

Estado de las enfermedades raras que cursan con discapacidad intelectual en Colombia.

Trabajo de Grado presentado para obtener el título de Psicólogo

Johan Sebastián Hurtado Sánchez

Tatiana Manrique Zuluaga
(PhD Psicología Experimental y Neurociencia del Comportamiento)

Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario, Bogotá
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Programa de Psicología
Bogotá D.C.
2016

Discapacidad intelectual en enfermedades raras

Universidad del Rosario
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
Programa de Psicología

Acta de Compromiso

Nombre del Estudiante: Johan Sebastián Hurtado Sánchez

Semestre que cursa: Décimo Fecha: 09/06/2016

Tema de trabajo de grado: Síndromes de baja incidencia con discapacidad psíquica en Colombia

Opción de Trabajo de Grado: Auxiliar ____ Monografía X (trabajo empírico)

Nombre del Director: Tatiana Manrique Zuluaga

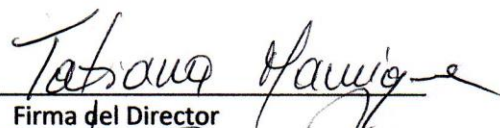
Línea (o proyecto) de Investigación: Neurociencias

Título del Proyecto del estudiante: Estado de las enfermedades raras que cursan con discapacidad intelectual en Colombia

Los abajo firmantes certificamos que **JOHAN SEBASTIÁN HURTADO SÁNCHEZ**; identificado(a) con código estudiantil **1189039** ha presentado una propuesta de trabajo de grado que cumple con los estándares para su aprobación.

La nota de las asignaturas Trabajo de Grado 1 y Trabajo de grado 2 depende del cumplimiento de los compromisos aquí pactados y expresados en el Plan Operativo anexo a este documento. Cualquier cambio en el objeto del trabajo de grado, deberá ser estudiado y aprobado nuevamente por el Comité de Trabajo de Grado.

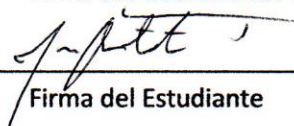
Comité de trabajo de grado:


Firma del Director

09/06/2016
Fecha


Firma del Coordinador de T.G.

09/06/2016
Fecha


Firma del Estudiante

09/06/2016
Fecha

Nota:

Anexos para trabajo de auxiliar: Plan operativo, productos a entregar

Anexos para trabajo de monografía: Plan operativo, Presentación del objeto (enunciado y la delimitación del tema).

Discapacidad intelectual en enfermedades raras

Tabla de Contenidos

Resumen.....	1
Abstract	2
CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN A LAS ENFERMEDADES RARAS	3
Definición de las enfermedades raras	3
Organizaciones no gubernamentales en las enfermedades raras	5
Países con políticas definidas para el desarrollo de las enfermedades raras.....	15
CAPÍTULO 2: POLÍTICAS PÚBLICAS ALREDEDOR DE LAS ENFERMEDADES RARAS	20
Políticas públicas enfocadas a la atención de pacientes con enfermedades raras	20
Salud física y mental del paciente con enfermedad rara	21
Medicamentos huérfanos	25
CAPÍTULO 3: DISCAPACIDAD INTELECTUAL.....	34
Definición de discapacidad intelectual	34
La discapacidad intelectual tanto a nivel nacional como internacional	43
Condición de las enfermedades huérfano en Colombia.....	45
Enfermedades raras que cursan con discapacidad intelectual en Colombia	52
CAPÍTULO 4: SÍNDROME DE RETT	57
Características básicas del síndrome de Rett	57
Tratamiento médico y farmacológico para el síndrome de Rett	64
Tratamiento para el síndrome de Rett desde la psicología, la fisioterapia, la fonoaudiología y la terapia ocupacional.	68
El síndrome de Rett y el espectro autista	73

Discapacidad intelectual en enfermedades raras	
Grupos no gubernamentales para el apoyo al Síndrome de Rett en Colombia.....	75
CAPÍTULO 5: SÍNDROME DE PRADER-WILLI.....	78
Características básicas del Síndrome de Prader-Willi	78
Tratamiento médico y farmacológico para el síndrome de Prader-Willi.....	83
Tratamiento para el síndrome de Prader-Willi desde la psicología, la fisioterapia, la fonoaudiología y la terapia ocupacional.	87
El síndrome de Prader-Willi y el espectro autista.....	95
Grupos no gubernamentales para el apoyo a Síndrome de Prader-Willi en Colombia	96
CAPÍTULO 6: SÍNDROME DE X FRÁGIL	99
Características básicas del Síndrome de X frágil.....	99
Tratamiento médico y farmacológico para el síndrome de X frágil	105
Tratamiento para el síndrome de X frágil desde la psicología, la fisioterapia y la fonoaudiología	108
El síndrome de X frágil y el espectro autista	116
Grupos no gubernamentales para el apoyo al síndrome de X frágil en Colombia	117
Referencias.....	120
Anexos	133

Discapacidad intelectual en enfermedades raras

Tabla

Tabla 1.....	56
--------------	----

Resumen

Las enfermedades raras o huérfano son una problemática que ha tomado mucha importancia en el contexto mundial del presente siglo, estas se han definido como crónicas, de difícil tratamiento de sus síntomas y con baja prevalencia en la población; muchas de estas enfermedades cursan con varios tipos de discapacidad, siendo el objetivo del presente trabajo el enfocarse en aquellas enfermedades raras que cursan con discapacidad intelectual. Para poder profundizar en estas enfermedades se realizó una revisión teórica sobre las enfermedades raras, así como de la discapacidad psíquica y su importancia a nivel mundial y nacional. A partir de estas definiciones, se revisaron en profundidad 3 enfermedades raras que cursan con discapacidad intelectual en el contexto colombiano, como son: el síndrome de Rett, el síndrome de Prader-Willi y el síndrome de X frágil. En cada una de estas enfermedades además se explicaron los tipos de diagnóstico, intervención, prevención, grupos de apoyo y tipos de evaluación que más se usan en el contexto nacional.

Abstract

Diseases classed as rare or orphan are extremely important world-wide this century. They are defined in terms of their chronicity, the difficulty implied in the treatment of symptoms and the low prevalence in the country. In most cases, an orphan disease causes intellectual deficits in patients. The principal aim of this paper is to construct a literature review on the definition of rare diseases, as well as the definition of intellectual deficit. Both of these concepts are analyzed in terms of their national and international importance. To understand the importance of the study of rare diseases, three such diseases associated with intellectual deficit were selected to be researched at length. The diseases chosen were: Rett syndrome, Prader-Willi syndrome and X Fragile syndrome. These diseases are explained in terms of their diagnosis, intervention, prevention, support groups and types of evaluation more commonly used in the Colombian context

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN A LAS ENFERMEDADES RARAS

Definición de las enfermedades raras

Tanto en la literatura como en la comunidad científica, la enfermedad rara o huérfana no ha tenido una clara definición debido al hecho que estas enfermedades por su propia naturaleza son difíciles de explicar y entender por parte de los profesionales que las investigan (Aymé, Kole & Groft, 2008; Aymé & Rodwell, 2014; Arnold, Bighash, Bryón Nieto, Tannus Branco de Araújo, Gay-Molina & Augustovski, 2015; Avellaneda, Izquierdo, Lueng, Arenas & Ramón, 2006; Del Barrio y Castro, 2008; Griggs et al., 2009; Wilcken, 2001).

Por lo tanto, ha sido un problema poder darle una definición clara a las enfermedades raras. A nivel mundial, se han llegado a ciertos consensos sobre qué debería tener la definición de una enfermedad rara. En primer lugar, se debería tener en cuenta la baja prevalencia de la enfermedad, esta prevalencia varía de acuerdo a las leyes que regulen dentro de un territorio, país o grupo de países. Por ejemplo en Unión Europea la prevalencia de una enfermedad rara es de 1 caso cada 2.000 personas. En segundo lugar, se tienen en cuenta las características comunes que tengan todas las enfermedades raras reportadas (Wästfelt, Fadeel & Henter, 2006).

Habiendo explicado lo anterior, se entiende por qué la definición de las enfermedades raras debe ser lo más universal posible. Con esta universalidad se busca poder manejar características comunes de las enfermedades raras que puedan ser aplicadas en cada país del mundo teniendo en cuenta cómo se comportan estas enfermedades raras en cada uno de estos países (Arnold et al, 2015).

La definición más usada, que cumple con estos criterios de universalidad, fue acuñada por la organización Orphanet, en ella se plantean tres factores principales que debe tener toda definición de una enfermedad rara: su prevalencia, la cronicidad de la enfermedad, teniendo en cuenta el

estado de dependencia con el que queda un paciente reportado con una enfermedad rara, y la dificultad para el tratamiento de las enfermedades raras (Aymé et al., 2008; Aymé & Rodwell, 2014; Arnold et al., 2015; Avellaneda et al., 2006; Del Barrio y Castro, 2008; Griggs et al., 2009; Wilcken, 2001).

Uniendo lo anterior, una enfermedad rara es aquella que presenta índices de prevalencia entre 6-8% de la población mundial, estas enfermedades cursan con cronicidad y generan dependencia por parte de quien la padece; gracias a esta incidencia estas enfermedades son de difícil tratamiento debido al desconocimiento que muchas veces se tiene sobre sus causas (Arnold et al., 2015).

A partir de estos tres factores, cada organización y cada país o grupo de países, modifica la definición haciéndola lo más aplicable posible según el territorio al que representan. De esta forma, por ejemplo, en Estados Unidos y en la Unión Europea se tienen en cuenta los tres factores previamente descritos, pero cambian sus definiciones en relación con la prevalencia de la enfermedad rara dentro de cada territorio. Es así, que para la Unión Europea, por ejemplo, una enfermedad rara se caracteriza por tener una prevalencia de un caso reportado por cada 2.000 personas (Anderson, Elliott, y Zurynski, 2013; Aymé et al., 2008; Aymé & Rodwell, 2014; Arnold et al., 2015; Avellaneda et al., 2006; Del Barrio y Castro, 2008; Griggs et al., 2009; Wilcken, 2001). A diferencia de Estados Unidos, donde la prevalencia es un caso por cada 200.000 personas (Aymé et al., 2008; Aymé & Rodwell, 2014; Arnold et al., 2015; Griggs et al., 2009; Wästhelt et al., 2015). Otro buen ejemplo es el de Japón, donde la enfermedad rara es descrita con una prevalencia de 4 casos cada 10.000 habitantes (Avellaneda, Izquierdo, Torrent-Farnell & Ramón, 2007).

Organizaciones no gubernamentales en las enfermedades raras

Las organizaciones no gubernamentales, las cuales se encuentran enfocadas en el desarrollo del estudio de las enfermedades raras, han sido de vital importancia para poder entender mejor a las enfermedades raras, esto gracias a todos los esfuerzos y avances que han logrado cada una de ellas, los cuales serán expuestos a continuación.

La primera organización que se va a exponer va a ser Orphanet, previamente nombrada por acuñar la definición de una enfermedad rara. Orphanet es la organización de enfermedades huérfano más importante a nivel mundial, está organizada y financiada por la Unión Europea y el Instituto Nacional Francés de la Salud, fundada en Francia, esta organización reúne a 35 países miembros de la UE, además brinda apoyo a otros países a nivel internacional que no son pertenecientes a dicha unión (Arnold et al., 2015).

Orphanet (2015a) tiene una página online al alcance de todo público en diferentes idiomas como: francés, español, inglés, alemán, italiano, portugués y holandés (<http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>). En la página principal se muestran los siguientes datos, los cuales se actualizan constantemente: 5833 enfermedades reportadas, 6638 centros expertos, 3280 laboratorios ayudando a crear medicamentos huérfanos, 19894 profesionales vinculados en la Orphanet

Orphanet cuenta con una base de datos en la que se encuentra el listado de las enfermedades raras que han sido reportadas por los países unidos a la misma. Las enfermedades pueden ser buscadas de acuerdo a diferentes criterios, entre los cuales se encuentran: código Orphanet, nombre, código en el CIE-10 y por el gen que se encuentra alterado o mutado de cada enfermedad. En caso de que un especialista no sepa alguna de las anteriores clasificaciones, la base de datos

permite ingresar los signos clínicos de la enfermedad para así lograr determinar con cuál enfermedad se está tratando (Orphanet, 2015a).

Algunos ejemplos de enfermedades que se encuentran dentro de la base de datos de la Orphanet son el síndrome de Noonan y la Mastocitosis cutánea maculopapular. Estas enfermedades van a ser brevemente resumidas a continuación, de acuerdo a los criterios que se usan en la base de datos. Esto se hará con el fin de entender la forma en la que la Orphanet hace una descripción de cada una de las enfermedades raras dentro de sus bases de datos.

Estas dos enfermedades se escogieron porque sirven para entender el objetivo de este trabajo. El síndrome de Noonan, se escogió porque es una enfermedad rara que cursa con discapacidad intelectual, que sirve de ejemplo para este trabajo, ya que su objetivo principal es describir las enfermedades raras que cursan con discapacidad intelectual. La Mastocitosis cutánea maculopapular, fue elegida porque entre las enfermedades raras, es una de las más comunes, es decir, con los índices de prevalencia más altos; y sirve de claro ejemplo porque ha sido muy bien estudiada por parte de todos los investigadores, teniendo su etiología y tratamiento claros. Estas enfermedades fueron escogidas además porque son enfermedades que han sido reportadas en la Resolución 2040 de 2015, Resolución redactada por el Congreso de Colombia sobre la prevalencia de las enfermedades raras dentro de este territorio (Orphanet, 2015b; Orphanet, 2015c; Ministerio de salud y protección social, 2015).

Orphanet (2015b), expone que el síndrome de Noonan, tiene una prevalencia estimada de 1 caso cada 1.000 y de 1 caso cada 2.500 nacimientos vivos. Su código Orphanet es el 648, su código en el CIE-10 es el Q87.1. Este síndrome es de herencia autosómica dominante, inicia principalmente en edades tempranas del desarrollo; su diagnóstico puede hacerse antes del nacimiento.

Este síndrome tiene las siguientes características: estatura baja, dismorfia facial característica y anomalías cardíacas congénitas, cuello corto, deformación de la caja torácica, déficit intelectual leve, criptorquidia, dificultades de alimentación en la primera infancia, tendencia a la hemorragia y displasia linfática. Si el tratamiento médico se realiza efectivamente durante la infancia el pronóstico de vida aumenta para la edad adulta, ya que muchos de los signos y síntomas van disminuyendo su intensidad con los años. Esto hace que muchas de las personas que padecen de síndrome de Noonan que llegan a la adultez no necesiten tratamiento médico (Orphanet, 2015b).

Los estudios sobre este síndrome han mostrado 12 genes que pueden estar involucrados en el mismo, el principal de ellos, es el gen PTPN11 ubicado en la región 12q24.1. La base de datos de la Orphanet muestra 288 centros expertos que se encargan del estudio de este síndrome, además 107 test diagnósticos que ayudan al experto para el diagnóstico diferencial, se reportan 48 asociaciones de pacientes con este síndrome y 13 páginas web que brindan información sobre este síndrome (Orphanet, 2015b).

Con el síndrome de Noonan se puede entender por qué Orphanet optó por no usar clasificaciones de las enfermedades raras basadas en la etiología de la enfermedad, debido a que en muchos casos fue difícil catalogar este síndrome en alguna de las clasificaciones debido a que este mismo podría cursar con varias categorías etiológicas a la vez. En el caso de este síndrome pertenece a 11 clasificaciones: enfermedades cardíacas raras, anomalías del desarrollo durante embriogénesis, enfermedades genéticas, enfermedades raras de la piel, enfermedades raras renales, enfermedades raras oculares, trastornos graves de la deglución/succión, enfermedades endocrinas raras, enfermedades raras del sistema circulatorio, enfermedades raras de la infertilidad y tumores raros. Es por esto, que Orphanet actualmente ha optado porque la mejor opción sea clasificar a las

enfermedades raras de acuerdo a su prevalencia. Aun así las clasificaciones etiológicas son usadas solamente para guía de los especialistas (Arnold et al., 2015; Orphanet, 2015b).

La siguiente enfermedad rara que se va a explicar es la Mastocitosis cutánea maculopapular, llamada también Urticaria Pigmentaria o Pigmentosa. Es una forma de mastocitosis caracterizada por la presencia de múltiples máculas hiperpigmentadas asociadas a la acumulación de células mástil en la piel. Esta enfermedad puede aparecer a cualquier edad y afecta a ambos géneros, siendo más frecuente en hombres. Afecta en mayor medida a la población Caucásica. Algunos síntomas asociados a esta enfermedad son: disneas, dolor de cabeza, rinorrea, náuseas, vómitos, diarreas y síncope. Esta enfermedad tiene una prevalencia estimada entre 1 cada 1000 y 1 cada 125 nacidos vivos. La prognosis es buena para esta enfermedad, teniendo reportes de que en el 50% de los casos la enfermedad ha bajado su intensidad después del tratamiento y en el 30% ha desaparecido por completo (Orphanet, 2015c).

En Orphanet (2015c) se describe que los estudios genéticos de esta enfermedad han mostrado que la mutación específica del gen KIT localizado en la región 4q11-q12. Orphanet reporta 214 centros expertos encargados de esta enfermedad, 17 test para ayudar al diagnóstico de la misma, 43 organizaciones de pacientes con esta enfermedad y 6 drogas huérfanas en producción para curarla. Para finalizar, esta enfermedad se clasifica en 4 categorías: enfermedad rara de la piel, enfermedad hematológica grave, enfermedad alérgica rara y tumores raros.

Orphanet también posee una enciclopedia para pacientes y para profesionales. Para pacientes, la base de datos es muy amplia, se puede buscar la enfermedad de acuerdo a los criterios previamente expuestos, además, la base de datos redirecciona al país que ha estudiado la enfermedad. Por ejemplo, en el caso del síndrome de Noonan, se encuentra información en: griego,

inglés, eslovaco, holandés, sueco y francés. La información de la mastocitosis cutánea maculopapular se encuentra principalmente en sueco y en francés (Orphanet, 2015c).

La enciclopedia para profesionales, es un poco más extensa, ya que, aparte de todo lo anterior, agrega estudios sobre ayuda en el diagnóstico y tratamiento de cada enfermedad rara. Para apoyo también a los profesionales, la página ofrece test diagnósticos, los cuales están clasificados por país; estos se pueden filtrar dependiendo del profesional que brinda el servicio, la ciudad o el laboratorio encargado de esa prueba diagnóstica. Además, en Orphanet hay varios artículos que han sido sometidos a revisión por parte de los profesionales que son miembros de la comunidad. Estos artículos sirven de apoyo para intervención en urgencias en algunas enfermedades raras (Orphanet, 2015a).

Orphanet (2015a), cuenta con una base de datos sobre medicamentos huérfanos y centros especializados en enfermedades raras. En el caso de los medicamentos, la búsqueda se realiza con el principio activo del fármaco o por el nombre de la enfermedad. Los centros especializados se encuentran organizados por país, dentro de la opción se encuentra si el centro realiza evaluación y/o consejo genético; esta lista puede ser actualizada también por parte de los profesionales o demás organizaciones miembro.

Pero Orphanet no es la única institución no gubernamental que ha apoyado y aportado al estudio de las enfermedades raras. Por todo el mundo, diferentes organizaciones se han organizado con el fin de crear redes de apoyo para las personas que padecen enfermedades raras, así como de informar a la población sobre la naturaleza de estas enfermedades. El número de organizaciones es grande, pero al igual que Orphanet, existen ciertas organizaciones que han logrado sobresalir sobre las demás de tal manera que son reconocidas y apoyadas económicamente por ciertos mecanismos estatales de algunos países (Arnold et al., 2015).

Estas organizaciones son: La ICORD (International Conference on Rare Diseases and Orphan Drugs), La IRDIRC (The International Rare Disease Research Consortium), la EUCERD (The European Commission Expert Group on Rare Diseases), la NORD (National Organization for Rare Disorders), y la Eurordis (Rare Disease Europe). La mayoría de ellas actúan a nivel Europa, a diferencia de la NORD la cual se organizó dentro de los Estados Unidos, y la IRDIRC, la cual es un consorcio entre varios países del mundo, principalmente de Europa, Asia y Norte América (Arnold et al., 2015).

Al ser Orphanet la base de datos más amplia en lo que a enfermedades raras se refiere, las otras organizaciones no se han enfocado tanto en la investigación, sino que se trabajan en ámbitos igual de importantes de la enfermedad rara, como lo son la creación de políticas públicas a favor de las enfermedades raras, la intervención, la creación de grupos de pacientes y de educación a la población sobre las enfermedades raras (Arnold et al., 2015).

Es así como por ejemplo, Eurordis, la cual es una organización de pacientes, representa 590 enfermedades raras organizadas en 54 países. Cuenta con un portal web de acceso libre al público donde se muestra todos los avances que la organización ha conseguido en cuanto a enfermedades raras se refiere (<http://www.eurordis.org>). Fundada alrededor de los 90's, Eurordis está encargada de promover leyes que beneficien a las personas con alguna enfermedad rara, también ayudan y promueven la investigación sobre medicamentos huérfanos, esta organización se encarga de elaborar campañas para educar a la población en general sobre las enfermedades raras. Eurordis es la encargada de la creación de la regulación Europea de 1999 sobre medicamentos huérfanos, además posee tres funcionarios dentro del comité Europeo de medicamentos huérfanos (Aymé et al., 2008; Arnold et al., 2015).

Continuando con el análisis por organizaciones, la ICORD, (<http://icord.se>) es una sociedad multidisciplinaria la cual busca reunir a todos los agentes involucrados en las enfermedades raras, desde pacientes de enfermedades raras hasta empresas farmacéuticas, con el fin de crear políticas públicas que regulen sobre estas enfermedades. Esta organización ofrece apoyo a los pacientes y a sus familias en relación con todo el proceso de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, además de esto busca organizar y promover organizaciones de pacientes para lograr así un contacto más fuerte entre personas que hayan sido diagnosticadas de una misma enfermedad rara (Arnold et al., 2015; Forman et al., 2012).

La siguiente organización, La EUCERD, fue fundada en noviembre de 2009 (http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/expert_group/index_en.htm), tiene actualmente 51 países miembro, los cuales están a cargo de los procesos administrativos de la misma. La organización fue fundada con el fin de promover y motivar procesos de investigación sobre las enfermedades huérfanas, así como también unir más organizaciones para permitir el contacto entre cada una de ellas. La EUCERD, está compuesta por miembros que representan a cada uno de estados miembro, expertos en industria farmacéutica, representantes de los pacientes y expertos en los temas de enfermedades huérfanas (Aymé & Rodwell, 2014).

La EUCERD cuenta con los siguientes servicios: Centros de expertos, Bases de datos Europeas en enfermedades raras, registro de pacientes y recolección de datos, acceso a medicamentos huérfanos e indicadores de las enfermedades raras a nivel nacional e internacional (Aymé & Rodwell, 2014).

Aymé y Rodwell (2014) explican que los centros de expertos de la EUCERD están conformados por cónsules recomendados que conocen la naturaleza de los problemas alrededor de

las enfermedades raras, estos centros de expertos trabajan conjuntamente con el fin de estar a la vanguardia de todos los temas relacionados con las enfermedades huérfanas.

En cuanto a los indicadores de las enfermedades raras a nivel nacional y de la Unión Europea, la EUCERD hace un constante monitoreo de los procesos que se han venido haciendo en relación con estas enfermedades, esto expresado en ciertos indicadores, como por ejemplo, de efectividad en el tratamiento por parte de un medicamento en una específica enfermedad rara. De esta forma se muestra cuales medicamentos han mostrado ser más efectivos; esta efectividad se mide a partir de ciertos experimentos realizados con el medicamento, cuyo sustento experimental debe tener validez científica (Aymé & Rodwell, 2014).

La última organización que se va a explicar es la NORD, la cual es la más importante en Estados Unidos. La NORD realiza investigaciones epidemiológicas dentro de este territorio sobre enfermedades raras, apoya a organizaciones de pacientes y trabaja en el desarrollo de políticas públicas en beneficio de las enfermedades raras. Esta organización trabaja en alianza con la FDA (Food and Drug Administration) en los procesos de financiación y estudio de medicamentos huérfanos (Aymé et al., 2008).

La NORD, además de lo anterior, cumple funciones educadoras sobre enfermedades raras, de esta forma, promueve estudios que ayuden al avance del tratamiento para las enfermedades raras. La NORD cuenta con al menos 1200 asociaciones de pacientes (Aymé et al., 2008).

La NORD, en conjunto con otras organizaciones ha creado una base de datos homologa a la de Orphanet, esta base de datos sirve de ayuda sobre estudios sobre mutaciones, estudios de expresión de genes, correlaciones de genotipos-fenotipos, estudios en modelos animales y avances en los tratamientos de las enfermedades raras; esta base de datos además tiene una revista que se llama “Rare Diseases” (Szajner, & Yusufzai, 2013).

Esta revista, ésta estará organizada y dirigida por muchos miembros de la NORD, y de cierta forma busca aumentar el estudio de las enfermedades raras, para fomentar así, el estudio de las enfermedades raras en los Estados Unidos. La revista busca también apoyar a los investigadores en el estudio de estas enfermedades (Szajner, & Yusufzai, 2013).

Además de estas organizaciones anteriormente mencionadas, existen otras organizaciones no tan influyentes, pero igualmente importantes en el desarrollo de los estudios en enfermedades raras, y que cumplen funciones similares a las anteriores, como lo son: AFM (Association Francaise contre les Myopathies), Genetic Alliance, CLIMB (Children Living with Inherited Metabolic Disorders), VSOP (Dutich National Alliance for Genetic and Rare Diseases), EPPOSI (European Platform for Patients Organization Science and Industry), ERNAH (European Research Network for Alternating Hemiplegia), Danish Centre for Rare Diseases and Disabilities, IPWSO (International Prader Willi Syndrome Association), PXE (Pseudoxanthoma Elasticum International), PRF (Progeria Research Fondation), CFC (Cardio Facio Cutaneous), MDA (Muscular Dystrophy Association), PPMD (Parent Project Muscular Dystrophy), UPPMD (United Parent Muscular Dystrophy), Entre otras más organizaciones que funcionan a nivel mundial. (Aymé et al., 2006).

Los grupos y organizaciones han mostrado ser muy beneficiosas para los pacientes, ya que promueven el sentimiento de comunidad, además de esto tienen las siguientes ventajas: son económicamente rentables, ya que reúnen a muchas personas en un mismo espacio y el asesoramiento es guiado por un profesional experto en estos temas que permite que la información que se le brinde al paciente sea clara y verídica (Avellaneda et al., 2006).

También, se busca que el paciente se convierta en un agente activo en la enfermedad, que con el conocimiento que se tiene sobre su enfermedad pueda brindar apoyo a otros pacientes que

hayan sido apenas diagnosticados con su misma enfermedad, para así aliviar el dolor y el conflicto que estas personas en algún momento puedan estar viviendo (Avellaneda et al., 2006).

Wästfelt et al. (2006) exponen que las sociedades de pacientes han sido muy importantes para el desarrollo de los estudios en muchas enfermedades, gracias al contacto que mantienen entre ellas, logrando así organizar y localizar a todas las personas que padecen una enfermedad rara. Un ejemplo de la importancia en el tratamiento de la ayuda que brindan los grupos de pacientes, son los pacientes que ha sido diagnosticados con linfocitosis histiocitosis hemofagocítica. En relación con esta enfermedad muchas organizaciones de pacientes unidas a la NORD y la Eurordis, se organizaron con el fin de ayudar a entender mejor esta enfermedad, de esta forma muchas organizaciones de pacientes diferentes países del mundo lograron crear un red de apoyo para los pacientes de esta enfermedad.

Además de este ejemplo anterior, Wästfelt et al. (2006) destacan otro ejemplo, esta vez con la tirosinemia, esta enfermedad se caracteriza por un daño en el hígado, el cual empieza a funcionar de manera anómala causando ciertas consecuencias en el individuo. En ella se destaca la importancia de la cooperación entre instituciones académicas y las sociedades de pacientes para poder avanzar en los estudios de esta enfermedad.

Los estudios en esta enfermedad han sido importantes porque se han hecho a nivel mundial, se logró reunir varios pacientes de diferentes países para lograr avances en esta enfermedad. Aproximadamente 400 pacientes con tirosinemia fueron participantes de este estudio, el cual trajo como resultado un medicamento llamado nitisinone, el cual ha mostrado ser bastante efectiva en el tratamiento de la tirosinemia (Wästfelt et al., 2006).

Países con políticas definidas para el desarrollo de las enfermedades raras

Como se dijo anteriormente, el papel de los países es muy importante para el desarrollo de una definición y de un estudio en enfermedades raras. Políticas públicas, leyes y estatutos deben ser creados para facilitar estos procesos. Es así, por ejemplo, que a nivel Europa y Estados Unidos se logra el desarrollo de estas políticas a partir del acta de 1983 de medicamentos huérfanos y la regulación de medicamentos huérfanos No 141/2000, las cuales han ayudado a la producción de medicamentos para el tratamiento de estas enfermedades. (Forman et al, 2012).

La relación entre los países y las organizaciones es muy importante, las organizaciones deben mediar con los países para lograr acuerdos mutuos. El ejemplo que mejor explica la forma en la que las organizaciones intervienen en un país es el caso de Letonia, la cual en el 2004 se une a la Unión Europea. Después de todo el proceso gubernamental y económico que implica vincular un país nuevo a la Unión Europea, algunas organizaciones empezaron a actuar dentro de este país dando apoyo al mismo para lograr una política pública para las enfermedades raras (Logviss, Krievins, & Purvina, 2014).

Las principales organizaciones involucradas en este proceso fueron la Orphanet y la EUCERD. Lo primero que estas organizaciones hicieron fue analizar qué se estaba haciendo en Lituania en relación con las enfermedades raras antes de haberse vinculado en la UE, después se hizo un análisis stakeholder. Un análisis stakeholder consiste en estudiar todos los agentes que se encuentran involucrados dentro de un fenómeno social, en este caso una enfermedad rara, el análisis se hace a nivel macro y micro, es decir, desde los pacientes hasta las empresas farmacéuticas y el Gobierno de este país (Logviss et al, 2014).

Al finalizar este análisis, Logviss et al. (2014), exponen que Lituania incorporó la definición Orphanet para enfermedades raras. Junto a la EUCERD se inició el proceso de registro de

pacientes, se ubicaron los centros de expertos y se empezaron los procesos para las políticas públicas para las enfermedades raras. EUCERD colaboró también en los procesos de diagnóstico, especialmente el que se hace en prenatos y neonatos. Para ello se crea un protocolo para hacer análisis de la patología. El protocolo es el siguiente: primero se hizo un análisis citogénico, después se hizo un estudio bioquímico del genoma y por último se estudia el genoma.

A partir de la organización de los procesos de diagnóstico en enfermedades raras, Logviss et al. (2014) explican que se empiezan a localizar las organizaciones de pacientes que se encuentren dentro de Lituania, además de esto, empiezan a promover el desarrollo de nuevas organizaciones. Al lograr esto, Orphanet y Lituania se ponen en acuerdo, Orphanet brinda información y apoyo a este país, mientras que Lituania, aporta información para hacer más amplia la base de datos de Orphanet, así como también el país se compromete a financiar los medicamentos huérfanos dentro de su territorio. Para esto anterior se otorga un reporte en donde se describen cuáles son los medicamentos que pueden entrar en circulación en Lituania, y los que ya estaban en circulación antes de ser parte de la UE.

Como se puede observar con el análisis de las organizaciones previamente hecho, el foco de los estudios en enfermedades raras son la Unión Europea y Estados Unidos; pero en el mundo también varios países han logrado actuar a favor de las enfermedades raras, sus acciones tal vez no tengan tanto impacto en relación con las anteriormente mencionadas, pero es importante entender qué se está haciendo en todo el mundo en relación con las enfermedades raras. Es por esto que a continuación se va a exponer lo que en diferentes países del mundo se está haciendo en relación con las enfermedades raras.

En el 2012, en Canadá, se crea la Organización Canadiense para el Estudio de las Enfermedades Raras, esta organización se encarga de la regulación de los medicamentos huérfanos

dentro de este territorio, además de esto crea programas de acceso a estos medicamentos (Wong-Rieger, 2012).

En 1972, el programa médico para enfermedades específicas en Japón, otorgó subsidios a los pacientes de 56 enfermedades raras e intratables. En este país en 1993, se crea una ley que regula los medicamentos huérfanos. Y en el 2008, se crea la Organización de Apoyo a los Pacientes con Enfermedades Raras, esta organización fomenta la creación de organizaciones de pacientes, así como brinda apoyo a las mismas (Wong-Rieger, 2012).

En Singapur, exactamente en 1991, se creó la política de acceso a medicamentos huérfanos. En Taiwán, se crea un acta en el año 2000, en la cual se reconocían las enfermedades raras, y también se les daba su criterio de prevalencia, el cual va de 1 caso cada 10,000 habitantes (Wong-Rieger, 2012).

Wong-Rieger (2012) expone que en Corea del Sur, el Centro de Medicamentos Huérfanos, suple de medicamentos a aquellas personas que padecen de enfermedades que tienen una prevalencia de 1 cada 20,000. Este centro es apoyado por el Centro Nacional de Genética y Enfermedades Raras.

En 2011, se logra en China una legislación que busca mejorar la calidad de vida de los pacientes con alguna enfermedad rara, esto con el fin de aumentar la investigación sobre las mismas, desarrollar medicamentos huérfanos y aumentar el estudio epidemiológico. En este país la prevalencia de una enfermedad rara es de 1 cada 10,000 casos (Wong-Rieger, 2012).

Como aclaran Arnold et al. (2015), estas leyes son posibles gracias a que estos grupos de países tienen facilidades y se encuentran en la vanguardia de la medicina mundial. Pero en el caso de países en vía de desarrollo, como algunos de los países en Latinoamérica, se deben hacer leyes homologas que sigan el ejemplo de las leyes realizadas en estos países desarrollados.

En Latinoamérica, la definición y la forma de entender la enfermedad rara está muy a fin con los avances de la Unión Europea. Países como: Argentina, Chile, México y Colombia, usan la definición de la UE. El único país, a nivel Latinoamérica, que tiene su propia definición de enfermedad rara, pero que aun así, está vinculada a muchas de las organizaciones descritas anteriormente, es Brasil (Arnold et al., 2015).

Es importante aclarar que en Latinoamérica, gracias a ciertas alianzas gubernamentales que existen entre estos países se han logrado algunas bases de datos. Una de las más grandes es una base de datos sobre enfermedades raras que están relacionadas con déficits lisosomáticos. Algunas de las enfermedades que están dentro de esta base de datos son: enfermedad de Gaucher, enfermedad de Fabry, enfermedad de Pompe, enfermedad de Hunter y la mucopolisacaridosis tipo 1 (Martins et al., 2011).

Esta base de datos se empezó a construir desde octubre de 2009. En esta también se puede encontrar la distribución de pacientes por especialista, es decir, por cada especialista cuántos pacientes hay, dependiendo del territorio. La base de datos muestra la distribución de las especialidades en medicina que tratan estas enfermedades raras. Por ejemplo en el 62% de los casos, los pacientes son tratados por hematología y oncología, en el 1% por neurología (Martins et al., 2011).

Después de exponer las bases de datos desarrolladas en Latinoamérica, se va a exponer qué se está haciendo en relación con las enfermedades raras en cada uno de los países Latinoamericanos previamente expuestos. Primero se va a hablar de Brasil, en este país se incorporan las enfermedades raras en un programa del sistema de salud, además de esto se instala la política de humanización nacional brasilera, en la que se proclama tanto el trato humano a los pacientes de enfermedades raras, como la medicación y los programas de intervención para cada enfermedad.

En este país la enfermedad rara es definida por una prevalencia de 1 caso cada 2000 brasileiros (Arnold et al., 2015).

En México, se tiene su propia licencia para realizar y promover drogas huérfanas, todo esto, desde el Artículo 224 del 2014 en el cual se definen las drogas huérfanas y las enfermedades raras; existen formularios para el tratamiento de enfermedades huérfanas, pero no todas las enfermedades están en este formulario (Arnold et al., 2015; Wong-Rieger, 2012).

En relación con Argentina, la Ley 26.689 del 2011 define las enfermedades huérfanas y además se crea un comité para controlar el registro de neonatos con enfermedades huérfanas. Además de esto, se crea una comisión que regula los medicamentos huérfanos (Arnold et al., 2015; Wong-Rieger, 2012).

La ley de Ricarte Soto del 2015 fue la encargada en Chile de la regulación de las enfermedades raras, esta propuesta va le da mano con una inversión poderosa por parte del gobierno de este país por promover el estudio de estas enfermedades (Arnold et al., 2015).

Colombia, es el primer país de Latinoamérica que inició el proceso para la creación de políticas públicas a favor de las enfermedades raras. La Ley 1392 de 2010 es el primer esfuerzo por parte del Gobierno para darle un lugar a las enfermedades raras dentro del territorio. En esta ley se reconocen las enfermedades huérfanas como de especial interés y se adoptan normas con el fin de garantizar la protección social por parte del Estado Colombiano a la población que padece de enfermedades huérfanas y sus cuidadores. Además de esto, planea el inicio de un estudio epidemiológico sobre impacto de las enfermedades raras sobre el territorio nacional (Congreso de Colombia, 2010; Wong-Rieger, 2012; Arnold et al., 2015).

CAPÍTULO 2: POLÍTICAS PÚBLICAS ALREDEDOR DE LAS ENFERMEDADES**RARAS****Políticas públicas enfocadas a la atención de pacientes con enfermedades raras**

Habiendo hablado de todos los agentes que intervienen en el proceso de creación de políticas públicas, es importante también entender cómo deben ser estructuradas y planeadas estas políticas, cuyo fin es favorecer a las personas con alguna enfermedad rara, para ello, Forman et al. (2012) plantean una serie de pasos para la implementación de estas políticas públicas.

Primero se debe empezar con la estructuración de planes de acción en los que el Gobierno reconozca la importancia de las enfermedades raras, para así, poder empezar a pensar en políticas y programas especiales, que tengan en cuenta los derechos humanos de las personas con enfermedades raras; para ello es también importante reconocer las verdaderas necesidades de esta población. Después, el Estado deberá iniciar un proceso de distribución de los recursos. Esto con el fin de poder administrar quién, o quiénes, van a participar en el desarrollo de las enfermedades raras. También se debe tener en cuenta cómo van a ser financiados los estudios para estas enfermedades. A partir del análisis financiero sobre la política pública, se inicia un proceso para la implementación de políticas (Forman et al., 2012).

Algo importante que se debe tener en cuenta en cualquier política pública, independientemente del país participe en desarrollo de ésta, es el de la relación costo beneficio, tanto para pacientes como para entidades públicas o privadas. De esta forma se debe evaluar qué beneficios tendrán todos los agentes que hagan investigación en el tratamiento de las enfermedades raras. La vigilancia que presta el Estado en estos estudios es importante en la medida en la que las políticas deben prestar mucho interés en los aspectos metodológicos y éticos de los estudios tanto

genéticos como prenatales en enfermedades raras, y para ello es necesario estar a la vanguardia de todos los estudios que se realicen con estas enfermedades (Forman et al., 2012).

Todas las políticas públicas deben tomar como asunto fundamental el desarrollo de grupos de apoyo y de grupos de expertos para estudiar y apoyar a las enfermedades raras. Estos grupos son fundamentales para que las políticas no se queden atrás en relación con las necesidades de estas enfermedades, las cuales van cambiando dependiendo los avances tecnológicos que se vayan teniendo. También, para que los grupos puedan ser formados, las políticas deberán unificar a los grupos pequeños de pacientes, para así, lograr comunicar pacientes de diferentes partes del país (Forman et al., 2012).

Estas políticas públicas, como se dijo anteriormente, van dirigidas también al sector médico, compuesto por hospitales, centros médicos y especialistas. De ellos dependen muchas variables de las enfermedades raras como son: el diagnóstico, el tratamiento y la evaluación de la misma.

Salud física y mental del paciente con enfermedad rara

A pesar de la importancia de las políticas públicas, existen vacíos grandes en el sector médico en relación con las enfermedades raras, que afectan la salud tanto física como mental de los pacientes, entre ellos se pueden identificar: dificultad en el diagnóstico, desconocimiento de las enfermedades raras, falta de preparación por parte de los especialistas en atención primaria, entre otros problemas que se mencionarán a continuación (Avellaneda et al., 2007; Del Barrio & Castro, 2008; Avellaneda et al., 2006).

Estos problemas empiezan por el desconocimiento que se tiene por parte de los profesionales en salud sobre estas enfermedades raras. Muchos de ellos aclaran que a pesar de tener una preparación médica muy completa, no se sienten muy bien preparados para hacer frente a una enfermedad rara. Gracias a este desconocimiento, estas enfermedades pueden llegar a ser hasta

frustrantes, debido a que en muchos casos les es difícil a los especialistas en salud llegar a un diagnóstico para esta enfermedad. Los especialistas deben también manejar el hecho de ver que todas las intervenciones que se están haciendo por el paciente no están dando resultado, y además que se están acabando las opciones que se le puede dar al paciente de tratamiento. Este proceso es frustrante también para el paciente debido a que se le deben hacer muchas intervenciones que agotan tanto física como mentalmente al sujeto. Hay que tener en cuenta que no solamente es el paciente en quien recae todo este agotamiento, sino también en sus cuidadores y familiares (Avellaneda et al., 2006).

Como describen Avellaneda et al. (2006), para el profesional médico sería muy importante recibir información acertada sobre las enfermedades, para ello, están abiertos a todas las posibilidades de tratamiento para las mismas, siempre y cuando muestren ser empíricamente efectivas. A pesar de este interés, son pocos los que realmente se motivan a investigar sobre las enfermedades raras, la mayoría de ellos prefiere mantenerse al tanto de las enfermedades más comunes, aquellas que tienen más estudios sobre su naturaleza y su tratamiento. Esto a pesar de conocer que en internet se encuentran una gran cantidad de páginas que brindan mucha información sobre enfermedades raras (Avellaneda et al., 2006), empezando por las previamente descritas en el este trabajo.

Pero la falta de información no es solamente un problema del personal médico, sino que también las instituciones médicas no ofrecen muchas herramientas a los profesionales para promover el interés sobre estas enfermedades. Esto puede deberse a que financieramente para las instituciones no es rentable invertir en estas enfermedades por su baja prevalencia (Del Barrio & Castro, 2008).

Informar al personal de salud sobre las enfermedades huérfano es muy importante, porque es el paciente quien depende del conocimiento que se tenga por parte del profesional sobre su enfermedad, para confiar el tratamiento que se le pueda llegar a administrar en cualquier momento (Anderson et al., 2013; Del Barrio & Castro, 2008).

Dar el diagnóstico de una enfermedad rara requiere de gran sensibilidad por parte del especialista, en muchos casos la familia se siente desamparada por parte del profesional debido a la baja sensibilidad que se puede llegar a tener en algún momento en relación con la enfermedad. Las familias y el paciente, informan que recibir un diagnóstico temprano y concreto es muy importante, porque les permite saber qué hacer y cómo actuar en relación con la enfermedad; además que un diagnóstico acertado reduce los niveles de ansiedad dentro del núcleo familiar (Anderson et al., 2013).

También aclaran que es importante sentir el apoyo del personal médico al momento del diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad, que el personal se encuentre informado les da esperanza en la prognosis de la enfermedad. Otro factor que depende del personal en atención primaria que ayuda a mejorar la calidad de vida de la familia y el paciente, es uno previamente descrito, la reducción de la dependencia. Hacer un paciente menos dependiente y más funcional, reduce el estrés de los cuidadores (Anderson et al., 2013; Avellaneda et al, 2006).

A pesar de que los factores anteriores se encuentran también relacionados con mejorar la calidad de vida del paciente con alguna enfermedad, estos no son los únicos factores que se deben tener en cuenta, se deben mirar de qué forma la enfermedad genera un impacto a nivel social, educativo y familiar para el paciente (Avellaneda et al., 2006).

El ámbito familiar debe ser tratado de acuerdo a la naturaleza de la enfermedad y de la calidad de recursos que se brindan a la familia. Esto debido a que la enfermedad no solamente causa

padecimiento del sujeto, sino que la familia se encuentra afectada por esta enfermedad. Se debe intervenir sobre la misma otorgándole herramientas que permitan a la familia sentir que puede abordar la enfermedad, para así poder confiar en el tratamiento que se le pueda estar haciendo al paciente (Avellaneda et al., 2006).

En relación con el impacto a nivel educativo del paciente, es importante aclarar, que algunas enfermedades raras que son correctamente tratadas y diagnosticadas permiten al paciente desarrollarse en este ámbito. Se debe aclarar entonces que los procesos de inclusión a la vida educativa son muy importantes (Avellaneda et al, 2006).

Un claro ejemplo de este proceso se da en España, en este país se presentan los planes de escolarización de alumnos que presentan ciertas discapacidades de acuerdo al diagnóstico de su enfermedad rara. Los estudiantes, dependiendo la enfermedad, pueden cursar primaria y secundaria en una escuela o en un centro especializado, dependiendo de cómo termine su proceso escolar, el estudiante puede encontrar muchas posibilidades para continuar sus estudios, si eso es lo que desea. Para ello existen centros especializados superiores, como es el caso de las aulas hospitalarias, las cuales están en hospitales, y lo que buscan es hacer lo más adaptativo e independiente posible al sujeto (Avellaneda et al., 2006).

En el ámbito social, es importante el apoyo de las asociaciones de pacientes, ya que estas actúan con el fin de conectar, identificar y comunicar a las organizaciones con los pacientes, para así lograr que los pacientes se vinculen a los grupos de pacientes. Todo esto con el fin de dar apoyo tanto emocional, instrumental como informacional a los pacientes, para de esta forma ayudarles a identificar sus problemas, sus limitaciones, sus recursos, favoreciendo así su reintegro en la sociedad y aumentar su autoestima (Avellaneda et al., 2006).

Medicamentos huérfanos

Las políticas públicas que se desarrollan en todos los países que buscan beneficiar a las personas que tengan enfermedades raras dentro de su territorio buscan dar el mejor tratamiento posible a los pacientes. Es por esto que mucho del interés de estas políticas es el de financiar medicamentos que sirvan para dar tratamiento inmediato al paciente. Estos medicamentos, como se dijo anteriormente, son de difícil producción y requieren un manejo especial, diferente al de los medicamentos comunes. Es por esto que comúnmente han sido llamados medicamentos huérfanos (Wilcken, 2001; Wästfelt et al., 2006; Kontoghiorghe, Andreou, Constantinou & Kontoghiorghe, 2014; Griggs et al., 2009; Gagne, Thompson, O’Keefe, & Kesselheim 2014).

Estos medicamentos huérfanos, no son llamados huérfanos solamente por el hecho de que busquen tratar una enfermedad rara, para que un medicamento sea catalogado es necesario un proceso de regulación que permita estudiar el fármaco y darle al categoría de “huérfano” (Wästfelt et al., 2006).

Dentro de este estudio del fármaco se debe diferenciar lo que puede ser un medicamento para una enfermedad que es producto de la negligencia. Un ejemplo de una enfermedad rara producto de la negligencia en Europa es la malaria, la cual tiene bajos índices de prevalencia, pero que es producto no de una enfermedad cuya etiología y tratamiento sean desconocidos para la comunidad, sino por la falta de recursos en algunos lugares de Europa para tratarlas (Wästfelt et al., 2006).

Estas drogas son el eje central del tratamiento para los pacientes con alguna enfermedad rara, pero, estos medicamentos tienen un proceso de producción, comercialización y financiación que los hacen diferentes a los demás medicamentos que son comúnmente encontrados dentro del mercado (Wilcken, 2001; Wästfelt et al., 2006; Kontoghiorghe et al., 2014; Griggs et al., 2009; Gagne et al., 2014).

Alrededor de los medicamentos huérfanos se han creado varias problemáticas que no se han podido solucionar completamente hasta el momento: la financiación de estos medicamentos, el poder de las empresas farmacéuticas y su importancia en la producción de los medicamentos huérfanos, las contraindicaciones que estos medicamentos pueden llegar a tener para el paciente y los errores metodológicos en los estudios sobre la efectividad de los medicamentos.

El problema de estas drogas empieza en su financiación, los medicamentos huérfanos, son de por sí mismos muy costosos, esto debido a que se deben desarrollar muchos avances sobre el estudio de la enfermedad rara para poder conseguir el medicamento para poder tratarla. Este proceso es costoso para muchas empresas farmacéuticas, debido a que tienen que invertir mucho tiempo y mucha materia prima para la elaboración de estos medicamentos (Wilcken, 2001; Wästfelt et al., 2006; Kontoghiorghe et al., 2014; Griggs et al., 2009; Gagne et al., 2014).

Este costo, además, no es para nada rentable para ninguna empresa farmacéutica, debido a la baja prevalencia de las enfermedades raras, y que por lo tanto, no se pueden producir medicamentos en cadena que le retribuyan la inversión que se ha realizado para el fármaco. La única forma de que estos medicamentos sean rentables es venderlos a un precio elevado, precio que en algunos casos algunos pacientes o sus familiares no tienen la capacidad económica para pagar (Wilcken, 2001; Wästfelt et al., 2006; Kontoghiorghe et al., 2014; Griggs et al., 2009; Gagne et al., 2014; Drummond & Towse, 2014).

Es por esto, que muchas empresas se han mostrado reacias y poco interesadas en la producción de medicamentos huérfanos, es ahí en donde el papel del Gobierno y las Organizaciones Gubernamentales es importante. En las políticas públicas que se desarrollen dentro de los diferentes países o grupos de países se debe tener en cuenta la financiación de las drogas huérfano (Wästfelt et al., 2006; Griggs et al., 2009; Forman et al., 2012).

Para lograr el interés de las empresas farmacéuticas, los Gobiernos otorgan bonos a las empresas farmacéuticas que logren encontrar un medicamento huérfano para una enfermedad rara. Los bonos son considerablemente altos, esto con el fin de compensar la pérdida que les daría las pocas ventas (Wästfelt et al., 2006; Griggs et al., 2009).

En los bonos se tiene en cuenta también si el medicamento huérfano tiene más de un uso médico, es decir, si puede usarse en condiciones diferentes a una enfermedad huérfano. Es por esto, que las empresas buscan también fármacos lo más útiles posibles, que tengan múltiples usos médicos; y que sobre todo logren ser competitivos en el mercado (Drummond & Towse, 2014).

Un ejemplo de cómo se lleva a cabo el proceso de un medicamento huérfano está en Estados Unidos. En este país funciona el Safe Medical Devices, el cual le permite a la FDA (Food and Drug Administration) realizar estudios de los medicamentos que pueden salir al mercado. Para que salga al mercado un medicamento debe cumplir con cuatro condiciones para ser comercializado, las cuales son: tener bajo costo, tener bajos efectos secundarios, no ser parecido o comparable con otro medicamento en mercado y el uso debe ser controlado institucionalmente. Para financiar estos medicamentos el estado otorga 14 millones de dólares, todas las entidades pueden hacer uso de esos recursos con el fin de investigación sobre estos medicamentos. Actualmente, el programa del desarrollo para enfermedades huérfanas cuenta con 41 medicamentos desarrollados y aprobados (Griggs et al., 2009).

Actualmente, son muchas las empresas que se encuentran a la vanguardia de todos los estudios de medicamentos en general. Cada una de estas empresas recibe ganancias que superan los billones de dólares. Este capital depende en gran parte de la cantidad de medicamentos que tienen en el mercado y de las bonificaciones que reciben por parte de los Gobiernos. Según las ganancias de cada empresa, se obtiene un ranking mundial, el cual lidera Johnson & Johnson,

además se encuentran 6 compañías Estadounidenses, dos suizas, dos del Reino Unido, una francesa y otra alemana. Pero, ¿por qué es importante aclarar de dónde provienen estas empresas?, la respuesta es sencilla, porque como se puede ver, Estados Unidos y Europa, se encuentran a la vanguardia en cuanto a las organizaciones gubernamentales, los avances en enfermedades raras y las farmacéuticas (Kontoghiorghe et al., 2014).

Por lo tanto, muchas de las políticas públicas de cada uno de los países que busquen financiar las enfermedades huérfanos, que no sean parte de Estados Unidos o de la Unión Europea, deberán participar en los bonos económicos para estas empresas, o en su defecto comprar las patentes de los medicamentos para que sean comercializados por alguna otra empresa farmacéutica dentro del territorio (Kontoghiorghe et al., 2014).

Debido a la asignación de estos bonos económicos se crea un dilema con respecto a las enfermedades raras. Las empresas con más poder, son las que pueden producir los medicamentos y pueden comercializarlas en todo el mundo, además son las dueñas de las patentes. Las demás empresas, que no poseen tanto poder económico, no entran en esta competencia por producir medicamentos, debido a que no pueden arriesgarse a invertir en algo que tal vez no les de beneficios económicos, lo que hace que la producción de los medicamentos huérfanos quede a manos de las empresas farmacéuticas más poderosas (Kontoghiorghe et al., 2014).

Además de esto, algunos de los medicamentos que están dentro del mercado tienen ciertas contraindicaciones, pero al ser los únicos medicamentos que funcionan con la enfermedad rara, los Gobiernos, presionados por la demanda de pacientes, los ingresan al mercado. Por lo tanto, las empresas van a recibir los beneficios económicos que trae la producción de estos medicamentos, conociendo las contraindicaciones que tiene este medicamento (Kontoghiorghe et al., 2014).

Kontoghiorghe et al. (2014), exponen que los medicamentos usados para las enfermedades causadas por la síntesis del hierro en el metabolismo son un claro ejemplo de este dilema. Gran parte de los medicamentos que se usan para el tratamiento de estas enfermedades son quelantes de hierro, y tienen bastantes contraindicaciones; a pesar de esto, son los de primera orden al momento del tratamiento. La talasemia, es una enfermedad que presenta estos problemas de la metabolización del hierro, y además es catalogada una enfermedad rara por su prevalencia. El problema con la talasemia, como con muchas enfermedades raras, es que no tiene una sola etiología, lo cual hace que el manejo con medicamentos quelantes de hierro sean más tóxicos para el paciente. Pero en muchos casos se prefiere el medicamento porque controla los síntomas de esta enfermedad, y porque es el único que se encuentra en el mercado que ha mostrado ser efectivo, a pesar de las contraindicaciones que presenta

Pero las contraindicaciones de un medicamento no son el único problema alrededor de las enfermedades, a pesar de que muchas empresas logran demostrar la efectividad de un tratamiento, esta efectividad se puede poner muy a juicio debido a las metodologías que se utilizaron para comprobar la validez del medicamento, y esto es por el hecho de que las enfermedades raras al ser de baja incidencia, hacen que los sujetos experimentales para el estudio sean escasos. Estadísticamente se le quita poder a los hallazgos obtenidos en cualquier estudio sobre enfermedades raras (Wilcken, 2001; Wästfelt et al., 2006; Griggs et al., 2009; Gagne et al., 2014).

Metodológicamente, los experimentos que tienen mayor validez son aquellos que son aleatorizadamente controlados, en los que se hace una selección de la población aleatoria, se hace uso del grupo control para encontrar si el tratamiento fue más efectivo al no tratamiento. Estos experimentos son altamente efectivos para encontrar tratamientos que funcionen para las enfermedades. Pero como se dijo anteriormente, con las enfermedades raras es muy difícil realizar

dichos protocolos, debido a que muchas veces la naturaleza de la enfermedad varía, además por su baja prevalencia, hace difícil hacer estos estudios (Griggs et al., 2009)

Al no encontrarse cantidad necesaria de pacientes en una enfermedad rara para hacer un estudio con una muestra equivalente, de la cual se obtengan resultados que sean lo más acercados a la realidad. En teoría, la posibilidad de que surjan más sesgos después de un estudio así es mayor. Por ejemplo, los protocolos dicen que para una enfermedad con una prevalencia de uno por cada 50,000 se necesitan al menos 2,500 sujetos para que esta muestra sea equivalente. Conseguir esto, en el contexto de las enfermedades raras, es muy complicado y requiere una gran inversión para poder reunir a esta cantidad de sujetos; que generalmente se encuentran dispersos dentro de un territorio específico (Wilcken, 2001).

A pesar de la dificultad que existe en relación con la muestra de un experimento, existen ciertos métodos estadísticos que permitirían reducir estos sesgos, y que han sido usados en varios estudios para medicamentos huérfanos. Entre ellos se pueden encontrar: los métodos de minimización del efecto de tamaño, los estudios observacionales autocontrolados, los diseños de caso control y los cohortes prospectivos (Gagne et al., 2014).

En la minimización del efecto de tamaño, es decir, reducir los sesgos que pueden tenerse gracias a que la muestra no es lo suficientemente grande para el estudio. Gagne et al. (2014), destacan varios estudios en enfermedades raras que los han usado y que han logrado demostrar realmente el efecto de un fármaco huérfano, con respecto al placebo. En los estudios descritos por estos autores se usan varias opciones estadísticas para minimizar este efecto, entre las más destacadas de este estudio se encuentran: usar múltiples tratamientos en estudios factoriales, usar una medida con una variable de resultado, realizar programas para realizar acceso a los ensayos de cada prueba y el uso diseños adaptativos (Gagne et al., 2014).

Los estudios observacionales auto controlados, son otro método que se usa para reducir los sesgos en los experimentos con una muestra pequeña de sujetos. Este es parecido a los diseños mezclados, pero a diferencia de estos, en los estudios observacionales autocontrolados se muestran de qué forma y en qué pacientes hay autocontrol en el experimento (Gagne et al., 2014).

Los diseños de caso de control, consisten en una toma de datos sobre un caso de manera muy específica y bien detallada, por parte de los investigadores. De esta forma se analizan posibles factores que puedan, de cierta forma u otra, alterar los resultados de un estudio. Estos son muy usados en compañía de los métodos explicados anteriormente (Gagne et al., 2014).

Por último, los cohortes prospectivos, los cuales permiten desde el principio establecer una temporalidad en las variables del estudio. El uso de cohortes prospectivos es importante para analizar los resultados obtenidos de las diferentes intervenciones que pudieron ser usadas en algún estudio, así como también de las variables que permitieron obtener dichos resultados (Gagne et al., 2014).

Un estudio sobre un medicamento huérfano no solamente debe dedicarse a una enfermedad rara, muchos protocolos aclaran que los estudios deben enfocarse en un medicamento que sea usado en más enfermedades raras. Actualmente, existen casos reportados de medicamentos que han podido ser usados en la praxis médica en más de una enfermedad rara (Wästfelt et al., 2006; Zhang, Zhu, Jacomy, Lu & Jegga, 2011).

Un estudio que sirve de guía sobre la utilidad de estos medicamentos fue llevado a cabo por Zhang et al. (2011), en este estudio los autores usaron la base de Orphanet para hacer un análisis de varios medicamentos raros que se encuentran actualmente circulando en el mercado y varios genes que se relacionan con enfermedades raras. Al finalizar el estudio los autores encontraron que muchos de los genes se encontraban involucrados en al menos dos enfermedades raras, en algunos

casos hasta seis. Con relación a los medicamentos sucede lo mismo, algunos medicamentos pueden ser usados como medicamentos de primera base o de apoyo para el tratamiento de más de una enfermedad rara. Por ejemplo, mutaciones en el gen LMNA está implicado en 17 enfermedades raras. En el caso de los medicamentos, el medicamento “nonsyndromic genetic deafness” es usado para el tratamiento en enfermedades raras causadas por la mutación de 43 genes.

El estudio también hizo un análisis en la base de datos de la Orphanet de las proteínas que eran sintetizadas a partir de la mutación de los genes en las enfermedades raras. Los autores encontraron que había proteínas codificadas en algunas enfermedades raras, que seguían este patrón de los genes, es decir se relacionaban entre ellos dependiendo la enfermedad rara. En estos casos se mostraron proteínas que son vitales para los seres humanos, y aquellas que no lo son. En el estudio se encontró que gran parte de estas proteínas eran codificadas por estos genes mutantes previamente expuestos (Zhang et al., 2011).

Al finalizar el estudio los investigadores encontraron que entre los 1475 genes analizados y reportados como mutantes en las bases de datos por la Orphanet, solamente para 13760 existía al menos un estudio archivado en algún artículo indexado. Este dato es paradójico, ya que muestra el gran avance que actualmente tienen los estudios en enfermedades raras, pero a la vez muestra que existen enfermedades raras que aún se encuentran sin tratamiento o sin estudios reportados sobre las mismas (Zhang et al., 2011).

Otro estudio que sigue la misma línea del anterior y que destaca el estudio sobre los medicamentos en enfermedades raras es sobre enfermedades de inmunodeficiencia combinada. Estas enfermedades, en su mayoría raras, han sido estudiadas a profundidad, lo que ha permitido que en la actualidad se tengan grandes avances sobre las mismas, tanto a nivel genético como biológico. Al poder identificar qué genes son los que se ven involucrados en las enfermedades de

inmunodeficiencia combinada, se han logrado comercializar y producir muchos medicamentos huérfanos que han ayudado en el tratamiento de las mismas. Estos medicamentos en muchos casos, sirven para tratar síntomas de más de una de estas enfermedades huérfano (Wästfelt et al., 2006)

En estos estudios se aclara que para el estudio de las enfermedades de inmunodeficiencia combinada ha sido muy importante el trabajo que se ha hecho a nivel internacional entre países miembros de diferentes organizaciones no gubernamentales, los cuales han logrado consensuar el estudio sobre estas enfermedades logrando los avances descritos anteriormente (Wästfelt et al., 2006).

CAPÍTULO 3: DISCAPACIDAD INTELECTUAL

Definición de discapacidad intelectual

La discapacidad, es definida como la expresión de limitaciones en el funcionamiento individual dentro del contexto social (Alonzo, 2005); pero esta discapacidad puede ser entendida en varios ámbitos: mental, sensitiva o motora. En este trabajo no se va a profundizar en gran medida la discapacidad física y la sensitiva, pero sí va a ser detalladamente descrita la discapacidad intelectual o retraso mental, debido a que muchas enfermedades raras cursan con esta discapacidad intelectual, siendo el objetivo de este escrito.

Para comenzar se debe definir la discapacidad intelectual, los referentes más usados para definirlos son los manuales del DSM, versión IV en su momento, y actualmente el 5, y el CIE-10. En estos la discapacidad intelectual es definida enfermedad o síndrome del desarrollo intelectual; además, son entendidos como trastornos neuropsiquiátricos (Márquez, Zanabria, Pérez, Aguirre, Arciniega, & Galván, 2011). Para ambos manuales se tienen en cuenta tres criterios: primero, limitaciones significativas en el funcionamiento intelectual. Segundo, la conducta adaptativa se ve afectada tal como se ha manifestado en habilidades prácticas, sociales y conceptuales. Tercero, esta discapacidad empieza antes de los 18 años (Alonso, 2003; Koriakin et al., 2013; Márquez et al., 2011; Schalock, 2009; Navas, Verdugo & Gómez, 2008).

Esta definición de la discapacidad intelectual no tenía muy en cuenta muchos otros aspectos de su naturaleza de la discapacidad intelectual, como por ejemplo, variables positivas del sujeto, la capacidad del sujeto para mejorar su discapacidad, variables familiares. Además de esto, para el momento se usaba el término retraso mental para hablar de discapacidad intelectual (Alonso, 2003; Márquez et al., 2011; Schalock, 2009; Navas et al., 2008).

Por lo tanto, la AAMR (American Association of Mental Retardation) en el 2002 evaluó esta definición e intentó modificarla con el fin de darle un abordaje mucho más amplio. Pero para llegar a esta definición se tuvieron que evaluar dos cosas: el concepto de retraso mental y la definición como tal del mismo. Para la primera parte, fue necesario hacer una evaluación de la palabra retraso mental, la cual fue usada por mucho tiempo antes para describir a las personas que se encontraban dos desviaciones estándar por debajo de la media poblacional en las pruebas que median el coeficiente intelectual (Alonso, 2003; Schalock, 2009).

Pero el retraso mental por muchos años fue tomado como algo negativo y discriminativo, a tal punto de que las personas que tenían retraso mental eran muchas veces rechazadas, tanto socialmente como en la investigación médica. Actualmente, el término que vino a reemplazar el retraso mental es la discapacidad intelectual; el cual es una palabra que no tiene tantas connotaciones negativas. A pesar de esto, la AAMR, distingue el uso de ambos términos dentro de su definición (Alonso, 2005; Ali, Scior, Ratti, Strydom, King, & Hassiotis, 2013).

Después se evaluó la definición de retraso mental puesto que se limitaba a ser definida por los puntajes obtenidos en las diferentes pruebas que medían el coeficiente intelectual, las personas que tenían puntuaciones que se encontraban dos desviaciones por debajo de la media poblacional ya eran considerados con retraso mental. Unos años después a esta definición se le agregaron otros aspectos, primero se destaca que la edad de aparición del coeficiente intelectual bajo debe ser antes de los 18 años; acompañado de esto anterior, van dificultades en habilidades adaptativas sociales y comunicativas de la vida diaria (Márquez et al., 2011).

Pero tal como explican Schalock (2009) y Alonso (2003) la AAMR definió la discapacidad intelectual de dos formas: una operativa, la anteriormente expuesta, usada en el DSM-5 y en el

CEI-10, y constitutiva, la cual tiene en cuenta cinco dimensiones que permiten desarrollar la discapacidad intelectual a un nivel multidimensional.

Estas dimensiones son explicadas por estos autores como: Habilidades intelectuales, comportamientos adaptativos, salud, participación y contexto. De esta forma se logra concebir la discapacidad intelectual como una característica más de la diversidad humana, que resulta de la interacción entre la persona y el entorno social que la rodea.

Cuando se habla de habilidades intelectuales, los autores se refieren a la inteligencia como referente principal, la cual es definida como la capacidad mental general que incluye: el razonamiento, la planificación, la solución de problemas, el pensamiento abstracto, la comprensión de ideas, el aprendizaje rápido y el aprendizaje por experiencia (Alonzo, 2005).

En esta dimensión los autores recalcan que el criterio de funcionamiento de una discapacidad intelectual es que la persona se encuentre dos desviaciones estándar por debajo de la media poblacional. Para esta dimensión es muy importante la implementación de pruebas psicométricas que permitan entender y clasificar mejor a las personas con respecto a un grupo (Alonzo, 2005).

Una clasificación que se usa actualmente, y que es de muy uso para el análisis integral de la discapacidad intelectual, es la clasificación que se obtiene a partir del coeficiente intelectual. Las puntuaciones que se obtengan en este coeficiente pueden dividirse en cuatro grados: leve, moderado, grave y profundo; estos grados indican además el grado de afectación del sujeto. Las puntuaciones entre 70 y 55 describen un grado leve de discapacidad, las puntuaciones entre 55 a 40 un grado moderado, entre 40 a 25 indican un grado grave y las puntuaciones inferiores a 25 son propias de un grado profundo de discapacidad (Luckasson & Reeve, 2001).

En relación con la dimensión del comportamiento adaptativo, el cual es definido por Schalock (2009) como el conjunto de habilidades prácticas, sociales y conceptuales que las

personas han aprendido para funcionar en sus vidas diarias. En esta dimensión, los autores aclaran, que se debe tener en cuenta el comportamiento como tal de la persona, las habilidades sociales y las limitaciones que tiene el sujeto con discapacidad intelectual.

La dimensión de la salud es tenida en cuenta por estos autores, ya que esta misma afecta las otras dimensiones del individuo si esta se encuentra vulnerada, para ello se debe valorar física y mentalmente a la persona con discapacidad intelectual. La participación, la siguiente dimensión, es entendida como el rendimiento de las personas en actividades sociales; la participación se refleja de la mejor forma posible en la observación directa del compromiso y el grado de participación en las actividades diarias.

Finalmente, el contexto, es definido por estos autores como todos los factores contextuales que influyen en el sujeto con discapacidad intelectual. Los autores aclaran que esta dimensión debe ser analizada a partir de cinco aspectos: la presencia comunitaria en los lugares habituales de la comunidad a la que la persona con discapacidad intelectual pertenece, experiencias de elección y toma de decisiones, competencia respecto al ocupar un lugar valorado por la comunidad y participación comunitaria con familia y amigos.

A pesar de las definiciones anteriores, una más completa que la otra, es necesario que los procesos de diagnóstico, clasificación y tratamiento de la discapacidad intelectual; sean muy bien estructurados por parte de los profesionales de la salud (Alonso, 2003; Alonzo, 2005; Schalock, 2009).

Empezando con el diagnóstico, es importante el trabajo que se realiza para detección temprana de ciertas discapacidades intelectuales o de enfermedades que cursan con discapacidad intelectual. Para ello, los trabajos genéticos son muy importantes en la medida en la que permiten detectar qué genes y en qué parte del genoma humano se encuentra la anomalía para poder encontrar la causa de la discapacidad intelectual, y por lo tanto poder hacer un diagnóstico

temprano. En este proceso se usan varias técnicas, una muy usada actualmente es la lectura de una secuencia de exones. Esta es una técnica de captura en la que se analiza y se secuencia el 1% de un genoma que contiene alguna información proteica. (Tooper et al., 2011).

Para ilustrar los resultados que pueden encontrarse gracias a esta técnica, se describen los siguientes ejemplos de patologías que cursan con retraso mental: El Síndrome Schinzel-giedion y El síndrome Kabuki, entre otras. El primero, es un síndrome caracterizado por rasgos faciales distintivos, con una severa discapacidad intelectual, anomalías congénitas y una alta prevalencia de tumores. En éste, se encontró que la mutación del gen SETBP1 en el cromosoma 18q12.3 tendría gran influencia en la aparición de la enfermedad. Otro de los ejemplos es, el síndrome Kabuki, caracterizado con una leve moderada discapacidad intelectual, rasgos faciales distintivos, cejas disruptas, junto con problemas cardiacos y esqueléticos. Usando la técnica de exones se encontró que variaciones en el gen MUC16 se ven muy implicados en este síndrome. Con el uso de esta técnica también se encontró que había mutaciones del gen MLL2 (Tooper et al., 2011).

Tal como describen Márquez et al. (2011), en la mitad de los casos de una discapacidad intelectual hay una causa orgánica de la misma encontrada. Pero entre el 30% y el 60% de los pacientes con discapacidad intelectual la causa de la misma no ha podido ser identificada, a pesar de que para el diagnóstico cumple con todos los criterios para una discapacidad intelectual.

Es por esto que se deben acompañar los procesos de diagnóstico con otras pruebas que permitan medir la discapacidad intelectual, estas pruebas son específicas para cada una de las dimensiones expuestas por la AAMR. Para la capacidad intelectual las pruebas más usadas son las escalas de Wechsler, las cuales han demostrado ser muy útiles para medir la inteligencia a partir de diferentes factores: comprensión verbal, memoria de trabajo, razonamiento perceptual y velocidad de procesamiento. En el caso de los niños se usa el WISC-IV (Wechsler Intelligence

Scale for Children), este test permite dar grados de afectación del coeficiente intelectual, que van desde desempeño normal bajo a desempeño muy bajo, dependiendo del rendimiento del paciente en cada una de las pruebas. Esta prueba presenta índices de validez y de confiabilidad que lo hacen un instrumento que mide objetivamente la inteligencia (Koriakin et al, 2013).

Para medir la conducta adaptativa se usan varias escalas: La escala adaptativa de la AAMR, la escala de Vineland y el Test Comprensivo de Conducta Adaptativa de Adams (Alonso, 2003). También es muy utilizado el DABS, Escala de Diagnóstico de Conducta Adaptativa. Es un instrumento que se basa en la teoría de la respuesta del ítem, se compone de 259 reactivos; divididos en diferentes escalas: conceptuales, sociales y prácticas (Navas et al., 2008).

Para la evaluación de las dimensiones que tienen en cuenta la salud, la participación y el contexto, se deben hacer valoraciones interdisciplinarias por parte de especialistas de salud, que organicen estas dimensiones de acuerdo a la realidad del sujeto y a sus propias necesidades (Alonso, 2003; Schalock, 2009).

Después de aplicar todos estos instrumentos se pasa al proceso de clasificación de la discapacidad intelectual. Navas et al. (2008), describen los beneficios de usar un sistema de clasificación para la discapacidad intelectual en la medida en la que facilitan los siguientes procesos: planificación de la intervención, facilita la comunicación entre los profesionales de la salud, permite identificar las variables que van a ser tenidas en cuenta en la intervención, favorece al mayor conocimiento de la discapacidad, facilita el conocimiento del progreso de la discapacidad, favorece el diagnóstico temprano, permite el desarrollo teórico y permite brindar herramientas a la familia para poder encontrar más fácil recursos para afrontar la discapacidad.

Al hacer el análisis de todos estos aspectos del sujeto, la AAMR propone realizar intensidad de apoyos, para ello es muy útil el uso de la SIS, Escala de Intensidad de Apoyos. Esta escala va

dirigida a realizar una evaluación funcional vinculada directamente a las necesidades de la persona y cuyas propiedades psicométricas han puesto en manifiesto su idoneidad para medir la intensidad de los apoyos de adultos y niños con discapacidad intelectual (Navas et al., 2008).

La Escala de Intensidad de Apoyos se hace con el propósito de reforzar las competencias personales en los siguientes ámbitos: independencia, relaciones interpersonales, participación escolar y comunitaria, contribuciones de la persona con discapacidad intelectual y bienestar personal; todas estas en muchos casos apoyadas con autoinformes que el especialista en salud deberá planificar para poder analizar correctamente todas estas áreas del paciente (Navas et al., 2008).

Navas et al. (2008), describen acciones que deben ser tenidas en cuenta en la clasificación a partir de las cinco dimensiones propuestas por la AAMR. Entre ellos se encuentra: evaluar el ambiente de la persona con discapacidad intelectual, medir los niveles de la conducta adaptativa, tener en cuenta los factores etiológicos o de riesgo para el paciente, evaluar la salud mental de la persona con discapacidad intelectual y generar categorías de prestaciones.

Después del diagnóstico y la evaluación, viene planificar la intervención a partir del análisis que el especialista previamente ha realizado. Pero antes de analizar esto, es importante aclarar un problema en la intervención que sucede especialmente en personas con alguna discapacidad intelectual, y es el de saber si la persona está en la capacidad mental de poder tomar decisiones que tengan alguna repercusión en su estado tanto mental como físico. Como por ejemplo, saber si una persona está en la capacidad para realizar un consentimiento informado para comenzar un tratamiento para su discapacidad (Muñoz & Moncada, 2014).

La evaluación de la capacidad para la toma de decisiones es muy útil para la evaluación de la discapacidad intelectual. Para evaluar esta capacidad, se debe tener en cuenta el principio ético

de autonomía, en el que una persona es capaz de tomar decisiones sobre sí mismo por su propia cuenta (Muñoz & Moncada, 2014).

Para evaluar la capacidad de una persona con discapacidad intelectual de poder dar consentimiento informado, se tienen ciertos instrumentos psicométricos que pueden ser usados para medir esta capacidad. El primero es el California Scale of Appreciation (CSA), que permite evaluar la capacidad para participar en una investigación. El segundo, el MarAarthur Competence Assessment Tool (MCAT), el cual evalúa la capacidad para dar consentimiento de una intervención considerada. Y por último, el documento Sitge, que evalúa la capacidad para dar consentimiento informado en diferentes situaciones (Muñoz & Moncada, 2014).

Muñoz y Moncada (2014) destacan que hay ciertos dilemas éticos que son difíciles de tratar en personas con discapacidad intelectual. Uno muy común, el dilema de la esterilización de personas con discapacidad intelectual debido a la hipersexualidad con la que muchas veces cursa la discapacidad. Ya que, en los casos en que los pacientes tengan la capacidad para tomar decisiones sobre sí mismos, y tengan estas conductas sexuales, se les deberá respetar su derecho de autonomía si no desean hacerse ningún proceso de esterilización. También, los autores aclaran que existen casos en los que las personas tienen alguna discapacidad intelectual y llegan a controlar su hipersexualidad, y hasta en algunos puntos, son capaces de tener una familia.

Habiendo descrito los problemas éticos que se tenían para hacer intervención con pacientes con discapacidad intelectual, se pasará a describir el proceso como tal en este tipo de discapacidad. Para el tratamiento de las personas con discapacidad intelectual, Márquez et al. (2011) proponen dos enfoques principalmente: el médico-farmacológico y psicosocial. Ambos mostrando efectividad en el tratamiento para personas con este tipo de discapacidad.

La intervención médica, tiene en cuenta variables físicas del paciente que intervienen en su salud, para ello se estudia la etiología de la discapacidad intelectual, como en muchos casos, la discapacidad intelectual es debida a un error genético, existen guías médicas sobre cómo y de qué manera se debe hacer intervención en estos tipos de discapacidad (Márquez et al., 2011).

Además de saber qué tipo de intervención se debe llevar a cabo, se deben tener en cuenta la comorbilidad, tanto psiquiátrica como física, ya que estos sujetos son muy vulnerables a desarrollar alguna de las dos condiciones, o en su defecto las dos. Para las dificultades físicas el tratamiento farmacológico es muy claro, es funcional, siempre y cuando se sigan al pie de la letra las indicaciones médicas. Pero para el caso de los medicamentos psiquiátricos, la cosa es más compleja, esto debido a que las personas con discapacidad sufren en muchos casos de varias enfermedades psiquiátricas al tiempo, empezando por la de base, que es una del desarrollo neurocognitivo, clasificada así por los manuales del DSM y del CIE, en sus diferentes versiones. Algunos de los trastornos que tienen comorbilidad con la discapacidad intelectual son: Hiperactividad y déficit de atención, depresión, ansiedad, hipersexualidad y trastornos del sueño (Márquez et al., 2011).

En relación con la intervención psicosocial, cuyo objetivo es lograr una aceptación de la condición de discapacidad, haciéndola lo más adaptativa posible, tanto a nivel familiar como individual. El foco es generalmente hacer estudio en el lenguaje, en el desarrollo de habilidades de la vida cotidiana y la socialización; todo esto en estadios tempranos del desarrollo. En la adultez, la intervención va más enfocada en la modificación de las conductas, la terapia como apoyo al tratamiento médico y otras intervenciones aún enfocadas en el lenguaje del paciente. El enfoque más efectivo para el tratamiento es la terapia cognitivo conductual, ya que genera cambios a nivel

tanto personal como familiar, y brinda herramientas al sujeto para ser lo más funcional posible dentro de su entorno (Márquez et al., 2011)

La discapacidad intelectual tanto a nivel nacional como internacional

A nivel mundial la discapacidad intelectual es tomada en cuenta siempre junto a los demás tipos de discapacidad, la física, la sensorial y la psicosocial. Por lo tanto todos los informes y avances que se han tenido sobre discapacidad intelectual van en paralelo con los demás tipos de discapacidad.

En un informe la Organización Mundial de la Salud (2011) define a la discapacidad como: “todas las deficiencias o limitaciones para realizar actividades y las restricciones de participación, y se refiere a los aspectos negativos de la interacción de una persona y sus factores contextuales” (p. 4.).

El fin de este informe era el de tratar ciertos problemas sobre inclusión, barreras y situación al momento sobre la discapacidad. En el mismo, se mostraron varios indicadores sobre la prevalencia de la discapacidad a nivel mundial, así como también una división por grupo etario de personas que sufren de alguna discapacidad (OMS, 2011).

De los anteriores temas el más desarrollado fue el de la inclusión, en este se trataron problemáticas como: el trabajo para personas con discapacidad, la educación, la salud y la integración social para estas personas. Para cada una de ellas, se plantearon soluciones para evitar que las personas con discapacidad se encuentren en ambientes desfavorables que impidan su correcto desarrollo en cada uno de los ámbitos humanos (OMS, 2011).

Para finalizar, se plantearon varias recomendaciones en el informe, las cuales son: permitir a las personas con discapacidad el acceso a todos los sistemas sociales y políticos, invertir en programas que beneficien a las personas con discapacidad, adoptar planes de acción nacionales en

relación con la discapacidad, inclusión a personas con discapacidad, mejorar la capacidad de recursos humanos, suministrar recursos económicos para el desarrollo de personas con discapacidad, crear campañas de sensibilidad sobre la discapacidad y respaldar la investigación sobre la discapacidad a nivel mundial (OMS, 2011).

Colombia al ser miembro de la OMS, hace parte del informe del que se habló anteriormente, por lo tanto está al tanto de los temas que se trataron y se comprometió a cumplir las recomendaciones previamente dichas. Además de esto, en Colombia la ley 1346 del 2009 es la encargada de regular todo lo que se relacione con discapacidad, incluida la intelectual (Congreso de la República, 2009).

Esta ley se rige principalmente siguiendo lo planteado en la Convención sobre los derechos de las personas con discapacidad celebrado en el 2006 por la Organización de las Naciones Unidas (ONU). Esta organización tuvo como fin promover y proteger los derechos de las personas con discapacidad alrededor del mundo, ya que al ser una población vulnerable a violaciones de sus derechos es necesario que se medien por parte de todos los organismos que estos derechos sean protegidos de manera íntegra (Organización de Naciones Unidas, 2006).

La ley se rige por los principios generales propuestos en esta convención: el respeto de la dignidad, la no discriminación, la participación plena en actividades sociales, el respeto a la diferencia y aceptación de las personas con discapacidad y la igualdad de oportunidades a personas con discapacidad (Congreso de la República, 2009; ONU, 2006).

Al final de esta ley el Estado de Colombia se compromete a proteger y a utilizar todas las herramientas posibles para hacer que los derechos de las personas con alguna discapacidad sean respetados siempre. Además de esto se compromete a promover la inclusión de personas con

discapacidad a cada uno de los ámbitos en los que estas personas se puedan ver limitadas (Congreso de la República, 2009).

Como respaldo a la ley existen varias organizaciones, entre ellas una de las más importantes es Discapacidad Colombia, la cual cuenta con un portal web (<http://discapacidadcolombia.com>). En este portal se puede encontrar información sobre qué se está llevando a cabo a nivel Colombia en relación con la discapacidad, así como información sobre eventos y reuniones realizados para personas con discapacidad. El portal web cuenta también con información sobre las leyes y decretos que se han realizado o están en proceso de ser aceptados. Además de lo anterior, presenta información sobre algunas otras instituciones que están enfocadas en mejorar la calidad de vida de cualquier persona que viva con alguna discapacidad (Discapacidad Colombia, 2016).

Condición de las enfermedades huérfano en Colombia

Como se planteó anteriormente, en Colombia se usa la definición de la Unión Europea, es así, que la Ley 1392 de 2010 define a las enfermedades raras como enfermedades crónicamente debilitantes, de difícil tratamiento y que afectan a 1 entre 2000 colombianos. (Congreso de Colombia, 2010).

Esta Ley da reconocimiento de las enfermedades raras como un problema de vital interés para la nación, dicta qué mecanismos van a regular el apoyo económico de las mismas y los recursos que van a ser prestados para favorecer a la población afectada por estas enfermedades. Además, se explican los deberes del Gobierno frente a las enfermedades raras, los cuales van desde establecer qué guías de control deben ser llevadas a cabo por parte del Ministerio de Protección Social, hasta evaluar el trabajo de la Comisión de la Regulación en Salud en relación con las enfermedades raras. Otras labores del Gobierno descritas en esta Ley son: promover y coordinar organismos para el desarrollo de investigación (Congreso de Colombia, 2010).

La Ley 1392 de 2010 es la primera en hablar sobre un análisis de los medicamentos huérfanos con el fin de establecer un sistema de negociación y compra con las empresas farmacéuticas y laboratorios que produzcan estos medicamentos. Además, en sus artículos propone el establecimiento de los centros de manejo para enfermedades raras, los cuales deberán tener todo al día para poder dar un tratamiento efectivo a todos los pacientes afectados. Habrán tres subredes de centros de manejo: la red de centros de diagnóstico, la red de tratamiento y de farmacias para suministro de los tratamientos farmacológicos (Congreso de Colombia, 2010).

Finalmente, esta Ley indica que se deben crear mecanismos para la capacitación y divulgación del conocimiento sobre las enfermedades raras a la población en general, así como que en los programas pregrados y postgrados de las universidades se deban capacitar profesionales con el fin de generar un alta sensibilidad sobre el tema (Congreso de Colombia, 2010).

Después de la Ley 1392 de 2010, se crea el Decreto 1954 de 2012 que plantea las bases para iniciar un proceso de consolidación de datos epidemiológicos, citados por la ley 1392 de 2010, para valorar las enfermedades raras dentro del territorio nacional, creando así una base de datos completa de estas enfermedades. Esta base de datos se va a construir con la ayuda de la Cuenta de Bajo costo, la cual hará un censo que ayude consolidar y recopilar la información necesaria para estar constantemente actualizando la base de datos sobre las enfermedades raras. Después del censo, los pacientes nuevos deberán ser reportados ante el Ministerio de Salud y Protección Social. Al final, esta base de datos estará disponible en la página web del Sistema Integral de Información de la Protección Social (Ministerio de Salud y Protección Social, 2012).

En este Decreto, se informa a todas las entidades prestadoras de servicios en salud que están en la obligación de consolidar y recopilar información para el crecimiento de la base de datos sobre

las enfermedades raras, como también, de velar porque se preste el servicio que los pacientes necesiten de forma rápida y oportuna (Ministerio de Salud y Protección Social, 2012).

Después de este Decreto, se necesitaba una guía para hacer el estudio epidemiológico sobre enfermedades raras, es por esto que se crea la Resolución 3681 de 2013, que pretende establecer los protocolos para la elaboración del censo en enfermedades raras. En esta, se explica que todas las entidades pertenecientes al régimen de salud deberán apoyar esta investigación, y que toda la información deberá ser reportada a la Cuenta de Alto Costo. Esta Resolución aclara que en caso de que haya un incumplimiento la Superintendencia Nacional se encargará de tomar las medidas necesarias (Ministerio de Salud y Protección Social, 2013).

Al final de esta Resolución, se presenta un formato que debe ser diligenciado con fines investigativos, además se explica cómo debe ser presentado el formato, según los estándares que plantea la misma resolución. Este formato es obligatorio para poder llevar a cabo la investigación. Entre los datos del formato se encuentran: datos sociodemográficos del paciente, información relacionada con el diagnóstico del paciente (ejemplo: nombre y fecha de diagnóstico de la enfermedad), seguimiento del paciente (datos relacionados con el instituto prestador de salud), medicación y procedimientos que recibe el usuario actualmente (se expresa qué medicamentos son, si están o no en el POS, su costo, su acceso, etc.) (Ministerio de Salud y Protección Social, 2013).

En cumplimiento de la Ley 1392 de 2010, se creó la Resolución 430 de 2013, la cual es una lista de todas las enfermedades raras que se encuentran reportadas dentro del territorio. En la elaboración de esta resolución participaron agremiaciones como: FECOER, ACOPEL, fundación de fibrosis quística y la liga contra la hemofilia. También se hizo un análisis de todas las enfermedades que se encuentran en la base de datos de la Orphanet, con el fin de saber si cumplen o no con los criterios para ser catalogadas como enfermedades raras. Además de esto, en

cumpliendo con la Ley 1392, se organizó una mesa de trabajo compuesta por: científicos expertos en enfermedades raras, la dirección de epidemiología y demografía y la Cuenta de Bajo Costo (Ministerio de Salud y Protección Social, 2013).

Esta Resolución reporta aproximadamente 1929 enfermedades raras dentro del territorio nacional. En la resolución se aclara que este listado debe ser actualizado cada dos años, a pesar de esto, en cualquier momento la lista puede ser modificada. En la Resolución se aclara que esta lista debe ser de uso obligatorio para todos los sistemas integrantes del Sistema General de Seguridad Social (Ministerio de Salud y Protección Social, 2013).

En el 2015, esta Resolución fue derogada por una nueva, la Resolución 2040 de 2015. Esta nueva Resolución tiene las mismas bases de la anterior, pero amplía el estudio sobre las enfermedades raras, y además reporta muchas más enfermedades que la anterior, en este caso fueron 2149 enfermedades. Además de esto anterior, este decreto agrega un criterio para la identificación de las enfermedades raras, este criterio se basa en la organización de las enfermedades a partir de ciertos códigos, los cuales son otorgados por esta Resolución (Ver Anexo A) (Ministerio de Salud y Protección Social, 2013).

Por ejemplo, el síndrome de Noonan, previamente explicado, según la Resolución 2040 de 2015, tiene el código 1804. En relación con la Mastocitosis cutánea maculopapular, se le otorga el código 1157 (Ministerio de Salud y Protección Social, 2013). Esta Resolución aún no reporta índices de prevalencia por enfermedad, y tampoco indica la distribución poblacional de las mismas.

Diferentes organizaciones han ayudado a la creación de esas leyes previamente expuestas. Al igual que en el resto del mundo, en Colombia, hay ciertas organizaciones que cumplen funciones similares a las organizaciones ya expuestas, entre ellas la más importante es FECOER (Federación

Colombiana de Enfermedades Raras) (<http://www.fecoer.org>), esta organización, creada en el 2011, cumple funciones similares a la de Eurordis y EUCERD (FECOER, 2015).

El objetivo principal de FECOER es el de fomentar el cumplimiento de los derechos para las personas que padecen alguna enfermedad catalogada como rara dentro del territorio colombiano, además de esto, en cumplimiento de la ley 1392 de 2010, esta organización fomenta la información sobre tipos de tratamiento para estas enfermedades, fomenta la realización de grupos de apoyo para estas personas y sus familias, fomentando así la inclusión de estas personas en la sociedad; además busca informar a la población en general sobre las enfermedades raras. Actualmente la señora Ángela Chávez es la presidenta de la organización, ella tiene voz y participación activa dentro de la Mesa Técnica de Enfermedades Raras. FECOER, al ser una persona jurídica, actualmente se encuentra financiado por las donaciones que recibe (FECOER, 2015).

Dentro de sus bases de datos FECOER recoge las políticas públicas que están siendo enfocadas en enfermedades raras, así como las leyes, decretos y resoluciones que rigen sobre las mismas. En la página se encuentra su respectiva explicación y un link de descarga para cada uno de los documentos estatales que se han hecho al momento (FECOER, 2015).

A FECOER se encuentran unidas un total de 36 asociaciones miembro, con sus respectivos datos para lograr así el contacto directo con las mismas, se explican algunos de sus objetivos y de cómo FECOER fomenta y apoya lo que cada una de estas organizaciones están haciendo en el ámbito nacional. Las organizaciones unidas a FECOER se han organizado de acuerdo a la zona del país en la que actúan, un ejemplo de ello, es El Grupo de Padres de Enfermedades Raras del Valle del Cauca. Además de esto, FECOER deja las puertas abiertas para cualquier otra organización que quiera unirse a ellos mostrando los beneficios de ser miembro y el apoyo que FECOER les daría en caso de unirse (FECOER, 2015).

Un ejemplo de una asociación miembro de FECOER que funciona en Bogotá es FUNDEM. FUNDEM es una asociación encargada de brindar apoyo integral a las personas que sufren de alguna enfermedad crónica, como el cáncer, pero además se ha especializado en algunas enfermedades raras como la esclerosis múltiple y la hemofilia. Esta fundación se encuentra en 70% de los municipios de Colombia. El objetivo de FUNDEM es el de apoyar y educar a la población general sobre las enfermedades crónicas y costosas, así como darles el reconocimiento que estas se merecen, otro objetivo es el de hacerse conocer como una importante fundación a nivel Colombia. FUNDEM, hace parte del observatorio nacional de enfermedades huérfano y del observatorio nacional de cáncer (H. Cuartas. Comunicación personal, gerente de FUNDEM, 14 de Abril de 2016).

FUNDEM presta servicios de intervención y apoyo a pacientes. En la intervención, realizan un trabajo integral con: psicología, medicina, fisioterapia y terapia ocupacional. Esta intervención se realiza a nivel personal y familiar, en el nivel personal se hace un seguimiento de la salud tanto mental como física del paciente, en la intervención familiar, se hace apoyo a los cuidadores y familiares sobre todo lo relacionado con la enfermedad (H. Cuartas. Comunicación personal, 14 de Abril de 2016).

El apoyo que brinda esta institución también va enfocado al área social del paciente, es por esto que promueve el desarrollo de actividades lúdicas y de ocio para sus pacientes. Existen programas de microempresas en las que varios pacientes se reúnen para realizar actividades que fomenten su desarrollo económico y promuevan su independencia. Además de esto, FUNDEM presta un servicio muy importante de respaldo de los derechos de sus pacientes con ayuda de la fundación ADBOCASI, se prestan servicios jurídicos, para defender estos derechos y promover el

desarrollo de políticas públicas en apoyo a FECOER (H. Cuartas. Comunicación personal, 14 de Abril de 2016).

FUNDEM trabaja fuertemente para el desarrollo académico superior sobre las enfermedades que maneja, es por esto, que tiene varios trabajos en conjunto con varias Universidades del país, en las que prestan sus instalaciones como centros de prácticas profesionales, así como, para hacer estudios mucho más experimentales para los avances en los estudios de las enfermedades que manejan. Además de esto, FUNDEM tiene convenios con muchas farmacéuticas, esto con el fin de poder ser medio para que muchos medicamentos sean aprobados por el INVIMA; también, se encargan de hacer farmacovigilancia con sus pacientes, educándolos sobre el uso de estos medicamentos, así como los efectos secundarios que pueden llegar a tener (H. Cuartas. Comunicación personal, 14 de Abril de 2016).

En los casos de que a sus puertas llegue una persona con alguna enfermedad rara en la que ellos no se encuentran especializados, FUNDEM siempre presta el servicio de información sobre centros expertos sobre esa enfermedad en especial, y si el paciente lo desea puede mantenerse en la fundación para participar en las actividades que esta tienen para sus pacientes (H. Cuartas. Comunicación personal, 14 de Abril de 2016).

Habiendo explicado cómo funciona una de las organizaciones miembro de FECOER, se continuará explicando las funciones que esta fundación tiene. FECOER realiza un gran número de actividades y talleres a favor de las personas con enfermedades raras. También, tiene una revista virtual de inscripción gratuita que llega al correo electrónico de las personas que se inscriban, en la que informa diferentes actividades que está haciendo la organización, como también noticias de avances en estudios sobre enfermedades raras, tanto a nivel Colombia, como a nivel Internacional (FECOER, 2015).

El impacto de FECOER es tan fuerte, que en Bogotá, capital de Colombia, esta organización hace parte de la Mesa Técnica Distrital de las Enfermedades Huérfanas. Esto, en cumplimiento de la Resolución 1147 de 2014. Esta mesa está organizada con el fin de velar por el cumplimiento de los acuerdos distritales que son descritos por la Ley 1392 de 2010. En esta Resolución, el distrito reconoce diversas agrupaciones que tienen como misión la defensa de los derechos de las personas que padecen de alguna enfermedad huérfana, entre ellas FECOER (Alcaldía Mayor de Bogotá, 2014).

La Resolución destaca las funciones de la Mesa Técnica Distrital de las Enfermedades Huérfanas, las cuales son: diseñar estrategias que generen sensibilidad, consciencia e inclusión de enfermedades huérfanas, promocionar el desarrollo de la investigación para enfermedades huérfanas, promover la capacitación y divulgación del conocimiento, plantear estrategias de inclusión para personas con enfermedades raras, tener contacto con otros países con el fin de realizar un tratamiento más integral y realizar un registro de todos los pacientes de enfermedades raras dentro del distrito (Alcaldía Mayor de Bogotá, 2014).

Además de esto, la Resolución indica qué actividades va a cumplir la Mesa. Entre ellas se encuentran: realizar citaciones a reuniones con cinco días de anticipación, convocar reuniones extraordinarias si se es necesario, hacer actas de cada reunión como soporte. En la Resolución se aclara que los integrantes de la mesa deben reunirse para organizar todos los protocolos de organización de la Mesa entre ellos (Alcaldía Mayor de Bogotá, 2014).

Enfermedades raras que cursan con discapacidad intelectual en Colombia

Como se explicó anteriormente, las enfermedades raras son reportadas en varias bases de datos alrededor del mundo, y en el caso de Colombia, al no tener una base de datos propia, usa la base de datos que ofrece Orphanet para elaborar leyes; como la Resolución 2048 de 2015.

Para poder comprender las enfermedades huérfano que cursan con discapacidad intelectual, primero se hizo un análisis de la base de datos de Orphanet, para encontrar cuales de las patologías presentadas cursaban con discapacidad mental en algún grado. Esta información se obtuvo sobre el resumen que ofrece esta base de datos de cada una de las enfermedades.

En esta revisión se encontraron al menos 445 enfermedades raras que cursan con discapacidad intelectual, su prevalencia dependía mucho de la zona de Europa en la que eran reportadas, así por ejemplo, había enfermedades como el síndrome orofaciodigital tipo 8, en el cual eran reportados todos los casos en una familia, o el síndrome nefrótico congénito de tipo finlandés el cual afectaba principalmente a los habitantes de Finlandia (Orphanet, 2016a).

Al finalizar esta revisión se contrastaron las enfermedades encontradas con las que eran reportadas por la Resolución 2048 de 2015, en esta contrastación se encontraron 410 enfermedades raras que cursan con discapacidad intelectual. Como en esta Resolución solamente son reportadas las enfermedades raras, sin su prevalencia, se hizo un análisis de la prevalencia reportada por la Orphanet de cada una de estas enfermedades.

Con esta prevalencia se organizaron todas las enfermedades raras reportadas de mayor a menor prevalencia, las 40 primeras enfermedades se seleccionaron y se ordenaron en orden alfabético, con ellas se realizó la Tabla 1. Se tuvieron en cuenta hasta 40 enfermedades porque estas eran suficientes para explicar la relación que existía entre la información reportada por la Resolución 2048 del 2015 y la base de datos Orphanet, además que eran las enfermedades de las cuales se encontraba mayor información en bases de datos y en internet tanto a nivel mundial como nacional. Vale aclarar que en dicha Resolución se encontró que muchas de las enfermedades no tenían el mismo nombre con el que eran reportadas en la base de datos Orphanet, así por ejemplo, el síndrome 48 XXYY es reportado en esta resolución como el Síndrome de Klinefelter. Además

de esto, en esta Resolución se usa el retraso mental para nombrar algunas de estas enfermedades; a diferencia de la lista Orphanet en la que se usa solamente el término de discapacidad intelectual.

A partir de la Tabla 1, se tomaron tres enfermedades raras con el fin de poder explicar a profundidad cuál era su situación actual a nivel Colombia y nivel mundial en todos sus niveles: intervención de todas las disciplinas médicas, intervención educativa, tratamiento farmacológico, grupos de pacientes, evaluación, diagnóstico y pronóstico.

Las tres enfermedades escogidas son: Síndrome de X frágil, Síndrome de Rett y Síndrome de Prader-Willi. Cada una de estas enfermedades fue escogida porque, si bien su etiología tiene una alta carga genética en cada una de ellas, su semiología es diferente. Por ejemplo, el Síndrome de Rett está relacionado fuertemente con los síndromes del espectro autista, el Síndrome de X frágil es la discapacidad mental hereditaria más frecuente en todo el mundo y el Síndrome de Prader-Willi es una patología en la que se ven fuertemente alterados los mecanismos cerebrales de la saciedad (Orphanet, 2016b; Orphanet, 2016d; Orphanet, 2016e).

Tabla 1

Enfermedades raras que cursan con discapacidad intelectual reportadas en Colombia por la Resolución 2048 de 2015

Código	Orphanet	Resolución 2048 de 2015	*Prevalencia
48818	Acerulo palminemia	Acerulo palminemia	0,1
35	Acidemia propiónica	Acidemia propiónica	0,002
23	Aciduria argininosuccinica	Aciduria argininosuccinica	0,45
212	Cistatinonuiria	Cistatinonuiria	7
487	Enfermedad de Krabbe	Enfermedad de Krabbe	1
702	Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher	Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher	0,25

773	Enfermedad de Refsum	Enfermedad de Refsum	0,1
845	Enfermedad Tay-Sach	Enfermedad Tay-Sach	0,3
716	Fenilcetonuria	Fenilcetonuria	6
2162	Holoprosencefalia	Holoprosencefalia	13,4
512	Leucodistrofia metacromática	Leucodistrofia metacromática	0,1
636	Neurofibromatosis tipo 1	Neurofibromatosis tipo 1	23
637	Neurofibromatosis tipo 2	Neurofibromatosis tipo 2	1,7
281	Monosomía 5p	Monosomía 5p	4
10	Síndrome de 48, XXYY	Síndrome de Klinefelter	1,9

Nota: Las enfermedades reportadas son tomadas de la base de datos que proporciona Orphanet en su página web, con su respectivo código Orphanet.*La prevalencia es tomada en cuenta por los casos reportados cada 100,000 personas.

50	Síndrome de Aicardi	Síndrome de Aicardi	1
72	Síndrome de Angelman	Síndrome de Angelman	1,1
110	Síndrome de Bardet Biedl	Síndrome de Bardet Biedl	0,7
192	Síndrome Coffin-Lowry	Síndrome Coffin-Lowry	1,5
199	Síndrome de Cornelia de Lange	Síndrome de Cornelia de Lange	1
567	Síndrome de delección 22q11.2	Síndrome de Shprintzen	5,6
2116	Síndrome de Hartnup	Síndrome de Hartnup	4
475	Síndrome de Joubert	Síndrome de Joubert	1

2322	Síndrome de Kabuki	Síndrome de Kabuki	3,1
510	Síndrome de Lesh-Nyhan	Síndrome de Lesh-Nyhan	0,34
531	Síndrome Miller-Dieker	Síndrome Miller-Dieker	1
648	Síndrome de Noonan	Síndrome de Noonan	50
739	Síndrome de Prader-Willi	Síndrome de Prader-Willi	2,8
710	Síndrome de Pfeiffer	Síndrome de Pfeiffer	1
778	Síndrome de Rett	Síndrome de Rett	4
93474	Síndrome de Scheie	Síndrome de Scheie	0,2
821	Síndrome de Sotos	Síndrome de Sotos	0,3
3451	Síndrome de West	Síndrome de West	3,7
904	Síndrome de Williams	Síndrome de Williams	1,8

Tabla 1, Continuación

280	Síndrome de Wolf- Hirschhorn	Síndrome de Wolf- Hirschhorn	2
3463	Síndrome de Wolfram	Síndrome de Wolfram	0,13
908	Síndrome de X frágil	Síndrome de X frágil	20
1699	Trisomía 12p	Duplicación 12p	2
910	Xeroderma pigmentoso	Xeroderma pigmentoso	0,23

Tabla 1, Continuación.

CAPÍTULO 4: SÍNDROME DE RETT

Características básicas del síndrome de Rett

El primer síndrome del que se empezará a hablar en este trabajo va a ser el síndrome de Rett (SR), una enfermedad rara que cursa con discapacidad intelectual que afecta aproximadamente a 1 de cada 10,000 personas en el mundo. Andreas Rett, en Viena capital de Austria, fue quien estudió por primera vez el Síndrome de Rett en el año 1966, en ese momento lo describió como resultado de un estudio que realizó con niñas que padecían de regresión mental en edades tempranas, pero que parecían haber tenido un desarrollo aparentemente normal hasta aproximadamente los 6 meses de edad. A pesar de esto, el trastorno fue reconocido en forma generalizada solo después de la publicación de un segundo artículo del Doctor Rett en 1983 (Herrera & Quelca, 2014; Fernández & Ferreras, 2010; Vignoli, Fabio, La Briola, Giannatiempo, Antonietti, Maggiolini, & Canevini, 2010; Blanco, Manresa, Mesch & Melgarejo, 2006; Neúl et al., 2010).

El Síndrome de Rett afecta a todas las razas y es mucho más prevalente en mujeres que en hombres. Es la segunda causa más común de retraso mental grave en el sexo femenino, después del síndrome de Down, el síndrome de Rett ha sido reportado en más de 40 países en todo el mundo. Se han descrito hombres con este síndrome, pero con cariotipo 47 XYY y en hermanos de niñas con SR; frecuentemente estos niños presentan encefalopatía letal en la infancia o tienen un pronóstico de vida muy pobre (Blanco, Manresa, Mesch & Melgarejo, 2006).

En un principio no se logró encontrar qué causa genética producía el síndrome, debido a que no se veía relación hereditaria del síndrome, los casos que se presentaban eran esporádicos y no tenían antecedentes familiares de la misma enfermedad. Varios años después, se encontró que la enfermedad se encontraba relacionada, en muchos casos, con mutaciones en el gen MECP2, ubicado en el cromosoma X. Las mutaciones ocurren en el espermatozoides del padre, por lo que los hijos

varones en su mayoría, son sanos; esto explica porque este síndrome es más prevalente en mujeres (Herrera & Quelca, 2014; Fernández & Ferreras, 2010; Vignoli, Fabio, La Briola, Giannatiempo, Antonietti, Maggiolini, & Canevini, 2010; Blanco et al., 2006; Neúl et al., 2010; Justice, Buchovecky, Kyle & Djukic, 2013; Zalosnik, Bertoldi & Degano, 2013; Palomera & Sangrador, 2006; Mangudo, 2015; Navarro, Peña, Rodríguez & Pericacho, 2010; Orphanet, 2016b).

Aproximadamente el 80% de las personas diagnosticadas con síndrome de Rett tienen mutaciones en la región codificante del gen MECP2, que se encuentra en la banda 8 de la región 2 del brazo largo del cromosoma X (Xq 28). El gen MECP2 codifica una proteína, la MeCP2, la cual es abundante en el cerebro. Estudios sobre esta proteína han mostrado que tanto en humanos como en ratones, los niveles de MeCP2 son relativamente bajos al nacimiento y van aumentando con el desarrollo y la maduración neuronal (Blanco et al., 2006; Zalosnik et al., 2013).

La proteína MeCP2, regula la arquitectura de la cromatina de una manera compleja, dependiendo con qué moléculas se asocia y qué tipo de interacciones se producen entre las mismas. Los análisis realizados en modelos deficientes de esta proteína indican es necesaria para el normal desarrollo y mantenimiento de la conectividad neural. En particular, se ha demostrado que la falta de esta proteína no afecta la diferenciación y la proliferación neuronal, pero que es importante para los procesos de: maduración neuronal, crecimiento y morfología de las dendritas, guiado axonal, formación y refinamiento de sinapsis y para la regulación de la neurotransmisión (Zalosnik et al., 2013).

De igual forma, El gen MECP2, tiene la función de silenciar otros genes que deben dejar de actuar de forma en función de regular el desarrollo normal del cerebro. Además, este gen se encarga de la activación de genes que están relacionados con: factores de crecimiento, componentes de señalización celular e incluso de la cadena respiratoria celular (Zalosnik et al., 2013).

Además de lo anterior, el gen MECP2 se encuentra relacionado con perturbaciones en el metabolismo del colesterol, el cual se produce en el cerebro normalmente hasta que los síntomas del síndrome aparecen, en ese momento los niveles de colesterol disminuyen significativamente en todo el organismo. Eso hace que las personas con este síndrome padezcan de dislipidemia, es decir, anormalidades en el metabolismo de los lípidos (Justice et al., 2014).

A pesar de que mutaciones en el gen MECP2 se presentan en el síndrome de Rett, en la literatura y en los criterios diagnósticos, el análisis de esta mutación no se usa como parte del diagnóstico, ya que no es suficiente para explicar todo el cuadro del síndrome. Para diagnosticar este síndrome se tiene que tener presente la semiología del mismo (Herrera & Quelca, 2014; Fernández & Ferreras, 2010; Vignoli et al., 2010; Blanco et al., 2006; Neúl et al., 2010; Justice et al., 2013; Zalosnik et al., 2013; Palomera & Sangrador, 2006; Mangudo, 2015; Navarro et al., 2010; Orphanet, 2016b; Mount, Charman, Hastings, Reilly & Cass, 2003).

En la base de datos de Orphanet, se encuentran clasificados como el Rett típico y el Rett atípico, los cuales van a ser explicados más adelante. Con respecto al Rett típico, código CIE 10: F84., esta enfermedad se encuentra catalogada en las siguientes clasificaciones: enfermedad rara neurológica y enfermedad rara genética. Se encuentran varios artículos publicados en varios idiomas, entre los cuales se encuentran: inglés, sueco, griego, francés, eslovaco, alemán y danés. En la página se muestran 324 centros de expertos sobre el síndrome, 144 test diagnósticos, 144 asociaciones de pacientes y 5 medicamentos huérfano en circulación para el manejo de los síntomas de esta enfermedad. Sobre la enfermedad hay 66 proyectos de investigación, 2 ensayos clínicos, 27 registros y 23 redes. Además de esto, brinda el acceso a 4 páginas web sobre información de esta enfermedad (Orphanet, 2016b).

Del Rett atípico, se encuentran varios artículos publicados en varios idiomas, entre los cuales se encuentra: inglés y sueco. En la página se muestran 317 centros de expertos sobre el síndrome, 112 test diagnósticos, 106 asociaciones de pacientes y sin medicamentos huérfano en circulación para el manejo de los síntomas de esta enfermedad. Sobre la enfermedad hay 47 proyectos de investigación y hasta el momento sin ensayos clínicos sobre este síndrome (Orphanet, 2016c).

Para la clasificación de un Síndrome de Rett, fue necesario varios años de revisión sobre esta patología para llegar a unos criterios para el diagnóstico de la misma. Actualmente el más usado es el que ha elaborado el Consorcio Internacional del Síndrome de Rett, ellos realizan dos criterios diagnósticos, uno para el Rett Típico, el cual cumple con todos los criterios que se expondrán y el del Rett Atípico, que cumple algunos de los criterios del Rett típico y además tiene otros síntomas diferentes al típico (Neúl et al., 2010; Blanco et al., 2006; Palomera & Sangrador, 2006).

Primero, se va a hacer una revisión de todo lo relacionado al Rett típico, para luego poder explicar el Rett atípico y las otras variantes del Rett. Para empezar a explicar el Rett típico se van a exponer los criterios diagnósticos para el mismo, los cuales están divididos en tres: los necesarios, los de soporte y los de exclusión. Los criterios necesarios, que no se dan todos necesariamente, son: normalidad durante periodos pre y perinatal, desarrollo normal hasta los 6 meses, pérdida de la capacidad para el uso voluntario de las manos entre los 6 meses y los 4 años, perímetro craneal al nacer normal, microcefalia entre los 6 meses y los 4 años, retraso psicomotor severo acompañado de una pérdida severa del lenguaje previamente adquirido, movimientos estereotipados de las manos, apraxia o dispraxia de la marcha y ataxia del tronco entre el año y los cuatro años, discapacidad intelectual y el diagnóstico efectivo se debe realizar después de los 2 años, pero no antes de los 5 años (Neúl et al., 2010; Blanco et al., 2006; Palomera & Sangrador, 2006).

Los criterios de soporte descritos son los siguientes: anormalidades durante la vigilia del ritmo respiratorio, apneas periódicas en vigilia, hiperventilación intermitente, periodos en los que pareciese que el sujeto mantiene la respiración, dificultad en la emisión de aire y saliva, cuando se degluten grandes cantidades de aire se presenta distensión abdominal, anomalías en Electroencefalograma, actividad de base lenta con intermitentes períodos rítmicos de 3-5 Hz, descargas paroxísticas epileptiformes con o sin crisis clínicas, convulsiones epilépticas con varios tipos de crisis, espasticidad, trastornos vasomotores periféricos, escoliosis de tipo neurogénico, retraso en el crecimiento, pies y manos pequeños y anomalías en el patrón de sueño (Neúl et al., 2010; Blanco et al., 2006; Palomera & Sangrador, 2006).

Por último, los criterios de exclusión, los cuales son importantes para el apoyo al especialista para poder descartar el diagnóstico de síndrome de Rett, son los siguientes: retraso en el crecimiento intrauterino, signos de alguna enfermedad de depósito, atrofia del nervio óptico o retinopatías asociadas, hidrocefalia de nacimiento, enfermedad metabólica conocida y enfermedad neurológica progresiva o adquirida por infección o trauma craneoencefálico (Neúl et al., 2010; Blanco et al., 2006; Palomera & Sangrador, 2006).

El síndrome de Rett típico se comporta de manera diferente en el transcurso de la vida del individuo, existen diferentes etapas de la patología que permiten entender mejor la misma, esto con el fin de ayudar al tratamiento y el diagnóstico. En el síndrome de Rett típico se hablan de cuatro etapas: etapa I o detección temprana del desarrollo, etapa II o de regresión rápida del desarrollo, etapa III o periodo pseudoestacionario y etapa IV o deterioro motor tardío (Navarro et al., 2010; Palomera & Sangrador, 2006; Fernández & Ferreras, 2010).

La etapa I o de detección temprana del desarrollo se produce entre los 6 y 18 meses. En esta etapa se muestran retrasos en las capacidades motoras, acompañadas por hidrocefalia y ausencia

de contacto visual con los demás individuos a su alrededor. La etapa II o de regresión rápida del desarrollo va desde el primer año hasta más o menos los 4 años. Se inicia un declive significativo en las habilidades motoras y en la producción lingüística. También se hace notoria la microcefalia, empiezan las irregularidades en la respiración, es común que el sujeto presente irritabilidad e irregularidades del sueño. Durante el periodo pseudoestacionario, o etapa III, puede empezar entre 2 y los 10 años los problemas motores y las convulsiones son frecuentes, a pesar de esto, la interacción social y las capacidades lingüísticas mejoran un poco. Los problemas de conducta tienden a mejorarse con el tiempo de evolución de la enfermedad. Por último, la etapa IV o de deterioro motor, se caracteriza por una pérdida de la movilidad que puede estar acompañada de debilidad, rigidez muscular, espasticidad, distonía y escoliosis, no se presenta una disminución en la comunicación o interacción. Los movimientos estereotipados tienden a mejorar, a pesar de que es posible que en este momento del desarrollo pueden perder completamente la capacidad para caminar (Navarro et al., 2010; Palomera & Sangrador, 2006; Fernández & Ferreras, 2010).

Además de las características explicadas anteriormente, el síndrome afecta otros niveles del organismo. A nivel neurofisiológico, se presentan anomalías en el trazado electroencefalográfico y latencia en los potenciales evocados visuales y auditivos aumentan. A nivel macroscópico, hay disminución del espesor del neocortex y hay una reducción del volumen del núcleo caudado y el hipocampo. Con relación a las afectaciones microscópicas, es común que haya reducción del tamaño y la cantidad de neuronas, además de una disminución dendrítica. Otras alteraciones comunes en el síndrome de Rett son las neuroquímicas, en este síndrome existe déficit de neurotransmisores como la dopamina o la acetilcolina, que participa en la diferenciación dendrítica (Blanco et al., 2006; Palomera & Sangrador, 2006).

Usando neuroimagen funcional, en el síndrome de Rett se ha encontrado una disminución en la perfusión sanguínea de zonas como el lóbulo frontal, el temporal, el sistema límbico y el tronco cerebral (Palomera & Sangrador, 2006).

Habiendo explicado lo relacionado con el Rett típico, se pasará a explicar el Rett atípico y las variantes del Rett. Como se explicó anteriormente, el Rett atípico o no clásico, es aquel que no cumple con todos los criterios previamente expuestos, para hacer diagnóstico del mismo, el Consorcio Internacional del Síndrome de Rett propone otra serie de criterios que se van a exponer a continuación. Al menos 3 de los siguientes criterios: ausencia o reducción de las capacidades manuales, pérdida del lenguaje, disminuida capacidad para la comunicación, desaceleración del crecimiento craneal, movimientos manuales estereotipados y trastorno del desarrollo con un perfil similar al Rett típico. Además de estos se debe cumplir con al menos 6 de los siguientes criterios: escoliosis, anomalías respiratorias, bruxismos, amiotrofias de miembros inferiores, pies fríos, aerofagia, deambulación normal o ausente, trastorno del sueño, alto umbral del dolor, crisis de gritos o risa y forma de señalar con la mirada propia del Rett típico (Neúl et al., 2010; Blanco et al., 2006; Palomera & Sangrador, 2006).

Pero en la literatura no aparecen solamente descritos los dos anteriores subtipos de Rett, existen otras variantes como: el Rett provisional, la forma Frustra, Rett con lenguaje conservado, Rett congénito, la variante de comienzo precoz con crisis y la variante con regresión en la infancia tardía.

El síndrome de Rett provisional, es llamado así ya que no cuenta con algunos criterios diagnósticos de Síndrome de Rett. La forma frustra, es la variante más frecuente, en ella, la regresión del desarrollo comienza de manera más tardía y el lenguaje no se ve tan comprometido. La variante con regresión en la infancia tardía, la cual es la más difícil de diagnosticar, ya que

pueden pasar hasta los 20 años en el que el sujeto ha vivido con una discapacidad intelectual o algún trastorno del espectro autista, y no se había logrado hacer el diagnóstico del Síndrome de Rett (Herrera & Quelca, 2014; Palomera & Sangrador, 2006).

En el Rett Congénito o Variante Rolando, los signos se presentan desde el nacimiento, pero estos signos no son suficientes para clasificar en un Rett típico. La hidrocefalia y el retraso psicomotor inicia a los 5 meses de vida, no hacen contacto visual con el cuidador y pueden presentar movimientos estereotipados en la lengua. En la variante de comienzo precoz con crisis o variante Hanefeld, las crisis epilépticas inician antes de los 5 meses, en esta variante pueden haber alteraciones en el gen CDKL5, además de la mutación en el MECP2. Por último, la variante Zappella o variante con lenguaje preservado, en la que el sujeto es capaz de articular palabras y decir frases cortas sin sentido. En la variante Zappella, la discapacidad intelectual es media, no es común la epilepsia, las habilidades manuales se encuentran moderadamente afectadas y pueden tener tamaño y peso normal (Neúl et al., 2010).

Tratamiento médico y farmacológico para el síndrome de Rett

El principal enfoque del tratamiento médico y farmacológico en el síndrome de Rett va enfocado en alargar al máximo la vida del paciente, en la medida en la que es común que estas niñas tengan muerte súbita debido a una crisis epiléptica o un ataque cardíaco, muy comunes en este síndrome. Para ello el tratamiento médico va enfocado en: hacer un diagnóstico lo más temprano posible, controlar los síntomas de la epilepsia, control en la nutrición, control de algunas conductas disruptivas y tratamiento para demás enfermedades que afectan a las personas con este síndrome (Leonard et al., 2013; Palomera & Sangrador, 2006; Justice et al., 2014; Vignoli et al., 2010; Kirby et al., 2010).

El diagnóstico temprano es el factor crucial descrito por Kirby et al. (2010) para lograr alargar la expectativa de vida del paciente, si se hace el diagnóstico a tiempo, se logra hacer un plan de intervención completo que tenga en cuenta los cuidados y los tratamientos deseados para la salud del paciente. Es importante intervenir tempranamente en relación con la epilepsia y a la nutrición, ya que el control de ambos aumenta la expectativa de vida del paciente. Los autores aclararon también, que aquellas personas que son diagnosticadas con una forma atípica del síndrome de Rett, son los que más pronóstico favorable tenían, con respecto a los que presentaban una forma típica.

Es importante el análisis del gen MECP2 para apoyo en el diagnóstico de la patología. Aquellos pacientes con síndrome de Rett que no presenten mutaciones en este gen son aquellos que tienen pronóstico de vida más pobre, con respecto a los que sí tienen esta mutación (Kirby et al., 2010).

Además de esto, Kirby et al. (2010) dicen que si se logra hacer un diagnóstico temprano las personas con síndrome de Rett típico logran vivir hasta los 50 años, y aquellos con Rett atípico hasta los 60 años; a diferencia de hace 50 años, en los que las expectativas de vida para las personas con este síndrome no superaban los 18 años.

En relación con el control de los síntomas epilépticos, es importante hacer electroencefalogramas en edades tempranas. Para el tratamiento de la epilepsia se recomiendan los antiepilépticos comunes: como la carbamazepina y el valproato sódico u otros más recientes como la gabapentina (Vignoli et al., 2010; Palomera & Sangrador, 2006).

Un estudio realizado por Vignoli et al. (2010), en el que se les aplicaban las escalas de Vineland, las escalas de Wechsler y el Rett Assessment Rating Scale a un grupo de pacientes con síndrome de Rett típico quienes habían recibido tratamiento para su epilepsia a diferente edad. Los resultados mostraban que las personas a quienes se les habían empezado los tratamientos más

tempranamente tenían puntuaciones que describían menor grado de discapacidad intelectual, con respecto a los que habían recibido tratamientos a edades más avanzadas (Vignoli et al., 2010).

El papel del metabolismo es muy importante en el síndrome de Rett, por lo tanto el control en la dieta es muy importante en estos pacientes. En la literatura no se encuentra una revisión o un manual para la alimentación en personas con este síndrome. Por lo tanto, el tratamiento debe ser muy riguroso por parte del personal médico, debido a las complicaciones que tienen las personas con este síndrome en relación con su alimentación debido a que presentan generalmente trastorno deglutorio y dislipidemia. Se recomienda hacer una valoración constante de los siguientes laboratorios: control de la hemoglobina, conteo de células blanca, control de ferritina, urea, creatinina, electrolitos, vitamina D, calcio, albumina y vitamina B12 (Leonard et al., 2013; Justice et al., 2014).

Como se explicó anteriormente, las personas con síndrome de Rett tienen problemas en el metabolismo de lípidos. Es por esto que es importante también tener un control dietario importante, ya que es muy común que las personas con este síndrome tengan niveles anormales de colesterol, el cual se adhiere a las arterias causando problemas cardíacos en estas personas. Se recomienda el uso de estatinas para controlar los niveles de colesterol en estos pacientes. También están muy recomendadas las dietas ketogénicas, las cuales hacen que el cuerpo se vea obligado a quemar grasa en vez de quemar carbohidratos, lo que permite que el cuerpo use la cetona como energía en vez de la glucosa (Justice et al., 2010).

Para el tratamiento en el aspecto nutricional se recomienda usar lo siguiente: suplementos de vitaminas y minerales, complementos altamente energéticos que pueden sustituir a las comidas o intercalarse entre ellas y comidas frecuentes y ricas en hidratos de carbono y grasas. Cuando hay un déficit de carnitina, necesaria para el metabolismo, se usa la levocarnitina. Cuando ya los

anteriores no fueron efectivos, y el trastorno de la deglución es severo, es recomendable recurrir a la sonda nasogástrica o a la gastrostomía (Leonard et al., 2013; Palomera & Sangrador, 2006; Justice et al., 2014).

Es importante también tener en cuenta que los niveles altos de colesterol que se producen en el organismo afectan el hígado, por lo tanto, no se recomienda el uso de ácido valproico como anticonvulsivamente, ya que su principal contraindicación es que afecta severamente este órgano (Justice et al., 2014).

Para el control de algunas conductas disruptivas como la irritabilidad y el llanto se usan Antagonistas opiáceos, como la naltrexona. Esta es también efectiva para evitar las conductas autolesivas del paciente. Al controlar esto, disminuye otra característica que no es muy explicada de este síndrome, los terrores nocturnos. Estos terrores, causan estrés en el sujeto, por lo tanto causan irritabilidad. Estos terrores se pueden explicar debido a que los pacientes con síndrome de Rett tienden a tener alteradas las fases del ciclo REM, debido a que los tiempos de duración de este ciclo se ven considerablemente reducidos (Palomera & Sangrador, 2006; Fernández, Puente, Barahona & Palafox, 2010).

Finalmente, para el control de los otros síntomas, se usan principalmente medicamentos. Así, por ejemplo, en relación con la espasticidad y a los movimientos anormales se usa la L-dopa o la Carbidopa, son también muy usados los antagonistas dopaminérgicos, como la bromocriptina. Para controlar el ritmo respiratorio es muy común que se use las Bupirone (Palomera & Sangrador, 2006).

Tratamiento para el síndrome de Rett desde la psicología, la fisioterapia, la fonoaudiología y la terapia ocupacional.

En el síndrome de Rett, como en la mayoría de enfermedades raras, el trabajo interdisciplinar es muy importante, especialidades como: psicología, fisioterapia, terapia ocupacional y fonoaudiología; cumplen papeles vitales en el desarrollo de un programa de intervención que sea efectivo y adaptado al individuo (Palomera & Sangrador, 2006; Fernández et al., 2010; Navarro et al., 2010; Mangudo, 2015; López, Góngora, Martín, Cortés & Martínez, 2008).

Desde la fisioterapia, el trabajo es muy importante con estas personas, ya que el objetivo desde este enfoque es el de mantener y/o mejorar las habilidades motoras, prevenir y/o reducir deformidades, aliviar las molestias y fomentar la autonomía. Se incluyen ejercicios de equilibrio y rotaciones segmentarias, estiramientos para mantener la amplitud de movimiento articular, descarga de peso sobre los brazos y mejorar las habilidades motoras gruesas y finas. Prácticamente todas las personas con síndrome de Rett pueden permanecer erguidas y muchas pueden andar con diversos grados de apoyo. En estos pacientes es importante mover las articulaciones regular y suavemente en toda su extensión (Palomera & Sangrador, 2006; Fernández et al., 2010; López et al., 2008).

El programa de fisioterapia debe ser individualizado para cada paciente. Se propone el uso de correctores cortos y férulas en las piernas ya que mantienen la amplitud de movimientos, minimizan los movimientos involuntarios y previenen las contracturas. En estos pacientes el alargamiento quirúrgico de los músculos abductores es muy útil para mantener la capacidad de la cadera para diferentes posturas. El corsé puede ser útil en estos pacientes si padecen de escoliosis leve, en algunos casos puede ser necesaria la cirugía correctora (Palomera & Sangrador, 2006; Fernández et al., 2010; López et al., 2008).

La intervención desde la fonoaudiología va enfocada a trabajar reduciendo el bruxismo, corrigiendo el paladar ojival, corrigiendo la mordida abierta, mejorando la respiración bucal, reduciendo el babeo, mejorando la mímica facial, fomentar la masticación, fomentar la deglución y fomentando la higiene buco-dental (Mangudo, 2015; López et al., 2008).

En relación con los bruxismos, se realizaran masajes orofaciales que lo que buscan es relajar los músculos de la cara, realizando esto, se reduce el dolor en esta zona y se reduce el estrés del sujeto. Mejorando este aspecto, le es más fácil al terapeuta trabajar sobre el desarrollo de la mímica facial. La corrección de la mordida abierta es muy importante, ya que si se mejora esto, se reduce en gran medida el babeo constante y la respiración bucal se va a mejorar en el sujeto. Además de esto, para mejorar el babeo y fomentar la masticación se realizan masajes rápidos y discontinuos, estos masajes pueden ir acompañados de estimulación con objetos fríos en: mejillas, labios y lengua. Se pueden usar también cepillos dentales que estimulen ciertas zonas de la boca (Mangudo, 2015).

El enfoque usado desde la Terapia Ocupacional en los pacientes con síndrome de Rett, va ligado a fomentar el desarrollo de la habilidad de libre elección en el sujeto. Además de esto, se enfoca en la promoción de actividades de acuerdo al perfil sujeto, esto con el fin de mejorar el rendimiento del mismo en tareas del día a día (Palomera & Sangrador, 2006).

En cuanto a la valoración desde la psicología se hacen observaciones constantes al sujeto en cuanto a su interacción social, conductas desadaptativas, lenguaje y relaciones familiares. Todo esto enfocado a poder generar una inclusión educativa del sujeto. El trabajo relacionado con el lenguaje es el más estudiado y trabajado, este se hace en conjunto con fonoaudiología. Lo que se busca desde este punto de vista es valorar las habilidades comunicativas, verbales y cognitivas del sujeto, para de esta forma, planificar un programa de lenguaje alternativo o aumentativo, que

permita al sujeto expresarse de una forma no verbal. Esto puede tomar tiempo, ya que como se explicará, el síndrome de Rett cursa con autismo, por lo tanto lograr la atención de este tipo de sujetos suele llevar tiempo y varias sesiones terapéuticas (Mangudo, 2015; Palomera & Sangrador, 2006; López et al., 2008; Fernández et al., 2010; Navarro et al., 2010; Fabio, Castelli, Marchetti & Antonietti, 2013).

Varias herramientas se han usado con el fin de poder otorgarle al sujeto herramientas para poderse comunicar con su entorno, por ejemplo, un trabajo realizado por Navarro et al. (2010) en el que se muestra a niñas con síndrome de Rett un panel con cuatro botones, cada uno emitía un sonido diferente. Los sonidos eran: la voz de la madre, una voz desconocida, una voz robótica y un pito. Los autores encontraron que la voz robótica y el pito no lograban cambios significativos en los pacientes, la voz materna causaba frustración en el paciente, pero la voz desconocida generaba cierto interés, ya que la niña podía pensar que esta era su propia voz. Con el uso de esta voz se propusieron programas de comunicación para que los sujetos respondieran a esta voz en diferentes circunstancias. Este programa demostraba que los niveles de ansiedad del sujeto eran visiblemente menores, esto reportado en un test aplicado a los padres de cada niña.

En un trabajo realizado por Mangudo (2015), se realizó un programa de intervención en habilidades aumentativas del lenguaje en niñas con síndrome de Rett, que usaba los siguientes instrumentos: cuaderno de comunicación con pictogramas para que el sujeto pueda comunicarse, conmutadores (una especie de mouse, con el que se puede responder a ciertos ítems electrónicos), plaphoon (programa de comunicación usado en personas que no pueden comunicarse por alguna discapacidad motora) y arboard (sistema que permite realizar frases a partir de ciertos pictogramas, se adapta dependiendo de las necesidades del sujeto).

El programa está desarrollado por sesiones, estas sesiones tenían diferentes objetivos, todos ellos cada vez más complejos. Se presentaban una serie de imágenes que representaban ciertas acciones u objetos, que el sujeto ya había aprendido previamente. Primero se le explicaron las relaciones de causa-efecto, para que de esta forma el sujeto pudiera pedir cosas a partir de las imágenes, después se le empezó a enseñar a nombrar las cosas que se encontraban en su entorno. Después de esto, se inició la enseñanza de la relación con el ambiente, para ello se le pidió a la niña que hiciera un análisis de su entorno para lograr la respuesta. Después se le enseñó a jugar con preguntas relacionadas a acciones y a responder a estas preguntas, esto con el fin de poder anticipar ciertas acciones por parte de ella (Mangudo, 2015).

Habiendo trabajado con todo esto, se inicia la educación en habilidades comunicativas, para ello se usaron sonidos e imágenes que permitían al sujeto entender quién emitía la comunicación, por ejemplo, se le ponía una imagen de un perro, en respuesta a esto, la niña ladraba o cantaba una canción respecto al perro. Finalmente se le educó para poder expresar lo que deseaba a través de peticiones simples; ya habiendo desarrollado esto anterior, se hizo un taller para que el sujeto desarrollara habilidades en el seguimiento de ordenes sencillas (Mangudo, 2015).

Estos trabajos han demostrado ser muy efectivos no solamente mejorando la comunicación del sujeto, sino que también en mejorar la interacción social del paciente y en la reducción de la ansiedad de los cuidadores y familiares, ya que el psicólogo los entrena en las habilidades de comunicación aumentativa que el paciente aprendió, para que ellos puedan comunicarse con la niña (Mangudo, 2015; Navarro et al., 2010; López et al., 2008; Fabio et al., 2013).

En cuanto a la intervención sobre las conductas desadaptativas, desde el enfoque cognitivo conductual varios profesionales proponen el uso de la evaluación funcional para intentar descifrar el comportamiento del sujeto. Desde este enfoque, se entrenaba a los padres y cuidadores en

habilidades de identificación de ciertos estados emocionales del sujeto, para poder comprender ciertas conductas desadaptativas como: llanto, gritos y rabietas. Gracias a esto, se podía identificar qué desencadenaba estas conductas en el sujeto, logrando así reducir la ansiedad y la frustración del sujeto, que muchas veces, era producto de no poder comunicar lo que necesitan (Palomera & Sangrador, 2006).

Además de los métodos previamente explicados, hay otro tipo de terapias que han mostrado ser efectivas en este tipo de pacientes. De estas terapias la más recomendada es la musicoterapia, ya que por medio de este tipo de intervención, las niñas con síndrome de Rett aprendían a sentir y entender lo que son las relaciones tiempo-espacio, cualidad-cantidad y causa-efecto; además que en estos pacientes se ha encontrado que tienden a ser muy receptivos a los sonidos, lo cual beneficia este tipo de intervención. Otro tipo de terapia es la estimulación sensoriomotriz, esta ha demostrado que mejora el tiempo de atención y concentración, estimula la memoria, induce relajación y facilita un marco adecuado para el desarrollo emocional y social. Una última terapia muy usada es la hipoterapia, ya que fortalece los músculos de la columna, mejora el equilibrio y el uso funcional de las manos y crea en la niña confianza y satisfacción; además, que se ha demostrado que la relación con el animal ayuda a las niñas a relajarse (Palomera & Sangrador, 2006).

Como se explicó anteriormente, las intervenciones previas van enfocadas a poder incluir a la niña con síndrome de Rett al ámbito educativo. Esto debido a que se ha comprobado que el contacto con el material escolar adecuado a la edad del paciente es estimulante y sugestivo, con gran aumento en la autoconciencia y autoestima de la alumna con síndrome de Rett. Además de esto, las relaciones sociales que pueden llegar a tener dentro del ámbito educativo pueden llegar a ser muy importantes y beneficiosas para el paciente, en la medida en la que los motiva y mejora su disposición al aprendizaje (Palomera & Sangrador, 2006).

Finalmente, en el Anexo B, se muestran algunas sugerencias tomadas del trabajo de Palomera y Sangrador (2006), en todo lo relacionado con la intervención y la relación terapéutica con las niñas con síndrome de Rett. Estas sugerencias van enfocadas al terapeuta y pueden ser de gran ayuda para lograr fortalecer esta relación.

El síndrome de Rett y el espectro autista

En este apartado se va a hablar de la relación que existe entre el síndrome de Rett con los síndromes del espectro autista. Esta relación es muy difusa, porque a pesar de que puede cumplir todos los criterios propuestos por el APA para autismo (ver Anexo C), en el apartado C se describe que el sujeto no debe tener síndrome de Rett para cumplir con el diagnóstico. Esto es debido a que el síndrome de Rett tiene características muy diferentes con el autismo, y por lo tanto se ha propuesto como una entidad que pertenece al espectro de síndromes autistas, pero independiente a los otros síndromes de este espectro (Mangudo, 2015; Percy, 2011; Mount et al., 2003; Fernández et al., 2010).

Algo que hace confusa la relación entre síndrome de Rett y el autismo, es que en las escalas usadas para medir conductas y síntomas autistas, las personas con síndrome de Rett tienden a tener puntuaciones similares a personas con autismo. Por ejemplo, en el IDEA (Inventario Del Espectro Autista), que es muy usado para identificar conductas y síntomas autistas, las personas con síndrome de Rett tienen puntuaciones que los ubican en alguno de los niveles de autismo propuestos por esta escala (Mangudo, 2015).

Mangudo (2015), describe al IDEA como un instrumento que fue ideado y desarrollado por André Rivière en el año 1997. Este inventario es muy usado para identificar rasgos autistas en diferentes dimensiones, además que formula estrategias de intervención en cada una de estas. Estas dimensiones son: socialización, anticipación y flexibilidad, comunicación y lenguaje y

simbolización. Este inventario da ciertas puntuaciones sobre cada una de estas dimensiones para lograr un perfil individual, y así lograr enfocar la intervención.

A partir de las puntuaciones que se obtienen del inventario es posible ubicar al sujeto en alguno de los niveles de autismo, del más funcional, como el síndrome de Asperger; hasta el más severo, como el autismo clásico o el tipo Kanner. Las puntuaciones entre 70 a 96, indican que el sujeto pertenece al primer nivel o al autismo tipo Kanner. El siguiente nivel, puntuaciones entre 50 a 70 describen un autismo regresivo. Cuando el sujeto tiene puntuaciones entre 50 a 40, el sujeto se cataloga con un autismo de alto funcionamiento. Por último, las puntuaciones entre 30 a 45, son propias de un síndrome de Asperger (Mangudo, 2015).

A pesar de que las personas con síndrome de Rett tienen puntuaciones que los catalogan dentro de alguno de los síndromes del espectro, ambas entidades tienen características muy diferentes, entre ellas, que demuestran lo importante que es diferenciar al síndrome de Rett del autismo. Primero que todo, en el síndrome de Rett, es muy frecuente que los síntomas autistas se presenten en edades tempranas o en las primeras etapas de la enfermedad, a pesar de esto, en la medida en la que avanza la enfermedad, los síntomas autistas empiezan a reducir considerablemente (Fernández et al., 2010).

Además, el autismo es predominante en el sexo masculino y se asocia con un crecimiento del tamaño de la cabeza en edades tempranas, mientras que el síndrome de Rett es predominante en sexo femenino y está asociado a hidrocefalia. Las habilidades manuales y el agarre en autismo no se encuentran afectados, en el síndrome de Rett sí (Percy, 2011).

A nivel genético, en la mayoría de los casos los síndromes del espectro autista se encuentran relacionados con mutaciones en el cromosoma 15, y hasta el momento, las investigaciones en este cromosoma en personas con síndrome de Rett, no han encontrado mutaciones (Percy, 2011).

A nivel social, el contacto ocular y la socialización en el síndrome de Rett están preservados antes de la regresión, en el autismo se encuentran ambos afectados desde temprana edad. Las niñas con síndrome de Rett casi siempre prefieren a las personas frente a los objetos, al contrario que en el autismo. También, las niñas con síndrome de Rett pueden llegar a acceder con mayor facilidad a recibir afecto de otras personas, a diferencia de las personas con autismo (Percy, 2011; Fernández et al., 2010).

Las intervenciones previamente expuestas van enfocadas a trabajar con los síntomas autistas que se presentan en el síndrome de Rett, como se explicó, la intervención va fuertemente enfocada en el lenguaje del paciente, buscando un sistema lingüístico útil para poderse comunicar con los demás, mejorando así, las habilidades sociales del sujeto, permitiéndole el contacto con su mundo externo.

Grupos no gubernamentales para el apoyo al Síndrome de Rett en Colombia

A nivel nacional, no existe una organización propia para la ayuda a personas con síndrome de Rett. Como se sabe, esta enfermedad está dentro de las enfermedades raras reportadas por la resolución 2040 de 2015, por lo tanto recibe apoyo de FECOER. A pesar de esto, existe un grupo que trabaja con personas autistas, que presta su servicio a personas que puedan llegar a sus instalaciones con síndrome de Rett, la organización ANTHIROS (ANTHIROS, 2016; Talero et al., 2011).

ANTHIROS es una organización ubicada en Bogotá fundada en 1988, que está conformada por especialistas de diferentes campos como: psicología, terapia ocupacional, fonoaudiología y educación. Todos expertos en la intervención desde un modelo cognitivo conductual para niños y jóvenes con trastornos generalizados del desarrollo. Es por esto, que dentro de sus objetivos está sensibilizar a la población sobre los trastornos generalizados del desarrollo, para facilitar su

inclusión social, así como también su objetivo es el de crear protocolos de evaluación e intervención para personas que sufran de este tipo de trastornos (ANTHIROS, 2016).

ANTHIROS (2016) busca desarrollar programas que estén enfocados a nivel individual, familiar, educativo y empresarial. Esto con el fin de que se brinde una atención integral al sujeto, y se le otorgue apoyo desde diferentes ejes. Vale aclarar, que esta organización tiene reconocimientos en trabajos con autismo, pero también trabaja con niños y jóvenes que tienen otros tipos de problemas como: déficit de atención e hiperactividad, problemas en el aprendizaje, problemas en la regulación emocional, entre otros.

Los servicios terapéuticos que presta ANTHIROS varían dependiendo del sujeto con algún trastorno generalizado del desarrollo, con 120 horas de intervención, los principales servicios ofrecidos por esta organización son los siguientes: evaluación, diagnóstico, apoyo en el diagnóstico, programas intensivos, atención integral con todas las áreas de la salud previamente expuestas, intervención con la familia, equitación, natación y musicoterapia (ANTHIROS, 2016).

Además de esto, ANTHIROS (2016) ha prestado apoyo para diversas investigaciones sobre estos trastornos, como por ejemplo, el estudio realizado por Talero et al. (2011), en el que se hizo un análisis de la prevalencia de distintos síndromes del espectro autista en Bogotá, usando las bases de datos de esta organización. En este estudio, no se logró identificar personas con síndrome de Rett, esto debido a su rareza y letalidad en edades tempranas.

ANTHIROS (2016) es una organización que ha recibido una gran cantidad de reconocimientos a nivel nacional gracias a su importante trabajo con los trastornos generalizados del desarrollo. En el 2008 fue reconocido como centro pionero en investigación, atención terapéutica, integración escolar y capacitación en atención de población con Trastornos Generalizados de Desarrollo. Ha recibido el premio Portafolio Empresarial por su aporte a la

comunidad en 1994. En 1995, recibió la Certificación del Instituto de los Seguros Sociales de Colombia, con una calificación de 86.72%. En 1996, ANTHIROS (2016), logró posicionar el autismo como una enfermedad independiente que debe ser cobijada por el Estado, logrando así su inclusión en el Manual de Tarifas del ISS de Colombia. Con ayuda del Ministerio de Salud de Colombia, logró la elaboración de un manual para detección y el tratamiento del autismo. También ha recibido el reconocimiento como centro idóneo para las prácticas de Psicología Clínica por las Universidades: Universidad de los Andes, Universidad Pedagógica Nacional, Universidad Católica de Colombia y Fundación Universitaria Konrad Lorenz.

CAPÍTULO 5: SÍNDROME DE PRADER-WILLI

Características básicas del Síndrome de Prader-Willi

El siguiente síndrome a ser explicado va a ser el síndrome de Prader-Willi, el cual es la causa de obesidad más frecuente de origen hereditario a nivel mundial, con una prevalencia de aproximadamente 2,8 casos por cada 100,000 personas en el mundo. El síndrome fue descrito por primera vez en Austria en el año 1956 por los pediatras Prader, Labhart y Willi (Ho & Dimitropoulos, 2010; Angulo, Butler & Cataletto, 2015; Cataletto, Angulo, Hertz & Whitman, 2011; Cárdenas, 2013; Ministerio de trabajo y asuntos sociales, 1999).

Después de muchos estudios se logró evidenciar a partir de la metilación del cariotipo de las personas con Síndrome de Prader-Willi que habían anomalías en el cromosoma 15, especialmente en la región, 11q-13q (Ho & Dimitropoulos, 2010; Angulo et al., 2015; Cataletto et al., 2011; Cárdenas, 2013; Bonnot, Cohen, Thuilleaux, Consoli, Cabal & Tauber, 2016; Solà & Giménez, 2006; Dykens, 2006; Cassidy & Driscoll, 2009; Travieso, Menéndez & Licourt, 2014; Ministerio de trabajo y asuntos sociales, 1999).

La base de datos de Orphanet muestra que este síndrome se encuentra catalogado en las siguientes clasificaciones: anomalías del desarrollo durante la embriogénesis, trastornos graves de la deglución, enfermedad rara neurológica, enfermedad rara genética, enfermedad rara endocrina, enfermedad rara de infertilidad y enfermedad rara ginecológica y obstétrica. Además de esto se encuentran varios artículos publicados en varios idiomas, entre los cuales se encuentran: inglés, italiano, español, sueco, griego, francés, eslovaco, alemán y danés. En la página se muestran 370 centros de expertos sobre el síndrome, 397 test diagnósticos, 62 asociaciones de pacientes y 9 medicamentos huérfano en circulación para el manejo de los síntomas de esta enfermedad. Sobre la enfermedad hay 46 proyectos de investigación, 4 ensayos clínicos, 16 registros y 21 redes.

Además de esto, brinda el acceso a 11 páginas web sobre información sobre esta enfermedad (Orphanet, 2016d).

Gracias a los avances en los estudios sobre la enfermedad, se logró identificar diferentes tipos de síndrome de Prader-Willi, el causado por: las deleciones de la región 11q-13q del cromosoma 15, una disomía unimaternal o por fallos en la impronta o imprinting. El primero de ellos, el causado por la deleción¹ paterna de la región 15q11-q13, es el más común de todos, con una ocurrencia de entre el 70-75% de los casos. Este tipo, tiene además dos diferentes mecanismos: el tipo I y el tipo II. El I se encuentra relacionado con la zona BP1 la cual es la más cercana al centrómero. En el II se encuentra implicada la otra zona proximal al centrómero, la BP2. (Angulo et al., 2015; Travieso et al., 2014; Cassidy & Driscoll, 2009; Solà & Giménez, 2006).

La segunda de ellas, la disomía unimaternal, en la que el cromosoma es aportado dos veces por uno de los padres, se presenta entre 20-25% de los casos. Para el diagnóstico de la misma se usa la prueba de hibridación fluorescente *in situ* (FISH). Este subtipo tiene los siguientes mecanismos: una corrección de una trisomía 15, una corrección de una monosomía 15 y por complementación gamética. El primero de ellos es producido cuando un ovocito² femenino con dos cromosomas 15 es fecundado por un espermatozoide normal, esto produce un cigoto con trisomía 15 corregida por una no disyunción mitótica. La segunda, es producto de un error de no disyunción meiótica en la línea germinal masculina producirá un espermatozoide nulisómico. Por último, la completación gamética, es causada por la no disyunción simultánea del cromosoma 15 en ambos progenitores, con la fecundación de un ovocito disómico por parte de un espermatozoide

¹ Pérdida de material genético o de los segmentos de un cromosoma

² Célula germinal femenina

nulisómico, formándose un cigoto con dos cromosomas 15 maternos (Angulo et al., 2015; Cassidy & Driscoll, 2009; Solà & Giménez, 2006).

Por último, el defecto de impronta, el cual ocurre en el 1% de los casos. Es el más raro de todos, causado por efectos en muchos casos comunes y esporádico en familias producto de defectos en la mitosis de una celular germinal. Vale aclarar que este síndrome se produce cuando no se hace el borrado de esta impronta en la región del cromosoma 15 aportado por el padre (Angulo et al., 2015; Cassidy & Driscoll, 2009).

Dependiendo del subtipo, la presentación del síndrome varía, siendo el más afectado el causado por deleción. A pesar de esto, el síndrome se presenta generalmente con las siguientes características: hipotonía, insuficiencia adrenal, hipogonadismo, hiperfagia, trastornos conductuales, trastornos psiquiátricos, problemas de sueño, baja estatura, discapacidad intelectual, ciertas características faciales, entre otros (Ho & Dimitropoulos, 2010; Angulo et al., 2015; Cataletto et al., 2011; Cárdenas, 2013; Bonnot, Cohen, Thuilleaux, Consoli, Cabal & Tauber, 2016; Solà & Giménez, 2006; Dykens, 2006; Cassidy & Driscoll, 2009; Travieso et al., 2014; Ministerio de trabajo y asuntos sociales, 1999). Estas características van a ser explicadas detalladamente a continuación.

En cuanto a la hipotonía muscular, esta se presenta desde el nacimiento y causa que sea difícil alimentar al infante, además que a futuro hace que el sujeto tenga dificultades en el lenguaje. El hipogonadismo se presenta en ambos sexos. En hombres los genitales son pequeños, con escroto y testículos pequeños. En mujeres se describe clítoris pequeño. A pesar de esto se han reportado casos de Prader-Willi en embarazo, pero los casos reportados son femeninos; los hombres son infértiles. La discapacidad intelectual generalmente varía entre media y baja, el 40% de los casos tienen un rendimiento bajo, el 20% una discapacidad intelectual moderada; el otro porcentaje son

personas que tienen bajo rendimiento en actividades escolares, pero no discapacidad intelectual (Angulo et al., 2015; Cassidy & Driscoll, 2009; Ministerio de trabajo y asuntos sociales, 1999).

La insuficiencia adrenal que afecta a este síndrome hace que haya anormalidades en la producción de las hormonas pituitarias. De estas hormonas las más afectas son: la hormona de crecimiento, la hormona de estimulación del folículo, la hormona estimuladora de tirotrópina y por último la hormona adenocorticotrópica (Cataletto et al., 2011).

La hiperfagia es tal vez el patrón más característico de este síndrome, es muy común que las personas afectadas por este síndrome tengan atracones de comida, y nunca se sientan saciados. Esto causa que muchos tengan problemas de sobrepeso, lo cual con el tiempo hace que se desarrollen problemas cardíacos y respiratorios. En el síndrome de Prader-Willi, es común que se vea afectada la glándula de crecimiento, lo cual hace que las personas que sufren de esta enfermedad no superen los 1,54 metros (Angulo et al., 2015; Cassidy & Driscoll, 2009; Ministerio de trabajo y asuntos sociales, 1999).

En cuanto a los trastornos de la conducta asociados este síndrome, entre los más comunes se encuentran: rascado compulsivo de la piel, testarudez, obsesiones, rabietas, conductas de oposición, impulsividad, labilidad emocional, aislamiento social y somnolencia diurna. Los trastornos psiquiátricos que más comunmente se presentan en el síndrome de Prader-Willi son: trastornos psicóticos, los trastornos obsesivo compulsivos, la distimia, la depresión y la ansiedad en estos pacientes (Solà & Giménez, 2006).

En cuanto a los problemas de sueño, las personas con Síndrome de Prader-Willi presentan las siguientes anormalidades del sueño: apnea del sueño, anormalidades en los ritmos circadianos en el sueño MOR y una reducción en la latencia MOR (Cassidy & Driscoll, 2009). Es común que sufran de somnolencia diurna, lo cual hace que presenten irritabilidad la mayor parte del día. Esto

es producido por los tiempos de latencia del sueño, los cuales se ven afectados debido a los problemas que tienen estos pacientes relacionados con el sueño de movimiento ocular rápido (MOR). Los tiempos de latencia del sueño en estas personas son diferentes, en el síndrome de Prader-Willi el ciclo del sueño es más corto, por lo tanto el sueño MOR dura menos que lo normal; es común que estas personas tengan 6 o 7 ciclos de sueño, cuando lo normal son entre 5 o 6. Esta anormalidad hace el sueño de estas personas no sea siempre reparador y tengan sueño la mayor parte del tiempo. Además de esto, es común que se presenten desordenes de la respiración en el sueño, causados por la hipotonía característica de este síndrome, lo cual hace que los pacientes desarrollen apnea del sueño desde casi los 2 años (Cataletto et al., 2011).

Por último, el síndrome tiene otras características faciales como: diámetro bifrontal estrecho, fisuras palpebrales en forma de almendra, manos y pies pequeños, puente nasal estrecho, labio superior delgado y boca hacia abajo. Además de estas otras, es común que estas personas presenten hipopigmentación de la piel, manos y pies pequeños, estrabismo, displasia de cadera, osteoporosis, umbral del dolor alto, percepción alterada de la temperatura, el reflejo vomitivo se ve seriamente alterado, los niveles de saliva son menores al normal, escoliosis y problemas de agudeza visual (Angulo et al., 2015; Cassidy & Driscoll, 2009; Bonot et al., 2016; Ministerio de trabajo y asuntos sociales, 1999).

Solá y Giménez (2006) dividen todas estas características anteriormente descritas para crear criterios que sirvan para el diagnóstico de Prader-Willi. Los autores describen dos tipos de criterios, los mayores y los menores. Entre los mayores se encuentran: Hipotonía central neonatal e infantil, Problemas de alimentación en la infancia con dificultad para ganar peso, Obesidad entre los 12 meses y los 6 años, fenotipo facial característico, hipogonadismo con desarrollo gonadal

incompleto en ambos sexos, retraso global del desarrollo antes de los 6 años, hiperfagia y delección en la región 15q11-q13 u otros defectos citogenéticos, como la disomía unimaternal.

Los criterios menores son los siguientes: llanto débil en la infancia, movimientos fetales disminuidos, problemas del comportamiento, trastornos del sueño, baja talla, hipopigmentación de la piel, manos y/o pies pequeños, manos estrechas, anomalías oculares, saliva viscosa, defectos en la articulación de las palabras y el hurgamiento compulsivo de la piel (Solá & Giménez, 2006).

Tratamiento médico y farmacológico para el síndrome de Prader-Willi

Antes de empezar a describir el tratamiento para este síndrome hay que aclarar que no tiene cura como tal, solamente se puede atenuar o controlar muchas de las características de esta enfermedad. También es importante aclarar que esta enfermedad no es hereditaria, puede que en una familia se tenga un primer hijo que sufra de Prader-Willi, pero los demás hijos pueden no tener esta enfermedad; y tampoco futuras generaciones de esta familia. Los casos genéticos hereditarios generalmente son por defectos en la impronta (Ho & Dimitropoulos, 2010).

El tratamiento médico para el síndrome de Prader-Willi se usa principalmente para: manejar el hipogonadismo, control de talla, manejo de patologías psiquiátricas, manejo de conductas desadaptativas y trastornos del sueño.

El hipogonadismo, es tratado con inyecciones intramusculares con testosterona cada 3 o 4 semanas, además de esto los niveles de estrógenos y andrógenos deben ser controlados anualmente por el médico tratante. En el caso de los hombres, es común que los testículos no bajen completamente a la bolsa del escroto, para esto, es necesario hacer una intervención quirúrgica para que los testículos bajen (Cataletto et al., 2011).

En cuando a la baja talla, el tratamiento base siempre es con hormona del crecimiento, los estudios sobre esta hormona en pacientes Prader-Willi ha mostrado ser muy efectiva, los estudios

han mostrado un crecimiento en la talla. Además de esto, el control de esta hormona fortalece los músculos, lo cual hace que los efectos de la hipotonía muscular se vean disminuidos recíprocamente (Cassidy & Driscoll, 2009; Ho & Dimitropoulos, 2010; Angulo et al., 2015; Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales, 1999).

Angulo, Butler y Catalleto (2015) explican las ventajas de usar hormona del crecimiento. Estos autores explican que después de los 6 meses de tratamiento con esta hormona se logra un incremento en la masa muscular, mejoras motoras y una reducción de la cantidad de grasa. A los 12 meses, se logra una mejora en la fuerza muscular. A los 2 años, un mejoramiento de la composición corpórea y mejor tolerancia al ejercicio. Además de esto, después de 3 años no se muestra ningún defecto de tipo sistólico o diastólico en el sujeto. El único problema que pueden llegar a tener estos pacientes, es que aumenta la vulnerabilidad, que de por sí ya se tiene genéticamente, para padecer escoliosis.

El uso de esta hormona de crecimiento ha demostrado también incrementar el bienestar psicológico de los pacientes, en la medida en la que se reportan cada vez menos emociones negativas, menos pensamientos catastróficos y mayor cantidad de emociones positivas (Bertella et al., 2007).

El manejo de las patologías psiquiátricas y problemas del comportamiento es muy variado dependiendo la condición del paciente, para estos principalmente se usan psicofármacos. De estos, los más usados son: los antipsicóticos, los inhibidores de la recaptación selectiva de la serotonina (IRSS), la naltrexona, entre otros psicofármacos para el manejo de los síntomas de esta patología. Los antipsicóticos son usados cuando se cursa con algún trastorno psicótico, algo muy común en pacientes Prader-Willi, estos son usados a pesar de que sobre estos no hay mucha información sobre su efectividad en pacientes con discapacidad intelectual. Los IRSS, son los más usados en el

síndrome de Prader-Willi ya que en la literatura se ha mostrado que son muy usados para los desórdenes alimenticios; además de esto, son usados para el control de los trastornos del ánimo que puedan llegar a tener estos pacientes. La naltrexona es muy usada para reducir la agresividad, y es usada junto a los IRSS para el control de los desórdenes alimenticios (Bonot et al., 2016).

Entre los otros fármacos usados se encuentra el Topiramato, el cual es un antiepiléptico usado para reducir el apetito y además es indicado para obesidad mórbida. A pesar de su efectividad, son pocos los estudios sobre la misma, lo cual hace pensar los posibles sesgos de los experimentos que se han realizado con el mismo. También es muy usado la Fenfluramina y el Rimonanbanto, los cuales han mostrado ser eficaces para manejar las conductas alimenticias, para el control del peso y las conductas agresivas. Además de esto son efectivos para los trastornos de ansiedad y del estado de ánimo, muy comunes en el síndrome de Prader-Willi (Bonot et al., 2016).

Por último, los trastornos del sueño, para los cuales primero se debe hacer un análisis de la arquitectura del sueño, ya que, como se dijo anteriormente, en estos pacientes los ciclos del sueño MOR y no MOR se ven afectados. Este análisis del sueño se llama “tiempos de latencia de sueño”, y permite realizar un tratamiento individual sobre los diferentes trastornos que estas personas puedan llegar a tener; sobre todos los de apnea del sueño. Es muy usado como tratamiento para las máscaras de compresión de aire nasal, que mejoran la respiración durante el sueño, y con ello la regulación de los ciclos del sueño (Bonot et al., 2016).

Los subtipos cumplen un papel importante en este análisis, ya que cada uno de ellos muestra estos síntomas con diferente intensidad. Aquellos con deleciones son los que presentan más síntomas y con mayor intensidad respecto a los otros dos subtipos. Los subtipos de disomía unimaternal y por defecto en la impronta presentan muchos menos síntomas y la intensidad es menor, por ejemplo, estos dos subtipos reportan discapacidad intelectual normal o normal-baja,

son menos impulsivos y las conductas hiperfágicas son menos intensas (Ho & Dimitropoulos, 2010; Angulo et al., 2015; Cataletto et al., 2011; Cárdenas, 2013; Bonnot, Cohen, Thuilleaux, Consoli, Cabal & Tauber, 2016; Solà & Giménez, 2006; Dykens, 2006; Cassidy & Driscoll, 2009; Travieso et al., 2014; Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales, 1999; Milner et al., 2005; Jauregi, Arias, Vegas, Alen, Martínez, Copet & Thuilleaux, 2007; Bertella et al., 2007; Rosell, 2003; Martínez, Muñoz & García, 2010;).

Para finalizar, es importante aclarar que las personas que sufren síndrome de Prader-Willi a futuro pueden presentar diabetes mellitus tipo 2 entre los 20 y 40% de los casos. Hipertensión arterial en el 40% de los casos, aproximadamente. Dislipidemia, una patología caracterizada por una alteración en el metabolismo de lípidos, esta patología sucede en este síndrome con una frecuencia mayor respecto a la población general. Estos pacientes pueden sufrir de insuficiencia ventilatoria restrictiva producida por la hipotonía, sin importar si se es obeso o no. Los trastornos respiratorios centrales con alteración del patrón de sueño e hipersomnia diurna de origen central, son también muy comunes (Solà & Giménez, 2006; Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales, 1999).

Debido a la hipotonía se presentan infecciones respiratorias, debilidad de la musculatura respiratoria y la dificultad para expectorar provoca un aumento de las infecciones. Otras patologías comunes en el síndrome Prader-Willi son: mala regulación de la temperatura corporal, seguida por una inestabilidad en la temperatura por disfunción hipotalámica, osteoporosis, escoliosis, problemas buco dentales y autolesiones cutáneas producto del rascado de piel (Solà & Giménez, 2006; Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales, 1999).

Tratamiento para el síndrome de Prader-Willi desde la psicología, la fisioterapia, la fonoaudiología y la terapia ocupacional.

Desde otras disciplinas de la salud se busca que los pacientes y sus familias tengan muchas herramientas para mejorar y controlar las características de esta enfermedad, las principales disciplinas que intervienen en este síndrome son: la psicología, la fonoaudiología y la fisioterapia (Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales, 1999). En este apartado se va a profundizar en la intervención por parte de la psicología, y se va a exponer superficialmente las otras dos.

En el caso de la fisioterapia, desde edades muy tempranas se fomentan ejercicios y terapias que están enfocadas en mejorar la hipotonía muscular. La intervención por parte de esta disciplina ha mostrado ser realmente efectiva para mejorar este problema. La fonoaudiología también ha mostrado ser muy útil para mejorar los problemas lingüísticos de estos pacientes, a pesar de que la rehabilitación no es completa, ya que los problemas pragmáticos y semánticos se pueden seguir presentando. También la fonoaudiología es muy usada para mejorar los trastornos de la deglución que tienen estos sujetos en edades infantiles (Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales, 1999).

En cuanto a la psicología, se puede hablar que las intervenciones más usadas tienen un enfoque desde: terapias cognitivo conductual, intervención neuropsicológica y las terapias con enfoque en mindfulness. (Milner et al., 2005; Jauregi et al., 2007; Angulo; et al., 2015; Bertella et al., 2007; Ho, & Dimitropoulos, 2010; Rosell, 2003; Martínez et al., 2010; Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales, 1999).

El enfoque cognitivo conductual se enfoca principalmente en brindar herramientas tanto para el sujeto como para la familia para controlar los rasgos desadaptativos de conducta y la hiperfagia. Pero antes de hacer el programa de intervención es importante aclarar las diferencias por grupo

etario y por subtipo del síndrome de Prader-Willi (Angulo et al.; 2015; Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales, 1999; Milner et al., 2005; Jauregi et al., 2007).

Las diferencias entre grupo etario relacionadas a la hiperfagia son explicadas por Angulo et al. (2015), estos autores plantean una serie de fases que permiten entender el comportamiento de esta enfermedad en diferentes edades. La primera fase o fase 0 (prenatal), se caracteriza por un decremento de los movimientos fetal y bajo peso al nacer. En la Fase 1a (0-9 meses), inician los problemas de alimentación por problemas de hipotonía, hay disminución del apetito y dificultades en la alimentación, además el reflejo de succión se ve seriamente afectado. En la Fase 1b (9-25 meses) la dificultad en la alimentación desaparece. En la Fase 2a (2-4 años) aumenta el peso, sin aumento del apetito. Este apetito aumenta en la fase 2b, además de que los problemas de talla se empiezan a ser notorios. Después, en la Fase 3 (8 años a la adultez), en la que se instala la hiperfagia, es común que el individuo tenga constantes pensamientos sobre comida y sensación constante de hambre; además en esta fase se hace clara la discapacidad intelectual. Por último, la Fase 4 (adultez en adelante), en la que se mejora el apetito, y hay un control sobre el consumo por parte de la familia y el individuo. (Singh et al., 2008).

Con lo relacionado a las conductas desadaptativas, Rosell (2003) explica diferentes características de las personas con síndrome de Prader-Willi de acuerdo a su grupo etario. Explican que en la infancia son comunes las rabietas, la irritabilidad, la terquedad, las conductas de rascarse compulsivamente la piel y la extraversión. En la adolescencia hay una interacción social pobre, obsesiones y perseverancias, hurtos de comida, agresividad e hiperfagia. En la adultez se mantienen todas las anteriores características, además se agregan otras como: se vuelven mentirosos constantes, son ansiosos, explosivos y los sentimientos de infelicidad y tristeza se vuelven más frecuentes.

En las escalas que miden impulsividad y otras conductas propias de trastornos obsesivos-compulsivos, como la Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. Se encontró que los niños y adolescentes diagnosticados con Prader-Willi tienden a obtener puntuaciones más altas, respecto a los pacientes adultos que tienen este síndrome (Dyken, 2004).

En cuanto a las diferencias de acuerdo con los subtipos, sucede lo mismo en cuanto a las variedades en estos síntomas. Quienes presentan una delección en la región 15q11-q13 presentan mayor cantidad de conductas desadaptativas, y además con mayor intensidad respecto a los que tienen una disomía unimaternal o error en la impronta. Además de esto, en puntuaciones en las escalas de Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, las puntuaciones más altas son obtenidas por las personas que tienen delecciones (Milner et al., 2005).

Estas características anteriores las debe tener siempre presentes el terapeuta para desarrollo de un programa enfocado en el análisis conductual y el reforzamiento diferencial de otras conductas, para reducir las conductas impulsivas y la hiperfagia. Los métodos terapéuticos más usados bajo este modelo son la terapia de aceptación y compromiso y los entrenamientos reversivos de hábitos. Es muy usada también la psicoeducación a la familia sobre la enfermedad y sobre los avances en la terapia (Ho & Dimitropoulos, 2010).

Además de esto, se proponen otras estrategias como: promover un ambiente estructurado para el paciente, previsión de cambios ambientales, anticipación a lo que el paciente va a hacer, entrenamiento en habilidades sociales y compartir experiencias lúdicas. Se recomienda bajo este enfoque evitar repetir tareas en las que cometan muchos errores, para evitar la frustración. Otro factor importante es negociar la inflexibilidad, mirar qué tan flexible es el sujeto, y reforzar cada vez más esta flexibilidad (Rosell, 2003).

Desde la neuropsicología, se plantean también programas de intervención, no tan numerosos como desde el modelo cognitivo conductual, ya que desde esta postura se realiza constantemente una evaluación longitudinal de las habilidades del sujeto, tratando de buscar diferencias en el rendimiento por parte del sujeto. Esta medición longitudinal se hace usando diferentes pruebas que miden ciertas habilidades de los individuos, los puntajes generalmente se comparan con una población o contra mediciones del mismo sujeto en diferentes momentos (Jauregi et al., 2007; Martínez et al., 2010).

En la evaluación de las personas con Síndrome de Prader-Willi, se debe tener en cuenta dos cosas: la discapacidad intelectual y las afectaciones propias de este síndrome. Es decir, hay afectaciones en el rendimiento por parte de estos sujetos que son similares entre ellos sin importar el grado de discapacidad intelectual que puedan tener. Por lo tanto, las puntuaciones y las mediciones siempre deben ir enfocadas en determinar qué del sujeto tiene mayor potencial de rehabilitación; que en el caso del síndrome Prader-Willi, como lo reportado en la literatura, se puede mejorar el desempeño en las habilidades afectadas por la naturaleza del síndrome. Ya que cuando se mejora este desempeño aumentan las puntuaciones generales cuando se aplica un coeficiente intelectual al sujeto (Milner et al., 2005; Jauregi et al., 2007; Martínez et al., 2010).

De acuerdo a habilidades cognitivas, los pacientes Prader-Willi se desenvuelven mejor en tareas multitask y viso-espaciales, que en las verbales y en las tareas secuenciales. Su memoria a corto plazo se ve más afectada que la memoria a largo plazo. Su procesamiento auditivo es más pobre que su procesamiento visual, el cual de por sí se ve muy afectado en este síndrome (Milner et al., 2005; Jauregi et al., 2007; Martínez et al., 2010).

Jauregi et al. (2007) realizaron una batería completa de todas las habilidades medibles a un grupo de personas con síndrome de Prader-Willi, sin importar subtipo. En esta batería se usó las

escalas de Wechsler para realizar un coeficiente intelectual del sujeto, además de estas se usaron pruebas que medían: memoria viso-espacial, memoria ecoica, memoria explícita, memoria de trabajo, funciones ejecutivas, velocidad de procesamiento, fluencia verbal, atención sostenida y dividida, flexibilidad mental y solución de problemas.

Después de analizar todos los resultados en cada una de las pruebas se encontró que todas las puntuaciones de los sujetos se encontraban por debajo de la normal con respecto a su grupo etario. Sobre todo las pruebas que estaban relacionadas con la atención, las funciones ejecutivas y la organización visoperceptual. En las actividades manipulativas también habían bajos desempeños (Jauregi et al., 2007).

Estas puntuaciones se pueden explicar genéticamente, ya que en la región del cromosoma 15 afectada en el síndrome de Prader-Willi se encuentran los genes GABRB3, GABRA5 Y GABRG3 que afectan los receptores del GABA (ácido gamma aminobutírico). El cual está muy relacionado con el deterioro de las habilidades espaciales, y por lo tanto se ven directamente afectadas otras habilidades, como las manipulativas (Martínez et al., 2010).

En relación con las diferencias en el rendimiento por subtipos se ha encontrado que en las escalas de Wechsler, los que padecían de disomía unimaternal les iba mejor en las pruebas verbales con respecto a los de deleciones, pero esta diferencia no se presentaba en relación con las pruebas manipulativas. Aquellos con disomía unimaternal tenían bajo rendimiento en tareas que implican codificación de estímulos. En relación con los subtipos de deleciones, los de delección larga tienen mejor puntuación en pruebas verbales y los de delección corta son mejores en las pruebas manipulativas. En pruebas de comprensión auditiva aquellos que mejor puntuación tenían eran aquellos que tenían disomía unimaternal (Martínez et al., 2010).

A partir de la elaboración del perfil de las habilidades del sujeto, se propone la intervención usando: juegos de roles, juegos de contrarreloj, juegos de competencia, juegos de video y juegos de mesa. Todas estas actividades con el fin de enfocar al sujeto en tareas en las que pueda rendir bien, y se sienta motivado para otras actividades en las que no rinde tan bien (Cárdenas, 2013; Martínez et al., 2010).

Después de la aplicación de este programa, se encontró que los sujetos a nivel neurodinámico mejoraban en tareas relacionadas a atención. Además, la motivación al momento de realizar ciertas tareas aumentó. Con respecto a la regulación emocional, los padres identificaron cada vez menos conductas de impulsividad. Visoconstruccionalmente, se mejoraban las habilidades en dibujo y en reproducción de figuras complejas. Además de esto, se mostraba alegría al completar varias tareas, lo cual de cierta forma llevaba a que las conductas de hurgarse la piel fueran disminuyendo al redireccionar esa energía en actividades diferente (Cárdenas, 2013).

Habiendo explicado las intervenciones desde una postura cognitivo-conductual y neuropsicológica, se explicaran las terapias que usan el mindfulness en su intervención. Estas han sido usadas como un método de tratamiento alternativo para la hiperfagia y el control de impulsos. Este tipo de terapias alternativas promueven la meditación y el darse cuenta de todos los estímulos tanto internos como externos (Singh et al., 2008).

El trabajo que se hace con las personas con Prader-Willi va enfocado al trabajo con la comida, se plantean programas de meditación, que usan como tipo de meditación la meditación sobre la planta de los pies. Primero, se enseña a los individuos este tipo de meditación para ser usada cuando no se pueda controlar el hambre, también se busca hacer visualización y caracterización de “el hambre”, para de esta forma preparar a la mente para cuando sienta hambre de nuevo. Al momento

de comer, se entrena al sujeto en tareas de comida mindful, en la que se mejora la experiencia de la comida, comiendo más despacio y disfrutando más los sabores (Singh et al., 2008).

Los resultados de estas terapias no mostraban que los sujetos redujeran sus índices de masa corpórea de forma significativa, pero a pesar de esto, los sujetos reducían los atracones, comían menos, eran menos impulsivos y eran menos ansiosos. Además de esto, se fomenta que los ejercicios sean realizado en familia, ya que reduce la ansiedad de todos los miembros de la misma (Singh et al., 2008).

La intervención en psicología no solamente se hace sobre las conductas impulsivas o para mejorar habilidades cognitivas o conductuales del sujeto, el trabajo con la familia es muy importante. La psicoeducación con la familia en las diferentes etapas del ciclo vital del individuo, es muy usada en la medida en la que informa a la familia sobre la enfermedad, las cosas que son normales en la misma y las que no. Para de esta forma, generar herramientas que faciliten la interacción entre los miembros y reduzca todos los eventos estresantes dentro del núcleo familiar de los pacientes (Rosell, 2003).

Wigren y Hansen (2003), hicieron un estudio con familiares de pacientes de síndrome Prader-Willi, en este estudio se aplicaron ciertas encuestas que miden la ansiedad de los padres frente a ciertas enfermedades. Se encontró que los niveles de ansiedad de los padres es menor cuando se aplica intervención a los familiares, a diferencia de los programas que están enfocados solamente en el paciente de Prader-Willi.

Los padres que mostraban bajos niveles de ansiedad generalmente reportaban que la relación con sus hijos y entre pareja eran menos conflictivas y tensionantes, también se indicaba que las relaciones entre cada uno de los miembros de la familia se veían fortalecidas después de la intervención (Wigren & Hansen, 2003).

Además de esto, los padres calificaban qué programas para ellos han sido los más efectivos con sus hijos. Para ellos los programas que buscaban darle independencia al niño eran los que mostraban ser mejor calificados por los padres, además de esto se encontró que entre más temprano sea la intervención más efectiva va a ser, ya que en pacientes adolescentes era mucho más difícil instalar programas para el control de la alimentación. Otro tipo de programas que mostraron ser bien valorados por los padres son los que buscan identificar las fuerzas y debilidades cognitivas de cada uno de los pacientes (Wigren & Hansen, 2003).

Por último, es importante entender que las intervenciones en este síndrome no solamente se hacen desde un ambiente clínico. Por ejemplo, en cuanto al ámbito educativo, se plantean intervenciones que el psicólogo puede hacer actuando en un colegio. Primero que todo, los programas deben tener en cuenta la edad del paciente, y el subtipo de Prader-Willi que padezca el niño; junto con una valoración neuropsicológica completa. El programa de inclusión del sujeto en el ámbito educativo debe usar computadoras como ayuda, acompañadas de actividades lúdicas. La mayoría de programas de estimulación van fuertemente enfocados en tareas visuales y manipulativas (Chedd, Levine & Wharton, 2006).

Es muy importante que el psicólogo informe a todos los profesores y directores sobre el síndrome de Prader-Willi, para hacer un control estricto de las conductas alimenticias del sujeto, ya que es probable que el niño consiga alimento por parte de otros compañeros de clase. Además de esto, el psicólogo debe evaluar constantemente al niño para mantener siempre retroalimentado a todo el personal sobre los avances del niño (Chedd, Levine & Wharton, 2006).

Ya en la adolescencia se debe entrenar al sujeto en tareas de la vida diaria, como por ejemplo: enseñar el uso del dinero, que el sujeto sea capaz de usar los medios de transporte y educar en la organización del tiempo (Chedd, Levine & Wharton, 2006).

El síndrome de Prader-Willi y el espectro autista

Es muy importante aclarar que en gran parte de la literatura el síndrome de Prader-Willi cursa con autismo, es más, en el año 2001 la conferencia internacional del síndrome de Prader-Willi se analizó la relación de este síndrome con el espectro autista. La conclusión a la que se llegó fue que se debe hacer un estudio más profundo sobre esta relación, pero que lo que se tiene hasta el momento es que el síndrome de Prader-Willi cursa con autismo en niñez, ya que se cumplen los criterios diagnósticos de autismo propuestos por la APA (ver Anexo C); los estudios en adolescentes muestran que la conceptualización es difusa, ya que muchos síntomas autistas empiezan a desaparecer (Rossel & Venegas, 2006).

Muchos autores afirman que las personas que padecen de síndrome de Prader-Willi padecen de un síndrome muy característico de pacientes autistas, el síndrome disejecutivo. Este síndrome disejecutivo es un trastorno de la atención producido por lesiones o afectaciones anatómico-fisiológicas en los lóbulos frontales, encargados de todas las tareas ejecutivas del sujeto. Este síndrome describe personas apáticas, que no saben diseñar planes, les da igual lo que hace y les cuesta organizar los pasos elementales de las acciones, además de no saber cómo controlar sus impulsos. Cualidades que presentan la mayoría de las personas con síndrome Prader-Willi (Rossel & Venegas, 2006; Rossel, 2003).

Además de esto, otro aspecto en común entre los pacientes Prader-Willi y los autistas no son capaces de desarrollar la teoría de la mente, es decir que no pueden producir atención compartida, no pueden representar lo objetivo y no producen representaciones cognitivas; vale aclarar que esto sucede especialmente en edades tempranas en síndrome de Prader-Willi (Rossel & Venegas, 2006).

En cuanto a los subtipos de Prader-Willi, aquellos pacientes que presentan deleciones son los que más alto pueden puntuar en pruebas que sean relacionadas al espectro autista; aquellos que

presentan disomía unimaternal y error en la impronta generalmente no presentan conductas autistas (Milner et al., 2005).

En relación con la intervención sobre los aspectos del síndrome de Prader-Willi, se propone el uso del IDEA (Inventario Del Espectro Autista), que como se explicó anteriormente es muy útil para organizar un perfil del paciente autista, además de plantear un programa de intervención del mismo. Se le aplicó el inventario a personas con síndrome de Prader-Willi, y se realizó un perfil de acuerdo a las escalas propuestas por el inventario; las cuales son: socialización, anticipación y flexibilidad, comunicación y lenguaje y simbolización. En cuanto a la socialización no se presenta un problema, pero es necesario implementar un programa de habilidades sociales, el cual es muy efectivo en personas con este síndrome. En comunicación y lenguaje, se ven puntuaciones bajas debido a sus problemas de hipotonía, malformación dental y exceso de salivación, la intervención más efectiva es la fonoaudiología, pero a pesar de esto, los problemas semánticos y pragmáticos se siguen presentando. La anticipación y flexibilidad se ve afectada por su perseverancia y lo frecuente que cometen errores, en el tratamiento, los programas de flexibilidad suelen ser muy efectivos con este tipo de paciente. Por último, en relación con la simbolización, es importante aclarar en edad infantil las puntuaciones son bajas, pero en edades adultas gracias a las intervenciones se mejoran estas puntuaciones, logrando crear una atención compartida (Rossel & Venegas, 2006).

Grupos no gubernamentales para el apoyo a Síndrome de Prader-Willi en Colombia

Según una revisión en internet y en FECOER, se encontró que existía una asociación que buscaba apoyar pacientes con este síndrome, el Grupo de Apoyo Síndrome de Prader-Willi Colombia, grupo que se encuentra apoyado y patrocinado por FECOER en su página web, el grupo es tenido en cuenta en muchos de los eventos que organiza FECOER. Este grupo surge ante la

necesidad de algunas familias de pacientes de este síndrome de tener un contacto más profundo con otras familias en esta misma condición, para así compartir información y experiencias sobre la enfermedad. Además de esto, se busca facilitar el diagnóstico para los pacientes que hasta el momento no han podido ser diagnosticados (Grupo de apoyo para síndrome de Prader-Willi en Colombia, 2016; FECOER, 2016).

Este grupo muestra fuerte compromiso relacionado al desarrollo íntegro del paciente con Prader-Willi, para ello se fomenta, como en otros países del mundo, un grupo de familias que entre sí se ayuden para el servicio de asesoría y atención integral a los afectados por este síndrome (Grupo de apoyo para síndrome de Prader-Willi en Colombia, 2016; FECOER, 2016).

La misión del grupo es la de trabajar por el diagnóstico temprano, logrando así una atención temprana y especializada de la enfermedad. Se plantea también programas de inclusión de estas personas a las actividades de la vida diaria, sea cual sea su edad o condición social (Grupo de apoyo para síndrome de Prader-Willi en Colombia, 2016; FECOER, 2016).

El grupo presta varios servicios tanto a los pacientes como a las familias, con el fin de mejorar la calidad de vida ambos. Dentro de los programas que presta el Grupo de Apoyo Síndrome de Prader-Willi Colombia, se encuentran: planes de dietas hipocalóricas para el control del peso en estos pacientes, programas de ejercitación física, estrategias de estimulación que sean adecuadas para el síndrome de Prader-Willi (Grupo de apoyo para síndrome de Prader-Willi en Colombia, 2016; FECOER, 2016).

Además de esto, este grupo de apoyo cuenta con un equipo multidisciplinar compuesto de los especialistas que mejor pueden intervenir sobre el síndrome de Prader-Willi como son: Pediatra, Neumólogo, Fisiatra, Ortopedista, Genetista, Endocrinólogo, Gastroenterólogo, Otorrinolaringólogo, Neurólogo, Oftalmólogo, Psicólogo, Terapeutas del lenguaje, Terapeutas

ocupacionales, Terapeutas físicos y del neurodesarrollo (Grupo de apoyo para síndrome de Prader-Willi en Colombia, 2016; FECOER, 2016).

A este grupo se le acreditan ciertos logros, entre los más importantes se encuentra: el Grupo de apoyo para síndrome de Prader-Willi en Colombia es un miembro observado de FECOER, además fomentaron la jornada de concientización social y médica el 29 de febrero, día Mundial de Enfermedades Raras en el 2012, en Bucaramanga (Grupo de apoyo para síndrome de Prader-Willi en Colombia, 2016; FECOER, 2016).

CAPÍTULO 6: SÍNDROME DE X FRÁGIL

Características básicas del Síndrome de X frágil

El último síndrome del que se va a hablar es el síndrome de la fragilidad del cromosoma X o síndrome de X frágil, este síndrome es la segunda causa de discapacidad intelectual hereditaria en el mundo, después del síndrome de Down. El síndrome de X frágil afecta a uno de cada 4000 hombres y a una de cada 8000 mujeres, la prevalencia de este síndrome es igual sin importar las condiciones étnicas o raciales. (Sherman, Pletcher & Driscoll, 2005; Forero, Vergara & Moreno, 2012; Saldarriaga et al., 2014; Ramos & González, 1999; Grupo de Investigación en Retraso Mental de Origen Genético, 2006; Del Barrio, Castro & Buesa, 2006).

Este síndrome empezó a ser estudiado por los Doctores Martin y Bell en 1943, en un estudio que hicieron en una familia que presentaba varios casos de retardo mental ligados al sexo, la mayoría de estos casos eran varones. En un principio se llamó síndrome de Martin-Bell, en honor a los dos primeros investigadores del síndrome. En estudios siguientes, el Dr. Lubs encontró el marcador que se encontraba en el cromosoma X y que podría producir el síndrome; esta región mostraba un aspecto de fragilidad, por lo tanto se le llamó, zona frágil; esto permitió que se cambiara el nombre de esta enfermedad, por síndrome de la fragilidad en el cromosoma X o síndrome X frágil (GIRMOGEN, 2006; Ramos & González, 1999).

Fue solamente hasta el año 1991, que algunos investigadores encontraron exactamente la región del cromosoma X afectada, esta es la región Xq27.3, en esta región se encuentra específicamente el gen FMR1. Los estudios encontraron que la mutación se debía a un alargamiento en las secuencias de bases nitrogenadas citosina-guanina-guanina (CGG) en esta región del cromosoma X, estas repeticiones hacían que el gen FMR1 se vea silenciado, lo que

afecta directamente la producción y los niveles de la proteína FMRP (GIRMOGEN, 2006; Ramos & González, 1999; Beltrán, Guerra, Garzón).

Vale aclarar que la repetición de la secuencia CGG es normal, siempre y cuando las repeticiones sean entre 6 y 54, las expansiones superiores a estas ya denotan mutaciones y expresan fenotipos del síndrome de X frágil. Aquellas personas que presentan entre 55 y 200 repeticiones, son aquellas que tienen una premutación, o sea, no expresan en gran parte el fenotipo del síndrome, y posiblemente sus generaciones sucesivas tengan una mutación completa. Las secuencias CGG con más de 200 repeticiones las presentan las personas con mutación completa, es decir aquellas con síndrome de X frágil propiamente (Ramos & González, 1999; GIRMOGEN, 2006; Beltrán et al., 2011).

Beltrán y colaboradores (2011), explican que aproximadamente el 90% de los casos de síndrome de X frágil se dan producto de la repetición de las bases nitrogenadas CGG, el otro 10% se puede dar por microdeleciones o por cambios en las secuencias del gen FMR1.

Por mucho tiempo la forma de heredar el síndrome fue un misterio para los investigadores, hasta que se encontró que existían las premutaciones, entre 55 y 200 repeticiones de CGG, lo cual puede explicar cómo el síndrome se comporta en las generaciones. El varón transmite su X a todas sus hijas, lo que las hace portadoras de la premutación. Las mujeres tienen la mitad de posibilidad de transmitir la mutación a sus hijos o hijas (GIRMOGEN, 2006; Beltrán et al., 2011).

En algunas familias se encontraron “varones transmisores normales”, es decir los abuelos por parte de madre de las personas con mutación completa. Generalmente, estos varones tienen premutaciones similares a las de sus hijos, pero al pasar a la siguiente generación sus nietos presentaron mutación completa (Ramos & González, 1999).

A pesar de que la cantidad de repeticiones CGG hace que se expresen los fenotipos del síndrome de X frágil, existe otro factor que influye en la expresión de estos fenotipos, y es la cantidad de proteína FMRP que se produzca. Esta proteína se produce en varios tejidos en todo el cuerpo, pero sobre todo en el cerebro y en los testículos. Esta proteína se encuentra implicada en la inactivación o activación en el proceso de maduración sináptica, se encarga de bloquear las sinapsis innecesarias y de potenciar aquellas necesarias a futuro (Forero et al., 2012; Saldarriaga et al., 2014).

Dentro de las células, la proteína FMRP se trasporta desde el citoplasma al núcleo, donde se une al ARN. La anormalidad en la producción de esta proteína afecta a las neuronas, causando que mueran tempranamente. Esto explica, que en algunos casos se presenten cuadros atáxicos, pero en personas con premutación; cuando esto sucede, se debe diagnosticar al sujeto con ataxia asociada a síndrome de X frágil (Forero et al., 2012; Saldarriaga et al., 2014; Ayala & Hagerman, 2014).

En la base de Orphanet se encuentran el síndrome de X frágil y el síndrome de X frágil asociado con ataxia. En relación con el síndrome de X frágil, código CIE-10: Q99.2, la enfermedad se encuentra catalogada en las siguientes clasificaciones: rara neurológica y enfermedad rara genética. En la base de datos se pueden encontrar artículos publicados en varios idiomas, entre los cuales se encuentran: griego, eslovaco, suomi, polaco, inglés y francés. En la página se muestran 320 centros de expertos sobre el síndrome, 291 test diagnósticos, 107 asociaciones de pacientes y 6 medicamentos huérfano en circulación para el manejo de los síntomas de esta enfermedad. Sobre la enfermedad hay 62 proyectos de investigación, 18 ensayos clínicos, 23 registros y 27 redes. Además de esto, brinda el acceso a 4 páginas web sobre información de esta enfermedad (Orphanet, 2016e).

El síndrome de ataxia asociado a X frágil, código CIE-10: G11.2, la enfermedad se encuentra catalogada en las siguientes clasificaciones: rara neurológica y enfermedad rara genética. Los artículos disponibles se encuentran en: griego, alemán, sueco, inglés y francés. Se reportan 168 centros de expertos, 51 test diagnósticos, 30 asociaciones de pacientes y 1 medicamento huérfano. Además, 25 proyectos de investigación, 19 registros y 13 redes (Orphanet, 2016f).

El proceso diagnóstico de la enfermedad se debe pensar principalmente ante tres señales de alarma: niños con hiperactividad importante, con antecedentes familiares de discapacidad cognitiva, niños retraso en el desarrollo del lenguaje y conductas autistas en edades tempranas (Sherman et al., 2005).

Son diferentes las técnicas para hacer el diagnóstico del síndrome de X frágil, a nivel molecular, se hace una determinación del número de las repeticiones CGG mediante la reacción en cadena de polimerasa, se usa también el método de digestión de dos enzimas de restricción para obtener el número de repeticiones. También se usa el test citogenético, en el que se revisa el cariotipo, este es muy útil para medir la alteración del gen FMR1, pero no es útil para distinguir entre mutaciones completas y premutaciones. Otro método usado es el inmunohistoquímico, en este se hacen pruebas con anticuerpos que buscan detectar la proteína FMRP en los linfocitos (Forero et al., 2012; Sherman et al., 2005; Del Barrio et al., 2006; GIRMOGEN, 2006).

Estos métodos son bastante efectivos, pero siempre debe irse acompañado de un diagnóstico, sintomático, o sea del fenotipo del síndrome de X frágil. Para hacer esto, hay que identificar ciertas características tanto físicas como psicológicas propias de este síndrome. A edades tempranas este síndrome se puede confundir con el síndrome de Sotos, el síndrome de Prader-Willi y el síndrome de Klinefelter (Forero et al., 2012; Sherman et al., 2005; Del Barrio et al., 2006; GIRMOGEN, 2006).

Estas características varían entre hombres y mujeres, siendo los hombres los más fuertemente afectados y con rasgos físicos más marcados. Los rasgos físicos más propios de este síndrome son: macrocefalia, frente amplia, cara alargada, paladar ojival, mentón prominente, testículos grandes, manos y pies grandes; el 80% de los pacientes tienen orejas grandes y prominentes. En el 35% de los casos tienen estrabismo (Del Barrio et al., 2006; GIRMOGEN, 2006; Ramos & González, 1999).

Además de estas características físicas se deben tener en cuenta otras características propias del síndrome X frágil como: infecciones constante de oído, defectos de refracción oculares, displasias del tejido conjuntivo, prolapso de la válvula mitral, alteraciones endocrinas, discapacidad intelectual, retraso psicomotor, trastornos del lenguaje, conductas desadaptativas, trastornos del sueño, trastornos psiquiátricos, problemas cardíacos, desintegración sensorial, hipotonía; en el 20% de los pacientes se presentan desde convulsiones de tipo mirada fija hasta convulsiones tónico-clónicas (Del Barrio et al., 2006; GIRMOGEN, 2006; Ferrando, Banús & López, 2003; Saldarriaga et al., 2014; Fernández, Puentes, Barahona & Palafox, 2010; Beltrán et al., 2011).

En estudios con imágenes a personas con síndrome de X frágil, se ha demostrado la presencia de aumento del tamaño de los ventrículos cerebrales y una disminución del tamaño del vermis del cerebelo, que se ha relacionado con los problemas de integración sensorial tan frecuentes en pacientes con X frágil; esta desintegración hace que en muchos casos los estímulos de cualquier tipo sean vistos como agresivos o desagradables por parte del sujeto (GIRMOGEN, 2006; Ferrando et al., 2003).

En cuanto a las displasias del tejido conjunto, es común encontrar hiperextensibilidad de las articulaciones, surcos profundos en las plantas de los pies y elasticidad cutánea. Las alteraciones

endocrinas más frecuentes en el este síndrome son: pubertad precoz, macrooquía o aumento en el tamaño de los testículos, obesidad, menopausia precoz y talla baja; es importante aclarar que en las primeras etapas de vida el peso y la talla son normales, pero llega un punto en el desarrollo en el que se presenta un declive del crecimiento en las personas con síndrome de X frágil (Ferrando et al., 2003; Saldarriaga et al., 2014).

En las mujeres con mutación completa es común encontrar fallos ováricos prematuros, es decir, un fallo en los ovarios que se produce principalmente después de los 40, debido a la deficiencia de hormonas sexuales; esta entidad es diferente a la menopausia precoz (GIRMOGEN, 2006).

La discapacidad intelectual es muy variada, en varones puede ir desde leve hasta moderado, las mujeres tienen discapacidad leve o en algunos casos no la presentan. En la literatura se ha intentado encontrar si existe una relación entre los coeficientes intelectuales de estos sujetos con la cantidad de repeticiones CGG, en algunos artículos se han encontrado relación, en otro no; por lo tanto, las técnicas de diagnóstico que tienen en cuenta la cantidad de repeticiones CGG no pueden usarse para predecir el grado de discapacidad intelectual del sujeto (Del Barrio et al., 2006; Brun & Artigas, 2001; Hogan, Losh & Mueffelmann., 2013).

Los trastornos del lenguaje son también muy comunes, siendo la primera señal de alarma en muchos casos, es común que las personas con X frágil tengan un inicio tardío en su lenguaje; acompañado a esto, estas personas tienen muchas dificultades con la articulación de los sonidos y con el lenguaje pragmático (Del Barrio et al., 2006).

En relación con las conductas desadaptativas, son muchas las que se pueden clasificar como propias de este síndrome, las principales son: falta de atención e hiperactividad; que cursan el 70% con trastorno de déficit de atención con hiperactividad. Además de esto, las personas con síndrome

de X frágil pueden presentar las siguientes conductas: ansiedad social, rabietas, evitación del contacto ocular, conductas estereotipadas, defensa al contacto, hipersensibilidad a los estímulos ambientales e impulsivos. Los trastornos psiquiátricos más comunes en estas personas son: depresión, ansiedad, mutismo selectivo y déficit de atención con hiperactividad (Del Barrio et al., 2006; GIRMOGEN, 2006)

Los trastornos del sueño más comunes en estos pacientes son: insomnio y ronquidos. El insomnio está relacionado con los niveles bajos de serotonina al dormir. Mientras que los ronquidos se producen gracias a la hipotonía de la musculatura en la zona bucofaríngea, la mala oxigenación al dormir puede explicar los déficit de atención característicos de este síndrome (Ferrando et al., 2003).

Antes de pasar al siguiente apartado es importante aclarar que lo anteriormente explicado corresponde a características de las personas con síndrome de X frágil, o sea con mutación completa; aquellas con premutación, se creería que no presentan estas características, pero no es así en muchos casos. Se ha encontrado que a pesar de que no presentan discapacidad intelectual, ni los problemas médicos previamente descritos, las personas con premutación presentan problemas en la atención, algunos retrasos en el lenguaje y ansiedad social; en las mujeres con premutación, es común encontrar timidez, trastornos del estado del ánimo y menopausia temprana. Sumando a todo lo anterior, es muy común que en estas personas con premutación se presente ataxia asociada síndrome de X frágil (Artigas et al., 2001; Del Barrio et al., 2006; GIRMOGEN, 2006).

Tratamiento médico y farmacológico para el síndrome de X frágil

El tratamiento médico y farmacológico, va enfocado a tratar los síntomas del síndrome X frágil, hasta el momento no existe una cura para el mismo, por lo tanto se recomienda el consejo genético, ya que haciendo esto, se puede tener un control mucho más estricto sobre futuras

complicaciones en generaciones siguientes. Los diagnósticos prenatales de las repeticiones de CGG en este síndrome se pueden hacer con el líquido amniótico y sobre la velloidad coriónica. Todo esto, con el fin de disminuir cada vez más los índices de prevalencia de esta enfermedad. Por ejemplo, en Nueva Gales del Sur y Australia, la tasa de incidencia ha bajado diez veces, de 4,3/10.000 a 0,5/10.000 como consecuencia del programa de consejo genético, apoyado en diagnóstico prenatal e interrupción del embarazo; vale aclarar, que esto es debido a que en estos países tienen las regulaciones para el aborto (Fernández et al., 2010).

En cuanto a los demás tratamientos, como se dijo anteriormente van más enfocados a reducir los síntomas del síndrome. El principal enfoque de tratamiento con estos pacientes es el farmacológico, el cual ha mostrado ser efectivo y beneficioso (Del Barrio et al., 2006; GIRMOGEN, 2006; Bagni et al., 2013).

La escoliosis es tratada con correctores de cadera y fajas, en el caso de que las anteriores no tengan efecto se puede recurrir a la operación correctiva. Para el crecimiento anormal de testículos, se recomienda hacer un seguimiento al paciente sobre posibles complicaciones en el futuro. En los casos reportados de epilepsia se recomienda el uso de los siguientes medicamentos antiepilépticos: carbamazepina, valproato, gabapentina, tiagabina y topiramato. Los problemas cardíacos que se pueden presentar en este síndrome son muchas veces producto de la ansiedad social que tienen estos sujetos, en muchos casos pueden presentar taquicardia, hipotensión o fuertes palpitaciones; en la medida en que el entrenamiento en habilidades sociales aumente estas habilidades en el sujeto, estos síntomas se van a ver notablemente reducidos (Ramos & González, 1999; Del Barrio et al., 2006; GIRMOGEN, 2006; Beltrán et al., 2011).

En cuanto a las patologías psiquiátricas son varias las recomendaciones. Para el trastorno de déficit de atención con hiperactividad se recomienda el uso de estimulantes como el metilfenidato,

la clonidina, la atomoxetina y la risperidona. Para el mutismo selectivo se recomienda el uso de la fluoxetina. Los antipsicóticos atípicos como la olanzapina y la risperidona son usados para reducir la hiperactividad, las conductas autolesivas y la agresividad; estos también son usados en caso de comorbilidad con alguna patología psicótica. La fluoxetina, la fluvoxamina, la sertralina y la paroxetina son muy usados cuando se cursa con depresión y/o ansiedad; los anteriores medicamentos se usan también con los problemas obsesivos, solamente que también se puede usar risperidona a parte de los indicados. Con respecto a las conductas estereotipadas o tics se usan la clonidina y la risperidona (Del Barrio et al., 2006; GIRMOGEN, 2006; Gross, Berry & Bassell, 2012; Beltrán et al., 2011).

Para el control del insomnio se usan suplementos en melatonina, esto con el fin de mejorar el sueño y no tiene efectos secundarios. Las vitaminas y los suplementos dietéticos son muy usados para la regulación de neurotransmisores y polipéptidos; una vitamina que se usa bastante, es la B6, ya que disminuye los efectos hipnóticos que puede llegar a tener la melatonina en algún momento (GIRMOGEN, 2006).

Además de esto, los medicamentos receptores del metabolismo del glutamato son usados en la medida en la que reducen la sensibilidad auditiva, se reduce la discapacidad intelectual, mejora la hiperactividad y las conductas estereotipadas. Los medicamentos que actúan sobre los receptores del neurotransmisor GABA suelen ser muy efectivos para mejorar las habilidades sociales y reducir la ansiedad social (Wang, Pati, Pozzo & Doering, 2015).

Los avances en medicamentos para el tratamiento del síndrome de X frágil actualmente son más ambiciosos, buscando modular mecanismos genéticos o de la producción de la proteína FMRP. Hasta el momento, todos los medicamentos que se están desarrollando se están probando con modelos en ratones en los que se simula la repetición del CGG del gen FMR1, lo que causa que los

ratones tengan síndrome de X frágil (Bagni et al., 2013; Gross et al., 2012; Wang et al., 2015).

En cuanto a la modulación epigenética, se han encontrado que compuestos como el acetil-l-carnitina, puede inhibir la expresión del síndrome X frágil a nivel genético, logrando una reducción en la hiperactividad y las conductas desadaptativas en los ratones con este síndrome (Bagni et al., 2013).

Otros experimentos mucho más ambiciosos han logrado encontrar medicamentos que pueden llegar a promover la producción de la proteína FMRP. La minociclina ha sido muy probada en modelos animales, aunque aumenta la producción de esta proteína, genera efectos adversos como diarrea y vómito. El fenobam, ha mostrado que además de aumentar la producción de la FMRP, reduce la hiperactividad. La 9 matrix metalloproteinasas y la P21 kinasa activa, son dos compuestos que se han venido estudiando, ya que se ha encontrado que logran interactuar en el sistema de la producción de la proteína FMRP, los estudios sobre estas son muy recientes, pero a la vez muy prometedores. Otros estudios, sin mucho éxito, han intentado enfocarse en los canales de potasio neuronal con el fin de poder entender los patrones de control de la proteína FMRP (Wang et al., 2015; Gross et al., 2012).

Tratamiento para el síndrome de X frágil desde la psicología, la fisioterapia y la fonoaudiología

En el síndrome de X frágil, el trabajo interdisciplinar es muy importante, se recomienda que en conjunto con los procedimientos médicos y farmacológicos vayan intervenciones desde la psicología, la fonoaudiología y la fisioterapia; esto con el fin de lograr que el sujeto se pueda incluir de manera efectiva en el ámbito social y en el contexto educativo (Saldarriaga et al., 2014; Del Barrio et al. 2006; GIRMAGEN, 2006; Fernández et al., 2010 Ferrando et al., 2003; Brun &

Artigas, 2001; Hogan et al., 2013; Fernández et al., 2010; Klaiman et al., 2014; Robles & Sánchez, 2013; Artigas et al., 2001).

Los profesionales de fisioterapia, se encargan de mejorar la hipotonía que presentan estos sujetos con ejercicios funcionales que buscan mejorar el tono de los músculos. Ellos también se encargan de evitar que se tenga que llegar a la cirugía de corrección para la escoliosis con ejercicios correctivos y correctores de cadera (GIRMOGEN, 2006).

Un aspecto importante que se trabaja desde todas las profesiones de salud previamente explicadas es la terapia de integración sensorial, esta terapia va fuertemente enfocada en que el sujeto aprenda a integrar los estímulos ambientales; no son muchos los experimentos que muestren empíricamente qué beneficios tenga esta terapia en la reducción de todos los síntomas conductuales, a pesar de esto existen casos reportados en los que se han mostrado beneficios en la misma (GIRMOGEN, 2006).

Desde la psicología son muchos los métodos usados para reducir los síntomas de este síndrome, los principales métodos van enfocados a: mejorar las habilidades lingüísticas del sujeto, disminuir las conductas desadaptativas e intervención con la familia (Saldarriaga et al., 2014; Del Barrio et al., 2006; GIRMOGEN, 2006; Fernández et al., 2010; Ferrando et al., 2003; Brun & Artigas, 2001; Hogan et al., 2013; Fernández et al., 2010; Klaiman et al., 2014; Robles & Sánchez, 2013; Artigas et al., 2001).

En cuanto a la intervención desde la fonoaudiología, se planean todos los procesos de terapia del lenguaje, enfocada muy fuertemente en mejorar la articulación y la pronunciación de las palabras; estos, en conjunto con los especialistas de psicología elaboran programas para mejorar el lenguaje de estos pacientes, ya que se encuentra fuertemente afectado (GIRMOGEN, 2006; Del Barrio et al., 2006). Otro método usado es la terapia de integración auditiva usando el método de

Doman, este método no ha mostrado su efectividad bajo evidencia empírica, pero en la literatura está reportado como beneficioso (GIRMOGEN, 2006).

Los fonoaudiólogos también se encargan de fortalecer los músculos de la zona bucofaríngea, ya que en esta zona es muy común que las personas con síndrome de X frágil tengan hipotonía; el trabajo con estos músculos ayuda a que se disminuyan los ronquidos que presentan estas personas. Al mejorar esto, la oxigenación al dormir mejora, lo que aumenta la atención en estos sujetos durante el día (Ferrando et al., 2003).

Antes de explicar las terapias enfocadas en el lenguaje del paciente con síndrome de X frágil, se va a explicar qué complicaciones tienen estos pacientes exactamente. Primero que todo, el lenguaje de estas personas se encuentra comprometido en todas las áreas: sintaxis, semántica, fonología, fonética y pragmática (Ferrando et al. 2003; Hogan et al., 2013; Brun & Artigas, 2001; GIRMOGEN, 2006).

En relación con los aspectos fonéticos y fonológicos, los problemas fonéticos se deben a la distonía de los músculos bucofaríngeos interfieren en la articulación del sonido, estas personas tienen un ritmo desigual del habla, mal ajuste del volumen y muchas veces su habla es inteligible. En cuanto a la fonología, el procesamiento de las personas con X frágil es simultáneo más que secuencial, lo que no permite que identifiquen los sonidos aislados de una palabra, pero su capacidad de imitación hace que esta limitación no se presente tanto en el lenguaje oral como en el escrito, ya que pueden aprender las palabras completas, pero no logran comprenderlas por sílabas. Todas estas afectaciones hacen que en muchos casos los sujetos padezcan dispraxia oral, o dificultada para pronunciar y emitir sonidos del lenguaje (Brun & Artigas, 2001).

En cuanto a los aspectos sintácticos y semánticos, estos sujetos tienen problemas en la elaboración de frases complejas, tanto a nivel escrito, como verbal. Además de esto, al ser muy

impulsivos, estas personas suelen responder verbalmente cosas sin sentido, es importante entender que no es que estas personas comprendan mal, sino que responden de manera impulsiva en la comunicación, pero si se revisa el contenido de lo que dicen puede tener congruencia con el contenido de la conversación (Brun & Artigas, 2001).

De todos los aspectos del lenguaje previamente explicados (fonéticos, fonológicos, sintácticos y semánticos) el más afectado es el pragmático, esto debido a la integración sensorial deficiente de estos sujetos, lo cual hace que no puedan entablar efectivamente una conversación; suelen no respetar el turno para hablar, hablan solamente de los temas relevantes para ellos, son impulsivos en lo que dicen, no entienden el doble sentido, tienden a entender todo literalmente y a ser muy repetitivos en las conversaciones (Brun & Artigas, 2001).

Además, evitan el contacto ocular, lo que dificulta la comunicación; a pesar de esto, son capaces de reconocer emociones faciales. En cuanto al lenguaje en mujeres, este no se ve tan afectado como en hombres, las mujeres no tienen dispraxia oral, pero sí tienen problemas al momento de mantener una conversación. Las mujeres con X frágil aprenden generalmente a leer, a los hombres les cuesta mucho más trabajo (Brun & Artigas, 2001).

Entendiendo las dificultades en el lenguaje que presentan las personas con síndrome X frágil, se pueden explicar las intervenciones propuestas sobre el lenguaje. Primero que todo, se tiene que hacer un perfil del sujeto para encontrar el grado de afectación del lenguaje, habiendo hecho esto, se debe empezar a trabajar la pronunciación de las palabras, no por sílabas, sino por palabras completas, esto debido a que para estas personas es más fácil aprender de esta forma debido a las dificultades fonológicas que presentan (Fernández et al., 2010).

Habiendo el niño aprendido a leer y escribir las palabras simples se puede empezar a entrenar las habilidades fonológicas, para ello, se empiezan con estímulos fonéticos simples, como por

ejemplo darle la primera sílaba de una palabra que el niño sepa, para que pueda empezar a integrar la palabra sílaba por sílaba. A partir de esto, se hacen otras actividades para mejorar las habilidades semánticas del niño, de esta forma, se le hacen palabras que rimen o que tengan el mismo marco semántico, para que el niño empiece a relacionar todas las palabras nuevas. Habiendo logrado esto, se le empieza a estimular la escritura y la lectura de frases cada vez más complejas (Fernández et al., 2010).

La comprensión lectora se encuentra afectada en estos niños, debido a que para ellos es más fácil aprenderse las palabras que comprenderlas, pero se ha encontrado que si se sigue un protocolo como el que se explicó previamente esta complicación tiende a mejorarse. Se recomienda que en la escritura primero se enseñe a escribir usando el teclado del ordenador, para luego pasar a la escritura manual (Fernández et al., 2010).

Hogan et al. (2013) explican otro método de intervención que sigue la línea del anterior. En este método durante las sesiones intensivas con el terapeuta y el niño, se empezó a trabajar el lenguaje a nivel de la microestructura y macroestructura. La microestructura se relaciona con la semántica, el sintaxis, la grafía, la fonética y la fonología; la macroestructura se relaciona con la capacidad de producir conversaciones e historias que tuvieran cohesión y fueran complejas.

El terapeuta usaba un libro ilustrado con el niño, empezaba entrenando la microestructura, en la medida en la que veía que el niño iba avanzando, empezaba a hacer preguntas complejas sobre la lectura, como por ejemplo que explicara qué era lo que había pasado en un momento específico con el personaje principal del libro. Estos programas se fundamentan en la gran capacidad de imitación que tienen las personas con síndrome de X frágil, esta habilidad de imitar al terapeuta le permite incorporar cada vez más complejidad a su lenguaje (Hogan et al., 2013)

Este programa encontró que a nivel tanto de la micro como macroestructura del lenguaje había mejorías en cada uno de los sujetos, esto evidenciado en la medida en la que los sujetos cada vez iban elaborando oraciones mucho más largas y complejas, además de poder elaborar historias con cohesión (Hogan et al., 2013).

Las intervenciones que se basan en el control de las conductas desadaptativas, se basan sobre todo desde un modelo comportamental, de esta forma, se usa el análisis funcional de cada una de las conductas del sujeto, esto con el fin de poder entenderla y poder intervenir sobre ella. Además de esto, este enfoque ayuda a reducir la ansiedad en estos sujetos (GIRMOGEN, 2006; Saldarriaga et al., 2014).

Las herramientas que se usan desde el modelo conductual para la terapia son muy variadas, basándose en los programas de refuerzo se plantean economías de fichas con los sujetos, esta actividad propone premiar con fichas, que no tengan valor económico o no sean comida, cada vez se comporta adecuadamente a la situación; en la medida en la que acumule fichas, se le pueden dar algunos juguetes. Otro método usado es el tiempo fuera, en este se le pide al sujeto estar en un espacio a solas, en su cuarto o en un espacio previamente seleccionado por los padres, por unos minutos cada vez que actúe de manera agresiva o impulsiva en una situación; este tiempo fuera se debe efectuar sobre una conducta específica y se debe realizar inmediatamente se detecte la conducta problema (GIRMOGEN, 2006).

Las conductas desadaptativas, en la medida en la que pasan los años van disminuyéndose, según un estudio de Klaiman et al. (2014), después de los 16 años estas conductas tienden a desaparecer, además que las puntuaciones de los coeficientes intelectuales pueden subir unos puntos con el paso del tiempo. En el experimento se utilizó la escala de Vineland para conductas

adaptativas, en el experimento los que menos conductas desadaptativas eran aquellos sujetos que superaban los 16 años y las mujeres.

El trabajo con la familia es fundamental para los psicoterapeutas, en la medida en la que se debe apoyar el consejo genético y la explicación del diagnóstico, ya que para las familias el tema de una persona con discapacidad intelectual es muy complejo y no fácil de afrontar. Muchos padres no logran comprender por qué sus hijos con síndrome de X frágil se comportan tan diferente a los niños sin discapacidad de su edad (GIRMOGEN, 2006)

El grupo de investigación en retardo mental o GIRMOGEN (2006) explica que se debe dar psicoeducación a los miembros de la familia explicando las características y las necesidades de los niños con síndrome de X frágil. En muchos casos, pueden nacer sentimientos de culpa por la condición del hijo, ya que al ser una enfermedad genética, muchos padres piensan que la enfermedad es culpa de ellos; se debe explicar a los padres todo sobre la enfermedad para lograrlos liberar de esta culpa.

El entrenamiento con los padres es también importante, mientras más informados estén sobre las condiciones específicas de sus hijos, de esta forma, los padres se ven más comprometidos con los avances en las terapias y practican todas las actividades propuestas por los terapeutas en casa, lo cual hace que el niño mejore (Klaiman et al., 2014).

Desde una perspectiva cognitiva, se propone un método de intervención con los padres llamada la solución colectiva de problemas, este método pretende que los padres sean capaces de entender las conductas desadaptativas de sus hijos, entendiendo que en la medida en la que se vayan avanzando las sesiones de entrenamiento en estas conductas, estas disminuirían periódicamente (GIRMOGEN, 2006).

Además de todas las intervenciones previamente descritas, existen otras que han mostrado ser útiles en personas con síndrome de X frágil, entre ellas se encuentran: danzaterapia, equinoterapia y musicoterapia. Estas intervenciones ayudan al sujeto a regular y expresar sus emociones de forma correcta, además de fortalecer la autoestima y disminuir la ansiedad (GIRMOGEN, 2006).

La inclusión educativa con estos sujetos es muy beneficiosa, ya que les permite desarrollar sus habilidades tanto sociales como intelectuales. Antes de iniciar la inclusión debe realizarse un perfil neuropsicológico del sujeto, con el fin de tener una línea base sobre el mismo. El perfil neuropsicológico de una persona con síndrome de X frágil presenta tanto fortalezas como debilidades. Como fortalezas se pueden encontrar que las personas con este síndrome tienen grandes habilidades visuales, de imitación, en tareas de procesamiento y recuperación de información simultánea. En cuanto a las debilidades, las más significativas son las siguientes: problemas en la memoria verbal a corto plazo, memoria visoespacial pobre, procesamiento lingüístico con grandes dificultades, atención selectiva y dividida afectadas, dificultad para el procesamiento secuencial de información, inflexibilidad cognitiva, dificultad para la resolución de problemas y fallas en memoria de trabajo (Robles & Sánchez 2013). En el Anexo D se pueden encontrar algunas recomendaciones para el trabajo con personas con X frágil en la escuela.

Habiendo realizado esto, se puede identificar si el sujeto puede entrar en escuelas con niños sin discapacidad o en centros de educación especial, generalmente en las escuelas se programan aulas especiales o grupos pequeños para estos sujetos. Se debe tener en cuenta que estos sujetos tienen problemas para copiar imágenes y palabras, pero debido a sus problemas motores, en la medida en la que vayan mejorando su motricidad se les podrá exigir cada vez más en el colegio.

Es importante también trabajar la autonomía del niño con X frágil, tanto en el colegio como en la casa (GIRMOGEN, 2006; Del Barrio et al., 2006; Robles & Sánchez, 2013).

Se ha encontrado que en el aula, sentar a un niño con síndrome de X frágil con compañero con grandes aptitudes verbales da mejores resultados que el trabajo uno a uno con terapeuta. Esto debido a que al lado de su compañero que tiene desarrolladas estas aptitudes, el niño no siente la presión de hablar, lo que reduce la ansiedad y el nerviosismo; además, el contacto permanente con su compañero hace más fácil imitarlo para el niño con X frágil (Fernández et al., 2010).

La inclusión en edades escolares es favorable en muchos casos, en ámbitos universitarios y laborales, la inclusión es más compleja. Por lo tanto, en el colegio se recomienda entrenar lo suficiente al sujeto para que al momento de graduarse sea lo más autónomo posible (GIRMOGEN, 2006).

El síndrome de X frágil y el espectro autista

Al igual que las anteriores enfermedades raras, el síndrome de X frágil presenta conductas que pueden ser catalogadas como autistas, es más, en muchos casos personas con este síndrome pueden cursar con autismo. A pesar de esto, el síndrome de X frágil presenta características diversas con las personas que padecen alguna de las enfermedades del espectro autista (Smith, Barker, Selzter, Abbeduto & Greenberg, 2012; Beltrán et al., 2011; Fernández et al., 2010; Ramos & González, 1999).

Conductas como: movimientos estereotipados, dificultad en el contacto ocular, falta de interacción con el medio, ser reacio a contacto físico y la dificultad para comunicarse; pueden hacer que diferenciar al síndrome de X frágil con el autismo sea complejo, pero existen características que las personas con síndrome de X frágil tienen que las personas con autismo no. Por ejemplo, las personas con síndrome de X frágil pueden reconocer las emociones y muestran interés por

comunicarse con las personas en su entorno (Beltrán et al., 2011; Fernández et al., 2010; Ramos & González, 1999).

Además de esto, en estudios en los que se relacionaron personas con autismo y personas con síndrome de X frágil, se encontró que las personas con síndrome X frágil presentaban puntuaciones más altas en conductas adaptativas, con respecto a las personas con autismo. Además de esto, como se explicó anteriormente, las personas con síndrome de X frágil tienden a disminuir en la intensidad de conductas desadaptativas en la medida que crecen (Smith et al., 2012).

Según un estudio de Smith et al. (2012), se encontró que existían diferencias entre personas con autismo, con X frágil y con ambas enfermedades, en las puntuaciones en escalas que medían: síntomas autistas, conductas adaptativas, conductas problema y síntomas psicológicos. En este estudio aquellos con puntuaciones que indicaban mayor compromiso fueron las personas con autismo y síndrome de X frágil, los que tenían puntuaciones con menor compromiso eran los que solamente tenían síndrome de X frágil.

Algunos autores proponen incluir al síndrome de X frágil en el espectro autista como una forma de autismo idiopático, pero actualmente no existe mucha información para corroborar esta propuesta; por lo tanto, se debe tener en cuenta que son entidades con tratamiento y evolución diferente (Smith et al., 2012).

Grupos no gubernamentales para el apoyo al síndrome de X frágil en Colombia

Como se explicó anteriormente en este escrito, las bases de datos sobre prevalencia sobre cada una de las enfermedades raras se encuentra limitado a nivel Colombia, los datos que se pueden llegar a obtener son por estudios aislados. En el caso del síndrome de X frágil no se poseen datos exactos sobre su incidencia dentro del territorio, pero a pesar de esto, hay reportes de varios casos en un lugar específico del país, en el pueblo de Ricaurte, Ubicado en el Municipio de Valle del

Cauca. En este lugar se han reportado casos de familias con miembros que padecen esta enfermedad (Saldarriaga et al., 2014).

Buscando responder a esa falta de datos sobre la incidencia de este síndrome, nace la Asociación Colombiana de X frágil. Esta asociación, con sede en Bogotá, es fundada luego del primer simposio de X frágil en Colombia en 2013. La organización está formada sobre todo por padres de familia con hijos con X frágil, este grupo busca brindar apoyo y reunir a todas las familias que tengan miembros con esta patología. A partir de esto, lograr sensibilizar, diagnosticar y difundir en la sociedad colombiana información sobre el síndrome de X frágil (Asociación Colombiana de X frágil, 2016).

Al ser una organización relativamente joven, la asociación colombiana de X frágil (2016) planea para el 2018 ser la más grande y reconocida organización a nivel nacional encargada del síndrome de X frágil, esperan poder a futuro aportar para la investigación de este síndrome, para poder establecer la prevalencia y la incidencia de este síndrome en la población.

Los principales objetivos de esta fundación son: acoger y asesorar a las familias con miembros que tengan diagnóstico de síndrome de X frágil en Colombia, defender y proteger los derechos de las personas con síndrome de X frágil en el país, ser apoyo de otras entidades con el fin de hacer un trabajo conjunto en beneficio de las personas con síndrome de X frágil, sensibilizar y difundir información sobre esta enfermedad con el fin de aumentar el conocimiento sobre la misma usando todos los medios públicos para hacerla llegar a la población en general, promover el encuentro y el apoyo de las familias con personas con síndrome de X frágil, favorecer los procesos de inclusión a la vida escolar con apoyo de entidades especializadas en este proceso y por último, generar oportunidades laborales a los padres con niños con síndrome X frágil para

poder permitirles brindar la atención que sus hijos necesitan (Asociación colombiana de X frágil, 2016).

Referencias

- Alcaldía Mayor de Bogotá. (2014). *Resolución 1147 de fecha 13 de junio de 2014, por la que se crea la Mesa Técnica Distrital de las Enfermedades Raras*. Bogotá: Alcaldía Mayor de Bogotá
- Ali, A., Scior, K., Ratti, V., Strydom, A., King, M., & Hassiotis, A. (2013). Discrimination and Other Barriers to Accessing Health Care: Perspectives of Patients with Mild and Moderate Intellectual Disability and Their Carers. *PLoS ONE*, 8(8), 1-12. doi:e70855. doi:10.1371/journal.pone.0070855.
- Alonso, M. (2003). Análisis de la definición de discapacidad intelectual de la Asociación Americana sobre Retraso Mental de 2002. *Siglo Cero: Revista Española sobre Discapacidad Intelectual*, 34(205), 5-19.
- Alonzo, I. (2005). Concepto actual de discapacidad intelectual. *Intervención psicosocial*. 14(3), 255-276.
- Anderson, M., Elliott, E. & Zurynski, Y. (2013). Australian families living with rare disease: experiences of diagnosis, health services use and needs for psychosocial support. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 8(2), 1-22. doi:10.1186/1750-1172-8-22
- ANTHIROS. (2016). *ANTHIROS, centro de desarrollo infantil*. Recuperado el 27 de marzo de 2016 de: <http://www.anthiros.org.co>
- Arnold, R., Bighash, L., Bryón Nieto, A., Tannus Branco de Araújo, G., Gay-Molina, J. & Augustovski, F. (2015). The role of globalization in drug development and access to orphan drugs: orphan drug legislation in the US/EU and in Latin America. *F1000Research*, 4(57), 1-9. doi:10.12688/f1000research.4268.1
- Asociación X Frágil Colombia. (2016). *Asociación X Frágil Colombia. Juntos con X frágil*.

Recuperado el 14 de abril de 2016 de: <http://www.asociacionxfragilcolombia.org>

Artigas, J., Brun, C., & Gabau, E. (2001). otros. Aspectos médicos y neuropsicológicos del

Síndrome X Frágil. *Revista de Neurología*, 2(1), 42-54.

Angulo, M., Butler, M. & Cataletto, M. (2015). Prader-Willi syndrome: a review of clinical,

genetic, and endocrine findings. *Journal of Endocrinological Investigation*, 38(1), 1249-

1263. doi:10.1007/s40618-015-0312-9

Avellaneda, A., Izquierdo, M., Torrent, J., & Ramon, J. (2007). Enfermedades raras: enfermedades

crónicas que requieren un nuevo enfoque sociosanitario. *Antecedentes del sietema sanitario*

de Navarra, 30(6), 177-190.

Avellaneda, A., Izquierdo, M., Lueng, S., Arenas, C. & Ramón, T. (2006). Necesidades de

formación en enfermedades raras para atención primaria. *Atención Primaria*, 38(6), 345-

348. doi:http://dx.doi.org/10.1157/13093372

Aymé, S., Kole, A., & Groft, S. (2008). Empowerment of patients: lessons from the rare diseases

community. *The Lancet*, 371(9629), 2048-2051. doi:http://dx.doi.org/10.1016/S0140-

6736(08)60875-2

Aymé, S., & Rodwell, C. (2014). The European Union Committee of Experts on Rare Diseases:

three productive years at the service of the rare disease community. *Orphanet Journal of*

Rare Diseases, 9(1), 30-30. doi:10.1186/1750-1172-9-30

Bagni, C., Tassone, F., Neri, G., & Hagerman, R. (2012). Fragile X syndrome: causes, diagnosis,

mechanisms, and therapeutics. *The Journal of Clinical Investigation*, 122(12), 4314-4322.

doi:10.1172/JCI63141

Beltrán, D., Guerra, J., Garzón, A., López, F., & González, C. (2011). Síndrome de cromosoma

X frágil. *Toko-ginecología práctica* 70(1), 7-20.

Bertella, L., Mori, I., Grugni, G., Pignatti, R., Ceriani, F., Molinari, E., Ceccareli, A., Sartorio,

A., Vettor, R. & Semenza, C. (2007). Quality of life and psychological well-being in GH-treated, adult PWS patients: a longitudinal study. *Journal of Intellectual Disability Research*, 51(4), 302-311.

Blanco, N., Manresa, V., Mesch, G. & Melgarejo, M. (2006). Síndrome de Rett: criterios diagnósticos. *Revista de Posgrado de la vía cátedra de medicina*, 153(1), 22-28.

Bonnot, O., Cohen, D., Thuilleaux, D., Consoli, A., Cabal, S., & Tauber, M. (2016). Psychotropic treatments in Prader-Willi syndrome: a critical review of published literature. *European Journal of Pediatrics*, 175(1), 9-18.

Brun, C., & Artigas, J. (2001). Aspectos psicolingüísticos en el síndrome del cromosoma X frágil. *Revista de Neurología*, 33(1), 29-32.

Cárdenas, C. (2013). Síndrome de Prader Willi: Análisis neuropsicológico de un caso. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 13(2), 19-26.

Cassidy, S. & Driscoll, D. (2009). Prader-Willi syndrome. *European Journal of Human Genetics*, 17(1), 3-13. doi:10.1038/ejhg.2008.165

Cataletto, M., Angulo, M., Hertz, G., & Whitman, B. (2011). Prader-Willi syndrome: A primer for clinicians. *International Journal of Pediatric Endocrinology*, 2011(1), 1-12. doi:10.1186/1687-9856-2011-12

Chedd, N., Levine, K. & Wharton, R. (2006). Educational considerations for children with Prader-Willi syndrome. En Blutter, M., Lee, P. & Whitman, B. (Eds.). *Management of Prader-Willi syndrome*, 3ra ed. (pp. 302-316). New York, Estados Unidos: Editorial Springer.

Congreso de Colombia. (2010). *Ley 1392 de 2010, por medio de la cual se reconocen las enfermedades huérfano como de especial interés y se adoptan normas para garantizar la protección social por parte del Estado colombiano a la población que padece de enfermedades huérfanas y a sus cuidadores*. Bogotá: Congreso de Colombia.

Congreso de Colombia. (2009). *Ley 1346 31 de julio de 2009 por medio de la cual se aprueba la “Convención sobre los derechos humanos sobre las personas con Discapacidad, adaptada por la asamblea general de las Naciones Unidas el 13 de diciembre de 2006*. Bogotá: Congreso de Colombia.

Del Barrio, A., & Castro, A. (2008). Infraestructura y recursos de apoyo social, educativo y sanitario en las enfermedades raras. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 31, 153-163.

Del Barrio, J., Castro, A. & Buesa, L. (2006). Síndrome de X frágil. En Confederación Española de Organizaciones en favor de las Personas con Discapacidad Intelectual o del Desarrollo (Ed.). *Síndromes y apoyos. Panorámica desde la ciencia y desde las asociaciones*. 1ra ed. (pp. 82-111). Madrid, España: Colección FEAPS

Discapacidad Colombia. (2016). *Guía informativa*. Recuperado el 14 de enero de 2016 de: <http://discapacidadcolombia.com/modules.php?name=Content&pa=showpage&pid=35>

Drummond, M., & Towse, A. (2014). Orphan drugs policies: a suitable case for treatment. *The European Journal of Health Economics*, 15(4), 335-340. doi:10.1007/s10198-014-0560-1

Dyken, E. (2004). Maladaptive and compulsive behavior in Prader-Willi syndrome: new insights from older adults. *American Journal on Mental Retardation*, 109(2), 142-153.

Fabio, R., Castelli, I., Marchetti, A., & Antonietti, A. (2013). Training communication abilities in Rett Syndrome through reading and writing. *Frontiers in Psychology*, 4, 911. doi: 10.3389/fpsyg.2013.00911

FECOER. (2015). *Nuestra Historia*. Recuperado el 3 de agosto de 2015 de:

<http://www.fecoer.org/nuestra-historia/>

FECOER. (2016). *Grupo de apoyo para síndrome de Prader-Willi en Colombia*. Recuperado el

22 de febrero de 2016 de: [http://www.fecoer.org/grupo-de-apoyo-sindrome-de-prader-willi-](http://www.fecoer.org/grupo-de-apoyo-sindrome-de-prader-willi-colombia-spw/)

[colombia-spw/](http://www.fecoer.org/grupo-de-apoyo-sindrome-de-prader-willi-colombia-spw/)

Fernández, M., Puente, A. & Ferrando, T. (2010). Síndrome de X frágil: desarrollo e

intervención en el lenguaje escrito. *Revista chilena de NeuroPsiquiatría*. 48(3), 219-231.

Fernández, M., Ferreras, A., Barahona, M. & Palafox, A. (2010). Rasgos conductuales y cognitivos

de los síndromes rett, cri-du-chat, x-frágil y williams. *Liberabit*, 16(1), 39-50.

Fernández, M. & Ferreras, A. (2010). Perfil psicológico de los síndromes Rett y Williams. *Normas*

de publicación 187, 29(1), 149-163.

Ferrando, M., Banús, P., & López, G. (2003). Aspectos cognitivos y del lenguaje en niños con

síndrome X frágil. *Revista de neurología*, 36(1), 137-142.

Forero, R., Vergara, E. & Moreno, J. (2012). Bases genéticas y biológicas del síndrome de x

frágil. *Ciencia en desarrollo*, 4(1), 1-24.

Forman, J., Taruscio, D., Llera, A., Barrera, A., Coté, T., Edfjäll, C., Dèsirée, G., Haffner, M.,

Nishiruma, Y., Posada, M., Tambuyzer, E., Groft, S. & Hener, J. (2012). The need for worldwide policy and action plans for rare diseases. *Acta Pediátrica*. 101(8), 805-807.

doi:10.1111/j.1651-2227.2012.02705.x

Gagne, J., Thompson, L., O'Keefe, K. & Kesselheim, A. (2014). Innovative research methods for

studying treatments for rare diseases: methodological review. *BMJ: British Medical Journal*,

349(6802), 1-10. doi:10.1136/bmj.g6802

Griggs, R., Batshaw, D., Gopal-Srivastava, R., Kaye, E., Krischer, J., Nguyen, T., Palaus, K. &

- Merkel, A. (2009). Clinical research for rare disease: opportunities, challenges, and solutions. *Molecular genetics and metabolism*, 96(1), 20-26. doi:10.1016/j.ymgme.2008.10.003
- Gross, C., Berry, E., & Bassell, G. J. (2012). Therapeutic Strategies in Fragile X Syndrome: Dysregulated mGluR Signaling and Beyond. *Neuropsychopharmacology*, 37(1), 178-195. doi:10.1038/npp.2011.137
- Grupo de Investigación en Retraso Mental de Origen Genético (1ra edición). (2006). *Síndrome de X frágil: libro de consulta para familias y profesionales*. Madrid, España: Editorial Real Patronato sobre Discapacidad.
- Grupo de apoyo para síndrome de Prader-Willi en Colombia. (2016). *Grupo de apoyo para síndrome de Prader-Willi en Colombia*. Recuperado el 22 de febrero de 2016 de: <http://prader-willi.ning.com/group/colombia/forum/topics/grupo-de-apoyo-sindrome-de-prader-willi-colombia>
- Ho, A. & Dimitropoulos, A. (2010). Clinical management of behavioral characteristics of Prader–Willi syndrome. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 6(1), 107-118.
- Herrera, E. & Quelca, J. (2014). Síndrome de rett. *Revista de Actualización Clínica Investiga*, 46(1), 24-31.
- Hogan, A., Losh, M., Martin, G., & Mueffelmann, D. (2013). An Investigation of Narrative Ability in Boys with Autism and Fragile X Syndrome. *American journal on intellectual and developmental disabilities*, 118(2), 77-94. doi:10.1352/1944-7558-118.2.77
- Jauregi, J., Arias, C., Vegas, O., Alen, F., Martinez, S., Copet, P., & Thuilleaux, D. (2007). A neuropsychological assessment of frontal cognitive functions in Prader–Willi syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 51(5), 350-365.

- Justice, M., Buchovecky, C., Kyle, S. & Djukic, A. (2013). A role for metabolism in Rett syndrome pathogenesis: New clinical findings and potential treatment targets. *Rare Diseases*, 1(1), 1-6. doi:10.4161/rdis.27265
- Kirby, R., Lane, J., Childers, J., Skinner, S., Annese, F., Barrish, J., Glace, D., MacLeod, P. & Percy, A. K. (2010). Longevity in Rett Syndrome: Analysis of the North American Database. *The Journal of pediatrics*, 156(1), 135-138. doi:10.1016/j.jpeds.2009.07.015
- Klaiman, C., Quintin, E., Jo, B., Lightbody, A., Hazlett, H., Piven, J., Hall, S. & Reiss, A. (2014). Longitudinal Profiles of Adaptive Behavior in Fragile X Syndrome. *Pediatrics*, 134(2), 315-324. doi:10.1542/peds.2013-3990
- Kontoghiorghes, C., Andreou, N., Constantinou, K., & Kontoghiorghes, G. (2014). World health dilemmas: Orphan and rare diseases, orphan drugs and orphan patients. *World Journal of Methodology*, 4(3), 163-188. doi:10.5662/wjm.v4.i3.163
- Koriakin, T., McCurdy, M., Papazoglou, A., Pritchard, A., Zabel, T., Mahone, E., & Jacobson, L. (2013). Classification of intellectual disability using the Wechsler Intelligence Scale for Children: Full Scale IQ or General Abilities Index?. *Developmental medicine and child neurology*, 55(9), 840-845. doi:10.1111/dmcn.12201
- Leonard, H., Ravikumara, M., Baikie, G., Naseem, N., Ellaway, C., Percy, A., Abraham, S., Geerts, S., Lane, J., Bathgate, J. & Downs, J. (2013). Assessment and management of nutrition and growth in Rett syndrome. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 57(4), 451-460. doi:10.1097/MPG.0b013e31829e0b65
- Logviss, K., Krievins, D., & Purvina, S. (2014). Rare diseases and orphan drugs: Latvian story. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 9(147), 1-13. doi:10.1186/s13023-014-0147-z
- López, R., Góngora, D., Martín, C., Cortés, M. & Martínez, F. M. El síndrome de rett: una

- intervención multidisciplinar. *International Journal of Developmental and Educational Psychology*. 1(4), 547-552.
- Luckasson R, Reeve A. 2001. Naming, defining, and classifying in mental retardation. *Mental Retardation*. 39(1):47-52.
- Mangudo, J. (2015). Desarrollo de las habilidades comunicativas en el alumnado con TEA: propuesta de intervención para Síndrome de Rett. Tesis de Maestría. Departamento de Psicología Universidad de Valladolid. Valladolid. Recuperado de: <https://uvadoc.uva.es/bitstream/10324/14859/1/TFG-G%201524.pdf>
- Martínez, L., Muñoz, J. & García, E. (2010). El Síndrome Prader-Willi: Características cognitivas e implicaciones educativas. *Psicología educativa*, 16(1), 41-51.
- Martins, A, Kerstenezky, M., Linares, A., Politei, J., Kohan, R., Ospina, S., Varas, C., Villalobos, J., Amartino, H., Franco, S., Valadez, G., Giugliani, R., Guerra, P. & Sanches, L. (2011). Utility of Rare Disease Registries in Latin America. *JIMD Reports*, 1(1), 111-115. doi:10.1007/8904_2011_25
- Márquez, M., Zanabria, M., Pérez, V., Aguirre, E., Arciniega, L., & Galván, S. (2011). Epidemiología y manejo integral de la discapacidad intelectual. *Salud mental*, 34, 443-449.
- Milner, K., Craig, E., Thompson, R., Veltman, M., Simon Thomas, N., Roberts, S., Bellamy, M., Curran, S., Sporikou, C. & Bolton, P. (2005). Prader-Willi syndrome: intellectual abilities and behavioural features by genetic subtype. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 46(10), 1089-1096.
- Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales (1ra edición). (1999). *El síndrome de Prader-Willi: guía para padres y profesionales*. Getafe, España: Editorial Instituto de Migraciones y

Ministerio de Salud y Protección Social. (2010). *Decreto 1954 de 19 de septiembre de 2010 por la cual se dictan las disposiciones para implementar el sistema de información de pacientes con enfermedades huérfanas*. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social.

Ministerio de Salud y Protección Social. (2013). *Resolución 430 de 20 de febrero de 2013, por la cual se define el listado de enfermedades huérfano*. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social.

Ministerio de Salud y Protección Social. (2013). *Resolución 3681 de 19 de septiembre de 2013 por la cual se definen los contenidos y requerimientos técnicos de la información a reportar por única vez, a la Cuenta de Alto Costo, para la elaboración del censo de pacientes de enfermedades huérfanas*. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social.

Ministerio de Salud y Protección Social. (2015). *Resolución 2048 de 9 de Junio de 2015, por la cual se actualiza el listado de enfermedades huérfanas y se define el número con el cual se identifica cada una de ellas en el sistema de información de pacientes con enfermedades huérfanos*. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social.

Mount, R., Charman, T., Hastings, R., Reilly, S., & Cass, H. (2003). Features of autism in Rett syndrome and severe mental retardation. *Journal of autism and developmental disorders*, 33(4), 435-442.

Muñoz, M., & Moncada, B. (2014). Aspectos legales y bioéticos de intervenciones e investigaciones en personas con discapacidad intelectual en Chile. *Acta bioethica*. 20(1), 61-70.

Navarro, R., Peña, P., Rodríguez, M. & Pericacho, C. (2010). Estudio de un Nuevo método interactivo de comunicación para pacientes con Síndrome de Rett. *Revista fundamentos en*

psicología. 1(2), 18-28.

Navas, P., Verdugo, M., & Gómez, L. (2008). Diagnóstico y clasificación en discapacidad intelectual. *Psychosocial Intervention*, 17(2), 143-152.

Neúl, J., Kaufmann, W., Glaze, D., Christodoulou, J., Clarke, A., Bahi, N., Leonard, H., Bailey, M., Schanen, C., Zappella, M., Renieri, A., Huppke, A. & Percy, A. K. (2010). Rett Syndrome: Revised Diagnostic Criteria and Nomenclature. *Annals of Neurology*, 68(6), 944-950. doi:10.1002/ana.22124

Organización Mundial de la Salud (2011). *Informe mundial sobre la discapacidad*. Recuperado el 20 de enero de 2016 de: www.who.int/disabilities/world_report/2011/accessible_es.pdf

Organización de las Naciones Unidas (2006). *Convención sobre los derechos de las personas con discapacidad*. Recuperado el 19 de enero de 2016 de: <http://www.un.org/esa/socdev/enable/documents/tccconvs.pdf>

Orphanet. (2015a). *Sobre Orphanet*. Recuperado el 1 de septiembre de 2015 from http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanet.php?lng=ES

Orphanet. (2015b). *Síndrome de Nonaan*. Recuperado el 6 de septiembre de 2015 de: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=648

Orphanet. (2015c). *Mastocitosis cutánea macupapular*. Recuperado el 22 de septiembre de 2015 de: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=79457&lng=ES

Orphanet. (2016a). *Informes de Orphanet*. Recuperado el 13 de enero de 2016 de: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_Home.php?lng=ES#REPORT_RARE_DISEASES

Orphanet. (2016b). *Síndrome de Rett*. Recuperado el 29 de marzo de 2016 de: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=778

Orphanet. (2016c). *Síndrome de Rett atípico*. Recuperado el 29 de marzo de 2016 de:

http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=3095

Orphanet. (2016d). *Síndrome de Prader-Willi*. Recuperado el 28 de marzo de 2016 de:

http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=739

Orphanet. (2016e). *Síndrome de X frágil*. Recuperado el 5 de abril de 2016:

http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=908

Orphanet. (2016f). *Síndrome de ataxia/temblor asociado a X frágil*. Recuperado el 5 de abril de

2016 de: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=93256

Palomera, R. & Sangrador, B. (2006). Síndrome de Rett. En Confederación Española de

Organizaciones en favor de las Personas con Discapacidad Intelectual o del Desarrollo (Ed.).

Síndromes y apoyos. Panorámica desde la ciencia y desde las asociaciones, 1ra ed. (pp. 82-

111). Madrid, España: Colección FEAPS.

Percy, A. (2011). Rett Syndrome: Exploring the Autism Link. *Archives of Neurology*, 68(8),

985-989. doi:10.1001/archneurol.2011.149

Ramos, F. & González, E. (1999). Síndrome de X frágil. *Revista Pediatría de Atención*

Primaria, 1(4), 575-590.

Robles, A., & Sánchez, D. (2013). Tratamiento del Síndrome del Cromosoma X Frágil desde la

atención infantil temprana en España. *Clínica y Salud*, 24(1), 19-26.

Rosell, L. (2003). Fenótipos conductuales en el síndrome de Prader-Willi. *Revista de*

Neurología, 36(1), 153-157.

Rosell, L. & Venegas, V. (2006). Sintomatología Autista y Síndrome Prader-Willi. *Revista de*

Neurología, 42(2), 89-93.

Saldarriaga, W., Tassone, F., González, L., Forero, J., Ayala, S., & Hagerman, R. (2014). Fragile

- X Syndrome. *Colombia Médica*, 45(4), 190-198.
- Schalock, R. L. (2009). La nueva definición de discapacidad intelectual, apoyos individuales y resultados personales. *Siglo Cero*, 40(1), 22-39.
- Sherman, S., Pletcher, B. & Driscoll, D. (2005). Fragile X syndrome: Diagnostica and carrier testing. *Genetics in medicine*. 7 (8), 584-587. doi: 10.1097/01.GIM.0000182468.22666.dd
- Singh, N., Lancioni, G., Singh, A., Winton, A., Singh, J., McAleavey, K. & Adkins, A. (2008). A mindfulness-based health wellness program for an adolescent with Prader-Willi syndrome. *Behavior Modification*, 32(2), 167-181.
- Smith, L., Barker, E., Seltzer, M., Abbeduto, L., & Greenberg, J. (2012). Behavioral Phenotype of Fragile X Syndrome in Adolescence and Adulthood. *American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities*, 117(1), 1-17. doi:10.1352/1944-7558-117.1.1
- Solà, J., & Jiménez, G. (2006). Abordaje integral del syndrome de Prader-Willi en la edad adulta. *Endocrinología Nutricional*, 53(3): 181-208
- Szajner, P., & Yusufzai, T. (2013). Introducing Rare Diseases. *Rare Diseases*, 1(1), 1. doi:10.4161/rdis.24735
- Talero, C., Rodríguez, M., De La Rosa, D., Morales, G., & Vélez, A. (2012). Profile of children and adolescents with autism spectrum disorders in an institution in Bogotá, Colombia. *Revista de Neurología*, 27(2), 90-96. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.nrleng.2012.03.001
- Topper, S., Ober, C., & Das, S. (2011). Exone Sequencing and the Genetics of Intellectual Disability. *Clinical genetics*, 80(2), 117-126. doi:10.1111/j.1399-0004.2011.01720.x
- Travieso, A., Menéndez, R. & Licourt, D. (2014). Caracterización clínico genética del síndrome Prader Willi. *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río*, 18(6), 974-982.
- Vignoli, A., Fabio, R., La Briola, F., Giannatiempo, S., Antonietti, A., Maggiolini, S., & Canevini,

- M. (2010). Correlations between neurophysiological, behavioral, and cognitive function in Rett syndrome. *Epilepsy & Behavior*, 17(4), 489-496.
- Wang, H., Pati, S., Pozzo, L. & Doering, L. (2015). Targeted pharmacological treatment of autism spectrum disorders: fragile X and Rett syndromes. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 9(55), 1-23. doi:10.3389/fncel.2015.00055
- Wilcken, B. (2001). Rare diseases and the assessment of intervention: what sorts of clinical trials can we use? *Journal of inherited metabolic disease*, 24(2), 291-298.
- Wigren, M., & Hansen, S. (2003). Prader–Willi syndrome: Clinical picture, psychosocial support and current management. *Child: care, health and development*, 29(6), 449-456.
- Wong, D. (2012). State of the art of rare disease activities around the world: overview of the non-European landscape. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 7(2), 1. doi:10.1186/1750-1172-7-S2-A2
- Wästfelt, M., Fadeel, B., & Henter, J. I. (2006). A journey of hope: lessons learned from studies on rare diseases and orphan drugs. *Journal of internal medicine*, 260(1), 1-10.
- Zalosnik, M., Bertoldi, M. & Degano, A. (2013). Síndrome de Rett: aspectos generales y relevancia para el estudio de desórdenes del neurodesarrollo. *Bitácora Digital*, 1(2), 1-5.
- Zhang, M., Zhu, C., Jacomy, A., Lu, L., & Jegga, A.(2011). The Orphan Disease Networks. *American Journal of Human Genetics*, 88(6), 755-766. doi:10.1016/j.ajhg.2011.05.006

Anexos

Anexo A

Enfermedades raras reportadas en la Resolución 2048 de 2015

RESOLUCIÓN NÚMERO 00002048 DE 2015
9 JUN 2015
HOJA No 3 de 18

Continuación de la Resolución "Por la cual se actualiza el listado de enfermedades huérfanas y se define el número con el cual se identifica cada una de ellas en el sistema de información de pacientes con enfermedades huérfanas."

ANEXO TÉCNICO			
Listado de enfermedades huérfanas (VERSION 2.0)			
Número	Enfermedad Huérfana	Número	Enfermedad Huérfana
1	3MC Síndrome de Deficiencia COLEC11	71	Agnasia hipoplasia del sistema nervioso
2	3-metilcrotonil glutaconuria	72	Albinismo con sordera
3	Albinismo maculoso	73	Albinismo cutáneo lentiginoso Hermine
4	Albinismo aséptico sensible a corticosteroides	74	Albinismo ocular ligado al cromosoma X recesivo
5	Albinismo microfotia	75	Albinismo ocular sensible a la luz
6	Albinismo primario	76	Albinismo oculocutáneo
7	Acatalasemia	77	Alelopatía
8	Aceruloplasminemia	78	Alta latasemia - déficit intelectual ligado al cromosoma X
9	Acidemia 3-OH-3-ME-glutarica	79	Alta-mucopolisacáridosis
10	Acidemia butírica	80	ALPS-CASPR
11	Acidemia cadavérica media	81	ALPS-FASLG
12	Acidemia glutárica I	82	Amaraud - hiperkolesterolemia
13	Acidemia glutárica II	83	Amaraud - enfermedad de Leber
14	Acidemia isovalérica	84	Amaraud - enfermedad de Leber
15	Acidemia metilmalónica - homocistinuria tipo cbl C	85	Amaraud - enfermedad de Leber
16	Acidemia metilmalónica - homocistinuria tipo cbl D	86	Amaraud - enfermedad de Leber
17	Acidemia metilmalónica - homocistinuria tipo cbl F	87	Amaraud - enfermedad de Leber
18	Acidemia metilmalónica - vitamina B12 sensible tipo cbl A	88	Amaraud - enfermedad de Leber
19	Acidemia orgánica no especificada	89	Amaraud - enfermedad de Leber
20	Acidemia propiónica	90	Amaraud - enfermedad de Leber
21	Acidemia propiónica	91	Amaraud - enfermedad de Leber
22	Acidemia succínica	92	Amaraud - enfermedad de Leber
23	Acidosis láctica	93	Amaraud - enfermedad de Leber
24	Acidosis 3-metilglutarica tipo 1	94	Amaraud - enfermedad de Leber
25	Acidosis 3-metilglutarica tipo 3	95	Amaraud - enfermedad de Leber
26	Acidosis 4-hidroxi-butírica	96	Amaraud - enfermedad de Leber
27	Acidosis argininosuccínica	97	Amaraud - enfermedad de Leber
28	Acidosis fumarica	98	Amaraud - enfermedad de Leber
29	Acidosis malónica	99	Amaraud - enfermedad de Leber
30	Acidosis metilmalónica con homocistinuria	100	Amaraud - enfermedad de Leber
31	Acidosis metilmalónica microcefalia cataratas	101	Amaraud - enfermedad de Leber
32	Acidosis mevalónica	102	Amaraud - enfermedad de Leber
33	Acidosis no especificada	103	Amaraud - enfermedad de Leber
34	Acidosis orotica hereditaria	104	Amaraud - enfermedad de Leber
35	Acidosis propiónica	105	Amaraud - enfermedad de Leber
36	Acidosis succínica	106	Amaraud - enfermedad de Leber
37	Acidosis succínica severa - retraso del desarrollo - acantosis nigricans	107	Amaraud - enfermedad de Leber
38	Acidosis succínica con retraso del desarrollo	108	Amaraud - enfermedad de Leber
39	Acidosis succínica con retraso del desarrollo	109	Amaraud - enfermedad de Leber
40	Acidosis succínica con retraso del desarrollo	110	Amaraud - enfermedad de Leber
41	Acidosis succínica con retraso del desarrollo	111	Amaraud - enfermedad de Leber
42	Acidosis succínica con retraso del desarrollo	112	Amaraud - enfermedad de Leber
43	Acidosis succínica con retraso del desarrollo	113	Amaraud - enfermedad de Leber
44	Acidosis succínica con retraso del desarrollo	114	Amaraud - enfermedad de Leber
45	Acidosis succínica con retraso del desarrollo	115	Amaraud - enfermedad de Leber
46	Acidosis succínica con retraso del desarrollo	116	Amaraud - enfermedad de Leber
47	Acidosis succínica con retraso del desarrollo	117	Amaraud - enfermedad de Leber
48	Acidosis succínica con retraso del desarrollo	118	Amaraud - enfermedad de Leber
49	Acidosis succínica con retraso del desarrollo	119	Amaraud - enfermedad de Leber
50	Acidosis succínica con retraso del desarrollo	120	Amaraud - enfermedad de Leber
51	AD-DCG (Mutación en TERC)	121	Amaraud - enfermedad de Leber
52	AD-DCG (Mutación en TERC)	122	Amaraud - enfermedad de Leber
53	AD-DCG (Mutación en TERC)	123	Amaraud - enfermedad de Leber
54	AD-DCG (Mutación en TERC)	124	Amaraud - enfermedad de Leber
55	AD-DCG (Mutación en TERC)	125	Amaraud - enfermedad de Leber
56	AD-DCG (Mutación en TERC)	126	Amaraud - enfermedad de Leber
57	AD-DCG (Mutación en TERC)	127	Amaraud - enfermedad de Leber
58	AD-DCG (Mutación en TERC)	128	Amaraud - enfermedad de Leber
59	AD-DCG (Mutación en TERC)	129	Amaraud - enfermedad de Leber
60	AD-DCG (Mutación en TERC)	130	Amaraud - enfermedad de Leber
61	AD-DCG (Mutación en TERC)	131	Amaraud - enfermedad de Leber
62	AD-DCG (Mutación en TERC)	132	Amaraud - enfermedad de Leber
63	AD-DCG (Mutación en TERC)	133	Amaraud - enfermedad de Leber
64	AD-DCG (Mutación en TERC)	134	Amaraud - enfermedad de Leber
65	AD-DCG (Mutación en TERC)	135	Amaraud - enfermedad de Leber
66	AD-DCG (Mutación en TERC)	136	Amaraud - enfermedad de Leber
67	AD-DCG (Mutación en TERC)	137	Amaraud - enfermedad de Leber
68	AD-DCG (Mutación en TERC)	138	Amaraud - enfermedad de Leber
69	AD-DCG (Mutación en TERC)	139	Amaraud - enfermedad de Leber
70	AD-DCG (Mutación en TERC)	140	Amaraud - enfermedad de Leber

RESOLUCIÓN NÚMERO Q0002048

9 JUN 2015
DE 2015 HOJA No 4 de 18

Continuación de la Resolución "Por la cual se actualiza el listado de enfermedades huérfanas y se define el número con el cual se identifica cada una de ellas en el sistema de información de pacientes con enfermedades huérfanas."

Número	Enfermedad Huérfana	Número	Enfermedad Huérfana
141	Aplasia cutis congenita - Infangiectasia intestinal	211	Atrofia muscular espinal proximal de adultos, autosómica dominante
142	Aplasia cutis congenita de miembros forma recesiva	212	Atrofia muscular espinal proximal de tipo 1
143	Aplasia de perone ectrodactilia	213	Atrofia muscular espinal proximal de tipo 2
144	Aplasia medular idiopática	214	Atrofia muscular espinal proximal de tipo 3
145	Aplasia tibial - ectrodactilia	215	Atrofia muscular espinal proximal de tipo 4
146	Apnea de la prematuridad (AOP)	216	Atrofia muscular espinal proximal infantil, autosómica dominante
147	Apraxia ocular tipo Cogan	217	Atrofia óptica
148	Aqueirofodía	218	Atrofia óptica autosómica dominante y cataratas
149	Aracnodactilia osificación anormal retraso mental	219	Atrofia progresiva bilateral de la coroides y la retina
150	Aracnodactilia osificación anormal retraso mental	220	Atrofia progresiva bilateral de la coroides y la retina
151	Arañazo de gato, enfermedad del	221	Auriculo-osteo-displasia
152	AR-DKC (Mutación en NOLA2)	222	Ausencia de dermatoglifos sindactilia milar
153	AR-DKC (Mutación en NOLA3)	223	Autismo, mancha en vino de Oporto
154	AR-DKC (Mutación en RTEL1)	224	Bajo peso al nacer - enanismo - disgamaglobulinemia
155	Arginemia	225	Bandas amnióticas familiares
156	AR-HIES (Síndrome de Hiper IgE) DOCK8	226	Beta-mancosidosis
157	Amrinia	227	Beta-talasemia
158	Amrinia atresia de coanas microftalmia	228	Blefarofimosis - ptosis - esotropía - sindactilia estatura baja
159	Arteritis temporal juvenil	229	Blefarofimosis - ptosis - esotropía - sindactilia estatura baja
160	Arteritis de células gigantes	230	Blefaroptosis miopía ectopía lentis
161	Artritis juvenil idiopática de inicio sistémico	231	Bradiopsia
162	Artritis relacionada con entesitis	232	Braquicefalia aislada
163	Artrogriposis - disfunción renal - colestasis	233	Braquidactilia - nistagmo - alexia cerebral
164	Artrogriposis - hiperqueratosis, forma lefal	234	Braquidactilia de Hirschsprung
165	Artrogriposis distal tipo 6	235	Braquidactilia hiper-tensión arterial
166	Artrogriposis múltiple congénita - cara de sibilo	236	Braquidactilia no especificada
167	Artrogriposis no especificado	237	Braquidactilia preaxial hallux varus
168	Asociación MURCS	238	Braquidactilia tipo A5
169	Asplenia congénita aislada (Mutación en RPSA)	239	Braquidactilia tipo A6 (síndrome de Osebold-Remondini)
170	Ataxia - apraxia - retraso mental ligado al cromosoma X	240	Braquidactilia tipo A7 (braquidactilia tipo Smorgasbord)
171	Ataxia cerebelosa atreflexia pie cavo atrofia óptica y sordera neurosensorial	241	Braquilefalegia - dismorfismo - síndrome de Kallmann
172	Ataxia cerebelosa autosómica recesiva	242	Cabello escaso - baja estatura - pulgares hipoplásticos - hipodermia - anomalías de la piel
173	Ataxia cerebelosa autosómica recesiva - ceguera - sordera	243	Cabello lanoso - hipotricosis - labio inferior evertido - orejas prominentes
174	Ataxia cerebelosa autosómica recesiva - intrusión sacada	244	Calcificación del sistema nervioso central - sordera - acidosis tubular - anemia
175	Ataxia de Friedreich	245	Calcificaciones de plexos coroides, forma infantil
176	Ataxia de Harding	246	Calcificaciones talámicas simétricas
177	Ataxia episódica tipo 3	247	Calcinosis bilateral estriado-palido-dentada
178	Ataxia episódica tipo 4	248	Campomele tipo Cumming
179	Ataxia episódica tipo 5	249	CAMPS (CARD14 psoriasis mediada)
180	Ataxia episódica tipo 6	250	Camplobraquidactilia
181	Ataxia episódica tipo 7	251	Camplobraquidactilia - hiperplasia del tejido fibroso - displasia esquelética
182	Ataxia espinocerebelosa autosómica dominante	252	Camplobraquidactilia - alta alta - escoliosis - pérdida de audición
183	Ataxia espinocerebelosa infantil	253	Camplobraquidactilia no especificada
184	Ataxia espinocerebelosa ligada al cromosoma X, de tipo 3	254	Camplobraquidactilia taurinuria
185	Ataxia espinocerebelosa tipo 1	255	Camplobraquidactilia tipo Guadalupe tipo 1
186	Ataxia espinocerebelosa tipo 2	256	Camplobraquidactilia tipo Guadalupe tipo 2
187	Ataxia espinocerebelosa tipo 3	257	Candidiasis mucocutánea crónica (aislado o con el síndrome de APECED)
188	Ataxia espinocerebelosa tipo 29	258	CANDLE (mutación en PSM8)
189	Ataxia espinocerebelosa tipo 30	259	CARD11 mutación con ganancia de función
190	Ataxia letal con sordera y atrofia óptica	260	Cardiomiopatía - anomalías renales
191	Ataxia telangiectasia	261	Cardiomiopatía - intolerancia al ejercicio por una deficiencia de glucógeno en músculo y corazón
192	Ataxia, autosómica recesiva, tipo Beauce	262	Cardiomiopatía amiloidótica familiar relacionado con Transtretina
193	Atelosteogénesis I	263	Cardiopatía congénita - miembros cortos
194	Atelosteogénesis II	264	Carminemia
195	Atelosteogénesis III	265	CASPASE 8 DEFECT
196	Aterioesclerosis - sordera - diabetes - epilepsia - nefropatía	266	Cataratas ataxia sordera
197	Aterioesclerosis - sordera - diabetes - epilepsia - nefropatía	267	Cataratas microcornea
198	Aterioesclerosis - sordera - diabetes - epilepsia - nefropatía	268	Cataratas miocardiopatía
199	Aterioesclerosis - sordera - diabetes - epilepsia - nefropatía	269	Cataratas nefropatía encefalopatía
200	Atresia biliar	270	Cataratas retraso mental hipogonadismo
201	Atresia de coanas	271	Cataratas-glaucoma
202	Atresia de coanas - sordera - cardiopatía	272	Ceguera - escoliosis - aracnodactilia
203	Atresia de intestino delgado	273	Ceguera cortical retraso mental polidactilia
204	Atresia duodenal	274	Cefalea enfermedad epilepsia calcificaciones occipitales
205	Atresia incusoidal	275	Cetoacidosis debida a déficit de beta-cetotilasa
206	Atrofia dentato-núcleo-palido-luisiana	276	Cirrosis biliar primaria
207	Atrofia multisistémica	277	Cirrosis hereditaria de los niños indios de América del Norte
208	Atrofia muscular espinal - malformación de Dandy-Walker - cataratas	278	Cistatinuria
209	Atrofia muscular espinal - malformación de Dandy-Walker - cataratas	279	Cistinosis
210	Atrofia muscular espinal proximal	280	Cistinuria

RESOLUCIÓN NÚMERO 0002048

9 JUN 2015
DE 2015

HOJA No 5 de 18

Continuación de la Resolución "Por la cual se actualiza el listado de enfermedades huérfanas y se define el número con el cual se identifica cada una de ellas en el sistema de información de pacientes con enfermedades huérfanas."

Número	Enfermedad Huérfana	Número	Enfermedad Huérfana
281	Citrulinemia	351	Deficiencia de UNC119
282	Coartación atípica de aorta	352	Deficiencia de yc
283	Colangitis esclerosante	353	Deficiencia de 10R8
284	Colestasis - retinopatía pigmentaria - fisura palatina	354	Deficiencia de Acetopacil CoA:tiolasa
285	Colestasis linfodema	355	Deficiencia de ACT1
286	Colitis colagenosa	356	Deficiencia de ADAR1 (AGSS)
287	Colitis epitelio-exfoliativa - sordera	357	Deficiencia de AD-IRF8
288	Coloboma del iris con ptosis - déficit intelectual	358	Deficiencia de AID
289	Coloboma fisura labiopalatina retraso mental	359	Deficiencia de anticuerpos específicos (normal IgG y células B)
290	Coloboma macular tipo b braquidactilia	360	Deficiencia de AR-IRF8
291	Coloboma microftalmia cardiopatía sordera	361	Deficiencia de Anemix (DHLRE1C)
292	Coloboma ocular	362	Deficiencia de BLNK
293	Complejo de Carney	363	Deficiencia de C1 inhibidor
294	Complejo femur-perone-cubito	364	Deficiencia de C1qA
295	Complejo miembros-pared abdominal	365	Deficiencia de C1qB
296	Comunicación interauricular con defecto de conducción	366	Deficiencia de C1qC
297	Condrosplasia - trastorno del desarrollo sexual	367	Deficiencia de C1r
298	Condrosplasia metafisaria - retinitis pigmentosa	368	Deficiencia de C1s
299	Condrosplasia metafisaria tipo Jansen	369	Deficiencia de C2
300	Condrosplasia metafisaria tipo Kallit	370	Deficiencia de C3
301	Condrosplasia puntata ligada al cromosoma X dominante	371	Deficiencia de C4a
302	Condrosplasia puntata, tipo rizomelic	372	Deficiencia de C4b
303	Condrosplasia recesiva fetal	373	Deficiencia de C5
304	Condrosplasia tipo Blomstrand	374	Deficiencia de C6
305	Conjuntivitis lefosa	375	Deficiencia de C7
306	Condrosplasia craneofacial	376	Deficiencia de C8a
307	Contraducturas displasia ectodérmica fisura labio palatina	377	Deficiencia de C8b
308	Convulsiones - déficit intelectual debido a hidroxisiduria	378	Deficiencia de cadena pesada μ
309	Convulsiones neonatales-infantiles familiares benignas	379	Deficiencia de cadena κ
310	Cordoma	380	Deficiencia de CARD11
311	Coroidea atrofia alopecia	381	Deficiencia de CARD9
312	Coroideremia	382	Deficiencia de CD16
313	Coroideremia - cecidad - sordera	383	Deficiencia de CD19
314	Craneo ectodérmica displasia	384	Deficiencia de CD20
315	Craneo-osteo-arthropatia	385	Deficiencia de CD21
316	Craneosquisquis	386	Deficiencia de CD25
317	Craneosinostosis - enfermedad cardíaca congénita - déficit intelectual	387	Deficiencia de CD27
318	Craneosinostosis - hidrocefalia - malformación de Chiari I - sinostosis radioulnar	388	Deficiencia de CD3 γ (Gamma)
319	Craneosinostosis alopecia ventrículo cerebral anormal	389	Deficiencia de CD3 δ (Delta)
320	Craneosinostosis aplasia de perone	390	Deficiencia de CD3 ϵ (Epsilon)
321	Craneosinostosis aplasia radial tipo Imazumi	391	Deficiencia de CD3 ζ (zeta)
322	Craneosinostosis braquidactilia	392	Deficiencia de CD40
323	Craneosinostosis calcificaciones intracraneales	393	Deficiencia de CD40 ligando
324	Craneosinostosis tipo Boston	394	Deficiencia de CD45
325	Craneosinostosis tipo Philadelphia	395	Deficiencia de CD46
326	Craniomimia	396	Deficiencia de CD59
327	Craniostenosis - malformación de Dandy-Walker - hidrocefalia	397	Deficiencia de CD8
328	Crecimiento excesivo - deficiencia de aprendizaje	398	Deficiencia de CD81
329	Crioglobulinemia mixta	399	Deficiencia de CD9
330	Criohidrotosis hereditaria con estomatina reducida	400	Deficiencia de CGD, p22
331	Criptomicrotia braquidactilia anomalías de dermatoglifos	401	Deficiencia de CGD, p40
332	Cromosoma 1 en anillo	402	Deficiencia de CGD, p47
333	Cromosoma 10 en anillo	403	Deficiencia de CGD, p67
334	Cromosoma 14 en anillo	404	Deficiencia de CGD, XL
335	Cromosoma 17 en anillo	405	Deficiencia de CMC-IL-17F
336	Cromosoma 18 en anillo	406	Deficiencia de CMC-IL-17RA
337	Cromosoma 20 en anillo	407	Deficiencia de CMH clase II
338	Cutis gyrata - acantosis nigricans - craneosinostosis	408	Deficiencia de coronin-1A
339	Cutis laxa	409	Deficiencia de dihidropol deshidrogenasa
340	Cutis marmorata telangiectasia congénita	410	Deficiencia de Dock 8
341	Cutis verticis gyrata - déficit mental	411	Deficiencia de Factor B
342	Dactilodistrit osteopodiquilosis	412	Deficiencia de Factor D
343	Dandy Walker polidactilia postaxial	413	Deficiencia de Factor de transcripción E47
344	Defecto de rayo cubital / peroneo, con braquidactilia	414	Deficiencia de Factor H
345	Defecto en la activación K-Ras	415	Deficiencia de Factor I
346	Defecto en la activación N-Ras	416	Deficiencia de FADD
347	Defectos del ciclo de Krebs	417	Deficiencia de Ficolin 3
348	Deficiencia aislada de subclases de IgG	418	Deficiencia de granulos específicos
349	Deficiencia de MCM4	419	Deficiencia de HOIL-1
350	Deficiencia de OX40	420	Deficiencia de ICF1

RESOLUCIÓN NÚMERO 0002048

9 JUN 2015

DE 2015

HOJA No 6 de 18

Continuación de la Resolución "Por la cual se actualiza el listado de enfermedades huérfanas y se define el número con el cual se identifica cada una de ellas en el sistema de información de pacientes con enfermedades huérfanas."

Número	Enfermedad Huérfana	Número	Enfermedad Huérfana
421	Deficiencia de ICF2	491	Deficiencia en el receptor del complemento 3 CR3
422	Deficiencia de ICOS	492	Deficiencia selectiva de IgA
423	Deficiencia de IgA con subclases de IgG	493	Deficiencias distales de las extremidades - síndrome de micrognatia
424	Deficiencia de IgG	494	Deficit combinado de los factores V y VIII
425	Deficiencia de IgB	495	Deficit congénito de fibrinogeno
426	Deficiencia de IKAROS	496	Deficit congénito de heparan-sulfato en los eritrocitos
427	Deficiencia de IKKKB	497	Deficit congénito de proteína C
428	Deficiencia de IL-10	498	Deficit congénito de proteína S
429	Deficiencia de IL-10Ra	499	Deficit congénito de sacarasa-isomaltasa
430	Deficiencia de IL-21R	500	Deficit congénito de síntesis de ácidos biliares, tipo 4
431	Deficiencia de IL-7Ra	501	Deficit congénito del factor II
432	Deficiencia de ITCH	502	Deficit congénito del factor IX
433	Deficiencia de ITK	503	Deficit congénito del factor V
434	Deficiencia de JAK3	504	Deficit congénito del factor VII
435	Deficiencia de la helice alada (Desnudo)	505	Deficit congénito del factor VIII
436	Deficiencia de LCK	506	Deficit congénito del factor X
437	Deficiencia de Lipasa Ácida	507	Deficit congénito del factor XI
438	Deficiencia de LRBA	508	Deficit congénito del factor XIII
439	Deficiencia de Macrófago GP91 Phox	509	Deficit de 3-hidroxi-3-metilglutari-CoA (HMG) sintetasa
440	Deficiencia de MAGT1	510	Deficit de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena larga
441	Deficiencia de MALT1	511	Deficit de 5-oxoprolinasa
442	Deficiencia de MASP1	512	Deficit de 6-piruvil-tetrahidropterina sintetasa
443	Deficiencia de MASP2	513	Deficit de acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena media
444	Deficiencia de MBL	514	Deficit de aconitasa
445	Deficiencia de MCMA	515	Deficit de adenosuccinato liasa
446	Deficiencia de MST1/STK4	516	Deficit de adenosina monofosfato deaminasa
447	Deficiencia de MTHFD1	517	Deficit de adhesión leucocitaria tipo I
448	Deficiencia de Munc13-4 (FHL3)	518	Deficit de adhesión leucocitaria tipo II
449	Deficiencia de Munc18-2 (FHL5)	519	Deficit de adhesión leucocitaria tipo III
450	Deficiencia de MyD88	520	Deficit de aromatas
451	Deficiencia de NFkB2	521	Deficit de beta-ureidopropionasa
452	Deficiencia de NK cell	522	Deficit de biotinidasa
453	Deficiencia de ORAI1	523	Deficit de carbamil-fosfato sintetasa
454	Deficiencia de oxalil-CoA deshidrogenasa	524	Deficit de carnitina palmítoiltransferasa II
455	Deficiencia de P14	525	Deficit de carnitina-acilcarnitina translocasa
456	Deficiencia de perforina, FHL2	526	Deficit de desidrolasa
457	Deficiencia de PI3K kinasa	527	Deficit de Dihidropteridina reductasa
458	Deficiencia de PI3K δ kinasa, activación (mutación en PI3KC δ , PI3K-D)	528	Deficit de dopamina beta-hidroxilasa
459	Deficiencia de PKcs DNA	529	Deficit de enzima ramificante del glucogeno
460	Deficiencia de PMS2	530	Deficit de fosfoenolpiruvato carboxiquinasa
461	Deficiencia de PNP	531	Deficit de fosfofructoquinasa muscular
462	Deficiencia de properdin	532	Deficit de fosfoglicerato quinasa
463	Deficiencia de proteina relacionada con el Factor H	533	Deficit de fructosa-1,6 difosfatasa
464	Deficiencia de Rac2	534	Deficit de gamma aminobutirico acido transaminasa
465	Deficiencia de RAG1	535	Deficit de gamma-glutamyl transpeptidasa
466	Deficiencia de RAG2	536	Deficit de gamma-glutamylcisteina sintetasa
467	Deficiencia de Receptor BAFF	537	Deficit de glucogeno sintetasa hepatica
468	Deficiencia de RhoH	538	Deficit de glutatión sintetasa
469	Deficiencia de RNF168	539	Deficit de GTP-ciclohidrolasa I
470	Deficiencia de SAMHD1 (AGS5)	540	Deficit de guanidinoacetato metiltransferasa
471	Deficiencia de SLC46A1	541	Deficit de LCAT
472	Deficiencia de STAT2	542	Deficit de metil cobalamina de tipo cbl E
473	Deficiencia de STAT5b	543	Deficit de metil cobalamina de tipo cbl G
474	Deficiencia de STIM-1	544	Deficit de NS-metilhomocisteina transferasa
475	Deficiencia de SUX11 (FHL4)	545	Deficit de N-acetil- α -D-galactosaminidasa
476	Deficiencia de Succinil-CoA Transferasa	546	Deficit de ornitina carbamil transferasa
477	Deficiencia de TAC1 (mutación TNFRSF13B)	547	Deficit de prolidasa
478	Deficiencia de TAP1/TAP2/Tapasin	548	Deficit de succinil-CoA acetoacetato transferasa
479	Deficiencia de TBK1	549	Deficit de transaldolasa
480	Deficiencia de TCN2	550	Deficit de transportador de creatina ligado al cromosoma X
481	Deficiencia de trombomodulin	551	Deficit familiar aislado de glucocorticoides
482	Deficiencia de Tyk2	552	Deficit intelectual tipo Birk-Barel
483	Deficiencia de UNG	553	Deficit intelectual tipo Kahri
484	Deficiencia de WIPF1	554	Degeneración cortico-basal
485	Deficiencia de XLP1, SH2D1A	555	Degeneración helicoidal peripapilar con retinopatía
486	Deficiencia de XLP2, XIAP	556	Degeneración macular juvenil hipotrofia
487	Deficiencia de ZAP-70	557	Degeneración retiniana microftalmia glaucoma
488	Deficiencia de β -Actin	558	Deleción 22q13
489	Deficiencia de AS	559	Deleción 5q35
490	Deficiencia en el receptor del complemento 2 CR2 (CD21)	560	Deleción 8p

2015
11

Handwritten signature and date: 11/11/2015

9 JUN 2015

RESOLUCIÓN NÚMERO 02048

DE 2015

HOJA No 7 de 18

Continuación de la Resolución "Por la cual se actualiza el listado de enfermedades huérfanas y se define el número con el cual se identifica cada una de ellas en el sistema de información de pacientes con enfermedades huérfanas."

Número	Enfermedad Huérfana	Número	Enfermedad Huérfana
561	Deleción terminal 6q	631	Displasia acropectoventral
562	Demencia frontotemporal	632	Displasia alveolo-capilar congénita
563	Demencia frontotemporal con inclusiones Tau	633	Displasia broncopulmonar
564	Demencia frontotemporal y parkinsonismo ligado al cromosoma 17	634	Displasia campomelia
565	Dentinogénesis imperfecta - estatura baja - sordera - retraso mental	635	Displasia checa, tipo metatarsal
566	Derivados mullerianos - infanjieclasia - polidactilia	636	Displasia craneo fronto nasal
567	Dermatitis granulomatosa intersticial con artritis	637	Displasia craneofasiana
568	Dermatitis seborreica-like con elementos psoriasisiformes	638	Displasia craneociliocuticular
569	Dermato osteosis tipo Kirghize	639	Displasia craneo-metáfasis
570	Dermatoleucodistrofia	640	Displasia de Astley-Kendall
571	Dermatosis	641	Displasia de Boomerang
572	Dermatosis pustulosa subcutánea	642	Displasia de Greenberg
573	Dermo odonto displasia	643	Displasia de Pacman
574	Dermode anular de la cornea	644	Displasia de Singleton-Meren
575	Dermopatía restrictiva letal	645	Displasia de timo - riñón - ano - pulmón
576	Desmielinización cerebral debido a un déficit de metionina adenosiltransferasa	646	Displasia del iris - hiperleucismo - sordera
577	Desmosteroidosis	647	Displasia dermo facial focal
578	Desorden del metabolismo de los metales no especificados	648	Displasia ectodérmica - con inmunodeficiencia anhidrótica
579	Desórdenes de la purinas y pirimidinas no especificados	649	Displasia ectodérmica - síndrome de fragilidad de la piel
580	Desórdenes de los lípidos no especificados	650	Displasia ectodérmica "pura" tipo cabello-uña
581	Desórdenes del sistema inmune no especificados	651	Displasia ectodérmica ceguera
582	Desórdenes del tejido conectivo no especificados	652	Displasia ectodérmica hidrótica tipo Christianson Fourie
583	Desórdenes lisosomales no especificados	653	Displasia ectodérmica hidrótica tipo Halai
584	Desórdenes peroxisomales no especificados	654	Displasia ectodérmica hipodérmica grupo hipotiroidismo
585	Despigmentación aguda bilateral del iris	655	Displasia ectodérmica hipodérmica, forma dominante
586	Desprendimiento de retina regmalogénico autosómico dominante	656	Displasia ectodérmica no especificada
587	Diabetes insípida nefrogénica	657	Displasia ectodérmica odonto micrognat
588	Diabetes mellitus neonatal	658	Displasia ectodérmica tipo Berlin
589	Diabetes mellitus, neonatal permanente - agenesia pancreática y cerebelosa	659	Displasia epifisaria múltiple
590	Diabetes, neonatal - grupo hipotiroidismo congénito - glaucoma congénito - fibrosis hepática - riñones poliquísticos	660	Displasia epifisaria-falangica en forma de angel
591	Diabetes-sordera de transmisión materna	661	Displasia espondilo condral
592	Dialano-espondilodisostosis	662	Displasia espondilocefalica congénita
593	Diarrea congénita con malabsorción debido a insuficiencia de células enteroclorinas	663	Displasia espondilocefalica tardía
594	Diarrea intratable - atresia coanal - anomalías en los ojos	664	Displasia espondilocefalica tardía tipo Kohn
595	Diatésis hemorrágica por un defecto del receptor de colágeno	665	Displasia espondilocefalica tipo Byers
596	Dihidropirimiduria	666	Displasia espondilocefalica tipo Cantu
597	Dilatación aórtica - hiper movilidad de las articulaciones - tortuosidad arterial	667	Displasia espondilocefalica tipo MacDermot
598	DIFA (ILI RN)	668	Displasia espondilocefalica tipo Nishimura
599	Difilariasis	669	Displasia espondilocefalica tipo Reardon
600	Disautonomía familiar	670	Displasia espondilometáfasis - ante brazos arqueados - distorsión facial
601	Discondrosteosis nefropática	671	Displasia espondilometáfasis - dentición anormal
602	Diseción arterial con lentiginosis	672	Displasia espondilometáfasis - hipotricosis
603	Disfasia congénita familiar	673	Displasia espondilometáfasis axial
604	Disfunción inmune - poliendocefalopatía - enteropatía ligada al cromosoma X	674	Displasia espondilometáfasis tipo A4
605	Disgenesia caudal familiar	675	Displasia espondilometáfasis tipo Bieganski
606	Disgenesia cerebral congénita debida a deficiencia de glutamina sintetasa	676	Displasia espondilometáfasis tipo Genevieve
607	Disgenesia del cuerpo calloso compleja ligada al cromosoma X	677	Displasia espondilometáfasis tipo Golden
608	Disgenesia gonadal 46 XY - neuropatía motora y sensorial	678	Displasia espondilometáfasis
609	Disgenesia gonadal anómala múltiples	679	Displasia espondilometáfasis con inmunodeficiencia combinada
610	Disgenesia gonadal, tipo XX	680	Displasia espondilometáfasis - distrofia de conos bastones
611	Disgenesia reticular (Deficiencia de AK2)	681	Displasia espondilometáfasis tipo Agrean
612	Disostosis craneofacial	682	Displasia espondilometáfasis tipo Kozłowski
613	Dismorfia digital	683	Displasia esquelética no especificada
614	Dismorfia facial macrocefalia micropia Dandy Walker	684	Displasia frontometáfasis
615	Dismorfismo - estatura baja - sordera - pseudochermetrotismo	685	Displasia geleotica
616	Disostosis acro fronto facio nasal	686	Displasia inmuno osea de Schimke
617	Disostosis acrofacial autosómica recesiva	687	Displasia Knies-like letal
618	Disostosis acrofacial forma catania	688	Displasia letal osteosclerótica de hueso
619	Disostosis acrofacial no especificada	689	Displasia mandibuloacra
620	Disostosis acrofacial postaxial	690	Displasia mesomelia hoyuelos cutaneos
621	Disostosis acrofacial tipo Nager	691	Displasia microcefalia osteodisplasia de tipo Saul Wilson
622	Disostosis acrofacial tipo Patau	692	Displasia oculodentodigital
623	Disostosis acrofacial tipo Rodriguez	693	Displasia oculo-oto-facial
624	Disostosis facio craneana hipomandibular	694	Displasia odontomaxilar segmentaria
625	Disostosis humero espinal	695	Displasia osea letal tipo Holmgren Forsell
626	Disostosis mandibulofacial ligada al cromosoma X	696	Displasia osea terminal - defectos pigmentarios
627	Displasia acromesomelia tipo Brahm-Bach	697	Displasia oto espondilo-megacéfasis
628	Displasia acromesomelia tipo Hunter - Thompson	698	Displasia pseudo-diastrotica
629	Displasia acromesomelia tipo Maroteaux	699	Displasia renal-hepato-pancreatica - quistes de Dandy-Walker
630	Displasia acromica	700	Displasia trico odonto onquial

20

20

-9 JUN 2015

RESOLUCIÓN NÚMERO 10002048 DE 2015 HOJA No 8 de 18

Continuación de la Resolución "Por la cual se actualiza el listado de enfermedades huérfanas y se define el número con el cual se identifica cada una de ellas en el sistema de información de pacientes con enfermedades huérfanas."

Número	Enfermedad Huérfana	Número	Enfermedad Huérfana
701	Disqueratosis congénita	771	Enanismo tanatóforico
702	Disquinesia ciliar primaria	772	Encefalitis focal de Rasmussen
703	Disquinesia paroxística no cinisigénica (PNKD)	773	Encefalopatía mitocondrial infantil asociada con FASTKD2
704	Distonia 16	774	Encefalopatía aguda necrosante familiar
705	Distonia de torsión de aparición temprana	775	Encefalopatía con cuerpos de inclusión de neuroserpina, forma familiar
706	Distonia dopa-sensible	776	Encefalopatía debida a déficit de GLUT1
707	Distonia focal	777	Encefalopatía debida a una deficiencia de prosaposina
708	Distonia mioclonica 15	778	Encefalopatía debida a deficiencia de urocanasa
709	Distonia no especificada	779	Encefalopatía debida a la hidroxiquinuramina
710	Distonia-parkinsonismo de inicio rápido	780	Encefalopatía epiléptica infantil temprana
711	Distonias mixtas	781	Encefalopatía grave de aparición neonatal, autosómica dominante
712	Distrofia ampollosa hereditaria, tipo macular	782	Encefalopatía mioclonica temprana
713	Distrofia coroidal, areolar central	783	Encefalopatía provocada por déficit de sufito oxidasa
714	Distrofia de conos con respuesta escotópica supranormal	784	Encefalopatía, etimológica
715	Distrofia de conos y bastones	785	Encefalopatías espongiiformes transmisibles (temino genético)
716	Distrofia de cornea - sordera de percepción	786	Encondromatosis
717	Distrofia facioescapulo-humeral	787	Enfermedad autoinflamatoria debida a deficiencia de antagonista del receptor de interleuquina 1
718	Distrofia macular distoide	788	Enfermedad de Alexander
719	Distrofia macular de Carolina del Norte	789	Enfermedad de almacenamiento de glucogeno por déficit de fosforilasa quinasa muscular
720	Distrofia miotónica de Steinert	790	Enfermedad de Alzheimer autosómica dominante de aparición temprana
721	Distrofia muscular autosómica recesiva ligada a una epidermolisis ampollosa	791	Enfermedad de Behcet
722	Distrofia muscular congénita	792	Enfermedad de Best
723	Distrofia muscular congénita con déficit de integrina	793	Enfermedad de Blackfan-Diamond
724	Distrofia muscular congénita de Ullrich	794	Enfermedad de Burger
725	Distrofia muscular congénita por déficit de laminas A/C	795	Enfermedad de Canavan
726	Distrofia muscular congénita tipo 1A	796	Enfermedad de Caroli
727	Distrofia muscular congénita, tipo Fukuyama	797	Enfermedad de Castelman
728	Distrofia muscular de cinturas	798	Enfermedad de Coats
729	Distrofia muscular de cinturas autosómica dominante tipo 1A	799	Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
730	Distrofia muscular de cinturas autosómica dominante tipo 1D	800	Enfermedad de Crohn
731	Distrofia muscular de cinturas autosómica dominante tipo 1E	801	Enfermedad de Crozon
732	Distrofia muscular de cinturas autosómica dominante tipo 1F	802	Enfermedad de Cushing
733	Distrofia muscular de cinturas autosómica dominante tipo 1G	803	Enfermedad de Daner
734	Distrofia muscular de cinturas autosómica recesiva tipo 2A	804	Enfermedad de Dent
735	Distrofia muscular de cinturas autosómica recesiva tipo 2C	805	Enfermedad de depósito de glucogeno por déficit de LAMP-2
736	Distrofia muscular de cinturas autosómica recesiva tipo 2D	806	Enfermedad de depósito lisosomal no especificada
737	Distrofia muscular de cinturas autosómica recesiva tipo 2E	807	Enfermedad de Dévick
738	Distrofia muscular de cinturas autosómica recesiva tipo 2F	808	Enfermedad de Elejalde
739	Distrofia muscular de cinturas autosómica recesiva tipo 2G	809	Enfermedad de Erdheim-Chester
740	Distrofia muscular de cinturas autosómica recesiva tipo 2I	810	Enfermedad de Fabry
741	Distrofia muscular de cinturas autosómica recesiva tipo 2L	811	Enfermedad de Gaucher
742	Distrofia muscular de cinturas autosómica recesiva tipo 2M	812	Enfermedad de Gaucher - oftalmoplejia - calcificación cardiovascular
743	Distrofia muscular de Duchenne y Becker	813	Enfermedad de Gaucher tipo 1
744	Distrofia muscular de Emery Drefuss	814	Enfermedad de Gaucher tipo 2
745	Distrofia muscular no especificada	815	Enfermedad de Gaucher tipo 3
746	Distrofia muscular oculo gastrointestinal	816	Enfermedad de Griscelli
747	Distrofia muscular oculolaringea	817	Enfermedad de Gröbbeck-Imerslund
748	Distrofia muscular tipo Duchenne	818	Enfermedad de Hirschsprung
749	Distrofia neuroaxonal infantil	819	Enfermedad de Huntington
750	DITRA (deficiencia de antagonista del receptor de IL-36)	820	Enfermedad de jarabe de arce
751	Drepanocitosis	821	Enfermedad de Kennedy
752	Duplicación 12p	822	Enfermedad de Kimura
753	Duplicación 6p	823	Enfermedad de Krabbe
754	Duplicación de cejas - sindactilia	824	Enfermedad de la arteria coronaria - hiperlipidemia - hipertensión - diabetes - osteoporosis
755	Duplicación de la pierna y del pie en espejo	825	Enfermedad de la motoneurona inferior autosómica recesiva de la infancia
756	Ectopia de cristalino coriorretinaria distrofia miopia	826	Enfermedad de las neuronas motoras patron Madras
757	Ectopia de cristalino forma familiar	827	Enfermedad de Letterer-Siwe
758	Ectopia brodiea	828	Enfermedad de Lhermitte-Duclos
759	Ectrodactilia displasia ectodermica	829	Enfermedad de McCordle
760	Embriopatia por aminoptenia	830	Enfermedad de Moya-Moya
761	Embriopatia por antroideos	831	Enfermedad de Netherton
762	Embriopatia por talidomida	832	Enfermedad de Niemann-Pick
763	Embriopatia por virus de la varicela	833	Enfermedad de Niemann-Pick tipo A
764	Enanismo de MULLERREY	834	Enfermedad de Niemann-Pick tipo B
765	Enanismo diastrifico	835	Enfermedad de Niemann-Pick tipo C
766	Enanismo hiperostotico de Lenz-Majewski	836	Enfermedad de Norrie
767	Enanismo metatropico	837	Enfermedad de orina con olor a jarabe de arce
768	Enanismo microcefalico osteodisplasico primordial	838	Enfermedad de Paget juvenil
769	Enanismo osteocondrodiplasico - sordera - retinitis pigmentosa	839	Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher
770	Enanismo retraso mental anomalías oculares fisura labiopalatina	840	Enfermedad de Pompe

PC

ABN

Alcázar S

-9 JUN 2015

RESOLUCIÓN NÚMERO 00002048 DE 2015 HOJA No 9 de 18

Continuación de la Resolución "Por la cual se actualiza el listado de enfermedades huérfanas y se define el número con el cual se identifica cada una de ellas en el sistema de información de pacientes con enfermedades huérfanas."

Número	Enfermedad Huérfana	Número	Enfermedad Huérfana
841	Enfermedad de Pyle	911	Estatura baja - defectos en el cerebelo e hipofisis - silla turca pequeña
842	Enfermedad de Refsum	912	Estatura baja por anomalía cualitativa de hormona de crecimiento
843	Enfermedad de Refsum, forma infantil	913	Estenosis pulmonar valvular
844	Enfermedad de Rendu-Osler-Weber	914	Esteroides deshidrogenasa anomalías dentales, déficit de
845	Enfermedad de Sandhoff	915	Estenotomía bucal
846	Enfermedad de síntesis de ácidos biliares	916	Estomatocitos hereditaria con hemates hiperhidratados
847	Enfermedad de Stargardt	917	Fallo autonómico puro
848	Enfermedad de Still del adulto	918	Fascitis eosinofílica
849	Enfermedad de Takayasu	919	Femur bifido ectrodactilia monodactilia
850	Enfermedad de Tanger	920	Fenilcetonuria
851	Enfermedad de Tay-Sachs	921	Fenilpiridina, secreción
852	Enfermedad de Thomsen y Becker	922	Fibrodistrofia
853	Enfermedad de Unverricht-Lundborg	923	Fibrosplasia esclerótica progresiva
854	Enfermedad de Upington	924	Fibrosarcomas múltiples familiares
855	Enfermedad de von Hippel-Lindau	925	Fibromatosis gingival - sordera
856	Enfermedad de Von Willebrand	926	Fibromatosis gingival - anomalías dentales
857	Enfermedad de Von Willebrand adquirida	927	Fibromatosis hialina juvenil
858	Enfermedad de Wegener	928	Fibrosis pulmonar - hiperplasia hepática - hipoplasia de médula ósea
859	Enfermedad de Whipple	929	Fibrosis pulmonar - inmunodeficiencia - disgenesia gonadal
860	Enfermedad de Wilson	930	Fibrosis pulmonar idiopática
861	Enfermedad de Wolman	931	Fibrosis quística
862	Enfermedad del riñón poliquístico autosómica dominante de tipo 1 y con esclerosis tuberosa	932	Fiebre botanosa
863	Enfermedad del riñón quístico medular, autosómica recesiva	933	Fiebre mediterránea familiar
864	Enfermedad granulomatosa crónica	934	Fiebre reumática
865	Enfermedad hemorrágica debido a mutación Pittsburgh en alfa 1-antitripsina	935	Fístula arteriovenosa cerebral
866	Enfermedad hepática veno-oclusiva - inmunodeficiencia	936	Fístula broncoiliar congénita
867	Enfermedad leuco-proliferativa autoinmune asociada RAS (RALD)	937	Fisura labial - retinopatía
868	Enfermedad mitocondrial fatal debida a una deficiencia de fosforilación oxidativa tipo 3 combinada	938	Fisura labiopalatina maloclusión cardiopatia
869	Enfermedad mitocondrial no especificada	939	Fisura media del labio inferior
870	Enfermedad mixta del tejido conectivo	940	Fisura palatina anomalías carpometacarpales oligodactilia
871	Enfermedad neurodegenerativa progresiva - hiperlaxitud articular - cataratas	941	Fisura palatina cardiopatia ectrodactilia
872	Enfermedad por almacenamiento de esteroides de colesterol	942	Fisura palatina sinequias laterales, síndrome de
873	Enfermedad por depósito de lípidos neutros	943	Fisura palatina talla baja vertebras anomalías
874	Enfermedad quística medular autosómica dominante	944	Foramín panietal
875	Enfermedad veno-oclusiva hepática	945	Forma perinatal-lethal de la enfermedad de Gaucher
876	Enfermedades hematológicas no especificadas	946	Formas letales del síndrome de Plenkum
877	Enfermedad tubular renal - cardiomiopatia	947	Fosforibosiltransferasa sintetas, sobreactividad de
878	Enfisema lobar congénito	948	Fotosensibilidad cutánea colitis letal
879	Epidermodisplasia verruciforme 1 (Mutación en EVER 1)	949	Fragilidad ósea contracturas articulares
880	Epidermolisis ampollar adquirida	950	Fructosuria
881	Epidermolisis ampollar distrofica	951	Fucosidosis
882	Epidermolisis ampollar epidermolítica	952	Fusión posterior de las vértebras lumbosacras - biefaroptosis
883	Epidermolisis ampollar hereditaria	953	Fusión vertebral anterior progresiva no infecciosa
884	Epidermolisis ampollar juncional	954	Galactosemia
885	Epilepsia con crisis parciales migrantes del lactante	955	Gangliosidosis tipo 1
886	Epilepsia demencia amielogenesis imperfecta	956	Gangliosidosis tipo 2
887	Epilepsia microcefalia displasia esquelética	957	Gangliosidosis tipo 3
888	Epilepsia mioclonica de la infancia	958	Gastroenteritis eosinofílica
889	Enteromielia primaria	959	Gastroquists
890	Enteroqueratodermia congénita autosómica dominante	960	Gerdemia osteodisplasia
891	Enteroqueratodermia congénita letal	961	Gigantismo cerebral quistes maxilares
892	Enteroqueratodermia ataxia	962	Glaucoma - apnea del sueño
893	Enteroqueratodermia variable de Mendes da Costa	963	Glaucoma ectopia esferoquias rigidez articular talla baja
894	Entropion	964	Glomerulopatia hipotónica telangiectasias
895	Escalofrío aislado	965	Gucogenosis de Bickel-Fanconi
896	Esclerosis endocrinal - Hipoplasia cerebral	966	Gucogenosis tipo 1
897	Esclerosis lateral amiotrofica	967	Gucogenosis tipo 2
898	Esclerosis lateral primaria	968	Granuloma chalazodermico
899	Esclerosis Multiple	969	Granulomatosis autoinflamatoria infantil
900	Esclerosis múltiple - ictosis - deficiencia del factor VIII	970	Hamanomatosis quística de pulmón y riñón
901	Esclerosis sistémica cutánea difusa	971	Hemangiomas neonatales difusa
902	Esclerosis sistémica cutánea limitada	972	Hematuria familiar, autosómica dominante - tortuosidad arterial retinal - contracturas
903	Esclerosis tuberosa	973	Hemicrania paroxística
904	Esfereptosis hereditaria	974	Hemimelia fibular
905	Espasticidad - déficit intelectual - epilepsia, ligado al cromosoma X	975	Hemimelia tibial
906	Espino cerebelosa degeneración distrofia corneal	976	Hemimelia tibial fisura labiopalatina
907	Espondilocondrodisplasia con desregulación inmune (SPENCD)	977	Hemiplejia alterante familiar nocturna benigna infantil
908	Esquisocelaria	978	Hemocromatosis neonatal
909	Esquizofrenia retraso mental sordera retinitis	979	Hemoglobinuria paroxística nocturna
910	Estatura baja - cuello ancho - trastorno cardíaco	980	Hendidura de narinas telecanthus

CA

HON
Andrés

-9 JUN 2015
RESOLUCIÓN NÚMERO 00002048 **DE 2015** **HOJA No 10 de 18**

Continuación de la Resolución "Por la cual se actualiza el listado de enfermedades huérfanas y se define el número con el cual se identifica cada una de ellas en el sistema de información de pacientes con enfermedades huérfanas."

Número	Enfermedad Huérfana	Número	Enfermedad Huérfana
981	Hendidura eslojal	1051	Hipohormia periodica espontanea
982	Hendidura larungotraqueoesofagica	1052	Hipotonía - síndrome de distonía
983	Hepatitis crónica autoinmune	1053	Hipotonía con acidosis láctica e hiperemecrosis
984	Hemafrodismo verdadero XX	1054	Hipovincosia - hirsutismo - telangiectasia
985	Hernia diafragmatica	1055	Hipovincosia hereditaria de Maria Uma
986	Hernia diafragmatica anómala de miembros	1056	Hipovincosia retraso mental tipo Lopes
987	Heterotelia	1057	Hipovincosia simple
988	Hidrocefalia - displasia postventral - anómala de Sprengel	1058	Hirschsprung - hipoplasia de úñas - dismorfia
989	Hidrocefalia hipoplásica esclerótica aguda	1059	Hirschsprung polidactilia sordera
990	Hidrocefalia talia a la hipofalad	1060	Histiocitoma
991	Hiperandrogenismo debido a deficiencia de cortisona reductasa	1061	Histiocitoma azul rano
992	Hiperargininemia	1062	Histiocitoma de células de Langerhans
993	Hipercolesterolemia debido a deficiencia de colesterol 7-alfa-hidroxiolasa	1063	Histiocitosis progresiva mucinosa hereditaria
994	Hipercolesterolemia familiar homocigota	1064	Histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva
995	Hiperekplexia - epilepsia	1065	Histiocitosis sinusal
996	Hiperfentilalunemia	1066	Histiocitosis sinusal
997	Hiperfentilalunemia materna	1067	Histiocitosis sinusal
998	Hiperfentilalunemia hereditaria con cataratas congénitas	1068	Histiocitosis sinusal
999	Hiperfentilalunemia no cataral	1069	Histiocitosis sinusal
1000	Hipofosforémia tipo 1	1070	Histiocitosis sinusal
1001	Hipofosforémia tipo 2	1071	Histiocitosis sinusal
1002	Hipofosforémia tipo 3	1072	Histiocitosis sinusal
1003	Hipofosforémia tipo 4	1073	Histiocitosis sinusal
1004	Hipofosforémia tipo 5	1074	Histiocitosis sinusal
1005	Hipofosforémia tipo 6	1075	Histiocitosis sinusal
1006	Hipofosforémia tipo 7	1076	Histiocitosis sinusal
1007	Hipofosforémia tipo 8	1077	Histiocitosis sinusal
1008	Hipofosforémia tipo 9	1078	Histiocitosis sinusal
1009	Hipofosforémia tipo 10	1079	Histiocitosis sinusal
1010	Hipofosforémia tipo 11	1080	Histiocitosis sinusal
1011	Hipofosforémia tipo 12	1081	Histiocitosis sinusal
1012	Hipofosforémia tipo 13	1082	Histiocitosis sinusal
1013	Hipofosforémia tipo 14	1083	Histiocitosis sinusal
1014	Hipofosforémia tipo 15	1084	Histiocitosis sinusal
1015	Hipofosforémia tipo 16	1085	Histiocitosis sinusal
1016	Hipofosforémia tipo 17	1086	Histiocitosis sinusal
1017	Hipofosforémia tipo 18	1087	Histiocitosis sinusal
1018	Hipofosforémia tipo 19	1088	Histiocitosis sinusal
1019	Hipofosforémia tipo 20	1089	Histiocitosis sinusal
1020	Hipofosforémia tipo 21	1090	Histiocitosis sinusal
1021	Hipofosforémia tipo 22	1091	Histiocitosis sinusal
1022	Hipofosforémia tipo 23	1092	Histiocitosis sinusal
1023	Hipofosforémia tipo 24	1093	Histiocitosis sinusal
1024	Hipofosforémia tipo 25	1094	Histiocitosis sinusal
1025	Hipofosforémia tipo 26	1095	Histiocitosis sinusal
1026	Hipofosforémia tipo 27	1096	Histiocitosis sinusal
1027	Hipofosforémia tipo 28	1097	Histiocitosis sinusal
1028	Hipofosforémia tipo 29	1098	Histiocitosis sinusal
1029	Hipofosforémia tipo 30	1099	Histiocitosis sinusal
1030	Hipofosforémia tipo 31	1100	Histiocitosis sinusal
1031	Hipofosforémia tipo 32	1101	Histiocitosis sinusal
1032	Hipofosforémia tipo 33	1102	Histiocitosis sinusal
1033	Hipofosforémia tipo 34	1103	Histiocitosis sinusal
1034	Hipofosforémia tipo 35	1104	Histiocitosis sinusal
1035	Hipofosforémia tipo 36	1105	Histiocitosis sinusal
1036	Hipofosforémia tipo 37	1106	Histiocitosis sinusal
1037	Hipofosforémia tipo 38	1107	Histiocitosis sinusal
1038	Hipofosforémia tipo 39	1108	Histiocitosis sinusal
1039	Hipofosforémia tipo 40	1109	Histiocitosis sinusal
1040	Hipofosforémia tipo 41	1110	Histiocitosis sinusal
1041	Hipofosforémia tipo 42	1111	Histiocitosis sinusal
1042	Hipofosforémia tipo 43	1112	Histiocitosis sinusal
1043	Hipofosforémia tipo 44	1113	Histiocitosis sinusal
1044	Hipofosforémia tipo 45	1114	Histiocitosis sinusal
1045	Hipofosforémia tipo 46	1115	Histiocitosis sinusal
1046	Hipofosforémia tipo 47	1116	Histiocitosis sinusal
1047	Hipofosforémia tipo 48	1117	Histiocitosis sinusal
1048	Hipofosforémia tipo 49	1118	Histiocitosis sinusal
1049	Hipofosforémia tipo 50	1119	Histiocitosis sinusal
1050	Hipofosforémia tipo 51	1120	Histiocitosis sinusal

102
 103

104
 105
 106
 107
 108
 109
 110
 111
 112
 113
 114
 115
 116
 117
 118
 119
 120

00002048 9 JUN 2015

RESOLUCIÓN NÚMERO DE 2015 HOJA No 11 de 18

Continuación de la Resolución "Por la cual se actualiza el listado de enfermedades huérfanas y se define el número con el cual se identifica cada una de ellas en el sistema de información de pacientes con enfermedades huérfanas."

Número	Enfermedad Huérfana	Número	Enfermedad Huérfana
1121	Lipodistrofia familiar parcial asociada con mutaciones en PPARG	1191	Miocardiopatía restrictiva aislada familiar
1122	Lipodistrofia familiar parcial por mutaciones en AKT2	1192	Miclonia ataxia cerebelosa sordera
1123	Lipodistrofia familiar parcial, tipo Kobberling	1193	Miclonia atrofia muscular distal
1124	Lipodistrofia generalizada adquirida	1194	Miclonia perioral con ausencias
1125	Lipodistrofia no especificada	1195	Micloro de acción - síndrome de insuficiencia renal
1126	Lipodistrofia parcial adquirida	1196	Miofascitis miopática
1127	Lipodistrofia familiar parcial, tipo Dunnigan	1197	Miopatia con autofagia excesiva
1128	Lipodistrofia tipo Berardinelli	1198	Miopatia con capuchon
1129	Lipofuscinosis neuronal ceroid tardía infantil	1199	Miopatia congénita letal tipo Compton-North
1130	Lipofuscinosis neuronal ceroides juvenil	1200	Miopatia distal con afectación respiratoria precoz
1131	Lipoma nasolabial - coloboma - telecantho	1201	Miopatia distal con debilidad de cuerdas vocales
1132	Liponeurosis encefalocraneocutánea	1202	Miopatia distal de tipo Welander, tipo sueco
1133	Lipoproteosis de Urbach-Wiethe	1203	Miopatia distal tipo Nonaka
1134	Lisencefalia debido a mutaciones en TUBA1A	1204	Miopatia hereditaria con fallo respiratorio precoz
1135	Lisencefalia tipo 2	1205	Miopatia hereditaria de cuerpos de inclusión - contracturas de las articulaciones - oftalmoplejia
1136	Lisencefalia tipo III - displasia ósea melacarpiana	1206	Miopatia ligada al cromosoma X con atrofia del músculo postural
1137	Lisencefalia tipo II - secuencia de agnesia fetal familiar	1207	Miopatia miotónica proximal
1138	Lobulos gruesos de las orejas - sordera conductiva	1208	Miopatia mitocondrial con anemia sideroblástica
1139	Macrocefalia - deficiencia inmunitaria - anemia	1209	Miopatia nemolínica
1140	Macrocefalia - malformación capilar	1210	Miopatia provocada por exceso de calcitriol y proteína SERCA1
1141	Macrocefalia - talla baja - paraplejia	1211	Miopatia terminal con afectación de la parte posterior de las piernas y de la parte anterior de extremidades superiores
1142	Macrognia central bilateral	1212	Miopatia tipo de Udd
1143	Macroglubulinemia de Waldenström	1213	Miopatia tipo Bethlehem
1144	Macrostomia - papiloma preauricular - oftalmoplejia externa	1214	Miositis esporádica con cuerpos de inclusión
1145	Macrotrombocitopenia con formación anómala de proplaquetas, autosómica dominante	1215	Miositis focal
1146	Malabsorción de folato, hereditaria	1216	Monosomía 18p
1147	Malabsorción de glucosa-galactosa	1217	Monosomía 22q11
1148	Malacoplasi	1218	Monosomía 5p
1149	Malformación cerebral - enfermedad cardíaca congénita	1219	Monosomía distal 10q
1150	Malformación de Ebstein	1220	M/SMD (Deficiencia IFN-γR1)
1151	Malformación linfática	1221	M/SMD (Deficiencia IFN-γR2)
1152	Malformaciones del desarrollo - sordera - distonia	1222	M/SMD (Deficiencia STAT1)
1153	Mano hendida - pie hendido	1223	M/SMD (IL-12p40)
1154	Mano hendida humanas anomalías espina bifida anómala de diafragma	1224	M/SMD (IL12RB)
1155	Mano hendida, pie hendido, sordera	1225	Mucopolidosis no especificada
1156	Mastocitosis	1226	Mucopolidosis tipo 2
1157	Mastocitosis cutánea	1227	Mucopolidosis tipo 4
1158	Mastocitosis no especificada	1228	Mucopolisacaridosis no especificada
1159	Mastocitosis sistémica	1229	Mucopolisacaridosis tipo 2
1160	Mastocitosis sistémica agresiva	1230	Mucopolisacaridosis tipo 3
1161	Mastocitosis sistémica indolente	1231	Mucopolisacaridosis tipo 4
1162	Megacalcitosis, congénita	1232	Mucopolisacaridosis tipo 6
1163	Megalocefalia - polimicrogria - polidactilia postaxial - hidrocefalia	1233	Mucopolisacaridosis tipo 7
1164	Meloreostosis	1234	Mucosulfatidosis
1165	Metacromatosis	1235	Muerte infantil súbita - disgenesia de los testículos
1166	Metahemoglobinemia hereditaria recesiva de tipo 2	1236	Mutación de ganancia en función CMC-STAT 1
1167	Miastenia grave	1237	Mutación EDA-ID, AD (NF-KB)
1168	Microbraquicefalia ptoxis fisura labial	1238	Mutación EDA-ID, XL (Deficiencia NEMO)
1169	Microcefalia - anomalías digitales - déficit intelectual	1239	Mutación en el gen de la subunidad TCRα Constante (TRAC)
1170	Microcefalia - déficit intelectual - anomalías falangicas y neurológicas	1240	Mutación en Gata-2
1171	Microcefalia - polimicrogria - agenesia del cuerpo calloso	1241	Mutación en PRKCD (Proteína C Kinasa δ)
1172	Microcefalia braquidactilia cifoescoliosis	1242	Mutación IRF-8
1173	Microcefalia epilepsia retraso mental cardiopatía	1243	Mutación y delección de la cadena pesada de Ig
1174	Microcefalia fisura palatina autosómico dominante, síndrome de	1244	Mutación, SLC28A3
1175	Microcefalia hipoplasia pontocerebelosa disgenesia	1245	Nail Patella like enfermedad renal
1176	Microcefalia miocardiopatía	1246	Nefronofisis familiar del adulto quadriparesia espástica
1177	Microdelección 8q22.3	1247	Nefropatía sordera hiperparatiroidismo
1178	Microftalmia - atrofia cerebral	1248	Nefrosis - sordera - anomalías del tracto urinario y digitales
1179	Microftalmia con anomalías cerebrales y de las manos	1249	Neuropatía aguda idiopática eosinofílica
1180	Microftalmia con anomalías de las extremidades	1250	Neuro muscular esquelético síndrome tipo chipriota
1181	Microftalmia sindrómica debido a una mutación en OTX2	1251	Neuroaxonal distrofia acidosis tubular
1182	Microgastria anomalía de miembros	1252	Neurodegeneración asociada a pantotenato-quinasa
1183	Microtia	1253	Neurodegeneración con acumulo cerebral de hierro
1184	Microtia - coloboma - imperforación del conducto nasolacrimal	1254	Neurodegeneración debida a déficit en 3-hidroxisobutil-CoA-hidrolasa
1185	Microtia anomalías esqueléticas talla baja	1255	Neurofibromatosis
1186	Microtia bilateral - sordera - paladar hendido	1256	Neurofibromatosis tipo 2
1187	Mielodisplasia con hipogamaglobulinemia	1257	Neurofibromatosis tipo familiar espinal
1188	Mielofibrosis con metaplasia mielocítica	1258	Neuropatía autonómica y sensitiva hereditaria 2
1189	Migrana hemiplejica familiar o esporádica	1259	Neuropatía axonal aguda motora y sensitiva
1190	Miocardiopatía caláralis anomalías espondilolíticas	1260	Neuropatía axonal motora aguda

29

40

9 JUN 2015

RESOLUCIÓN NÚMERO 00002048 DE 2015 HOJA No 12 de 18

Continuación de la Resolución "Por la cual se actualiza el listado de enfermedades huérfanas y se define el número con el cual se identifica cada una de ellas en el sistema de información de pacientes con enfermedades huérfanas."

Número	Enfermedad Huérfana	Número	Enfermedad Huérfana
1261	Neuropatía con discapacidad auditiva	1331	Otros trastornos del metabolismo de los ácidos grasos
1262	Neuropatía hereditaria con hipersensibilidad a la presión	1332	Otros trastornos del metabolismo de los carbohidratos no especificados
1263	Neuropatía motriz multifocal con bloqueo de conducción	1333	Ovarios poliquísticos síndrome uretral disfunción
1264	Neuropatía óptica hereditaria de Leber	1334	Pancreatitis aguda recurrente
1265	Neuropatía periférica, tipo Fiskestrand	1335	Pancreatitis crónica hereditaria
1266	Neuropatía sensitiva y autónoma, hereditaria, con sordera y retraso global	1336	Pancreatoblastoma
1267	Neuropatía sensitiva y autónoma, hereditaria, con sordera, ligada al cromosoma X	1337	Panencefalitis por rubeola
1268	Neuropatía sensorial y motora de inicio facial	1338	Paniculitis, histiocítica citofágica
1269	Neuropatía visceral - anomalías cerebrales - dismorfismo facial - retraso en el desarrollo	1339	Papulosis atrofante maligna de Degos
1270	Neuropatía, axonal gigante 20 familias Sinostosis múltiple	1340	Paquidemopericostosis
1271	Neutropenia cíclica	1341	Paquioniquia congénita
1272	Neutropenia congénita benigna	1342	Parálisis bulbar progresiva de la niñez
1273	Neutropenia congénita grave	1343	Parálisis laríngea retraso mental
1274	Neutropenia congénita grave, autosómica y dominante	1344	Parálisis periódica hipercalcémica
1275	Neutropenia congénita severa, bases desconocidas	1345	Parálisis periódica hipocalcémica
1276	Neutropenia ligada al cromosoma X / Mielodisplasia	1346	Parálisis periódica no especificada
1277	Neutropenia, congénita grave, ligada al cromosoma X	1347	Parálisis periódica normocalcémica
1278	Nevus melanocítico congénito grande	1348	Parálisis periódica tifoidea
1279	Nevus poroqueratósico del oído y conducto de meatus externos	1349	Parálisis supranuclear progresiva
1280	NOMID o CINCA	1350	Parálisis supranuclear progresiva - síndrome corticobasal
1281	Obesidad - colitis - hipotiroidismo - hipertrofia cardíaca - retraso del desarrollo	1351	Paraplejía espástica - glaucoma - déficit intelectual
1282	Obesidad debida a deficiencia de prohormona convertasa-1	1352	Paraplejía espástica autosómica dominante tipo 6
1283	Obesidad debida a la deficiencia congénita de leptina	1353	Paraplejía espástica autosómica dominante tipo 8
1284	Obesidad por déficit de pro-opiomelanocortina	1354	Paraplejía espástica autosómica dominante tipo 9
1285	Oculo cerebro facial síndrome tipo Kaufman	1355	Paraplejía espástica autosómica dominante tipo 10
1286	Oculo dental síndrome tipo Rutherford	1356	Paraplejía espástica autosómica dominante tipo 12
1287	Oculo trico displasia	1357	Paraplejía espástica autosómica dominante tipo 13
1288	Odonto onico dérmica displasia	1358	Paraplejía espástica autosómica dominante tipo 17
1289	Odonto inómica hipohidrotica displasia	1359	Paraplejía espástica autosómica dominante tipo 29
1290	Odontodisplasia regional	1360	Paraplejía espástica autosómica dominante tipo 32
1291	Odontoleucodistrofia	1361	Paraplejía espástica autosómica dominante tipo 35
1292	Oligodoncia - taurodoncia - cabello escaso	1362	Paraplejía espástica autosómica dominante tipo 37
1293	Órmodisplasia	1363	Paraplejía espástica autosómica dominante tipo 38
1294	Onfalocela	1364	Paraplejía espástica autosómica recesiva tipo 14
1295	Onicotricodisplasia y neutropenia	1365	Paraplejía espástica autosómica recesiva tipo 15
1296	Opsismodisplasia	1366	Paraplejía espástica autosómica recesiva tipo 18
1297	Osteodisplasia, tipo Mehick-Needles	1367	Paraplejía espástica autosómica recesiva tipo 23
1298	Osteochondrodysplasia hipercalcémica	1368	Paraplejía espástica autosómica recesiva tipo 24
1299	Osteochondromas múltiples	1369	Paraplejía espástica autosómica recesiva tipo 25
1300	Osteochondromatosis campolariana	1370	Paraplejía espástica autosómica recesiva tipo 26
1301	Osteochondrostenosis	1371	Paraplejía espástica autosómica recesiva tipo 28
1302	Osteodisplasia poliquística lipomembranosa con leuodencefalopatía esclerosante	1372	Paraplejía espástica autosómica recesiva tipo 30
1303	Osteodistrofia hereditaria de Albright	1373	Paraplejía espástica autosómica recesiva tipo 39
1304	Osteogénesis imperfecta	1374	Paraplejía espástica familiar
1305	Osteogénesis imperfecta - retinopatía - convulsiones - déficit intelectual	1375	Paraplejía espástica ligada al cromosoma X tipo 2
1306	Osteogénesis imperfecta microcefalia cataratas	1376	Paraplejía espástica ligada al cromosoma X tipo 16
1307	Osteolisis del talón, rotula y escápulas, síndrome de	1377	Paraplejía espástica ligada al cromosoma X tipo 34
1308	Osteomielitis multifocal crónica recurrente juvenil	1378	Paraplejía espástica nefropatía sordera
1309	Osteopatia esquelética esclerótica craneana	1379	Paraplejía espástica no especificada
1310	Osteopetrosis - hipogammaglobulinemia	1380	Paraplejía-braquidactilia-epilepsia en cono
1311	Osteopetrosis de Albers-Schönberg	1381	Paraplejía retraso mental-hiperqueratosis
1312	Osteopetrosis dominante de tipo 1	1382	Paresia espástica glaucoma pubertad precoz
1313	Osteopetrosis maligna autosómica recesiva	1383	Pelo lanoso - queratodermia palmoplantar - miocardiopatía dilatada
1314	Osteopetrosis, autosómica recesiva leve, forma intermedia	1384	Penfigo foliaceo
1315	Osteoporosis hipopigmentación oculo cutánea	1385	Penfigo vulgar
1316	Osteoporosis pseudoglioma síndrome	1386	Penfigoide bulloso
1317	Osteosclerosis - ichtiosis - fallo ovárico prematuro	1387	Penfigoide paraneoplasico
1318	Oto dental displasia	1388	Pérdida de audición neurosensorial con aparición temprana de canas y temblor esencial
1319	Otras Acromegalias No especificadas	1389	Periarteritis nodosa
1320	Otras alteraciones cromosómicas no especificadas	1390	Pericarditis artritis camptodactilia
1321	Otras ataxias episódicas	1391	Periodontitis juvenil localizada
1322	Otras ataxias espinocerebelosas no especificadas	1392	PI3K Activado
1323	Otras ataxias hereditarias no especificadas	1393	Picocondrogénesis
1324	Otras alosteogénesis no especificadas	1394	Picnodisostosis
1325	Otras atrofia muscular espinal no especificadas	1395	Pielodermis
1326	Otros trastornos de la oxidación de los ácidos grasos	1396	Pili Torti oncodisplasia
1327	Otros trastornos del ciclo de la urea no especificados	1397	Pilo dental displasia
1328	Otros trastornos del metabolismo de las lipoproteínas no especificados	1398	Pityriasis rubra pilaris
1329	Otros trastornos del metabolismo de las pirimidinas no especificados	1399	Plagiocéfalia aislada
1330	Otros trastornos del metabolismo de las purinas no especificados	1400	Plagiocéfalia retraso mental ligado al cromosoma X

2015

20

HON

A. J. J. J.

RESOLUCIÓN NÚMERO

00002048

9 JUN 2015

DE 2015

HOJA No 13 de 18

Continuación de la Resolución "Por la cual se actualiza el listado de enfermedades huérfanas y se define el número con el cual se identifica cada una de ellas en el sistema de información de pacientes con enfermedades huérfanas."

Número	Enfermedad Huérfana	Número	Enfermedad Huérfana
1401	PLAID (mutación en PIG22, Hipogamaglobulinemia - úlcera a por frío)	1471	Retraso mental dismorfa hipogonadismo diabetes mellitus
1402	Paquetario familiar con predisposición a leucemia mieloide aguda - síndrome	1472	Retraso mental hipotriqua braquidactilia
1403	Pneumonía intersticial aguda	1473	Retraso mental ligado al cromosoma X - acromegalia - hiperactividad
1404	Psiquiología con neutropenia	1474	Retraso mental ligado al cromosoma X - corecatostis - comportamiento anormal
1405	Psiquiología de Kindler	1475	Retraso mental ligado al cromosoma X - cubitus valgus - rostro típico
1406	Poliartritis, factor reumatoide negativo	1476	Retraso mental ligado al cromosoma X - epilepsia - contracturas progresivas de las articulaciones - rostro típico
1407	Poliartritis, factor reumatoide positivo	1477	Retraso mental ligado al cromosoma X - hipogamaglobulinemia - cefalea neurológica progresiva
1408	Policoroiditis atrofante	1478	Retraso mental ligado al cromosoma X - hipogonadismo - citosis - obesidad - bésa escurva
1409	Polidactilia en espejo - segmentación vertebral - anomalías de los miembros	1479	Retraso mental ligado al cromosoma X - hipotonia - dismorfismo facial - comportamiento agresivo
1410	Poineropatía amiloide familiar	1480	Retraso mental ligado al cromosoma X - macrocefalia - macrocruidismo
1411	Poineropatía desmielinizante inflamatoria crónica	1481	Retraso mental ligado al cromosoma X - malformación de Dandy Walker - Enfermedad de los ganglios basales - Convulsiones
1412	Poliomiositis	1482	Retraso mental ligado al cromosoma X - pubertad precoz - obesidad
1413	Poliopos adenomatosa familiar	1483	Retraso mental ligado al cromosoma X - epilepsia - psoriasis
1414	Poliopos con capuchón	1484	Retraso mental ligado al cromosoma X no especificado
1415	Poliopos juvenil de la infancia	1485	Retraso mental ligado al cromosoma X psicosis macrocruidismo
1416	Poliopos renal, autosómica y recesiva	1486	Retraso mental ligado al cromosoma X, de tipo Abidi
1417	Poliopos renal, autosómica y recesiva	1487	Retraso mental ligado al cromosoma X, de tipo Armfield
1418	Poliopos renal, autosómica y recesiva	1488	Retraso mental ligado al cromosoma X, de tipo Cantagrel
1419	Porfiria aguda intermitente	1489	Retraso mental ligado al cromosoma X, de tipo Mies-Carpenter
1420	Porfiria cutánea tarda (PCT)	1490	Retraso mental ligado al cromosoma X, de tipo Pai
1421	Porfiria eritropoyética congénita	1491	Retraso mental ligado al cromosoma X, de tipo Retsh
1422	Porfiria hepática crónica	1492	Retraso mental ligado al cromosoma X, de tipo Schimke
1423	Porquerolosis palmo-plantar de Mantoux	1493	Retraso mental ligado al cromosoma X, de tipo Seemanova
1424	Predisposición mendeliana a infecciones por micobacterias atípicas	1494	Retraso mental ligado al cromosoma X, de tipo Shashi
1425	Problemas de crecimiento - braquidactilia - dismorfismo	1495	Retraso mental ligado al cromosoma X, de tipo Shrimpton
1426	Progeria	1496	Retraso mental ligado al cromosoma X, de tipo Siderius
1427	Progeria talla baja nevi pigmentados	1497	Retraso mental ligado al cromosoma X, de tipo Snyder
1428	Proteinosis alveolar pulmonar idiopática	1498	Retraso mental ligado al cromosoma X, de tipo Stevenson
1429	Proteinosis alveolar-pulmonar (mutación en CSF2RA)	1499	Retraso mental ligado al cromosoma X, de tipo Stocco Dos Santos
1430	Protoporfiria eritropoyética	1500	Retraso mental ligado al cromosoma X, de tipo Stot
1431	Pseudoacromioplastia	1501	Retraso mental ligado al cromosoma X, de tipo Sudaficano
1432	Pseudoartrosis congénita de clavícula	1502	Retraso mental ligado al cromosoma X, de tipo Vite e
1433	Pseudohipoadosterismo tipo 1	1503	Retraso mental ligado al cromosoma X, de tipo Wilson
1434	Pseudomixoma peritoneal	1504	Retraso mental ligado al cromosoma X, de tipo Wiltner
1435	Pseudoprogeria	1505	Retraso mental ligado al cromosoma X, de tipo Zorick
1436	Pseudotumor inflamatorio del hígado	1506	Retraso mental ligado al cromosoma X, síndrome 7
1437	Pseudoxantoma elastico	1507	Retraso mental ligado al cromosoma X, síndrome, debido a la mutación en JARID1C
1438	Pterygium coli - retraso mental - anomalías digitales	1508	Retraso mental severo - epilepsia - anomalías anales - hipoplasia de las falanges distales
1439	Ptoxis - estrabismo - pupilas ectópicas	1509	Retraso mental severo ligado al cromosoma X tipo Gustavson
1440	Púlgar tri-falangico - braquidactilia	1510	Retraso mental y del crecimiento - disostosis mandibulo-facial - microcefalia - fisura palatina
1441	Púlgares ausentes talla baja inmunodeficiencia	1511	Retraso psicomotor provocado por déficit de S-adenosil homocisteína hidrolasa
1442	Púlgares en aducción - artropodosis, tipo Christian	1512	Reumatismo psoriásico
1443	Púlgares en aducción - artropodosis, tipo Oudar	1513	RNASEH2A (AGS4)
1444	Púrpura de Henoch-Schoenlein	1514	RNASEH2B (AGS2)
1445	Queratoconjuntivitis pigmentaria	1515	RNASEH2C (AGS3)
1446	Queratitis estromal	1516	Rombencefalosinapsis
1447	Queratoconjuntivitis alópica	1517	Sarcoidosis
1448	Queratodermia palmoplantar - amiotrofia	1518	Sarcosinemia
1449	Queratodermia palmoplantar - Pielirizado y en espiral	1519	SCN1 (Deficiencia de ELANE)
1450	Queratodermia palmoplantar - XX inversión de sexo - predisposición a carcinoma de células escamosas	1520	SCN2 (Deficiencia GF11)
1451	Queratodermia palmoplantar difusa - actodermosis	1521	SCN3 (Deficiencia HAX1)
1452	Queratodermia palmoplantar difusa - tipo Norrbotten dominante	1522	SCN4 (todas las otras)
1453	Queratodermia palmoplantar difusa - tipo Norrbotten dominante	1523	SCN5 (Mutación en VSP45)
1454	Queratosis follicular enánimo atrof a cerebra	1524	Sialcosis tipo 1
1455	Queratosis palmaris et plantaris - clinodactilia	1525	Sialcosis tipo 2
1456	Queratosis palmoplantar - periodontopatia - onicogriposis	1526	Sindactilia - telecantho - malformaciones renales y atogenitales
1457	Querubismo (mutación en SH3BP2)	1527	Sindactilia mesoaxial simétrica con reducción de las falanges
1458	Quintos metacarpianos cortos - resistencia a la insulina	1528	Sindactilia no especificada
1459	Receptor de plaquetas ADP P2Y12 por fármacos anti-trombóticos, déficit de	1529	Sindactilia tipo Canani Lenz
1460	Resistencia periférica a las hormonas tiroideas	1530	Síndrome "cat-eye"
1461	Reitculosis lipocitos multicéntrica	1531	Síndrome 3C
1462	Reitculosis pigmentaria sordera hipogonadismo	1532	Síndrome 3M
1463	Reitmo hepato endocrinológico síndrome	1533	Síndrome acrocallosa
1464	Reitropatía hereditaria vascular	1534	Síndrome acromegalia e hipercalcemia
1465	Reitrosquis ligada al cromosoma X	1535	Síndrome acro-pectoral
1466	Retraso del desarrollo debido al déficit de 2-metilubini-CoA-desidrogenasa	1536	Síndrome acronal recesivo
1467	Retraso en el crecimiento por déficit en el factor de crecimiento insulínico de tipo 1	1537	Síndrome acronomandibular
1468	Retraso en el desarrollo - sordera, tipo Hildebrand	1538	Síndrome acro-reto-ocular
1469	Retraso global del desarrollo - osteopenia - defecto ectodérmico	1539	Síndrome ADULT
1470	Retraso mental - cataratas - cifoia	1540	Síndrome Alport - leonización difusa ligada al cromosoma X

9 JUN 2015

RESOLUCIÓN NÚMERO 000002048

DE 2015

HOJA No 14 de 18

Continuación de la Resolución "Por la cual se actualiza el listado de enfermedades huérfanas y se define el número con el cual se identifica cada una de ellas en el sistema de información de pacientes con enfermedades huérfanas."

Número	Enfermedad Huérfana	Número	Enfermedad Huérfana
1541	Síndrome ANE	1611	Síndrome de Bazex-Dupré-Christol
1542	Síndrome angio-osteo-hipertrofico	1612	Síndrome de Beckwith-Wiedemann
1543	Síndrome Antley-Bixler-like, genitales ambiguos, alteración de la esteroidogénesis	1613	Síndrome de Beemer-Enbruggen
1544	Síndrome AREDYLD	1614	Síndrome de Benzke
1545	Síndrome autoinflamatorio familiar por frío	1615	Síndrome de Berant
1546	Síndrome Blau (NOD2 or CARD15)	1616	Síndrome de Bernard-Soulier
1547	Síndrome biefaro-facio-esquelético	1617	Síndrome de Birt-Hogg-Dube
1548	Síndrome biefaro-quejido odontológico	1618	Síndrome de Björnstad
1549	Síndrome biefaro-naso-facial	1619	Síndrome de Bloom
1550	Síndrome BOR	1620	Síndrome de Bonreman-Meinecke-Reich
1551	Síndrome bronquio-esquelético-genital	1621	Síndrome de Book
1552	Síndrome bronquio-oculo-facial	1622	Síndrome de Bork-Stender-Schmidt
1553	Síndrome CACH	1623	Síndrome de Bonore di Rocco-Crovato
1554	Síndrome CAMOS	1624	Síndrome de Bosley-Salih-Alkainy
1555	Síndrome CDG tipo Ia	1625	Síndrome de Bowen-Conrad
1556	Síndrome CDG tipo Ib	1626	Síndrome de braquimorfismo - oncodisplasia - disfalangismo
1557	Síndrome CDG tipo Ic	1627	Síndrome de Brown-Vialetto-van Laere
1558	Síndrome CDG tipo Iii	1628	Síndrome de Brugada
1559	Síndrome CEDNIK	1629	Síndrome de Budj-Chari
1560	Síndrome cerebro-osteo-mandibular	1630	Síndrome de Buschke-Ollendorf
1561	Síndrome cerebro-oculo-nasal	1631	Síndrome de Cabezas
1562	Síndrome cerebro-pulmon-tiroideo	1632	Síndrome de Camurati-Engelmann
1563	Síndrome CHANDS	1633	Síndrome de Cantrell-Haller-Ravitsch
1564	Síndrome CHARGE	1634	Síndrome de Cantu
1565	Síndrome CINCA	1635	Síndrome de Cantu-Sanchez-Corona-Fragoso
1566	Síndrome CLAPO	1636	Síndrome de Carey-Finerman-Ziller
1567	Síndrome Cleidocranial	1637	Síndrome de Carnevale
1568	Síndrome CODAS	1638	Síndrome de Carpenter
1569	Síndrome COFS	1639	Síndrome de calarras congénitas, dismorfia facial, y neuropatía (CCFDN)
1570	Síndrome craneofacial-sordera-mano	1640	Síndrome de Catei-Manzke
1571	Síndrome CREST	1641	Síndrome de CDG
1572	Síndrome de Aarskog-Scott	1642	Síndrome de CDG tipo Id
1573	Síndrome de Aase-Smith	1643	Síndrome de CDG tipo Ie
1574	Síndrome de Abruza-Enckson	1644	Síndrome de CDG tipo If
1575	Síndrome de Ackerman	1645	Síndrome de CDG tipo Ig
1576	Síndrome de Aicardi	1646	Síndrome de CDG tipo Ih
1577	Síndrome de Aicardi-Goutieres	1647	Síndrome de CDG tipo Iia
1578	Síndrome de Alagille	1648	Síndrome de CDG tipo Iie
1579	Síndrome de Al-Gazali-Dattani	1649	Síndrome de CDG tipo Ik
1580	Síndrome de Allen-Hemdon-Dudley	1650	Síndrome de CDG tipo Ll
1581	Síndrome de Alpers	1651	Síndrome de celalopolisindactilia de Greig
1582	Síndrome de Alport	1652	Síndrome de Char
1583	Síndrome de Alstrom	1653	Síndrome de Chediak-Higashi
1584	Síndrome de Ambras	1654	Síndrome de CHILD
1585	Síndrome de anemia megaloblástica sensible a vitamina	1655	Síndrome de Christian de Myer-Franken
1586	Síndrome de aneuploidia en mosaico variegada	1656	Síndrome de Christ-Siemens-Touraine
1587	Síndrome de aneurisma aórtico de tipo Loeys-Dietz	1657	Síndrome de Chung-Strauss
1588	Síndrome de Angelman	1658	Síndrome de Clouston
1589	Síndrome de aniridia - retraso mental	1659	Síndrome de CLOVE's
1590	Síndrome de anictalmia plus	1660	Síndrome de Cobb
1591	Síndrome de antisintetasa	1661	Síndrome de Cockayne
1592	Síndrome de Antley-Bixler	1662	Síndrome de Coffin-Siris
1593	Síndrome de Apert	1663	Síndrome de Coffin-Lowry
1594	Síndrome de aspiración de meconio	1664	Síndrome de Cogan
1595	Síndrome de ataxia - sordera - retraso mental	1665	Síndrome de Cohen
1596	Síndrome de Atkin-Flaiz-Pati-Smith	1666	Síndrome de Cole-Carpenter
1597	Síndrome de autismo y macrocefalia	1667	Síndrome de Cooks
1598	Síndrome de Axenfeld-Rieger	1668	Síndrome de Cooper-Jabs
1599	Síndrome de Ballard (Braquidactilia tipo B y C combinadas)	1669	Síndrome de Cornelia de Lange
1600	Síndrome de Bamforth	1670	Síndrome de Costello
1601	Síndrome de Bangstad	1671	Síndrome de Cousin-Walbraum-Cegarra
1602	Síndrome de Banki	1672	Síndrome de Cowden
1603	Síndrome de Baraitser-Brett-Plesowicz	1673	Síndrome de Coxo-auricular
1604	Síndrome de Barber-Say	1674	Síndrome de Crigler-Najjar
1605	Síndrome de Bardet-Biedl	1675	Síndrome de Crisponi
1606	Síndrome de Barth	1676	Síndrome de Cronkhit-Canada
1607	Síndrome de Bartoscs-Papas	1677	Síndrome de Curry-Jones
1608	Síndrome de Barter	1678	Síndrome de Cushing
1609	Síndrome de Basan	1679	Síndrome de Cushing dependiente de ACTH
1610	Síndrome de Bazex	1680	Síndrome de Dahlberg-Borer-Newcomer

for
29

for

ADPS

RESOLUCIÓN NÚMERO 00002048 ^{EST} **9 JUN 2015**
DE 2015 **HOJA No 15 de 18**

Continuación de la Resolución "Por la cual se actualiza el listado de enfermedades huérfanas y se define el número con el cual se identifica cada una de ellas en el sistema de información de pacientes con enfermedades huérfanas."

Número	Enfermedad Huérfana	Número	Enfermedad Huérfana
1681	Síndrome de defeción 6q16	1751	Síndrome de inmunodeficiencia primaria por déficit de p14
1682	Síndrome de Denys-Drash	1752	Síndrome de insensibilidad a los andrógenos
1683	Síndrome de depleción del ADN mitocondrial, forma encefalomiopática con aciduria metilmalonica	1753	Síndrome de intestino corto
1684	Síndrome de Desbuquois	1754	Síndrome de isotretinoína like
1685	Síndrome de Dincsoy Saini Patel	1755	Síndrome de Jackson-Weiss
1686	Síndrome de Donna-Berrow	1756	Síndrome de Jacobsen
1687	Síndrome de Duane	1757	Síndrome de Jallil
1688	Síndrome de Dubowitz	1758	Síndrome de Jervell y Lange-Nielsen
1689	Síndrome de Dursun	1759	Síndrome de Jeune
1690	Síndrome de Dyggve-Melchior-Clausen	1760	Síndrome de Johanson Blizard
1691	Síndrome de EEM	1761	Síndrome de Johnson-Memlin
1692	Síndrome de Ehlers-Danlos de tipo vascular	1762	Síndrome de Joubert
1693	Síndrome de Ehlers-Danlos tipo artrocalasia - TIPO VII	1763	Síndrome de Joubert con defecto hepático
1694	Síndrome de Ehlers-Danlos tipo cifoescoliosis - TIPO VI	1764	Síndrome de Joubert con defecto proleodigital
1695	Síndrome de Ehlers-Danlos tipo clásico - TIPO I Y II	1765	Síndrome de Juberger-Hayward
1696	Síndrome de Ehlers-Danlos tipo dermatosparaxis - TIPO VII C	1766	Síndrome de Kabuki make up
1697	Síndrome de Ehlers-Danlos tipo hiperlaxitud - TIPO III	1767	Síndrome de Kaler Garity Stem
1698	Síndrome de Eiken	1768	Síndrome de Kalimann
1699	Síndrome de Ellis-Van Creveld	1769	Síndrome de Kalimann cardiopatia
1700	Síndrome de encefalopatía mioneurogastrointestinal	1770	Síndrome de Kapur-Torifello
1701	Síndrome de Eng-Strom	1771	Síndrome de Kasabach-Merritt
1702	Síndrome de escallofalia familiar tipo McGillivray	1772	Síndrome de Keams-Sayre
1703	Síndrome de Evans	1773	Síndrome de Kippel-Fail aislado
1704	Síndrome de exoftalmos benigno	1774	Síndrome de Kozlowski Brown Hardwick
1705	Síndrome de extravasación capilar	1775	Síndrome de Kumar Levick
1706	Síndrome de Fanconi asociado a cadenas ligeras Ig monoclonal	1776	Síndrome de la cimilana
1707	Síndrome de Filippi	1777	Síndrome de la persona rígida
1708	Síndrome de Fine Lubinsky	1778	Síndrome de la piel rizada
1709	Síndrome de Finlay Markes	1779	Síndrome de la triple H (HHH)
1710	Síndrome de Floating-Harbor	1780	Síndrome de Laron
1711	Síndrome de Flynn Aird	1781	Síndrome de Laron con inmunodeficiencia
1712	Síndrome de Fountain	1782	Síndrome de Larsen
1713	Síndrome de Frank-Ter Haar	1783	Síndrome de Larsen like forma letal
1714	Síndrome de Fraser	1784	Síndrome de Leigh
1715	Síndrome de Frasier	1785	Síndrome de Leis
1716	Síndrome de Freeman-Sheldon	1786	Síndrome de Lerner
1717	Síndrome de Fried	1787	Síndrome de Lennox-Gastaut
1718	Síndrome de Frys	1788	Síndrome de Lesch-Nyhan
1719	Síndrome de Fuhrmann	1789	Síndrome de Lewis-Pashayan
1720	Síndrome de Fugua Berkovitz	1790	Síndrome de Lewis-Sumner
1721	Síndrome de Galloway	1791	Síndrome de Lichtenstein
1722	Síndrome de German	1792	Síndrome de Liddle
1723	Síndrome de Gileman	1793	Síndrome de LI-Fraumeni
1724	Síndrome de Goldblatt	1794	Síndrome de Lipodistrofia - retraso mental - sordera
1725	Síndrome de Goldenhar	1795	Síndrome de Lowry-Wood
1726	Síndrome de Goldmann-Favre	1796	Síndrome de Maffucci
1727	Síndrome de Goodman	1797	Síndrome de Majeed (mutación de LPIN2)
1728	Síndrome de Gorham-Slout	1798	Síndrome de Marden-Walker
1729	Síndrome de Gorlin	1799	Síndrome de Marfan
1730	Síndrome de Gorlin Chaudry Moss	1800	Síndrome de Marinesco-Sjogren
1731	Síndrome de Grange	1801	Síndrome de Marshall con fiebre periódica
1732	Síndrome de Guillain-Barre	1802	Síndrome de Marshall-Smith
1733	Síndrome de Hallermann-Streiff Francois	1803	Síndrome de Martinez-Frias
1734	Síndrome de Hartnup	1804	Síndrome de Matthew-Wood
1735	Síndrome de Hartsfield Bixler Demyer	1805	Síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser
1736	Síndrome de Hennekam	1806	Síndrome de Mazabraud
1737	Síndrome de Hennekam Beemer	1807	Síndrome de McCune-Albright
1738	Síndrome de Hermansky-Pudlak	1808	Síndrome de Meacham
1739	Síndrome de HERNES	1809	Síndrome de Meckel
1740	Síndrome de Hiper IgD	1810	Síndrome de megacolon de Goldberg-Shprintzen
1741	Síndrome de Hiper IgM	1811	Síndrome de MEHMO
1742	Síndrome de hipercoagulabilidad por déficit de glicosiltransferasa	1812	Síndrome de Michels
1743	Síndrome de hiper-IgE autosómico dominante	1813	Síndrome de microdeleción 12q14
1744	Síndrome de hipopigmentación con sordera y ceguera, tipo yemení	1814	Síndrome de microdeleción 15q24
1745	Síndrome de Holt-Oram	1815	Síndrome de microdeleción 2p21
1746	Síndrome de Houlston-Irregori Munday	1816	Síndrome de microdeleción 2q24
1747	Síndrome de Hurter	1817	Síndrome de microdeleción 2q37
1748	Síndrome de Hurter-Scheie	1818	Síndrome de microdeleción 8q22.1
1749	Síndrome de ictericia y nacimiento prematuro	1819	Síndrome de microcefalia - micromelia
1750	Síndrome de IMAGE	1820	Síndrome de miembros y mamas

27

WDR
H. P. 2015

RESOLUCIÓN NÚMERO 0002048

9 JUN 2015

DE 2015

HOJA No 16 de 18

Continuación de la Resolución "Por la cual se actualiza el listado de enfermedades huérfanas y se define el número con el cual se identifica cada una de ellas en el sistema de información de pacientes con enfermedades huérfanas."

Número	Enfermedad Huérfana	Número	Enfermedad Huérfana
1821	Síndrome de Miller Dieker	1891	Síndrome de rotula parva
1822	Síndrome de Milroy	1892	Síndrome de rotura de Nijmegen
1823	Síndrome de Moebius	1893	Síndrome de rubéola congénita
1824	Síndrome de Mohr-Tranebjærg	1894	Síndrome de Rubinstein-Taybi
1825	Síndrome de Mononen-Kames-Senac	1895	Síndrome de Rudiger-Schmidt-Loose
1826	Síndrome de Moore-Federman	1896	Síndrome de Saethre-Chotzen
1827	Síndrome de Mowat-Wilson	1897	Síndrome de Sakati-Nyhan
1828	Síndrome de Muckle-Wells	1898	Síndrome de Saldino-Mainzer
1829	Síndrome de Muenke	1899	Síndrome de Sanfilippo tipo A
1830	Síndrome de Muir-Torre	1900	Síndrome de Say-Barber-Miller
1831	Síndrome de Myhre-Ruvalcaba-Graham	1901	Síndrome de Scafi
1832	Síndrome de Nageli-Franceschetti-Jadassohn	1902	Síndrome de Scheie
1833	Síndrome de Nance-Horan	1903	Síndrome de Schilbach-Rott
1834	Síndrome de Neu-Laxova	1904	Síndrome de Schinzel-Giedion
1835	Síndrome de neurocorticosis de McLeod	1905	Síndrome de Schnitzler
1836	Síndrome de Neurodegenerativo ligado al cromosoma X, de tipo Hamel	1906	Síndrome de Schopf-Schulz-Passarge
1837	Síndrome de Nevo	1907	Síndrome de Schwartz-Jampel
1838	Síndrome de Nevus epidérmico	1908	Síndrome de Sebastian
1839	Síndrome de Nijmegen Breakage	1909	Síndrome de Sackel
1840	Síndrome de Noonan	1910	Síndrome de Secreción Inapropiada de hormona antidiurética
1841	Síndrome de Ochoa	1911	Síndrome de Senior-Loken
1842	Síndrome de Okamoto-Satomura	1912	Síndrome de sensibilidad a UV
1843	Síndrome de Olmsted	1913	Síndrome de SERKAL
1844	Síndrome de Ornan	1914	Síndrome de Sezary
1845	Síndrome de Ordine	1915	Síndrome de Shock estafilocócico tóxico
1846	Síndrome de Opitz ligado al cromosoma X	1916	Síndrome de Shprintzen-Goldberg
1847	Síndrome de Pai	1917	Síndrome de Shwachman-Diamond
1848	Síndrome de Pailister-Hall	1918	Síndrome de Siegler-Brewer-Carey
1849	Síndrome de Papillon-Lefèvre	1919	Síndrome de Silence
1850	Síndrome de Parkes-Weber	1920	Síndrome de Silver-Russell
1851	Síndrome de Parsonage-Turner	1921	Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel
1852	Síndrome de Partington	1922	Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel tipo 2
1853	Síndrome de Pearson	1923	Síndrome de Sjögren-Larsson
1854	Síndrome de Peridred	1924	Síndrome de Smith-Lemli-Opitz
1855	Síndrome de Perlman	1925	Síndrome de Smith-Magenis
1856	Síndrome de Perrault	1926	Síndrome de sordera branquiogénica
1857	Síndrome de Perry	1927	Síndrome de sordera e infertilidad
1858	Síndrome de Peters-Plus	1928	Síndrome de Sotos
1859	Síndrome de Peutz-Jeghers	1929	Síndrome de Stem Lubinsky-Durie
1860	Síndrome de Pfeiffer	1930	Síndrome de Stickler
1861	Síndrome de PIBIDS	1931	Síndrome de Simmler
1862	Síndrome de Pierre Robin - anomalía faciodigital	1932	Síndrome de Stoll-Alambik-Finck
1863	Síndrome de Pierre Robin aislado	1933	Síndrome de Stormorken-Spaastad-Langslet
1864	Síndrome de Pierson	1934	Síndrome de Sturge-Weber
1865	Síndrome de Pitt-Hopkins	1935	Síndrome de Suarez-Stickler
1866	Síndrome de Plummer-Vinson	1936	Síndrome de sudoración inducida por frío
1867	Síndrome de Poland	1937	Síndrome de Summit
1868	Síndrome de Pollit	1938	Síndrome de Susac
1869	Síndrome de Potocki-Shaffer	1939	Síndrome de Teebi-Shailout
1870	Síndrome de Prader-Willi	1940	Síndrome de Temtamy
1871	Síndrome de Prieto-Badia-Mulas	1941	Síndrome de Tietz
1872	Síndrome de Proteus	1942	Síndrome de Tome-Brune-Fardeau
1873	Síndrome de pseudo-Zellweger	1943	Síndrome de Torg-Winchester
1874	Síndrome de pterigión múltiple autosómico dominante	1944	Síndrome de Tonello-Carey
1875	Síndrome de Pterigium antecubital	1945	Síndrome de Tonello-Lacassie-Droste
1876	Síndrome de Pterigium popliteo autosómico dominante	1946	Síndrome de tortuosidad arterial
1877	Síndrome de pulgar largo braquidactilia	1947	Síndrome de Tourette
1878	Síndrome de Qazi-Markouzos	1948	Síndrome de Townes-Brocks
1879	Síndrome de Rambaud-Gallian-Touchard	1949	Síndrome de Treacher-Collins
1880	Síndrome de Rapp-Hodgkin	1950	Síndrome de Trefl-Sanborn-Carey
1881	Síndrome de Renpenning	1951	Síndrome de Turner
1882	Síndrome de resistencia a la hormona liberadora de tirotrópina	1952	Síndrome de Urbright-Hodes
1883	Síndrome de Rett	1953	Síndrome de Usher
1884	Síndrome de Rett atípico	1954	Síndrome de Usher no especificado
1885	Síndrome de Riddle	1955	Síndrome de Usher tipo 1
1886	Síndrome de Roberts	1956	Síndrome de Usher tipo 2
1887	Síndrome de Robinow	1957	Síndrome de Van der Bosch
1888	Síndrome de Robinow-like	1958	Síndrome de Van Der Woude
1889	Síndrome de Rollman	1959	Síndrome de Vater-like, con hipertensión pulmonar, anomalías de las orejas y retraso del crecimiento
1890	Síndrome de Rothmund-Thomson	1960	Síndrome de Vici

CA

KOR
Huep25

- 9 JUN 2015

RESOLUCIÓN NÚMERO 00002048

DE 2015

HOJA No 17 de 18

Continuación de la Resolución "Por la cual se actualiza el listado de enfermedades huérfanas y se define el número con el cual se identifica cada una de ellas en el sistema de información de pacientes con enfermedades huérfanas."

Número	Enfermedad Huérfana	Número	Enfermedad Huérfana
1961	Síndrome de Waardenburg (termino genérico)	2031	Síndrome odonto-trico-onico-digito-palmar
1962	Síndrome de Waardenburg-Shah	2032	Síndrome oral-facial-digito
1963	Síndrome de Walker-Warburg	2033	Síndrome oral-facial-digito no especificado
1964	Síndrome de Weaver	2034	Síndrome oral-facial-digito tipo 1
1965	Síndrome de Weaver-Williams	2035	Síndrome oral-facial-digito tipo 3
1966	Síndrome de Weil-Marchesani	2036	Síndrome oral-facial-digito tipo 4
1967	Síndrome de Wells	2037	Síndrome oral-facial-digito tipo 5
1968	Síndrome de Werner	2038	Síndrome oral-facial-digito tipo 8
1969	Síndrome de West	2039	Síndrome oto-palato-digito
1970	Síndrome de WHIM	2040	Síndrome PAGOD
1971	Síndrome de Wieacker-Wolff	2041	Síndrome PARC
1972	Síndrome de Wiedemann-Rautenstrauch	2042	Síndrome PELVIS
1973	Síndrome de Williams	2043	Síndrome PFAPA
1974	Síndrome de Wilson-Turner	2044	Síndrome PHACE
1975	Síndrome de Wiskott-Aldrich	2045	Síndrome pneumo-renal de Goodpasture
1976	Síndrome de Wolcott-Rallison	2046	Síndrome polimalformativo letal tipo Boissel
1977	Síndrome de Wolf-Hirschhorn	2047	Síndrome RAPADILINO
1978	Síndrome de Wolfram	2048	Síndrome RHYNS
1979	Síndrome de Worster-Drought	2049	Síndrome SHORT
1980	Síndrome de Zellweger	2050	Síndrome tipo IPLEX
1981	Síndrome de Zellweger-like sin anomalías peroxisómicas	2051	Síndrome trico dental
1982	Síndrome de Zollinger-Ellison	2052	Síndrome trico dento óseo tipo 1
1983	Síndrome de Zúñich-Kaye	2053	Síndrome tricomitoalangio, tipo 1 y 3
1984	Síndrome del cráneo en tonel aislado	2054	Síndrome triple A
1985	Síndrome del injerto contra huesped	2055	Síndrome uñar-mamario
1986	Síndrome del metilmercurio fetal	2056	Síndrome uña-rotula
1987	Síndrome DEND	2057	Síndrome vulvovaginal-gingival
1988	Síndrome digito-reño cerebral	2058	Síndrome W
1989	Síndrome disgenésico del tronco encefálico de Athabaskan	2059	Síndrome Klippel Trenaunay Savatelli
1990	Síndrome DOOR	2060	Síndrome Klippel Trenaunay Weber
1991	Síndrome facio-cardio-mélico	2061	Síndromes hipereosinofílicos
1992	Síndrome FILS (mutación en POLE1)	2062	Síndromes miasténicos congénitos
1993	Síndrome GAPO	2063	Sinostosis congénita
1994	Síndrome Genitopatelar	2064	Sinostosis congénita
1995	Síndrome GRACILE	2065	Sinostosis congénita
1996	Síndrome H	2066	Sinostosis congénita
1997	Síndrome HEC	2067	Sinostosis congénita
1998	Síndrome hemolítico urémico atípico	2068	Sinostosis congénita
1999	Síndrome hipereosinofílico idiopático	2069	Sinostosis congénita
2000	Síndrome hidrocefalo	2070	Sinostosis congénita
2001	Síndrome IBIDS	2071	Sinostosis congénita
2002	Síndrome ICF	2072	Sinostosis congénita
2003	Síndrome IRIDA	2073	Sinostosis congénita
2004	Síndrome IRVAN	2074	Sinostosis congénita
2005	Síndrome KBG	2075	Sinostosis congénita
2006	Síndrome KiD	2076	Sinostosis congénita
2007	Síndrome lacrimo-auriculo-dento-digito	2077	Sinostosis congénita
2008	Síndrome LEOPARD	2078	Sinostosis congénita
2009	Síndrome letal onfalocelo fisura palatina	2079	Sinostosis congénita
2010	Síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPES-SFAS)	2080	Sinostosis congénita
2011	Síndrome Maroteaux-Lamy	2081	Sinostosis congénita
2012	Síndrome MASA	2082	Sinostosis congénita
2013	Síndrome MEDNIK	2083	Sinostosis congénita
2014	Síndrome MELAS	2084	Sinostosis congénita
2015	Síndrome MERRF	2085	Sinostosis congénita
2016	Síndrome miasténico de Lambert-Eaton	2086	Sinostosis congénita
2017	Síndrome Micro	2087	Sinostosis congénita
2018	Síndrome MIDAS	2088	Sinostosis congénita
2019	Síndrome N	2089	Sinostosis congénita
2020	Síndrome NARP	2090	Sinostosis congénita
2021	Síndrome nefrótico idiopático sensible a esteroides	2091	Sinostosis congénita
2022	Síndrome neurocutáneo tipo Bicknell	2092	Sinostosis congénita
2023	Síndrome neurodegenerativo ligado al cromosoma X, de tipo Bertini	2093	Sinostosis congénita
2024	Síndrome neuroectodérmico-endocrino	2094	Sinostosis congénita
2025	Síndrome neuroleptico maligno	2095	Sinostosis congénita
2026	Síndrome ocular-osteocutáneo	2096	Sinostosis congénita
2027	Síndrome ocular-cerebro-renal	2097	Sinostosis congénita
2028	Síndrome ocular-cerebro-renal	2098	Sinostosis congénita
2029	Síndrome ocular-digito-esofágico-duodenal (OCED)	2099	Sinostosis congénita
2030	Síndrome oculopalatocerebral	2100	Sinostosis congénita

9 JUN 2015

RESOLUCIÓN NÚMERO 00002048 DE 2015 HOJA No 18 de 18

Continuación de la Resolución "Por la cual se actualiza el listado de enfermedades huérfanas y se define el número con el cual se identifica cada una de ellas en el sistema de información de pacientes con enfermedades huérfanas."

Número	Enfermedad Huérfana	Número	Enfermedad Huérfana
2101	Trastorno del desarrollo sexual 46,XY, insuficiencia adrenal	2126	Trigonocefalia talla baja retraso de crecimiento
2102	Trastorno del dolor extremo paroxístico	2127	Trisoma fosfato-isomerasa, déficit de
2103	Trastorno del habla y del lenguaje tipo 1	2128	Trisomia 13
2104	Trastorno del metabolismo de los aminoácidos no especificado	2129	Trisomia 18
2105	Trastorno del metabolismo de los carbohidratos no especificado	2130	Trisomia 8q
2106	Trastorno desintegrativo de la infancia	2131	Trisomia terminal 10q
2107	Trastorno inmunoneurológico ligado al cromosoma X	2132	Tritanopía
2108	Trastorno neurometabólico por deficiencia de serina	2133	Trombocitopenia - síndrome de Pierre Robin
2109	Trastornos de la oxidación de ácidos grasos	2134	Ulcera umbilical atresia intestinal
2110	Trastornos del ciclo de la urea	2135	Uroiliasis 2,8 dihidroxi-adenina
2111	Trastornos del desarrollo sexual 46, XX - anomalías esqueléticas	2136	Urticaria familiar por frío
2112	Trastornos del desarrollo sexual con cariotipo 46,XY por déficit de 17-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa	2137	Urticaria solar
2113	Trastornos del metabolismo de las lipoproteínas	2138	Útero doble-hemivagina-agenesia renal
2114	Trastornos del metabolismo de las purinas	2139	VACTERL hidrocefalia
2115	Trastornos del metabolismo de los ácidos grasos	2140	Variante neurológica del Síndrome de Waardenburg-Shah
2116	Trastornos hormonales no especificados	2141	Vasculitis
2117	Triada de Carey	2142	Vasculitis leucocitoclástica hipocomplementémica
2118	Triada de Currarino	2143	Vasculopatía cerebroretiniana
2119	Tricodisplasia - amelogenesis imperfecta	2144	Xantúria, hereditaria aislada
2120	Tricomegalia cataratas esferocitosis	2145	Xantomatosis cerebrotendinosa
2121	Tricomegalia retinaria degeneración retraso de crecimiento	2146	Xeroderma pigmentoso
2122	Tricromasia de oligoconos	2147	Xeroderma pielis cavos esmalte anomalía de
2123	Trigonocefalia - pulgares ensanchados	2148	Xk aprosencefalia
2124	Trigonocefalia aislada	2149	XL-DKC
2125	Trigonocefalia nariz bifida anomalías de extremidades		

Anexo B*Orientaciones para el terapeuta o pedagogo que esté trabajando con niñas con síndrome de Rett*

Orientaciones útiles

1. Fomentar el hablar expresiva, ya que el lenguaje comprensivo lo tiene mejor conseguido.
 2. Buscar formas alternativas de comunicación (aumentativa y alternativa) adaptadas a sus necesidades y capacidades.
 3. Comenzar con acciones que sean significativas y motivadoras para ella e ir aumentando gradualmente el número.
 4. Los logopedas necesitan trabajar junto con otros terapeutas, equipos y familias para explotar los medios potencialmente eficaces de comunicación, posturas eficientes y el vocabulario necesario.
 5. Cuando se intentan métodos o dispositivos nuevos, es mejor limitar su uso a momentos específicos del día o a actividades concretas.
 6. La niña con SR tiene que ser observada periódicamente, aunque la frecuencia puede variar, dependiendo del rato que ella pueda mantener su atención.
 7. Los mejores sitios para las sesiones son la clase, cualquiera lugar del colegio o la casa, donde puede practicar y hacer uso de nuevos métodos de comunicación, tanto para divertirse como con fines funcionales.
 8. Es mejor potenciar realmente bien una sola actividad, que diluirse en muchas cosas que no son verdaderamente de ayuda.
 9. Las sesiones también se pueden combinar con las de otros terapeutas, de manera que el movimiento, las secuencias y la comunicación se trabajen simultáneamente.
-

-
10. Desarrollar sistemas, y dispositivos de programación y entrenar al equipo y a las familias.
 11. La frecuencia de las sesiones necesita aumentarse cuando se introduce un método nuevo de comunicación y hasta que la niña, el equipo y la familia se familiaricen con él y puedan utilizarlo sin problemas en entornos funcionales.
-

Nota: De “Síndrome de Rett” por R. Palomera & B. Sangrador, 2006, *Síndromes y apoyos*.

Panorámica desde la ciencia y desde las asociaciones, 1ra ed, Madrid, España: Colección

FEAPS, p.125-126.

Anexo C

Criterios diagnósticos desarrollados por la American Psychiatric Association para el trastorno autista.

Criterios Diagnósticos

A.- Un total de seis o más ítems de los apartados (1), (2) y (3), con al menos dos ítems de (1) y al menos uno de (2) y dos de (3)

1.- Deterioro cualitativo en la Interacción Social, manifestado por al menos dos de los siguientes:

a.- Marcado deterioro en el uso de múltiples conductas no verbales que regulan la interacción social tales como el contacto ocular, la expresión facial, las posturas corporales, y los gestos, que regulan las interacciones sociales.

b.- Fallo en el desarrollo de relaciones entre pares, adecuadas a su nivel evolutivo

c.- Ausencia de intentos espontáneos de compartir diversiones, intereses, o aproximaciones a otras personas.

d.- Ausencia de reciprocidad social o emocional.

2.- Deterioro cualitativo en la Comunicación, puesto de manifiesto por, al menos, una de las siguientes:

a.- Retraso evolutivo del lenguaje hablado (no acompañado de intentos compensatorios a través de modalidades alternativas de comunicación, como gestos o mímicas).

b.- En individuos con lenguaje apropiado, marcado deterioro en la capacidad de iniciar o mantener conversación con otros.

c.- Uso repetitivo del lenguaje, o lenguaje idiosincrático.

d.- Ausencia de Juego variado, espontáneo, creativo o social, apropiado a su nivel de

3.- Patrones de conducta, intereses y actividades restrictivos, repetitivos y estereotipados, puesto de manifiesto por, al menos, una de las siguientes:

a.- Preocupación que abarca a uno o más patrones de intereses estereotipados y restringidos, que es anormal o en intensidad o en el foco de interés en sí.

b.- Adherencia aparentemente inflexible a rutinas o rituales específicos y no funcionales.

c.- Manierismos motores estereotipados y repetitivos (p.ej: aleteo de manos o dedos o movimientos complejos que implican a todo el cuerpo)

d.- Preocupación persistente por parte de objetos.

B.- Retraso o funcionamiento anormal en al menos uno de las siguientes áreas, con inicio antes de los 3 años:

(1).- Interacción Social.

(2).- Uso social y comunicativo del Lenguaje.

(3).- Juego simbólico o imaginativo.

C. El trastorno no se puede encuadrar como Síndrome de Rett o Trastorno Desintegrativo de la infancia

Nota: De “Síntomatología autista y síndrome de Prader-Willi”, por L. Rosell & V. Venegas, 2006, *Revista de Neurología*, p. 91.

Anexo D

Algunos consejos que pueden llegar a ser útiles para el pedagogo o el terapeuta para la interacción con niños con síndrome de X frágil.

Consejos educativos

1. Propicie situaciones atractivas en las que sientan la necesidad de comunicar algo.
2. Cuando inicien la comunicación, preste atención y refuerce positivamente todo intento comunicativo.
3. Dé oportunidades de interacción placenteras en las que se sientan escuchados y entendidos
4. Fomente el uso adecuado del lenguaje sin regaños ni corrigiéndolos continuamente, ya que es contraproducente. Sírvasse de su turno de palabra para introducir el uso correcto de las palabras de forma natural.
5. Ayúdelo a regular la velocidad del lenguaje.
6. Cree ambientes en los que se sienta integrado.
7. Sírvasse de materiales visuales en la enseñanza de nuevo vocabulario como posters, tarjetas, videos, etc.
8. Realice con ellos ejercicios bucales, ejercicios de labios y lenguas (pompas de jabón, muecas, expresiones faciales, etc.) que mejoren la pronunciación.

Nota: De “Síndrome de X frágil.”, por J. Del Barrio, A. Castro & L. Buesa, ,2006, En

Síndromes y apoyos. Panorámica desde la ciencia y desde las asociaciones. 1ra ed.

Madrid, España: Colección FEAPS, p 107. |