsable de mantener informado al equipo multidisciplinar y cubrir las necesidades que se vayan generando en cada familia (Orden Foral 94/2019, de 9 de septiembre).

El servicio interviene a nivel familiar, con un equipo multidisciplinar que se coordina con el equipo sanitario, escuelas infantiles y familias. Tiene como objetivos mejorar la evolución de niño o niña reforzando las competencias familiares, y desarrollar las capacidades del menor, así como su participación en el medio social (CREENA, s.f.).

6. DISCUSIÓN:

En Europa, las ER se definen como enfermedades crónicas, invalidantes, progresivas, degenerativas, con una prevalencia menor a 5 casos por 10.000 habitantes y que tienen una alta tasa de mortalidad. Son un reto para la salud pública porque, por un lado, la información referente a dichas enfermedades es escasa, y por otro lado, suponen un alto coste sanitario. Los recursos que se destinan a estas personas son limitados e insuficientes

El Síndrome de Angelman es una enfermedad de este tipo que afecta a un número muy limitado de pacientes y cuya prevalencia varía de unas regiones a otras oscilando entre 1/10.000 y 1/20.000. Además, se considera que hay una alta tasa de infradiagnóstico.

A nivel de España, gracias a la creación del Registro Estatal de Enfermedades Raras, muchas comunidades autónomas recogen datos epidemiológicos sobre ellas, y en concreto del SA. Así, anualmente publican un informe con el número de casos recogidos y las prevalencias registradas en cada comunidad autónoma (CCAA), comparándolo con el número de casos de años anteriores. Estos datos ayudan a determinar la prevalencia de dichas enfermedades por cada comunidad, lo que facilita la gestión de recursos necesarios para estas familias. Los resultados reflejan que existen diferencias notables en las prevalencias descritas en las diferentes comunidades del estado. Mencionar que no todas las comunidades proporcionan datos relativos a dichas enfermedades y esto supone una limitación a la hora de conocer la epidemiología de esta enfermedad en toda España porque no se puede detallar con exactitud la tasa de incidencia.

Navarra, por ejemplo, es la comunidad autónoma que mayor prevalencia de SA ha registrado: 1 caso por cada 47.000 habitantes. Es una cifra alta si la comparamos con otras comunidades autónomas; de hecho, la segunda comunidad con mayor prevalencia es Andalucía con 1 caso por cada 95.000 habitantes. La única CCAA limítrofe con Navarra que tiene el registro del SA es el País Vasco con una prevalencia de 1/270.000. La CCAA con menor prevalencia descrita es Canarias con un dato de 1 caso por cada 556.000 habitantes.

El SA es un trastorno neurogenético que a día de hoy no tiene un tratamiento curativo, aunque sí es posible intervenir para mejorar la calidad de vida de las personas afectadas. Es una enfermedad que genera un impacto notorio en la familia y en el entorno social más próximo.

Las personas con SA muestran comportamientos incontrolables e involuntarios relacionados con sus desafíos físicos, dificultad al caminar, impedimento para participar en juegos o moverse con total autonomía por la comunidad que pueden afectar a su relación social dentro y fuera de la familia (Grieco et al.,2019).

La comunicación supone una barrera para las personas con SA porque no pueden comunicarse con naturalidad en su entorno social. Las investigaciones han logrado desarrollar la oportunidad de expresarse mediante otras vías. Las habilidades comunicativas deben ser el foco de todos los programas educativos en las personas con SA. La CAA (la Comunicación Alternativa y Aumentativa) es uno de los recursos que necesitan este tipo de pacientes (Williams et al., 2009). Esta técnica posee unos beneficios evidentes, tanto para el paciente como para su entorno. Por ejemplo, ayuda en la participación social, mejorando las relaciones con los compañeros y en consecuencia reduciendo el aislamiento social. También contribuye en la mejora de las habilidades lingüísticas de la persona, en ocasiones aumentando la producción del habla o el intento de decir diferentes palabras (ASA comunicación, 2019). Se ha observado que la eficacia de la intervención es positiva, pero ello requiere mucha dedicación y esfuerzo (Wheeler et al., 2017). La comunicación es un derecho que todas las personas tenemos. Es una necesidad, porque sin una comunicación plena, no es posible el desarrollo de las personas y su independencia (ASA comunicación, 2019).

Cuando existe una sospecha de una alteración del desarrollo compatible con un diagnóstico de SA, el equipo multidisciplinar debe evaluar al paciente y derivar al servicio de Atención Temprana, donde le proporcionarán una serie de ayudas que pueden mejorar mucho el desarrollo del paciente (Madaan y Méndez, 2023).

El diagnóstico suele ser un aspecto complicado de las ER. El diagnóstico tardío puede llevar a un mal control de la enfermedad y a no recibir ningún tratamiento hasta ese momento. Por ello la enfermedad sigue su curso, se agrava sin intervención por falta

de diagnóstico. En el caso de SA, cuando hay una sospecha clínica de la enfermedad, se realizan una serie de pruebas con las que se puede obtener el diagnóstico. La existencia de un protocolo hace que el diagnóstico no sea tan tardío y que se trate la enfermedad lo más rápido posible (Avellaneda et al., 2007).

Las enfermeras pediátricas, responsables de las revisiones de salud de los niños, deben conocer las características clínicas de la enfermedad para poder realizar las intervenciones oportunas. Además, es una competencia de enfermería ofrecer a la familia el apoyo y recursos que estén a su alcance, así como la información que se considere necesaria (Madaan y Méndez, 2023).

La ayuda fisioterapéutica es una herramienta necesaria para una evolución favorable de la marcha. Esa intervención puede ir reforzada por el uso de calzado especial, como una corrección ortopédica o administración de toxina botulínica. El tratamiento precoz favorecerá una mejor evolución y disminuirá la incidencia y complicaciones derivadas de la alteración motora (Brun y Artigas, 2005). La posibilidad de andar por sí solo ofrece una autonomía a la persona y, al mismo tiempo, ayuda a su desarrollo.

Las terapias con animales o la musicoterapia, se consideran recursos beneficiosos para estas personas, pero sin exceso de tiempo dedicado a ello, porque también tienen que jugar en el parque o disfrutar de sus amigos y familia como cualquier otro niño.

Es importante que las familias tengan información referente a los beneficios que genera una terapia temprana y regular en los pacientes con SA (Maddan y Mendez, 2023). Los cuidadores de dichas personas necesitan atención y recursos para conciliar la vida laboral y familiar porque el cuidado supone un gran desgaste físico y psicológico que puede desembocar en un aislamiento social (Grieco et al., 2015).

Las asociaciones pueden llegar a ser un recurso de referencia para las familias, porque en ellas se sienten comprendidos y respaldados, comparten las mismas inquietudes o preocupaciones. La asociación del Síndrome de Angelman (ASA) se fundó en Barcelona en 1996, cuando un grupo de padres y madres se reunió con el objetivo de crear una agrupación a nivel provincial. En 2014, se declaró Entidad de Utilidad Pública y a día de hoy más de 200 familias de todo el país forman parte de dicha

asociación. Tienen como objetivo ofrecer soporte a las familias afectadas y a los profesionales, proporcionando información acerca del síndrome. Al ser una enfermedad de muy baja prevalencia, el conocimiento que existe al respecto es escaso. La información que pueden aportar las asociaciones supone una ayuda importante para un buen manejo de la enfermedad (ASA tratamiento, 2019).

Hay estudios en marcha encaminados a encontrar otras vías nuevas de tratamiento para las personas con SA en un futuro próximo. Si se invirtiera en recursos para la investigación enfocada a conocer un tratamiento específico del SA, supondría una mejora en la calidad de vida de los afectados. Un conocimiento más específico de la enfermedad sería fundamental para desarrollar tratamientos efectivos (Margolis et al., 2015).

Los avances en la terapia génica pretenden obtener algún tratamiento para el SA. Para ello están investigando el gen afectado en dichas personas. El objetivo es desarrollar un tratamiento específico que actúe directamente sobre el gen causante de la enfermedad y que no actúe en el resto de genes (Pérez de Nanclares y Lanpuzina, 2015).

Estos avances médicos y terapéuticos han conseguido que la esperanza de vida de estas personas no se vea alterada. La investigación ha logrado que estas personas consigan llegar a una edad avanzada (40 - 50 años), algo impensable anteriormente.

Pero, estas personas carecen de autonomía completa y ello requiere cuidado regular y continuo por parte de otras personas, normalmente de la familia y su entorno. Por ley de vida, cuando la persona con SA llega a las edades avanzadas, no dispondrá del apoyo incondicional y total de sus progenitores porque la edad de estos no lo permitiría. El cuidado quedaría en manos de otros familiares dispuestos a ello o se tendría que recurrir a centros específicos para poder atender adecuadamente a estas personas. El número de centros de estas características es escaso y los requisitos para acceder a ellos condicionan la elección de este recurso (Brun y Artigas, 2005).

Hoy en día, en la mayoría de los casos de personas con SA, es la familia la que asume el cuidado de estas personas. Existen diversas ayudas y prestaciones para las familias con personas afectadas por SA. Pero estas partidas económicas no son suficientes

para sufragar los gastos que originan los distintos tratamientos que estos pacientes precisan.

El diagnóstico precoz, el tratamiento temprano y la constancia en la logopedia y fisioterapia contribuyen a la mejora del pronóstico. La intervención temprana, la evaluación del desarrollo y las terapias deben iniciarse desde la infancia, para así poder mejorar y alcanzar la máxima capacidad de desarrollo del paciente con una buena calidad de vida (Maddan y Méndez, 2023).

7. CONCLUSIONES:

1. Las enfermedades raras suponen un problema para la sanidad pública porque, aunque individualmente tengan una prevalencia baja, el conjunto de personas afectadas por alguna de estas enfermedades es notable y en general son enfermedades debilitantes, crónicas y progresivas.
2. El Síndrome de Angelman (SA) es una enfermedad rara neurogenética discapacitante y que crea dependencia que se caracteriza por: retraso mental, alteraciones del movimiento, epilepsia, ausencia del habla y rasgos físicos distintivos (aspecto feliz con risa excesiva, microcefalia, babeo frecuente e hipopigmentación).
3. El SA está relacionado con la ausencia del gen 15q11-q13 de origen materno y puede producirse por diferentes mecanismos genéticos: deleción de la dicha región, disomía uniparental paterna, defectos de impronta y mutaciones en el gen UBE3A. El mecanismo genético responsable de la enfermedad afecta en la gravedad de las características, siendo los pacientes que tienen una deleción los que mayor gravedad presentan.
4. Es importante conocer las características clínicas del SA porque ayudan a la sospecha inicial lo que permitirá a continuación realizar las pruebas complementarias precisas para confirmar el diagnóstico.
5. Todavía no hay un tratamiento curativo ni específico para el SA, la medicación disponible hasta el momento se encarga del control de los síntomas.
6. Es importante el tratamiento de fisioterapia y logopedia en las personas con SA porque mejora la calidad de vida de dichas personas.
7. Las distintas terapias disponibles, sin descuidar otros aspectos del ocio del niño, resultan beneficiosas para los afectados de SA.
8. La ausencia del habla supone una barrera de comunicación para estas personas. La implementación de Comunicación Aumentativa y Alternativa supera dicha limitación y favorece la socialización.

9. La escolarización de las personas con SA se debe realizar en centros ordinarios, atendiendo al principio de inclusión y socialización. Se disponen de diferentes recursos para atender a la diversidad.
10. La escolarización en centros especiales de niños con SA solo se debería llevar a cabo cuando sus necesidades no se puedan satisfacer con los medios disponibles en el centro ordinarios.
11. Hay que seguir invirtiendo en investigación porque ello revertirá en mejorar la calidad de vida de los afectados por SA, revelándose como especialmente prometedora la terapia génica.
12. El cuidado de las personas con SA recae sobre la familia porque no consiguen una autonomía completa y son personas que requieren de cuidados continuos. Por tanto, es relevante fomentar medidas de conciliación familiar para solventar los problemas que se generan.
13. El conocimiento de los signos y síntomas del SA por parte del personal de enfermería favorecería la detección temprana de esta enfermedad en las revisiones pediátricas.
14. El papel de enfermería resulta fundamental a la hora de aportar información a las familias sobre enfermedad y de las asociaciones que pueden prestar ayuda.

8. BIBLIOGRAFIA

Artigas Pallarés, J., Brun Gasca, C., Gabau Vila, E., Guitart Feliubadaló, M., & Camprubí Sánchez, C. (2005). Aspectos médicos y conductuales del síndrome de Angelman. *Revista de Neurología*, 41(11), 649. <https://doi.org/10.33588/rn.4111.2005357>

Asociación del Síndrome de Angelman [ASA] (2019). *Tratamiento*. <https://angelman-asa.org/tratamientos>

Asociación del Síndrome de Angelman [ASA] (2019). *La comunicación en personas con Síndrome de Angelman*. <https://angelman-asa.org/la-comunicacion-en-personas-con-sindrome-de-angelman>

Avellaneda, A., Izquierdo, M., Torrent-Farnell, J., & Ramón, J. R. (2007). Enfermedades raras: Enfermedades crónicas que requieren un nuevo enfoque sociosanitario. *Anales Del Sistema Sanitario de Navarra*. <https://doi.org/10.4321/s1137-66272007000300002>

Brun, C., y Artigas, J. (2005). *Síndrome de Angelman: del gen a la conducta*. AU libres.

Beckung, E., Steffenburg, S., & Kyllerman, M. (2004). Motor impairments, neurological signs, and developmental level in individuals with Angelman syndrome. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 46(4), 239–243. <https://doi.org/10.1017/S0012162204000398>

Beukelman y Mirenda (2013). *Augmentative and Alternative Communication. Supporting children and adults with complex communication needs (4th edition)*. Paul Brookes Publishing

Cassater, D., Bustamante, M., Sach-Peltason, L., Rotenberg, A., Nespeca, M., Tan, W. H., ... Hipp, J. F. (2021). Clinical Characterization of Epilepsy in Children With Angelman Syndrome. *Pediatric Neurology*, 124, 42–50. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2021.08.007>

Centro de Recursos para la Equidad Educativa en Navarra (CREENA) (s.f.). Gobierno de Navarra. Recuperado en 10 de marzo de 2023. <https://creena.educacion.navarra.es/web/necesidades-educativas-especificas/atencion-temprana/atencion-temprana-2/>

Dagli AI, Mathews J, Williams CA. (Actualizado 2021) Síndrome de Angelman. GeneReviews® Seattle (WA): Universidad de Washington, Seattle; 1993-2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1144/>

Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud. (2013). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. [https://www.sanidad.gob.es/organizacion/sns/PlanCalidadSNS/pdf/Estrategia Enfermedades Raras SNS 2014.pdf](https://www.sanidad.gob.es/organizacion/sns/PlanCalidadSNS/pdf/Estrategia_Enfermedades_Raras_SNS_2014.pdf)

Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) (s.f.) Recuperado en 15 de abril de 2023. <https://www.enfermedades-raras.org/>

Grieco, J. C., Romero, B., Flood, E., Cabo, R., & Visootsak, J. (2019). A Conceptual Model of Angelman Syndrome and Review of Relevant Clinical Outcomes Assessments (COAs). *Patient*, 12(1), 97–112. <https://doi.org/10.1007/s40271-018-0323-7>

Gohs, Rebecca (2015). Angelman Syndrome: Implications for Physical Education and Other Movement Settings. *PALAESTRA*, 29(3). <https://doi.org/10.18666/palaestra-2015-v29-i3-6913>

Holtzman, N. A. (1978). Rare diseases, common problems: Recognition and management. *Pediatrics*, 62(6), 1056–1060. <https://doi.org/10.1542/peds.62.6.1056>

Horsler, K., & Oliver, C. (2006). The behavioural phenotype of Angelman syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2005.00730.x>

Informe ReeR 2022 Situación de las Enfermedades Raras en España. Noviembre 2022. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/Informe Epidemiologico Anual 2022 ReeR ACCESIBLE.pdf](https://www.sanidad.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/Informe_Epidemiologico_Anual_2022_ReeR_ACCESIBLE.pdf)

Madaan M, Mendez MD. Angelman Syndrome. (Actualizado 2023). StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560870/>

Margolis, S. S., Sell, G. L., Zbinden, M. A., & Bird, L. M. (2015). Angelman Syndrome. Neurotherapeutics. Springer New York LLC. <https://doi.org/10.1007/s13311-015-0361-y>

Moreno, M. y Barreiro, E. (1998). Impronta Genómica. *Anales Españoles de Pediatría*, 48. 567-574. <https://www.aeped.es/sites/default/files/anales/48-6-1.pdf>

Nagore Induráin, C., Lacalle, E., & Arteche, L. (2008). El farmacéutico en el contexto de las enfermedades raras y los medicamentos huérfanos. *Anales Del Sistema Sanitario de Navarra*. <https://doi.org/10.4321/s1137-66272008000400009>

Orden Foral 94/2019, de 9 de septiembre, por la que se regula el Servicio de Atención Temprana del Departamento de Derechos Sociales. Boletín Oficial del Estado, 206, de 17 de octubre de 2019. <https://bon.navarra.es/es/anuncio/-/texto/2019/206/0>

Orphanet (s.f.) Portal de enfermedades raras y medicamentos huérfanos. [Recuperado el 9 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=ES>

Pearson, E., Wilde, L., Heald, M., Royston, R., & Oliver, C. (2019). Communication in Angelman syndrome: a scoping review. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 6(11), 1266–1274.

Pérez de Nanclares, G. y Lanpuzina, P. (2015) Capítulo 6: Síndrome de Angelman. *Enfermedades de impronta: Guías de buena práctica (pp.113-147)*

Posada De La Paz, M., Martín-Arribas, C., Ramírez, A., Villaverde, A., & Abaitua, I. (2008). Enfermedades raras. Concepto, epidemiología y situación actual en España. *Anales Del Sistema Sanitario de Navarra*. <https://doi.org/10.4321/s1137-66272008000400002>

Programas de cribado. Programa de Detección Precoz de Metabolopatías Congénitas. Salud Navarra. (2019). http://www.navarra.es/home_es/Temas/Portal+de+la+Salud/Ciudadania/Nuevo+Modelo+asistencial/Programas+de+cribado/PruebaTalon.htm

Registro estatal de enfermedades Raras [ReeR]. (2022) *ReeR 2022: Situación de las Enfermedades Raras en España*. Gobierno de España. https://www.sanidad.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/Informe_Epidemiologico_Anual_2022_ReeR_ACCESIBLE.pdf

Reglamento (CE) 141/2000 [Parlamento Europeo y del Consejo]. Sobre Medicamentos Huérfanos. 16 de diciembre de 1999. <https://www.boe.es/doue/2000/018/L00001-00005.pdf>

Richter, T., Nestler-Parr, S., Babela, R., Khan, Z. M., Tesoro, T., Molsen, E., & Hughes, D. A. (2015). Rare Disease Terminology and Definitions-A Systematic Global Review: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group. *Value in Health*, 18(6), 906–914. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2015.05.008>

Song, P., Gao, J., Inagaki, Y., Kokudo, N., & Tang, W. (2012). Intractable and rare diseases research in Asia. *BioScience Trends*, 6(2), 48–51. <https://doi.org/10.5582/bst.2012.v6.2.48>

Vicente, E., Guevara, M., Lasanta, M. J., Ramos-Arroyo, M. A., & Ardanaz, E. (2018). Implementando un registro poblacional de enfermedades raras en España: La experiencia de Navarra. *Revista Española de Salud Pública*, 92.

Vicente, E., Pruneda, L., & Ardanaz, E. (2020). Paradoja de la rareza: a propósito del porcentaje de población afectada por enfermedades raras. *Gaceta Sanitaria*, 34(6), 536–538. <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2020.02.012>

Wagner, C., Niemczyk, J., Equit, M., Curfs, L., & von Gontard, A. (2017). Incontinence in persons with Angelman syndrome. *European Journal of Pediatrics*, 176(2), 225–232. <https://doi.org/10.1007/s00431-016-2828-1>

Williams, C. A., Beudet, A. L., Clayton-Smith, J., Knoll, J. H., Kyllerman, M., Laan, L. A., y Wagstaff, J. (2006). Angelman syndrome 2005: Updated consensus for diagnostic criteria. *American Journal of Medical Genetics*, 140 A(5), 413–418. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31074>

Williams, CA., Peters, S., y Calculator, S. (2009). Información acerca del Síndrome de Angelman. Angelman Syndrome Foundation. 7. https://www.angelman.org/wp-content/uploads/2015/11/sindrome_de_angelman_3_29_10.pdf

Wheeler, A., Sacco, P., & Cabo, R. (2017). Unmet clinical needs and burden in Angelman syndrome: a review of the literature. Orphanet Journal of Rare Diseases, 12(1). <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0716-z>

9. ANEXOS

Anexo1: Tabla 3 : Resumen de los artículos seleccionados para el apartado de resultados. Elaboración propia.

Autor y año	Objetivos del estudio	Diseño	Resultados
Artigas, J., Brun, C., Gabau, E., Guitart, M. y Camprubí, C. (2005)	El objetivo de este estudio era definir las características sintomatológicas del SA y valorar los aspectos que se tiene que tener en consideración en estas personas.	Estudio observacional descriptivo	Con este estudio, se vio que el SA se diagnosticaba con una edad media de 4.8 años y los problemas de alimentación, el reflujo y la hipotonía eran las características que más preocupaban a los padres al inicio de la enfermedad. Además, se observó que la marcha no se obtenía hasta los 3-4 años, en la mitad de los pacientes las primeras convulsiones estaban ligadas con la fiebre y la elevada resistencia al dolor de las personas con SA está presente en el 67 %.
Beckung, E., Steffenburg, S. y Kyllerman, M. (2004)	El objetivo de este estudio era investigar el impacto de la alteración motora en los niños con SA.	Estudio observacional descriptivo	La alteración motora era una de las características que se utilizaban para el diagnóstico clínico de la enfermedad, junto con la epilepsia y los problemas de aprendizaje. La fuerza motora y la espasticidad fueron alteraciones frecuentes en las personas con SA. Además, recalca la importancia del diagnóstico precoz para prevenir los efectos negativos a largo plazo.

Brun, C., y Artigas, J. (2005)	Su objetivo es dar una visión amplia y multidisciplinar del Síndrome de Angelman.	Libro	Este libro habla desde los aspectos más básicos de la enfermedad hasta los mecanismos genéticos subyacentes, la afectación médica, los aspectos cognitivos y de conducta, la intervención en el ámbito del lenguaje, el tratamiento farmacológico y la repercusión en el ámbito familiar.
Cassater, D., Bustamante, M., Sach-Peltason, L., Rotenberg, A., Nespeca, M., Tan, W., Bird, L y Hipp, J. (2021)	El objetivo principal es analizar las principales características de la epilepsia en el SA.	Estudio observacional multicéntrico (Retrospectivo)	Se observó que la epilepsia tiene una correlación directa con el genotipo, siendo el más afectado el de delección. Estos tienen una edad de comienzo más joven y más crisis motoras generalizadas. Asimismo, la hospitalización es más frecuente en los pacientes con delección. Pero, la prevalencia es muy parecida entre los distintos genotipos.
Dagli AI, Mathews J. y Williams CA. (2021)	El objetivo de esta revisión es describir la enfermedad del SA, identificando las características principales, el diagnóstico, el tratamiento y el asesoramiento genético.	Revisión bibliográfica	Los signos principales del SA son un deterioro cognitivo, la falta del habla, la alteración de la marcha y el comportamiento que se caracteriza por una apariencia feliz con risa frecuente, sonrisas y excitabilidad, junto con la microcefalia y epilepsia. Estas alteraciones no se manifiestan hasta el año de edad. El diagnóstico se realiza cuando hay una sospecha clínica. La terapia precoz es muy

			importante, además de controlar los síntomas más debilitantes. La recurrencia de la enfermedad es muy baja.
Gohs, R. (2015)	El objetivo de este artículo es proporcionar información sobre el apoyo que necesitan en la educación y en el desarrollo de la habilidad motora, además de explicar la enfermedad y sus características.	Revisión de la literatura	En el SA la capacidad motora está reducida y es muy importante su abordaje. La educación física debe de estar enfocada para mejorar las habilidades motoras como puede ser el equilibrio de la marcha. La fisioterapia puede servir de una fuente de apoyo para poder desarrollar las habilidades gruesas.
Grieco, J., Romera, B. Flood, E., Cabo, R. y Visootsak, J. (2019)	El objetivo principal de este estudio es identificar los síntomas e impactos relevantes en las personas con SA y desarrollar un modelo conceptual.	Estudios observacional es descriptivos	Los síntomas y signos observados se agruparon en cinco grupos: el funcionamiento cognitivo y ejecutivo, socioemocional, comportamiento emocional-expresivo y comportamiento compulsivo y físico. Se identificó que estos síntomas tenían impacto en las actividades de la vida diaria, en la escuela y en lo social.
Horsler, K. y Oliver, C. (2006)	El objetivo de este artículo es examinar el fenotipo conductual de la enfermedad del SA en diferentes	Revisión de la literatura	Un comportamiento alegre con una risa frecuente, junto con los problemas de alimentación, la alteración del sueño y la hiperactividad fueron las características del fenotipo conductual del SA. Además, se ha visto que las características descritas en la literatura no tienen un

	estudios e identificar las diferencias metodológicas y conceptuales.		grupo de comparación, por lo que en el fenotipo conductual de la enfermedad no se ve reflejado el impacto que tiene los factores ambientales.
Madaan M, y Mendez MD (2023)	Los objetivos de este artículo son: la identificación de la fisiopatología del SA, describir el tratamiento y el pronóstico de la enfermedad y explicar los mecanismos genéticos que influyen en la aparición del SA.	Revisión bibliográfica	El SA es una enfermedad rara que está causado por una pérdida de la función del UBE3A materno. Su edad de inicio es durante la infancia, donde se caracteriza por un desarrollo psicomotor alterado, ausencia del habla, alteraciones motoras y de la marcha. El manejo del SA es importante. Un equipo multidisciplinar es el encargado de realizar un abordaje integral de la persona, proporcionando los recursos necesarios en todo momento.
Margolis, S., Sell, G., Zbinden, M. y Bird, L. (2015)	Describir los aspectos clínicos y genéticos de la enfermedad es uno de los objetivos de este artículo. Además, comenta los mecanismos de genética y los tratamientos actuales de la enfermedad del SA.	Revisión de la literatura	El SA es un trastorno del neurodesarrollo que se define por un retraso cognitivo, alteración motora, ausencia del habla, hiperactividad y epilepsia. Hay diferentes mecanismos genéticos que causan la enfermedad que repercuten en la gravedad de los síntomas.

<p>Pérez de Nanclares, G. y Lapunzina, P. (2015)</p>	<p>El objetivo de esta guía es actualizar, comprender y comunicar a los profesionales de salud y personas interesadas en el campo de la genética, los aspectos más importantes de la enfermedad del Síndrome de Angelman.</p>	<p>Guía de buena práctica clínica</p>	<p>El SA es un trastorno del neurodesarrollo, con un origen genético que está caracterizado por discapacidad intelectual grave, con un uso de lenguaje mínimo, convulsiones, alteración motor y trastorno del sueño. Además, esta guía explica las diferencias fenotípicas que existen en la enfermedad, según el mecanismo molecular originario. No hay un fármaco específico que erradica la enfermedad y el tratamiento irá dirigido a la paliación de los síntomas.</p>
<p>Wagner, C. Niemezyk, J. Equit, M., Curfs, L y Gontard, A. (2017)</p>	<p>El objetivo de este estudio fue investigar la media de incontinencia y los problemas psicológicos asociados a la incontinencia en las personas con SA.</p>	<p>Estudio observacional descriptivo</p>	<p>Aunque muchos adultos no consiguen el control de los esfínteres, la incontinencia está ligada con una edad más joven. La epilepsia está asociada tanto a la incontinencia diurna con nocturna. EL genotipo de la enfermedad tiene relación directa con la incontinencia.</p>
<p>Wheeler, A., Sacco, P. y Cabo, R. (2017)</p>	<p>El objetivo de este artículo es proporcionar información sobre las características del SA, la epidemiología, el diagnóstico y el tratamiento, centrándose en diferentes estudios recientes.</p>	<p>Revisión bibliográfica</p>	<p>El SA tiene un fenotipo caracterizado con una alteración motora, ausencia del habla y un comportamiento hiperactivo, además de tener problemas de sueño. Existe un deterioro de estas características durante la vida. Hay síntomas que mejoran con el tiempo, como puede ser la hiperactividad, pero hay otros que empeoran como la ansiedad, el movimiento o la agresión. Existe una etiología</p>

			subyacente que no tiene tratamiento y las terapias está enfocadas en la mejora de los síntomas.
Williams, CA., Peters, S., y Calculator, S. (2009)	Proporcionar información acerca del Síndrome de Angelman a los padres y a los profesionales sanitario.	Artículo	En este artículo se trata sobre las diferentes características del Síndrome de Angelman. En primer lugar, comenta la evolución que ha tenido la enfermedad y cuál es su frecuencia actual. Además, comenta los aspectos físicos y médicos de la propia enfermedad y comenta los problemas de conducta y desarrollo que pueden tener estas personas. Asimismo, proporciona información sobre los diferentes tipos de educación que pueden tener las personas con SA y las ayudas que necesitan.