



**FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA**

**ESTADO BUCODENTAL DE LA POBLACIÓN DE
PACIENTES CON SÍNDROME DE RETT DE LA
COMUNIDAD VALENCIANA Y REGIÓN DE MURCIA**

**PROGRAMA DE DOCTORADO FISIOPATOLOGÍA DEL APARATO
ESTOMATOGNÁTICO**

TESIS DOCTORAL

DOCTORANDA: María Cristina Fuertes González

DIRECTOR: Francisco Javier Silvestre Donat

Valencia, 2013



VNIVERSITAT
ID VALÈNCIA

Facultat de Medicina i Odontologia
Departament d'Estomatologia

Francisco Javier Silvestre Donat, Profesor Titular de Estomatología de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universitat de València,

CERTIFICA:

Que D^a María Cristina Fuertes González ha realizado la tesis doctoral titulada: "Estado bucodental de la población de pacientes con síndrome de Rett de la Comunidad Valenciana y Región de Murcia" bajo mi dirección, informándolo por mi parte de forma favorable para que pueda ser expuesta y defendida ante el tribunal correspondiente en nuestra universidad.

Lo que firmo en Valencia, a 25 de Febrero de 2013.

Fdo.: Dr. Fco. Javier Silvestre Donat

A Natí.

AGRADECIMIENTOS

La primera vez que pensé que realizar una tesis doctoral podría entrar dentro de mis planes de futuro, tuve la suerte de contar a mi alrededor con una serie de personas que han hecho posible que ese proyecto sea hoy una realidad. Aun así, el camino ha sido duro y solitario en la mayoría de las ocasiones. A pesar de todo, cuando la opción más sencilla era tirar la toalla, el acordarme de mis pacientes Rett, del apoyo incondicional de sus familias y el cariño que acercarme a ellas me ha aportado, se convirtió en el motor indispensable para poder llegar por fin a la meta.

Así que ahora mismo tenéis en vuestras manos el resultado de un proyecto que comenzó hace mucho tiempo, y debo agradecer a una serie de personas el prestarme su tiempo, consejo y apoyo en los momentos más difíciles.

Por tanto, gracias a Cipriano, Elena, Lore, Lupe, Carmen, a mi director Javier, a la clínica para Pacientes Especiales de Cruz Roja, a la clínica de Diana y al centro de educación infantil Catxirulo. Gracias por el apoyo profesional y, sobre todo, personal.

A mi familia: mamá, papá, chaval y Bego, por estar SIEMPRE a mi lado...y cuidarme incondicionalmente, a mí y a Romina!. Os quiero muchísimo.

Y a Jose, aunque le pese...

*¿A qué lengua se traduce la lluvia?
¿Cuántas sílabas forman el perfume
que la rosa destila? ¿Con qué rima
uncirías las olas de la playa?
¿Serías tú capaz de discernir
los hemistiquios en el beso último
de dos amantes, y ponerle acentos
al silencio sutil de sus pupilas?
¿Qué humana ortografía serviría
para ese ladrido que a lo lejos
se oye en plena noche o para el pulso
que late en todo astro, incluso muerto?
Dime con qué alfabeto se transcribe
el sueño de la vida,
dímelo sin palabras, que son merma,
sin rima, sin acentos, sin medida,
y luego, habla.*

Andrés Trapiello.

A vosotras, que habláis con la mirada...

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN AL SÍNDROME DE RETT (SR)	1
1.1. ¿Qué es el SR? Definición e historia. Epidemiología	3
1.2. Aspectos clínicos. Criterios diagnósticos. Variantes	4
1.3. Aspectos genéticos	10
1.4. Diagnóstico diferencial	21
1.5. Tratamiento	26
1.6. Pronóstico y esperanza de vida	36
1.7. Base de datos Rett	37
2. REVISIÓN DE LA LITERATURA	39
3. JUSTIFICACIÓN	51
4. HIPÓTESIS DE TRABAJO	55
5. OBJETIVOS	59
6. MATERIAL Y MÉTODO	63
6.1. Diseño del estudio	65
6.2. Población de estudio	65
6.3. Examinadores y calibración	71
6.4. Autorizaciones	71
6.5. Material y recogida de datos	71
6.6. Variables del estudio	73
6.7. Formulario de exploración	80
6.8. Análisis estadístico	80
7. RESULTADOS	81
7.1. Cuestionario odontológico	83
Hábitos orales	83
Higiene oral	84
Consistencia de la dieta	86
Asistencia odontológica	87

7.2. Revisión odontológica.....	88
Hábitos parafuncionales.....	88
Indicadores de caries.....	89
Estado periodontal.....	99
Exploración intraoral y oclusión.....	99
Materiales de obturación y selladores de fisuras.....	101
Traumatismos.....	101
Desgaste dental.....	102
8. DISCUSIÓN.....	103
Discusión sobre el material y método empleado.....	105
Discusión sobre los resultados.....	111
9. CONCLUSIONES.....	139
10. BIBLIOGRAFÍA.....	143
11. APÉNDICE DOCUMENTOS MATERIAL Y MÉTODO.....	163
Anexo I : Comité ético de investigación clínica del Hospital Dr Peset.....	165
Anexo II : Junta directiva Asociación Española de SR.....	166
Anexo III: Autorizaciones.....	167
Anexo IV: Formulario de exploración.....	170
12. APÉNDICE ARTÍCULO DE NUESTRO GRUPO EN RELACIÓN CON SR.....	173
13. APÉNDICE FOTOGRÁFICO.....	181

INTRODUCCIÓN AL SÍNDROME DE RETT

DEFINICIÓN E HISTORIA. EPIDEMIOLOGÍA. EL SR EN ESPAÑA
ASPECTOS CLÍNICOS. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS. VARIANTES
ASPECTOS GENÉTICOS
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL
TRATAMIENTO
PRONÓSTICO Y ESPERANZA DE VIDA
BASE DE DATOS RETT

1.1. ¿ QUÉ ES EL SÍNDROME DE RETT?

Definición e historia

El síndrome de Rett (SR) es un trastorno del neurodesarrollo ligado al cromosoma X que ocurre casi exclusivamente en mujeres, caracterizado por la regresión en el desarrollo psicomotor con manifestaciones autistas, desaceleración del crecimiento cefálico, convulsiones y movimientos repetitivos estereotipados de las manos (1,2). Fue descrito por primera vez por el neuropediatra austríaco Andreas Rett como una atrofia cerebral progresiva asociada a hiperamonemia propia del sexo femenino en una publicación alemana de poca divulgación (3). Más tarde, en 1982, se presentó su descripción clínica en la reunión de la Federación Europea de Neuropediatría celebrada en Norwirherhout (Holanda), pero no fue hasta el año 1983 cuando fue dado a conocer al mundo médico y científico en una publicación internacional en lengua inglesa (4) donde el Dr Berst Hagberg de Suecia, junto con otros colegas de Francia y Portugal, recopilaron 35 pacientes reconociéndose el SR como entidad nosológica, aunque no se definieron claramente sus características clínicas hasta 1988 (5).

Epidemiología

El SR afecta a todas las razas y es la segunda causa más común de retraso mental grave en el sexo femenino (después del síndrome de Down). Ha sido reportado en más de cuarenta países en todo el mundo (6).

El SR se engloba dentro del grupo de las enfermedades raras. Se considera enfermedad rara la que tiene una incidencia menor al 0.05% en la población (1 enfermo por cada 2.000 personas). Se trata, por tanto, de patologías muy poco frecuentes, sobre las que existe un gran desconocimiento, lo que dificulta el diagnóstico y su tratamiento. Se estima que la prevalencia del SR es de 4.15 por cada 100.000 habitantes según la última revisión sistemática de la literatura para proporcionar una estimación de la prevalencia de las enfermedades raras en Europa que realiza periódicamente Orphanet (portal de información europeo de referencia en enfermedades raras y medicamentos huérfanos) (7).

La aplicación de esta tasa a la población española indica que no todos los casos de SR están adecuadamente reconocidos y censados. En España, que constaba en 1999 con

39.580.600 habitantes, se pudo localizar 207 casos afectados de SR (8), lo que supone un registro muy bajo de casos. A finales de 2012, la población en España ascendía a 46.196.278 habitantes; aplicando la tasa de prevalencia anteriormente mencionada deben haber cerca de 2.000 casos de SR en la población española, de los que filiados en la actualidad no hay más de 400 aproximadamente.

1.2. ASPECTOS CLÍNICOS. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

La historia natural de las características clínicas del SR se puede dividir en cuatro estadios evolutivos clínicos (9,10):

Estadio I: Estancamiento

El inicio de la primera fase de la enfermedad se produce entre los 6 y los 18 meses de edad y se caracteriza por una paralización del desarrollo psicomotor y un retraso en el crecimiento cefálico. Durante semanas o meses el desarrollo psicomotor progresa lentamente, aunque generalmente se considera normal. Las niñas son hipotónicas y en la mayoría de los casos nunca llegan a gatear.

Estadio II: Regresión rápida del desarrollo

El inicio de este período puede ser tanto repentino (de un día para otro) como insidioso (duración de más de un año), y se inicia entre el primer y cuarto año de vida. Se observa una pérdida de las adquisiciones en la esfera de la comunicación, con pérdida o no adquisición del lenguaje e implantación de un comportamiento autista. Curiosamente, al contrario que en otros trastornos del espectro autista, el contacto visual es muy bueno, siendo ésta la única forma de comunicación conservada. Además, las niñas dejan de jugar ya que pierden la prensión propositiva y, de manera simultánea, inician movimientos estereotipados de las manos, a veces continuos y de carácter compulsivo. Generalmente las adquisiciones motoras ordinarias se mantienen preservadas pero, a veces, durante esta fase, las niñas que ya habían adquirido la marcha pierden esta capacidad, recuperándola más tarde en la mayoría de los casos. Algunas pacientes empiezan a mostrar alteraciones del sueño con inversión del ritmo diurno/nocturno, episodios paroxísticos de risa y llanto, bruxismo diurno, irregularidades respiratorias exclusivamente diurnas (apneas e hiperapneas) y crisis epilépticas de difícil control farmacológico.

Estadio III: Período pseudoestacionario

Su inicio se produce entre los 2 y los 10 años de edad, y puede durar décadas. Al contrario que las enfermedades degenerativas del sistema nervioso central, en el SR a un período de regresión del desarrollo le sigue otro con alguna recuperación e incluso progresión. Respecto a la comunicación, se produce una cierta mejoría en algunas niñas, que consiguen pronunciar algunas palabras que habían aprendido anteriormente a la aparición de la regresión. La apraxia o dispraxia manual y las estereotipias, en conjunto con el retraso en el crecimiento cefálico, constituyen las características clínicas que habitualmente permiten establecer un diagnóstico en este estadio. La marcha puede adquirirse en esta fase (en aquellas niñas que no la habían adquirido o que la habían perdido en la fase de regresión), pero a partir de los 10 años es muy raro que esta circunstancia se produzca. La epilepsia es muy frecuente y a veces refractaria al tratamiento. Las anomalías respiratorias y la aerofagia con distensión abdominal están presentes en aproximadamente un 75% de los casos (11). Entre el 85 y 90% de los casos presentan una mala evolución estaturoponderal y empeoran a medida que aumenta la edad (11). Aunque de manera lenta, en esta fase existe una regresión neuromotora que culmina con la pérdida de la marcha autónoma y la dependencia de la silla de ruedas en la mayoría de los casos, momento en el que las pacientes pasan automáticamente al estadio IV (IVa). Las pacientes que nunca adquirieron la marcha en el estadio III, también pasan, a partir de los 10 años al estadio IV (IVb), dado que es muy poco probable que se adquiriera esta capacidad con posterioridad a esa edad, tal y como se mencionó anteriormente.

Estadio IV: Deterioro motor tardío

El inicio de esta fase coincide con la pérdida de la marcha o con la no adquisición de la misma a los 10 años de edad. En la mayoría de los casos, el tránsito a este estadio se produce en la segunda década, pero algunas pacientes mantienen la marcha autónoma durante varias décadas más. En esta fase predominan generalmente los síntomas extrapiramidales; las pacientes presentan una rigidez mixta (piramidal y extrapiramidal), distonía, atrofia muscular marcada, bradicinesia con desaparición casi total de estereotipias, temblor e hipomimia. La escoliosis está presente en cerca de la mitad de los casos, y las irregularidades respiratorias y las crisis epilépticas desaparecen o se reducen considerablemente. Los pies y las manos son frecuentemente muy pequeños, fríos y

presentan deformidades debido a la distonía. La prácticamente total desaparición de las estereotipias manuales en esta fase hace difícil el diagnóstico del SR a quien lo observa por primera vez en pacientes en edad adulta. La mayoría de las pacientes de esta edad presentan un retraso mental profundo, apraxia manual, tienen frecuentemente baja estatura, dependencia de la silla de ruedas y un síndrome parkinsoniano. El diagnóstico sólo puede realizarse gracias a su historia anterior. Esta fase puede durar décadas, y la edad de fallecimiento es variable. En un tercio de los casos, la muerte acontece durante los primeros veinte años de vida, sobre todo durante la noche, no está relacionada con crisis epilépticas y, por ahora, no está aclarado el mecanismo que la produce.

Criterios diagnósticos

El diagnóstico del SR clásico es clínico, siendo los primeros criterios diagnósticos establecidos en Viena, en 1984, se modifican en 1988 por *The Rett Syndrome Diagnostic Criteria Work Group* (5), y posteriormente por Hagberg en 1993 (11), pero fueron revisados de nuevo en la reunión llevada a cabo por la *European Paediatric Neurology Society* en Baden Baden (Alemania) en 2001 (12). De forma similar, en dicha reunión se redactaron los criterios de las variantes fenotípicas para permitir una mayor inclusión de pacientes. Sin embargo, todos estos criterios han sido recientemente revisados por el Consorcio *RettSearch* (1), constituido por una red internacional de investigadores del SR, compuesto por expertos de trece países diferentes. El objetivo de este consorcio fue aclarar y simplificar los criterios clínicos necesarios para el diagnóstico del SR clásico y atípico, ya que se ha reconocido que algunos individuos presentan muchas de las características clínicas del SR, tales como la regresión, pero no necesariamente tienen todas las características del trastorno. Los criterios diagnósticos son: (Tabla I)

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS SR 2010	
Considerar la posibilidad de diagnóstico cuando se observa desaceleración postnatal del crecimiento de la cabeza	
Criterios necesarios para el SR clásico o típico	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Un período de regresión seguido por una recuperación o estabilización 2. Todos los criterios principales y todos los criterios de exclusión 3. Los criterios de apoyo no son necesarios, aunque a menudo se presentan 	
Criterios necesarios para el SR atípico o variante	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Un período de regresión seguido por una recuperación o estabilización 2. Por lo menos 2 de los 4 criterios principales 3. 5 de 11 criterios de apoyo 	
CRITERIOS PRINCIPALES	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Pérdida parcial o total de las habilidades manuales intencionales adquiridas 2. Pérdida parcial o total de la lengua hablada adquirida 3. Alteraciones de la marcha: deterioro (dispraxia) o no adquisición de la marcha 4. Movimientos estereotipados de las manos, retorciéndolas/estrujándolas, haciendo palmas/golpeando, ensalivando, lavado de manos y automatismos de fricción 	
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN PARA EL SR TÍPICO	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Daño cerebral secundario a traumatismo (peri o postnatal), enfermedad neurometabólica, infección grave que causa problemas neurológicos 2. Desarrollo psicomotor gravemente afectado en los 6 primeros meses de vida 	
CRITERIOS DE SOPORTE PARA EL SR ATÍPICO	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Trastornos respiratorios durante la vigilia 2. Bruxismo durante la vigilia 3. Alteración de los patrones del sueño 4. Tono muscular anormal 5. Trastornos vasomotores periféricos 6. Escoliosis / cifosis 7. Retraso del crecimiento 8. Manos y pies pequeños y fríos 9. Conductas de reír / gritar inapropiadas 10. Disminución de la respuesta al dolor 11. Comunicación visual intensa - "señalar con la mirada" 	

Tabla I. Criterios diagnósticos revisados del SR 2010 (1)

Variantes del SR

Las niñas que cumplen con la mayoría de los criterios de diagnóstico del SR son clasificadas como pacientes con SR clásico. Sin embargo, con el tiempo se ha puesto en evidencia que el fenotipo es más variado de lo que se describió al principio. La mayoría de las variantes del SR son, comparadas con la forma clásica, más leves, especialmente en el grado de disfunción motora. Hagberg y cols. (13,14) describieron cinco tipos de variantes: forma con epilepsia precoz, forma congénita, forma de regresión tardía, forma “frustré” (curso de la enfermedad más leve e incompleto) y forma con conservación del lenguaje.

Sin embargo, tras la última revisión llevada a cabo por el Consorcio *RettSearch* (1), las variantes del SR se han resumido en 3 grupos (Tabla II), que son: la forma con conservación del lenguaje (variante de Zappella) (15), la forma con epilepsia precoz (variante de Hanefeld) (16) y la forma congénita (variante de Rolando) (17).

VARIANTES DEL SR		
FORMA CON CONSERVACIÓN DEL LENGUAJE	FORMA CON EPILEPSIA PRECOZ	FORMA CONGÉNITA
Regresión a los 1-3 años, período pseudoestacionario prolongado	Inicio temprano de las crisis epilépticas: antes de los 5 meses de vida, espasmos infantiles, epilepsia mioclónica refractaria, inicio de las crisis epilépticas antes de la regresión	Desarrollo inicial anormal: grave retraso psicomotor, imposibilidad de andar
Menor reducción de las habilidades manuales: mejor mantenimiento del uso de las manos	Características del SR típico disminuidas	Grave microcefalia postnatal antes de los 4 meses
Recuperación del lenguaje tras la regresión: edad media de recuperación a los 5 años. Palabras sueltas o frases		Regresión en los primeros 5 meses
Menor discapacidad intelectual		Ausencia de la típica mirada intensa del SR
Comportamiento autista		Típicas anomalías autonómicas del SR: manos y pies fríos y pequeños, alteraciones vasomotoras periféricas, alteraciones respiratorias durante la vigilia
Características del SR típico disminuidas: rara epilepsia y disfunción autonómica, menos escoliosis y cifosis, circunferencia de la cabeza normal y peso y altura normales en la mayoría de los casos		Alteraciones del movimiento características: estereotipias linguales, movimientos espásticos de los miembros

Tabla II. Variantes del SR revisadas en 2010 (esquema adaptado de 1)

Se han descrito casos de SR en niños, aunque lo más frecuente son las encefalopatías letales en la infancia. En algunos casos, se corresponden con niños con un cariotipo 47,XXY (18,19). Excepcionalmente, el SR en niños puede manifestarse como una encefalopatía no letal con un curso semejante al del sexo femenino (20). Sin embargo, también se encuentran fenotipos diferentes al clásico SR, el espectro va desde la encefalopatía congénita grave,

retraso mental con diferentes síntomas neurológicos, o incluso asociado únicamente a retraso mental leve (21,22).

Debido al fenotipo conductual, se tomaron los criterios necesarios para la inclusión del SR por primera vez en la versión IV del Manual diagnóstico de los trastornos psiquiátricos de la *American Psychiatric Association* (APA) DSM-IV en 1994 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Fourth Edition*) dentro de una categoría más general, los Trastornos Generalizados del Desarrollo, junto con el trastorno autista, el trastorno desintegrativo infantil, el trastorno de Asperger y trastornos generalizados no específicos del desarrollo, caracterizados por una alteración grave de la interacción social y de las habilidades comunicativas, y un patrón estereotipado de comportamientos, intereses y actividades claramente inadecuados respecto al nivel de desarrollo o la edad mental del niño (23,24). Sin embargo, los criterios de inclusión son netamente inferiores a los expuestos anteriormente y, además, el SR debe ser considerado como un trastorno neurológico y no mental o psiquiátrico (25). De hecho, aunque la publicación del DSM-V no está prevista hasta mediados de 2013, ya existe información sobre las modificaciones que se están estudiando (APA, 2010). Los trastornos generalizados del desarrollo pueden sufrir una considerable transformación debido a las continuas polémicas sobre los trastornos incluidos en este grupo. En concreto, se pretende eliminar de esta clasificación el Trastorno de Rett y crear un único trastorno de carácter dimensional, el Trastorno del Espectro Autista, que englobaría el resto de trastornos del grupo (26).

SUBGRUPOS DEL DSM-IV PARA LOS TRASTORNOS GENERALIZADOS DEL DESARROLLO
Trastorno autista
Trastorno de Rett
Trastorno desintegrativo infantil
Trastorno de Asperger
Trastorno generalizado del desarrollo no especificado

Tabla III. Trastornos generalizados del desarrollo. DSM-IV (24)

1.3. ASPECTOS GENÉTICOS

La base genética y el tipo de herencia del SR fueron objeto de controversia desde que esta enfermedad se describió por primera vez. Históricamente, la mayoría de las investigaciones genéticas se han centrado en la búsqueda de algún tipo de anomalía ligada al cromosoma X (27,28). La mayoría de los casos de SR se producen de manera esporádica, con una recurrencia familiar muy baja (cerca del 1/1.000) (29), lo cual explica la dificultad del reconocimiento de su naturaleza hereditaria y complicó enormemente el planteamiento del mapa genético y el clonaje posicional del gen causante (10). Después de varios años de investigación, los genetistas lograron acotar la región Xq28 como región candidata para encontrar el gen responsable de la enfermedad (30). Esta región contiene varios centenares de genes, todos los cuales debían ser investigados individualmente para la búsqueda de alteraciones en las pacientes que no existieran en individuos normales (31). Finalmente, en 1999, Amir y cols. (32) del Baylor College (Houston) descubrieron que las pacientes con SR presentan mutaciones en la región codificante del gen MECP2, situado en Xq28, que codifica una proteína llamada MeCP2, la cual se expresa en todo el organismo, pero con más intensidad en el cerebro. Tras múltiples estudios, se determinó que la mutación en el gen MECP2 puede encontrarse hasta en el 95-97% de individuos con SR clásico. Sin embargo, incluso utilizando la tecnología más avanzada, en el 3-5% de los individuos que cumplen estrictamente los criterios diagnósticos del SR no se ha identificado la mutación en MECP2, lo cual indica que la mutación en dicho gen no es estrictamente necesaria para llevar a cabo el diagnóstico del SR clásico (33). En los casos atípicos aún es más complejo, identificándose mutaciones en MECP2 sólo en el 50-70% de los casos (34).

La herencia es de tipo dominante ligada al cromosoma X, casi siempre letal en varones; en las mujeres este gen sigue la lionización o inactivación al azar de uno de los cromosomas X y, por ello, hay un amplio rango de expresividad fenotípica clínica (6), que en parte dependerá del porcentaje de cromosomas X mutados que están activos o inactivos, aunque cada vez se está dando menos importancia a dicha inactivación y más importancia a los tipos de mutaciones (35,36). La mayor parte de las veces, las mutaciones son *de novo*, es decir, alteraciones que se han producido de forma espontánea en un gameto de los progenitores (óvulo o espermatozoide) sin que estos sean portadores de la enfermedad en el resto de las células de su cuerpo, por lo que el SR se presenta de forma esporádica en el 99%

de los casos y el riesgo de la pareja de tener otra hija afectada es inferior al 1% (27,37). Los casos de recurrencia en algunas familias se suelen producir por mosaicismos germinales, esto significa que la mutación no se ha producido en única célula germinal o gameto sino que una proporción desconocida de los gametos lleva la misma mutación (se ha sugerido el origen paterno, siendo casos raros: 0.5-1% de los padres con hijas afectadas) (38,39); o al heredar la mutación de una madre fenotípicamente normal (40), lo cual está relacionado con el patrón de metilación del cromosoma X en el cerebro (Figuras 1 y 2). Recordemos que las mujeres (XX), para tener la misma dosis de genes activos que los hombres (XY), inactivan uno de sus cromosomas X en cada célula. Este proceso suele darse al azar, de manera que la mayoría de mujeres presentan un 50% de sus células con un cromosoma activo y el 50% restante con el otro cromosoma activo. Sin embargo, el 10% de las mujeres presentan patrones de metilación no al azar, teniendo un único cromosoma X activo en todas sus células y el otro siempre silenciado. Si este proceso se da en el cerebro de una mujer portadora de una mutación en el gen MECP2 y el cromosoma que está silenciado es el que lleva la mutación, la mujer no presentará síntomas de la enfermedad. En estos casos en que la madre es portadora asintomática de la mutación, su riesgo de tener otro hijo afectado con SR es del 50%. Es muy importante tener todos estos datos en cuenta a la hora del consejo genético (38) y de la prevención mediante diagnóstico prenatal.

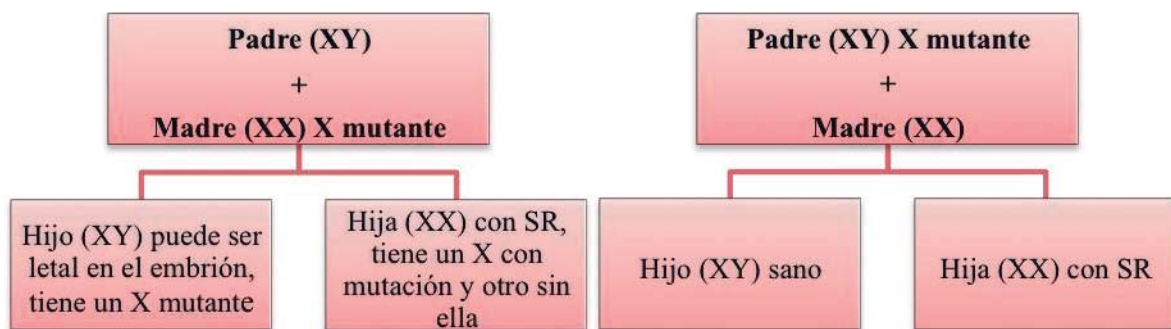


Figura 1. Probablemente no sucede

Figura 2. Situación más común

Características y funciones de MECP2. Epigenética

El gen MECP2 tiene cuatro exones (regiones que se mantienen en el ARN mensajero y contienen la información para la producción de la proteína) que codifican para dos isoformas diferentes de una proteína llamada MeCP2 (41), que controla y regula la actividad

de otros genes e inhibe su transcripción (es un silenciador de otros genes). Es una de las cinco proteínas que forman la familia de proteínas de unión al ácido desoxirribonucleico (ADN) metilado, y presenta dos importantes dominios funcionales: el MBD (*metil binding domain*) de unión al ADN metilado y el TRD (*transcription repression domain*) de represión de la transcripción. Un tercer dominio funcional, no muy bien conocido todavía, se encuentra en la zona C-terminal y podría relacionarse con la estabilidad de la proteína. Dentro del dominio TRD, existe una señal de localización nuclear (NLS) (42).

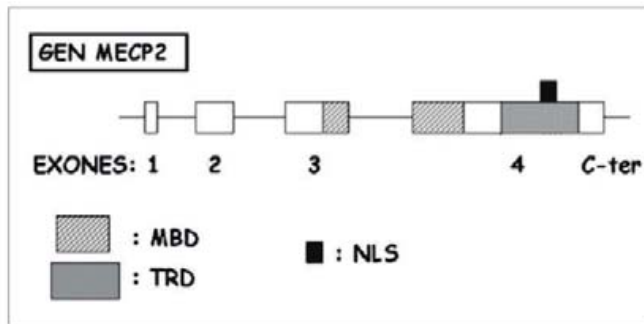


Figura 3. Esquema del gen MECP2 con sus cuatro exones y su dominio C-terminal (acortado en el dibujo) (6)

Las dos isoformas de la proteína MeCP2 difieren únicamente en su N-terminal; la isoforma más abundante es la MeCP2-e1 (codificada por MECP2 α): contiene 24 aminoácidos codificados por el exón 1 y carece de los 9 aminoácidos codificados por el exón 2, mientras que el sitio de inicio para la isoforma MeCP2-e2 (codificada por el gen MECP2 β) es en el exón 2 (41,43,44). (Figura 4)

Por lo tanto, las dos isoformas comparten los dominios MBD y TRD, y parece ser que sus propiedades funcionales se solapan considerablemente (43,45).

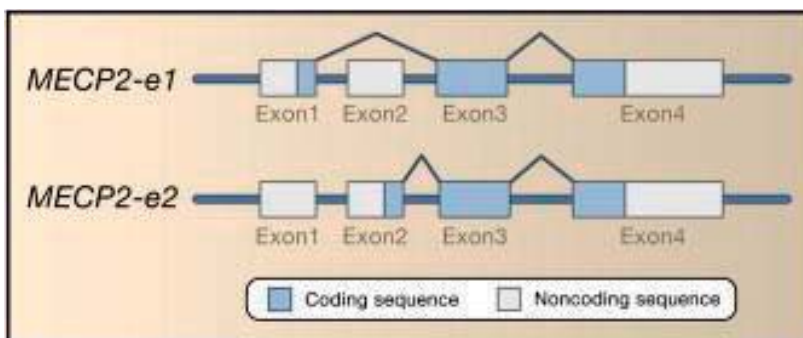


Figura 4. Estructura del gen MECP2 y codificación para las dos isoformas (46)

A continuación se muestra la estructura tridimensional de la proteína MeCP2 (47) : (Figura 5)

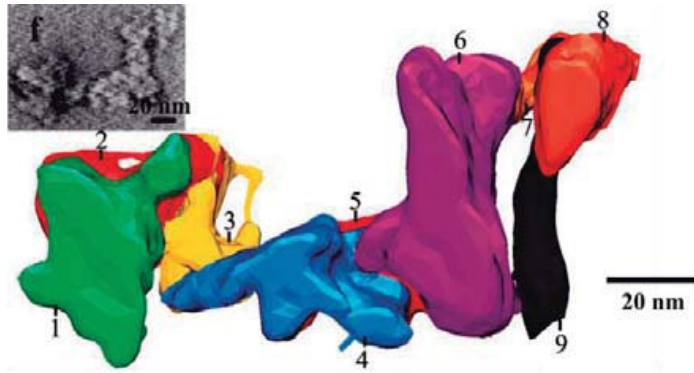


Figura 5. Estructura de la proteína MeCP2, adaptado por Georgel y cols. (48), originalmente publicado en *The Journal of Biological Chemistry* © the American Society for Biochemistry and Molecular Biology

La proteína MeCP2 funciona en el silenciamiento de la transcripción uniéndose a dinucleótidos CpG metilados en regiones promotoras de genes. En el genoma, la mayoría de los residuos de citosina en los dinucleótidos CpG están metilados. Esta silenciación de los genes mediante la metilación es operativa en numerosos procesos celulares, como la inactivación aleatoria de un cromosoma X en el sexo femenino, la regulación de la transcripción y otros procesos. Parece ser que el silenciamiento de la transcripción en las neuronas podría favorecer una función celular eficiente evitando el “exceso de ruido” de la transcripción. En este proceso la MeCP2 interaccionaría con una proteína co-represora (Sin3A) y con la desacetilasa de histonas (HDAC) regulando la transcripción mediante la compactación de la cromatina. En este modelo, la MeCP2 se uniría a la metilcitosina, lo que movilizaría la proteína correpresora Sin3A y la HDAC. Esta última, a continuación, desacetilaría los grupos de acetato de la histona, provocando la compactación de la cromatina, lo que a su vez regularía a la baja o inhibiría la transcripción de los genes responsables del SR, algunos de los cuales comienzan a conocerse (25). (Figura 6A)

Para añadir complejidad al proceso, la MECP2 también interactúa con la proteína de unión al ARN YB1 para regular el empalme con los objetivos transcritos. La ausencia de MECP2 provoca que dichas transcripciones sean empalmadas de manera aberrante (46). (Figura 6B)

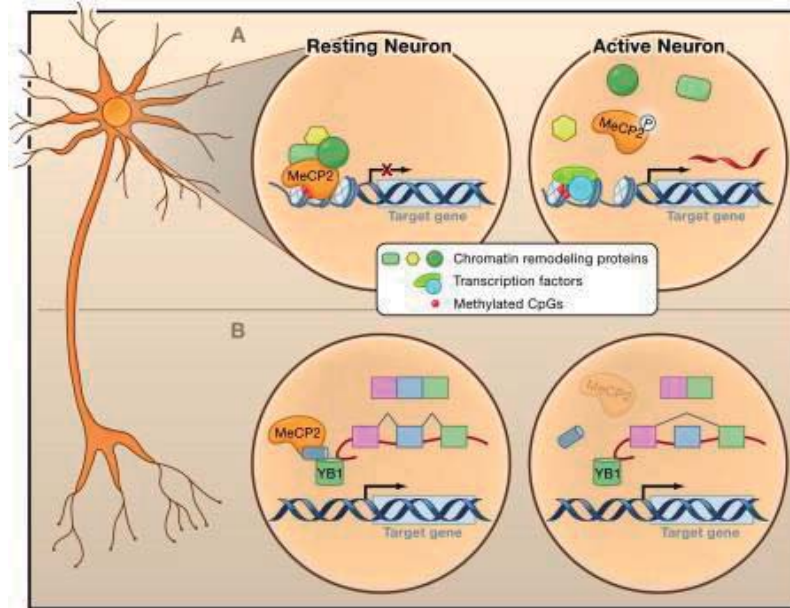


Figura 6. Modelo de mecanismos de acción de MeCP2 (46)

- A. En las neuronas inactivas, el MeCP2 regula la expresión génica uniéndose a los dinucleótidos CpG metilados y reclutando la proteína correpresora Sin3A y las proteínas remodeladoras de la cromatina. Esto deriva en la compactación de la cromatina, haciendo inaccesible la transcripción. La actividad neuronal induce la fosforilación de MeCP2 y permite su liberación y disociación del complejo correpresor. La cromatina hiperacetilada permite el acceso de la maquinaria transcripcional al objetivo de la expresión génica.
- B. MeCP2 interacciona con YB1 y regula las alternativas de empalme con los objetivos transcritores. En ausencia de MeCP2, estas transcripciones son erróneamente empalmadas.

Estudios recientes sobre el MeCP2 han obtenido resultados sorprendentes en cuanto a la diversidad de sus funciones y su enorme potencial epigenético en la regulación de la expresión de los genes diana (45). (Figura 7)

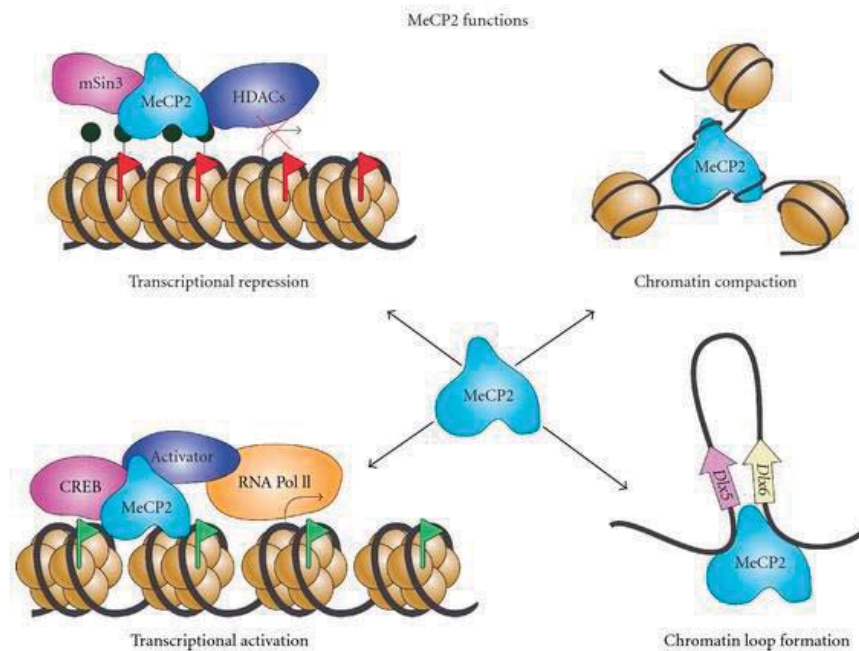


Figura 7. Las diversas funciones de MeCP2 en la regulación de genes y la organización de la cromatina

El término epigenética hace referencia a los cambios hereditarios en la expresión génica sin alteraciones en la secuencia de nucleótidos del ADN. Los mecanismos epigenéticos regulan todos los procesos biológicos, desde la concepción hasta la muerte, incluyendo la reprogramación del genoma durante la embriogénesis temprana y la gametogénesis, la diferenciación celular y el mantenimiento de un linaje. Los *actores* clave en el control epigenético son la metilación del ADN y las histonas, modificaciones que, junto con los complejos de remodelación de la cromatina, la arquitectura nuclear y el microARN, definen la estructura de la cromatina de un gen y su actividad transcripcional. La diferenciación celular se inicia y se mantiene por mecanismos epigenéticos. Aunque las marcas epigenéticas se establecen temprano durante el desarrollo y la diferenciación, las adaptaciones se producen durante toda la vida en respuesta a estímulos intrínsecos y ambientales y conducen a enfermedades propias de la vejez o al cáncer. Numerosas enfermedades se han atribuido a la desregulación epigenética. Algunos se manifiestan en edades tempranas, como el síndrome del cromosoma X Frágil, el síndrome de Prader-Willi o el síndrome de Angelman. Algunas enfermedades se deben a mutaciones que afectan a *escritores* o *lectores* de las marcas epigenéticas, y en este grupo se encuentra el SR, debido a

mutaciones en el gen MECP2 que, como ya se ha explicado, es un represor transcripcional implicado en la remodelación de la cromatina, así como un modulador de empalme de ARN. Otras enfermedades, por ejemplo, la diabetes mellitus tipo 2 o las enfermedades cardiovasculares se manifiestan más tarde en la vida, aunque sus características epigenéticas probablemente se establecieron durante el desarrollo de la vida uterina o incluso de forma más temprana (49).

Lo que hace especial al SR es que es la primera enfermedad humana descrita causada por defectos en una proteína que regula la expresión génica mediante la interacción con el ADN metilado (50). Sin embargo, aunque muchas enfermedades del neurodesarrollo causadas por mutaciones en genes epigenéticos han sido identificadas, todavía no se conoce cómo la alteración en la metilación del ADN y la modificación de las histonas se traduce en una serie de características clínicas, como es el caso del SR (51), por lo que se debe continuar con la investigación de los cambios epigenéticos con el fin de mejorar el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de estos pacientes en el futuro.

Mutaciones en el gen MECP2 y correlación fenotipo-genotipo_____

Al mutar el gen MECP2 en pacientes con SR no se reprime convenientemente la transcripción de otros genes que se encuentran más expresados que en los controles no-SR. Entre ellos se encuentran genes que contribuyen al desarrollo y mantenimiento de la sinapsis, así como genes implicados en el desarrollo neuronal (42). Con el objetivo de determinar de qué manera los diferentes tipos de mutaciones del gen MECP2 contribuyen a la variabilidad fenotípica del SR, varios grupos de investigadores han efectuado estudios de correlación genotipo-fenotipo (52,53,54,55). Todos estos trabajos demuestran que las variaciones clínicas se han de explicar no sólo por la diferente inactivación de los cromosomas X, sino también según el tipo de mutación y de dónde se encuentra, si en el dominio MBD o en el TRD. En general, las mutaciones *missense* (*mutaciones de cambio de sentido*) o de cambio de aminoácido producen una menor gravedad en el transcurso de la enfermedad y un mejor mantenimiento del lenguaje, mientras que las mutaciones del tipo *nonsense* (*mutaciones de pérdida de sentido*) o de parada en las que aparece un codón *stop*, producen una mayor afectación y un lenguaje no conservado. Con respecto al dominio en el que se encuentran, las *missense* que se hallan en el TRD producen un crecimiento cefálico más adecuado, y las que se hallan en el MBD un mayor uso de las manos (52). Las

mutaciones de tipo *nonsense* son siempre más graves, estén donde estén. Las mutaciones en la región NLS son también más graves, y a partir de la región NLS el fenotipo es mucho más atenuado (53). En la región C terminal las mutaciones halladas parecen producir distonía y escoliosis con retraso mental (54). Si bien en los primeros estudios parecía que mayoritariamente las mutaciones eran del tipo de cambio de base, más tarde se vio la importancia de las deleciones, en las que la proteína MeCP2 resultante es más pequeña de lo normal, siendo en la mayoría de ocasiones degradada por las células. Las mutaciones de deleción situadas en la parte anterior de la proteína se correlacionan con un pronóstico peor que el de las mutaciones de deleción más posteriores (55).

En la base de datos RettBASE se recopilan los datos de la variación genética del SR y el MECP2 (56), y así se puede analizar la diferente frecuencia de las distintas mutaciones descritas en el gen. (Tabla IV)

TIPO DE MUTACIÓN	RettBASE (%)
Nonsense-mutaciones de pérdida de sentido	52.5
Missense-mutaciones de cambio de sentido	34.3
Microdeleciones	8.2
Grandes deleciones	5

Tabla IV. Porcentaje de aparición de mutaciones en MECP2. RettBase

Los análisis genéticos han identificado 218 mutaciones ligadas al SR (57), y se han localizado en todos y cada uno de los dominios de MeCP2, lo cual indica que cada dominio presenta una determinada función. Dentro de las mutaciones *missense* o *nonsense*, ocho se han encontrado con más frecuencia en el SR y ocurren en unas regiones que se han denominado *hotspots* (o puntos calientes de mutación) (44). A continuación se muestra la localización y la frecuencia de las mutaciones en MeCP2 *hotspots* en el SR. (Figura 8)

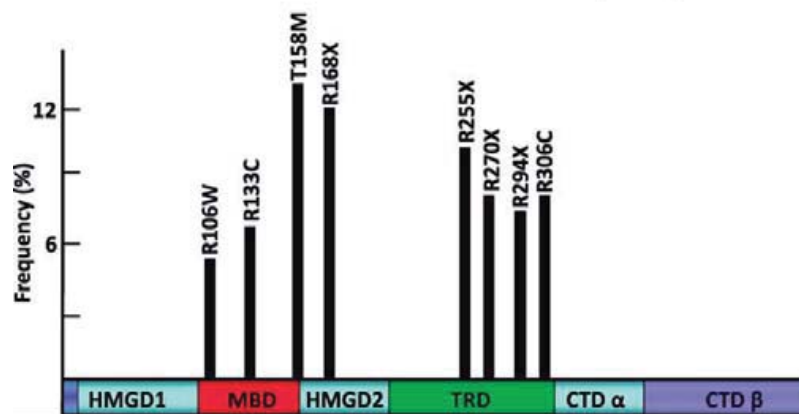


Figura 8. Aproximadamente el 65% de las mutaciones en MECP2 que causan SR se pueden atribuir a ocho mutaciones recurrentes *missense* o *nonsense* en MBD(R106W, R133C, T158M yR168X) o en TRD (R255X, R270X, R294X y R306C) (45,47)

La mutación T158M es la más común en el fenotipo del SR clásico (58,59). La afectación es menos grave con la mutación R133C en comparación con R168X o grandes deleciones del ADN. Del mismo modo, individuos con la mutación R168X están más gravemente afectados que aquellos con R294X y las mutaciones en C-terminal. A nivel clínico también se encuentran diferencias en las 3 características fundamentalmente afectadas en el SR: deambulación, uso de las manos y lenguaje. En la mutación R168X es menos frecuente la deambulación, mantenimiento del uso de las manos o el uso de palabras. En cambio, en las alteraciones de C-terminal es más común la deambulación y el uso de palabras. En la mutación R306C sólo se ve afectado el uso del lenguaje (33). Asimismo, la mutación R133C se relaciona con casos menos graves con conservación del lenguaje (60).

Otros genes implicados

El hecho de no encontrar mutaciones en MECP2 en el 100% de los casos con SR hace pensar en la existencia de otros genes implicados en el desarrollo de la enfermedad. Inicialmente se recomienda la búsqueda de mutaciones en los exones 3 y 4 de MECP2 mediante técnicas de PCR. Si no aparece mutación, mediante técnicas MLPA u otros métodos se analizan los exones 1 y 2 en búsqueda de grandes deleciones. Cuando no se determinen mutaciones, estará recomendada la búsqueda de mutaciones en otros genes (61). En el SR se han descrito mutaciones en diferentes genes, como son CDKL5, FOXP1, NTNG1 y BDNF.

El gen **CDKL5**, también llamado **STK9** (*serine/threonine kinase 9*), cuya actividad es catalítica y está localizado en el cromosoma X, en Xp22. Su mutación ha sido encontrada en individuos con la variante de SR de epilepsia precoz (62,63,64,65). La mayor identificación de individuos con mutación en CDKL5 ha llevado a la observación de la ausencia de algunas características clínicas distintivas del SR, como el período de regresión o la típica mirada del SR (62). De hecho, en un reciente estudio se ha sugerido un comportamiento cardiorrespiratorio característico (66). Por lo tanto, en casos atípicos del SR que sean MECP2 negativos se debería hacer el estudio genético en busca de alteraciones en CDKL5 (42), sobre todo en aquellos con graves problemas convulsivos en los 6 primeros meses de vida (61).

De manera similar, estudios más recientes han identificado mutaciones en el gen **FOXP1** (*Forkhead box G1*) en individuos con la variante congénita de SR (67,68,69). El gen FOXP1 es el primer gen autosómico localizado en el cromosoma 14 y no en el cromosoma X y, como el MECP2, es un regulador transcripcional que reprime la actividad de otros genes durante el desarrollo neuronal. Sin embargo, debido a los pocos casos descritos hasta el momento, la relación genotipo-fenotipo no ha sido establecida. Por lo tanto, ante un diagnóstico de SR sin alteración en los genes MECP2 y CDKL5, especialmente en la variante congénita, debe investigarse el gen FOXP1(68,69).

Hasta la fecha sólo se ha descrito un caso de SR derivado de una translocación que interrumpe el gen Netrin G1 (**NTNG1**) (70). La proteína netrina G1 (NTNG1) tiene un papel importante en el desarrollo del sistema nervioso central, particularmente en la guía axonal, la señalización y la función del receptor NMDA y es un buen gen candidato para el SR. Sin embargo, estudios posteriores (71,72) sugieren que la mutación en el gen NTNG1 parece ser una causa poco frecuente del SR, aunque son necesarios más estudios.

Ya por último, el déficit postnatal del factor neurotrófico derivado del cerebro (**BDNF**) se cree que contribuye a la patogénesis del SR (73). El BDNF es una proteína sintetizada por el gen BDNF que resulta esencial para el desarrollo del sistema nervioso central y la plasticidad neuronal. Debido a esto, está ampliamente implicado en enfermedades psiquiátricas, como son los trastornos depresivos, la esquizofrenia o las

adiciones y, por supuesto, el SR (74). Futuros estudios son necesarios para proponer incluso terapias relacionadas con dicha proteína.

Por tanto, el diagnóstico del SR, tanto en su forma clásica como en sus variantes atípicas, se basa en unos criterios clínicos, pero es fundamental el diagnóstico molecular, que permite confirmar el diagnóstico clínico y aportar información en cuanto al pronóstico (69).

En el Hospital *Sant Joan de Déu* en Barcelona se ofrece diagnóstico molecular desde que se descubrió el gen *MECP2* como responsable del SR. No se detectan el 100% de los casos con SR: el 80% de las pacientes diagnosticadas clínicamente en el hospital consiguen un diagnóstico molecular, abarcando el abanico de los distintos genes responsables del SR (*CDKL5*, *NTNG1*, *FOXG1* y *BDNF*). En el 20% restante, aun teniendo un diagnóstico clínico de SR, no puede detectarse a nivel molecular la mutación causante de la enfermedad. (Figura 9)

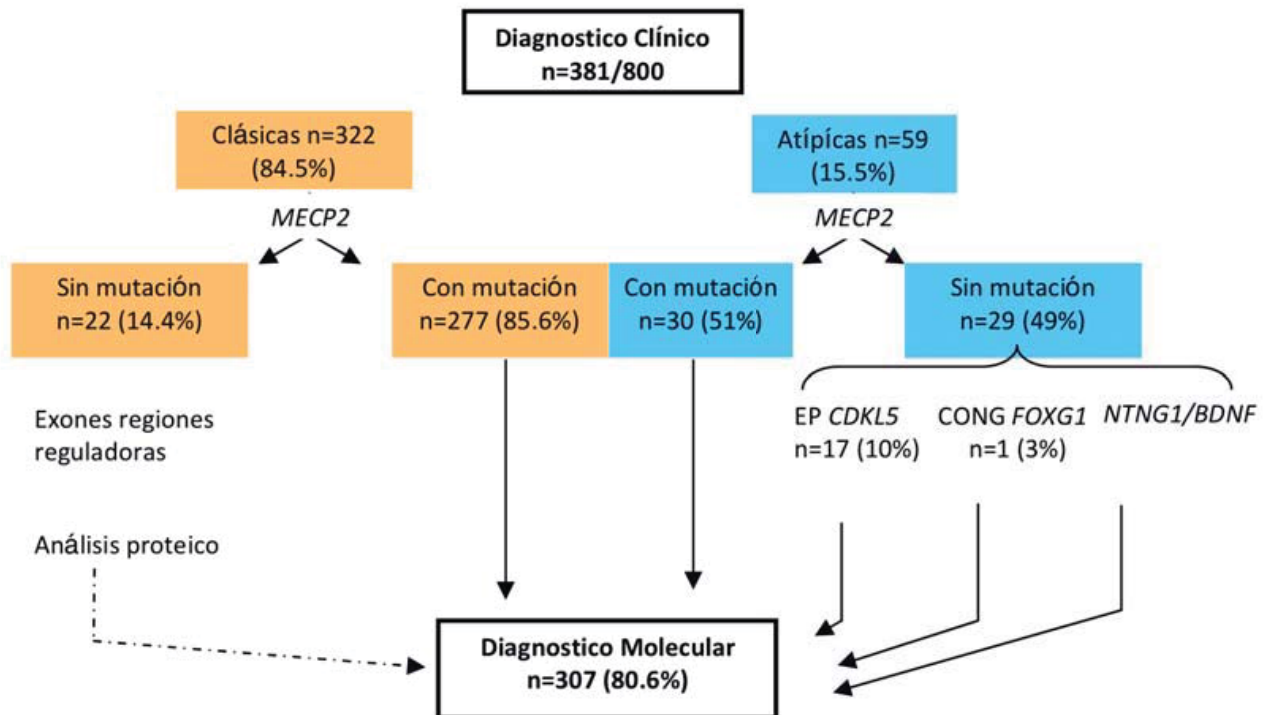


Figura 9. Resumen de búsqueda de mutaciones en las pacientes con SR en el Hospital *Sant Joan de Déu* de Barcelona

1.4. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Mutaciones en el gen MECP2 en otras enfermedades

Con el reconocimiento de que la presencia de la mutación en el gen MECP2 no es suficiente para el diagnóstico del SR, la cuestión es cómo categorizar y describir a los individuos con mutaciones en MECP2 que no presentan las características clínicas del SR. En la actualidad se sigue investigando en cuáles de los trastornos del neurodesarrollo pueden ser explicados por las mutaciones en el gen MECP2. Parece claro que las niñas que presenten todos o algunos de los criterios del SR deben ser evaluadas, así como niñas con retraso mental no sindrómico, autismo con algunas características de encefalopatía progresiva y otras enfermedades del desarrollo neurológico ligadas al cromosoma X (69). De hecho, la serie de desórdenes con mutaciones en MECP2 actualmente implica tanto al sexo femenino como al masculino (75,76) (Tabla V)

FENOTIPOS ASOCIADOS CON MUTACIONES EN MECP2	
Sexo femenino	<ul style="list-style-type: none"> • SR • Formas frustes • Variante con lenguaje conservado • Variante de regresión tardía • Variante congénita o de inicio precoz • Autismo • Síndrome de Angelman • Alteración leve del aprendizaje • Portadoras sanas
Sexo masculino	<ul style="list-style-type: none"> • Encefalopatía grave/letal • SR clásico: Klinefelter (47,XXY) o mosaicismo somático • Retraso mental ligado al cromosoma X con o sin espasticidad progresiva • Duplicaciones de MECP2 con o sin frecuentes infecciones respiratorias

Tabla V. Fenotipos con mutación en MECP2

El equipo de la Universidad de Los Angeles ha esquematizado de una forma muy didáctica la amplia variabilidad clínica que supone el SR (6). (Figura 10)

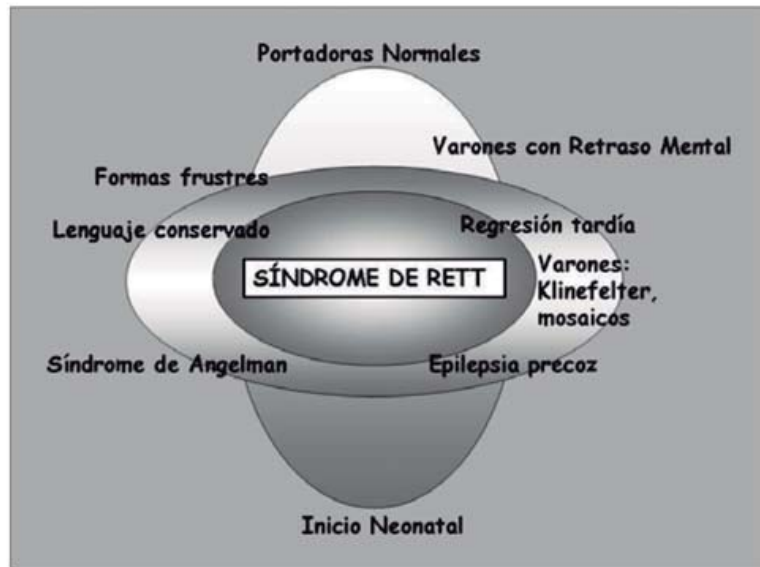


Figura 10. Espectro de variabilidad clínica en el SR

Del mismo modo, a continuación se muestra el esquema de círculos superpuestos que relaciona los fenotipos asociados al SR y los individuos con mutaciones en MECP2 (75). (Figura 11)

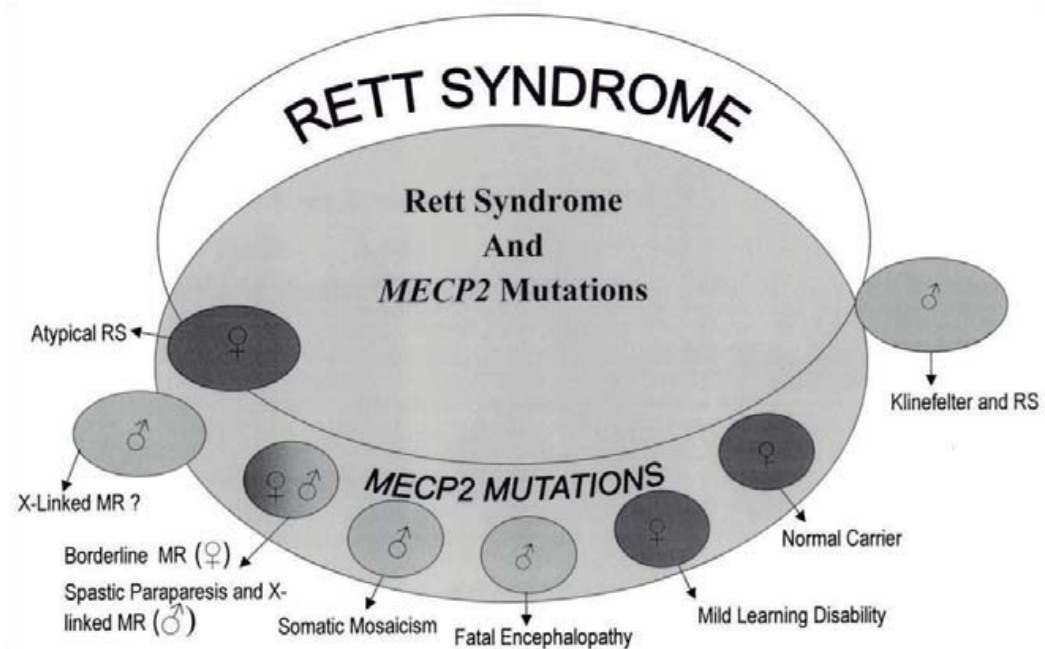


Figura 11. Relación entre el SR y las mutaciones en MECP2

No sorprende que en el proceso diagnóstico del SR suele plantearse la duda respecto a los otros trastornos del grupo incluidos en el DSM-IV, así como otras patologías con manifestaciones clínicas similares (77). A continuación se describen las principales características de las patologías incluidas en el grupo de los trastornos generalizados del desarrollo. (Tabla VI)

TRASTORNO	CARACTERÍSTICAS
Trastorno autista	<ul style="list-style-type: none"> • Presencia de más de 6 de los 12 déficits potenciales que involucran los 3 campos conductuales que definen el espectro autístico: <ul style="list-style-type: none"> ○ >2 alteración cualitativa de la interacción social ○ >1 alteración cualitativa de la comunicación ○ >1 déficit en la flexibilidad conductual y cognitiva • Detectado antes de los 3 años • Diagnóstico no excluido por el nivel de competencia cognitivo o presencia de otros impedimentos
Trastorno desintegrativo infantil	<ul style="list-style-type: none"> • Desarrollo normal durante los primeros 2 años, incluso el habla • Regresión grave entre los 2-10 años, afectando al lenguaje, sociabilidad, nivel cognitivo y habilidades de la vida cotidiana
Trastorno de Asperger	<ul style="list-style-type: none"> • Adaptación social problemática, falta de conciencia de enfermedad • Inflexibilidad conductual, falta de interés • CI>70 • No hay retraso general del lenguaje • Usualmente torpe
Trastorno generalizado del desarrollo no especificado	Aplicado a niños afectados en menor gravedad que no cumplen los criterios para trastorno autista o de Asperger

Tabla VI. Características clínicas de los Trastornos Generalizados del Desarrollo (24,77)

Trastorno autista

El SR y el autismo son considerados trastornos del neurodesarrollo caracterizados clínicamente por un desarrollo temprano aparentemente normal, fallo del progreso de desarrollo normal y ausencia de deterioro progresivo; entre las características neurobiológicas se incluye el fallo de la maduración neuronal y la ausencia de cambios

progresivos en las neuronas. Por tanto, estos desórdenes son potencialmente reversibles. El SR y el autismo comparten muchas características clínicas, pero también difieren en algunas (78). (Tabla VII)

El autismo ocurre predominantemente en varones, está asociado al menos inicialmente con un crecimiento acelerado de la cabeza, falta de base genética, y una incidencia mayor que el SR (1 de cada 100 nacimientos) que, como ya se ha señalado, ocurre principalmente en mujeres y está asociado con una desaceleración postnatal del crecimiento cefálico y mutaciones en MECP2 (78). Los casos de niñas con un diagnóstico inicial de autismo desarrollan unos síntomas menos graves de SR, y tienen más posibilidades de mantener la deambulación, el uso funcional de las manos y no desarrollan escoliosis. Niñas con mutaciones R306C o T158M en el gen MECP2 son más candidatas de obtener un diagnóstico inicial de autismo, y los síntomas específicos del SR debutan a una edad mayor (79).

CARACTERÍSTICA	AUTISMO	SR
Regresión	Algunos	Universal
Mirada	Pobre	Buena, excepto período regresión
Sociabilización	Pobre	Buena, excepto período regresión
Circunferencia cefálica	Niños: grande Adultos: normal	Desaceleración postnatal
Habilidades manuales	Generalmente buenas	De pobres a ausentes
Deambulación	Buena	Dispráxica/ausente
Respiración intermitente	No común	Común

Tabla VII. Comparativa de las características clínicas entre autismo y SR (77)

Asimismo, una potencial convergencia molecular existe entre el autismo y el SR, involucrando el gen MECP2 y el *early growth response gene-2* (EGR2) (78), los cuales se regulan mutuamente durante la maduración neuronal en el desarrollo postnatal del cerebro (80). La expresión de EGR2 y MECP2 aumenta coordinadamente en ratones y humanos en la corteza cerebral; la regulación de EGR2 y MECP2 es interrumpida tanto en el autismo como en el SR. La expresión de MECP2 está disminuida en la corteza de personas con autismo, y la expresión de EGR2 está disminuida en la corteza de individuos tanto con autismo como con SR, lo cual confirma la desregulación dependiente de una actividad vía EGR2/MECP2 tanto en el SR como en el autismo (78,80), lo cual puede complicar en mayor medida llevar a cabo un diagnóstico diferencial entre ambos trastornos.

Trastorno desintegrativo infantil y trastorno de Asperger

Así como la aparición de los síntomas en el SR tiende a ser temprana (5-6 meses de edad), en el trastorno desintegrativo infantil comienza entre los 2 y los 10 años de edad en un niño hasta entonces normal. Podría decirse, por tanto, que el trastorno desintegrativo infantil se trata de un trastorno autista de inicio tardío. El trastorno de Asperger se caracteriza por el fallo en el uso pragmático del lenguaje, aunque no muestra retraso grave del desarrollo cognitivo ni del lenguaje verbal en la esfera formal. Por otra parte, todos estos trastornos son más frecuentes en varones, y en ninguno de ellos se observa la disminución del perímetro craneal, ataxia, apraxia, estereotipias manuales, bruxismo ni el patrón ventilatorio característico del SR (23).

Síndrome de Angelman

El SR y el síndrome de Angelman (SA) exhiben algunas características similares, como es la detención en el desarrollo con regresión, convulsiones, ataxia y estereotipias manuales. La afectación grave del habla, ataxia de la marcha y un comportamiento con una inapropiada conducta feliz que incluye risas frecuentes y sonrisas, son importantes características del SA, pero también pueden darse en el SR. Sin embargo, aunque estos síndromes son clínicamente semejantes, las causas que los provocan son diferentes. El SA está causado por una microdelección en el brazo largo del cromosoma 15, 15q11.2-q13, por lo que no se trata de una mutación ligada al cromosoma X, como es el caso del SR, y el origen es materno. El gen responsable del fenotipo es el UBE3A y codifica la E6AP-3A (ubiquin proteína ligasa 3A), importante para la degradación de proteínas en las neuronas (81,82). Por lo tanto, como las diferencias fenotípicas son escasas, el estudio citogenético convencional junto con técnicas FISH debe ser llevado a cabo con el fin de facilitar el diagnóstico diferencial (83), ya que éste se complica en mayor medida debido al hallazgo de mutaciones en el gen MECP2 en el SA (84). La deficiencia de MeCP2 parece afectar a UBE3A, y parte del fenotipo del SR se debe al silenciamiento secundario de UBE3A mediante una reducción en la expresión de la copia materna de dicho gen y de su producto proteico (85). Incluso se ha descrito a tres niñas Rett con mutaciones en MECP2 y cambios en la región 15q11-q13 (83), y se han hallado defectos en la expresión de los genes

UBE3A/E6AP-3A (Angelman) y GABAB3 (en la región 15q11-q13 que codifica la subunidad beta3 del receptor GABA, que es un gen candidato para el autismo) en casos con mutaciones en MECP2 (85,86), lo que confirma la relación entre estos síndromes (6).

Síndrome de Prader-Willi

El síndrome de Prader-Willi (SPW) muestra retardo en el lenguaje y en el desarrollo motor, hipotonía, problemas de alimentación en la infancia y disturbios del sueño. Se diferencia del SR en la ausencia de microcefalia, presencia de un retraso mental leve, obesidad, obsesión por la comida e hipogonadismo (82). La causa, al igual que en el SA, es genética debido a la ausencia de la expresión de un alelo localizado en el brazo largo del cromosoma 15, en la región 15q11-q13, pero en esta ocasión de origen paterno. Sin embargo, lo que complica el diagnóstico diferencial con el SR es el hallazgo de mutaciones en MECP2 en el SPW (87), al igual que ocurre en otros trastornos generalizados del desarrollo, como ya se ha mencionado anteriormente.

1.5. TRATAMIENTO

En la actualidad, no existe un tratamiento médico específico para el SR, sólo de tipo sintomático y de apoyo, requiriendo un esquema multidisciplinario, cuyo objetivo es mejorar en lo posible la calidad de vida de la paciente.

Tratamiento farmacológico

Desde el punto de vista médico, el tratamiento farmacológico del SR incluye una serie de fármacos que se han sugerido e investigado con el fin de tratar los síntomas del desorden.

La epilepsia puede ser rebelde. No existen antiepilépticos específicamente recomendables en el SR, aunque la carbamazepina en monoterapia o en combinación con clobazam resulta eficaz (25), siendo el ácido valproico un fármaco alternativo (debiendo recordar que puede condicionar un aumento del temblor e hiperamoniemia). En casos rebeldes la vigabatrina ha resultado efectiva (88). El topiramato, que tiene efectos GABAérgicos y glutaminérgicos (ambos sistemas parecen involucrados en el SR) ha mostrado cierta eficacia, mejorando incluso el patrón respiratorio de algunas pacientes (89). La lamotrigina muestra resultados contradictorios, habiendo sido eficaz en algunos casos

(34). En situaciones de crisis prolongadas la utilización de benzodiazepinas por vía oral o rectal puede resultar de utilidad. Incluso, en algunos casos de la forma con epilepsia precoz se ha utilizado hidrocortisona o ACTH con resultados satisfactorios (25).

El tratamiento farmacológico del SR también incluye la L-carnitina, que puede llevar a una mejora en el bienestar y calidad de vida de la paciente (90), el magnesio para reducir los episodios de hiperventilación (91) y la melatonina para mejorar la disfunción del sueño (92). La evaluación de estos y otros potenciales tratamientos farmacológicos requiere de la elaboración cuidadosa de ensayos clínicos, mediante el uso de instrumentos válidos para la medición de las mejoras clínicas y los marcadores bioquímicos relevantes (42).

Tratamiento ortopédico/fisioterápico

El riesgo ortopédico está condicionado por los trastornos tónicos de diversa índole que concurren en el SR, de forma que la coordinación muscular anormal conlleva que algunos músculos estén hiperactivos y desequilibran determinadas articulaciones. Esto sucede más frecuentemente en el tobillo y en la cadera.

En el tobillo, el aumento en el tono del tendón de Aquiles es una de las primeras manifestaciones de rigidez temprana, comúnmente genera la marcha “de puntillas” o “pie de bailarina”. Resulta de gran importancia el mantener la deambulación y, por lo tanto, el uso de aparatos ortopédicos en los tobillos bilateralmente es necesario para prevenir deformidades en los pies, mantener el alineamiento de los mismos, y no variar la longitud del tendón. La fisioterapia también se requerirá para mantener el estiramiento del tendón de Aquiles (93), incluso existe la posibilidad de las inyecciones de toxina botulínica (94).

La escoliosis es el problema ortopédico principal, ya que está presente en más del 80% de las pacientes a la edad de 25 años (95), y se debe detectar y combatir desde que se establece el diagnóstico de SR, debido a que es neurogénica y de evolución rápida. Resulta eficaz la rehabilitación, la utilización prematura de corsés y la cirugía relativamente precoz (25), con fusión vertebral temprana por vía posterior, ya que es un método que mejora la calidad de vida en el SR en un alto porcentaje de casos (más del 80%) (37).

Por lo tanto, el tratamiento fisioterapéutico y de rehabilitación ayuda a mantener las habilidades motoras durante el mayor tiempo posible, mejorando la ataxia, los movimientos involuntarios, la hipertonía y la apraxia.

Terapia ocupacional

Un terapeuta puede ayudar en las dificultades más comunes en el SR, tales como las alteraciones sensoriales (en la orientación en el espacio, de la percepción de la profundidad, del esquema corporal y, posiblemente, parestesias), movimientos estereotipados de las manos o déficit de atención (94). Los terapeutas ayudan a las niñas a desarrollar las capacidades necesarias para realizar actividades autónomas, por ejemplo, vestirse o alimentarse, con el fin de mejorar su calidad de vida y alcanzar un alto nivel funcional respetando las posibilidades individuales de cada caso. Para el tratamiento de los movimientos estereotipados de las manos, algunos terapeutas recomiendan el uso de restricciones que impidan el movimiento repetitivo mediante férulas suaves que pueden ayudar en el entrenamiento de ciertas habilidades manuales, como la alimentación y/o comunicación. Asimismo, estos métodos han resultado efectivos para disminuir la agitación y las autolesiones en las pacientes con SR (93). El hecho de implicar a las pacientes en actividades como la alimentación, uso de instrumentos musicales o programas de ordenador son muy recomendables y forman parte de los objetivos de un terapeuta (94).

Tratamiento psicopedagógico y comunicación

La información acerca del potencial cognitivo y comunicacional de las pacientes con SR es escasa y a menudo contradictoria (94). El tratamiento psicopedagógico tiene como objetivo el mejoramiento de las capacidades cognitivas (28). Se ha descrito que en el SR la comunicación se desarrolla usando medios no simbólicos, como gestos, vocalizaciones y posicionamiento corporal (96); estableciendo contactos con las caras /ojos de las personas, y reaccionando con una sonrisa como respuesta positiva (97). La pérdida del lenguaje expresivo en la mayoría de las pacientes con SR requiere la intervención de un logopeda para incluir las herramientas alternativas de comunicación, como son los tableros de comunicación, dispositivos tecnológicos, gestos, señalar con la mirada, lenguaje corporal y señalar con la mano. Cada necesidad de cada persona con SR debe ser reconocida por su círculo de personas cercano y así potenciar dicha comunicación (94).

Nutrición y alimentación

Los programas alimenticios evitan la desnutrición, el aumento de peso y los disturbios del crecimiento. Los problemas en la alimentación son comunes en el SR (98). Varios factores contribuyen a ello, incluyendo el bajo consumo de calorías secundario a los problemas en la deglución y los patrones inmaduros de masticación, y el desequilibrio en el gasto de energía para mantener la actividad motora a expensas del crecimiento. A pesar del apetito voraz, algunas niñas ganan poco peso. Esto puede ser debido a que la mayoría de niñas son incapaces de alimentarse por sí mismas y muy pocas desarrollan un patrón maduro de masticación (42). Por lo tanto, en algunos casos es necesario complementar la dieta tanto en proporciones calóricas como en suplementos vitamínicos (25). Es importante supervisar y tratar el estreñimiento, el reflujo gastroesofágico y la salud bucodental. La incidencia de patología litiásica en vesícula biliar y de problemas gastrointestinales es significativamente más alta que en la población general, por lo que el cambio en el comportamiento o la irritabilidad de la paciente debe llevar a realizar un estudio del aparato gastrointestinal y genitourinario (37).

Actualmente se ha propuesto el tratamiento de la dieta con antioxidantes como el omega-3, ya que se ha descrito que en el SR hay un mayor estrés oxidativo y peroxidación de lípidos. Tras el tratamiento con omega-3 durante 6 meses en pacientes con SR en estadio I, se pudo apreciar una disminución en la gravedad de la enfermedad (sobre todo en la capacidad motora, comunicación no verbal y problemas respiratorios), además de una disminución en el estrés oxidativo. Por lo tanto, la intervención dietética en el SR en estadios precoces mejora la evolución natural de la enfermedad, tanto a nivel clínico como bioquímico (99).

Terapias alternativas

Con la finalidad de prolongar la movilidad y la calidad de vida de las pacientes con SR, se han propuesto multitud de terapias alternativas y complementarias al abordaje tradicional en el tratamiento de la enfermedad.

Las pacientes con SR son muy sensibles a la música (100). La musicoterapia empleada por terapeutas entrenados se ha comprobado que promueve y motiva el deseo de estas pacientes de interactuar y comunicarse con las personas de su entorno, además de

desarrollar sus habilidades cognitivas, afectivas, sensoriales, motoras y físicas (94). Asimismo, se ha descrito que el uso de la musicoterapia puede estimular muchos otros aspectos del desarrollo, como son la posibilidad de hacer elecciones, mejorar la vocalización, la función de las manos, el contacto visual y abrir diversos canales emocionales y de expresión comunicativa (94,101).

Uno de los ambientes más favorables para las personas con SR es el agua, de ahí la utilización de la hidroterapia. El agua caliente reduce la espasticidad y ayuda a calmar el miedo al movimiento, ya que el agua permite que sea lento, fácil y libre sin el temor al daño de la caída (94). De igual modo, conlleva una mejora en las funciones manuales, regula los patrones respiratorios, trata y previene los problemas ortopédicos, mejora el equilibrio, la coordinación, la comunicación, regula el sistema sensorial, mejora las habilidades sociales y apoya y aumenta la actividad física (102).

La hipoterapia forma parte de las terapias asistidas por caballos, cuya finalidad es utilizar el movimiento del caballo por parte de terapeutas entrenados para mejorar las limitaciones funcionales de las pacientes con SR, tanto musculares, esqueléticas como de comportamiento y sensoriales. Mediante cambios de posición en el caballo, se produce una movilización activa de la pelvis, la zona lumbar y las articulaciones de la cadera, se desarrolla y se concientiza de la simetría corporal. Las reacciones para mantener el equilibrio mejoran la postura, el equilibrio, la coordinación motora, la fuerza, la resistencia, la sincronización y el ritmo (94). Otras terapias con animales que han obtenido éxito en el SR incluyen el tratamiento con perros y delfines (103).

Además de las terapias con animales, existen otras muchas y variadas alternativas que se emplean por parte de padres y terapeutas con la finalidad de mejorar la calidad de vida de las pacientes. A continuación se enumeran algunas de estas terapias alternativas: cámara hiperbárica, acupuntura, aromaterapia, Reiki o yoga (103). También se ha tratado a pacientes con SR en la habitación *Snoezelen* o también llamada de ambiente multisensorial controlado, obteniéndose resultados satisfactorios en la habilidades físicas, emocionales y funcionales en un ambiente calmado (104).

Estrategias terapéuticas al nivel del gen

En febrero de 2007, se publicó un artículo revelador para el tratamiento del SR (105): se demostró mediante un modelo animal de ratón con SR derivado de la mutación de MECP2, que las neuronas sufren cambios durante su maduración a causa del defecto de expresión de MeCP2, pero que no mueren, y que estos cambios pueden ser reversibles mediante la activación de la expresión de MeCP2, con reversión de los síntomas neurológicos tanto en animales inmaduros como en maduros. Por lo tanto, este descubrimiento puso de manifiesto que si se reestablecía la función de MeCP2, se podía recuperar el fenotipo perdido, la normalidad quedaría aparentemente reestablecida. Desde entonces, varios grupos de investigación han intentado, primero, confirmar estos resultados y, segundo, iniciar ensayos de terapia génica, proteica y/o farmacológica para encontrar la manera de suplementar-sustituir la falta de MeCP2 funcional en las pacientes con SR.

De este modo y, a pesar de todos los cambios neuronales detectables tanto fisiológicos como morfológicos, el SR no se considera una enfermedad neurodegenerativa (46). Considerando que el fenotipo es reversible o incluso previsible, hay que considerar 3 opciones (106):

1. Las neuronas que carecen de MeCP2 presentan una supervivencia a largo plazo, pero además las neuronas parecen requerir MeCP2 durante toda su vida, por lo que es posible que la introducción de MeCP2 normal o el uso de estrategias terapéuticas dirigidas a la focalización de la señal MeCP2, podría restaurar la función y por lo tanto revertir los déficits observados en el SR.
2. Puede ser que MeCP2 sea esencial para el desarrollo neuronal durante una ventana de tiempo específico, después del cual el daño causado por su ausencia resulta irreversible.
3. La combinación de estas dos hipótesis sugiere que ciertas características del SR pueden ser rectificadas en el sistema nervioso maduro, si las células comienzan a expresar el gen MECP2, mientras que otras características dependen de forma decisiva de la presencia de MeCP2 para una serie de procesos del desarrollo esenciales y, por tanto, insensible a la simple restauración de MeCP2 u otra intervención más allá de un período crítico

La reversibilidad demostrada del fenotipo al restablecerse la función de MeCP2 (105), como se describió anteriormente, ha estimulado una buena parte de la actividad de la exploración de enfoques terapéuticos diseñados tanto para revertir la disfunción existente en el SR como para prevenir su aparición. Además de la cuestión de cuál de estos dos enfoques básicos se debe tomar terapéuticamente, existe también la cuestión de en qué parte de la vía patogénica se debe orientar la terapia (106). Existen dos categorías principales de intervención: la primera orientada a la reactivación del alelo normal del cromosoma X para permitir la expresión correcta de MeCP2 (aunque dicha reactivación actualmente no puede dirigirse únicamente a aquellas células que hayan inactivado el alelo normal, y existe un claro riesgo de sobreexpresión y de alcance de niveles patológicos de expresión génica); y la segunda está orientada hacia la terapia génica (con el objetivo importante de entregar una copia de trabajo de MECP2 al mayor número neuronas afectadas como sea posible y aumentar la función tanto a nivel molecular y celular por encima de un umbral requerido para la mejora del cuadro clínico). Actualmente se siguen varias líneas de investigación con el propósito de encontrar la vía de actuación más apropiada.

También se ha descrito un enfoque farmacológico para el aumento de la expresión del gen MECP2. Recientemente se ha demostrado que el uso de fluoxetina (antidepresivo) y cocaína (psicoestimulante) en modelos animales aumenta los niveles de expresión de MeCP2 en el cerebro, lo cual resultaría útil durante una intervención precoz (107). Asimismo, el tratamiento con aminoglucósidos se ha comprobado que suprime la aparición de mutaciones *nonsense* permitiendo una mayor expresión del gen MECP2. El uso de gentamicina se ha visto comprometido debido a sus graves efectos tóxicos; recientemente se han desarrollado unos aminoglucósidos sintéticos NB54 para evitar dicha toxicidad, y se ha demostrado su eficacia al suprimir las mutaciones *nonsense* en MECP2 en fibroblastos pertenecientes a pacientes con SR (108).

Factores neurotróficos

Hasta la fecha, el factor neurotrófico más ampliamente relacionado con MeCP2 es el BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro), cuyos niveles están alterados en el cerebro de los individuos con SR (106). En un reciente estudio sobre modelos de ratones con SR se propuso el uso de 7,8-DHF en el agua para permitir el aumento de la expresión de BDNF, lo cual supuso una mejora en la sintomatología de los ratones (menor pérdida de peso, aumento

del tamaño del núcleo neuronal, mejora en la locomoción y en las irregularidades respiratorias) (109), por lo que podría tratarse de un terapia potencial para el tratamiento de los pacientes con SR. Incluso, se ha comprobado que el tratamiento con acetato de glatiramer (empleado en la terapia de la Esclerosis Múltiple) aumenta los niveles de BDNF en zonas corticales del cerebro de los ratones con MECP2 mutado, aunque todavía no se ha examinado la repercusión a nivel del comportamiento (110).

Otro factor de crecimiento utilizado es un derivado de IGF1, de gran importancia en la maduración neuronal y como regulador de la plasticidad sináptica, expresándose ampliamente en el cerebro. En el SR se presentan niveles bajos de IGF1, por lo que actualmente está investigándose el tratamiento con la formulación clínica de IGF1 recombinante en ensayos clínicos en pacientes con SR en estadios precoces (106). El tratamiento con el fragmento activo del péptido IGF1 en modelos ratones con SR mejoró muchas alteraciones fenotípicas y aumentó la esperanza de vida del animal (111).

Sistemas neurotransmisores

Otro sistema de transmisión que ha atraído la atención en el SR son las monoaminas. Los niveles de bioaminas, incluido el de la noradrenalina, la serotonina y la dopamina, se encontraron reducidos en las biopsias de varias regiones del cerebro post-mortem en pacientes con SR, incluyendo la corteza, ganglios basales y el tálamo. El déficit en los niveles de bioaminas también acompaña a la aparición de trastornos respiratorios en ratones con MECP2 mutado. Las monoaminas son importantes para regular la función del tronco cerebral y, debido a ello, se ha probado el antidepresivo desipramina (que aumenta la señalización de noradrenalina mediante el bloqueo de su captación) en ratones con MECP2 mutado. Estos estudios revelan un retraso en la aparición de anomalías en la respiración en los animales jóvenes y una mejora sustancial en los trastornos respiratorios (apneas) cuando se administró en los ratones que ya estaban sintomáticos (112).

La acetilcolina (ACh) es otro neuromodulador, producido en los núcleos del mesencéfalo, que muestra alteraciones en el cerebro de individuos con SR. Varios estudios indican deterioro de la función colinérgica, tales como una reducción en la síntesis de enzimas, colina acetiltransferasa y la unión vesamicol al transportador vesicular. La disfunción colinérgica observada en el cerebro ha conducido a la propuesta de que una dieta

enriquecida en colina podría mejorar la función colinérgica y ser beneficioso en el SR. Este concepto ha sido probado experimentalmente en ratones con MECP2 mutado a los que proporcionaron la colina durante el desarrollo postnatal temprano a través de la leche materna. Los resultados de este estudio fueron una modesta mejoría en la función locomotora, siendo los efectos muy sutiles, y el tratamiento no alteró la progresión de la enfermedad o la supervivencia definitiva (113).

El glutamato es el transmisor excitador fundamental del sistema nervioso central y la pérdida de MeCP2 está ampliamente relacionada con la afectación de la función y la estructura de las sinapsis glutamatérgicas (114). Aunque algunos estudios sugieren que la pérdida de MeCP2 se asocia con una reducción en la señalización glutamatérgica, otros informes indican que la producción excesiva o sostenida de glutamato, quizás a través de fuentes no neuronales, puede contribuir a la patología. Un modulador positivo del subtipo de receptor de glutamato AMPA, CX546, se ha demostrado que mejora diversos aspectos de la respiración en el fenotipo del ratón mutante, pero sus mecanismos concretos aún no se han probado. El otro grupo importante de receptores del glutamato es el NMDA. Los ratones que carecen de MeCP2 muestran alteración de la distribución dentro de la subunidad NMDA sinapsis glutamatérgicas. La memantina es un antagonista débil no competitivo del receptor de NMDA y se utiliza en la terapia de la enfermedad de Alzheimer (115). Sin embargo, cuando se aplica *in vivo* no aparece ninguna mejoría en el fenotipo del SR, aunque es posible que pueda ser útil en otros aspectos, como son las alteraciones cognitivas.

Para terminar con los sistemas neurotransmisores, encontramos el principal neurotransmisor inhibitor en el cerebro: GABA, cuya disfunción se ha hallado en el trastorno del autismo y en fenotipos del SR (116). Los fármacos dirigidos a la neurotransmisión GABAérgica pueden ser de importante beneficio terapéutico en el futuro (106).

Otros tratamientos

En la actualidad son muchas y muy diversas las investigaciones que se están llevando a cabo para encontrar un tratamiento adecuado para el SR. Una de ellas es la terapia con suplementos de creatina monohidrato con la finalidad de aumentar la metilación del ADN en

pacientes con SR. Aunque hay un mejor control motor y de comportamiento, los resultados no han sido significativos, por lo que se sugiere la realización de más trabajos siguiendo esta línea de investigación (117). Por último, cabe mencionar un estudio reciente (118) que propone el trasplante de médula como tratamiento del SR, lo cual se ha probado en modelos de ratones a los que se ha irradiado la propia médula para posteriormente inyectarles células madre de la médula ósea (microglia), obteniéndose mejoras en la evolución de la enfermedad. Sin embargo, más estudios resultan necesarios.

Factores ambientales y epigenética

Si el papel fundamental del MeCP2 dañado en el SR es influir en la regulación epigenética de la transcripción y procesamiento de los eventos posteriores, entonces la lucha contra el SR se puede centrar en las intervenciones terapéuticas de los procesos epigenéticos. Además, los enfoques ambientales no deben ser descartados como terapias prometedoras para la investigación, sobre todo cuando tienen el potencial de interactuar con los procesos de regulación epigenética (106). Varios estudios han utilizado EE (enriquecimiento ambiental) en forma de aumento de la estimulación social a través de alojamiento en grupo y el aumento de la complejidad de la vivienda a través de otros materiales y objetos (119) que promueven la estimulación sensorial, cognitiva y motora. EE es conocido por dar lugar a una serie de cambios morfológicos en el cerebro (aumento del grosor cortical, las ramificaciones dendríticas y la densidad de la columna vertebral) y promueve la neurogénesis y la producción de factores neurotróficos (120). A nivel molecular, EE también se conoce por alterar la expresión de un gran número de genes (121). Aunque el mecanismo exacto por el cual EE soluciona algunos aspectos del fenotipo del SR no está claro, estos resultados sugieren que los moduladores epigenéticos pueden ser una vía posible para la intervención terapéutica (106).

Futuras perspectivas

Un progreso espectacular se ha producido en el decenio transcurrido desde que se descubrió el gen causante del SR, proporcionando información sobre la patogénesis de la enfermedad, así como modelos animales y celulares que son útiles en las pruebas de posibles opciones terapéuticas. Sin embargo, un número importante de preguntas básicas

clínicamente pertinentes se mantienen. Por ejemplo, ¿cuál es la causa de una de las características más distintivas del SR, la regresión?. Por otra parte, ¿los modelos animales tienen algún tipo de regresión o simplemente lo que muestran son alteraciones fenotípicas fijas?. A nivel celular, ¿cuál es la naturaleza de los efectos observados en células no autónomas y cómo la función de MeCP2 en células no neuronales en el SNC interviene para modular la enfermedad?. Por último, ¿cuál es la naturaleza exacta de las funciones moleculares de MeCP2?. A pesar de estas cuestiones generales, se están llevando a cabo intensas investigaciones para comprender plenamente la complejidad del SR; los progresos realizados hasta la fecha ofrecen la esperanza de que muchas de estas preguntas serán resueltas y que este conocimiento ayudará a guiar las futuras oportunidades de tratamiento (122).

1.6. PRONÓSTICO Y ESPERANZA DE VIDA

Se puede afirmar que cuanto más precoz es la aparición de los signos clínicos, más graves son las formas clínicas. Un dato pronóstico de gran importancia es que la epilepsia padecida por estas pacientes, incluso cuando es rebelde a los fármacos antiepilépticos, no interfiere en la conservación de la deambulación autónoma (8).

Se conoce poco sobre las expectativas de vida de las pacientes con SR. Muy pocas mujeres con SR de más de 40 años se han estudiado, a pesar de que se han descrito algunas que superan esta edad. La esperanza de vida de una persona con el diagnóstico de SR podría superar los 47 años de edad (123). Por lo tanto, las pacientes con SR habitualmente sobreviven hasta la edad adulta (124), pero la incidencia de una muerte súbita inexplicable es significativamente mayor (una cuarta parte de las muertes en el SR) que en los controles de edad similar (125). Una de las razones puede ser el riesgo de arritmias cardíacas, incluida la prolongación del segmento QT y la bradicardia (126,127); otros factores asociados con un mayor riesgo de muerte súbita son las convulsiones no controladas, las dificultades para tragar y la falta de movilidad. La muerte por neumonía sería la otra causa principal de mortalidad, debido al compromiso de la función pulmonar por la escoliosis y la dificultad para tragar. Otras causas de muerte son la malnutrición, la perforación intestinal o intestino retorcido, así como accidentes u otras enfermedades. Sin embargo, aunque se sabe que la

esperanza de vida en el SR es menor que en la población general, no es tan baja como se pensaba anteriormente, o como en otros trastornos neurológicos similares (123).

1.7. BASE DE DATOS RETT

The Rett Networked Database (<http://www.rett databasenetwork.org/>) se ha establecido para unificar la información tanto clínica como genética acerca del SR (128). Su función fue conectar las diferentes bases de datos del SR ya preexistentes y crear una base de datos unificada de abordaje común. Actualmente, por tanto, se permite una comparación sencilla tanto a nivel clínico como genético de un gran número de pacientes con SR, que representan la mayor colección a nivel mundial, impidiendo la diseminación de la información en muchas bases de datos diferentes, que es lo que más comúnmente sucede en las enfermedades raras. En la actualidad, 14 centros de 11 países de Europa, Oriente Medio y EEUU se incluyen en la red. (Figura 12)

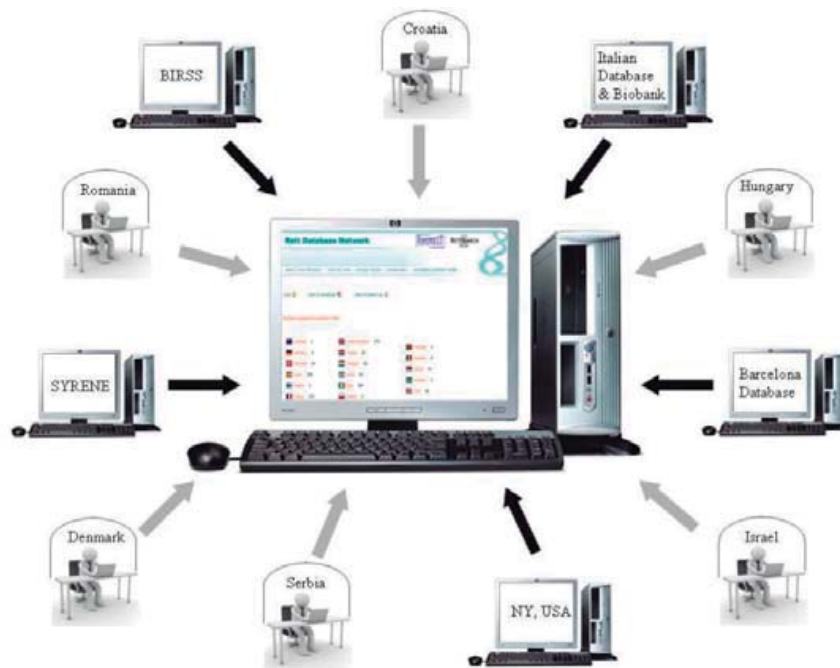


Figura 12. Esquema representando *The Rett Networked Database*. En la parte central de la figura se representa la interfaz dinámica del servidor web. Las líneas negras corresponden a los datos obtenidos de bases de datos preexistentes. Las líneas grises corresponden a la inserción directa de datos de los centros locales (128)

REVISIÓN DE LA LITERATURA

Las manifestaciones orales del SR han sido descritas brevemente en la literatura médica; en la literatura odontológica hay escasos artículos publicados acerca de la patología oral de estas pacientes. Se realizó una revisión sistemática de la literatura odontológica sobre las manifestaciones orales de esta enfermedad, describiéndose los artículos hallados en revistas dentales por orden cronológico de publicación. Las bases de datos revisadas fueron *Medline/Pubmed*, *Cochrane*, *Embase* y *Scopus* con las siguientes palabras clave: *Rett syndrome AND oral OR dental OR bruxism*, hasta Diciembre de 2012. Asimismo, se revisaron los artículos mencionados en la bibliografía de los estudios hallados por el método anterior, obteniéndose un total de 13 artículos, siendo el primero publicado en 1985 y el último en el 2011, excluyendo los artículos publicados en japonés por el *Journal of Japanese Dental Society of Anesthesiology* (129,130) que, aun tratándose de una revista de índole odontológico, únicamente refiere particularidades de la anestesia general para intervenciones dentales.

El primer artículo publicado en la literatura odontológica acerca del SR fue en 1985 por Di Bona en la revista *Special Care in Dentistry* (131), donde se describe el caso clínico de una paciente de 12 años de edad que acude a la consulta remitida por un periodoncista para que se le realice el tratamiento endodóntico en los dos incisivos centrales superiores dañados por una caída tras una crisis epiléptica, en tratamiento diario con 150mg de carbamazepina y 80mg de ácido valproico. La madre de la paciente refería la aparición de "dos granitos pequeños y blancos" en la encía sobre los incisivos centrales superiores, y el hábito de cogerse el labio superior con la mano. Tras la exploración clínica con un depresor lingual, se observó una correcta cronología eruptiva y un regular mantenimiento de la higiene oral. La paciente había sido sometida anteriormente a tratamiento odontológico bajo anestesia general, donde le habían realizado la obturación con amalgama de plata del primer molar superior derecho y del primer molar inferior izquierdo; además de la reconstrucción del incisivo central superior derecho, que se había fracturado como consecuencia de la caída, y que en el momento de la exploración presentaba un cambio de coloración. El incisivo central superior izquierdo presentaba una fístula a nivel del ápice. No se pudo llevar a cabo una exploración oral más precisa debido a la falta de colaboración de la niña, y en la radiografía preoperatoria no se observó ningún dato concluyente. Tras la premedicación con 5mg de diazepam, se somete a la paciente a anestesia general con intubación nasotraqueal

para llevar a cabo el tratamiento endodóntico y restaurador de los dos incisivos centrales superiores, la obturación con amalgama de plata de 4 superficies oclusales dentales, sellado de fisuras de la dentición posterior sin carear, profilaxis dental y aplicación tópica de flúor. La paciente abandona el hospital por sí misma y sin complicaciones a las 3 horas y media de haber finalizado el tratamiento, y se instaura un programa de revisiones dentales cada 6 meses. El autor propone una pauta de prevención de aparición de patología oral para evitar la necesidad de volver a someter a la paciente a anestesia general para llevar a cabo el tratamiento odontológico.

Pagnacco y cols. (132) publicaron en 1988 en la revista *Dental Cadmos* el caso clínico de una paciente con SR de 5 años de edad con las siguientes manifestaciones orales: caries en dentición temporal, leve desgaste dentario y una abundante sialorrea. Para llevar a cabo el tratamiento odontológico, se sometió a anestesia general debido a la imposibilidad de una intervención en medio ambulatorio.

El siguiente artículo fue publicado en 1989 en la revista *Pediatric Dentistry* por Buccino y Weddell (133). Las manifestaciones y hábitos orales del SR descritos hasta el momento estaban incluidos en la literatura médica, y eran: bruxismo, babeo, micrognatia, masticación anormal, mordisqueamiento de las manos, escupir, protrusión lingual, estrechez del arco maxilar, paladar con arco alto, llevarse a la boca objetos con las dos manos, mordisqueamiento o fricción del dorso de la mano contra los dientes y los labios, y succión digital-manual entre los episodios de estereotipias de lavado de manos. A continuación se describe un caso clínico de una niña de 4 años y 3 meses remitida al *Riley Child Development Center* (Indianapolis, Indiana) para la evaluación de su desarrollo, ya que presentaba hiperventilación, movimientos estereotipados de lavado de manos, comportamiento autista y diversos problemas en el desarrollo motor. A nivel oral no se encontró ninguna característica particular, a excepción del paladar ojival y las consecuencias del hábito oral del bruxismo, que provocaba una atrición generalizada en la dentición temporal, especialmente en los dientes anteriores, tanto maxilares como mandibulares, de modo que los incisivos maxilares derecho e izquierdo presentaban una movilidad de clase II aparentemente relacionada con el bruxismo y la succión digital crónica. Radiográficamente se podía observar una reabsorción radicular externa en ambos incisivos, además de un ensanchamiento periodontal y signos de metamorfosis cálcica. Para

la exploración dental de la paciente, con un comportamiento similar al autista con episodios de contacto ocular con el odontólogo, fue utilizado un abre bocas tipo Molt. La prevención en la aparición de patología oral será lo único que se recomienda, estableciendo un control del bruxismo (el uso de férulas estaría contraindicado debido al retraso mental, pobre control motor oral y los hábitos digitales/orales excesivos), de los traumatismos, mejorando la higiene oral con la ayuda de los padres, aplicación tópica diaria de flúor en gel o colutorio y revisiones frecuentes al dentista, con el fin de evitar el uso de la sedación o la anestesia general para el tratamiento odontológico.

En 1992, Peak y cols. (134) publicaron en la revista *British Dental Journal* un caso clínico de una niña de 5 años diagnosticada de SR con un marcado desgaste en la dentición decidua a causa del constante bruxismo. Extraoralmente se observaba una hipertrofia bilateral de los maseteros y, a nivel intraoral, se describía el desgaste en incisivos y caninos deciduos, pero no en los molares temporales. Debido a ello, los autores previeron que la erupción de los primeros molares permanentes podría estabilizar la dentición y prevenir la atrición de los incisivos definitivos, ya que el tratamiento del bruxismo con férulas estaba contraindicado en esta paciente, debido a su temprana edad y discapacidad. Para el manejo clínico odontológico se proponen las técnicas utilizadas en los desórdenes del espectro del autismo: desarrollar una rutina, minimizar el tiempo de espera antes de entrar al gabinete, y evitar ruidos que puedan asustar a la paciente durante la exploración. Asimismo, debido a la dificultad de llevar a cabo un tratamiento odontológico bajo anestesia local, se recomienda el uso de analgesia, sedación e incluso anestesia general si fuera necesario.

El mayor número de pacientes con SR reunidas en un mismo estudio en la literatura odontológica ha sido 17 y se publicó en 1997 en la *American Academy of Pediatric Dentistry* por Ribeiro y cols. (135). Las pacientes fueron remitidas a la Escuela de Odontología de la Universidad de São Paulo (Brasil) para someterse a la exploración y tratamiento odontológico por parte de dos odontólogos entrenados y calibrados. Las 17 niñas mostraban unas edades comprendidas entre 2.7 y 12.7 años (edad media 7.33), y en el momento del examen 6 de las 17 presentaban dentición temporal, 10 dentición mixta y sólo 1 dentición permanente. En cuanto a los hábitos orales, el 100% de las pacientes presentaba el hábito de succión o mordisqueamiento digital-manual, el 82% presentaba bruxismo, un 41% de los casos presentaba respiración oral, un 29% adelantamiento lingual, babeo en el

29% de las pacientes y un 12% desplazamiento lateral de la mandíbula. En cuanto a las manifestaciones orales, un gran acúmulo de placa bacteriana y gingivitis fue observado en todas las pacientes, probablemente debido a la dificultad a la hora de llevar una higiene oral correcta por parte de los padres, además de una “glositis benigna migratoria” en una de las pacientes como hallazgo casual. Una atrición dental no fisiológica fue descrita en el 71% de los casos, siendo más común en los dientes anteriores temporales, pero sólo el 2.7% de todas las superficies dentales exploradas presentaban caries (a pesar de la alta prevalencia de caries en Brasil). El paladar ojival fue descrito en el 53% de las niñas, y una alta prevalencia de mordida abierta (80%), lo cual podría asociarse al hábito de succión digital-manual y respiración oral. Sin embargo, los autores concluyen que, exceptuando los hábitos de succión o mordisqueamiento digital/manual, no hay manifestaciones orales patognomónicas asociadas al SR, aunque sí algunas manifestaciones características, como son el bruxismo (atrición dental), mordida abierta, paladar ojival y gingivitis.

En el caso clínico de una niña de 5 años publicado en 1999 por Alpoz y cols. (136) en *The Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, la única manifestación oral hallada fue el bruxismo diurno, además del babeo, que daba lugar a un grave desgaste dental, llegando incluso a la pérdida casi completa de la corona dental (sin exposición pulpar). Radiográficamente se observaba un agrandamiento del espacio de la articulación temporomandibular causado por dicho bruxismo. Debido a la dificultad a la hora de llevar a cabo la exploración oral por el continuo bruxismo, se sometió a la paciente a una sedación con óxido nitroso, y se tomaron unas impresiones de alginato con la finalidad de confeccionar una férula blanda para el maxilar superior que sólo llevaría cuando estuviera despierta y controlada por los padres, ya que no presentaba bruxismo nocturno. Éste fue el tratamiento de elección por parte de los autores, ya que otros fueron imposibles de llevar a cabo, como son el tratamiento de las interferencias oclusales o la imposibilidad de colocación de coronas de acero inoxidable, esto último debido a la poca retención de los molares temporales. Se instauró un plan de revisiones dentales cada 3 meses.

En el 2000, López y cols. (137) presentaron en *Archivos de Odonto Estomatología* el caso clínico de una paciente de 21 años de edad con SR que acude al servicio de Estomatología del Hospital Niño Dios (Barcelona), con retraso psicomotor profundo y epilepsia, en tratamiento con carbamazepina 200mg (Tegretol®), 3 veces al día, y

levomepromazina 25mg (Sinogan®) de forma esporádica. Debido a la falta total de higiene oral, la paciente presentaba una enfermedad periodontal avanzada, con gran acúmulo de placa bacteriana y pérdida de soporte óseo. Además, caries en 1.7, 2.7, 3.7 y 4.7, agenesia del 1.8 y semiinclusión mucosa de 2.8, 3.8 y 4.8. También un desgaste acentuado en las caras oclusales de todos los dientes como consecuencia del bruxismo excéntrico acentuado. Por último, la paciente presentaba respiración oral y queilitis angular, causada posiblemente por la disminución de la dimensión vertical. A causa de la complejidad del tratamiento y a la deficiente colaboración de la paciente, se planifica llevarlo a cabo bajo anestesia general y en medio hospitalario, ya que se englobó dentro del grupo de pacientes con riesgo médico ASA IV. Tras las pruebas preoperatorias (radiografía de tórax, electrocardiograma y analítica completa), se somete a la paciente al tratamiento odontológico completo, que incluye la obturación de los segundos molares de ambos maxilares, exodoncia de los cordales y el tratamiento periodontal. Tras ello, se citó a la paciente a la semana, al mes y a los seis meses, instaurando un programa preventivo exhaustivo que incluía unas normas estrictas de higiene oral con control de placa periódico, dieta, flúor y revisiones odontológicas cada seis meses con la finalidad de evitar futuros tratamientos odontológicos bajo anestesia general, para lo cual la colaboración familiar resultaba imprescindible. De hecho, a la paciente le realizaron dos sesiones de detartraje posteriores sin necesidad de ninguna técnica farmacológica de manejo de la conducta.

La siguiente publicación odontológica acerca del SR fue en el 2002 en la revista *Special Care in Dentistry* a cargo de Magalhaes y cols. (138), quienes estudiaron 13 pacientes entre 1989 y el 2000 en el *Special Care Dentistry Center* de la *School of Dentistry*, Universidad de São Paulo (Brasil). La edad media de las pacientes era de 9 años, y la única manifestación oral que presentaban todas ellas, exceptuando dos, era el bruxismo diurno, lo cual daba lugar a una grave atrición dental y se asociaba, según contaban las madres de las niñas, a un aumento de los movimientos estereotipados de las manos. El rechinar comenzaba abriendo la boca, seguido de un adelantamiento mandibular y cierre bucal. Cuando las pacientes bruxaban, la lengua era proyectada hacia los dientes anteriores, dando lugar a mordida abierta anterior en las pacientes mayores, además del excesivo desgaste dental y la disfunción muscular. Para el tratamiento del bruxismo se confeccionaron unas férulas modificadas colocadas en el maxilar superior de modo que las cúspides de los molares temporales inferiores presentaran una oclusión en relación céntrica con la férula. El

borde de la férula se extendía hasta el paladar duro y se recomendaba utilizar adhesivo para prótesis dentales con el fin de aumentar la retención de la misma. Una ranura de 5mm de ancho y 1,5mm de profundidad se realizó en la superficie oclusal de la férula y se rellenó con un material blando y resiliente para evitar el movimiento mandibular anterior. Este tratamiento se combinó con acupuntura (cuya eficacia en el tratamiento en el síndrome de disfunción temporomandibular y dolor facial ha sido documentada), llevada a cabo semanalmente durante 3 años y 4 meses. Las madres de las niñas afirmaron que el bruxismo no aparecía hasta los 7 días después de la acupuntura y, cuando lo hacía, era con menor intensidad. Esta combinación de férulas modificadas y acupuntura para el tratamiento del bruxismo fue efectiva en 3 pacientes con SR. Asimismo, para llevar a cabo el tratamiento odontológico, los autores sugieren citas breves evitando la restricción física y el uso de abre bocas (*mouth prop*), ya que las pacientes tienen poco o nulo control muscular.

Con el fin de familiarizar a los odontólogos con los síndromes X-Frágil, Rett y Prader-Willi, Friedlander y cols. (139) publicaron en el año 2003 en el *Journal of the California Dental Association* un artículo en el que se describen las manifestaciones de dichas patologías y su medicación, la cual puede causar reacciones orofaciales y/o interaccionar con los tratamientos farmacológicos dentales. Si tenemos en cuenta lo descrito acerca de la medicación del SR y sus efectos a nivel orofacial, la más común era la medicación anticonvulsivante, ya que el 60-90% de las pacientes con SR padecen epilepsia. La carbamazepina (Tegretol®) puede provocar xerostomía, estomatitis, glositis, eritema multiforme y ansias de carbohidratos. La lamotrigina (Lamictal®) puede provocar xerostomía, sialorrea, disgeusia, estomatitis, gingivitis, glositis, edema lingual y dolor e hinchazón de las glándulas parótidas. Y el ácido valproico (Depakine®) puede provocar xerostomía, disgeusia, glositis, abscesos periodontales, sinusitis y dolor de cuello. En cuanto a la medicación ansiolítica para evitar las conductas agresivas, la risperidona (Risperdal®) puede provocar xerostomía, sialorrea, disfagia, disgeusia, estomatitis, gingivitis, edema y discoloración lingual, dolor dental, parálisis lingual y sinusitis. En lo que respecta a la interacción con los fármacos administrados de tipo odontológico, el metabolismo de la carbamazepina puede ser inhibido por la eritromicina, claritromicina y el propoxifeno, lo cual puede aumentar sus efectos; además, la carbamazepina acelera el metabolismo de la doxiciclina. Tanto la lamotrigina como la risperidona aumentan la sedación de otros depresores del sistema nervioso central, y la lamotrigina, a su vez, disminuye su efecto con

dosis crónicas y elevadas de paracetamol. Por último, el metabolismo del ácido valproico puede ser inhibido por la eritromicina y la aspirina, además de aumentar la tendencia al sangrado con la toma de antiinflamatorios no esteroideos y aspirina. Por lo tanto, los odontólogos que traten estos síndromes deben de poseer conocimientos específicos para su cuidado dental, así como la capacidad de instruir a la familia y cuidadores en las medidas preventivas de aparición de patología oral.

En el *Hong Kong Dental Journal* en el año 2006 (140) se describe el caso clínico de una niña china con SR de 5.5 años de edad con un movimiento repetitivo de rechinar de dientes, movimientos estereotipados de las manos, sin episodios de epilepsia ni medicación y con pobre contacto visual. A la hora de la revisión dental, a pesar de que la paciente no había tenido ninguna experiencia anterior, presentaba un comportamiento relativamente colaborador, sin necesidad de uso de restricción física ni abre bocas. En la exploración extraoral se detectó incompetencia labial e hipertrofia bilateral de maseteros. En la exploración intraoral se observó la dentición temporal completa, con un buen control de la higiene y aspecto de los tejidos blandos saludable. Se detecta caries en los molares temporales inferiores y desgaste leve en la superficie incisal de los incisivos inferiores y la superficie palatina de los superiores, sin observarse reabsorción radicular a nivel radiográfico. Se instaura un programa preventivo con instrucciones de higiene oral a la madre y aplicación de barniz de flúor en la superficie oclusal de los molares temporales. El tratamiento restaurador de las caries se lleva a cabo con éxito bajo anestesia local, dique de goma y uso de abre bocas. Se confecciona una férula superior de vinilo con el fin de prevenir la atrición dental que debe ser controlada frecuentemente y reemplazada en caso de deformación o fractura. Como conclusión, los autores recomendaron un tratamiento dental precoz y preventivo con el fin de evitar complicaciones posteriores.

En el 2007 se publica en *Odontología Pediátrica* (141) el caso de una niña con SR de 10 años de edad que acude al Servicio de Atención Odontológica a Niños de Alto Riesgo de la UCM (Universidad Complutense de Madrid). En el examen clínico intraoral puede observarse: gingivitis y sarro; y en cuanto a hábitos: respiración oral mantenida y bruxismo. Se decidió realizar el tratamiento odontológico oportuno (profilaxis y fluorización) mediante sedación consciente debido a la poca colaboración de la paciente. Tras la evaluación preanestésica de la paciente, se optó por la utilización de la sedación consciente combinando

óxido nitroso (sistema Kalinox®, mezcla de protóxido de nitrógeno y oxígeno al 50%, a 95 bar de presión y 15°C de temperatura) y benzodiazepinas (midazolam sublingual) 7.5mg 1 hora antes del tratamiento. La paciente no presentó resistencia a la hora de colocar toda la aparatología necesaria para la sedación con óxido nitroso, por lo que los autores concluyeron que este tipo de sedación puede ser una buena alternativa a la anestesia general para poder llevar a cabo el tratamiento odontológico de una manera cómoda y eficaz.

En la *Gaceta Dental*, Martín C y cols. (142) presentaron tres casos clínicos de pacientes diagnosticadas de SR que acuden a la consulta de la Unidad de Salud Bucodental para personas con discapacidad del Servicio Madrileño de Salud para su tratamiento odontológico bajo anestesia general. La edad media era de 6.6 años, las tres de sexo femenino y en una de ellas se asociaba epilepsia. Respecto a los hábitos parafuncionales orales, presentaban bruxismo, babeo e interposición lingual dos de las niñas, así como respiración bucal y la estereotipia de morderse el brazo y las manos además de batirlas. El tratamiento bucodental consistió en realizar múltiples obturaciones en dentición mixta así como exodoncias en dentición temporal, selladores, tartrectomía y aplicación de flúor profesional tópico, todo ello en quirófano y bajo anestesia general. A una de las niñas fue necesario reintervenirla tras un traumatismo que provocó la avulsión de 1.2 y la fractura radicular de 1.1, 2.1 y 2.2 que obligó a su exodoncia posterior. Los autores concluyeron que no existen hallazgos patognomónicos bucodentales en el SR. La edad de las pacientes no permitía determinar si la atrición dental era fisiológica en dentición temporal, pero sí presentaban protrusión lingual, babeo constante e hipertrofia de maseteros. Las caries múltiples y la gingivitis se sugiere que son comunes debido al problema que supone llevar a cabo una adecuada higiene oral por parte de familiares y/o cuidadores.

El último artículo odontológico del SR hallado hasta la fecha ha sido realizado por nuestro grupo de investigación en 2011 y publicado en la revista *Medicina Oral Patología Oral Cirugía Bucal* (143). Se trata de una revisión sistemática de la literatura odontológica hasta noviembre del 2009, basada en las siguientes palabras clave: *Rett syndrome AND oral manifestation OR dental OR bruxism*, resultando un total de 7 artículos, todos ellos incluidos y descritos en la presente revisión (129-134,136) . Se concluye con que las manifestaciones orales eran, por un lado, las derivadas del tratamiento farmacológico para el control de la enfermedad y, por otro lado, las comunes a otros cuadros clínicos que asocian

actividad convulsivante, dificultad para llevar a cabo una correcta higiene oral, problemas en la deambulación y/o un exceso de hábitos orales/digitales-manuales. Sin embargo, se puede afirmar que el bruxismo es el hábito oral más frecuente asociado al SR, cuyo tratamiento continúa actualmente siendo motivo de controversia. Por otro lado, todos los autores coinciden en que la prevención con un control de la dieta, aplicación de flúor y revisiones frecuentes por parte del odontólogo son la clave del éxito y lo que limitará el uso de la sedación y la anestesia general a casos excepcionales.

AUTORES	FECHA	CASOS	EDAD (años)	MANIFESTACIONES-HÁBITOS ORALES
Di Bona (131)	1985	1	12	Traumatismos, caries
Pagnacco y cols. (132)	1988	1	5	Caries, desgaste dental, sialorrea
Buccino y cols. (133)	1989	1	4.3	Paladar ojival, bruxismo, succión digital, reabsorción radicular externa, movilidad dentaria, metamorfosis cálcica
Peak y cols. (134)	1992	1	5	Bruxismo, hipertrofia bilateral maseteros
Ribeiro y cols. (135)	1997	17	7.33 (2.7-12.7)	Succión-mordisqueamiento digital-manual, bruxismo, respiración oral, protrusión lingual, babeo, desplazamiento lateral mandibular, gingivitis, caries, paladar ojival, mordida abierta, glositis migratoria benigna
Alpoz y cols. (136)	1999	1	5	Bruxismo diurno, babeo
López y cols. (137)	2000	1	21	Enfermedad periodontal, caries, agenesia cordal, bruxismo, respiración oral, queilitis angular
Magalhaes y cols. (138)	2002	13	9 (3-16)	Bruxismo, protrusión lingual, mordida abierta anterior
Moon-Cheung y cols. (140)	2006	1	5.5	Incompetencia labial, hipertrofia bilateral de maseteros, caries, bruxismo
Martín R y cols. (141)	2007	1	10	Gingivitis, respiración oral, bruxismo
Martín C y cols. (142)	2008	3	6.6	Bruxismo, babeo, interposición lingual, respiración oral, caries, traumatismos

Tabla VIII. Manifestaciones orales halladas en la literatura odontológica (131-138,140-142)

JUSTIFICACIÓN

El SR es una patología poco conocida entre los profesionales de la educación y la salud. Concretamente, a nivel odontológico ha habido una falta de información sobre sus características clínicas y la prevalencia de manifestaciones orales en las pacientes con este síndrome.

Los únicos datos disponibles provienen de artículos con nivel de evidencia científica muy bajo, como son los relatos de casos clínicos (131-138,140-142) y revisiones bibliográficas (143). El total de pacientes con SR revisadas en la literatura oral es de 41, pero la toma de datos clínicos no ha sido estandarizada.

En la literatura odontológica no hallamos ninguna publicación de casos y controles que nos haga un estudio comparativo en cuanto a manifestaciones orales ni manejo clínico odontológico entre pacientes con SR y no-SR.

El presente trabajo de investigación ha sido diseñado para ayudar a dar a conocer el SR y sus manifestaciones orales en base a recopilar todos los casos en dos comunidades autónomas, y así contemplar los parámetros orales con validez y comparar la aparición de patología oral con un grupo control de edades similares con el fin de poder llegar a describir las necesidades de tratamiento odontológico de un grupo de pacientes tan minoritario. Se trata de un estudio sobre un grupo de mujeres con SR adscritas a la Asociación Española de Síndrome de Rett (AESR) pertenecientes a la Comunidad Valenciana y Región de Murcia. La AESR tiene su sede en Valencia; hasta el 2010 era considerada la Asociación Valenciana de Síndrome de Rett (AVSR), de ahí la gran cantidad de pacientes de esta zona geográfica adscritas a la misma, y por ello la acotación a la hora de realizar las revisiones odontológicas a las pacientes de estas comunidades y su comparación con un grupo control del mismo territorio.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

Como hemos expresado con anterioridad, las manifestaciones orales en las pacientes con SR no son exclusivas de este síndrome, ya que también se observan en otros cuadros clínicos que asocian exceso de hábitos orales digitales-manuales, problemas en la deambulación, actividad convulsivante y dificultades para llevar a cabo una correcta higiene oral (133-135,142). Por lo tanto, se requieren más estudios y con un mayor número de pacientes para así poder llegar a discernir el orden y la importancia de aparición de patología oral en el SR, ya que es uno de los pocos síndromes englobados dentro de las enfermedades raras para cuyo diagnóstico se contemple un hábito oral, el bruxismo, que la mayoría de autores describen en la exploración bucodental (133-138,140-142).

En el presente estudio se han seleccionado las pacientes con SR de dos comunidades autónomas en España, Comunidad Valenciana y Región de Murcia, para llevar a cabo un estudio bucodental y una exploración oral completa y protocolizada. Preveíamos que las manifestaciones orales halladas se corresponderían con las publicadas en la literatura odontológica, de manera que pudiéramos diseñar una tabla de prevalencias para poder catalogarlas de mayor a menor frecuencia, y poder llevar a cabo una comparativa con lo publicado hasta el momento.

Asimismo, en el protocolo de investigación de nuestro estudio, se registraron una serie de índices con el fin de estandarizar la recogida de datos con los estudios epidemiológicos bucodentales más frecuentes. Los índices registrados como indicadores de caries son la prevalencia de caries, índices co(d), co(s), CAO(D), CAO(S), y los índices de morbilidad, mortalidad y restauración dental. Para la valoración periodontal, se utilizó el índice periodontal comunitario (IPC).

Se midieron estos parámetros con el fin de valorar, en primer lugar, la cantidad y gravedad de patología oral en el grupo de pacientes con SR y, en segundo lugar, poder realizar un análisis estadístico comparativo con un grupo control de edades similares, pues no existe literatura al respecto y lo poco que ha sido publicado muestra resultados aleatorios y no protocolizados mediante series de casos clínicos (131-138,140-142) y revisiones bibliográficas (143). Además, se registraron los hábitos orales mediante un cuestionario odontológico a los padres, así como el grado de higiene oral, de asistencia odontológica, las maloclusiones y los traumatismos.

OBJETIVOS

OBJETIVOS GENERALES

- Determinar el estado de salud bucodental en la población de pacientes con SR de la Comunidad Valenciana y Región de Murcia, y compararlo con un grupo de pacientes no-SR.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la prevalencia de la caries dental tanto en dentición permanente como en temporal.
- Establecer los niveles de caries mediante la determinación de los índices co(d), co(s), CAO(D) y CAO(S).
- Comprobar si variables como el nivel socioeconómico o la institucionalización influyen sobre los valores de los indicadores de caries.
- Establecer el estado de salud periodontal mediante la determinación del índice periodontal comunitario (IPC).
- Determinar otras condiciones orales como los hábitos parafuncionales y la prevalencia de maloclusiones.
- Determinar los hábitos de higiene oral y el grado de asistencia odontológica.

MATERIAL Y MÉTODO

DISEÑO DEL ESTUDIO

POBLACIÓN DE ESTUDIO

EXAMINADORES Y CALIBRACIÓN

AUTORIZACIONES

MATERIAL Y RECOGIDA DE DATOS

VARIABLES DEL ESTUDIO

FORMULARIO DE EXPLORACIÓN

6.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se ha realizado un estudio de tipo observacional de casos y controles con recogida de información prospectiva. En él se analizan, mediante un cuestionario odontológico y una exploración oral directa, los principales rasgos y variables que definen el estado bucodental dentro de una determinada población y en un momento dado, y posteriormente se lleva a cabo una comparativa entre el grupo con SR y el control.

Se han seguido las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (144) para la realización de encuestas de salud bucodental en referencia a los apartados básicos en este tipo de estudios.

Este estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia, con fecha del 3 de Marzo de 2009. (Anexo I)

6.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

La población seleccionada para la realización de este trabajo científico fue el grupo de mujeres con SR adscritas a la Asociación Española de Síndrome de Rett (AESR) pertenecientes a la Comunidad Valenciana y Región de Murcia. La base de datos informática que posee la AESR sirvió para contactar telefónicamente con todas las pacientes con SR, proponiéndoles la posibilidad de participar en un estudio clínico que se iba a llevar a cabo en la Clínica Odontológica para Pacientes Especiales de Cruz Roja de Valencia, ya que es un centro de referencia para la atención bucodental del paciente discapacitado.

La junta directiva de la AESR dio su consentimiento para la utilización de su base de datos con el fin de llevar a cabo el presente estudio, con fecha del 28 de Enero del 2008. (Anexo II)

Criterios de selección

Los criterios de inclusión requeridos para participar en el estudio fueron, para el grupo de casos:

1. Pacientes con diagnóstico clínico de SR.
2. Adscritas a la AESR de la Comunidad Valenciana y Región de Murcia.

Y los criterios de selección para el grupo control fueron:

1. Sexo femenino.
2. Vivir o estar empadronadas en la Comunidad Valenciana o Región de Murcia.
3. Edades similares a las del grupo estudio.
4. Ausencia de enfermedades sistémicas y/o tratamiento farmacológico crónico.

Tamaño y localización

La AESR cuenta actualmente con un total de 159 afiliados. De ellos, 46 pertenecen a la Comunidad Valenciana y 8 a la Región de Murcia, resultando un total de 54 afiliados, de los cuales:

- 5 casos no presentaban el diagnóstico clínico de SR.
- 8 casos en los que los padres y/o tutores no dieron su consentimiento para la participación en el estudio.

Por tanto, se obtuvo un conjunto de 41 pacientes con SR adscritas a la AESR pertenecientes a la Comunidad Valenciana y Región de Murcia, con la siguiente distribución:

PROVINCIA	AFILIADAS A AESR (%)
Valencia	14 (34.1%)
Alicante	14 (34.1%)
Castellón	7 (17.1%)
Murcia	6 (14.6%)

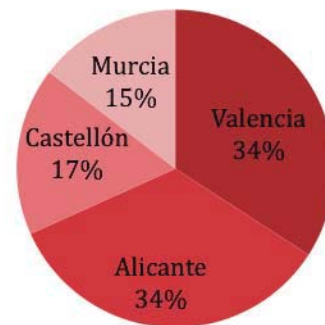


Tabla IX. Distribución por provincias

Figura 13. Gráfico de distribución por provincias

En cuanto al grupo control, se seleccionó el doble de número de pacientes con SR, es decir, 82 pacientes no-SR de edades similares a las del grupo de estudio y pertenecientes a la misma área geográfica, Comunidad Valenciana y Región de Murcia.

Edad y sexo

En el grupo de casos de pacientes con SR, la edad estaba comprendida entre 2 y 37 años (edad media de 13.37 ± 3.19), siendo la totalidad mujeres (100%).

En el grupo control de pacientes no-SR, la edad también estaba comprendida entre 2 y 37 años (edad media 13.37 ± 2.25), siendo el 100% de sexo femenino.

Alteración genética

De las 41 pacientes con diagnóstico clínico de SR del grupo de casos, 14 no presentaban alteración genética y en 27 sí se mostraba un diagnóstico molecular que permitió confirmar el diagnóstico clínico. (Tabla X)

TIPO MUTACIÓN GENÉTICA	Nº DE PACIENTES CON SR
No hay alteración genética descrita	14
473C>T (T158M)	5
397C>T (R133C)	4
763C>T (R255X)	3
455C>G (Arginina)	2
880C>T (R294X)	2
1061del96-pb (P385)	1
1163del44	1
1164del44(PTC389)	1
1357C>T	1
316C>T (R106W)	1
591delG (PTC209)	1
598A>T(K200X)	1
808C>T(R270X)	1
c.1152_1195del44pb(p.P384fs)	1
c.710delG	1
c.897C>T	1

Tabla X. Tipos de mutaciones del gen MECP2. 27 pacientes con el gen mutado

Tratamiento en el SR

De las pacientes con SR, 31 tomaban medicación para el control de la enfermedad, mientras que 10 no recibían ningún tipo de tratamiento farmacológico. A continuación se muestra el tipo de medicación administrada a las pacientes con SR (Tabla XI); generalmente se trataba de una asociación de varios de los siguientes medicamentos:

NOMBRE COMERCIAL	PRINCIPIO ACTIVO	GRUPO DE MEDICAMENTO	Nº PACIENTES
Depakine®	Ácido valproico	Antiepiléptico	15
Lamictal®	Lamotrigina	Antiepiléptico	3
Circadin®	Melatonina	Disfunción sueño	3
Noiafren®	Clobazam	Ansiolítico, anticonvulsivante	3
Risperdal®	Risperidona	Antipsicótico	3
Tegretol®	Carbamazepina	Antiepiléptico	2
Topamax®	Topiramato	Antiepiléptico	2
Somnovit®	Loprazolam	Ansiolítico, anticonvulsivante, insomnio	1
Sinogan®	Levomepromazina	Antipsicótico	2
Dufhalac®	Lactulosa	Laxante osmótico oral	1
Keppra®	Levetiracetam	Antiepiléptico	4
Distraneurine®	Clometiazol	Ansiolítico	1
Bialfoli®	Ácido fólico	Antianémico	2
Conductasa®	Piridoxina (vit B6)	Vitaminas	1
Rivotril®	Clonazepam	Anticonvulsivante	3
Luminal®	Fenobarbital	Antiepiléptico, hipnótico, sedante	1
Carnicor®	L-carnitina	Terapia cardíaca	1
Labileno®	Lamotrigina	Antiepiléptico	1
Lyrica®	Pregabalina	Antiepiléptico	1
Nemactil®	Periciazina	Antipsicótico	1
Trileptal®	Oxcarbazepina	Antiepiléptico	3
Gastrimut®	Omeprazol	Protector gástrico	1
Motilium®	Domperidona	Motilidad gástrica	1
Levothroid®	Levotiroxina	Hormona tiroidea	1

Tabla XI. Medicación administrada al grupo de pacientes con SR

Institucionalización

En el grupo de pacientes con SR se valoró su institucionalización, de manera que el 70.73% acudía a un colegio especializado, el 12.19% asistía a un centro de día, en una residencia se encontraba al 9.75% y en el domicilio particular al 7.31% restante.

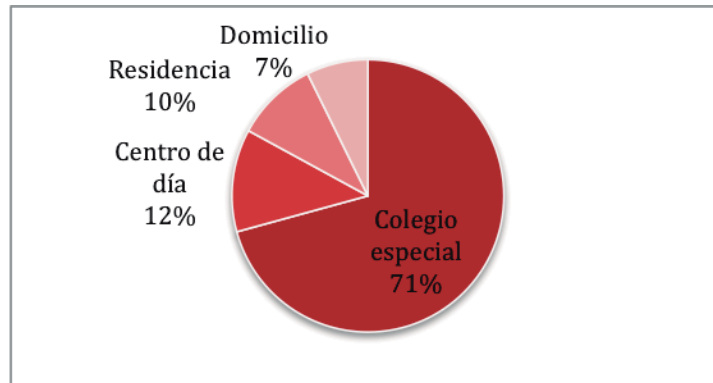


Figura 14. Distribución del grupo SR según la institucionalización

Manifestaciones clínicas asociadas al SR

1. Epilepsia

En el grupo de 41 pacientes con SR, 27 (65.85%) presentaban epilepsia y 14 (34.14%) no manifestaban actividad convulsivante.

2. Tratamiento quirúrgico de escoliosis y/o “pie de bailarina”

El 12.19% de las pacientes con SR han sido intervenidas quirúrgicamente para la corrección de la escoliosis, y el 2.43% para el tratamiento del conocido como “pie de bailarina” o marcha “de puntillas”.

3. Deambulaci3n

El 65.85% del grupo de SR mantenía la posibilidad de deambulaci3n de manera asistida, mientras que el 34.14% requería la utilizaci3n de silla de ruedas y/o carritos adaptados.

4. Crisis de apnea y/o hiperventilaci3n

El 39.02% de las pacientes con SR presentaba crisis de apnea, y el 43% de hiperventilaci3n, pudiendo hallarse combinadas en la misma paciente.

5. Crisis de risa

Un 65.85% de la muestra de pacientes con SR presentaba crisis de risa.

6. Lenguaje y sociabilidad

El 22% de las pacientes con SR conservaba el uso de algunas palabras, mientras que un 87.8% sí daba muestras de reconocer a las personas más cercanas y familiares.

6. Estereotipias

El 95.12% de las pacientes con SR del grupo de estudio presentaba estereotipias manuales. La mayoría de las pacientes presentaba una combinación de varios tipos de las siguientes estereotipias. (Tabla XII)

Aplausos	Palmoteo manos
Dedo-boca	Golpeteo pecho
Frotado/lavado manos	Juntar manos
Golpeteo pierna-mano	Coger lengua
Mano-boca	Morder labio inferior
Morder brazo	Mano-cuello
Morder dedo	Morder mano

Tabla XII. Tipos de estereotipias manuales en el grupo con SR

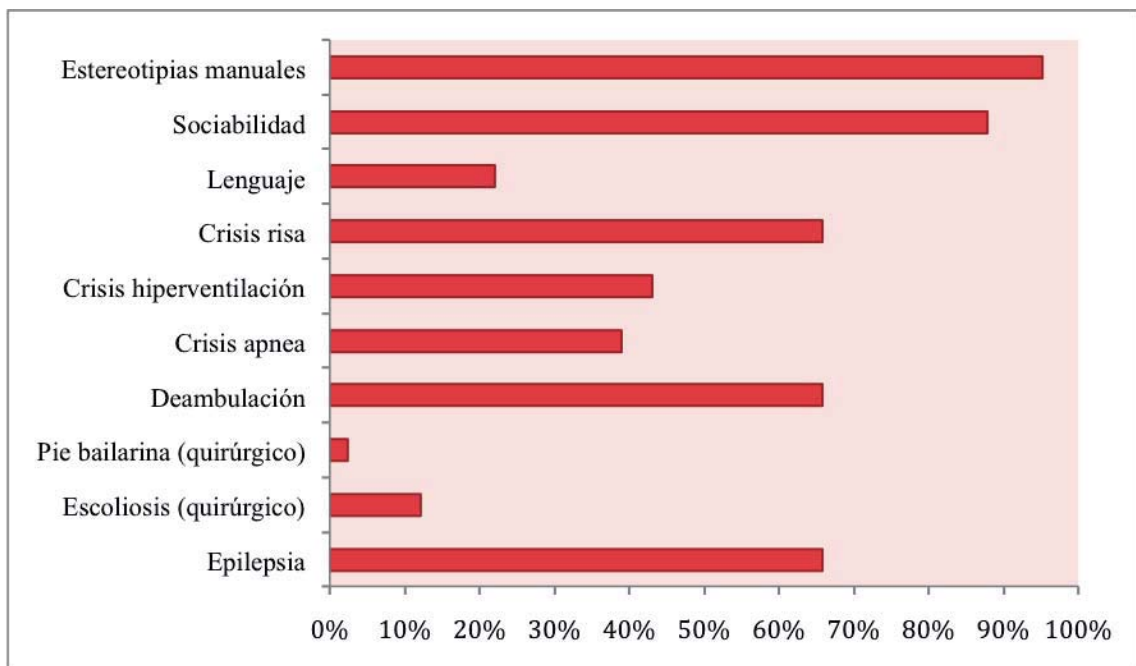


Figura 15. Prevalencia de manifestaciones clínicas asociadas al SR

6.3. EXAMINADORES Y CALIBRACIÓN

Todas las revisiones bucodentales, tanto del grupo de casos como del grupo control, han sido realizadas por un único examinador (CFG) calibrado previamente al estudio tal y como apunta el manual de encuestas epidemiológicas de la OMS (144) para asegurar la fiabilidad y validez de los resultados. Al realizar un doble examen en el 10% de la muestra del estudio, el índice Kappa en el diagnóstico de caries obtenido fue de 0.961 para una significación de $p < 0.001$. Teniendo en cuenta la escala de interpretación de valores Kappa (Tabla XIII), el valor obtenido expresa un acuerdo intraexaminador casi perfecto (145).

Valor KAPPA	Grado de acuerdo
<0	Sin acuerdo
0.0 - 0.20	Acuerdo insignificante
0.21 – 0.40	Acuerdo bajo
0.41 – 0.60	Acuerdo moderado
0.61 – 0.80	Acuerdo bueno/sustancial
0.81 – 1.00	Casi acuerdo total

Tabla XIII. Escala de interpretación del índice Kappa

6.4. AUTORIZACIONES

Para poder realizar las exploraciones odontológicas al grupo de pacientes con SR se requería dar previamente la información pormenorizada acerca de ellas a los padres y/o tutores, que debían dar su consentimiento y firmarlo. Lo mismo ocurría en las pacientes menores de 18 años del grupo control; mientras que en las pacientes mayores de 18 años del mismo grupo debían firmar su propio consentimiento informado. (Anexo III)

6.5. MATERIAL Y RECOGIDA DE DATOS

En primer lugar, el examinador realizaba un cuestionario odontológico donde se recogían sistemáticamente los datos de la anamnesis, hábitos orales y de higiene bucodental, tipo de dieta, experiencia odontológica previa y nivel socioeconómico.

En segundo lugar, el examinador llevaba a cabo la exploración odontológica. Siempre bajo los criterios y recomendaciones de la OMS para encuestas de salud bucodental (144), el material utilizado para dicha exploración ha consistido en una sonda periodontal tipo OMS y un espejo plano intraoral del nº5. En cada exploración se utilizó un par de guantes de látex y mascarillas desechables. Para llevar a cabo la exploración en las pacientes

con SR no colaboradoras se recurrió al control de cabeza y manos por parte del personal auxiliar y de los propios padres y/o familiares, y se usaron abre bocas confeccionados en la misma clínica usando el mango de una espátula de batir alginato o escayola, envuelta en gasas y cubierta por esparadrapo para hacerla más impermeable, de modo que se coloca entre las arcadas de un lado de la boca mientras se explora el otro. (Figura 16)



Figura 16. Confección de abre bocas y postura para la exploración en las pacientes con SR

Todas las exploraciones se realizaron en el sillón dental con la luz del equipo odontológico. Las exploraciones de las pacientes con SR de la Comunidad Valenciana y Región de Murcia se llevaron a cabo en la Clínica Odontológica para Pacientes Especiales de Cruz Roja de Valencia. Las exploraciones del grupo control fueron centralizadas y realizadas en una clínica dental en Valencia y otra en Murcia.

El trabajo de campo se desarrolló entre Septiembre del 2010 hasta Junio del 2012.

6.6. VARIABLES DEL ESTUDIO

1. Hábitos orales

Se ha registrado la manifestación o ausencia de los siguientes hábitos orales: bruxismo (diurno, nocturno o nervioso), babeo, respiración oral e interposición lingual y/o labial. (Tabla XIV)

Variable	Clasificación	Criterio
Bruxismo	1. Diurno 2. Nocturno 3. Nervioso	Se pregunta a los padres y/o tutores el momento en el que más frecuentemente observan el rechinar de dientes.
Babeo	0. No 1. Sí	Se observa la comisura labial, si hay presencia o no de babeo. Se pregunta a los padres y/o tutores.
Movimientos linguales	0. No 1. Sí	Se pregunta a los padres y/o tutores si realizan movimientos con la lengua característicos y estereotipados.
Respiración oral	0. No 1. Sí	Valorar si la respiración que se efectúa por la boca en lugar de por la nariz.
Interposición lingual	0. No 1. Sí	Observar si existe el hábito de interponer la lengua entre los incisivos superiores e inferiores.
Interposición labial	0. No 1. Sí	Observar si existe el hábito de interponer el labio inferior entre los incisivos superiores e inferiores.

Tabla XIV. Registro de los hábitos orales

2. Higiene oral

Se ha realizado un cuestionario odontológico con el fin de averiguar el modo de cepillado dental (autónomo y/o asistido), el tipo de cepillo (manual y/o eléctrico), la frecuencia de cepillado diario (número de veces por día) y el producto que se utiliza para llevarlo a cabo (con agua exclusivamente, con pasta dentífrica y/o colutorio). (Tabla XV)

Variable	Clasificación	Criterio
Modo de cepillado	1. Autónomo 2. Asistido 3. Ambos	1. Autónomo: se cepilla solo los dientes, sin ayuda. 2. Asistido: se cepilla siempre con ayuda. 3. Ambos: se cepilla primero solo, luego con ayuda.
Tipo de cepillo	1. Manual 2. Eléctrico 3. Ambos	1. Manual: utiliza solo un cepillo de dientes manual. 2. Eléctrico: utiliza sólo un cepillo de dientes eléctrico. 3. Ambos: utiliza tanto un cepillo manual como eléctrico.
Frecuencia de cepillados por día	0. 0 1. 1 2. 2 3. 3 o más	0. No se cepilla los dientes. 1. Se cepilla al menos una vez al día. 2. Se cepilla dos veces al día. 3. Se cepilla tres o más veces al día.
Producto para el cepillado	0. Agua 1. Dentífrico 2. Colutorio 3. Ambos	0. Si al cepillarse los dientes emplea agua sin otro elemento adicional. 1. Si al cepillarse los dientes emplea dentífrico. 2. Si utiliza colutorio. 3. Si usa dentífrico y colutorio combinados.

Tabla XV. Registro de la higiene oral

3. Consistencia de la dieta

En el cuestionario odontológico se ha registrado la consistencia de la dieta: si habitualmente es sólida, triturada o blanda.

4. Asistencia odontológica

En el cuestionario odontológico se ha registrado si los pacientes han acudido a revisiones odontológicas previamente y si se les ha realizado una serie de tratamientos dentales para averiguar el grado de asistencia odontológica: tartrectomías, obturaciones, exodoncias y tratamiento odontológico bajo anestesia general. (Tabla XVI)

Variable	Clasificación	Criterio
Revisiones odontológicas	0. No 1. Sí	Se pregunta a los padres y/o tutores si la paciente está siendo revisada a nivel odontológico periódicamente.
Tartrectomías	0. No 1. Sí	Se pregunta a los padres y/o tutores sobre la realización de limpiezas bucales.
Obturaciones	0. No 1. Sí	Se pregunta a los padres y/o tutores si a la paciente se le han hecho empastes dentales.
Extracciones	0. No 1. Sí	Se pregunta a los padres y/o tutores si a la paciente le han extraído alguna pieza dental.
Anestesia general	0. No 1. Sí	Se pregunta a los padres y/o tutores si la paciente ha sido sometida a anestesia general para un tratamiento odontológico.

Tabla XVI. Registro de la asistencia odontológica

5. Nivel socioeconómico

Para analizar la clase social, se ha seguido la clasificación propuesta por Domingo y Marcos (146) a partir de la ocupación laboral de los padres de las pacientes menores de 18 años del grupo control y de la totalidad de las pacientes con SR, considerando como clase social la mayor obtenida por cualquiera de los dos padres. En los pacientes del grupo control mayores de 18 años se registró su propia ocupación.

I. Profesionales, directivos, técnicos superiores
II. Otros directivos, técnicos medios, comercio
III. Cuadros intermedios, administrativos
IVa. Trabajadores manuales cualificados
IVb. Trabajadores manuales semicualificados
V. Trabajadores no cualificados
“No clasificables”, aquellos sin profesión declarada o mal declarada, mal clasificados o pertenecientes a las fuerzas armadas.

En este estudio, para establecer la clase social alta, media y baja, se han reagrupado las categorías siguiendo el método propuesto por el *British Registrar General* (147). De este modo, se ha considerado clase social alta los grupos I y II, la clase social media la componen la categoría III y la clase social baja está formada por los grupos IV y V.

6. Indicadores de caries

Se han utilizado para su diagnóstico y codificación los criterios fijados por la OMS (144), explorándose todas las superficies dentales. Los índices calculados han sido:

- Prevalencia de caries:
 - Prevalencia de caries en dentición temporal: porcentaje de individuos con caries tratadas o sin tratar que presentan un índice $co(d) > de 0$.
 - Prevalencia de caries en dentición permanente: porcentaje de individuos con caries tratadas o sin tratar que presentan un índice $CAO(D) > de 0$.
 - Prevalencia de caries total: porcentaje de individuos con caries tratadas o sin tratar que presentan un índice $CAO(D)$ o $co(d) > de 0$.
- Índice $CAO(D)$: es la suma del número de dientes permanentes con caries, ausentes (por caries) y obturados dividida entre el número de individuos estudiados.
- Índice $CAO(S)$: es la suma del número de superficies permanentes cariadas, ausentes (por caries) y obturadas dividida entre el número de individuos estudiados.
- Índice $co(d)$: es la suma del número de dientes temporales con caries y obturados dividida entre el número de individuos estudiados.
- Índice $co(s)$: es la suma del número de superficies temporales con caries y obturadas dividida entre el número de individuos estudiados.
- Índice de Morbilidad dental: en la dentición temporal es el componente c del $Ico(d)/Ico(d)$ y para la dentición permanente es el componente C del $ICAO(D)/ICAO(D)$, ambos expresados en porcentaje.

- Índice de Restauración: para la dentición temporal se corresponde con el componente **O** de Ico(d)/Ico(d), expresado en porcentaje y para la dentición permanente sería el componente **O** de ICAO(D)/ICAO(D) expresado en porcentaje.
- Índice de Mortalidad dental: es el componente **A** del ICAO(D)/ICAO(D) expresado en porcentaje.
- Indicadores de caries y variable clase social: valorar si existe relación entre la prevalencia de caries e índice de restauración con el nivel socioeconómico.
- Indicadores de caries y variable institucionalización: valorar si existe relación entre los índices de caries ICAO(D)/Ico(d) y la institucionalización de las pacientes con SR.

7. Estado periodontal

Se ha empleado el **Índice Periodontal Comunitario (IPC)**, que utiliza como indicadores la existencia o no de: sangrado gingival, cálculo y bolsas periodontales. Se utiliza una sonda ligera, especialmente diseñada, que comprende una punta esférica de 0.5mm, una banda blanca situada entre 3.5 y 5.5mm y anillos situados a 8.5 y 11.5mm de la punta esférica. Los dientes indicadores fueron los siguientes:

- Para los adultos de 20 años o más, los dientes que se han examinado han sido:

1.7	1.6	1.1	2.6	2.7
4.7	4.6	3.1	3.6	3.7

En el registro se emparejan los dos molares de cada sextante posterior y, si falta uno, no se sustituye. Si no hay dientes indicadores en un sextante que reúne las condiciones del examen, se examinan todos los dientes que quedan en ese sextante y se registra el grado máximo como grado del sextante. En tal caso, no se incluyen en la calificación las superficies distales de los terceros molares.

- En los sujetos de menos de 20 años sólo se examinan seis dientes indicadores: 1.6, 1.1, 2.6, 3.6, 3.1 y 4.6. Esta modificación tiene por objeto evitar que se considere como bolsas periodontales a los surcos profundos asociados a la erupción.

- En pacientes menores de 15 años no deben registrarse las bolsas para evitar su confusión con los surcos profundos asociados a la erupción, por lo que solamente deben considerarse la hemorragia y los cálculos.

Las claves son: (Figura 17)

0: Sano

1: Hemorragia observada, directamente o utilizando el espejo bucal, después de la exploración.

2: Cálculo observado durante la exploración con la sonda, pero es visible toda la banda negra de la sonda.

3: Bolsa 4-5mm (margen gingival dentro de la banda negra de la sonda).

4: Bolsa ≥ 6 mm (banda negra de la sonda invisible).

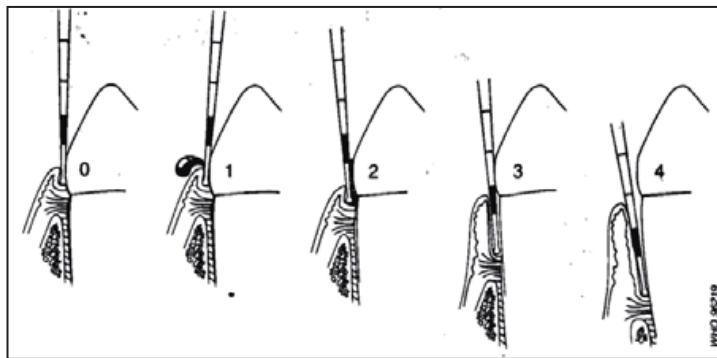
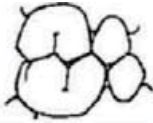
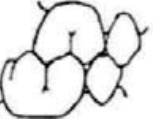
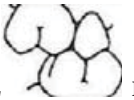


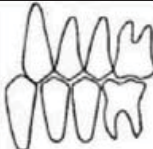
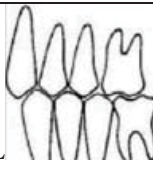
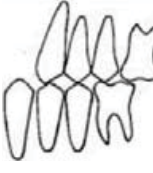
Figura 17. Ejemplos de codificación conforme al IPC (144)

8. Exploración intraoral y oclusión

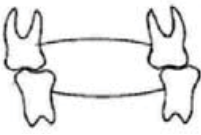
En el registro de las alteraciones de la oclusión en dentición permanente o mixta con la erupción de los primeros molares permanentes se ha considerado la clase molar de Angle que valora la relación anteroposterior entre los primeros molares permanentes superior e inferior. Según la posición de la cúspide mesio-vestibular del primer molar permanente superior respecto del surco mesio-vestibular del primer molar inferior, podemos clasificar la relación molar en clase I, II y III.


 <p>DISTAL MESIAL</p>	<p>Relación molar clase I: cuando el vértice de la cúspide mesiovestibular del primer molar permanente superior ocluye en el surco vestibular del primer molar inferior.</p>
 <p>DISTAL MESIAL</p>	<p>Relación molar clase II: cuando el vértice de la cúspide mesiovestibular del primer molar permanente superior ocluye por mesial del surco vestibular del primer molar inferior.</p>
 <p>DISTAL MESIAL</p>	<p>Relación molar clase III: cuando el vértice de la cúspide mesiovestibular del primer molar permanente superior ocluye por distal del surco vestibular del primer molar inferior.</p>

La relación de los caninos permanentes valora la relación anteroposterior entre los caninos permanentes superior e inferior. Según la posición del canino superior con respecto al canino y primer premolar inferior, podemos clasificar la relación canina en clase I, II y III.

 <p>MESIAL DISTAL</p>	<p>Relación canina clase I: cuando el vértice de la cúspide del canino permanente superior ocluye en interproximal del canino y primer premolar permanente inferior.</p>
 <p>MESIAL DISTAL</p>	<p>Relación canina clase II: cuando el vértice de la cúspide del canino permanente superior ocluye por mesial de interproximal del canino y primer premolar permanente inferior.</p>
 <p>MESIAL DISTAL</p>	<p>Relación canina clase III: cuando el vértice de la cúspide del canino permanente superior ocluye por distal de interproximal del canino y primer premolar permanente inferior.</p>

También se han valorado las mordidas cruzadas posteriores, las mordidas abiertas anteriores y la presencia o no de paladar duro ojival.

	<p>Mordida cruzada posterior: cuando las cúspides vestibulares de las piezas dentarias superiores ocluyen en los surcos centrales de las piezas dentarias inferiores (lado derecho de la figura).</p>
-------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	Mordida abierta anterior: cuando no hay contacto vertical entre los dientes anteriores superiores e inferiores.
-----------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------

9. Materiales de obturación y sellados de fosas y fisuras

Se registró el tipo de material utilizado para la obturación, distinguiendo si era amalgama de plata o composite. Además, se ha registrado la presencia o no de sellados de fosas y fisuras en los primeros molares permanentes. (Tabla XVII)

Variable	Clasificación	Criterio
Composites	0. No 1. Sí	Se observa en la exploración odontológica la presencia o no de composites como material restaurador.
Amalgamas de plata	0. No 1. Sí	Se observa en la exploración odontológica la presencia o no de amalgamas de plata como material restaurador.
Sellados de fisuras	0. No 1. Sí	Se observa en la exploración odontológica la presencia o no de sellados de fisuras como medida preventiva.

Tabla XVII. Registro de los materiales restauradores y preventivos

10. Traumatismos

Se clasifica una corona como fracturada cuando falta una parte de su superficie como resultado de un traumatismo y no hay signos de caries. También se ha registrado como traumatismo la avulsión y cambio de coloración dental debido a proceso infeccioso/degenerativo tras traumatismo. (Tabla XVIII)

Variable	Clasificación	Criterio
Traumatismo	0. Ausencia 1. Presencia	Se observa en la exploración odontológica la presencia o no de traumatismo dental (fractura, avulsión, cambio coloración)

Tabla XVIII. Registro de los traumatismos dentales

11. Desgaste dental

Se clasifican las facetas de desgaste según el grado de afectación de las estructuras dentales: (Tabla XIX)

Variable	Clasificación	Criterio
Facetas de desgaste	0. No hay facetas de desgaste 1. Facetas en esmalte 2. Facetas en esmalte y dentina 3. Facetas en dentina con cercanía a la pulpa	La exploración es visual y se emplea el índice de criterio diagnóstico de la erosión dental de O'Brien (148) modificado. Según el grado de desgaste se anotaron las codificaciones.

Tabla XIX. Registro del grado de desgaste dental

6.7. FORMULARIO DE EXPLORACIÓN

El formulario de exploración presentaba una serie de campos con distintas variables para cumplimentar: (Anexo IV)

1. En la primera hoja, el **cuestionario odontológico** donde se registran los datos de la anamnesis, la historia médica general, el cuestionario odontológico, el nivel socioeconómico y la institucionalización.
2. En la segunda hoja se registran los datos de la **exploración odontológica**: datos del odontograma, estado de caries, oclusión, hábitos parafuncionales, índice periodontal comunitario, materiales de obturación, traumatismos y desgaste dental.

6.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se ha realizado con el programa *SPSS v 18.0®*. Se ha realizado una estadística descriptiva con medias y proporciones y sus intervalos de confianza al 95%. En la estadística bivalente, para la comparación de medias se ha empleado el test t de Student (t) y ANOVA (F), y para la comparación de proporciones el test Chi cuadrado (χ^2) o el test exacto de Fisher cuando la muestra resultaba demasiado pequeña y no se cumplían las condiciones necesarias para que la aplicación del test χ^2 fuera adecuada. El nivel de significación $p < 0.05$.

RESULTADOS

CUESTIONARIO ODONTOLÓGICO

Hábitos orales

Higiene oral

Consistencia de la dieta

Asistencia odontológica

REVISIÓN ODONTOLÓGICA

Hábitos parafuncionales

Indicadores de caries

Estado periodontal

Exploración intraoral y oclusión

Materiales de obturación y selladores

Traumatismos

Desgaste dental

7.1. CUESTIONARIO ODONTOLÓGICO

En el cuestionario odontológico se realizaron una serie de preguntas a los padres y/o tutores o a los propios pacientes según pertenecieran al grupo de casos y al grupo control con minoría de edad o al grupo control con mayoría de edad. Para llevar a cabo la estadística comparativa entre el grupo de SR y control se empleó el test Chi cuadrado o el test exacto de Fisher para la comparación de proporciones.

HÁBITOS ORALES

Bruxismo

En el 73.2% de las pacientes del grupo con SR se presentaba bruxismo, mientras que en el grupo de controles suponía un 32.9% de la muestra.

Se diferenciaron 3 grupos dentro del bruxismo: diurno, nocturno y nervioso. El bruxismo diurno se presentaba en el 29.3% del grupo de casos y en el 3.7% del grupo control; el bruxismo nocturno se observó en el 4.9% del grupo de casos y en el 23.2% del grupo control; y el bruxismo nervioso se manifestaba en el 39% del grupo de casos y en el 6.1% del grupo control. Al aplicar un test Chi cuadrado resultó una diferencia muy significativa entre ambos grupos en cuanto a prevalencia de bruxismo ($p < 0.001$). (Figura 18)

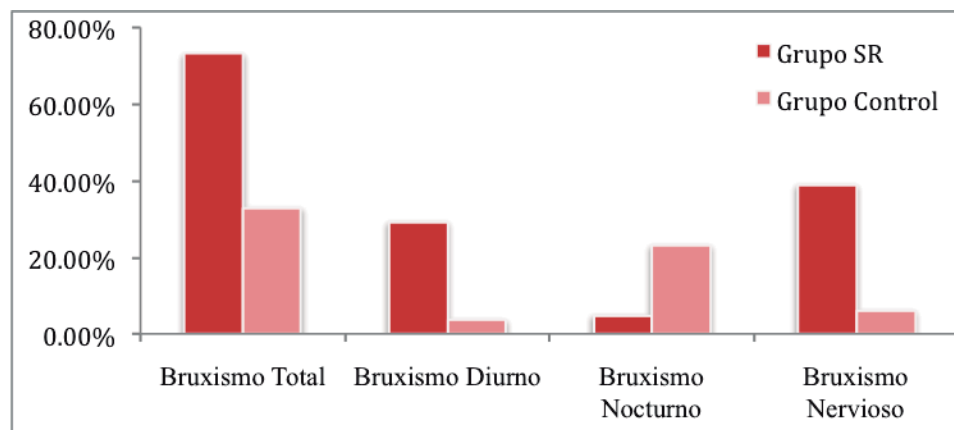


Figura 18. Distribución de los diferentes tipos de bruxismo

Babeo

En el 68.3% de las pacientes con SR se encontró babeo, mientras que este hábito no aparecía en el grupo control.

Movimientos linguales

El 56.1% de las pacientes con SR presentaba movimientos linguales estereotipados, es decir, movimientos repetitivos de adelantar y/o enroscar la lengua sin ningún tipo de funcionalidad.

HIGIENE ORAL

Con el fin de valorar el grado de higiene oral y las diferencias entre los dos grupos del estudio, se valoraron una serie de parámetros: modo de cepillado (autónomo y/o asistido), el tipo de cepillo (manual y/o eléctrico), la frecuencia de cepillado al día y el producto utilizado para cepillarse los dientes (agua, pasta dentífrica y/o colutorio). Se realizaron las pruebas estadísticas de Chi cuadrado o test exacto de Fisher según cada caso.

En el grupo de pacientes con SR el porcentaje de pacientes con cepillado dental era del 95.1%. (n=39), mientras que en el grupo control era del 97.5% (n=80).

Modo de cepillado

En el grupo de pacientes con SR, la totalidad de aquellas que presentaban el hábito de cepillado era de modo asistido (95.1%). El 89% de las pacientes del grupo control se cepillaba de modo autónomo, un 2.4% de modo asistido y un 6.1% presentaba la combinación de ambas modalidades. Se encuentra una asociación estadísticamente significativa entre pertenecer al grupo de casos o controles y el modo de cepillado ($p < 0.001$) al aplicar el test Chi cuadrado, exceptuando en el caso que se combinan el cepillado autónomo y el asistido ($p = 0.16$) al aplicar el test exacto de Fisher.

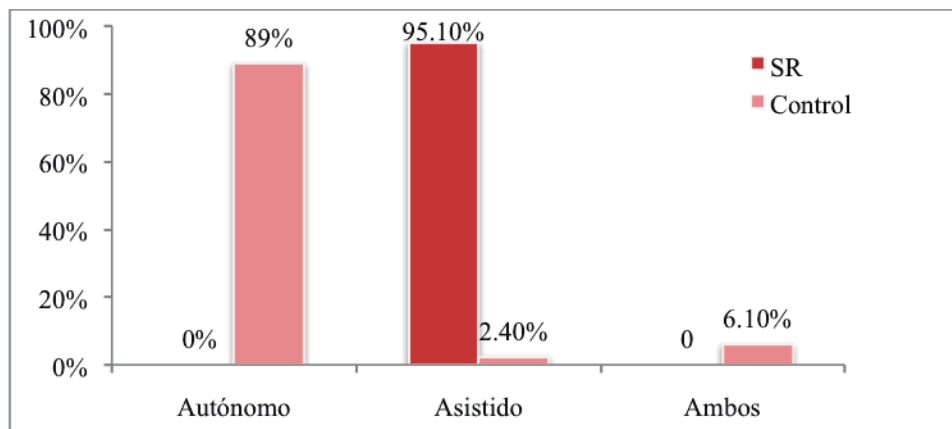


Figura 19. Modo de cepillado

Tipo de cepillo

Al 73.2% de las pacientes del grupo con SR las cepillaban de manera manual, al 12.2% con cepillo eléctrico y para el 9.8% se utilizaba ambos tipos de cepillo. En el grupo control, el 74.4% presentaba un cepillado manual, el 13.4% un cepillado eléctrico y el 9.8% combinaba ambos tipos de cepillo. No se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto al uso del cepillo manual ($p=0.88$) y eléctrico ($p=0.85$) al aplicar un test Chi cuadrado, ni en el uso de ambos tipos de cepillos ($p=1.00$) al aplicar un test exacto de Fisher.

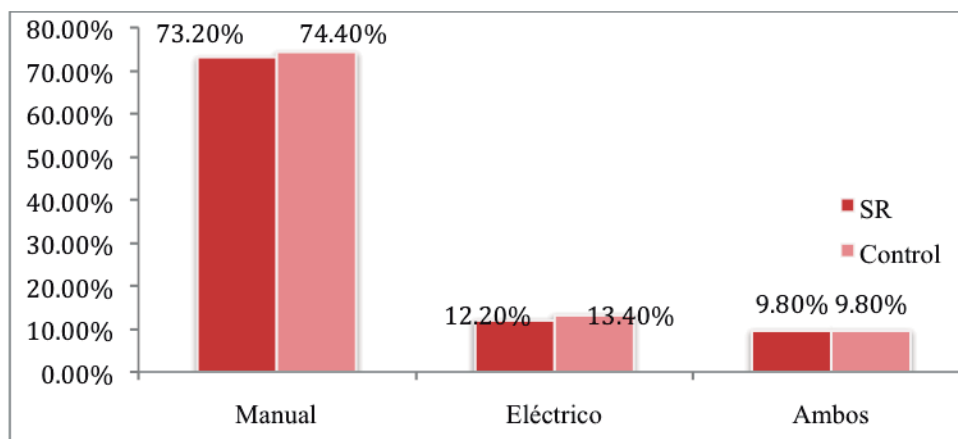


Figura 20. Tipo de cepillo dental

Frecuencia de cepillado

El 4.9% de los pacientes del grupo de casos no se cepillaban los dientes diariamente, en el grupo control el porcentaje era del 2.4%. Con la frecuencia de un cepillado diario se encontraba el 36.6% del grupo de casos y el 35.4% del grupo control. Con la frecuencia de 2 cepillados diarios se encontraba el 34.1% del grupo de casos y el 42.7% del grupo control. Y, por último, con la frecuencia de 3 cepillados diarios encontramos el 24.4% del grupo de casos y el 19.5% del grupo control. No se encuentra asociación entre la frecuencia de cepillados diarios y pertenecer al grupo de casos o de controles ($p=0.72$) al aplicar un test Chi cuadrado.

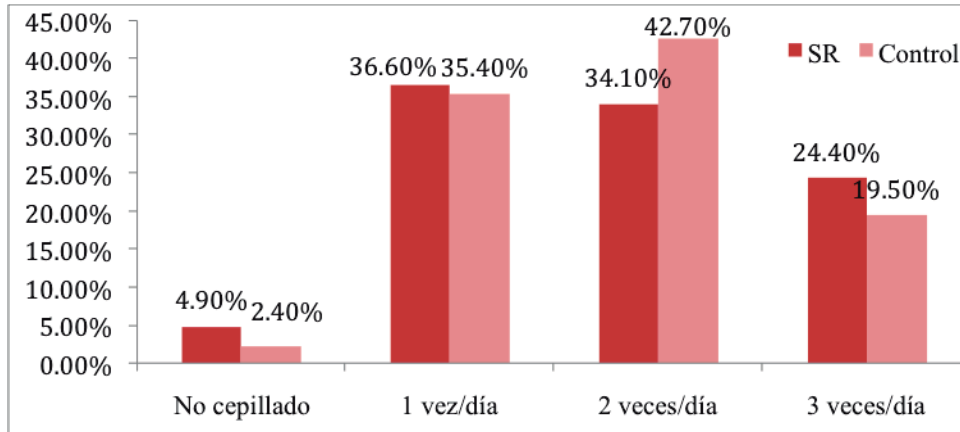


Figura 21. Distribución de la frecuencia de cepillado dental diario

Producto para el cepillado

En el grupo con SR, el 17.07% no utilizaba ningún producto para llevar a cabo el cepillado dental, el 29.3% utilizaba pasta dentífrica, el 41.5% colutorio y el 7.3% de la muestra utilizaba ambos. En el grupo control, el 4.8% solo utilizaba agua para realizar el cepillado dental, el 70.7% con pasta dentífrica, el 1.2% usaba colutorio y el 20.7% utilizaba ambos productos. Se encuentra una asociación estadísticamente significativa entre pertenecer al grupo de casos o controles y el uso de pasta dentífrica ($p < 0.001$) o colutorio ($p < 0.001$) para realizar el cepillado dental al aplicar un test Chi cuadrado, lo que no ocurre en el caso de utilizar ambos productos ($p = 0.05$) al aplicar un test exacto de Fisher.

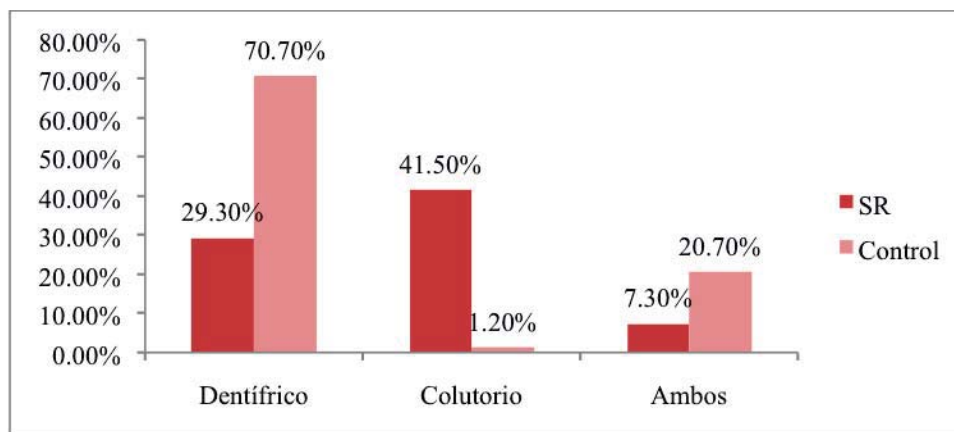


Figura 22. Producto para el cepillado

CONSISTENCIA DE LA DIETA

La consistencia de la dieta en el grupo de pacientes con SR era sólida en el 73.17% de los casos, triturada en el 19.51%, blanda en el 4.87% y en el 2.43% la alimentación era por sonda gástrica.

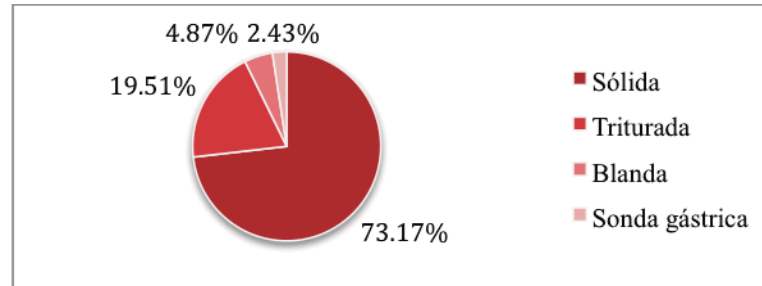


Figura 23. Consistencia de la dieta en el grupo de pacientes con SR

ASISTENCIA ODONTOLÓGICA

Revisiones odontológicas

En cuanto a la experiencia odontológica previa, el 63.4% del grupo de pacientes con SR había acudido a revisiones odontológicas previas; en el grupo control el porcentaje era del 75.6%. Esta diferencia no resulta estadísticamente significativa al aplicar un test Chi cuadrado ($p=0.15$).

Tartrectomía

El porcentaje de pacientes del grupo de casos al que se le había realizado una tartrectomía con ultrasonidos para la eliminación del cálculo dental era del 24.4%, mientras que en el grupo control era del 20.7%, siendo una diferencia no significativa ($p=0.64$) al aplicar un test Chi cuadrado.

Obturaciones

El 9.8% de las pacientes del grupo de pacientes con SR había sido sometido a un tratamiento conservador de obturaciones dentales; en el grupo control el porcentaje era del 53.7%. Esta diferencia sí resulta estadísticamente significativa al aplicar un test Chi cuadrado ($p<0.001$).

Exodoncias

En el 19.5% de las pacientes del grupo de casos se habían realizado exodoncias dentales; en el grupo control el porcentaje era del 31.7%. Esta diferencia no resulta estadísticamente significativa al aplicar un test Chi cuadrado ($p=0.15$).

Tratamiento odontológico bajo anestesia general

El 14.6% de las pacientes del grupo de pacientes con SR había sido intervenido a nivel odontológico bajo anestesia general; en el caso del grupo de casos el porcentaje era de un 6.1%. Esta diferencia no resulta estadísticamente significativa al aplicar un test exacto de Fisher ($p=0.17$).

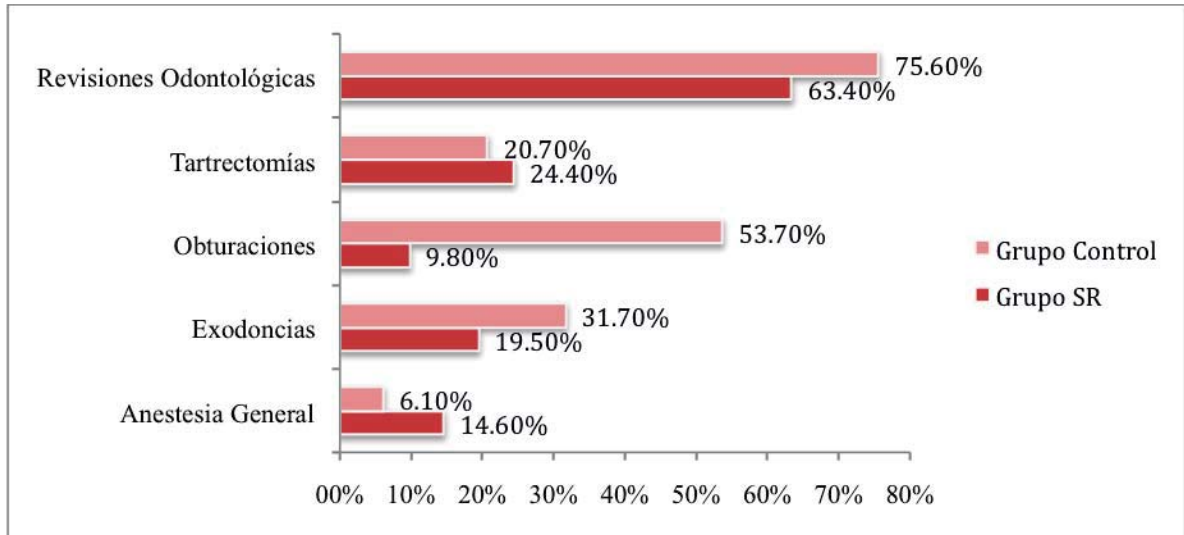


Figura 24. Porcentajes de asistencia odontológica

7.2. REVISIÓN ODONTOLÓGICA

HÁBITOS PARAFUNCIONALES

Como añadidura a los hábitos orales registrados durante el cuestionario odontológico, se ha valorado la presencia o no de los siguientes hábitos orales parafuncionales:

Respiración oral

La respiración oral se manifestaba tanto en el grupo de casos como en los controles, siendo el porcentaje 34.1% y 7.3% respectivamente, resultando una diferencia estadísticamente significativa al aplicar un test Chi cuadrado ($p<0.001$).

Interposición lingual

El 9.8% de los pacientes del grupo de casos presentaban el hábito de interponer la lengua entre los incisivos superiores e inferiores; en el grupo control el porcentaje era del

1.2%. Esta diferencia resulta estadísticamente significativa tras aplicar un test exacto de Fisher ($p=0.04$).

Interposición labial

El 22% de las pacientes del grupo con SR presentaba el hábito de interponer el labio entre los incisivos superiores e inferiores; en el grupo control el porcentaje era del 2.4%. Esta diferencia resulta estadísticamente significativa al aplicar un test exacto de Fisher ($p=0.001$).

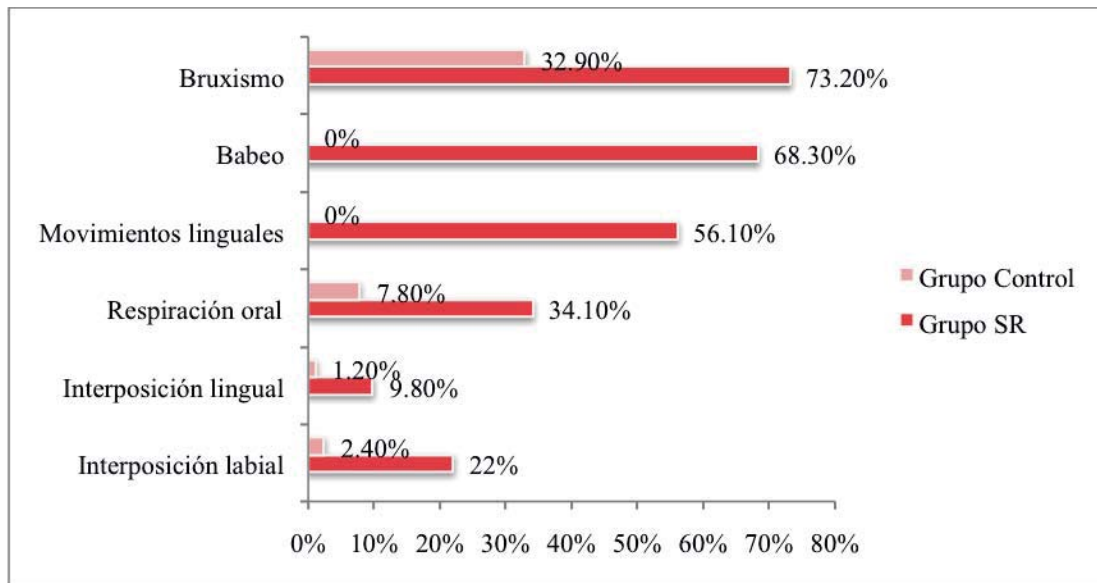


Figura 25. Hábitos orales hallados tras el cuestionario y la revisión odontológica

INDICADORES DE CARIES

Prevalencia de caries

Se ha calculado la prevalencia de caries en dentición temporal, permanente y total tanto en el grupo de casos como en el grupo control (Tabla XX). La prevalencia de caries en dentición temporal en el grupo de casos era del 30.8%, mientras que en el grupo control era del 43.1%; esta diferencia no resulta estadísticamente significativa al aplicar un test Chi cuadrado. La prevalencia de caries en dentición permanente en el grupo de casos y controles era de 34.4% y 66.7% respectivamente; esta diferencia sí resulta estadísticamente significativa ($p=0.003$). En cuanto a la prevalencia de caries total, en el grupo de casos era del 39.0% y en los controles del 65.9%, resultando la diferencia estadísticamente significativa tras aplicar un test Chi cuadrado ($p=0.005$).

GRUPO	CASOS	CONTROLES
Prevalencia de caries en dentición temporal (DT)	Total DT (n=26)	Total DT (n=51)
	n=8 30.8%	n=22 43.1%
	p=0.29	
Prevalencia de caries en dentición permanente (DP)	Total DP (n=32)	Total DP (n=60)
	n=11 34.4%	n=40 66.7%
	p=0.003*	
Prevalencia de caries total	Total (n=41)	Total (n=82)
	n=16 39.0%	n=54 65.9%
	p=0.005*	

Tabla XX. Prevalencia de caries por tipo de dentición en el grupo de casos y controles

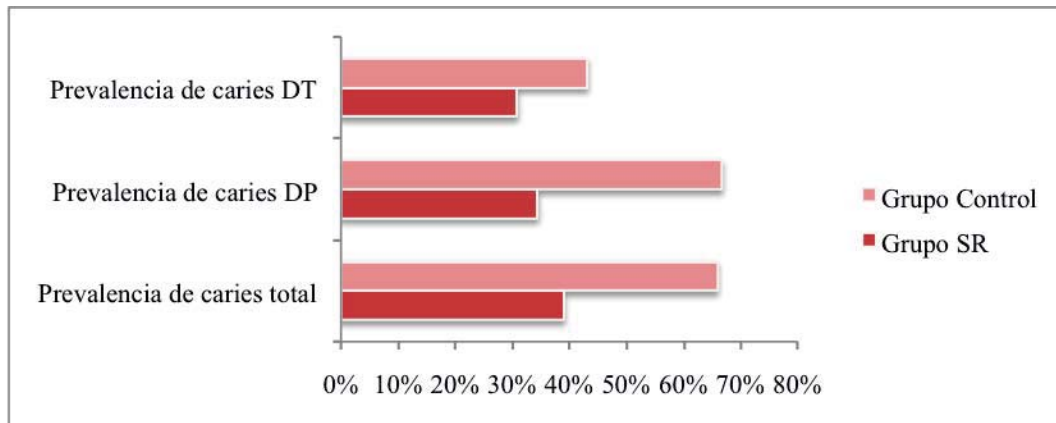


Figura 26. Prevalencia de caries por tipo de dentición

Índices de caries

Se han calculado los índices de caries Ico(d), Ico(s), ICAO(D) e ICAO(S) total y el desglose de cada uno de sus componentes, tanto en el grupo de casos como en el grupo de controles. Para llevar a cabo la estadística comparativa entre el grupo de SR y control se aplicó la t de Student para muestras relacionadas.

Índice co(d)

El valor del índice co(d) en el grupo de pacientes con SR se situaba en 1.50 (IC95%=0.33-2.67) y en el control en 1.45 (IC95%=0.91-2.03), resultando una diferencia no estadísticamente significativa tras aplicar una prueba t de Student de comparación de medias (p=0.96). Se ha calculado el componente c y el o tanto en el grupo de casos como en el de controles (Tabla XXI), obteniéndose una diferencia estadísticamente significativa al aplicar una prueba t de Student en la comparación del componente o (p<0.001).

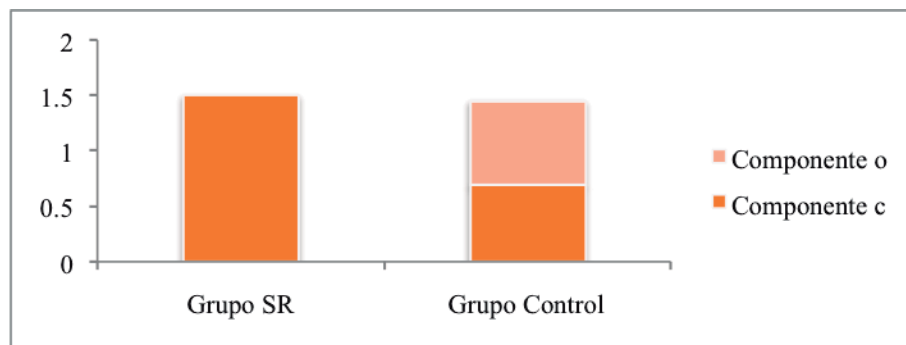


Figura 27. Índice co(d) y sus componentes por grupos de casos y controles

	CASOS (n=26)	CONTROLES (n=51)
Componente c media (IC95%)	1.50 (0.33-2.67)	0.69 (0.27-1.11)
p=0.21		
Componente o media (IC95%)	0.00	0.76 (0.41-1.11)
p<0.001*		
Ico(d) media (IC95%)	1.50 (0.33-2.67)	1.45 (0.91-2.03)
p=0.96		

Tabla XXI. Índice co(d) y sus componentes por grupos de casos y controles

Índice co(s)

El índice co(s) en el grupo de pacientes con SR presentaba un valor de 2.31 (IC95%=0.61-4.01) y en el control de 2.41 (IC95%=1.47-3.35), resultando una diferencia no significativa tras aplicar una prueba t de Student para comparar medias ($p=0.91$). Se ha calculado el componente c(s) y el o(s) tanto en el grupo de casos como en el de controles (Tabla XXII), obteniéndose una diferencia estadísticamente significativa al aplicar una prueba t de Student en la comparación del componente o(s) ($p<0.001$).

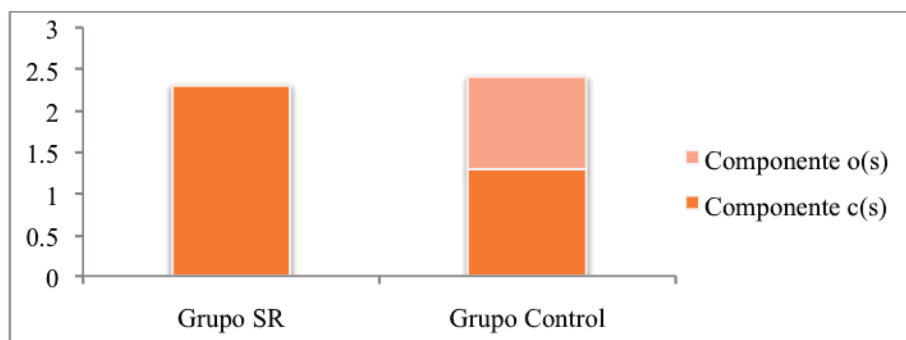


Figura 28. Índice co(s) y sus componentes por grupos de casos y controles

	CASOS (n=26)	CONTROLES (n=51)
Componente c(s) media (IC95%)	2.31 (0.61-4.01)	1.29 (0.53-2.05)
p=0.27		
Componente o(s) media (IC95%)	0.00	1.12 (0.62-1.62)
p<0.001*		
Ico(s) media (IC95%)	2.31 (0.61-4.01)	2.41 (1.47-3.359)
p=0.91		

Tabla XXII. Índice co(s) y sus componentes por grupos de casos y controles

Índice CAO(D)

El valor del índice CAO(D) en el grupo de pacientes con SR se situaba en 1.66 (IC95%=0.65-2.66) y en el grupo control en 3.92 (IC95%=2.88-4.96), resultando una diferencia estadísticamente significativa tras aplicar una prueba t de Student de comparación de medias (p=0.007). Se ha calculado el componente C, el A y el O tanto en el grupo de casos como en el de controles (Tabla XXIII), obteniéndose una diferencia estadísticamente significativa al aplicar una prueba t de Student en la comparación del componente O (p=0.002).

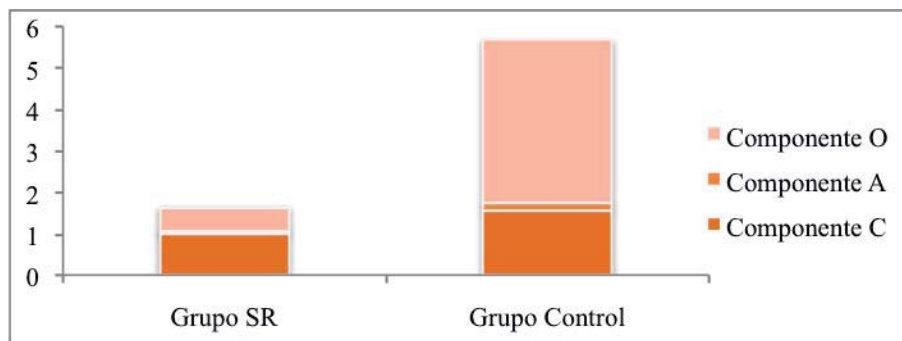


Figura 29. Índice CAO(D) y sus componentes por grupos de casos y controles

	CASOS (n=32)	CONTROLES (n=60)
Componente C media (IC95%)	1.03 0.2-1.86	1.58 0.95-2.21
p=0.3		
Componente A media (IC95%)	0.06 0.00-0.18	0.18 0.03-0.33
p=0.29		
Componente O media (IC95%)	0.56 0.0-1.14	2.15 1.37-2.93
p=0.002*		
ICAO(D) media (IC95%)	1.65 0.65-2.66	3.91 2.88-4.96
p=0.007*		

Tabla XXIII. Índice CAO(D) y sus componentes por grupos de casos y controles

Índice CAO(S)

El índice CAO(S) en el grupo de pacientes con SR presentaba un valor de 2.34 (IC95%=0.65-4.03) y en el control de 6.15 (IC95%=3.96-8.34), resultando una diferencia estadísticamente significativa tras aplicar una prueba t de Student de comparación de medias ($p=0.009$). Se ha calculado el componente C(S), A(S) y el O(S) tanto en el grupo de casos como en el de controles (Tabla XXIV), obteniéndose una diferencia estadísticamente significativa al aplicar una prueba t de Student en la comparación del componente O(S) ($p=0.002$).

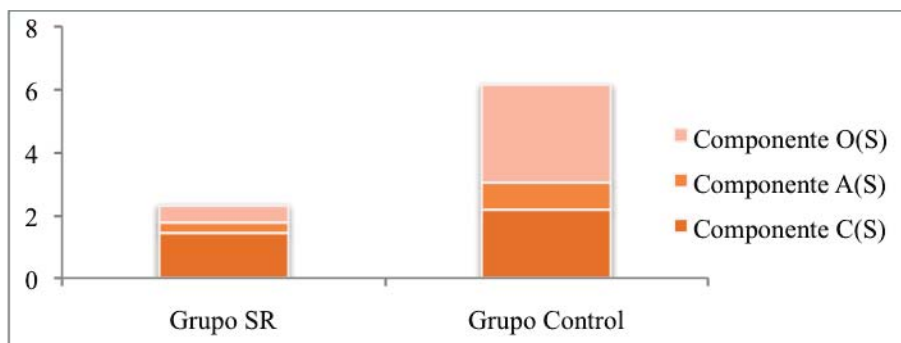


Figura 30. Índice CAO(S) y sus componentes por grupos de casos y controles

	CASOS (n=32)	CONTROLES (n=60)
Componente C(S) media (IC95%)	1.47 0.00-2.97	2.20 1.22-3.18
p=0.41		
Componente A(S) media (IC95%)	0.31 0.00-0.92	0.85 0.11-1.59
p=0.34		
Componente O(S) media (IC95%)	0.56 0.00-1.14	3.12 1.69-4.55
p=0.002*		
ICAO(S) media (IC95%)	2.34 0.65-4.03	6.17 3.96-8.34
p=0.009*		

Tabla XXIV. Índice CAO(S) y sus componentes por grupos de casos y controles

Los valores de los indicadores de caries calculados anteriormente acotando la muestra de las pacientes con SR a las que tienen 6 años y menores (n=14), las que tienen 7-12 años (n=11), las que tienen 13-15 años (n=4) se muestran en la siguiente tabla:

	PREV CARIES TOTAL	PREV CARIES DT	PREV CARIES DP	Ico(d)	Ico(s)	ICAO(D)	ICAO(S)
GRUPO SR≤6a (n=14)	28.57%	28.57%	20%	1.0	2.0	0.2	0.2
GRUPO SR≤12a (n=11)	36.36%	36.36%	18.18%	2.27	2.9	1.09	2.27
GRUPO SR≤15a (n=4)	75%	-	75%	-	-	4.0	6.0

Tabla XXV. Indicadores de caries en pacientes con SR según grupos de edad

Índice de morbilidad dental

El índice de morbilidad en la dentición temporal en el grupo de pacientes con SR era del 100% y en el grupo control del 47.58%. Si se analiza este índice en la dentición permanente en el grupo con SR y el control, se obtienen unos porcentajes del 62.04% y 40.30% respectivamente. Se han hallado diferencias estadísticamente significativas al aplicar un test Chi cuadrado tanto en dentición temporal ($p < 0.001$) como en dentición permanente ($p = 0.03$).

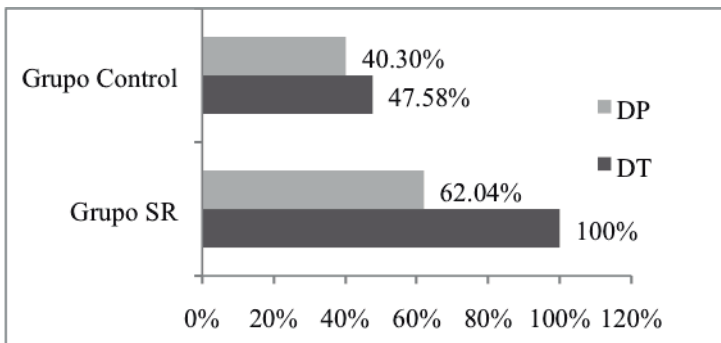


Figura 31. Índice de Morbilidad

Índice de restauración dental

El índice de restauración en la dentición temporal en el grupo de pacientes con SR fue del 0% y en el grupo control del 52.41%. Si se analiza este índice en la dentición permanente en el grupo con SR y el control, se obtienen unos porcentajes del 33.73% y 54.84% respectivamente. Se han hallado diferencias estadísticamente significativas al aplicar un test Chi cuadrado en la dentición temporal ($p < 0.001$); en la dentición permanente no se han hallado diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.05$).

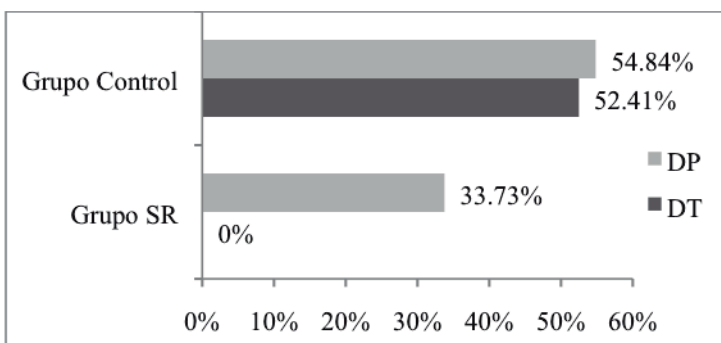


Figura 32. Índice de Restauración

Índice de mortalidad dental

El índice de mortalidad dental en el grupo de pacientes con SR era de 3.61%,; en el grupo control el porcentaje ascendía al 4.59%. Sin embargo, no se aprecia asociación estadísticamente significativa entre pertenecer al grupo de casos o controles y tener mayor o menor índice de mortalidad dental ($p>0.05$).

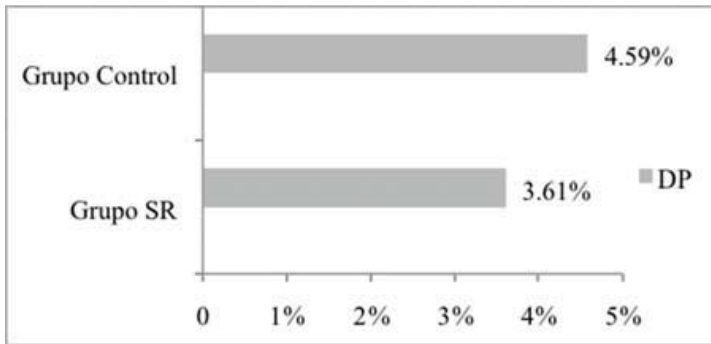


Figura 33. Índice de Mortalidad

Prevalencia de caries y variable nivel socioeconómico

Al relacionar la prevalencia de caries total (tanto en DT como en DP) dentro de cada uno de los niveles socioeconómicos por casos y controles, hallamos que no hay asociación en la gravedad de la prevalencia de caries y pertenecer al grupo con SR o control ni en el nivel socioeconómico bajo ($p=0.05$) al aplicar un test exacto de Fisher ni en los niveles socioeconómicos medio ($p=0.13$) y alto ($p=0.06$) al aplicar un test Chi cuadrado. (Tabla XXVI)

NIVEL SOCIOECONÓMICO	PREVALENCIA DE CARIES TOTAL (DT + DP)	CASOS		p
BAJO		CASOS n=7	46.7%	
	CONTROLES n=12	85.7%		
MEDIO	CASOS n=5	38.5%	p=0.13	
	CONTROLES n=16	64.0%		
ALTO	CASOS n=4	30.8%	p=0.06	
	CONTROLES n=26	60.5%		

Tabla XXVI. Prevalencia de caries según clase social por casos y controles

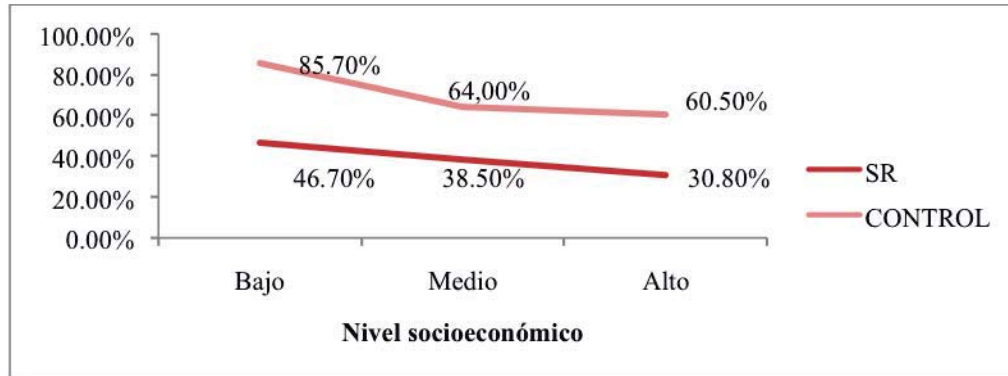


Figura 34. Prevalencia de caries según clase social por casos y controles

Índice de restauración dental y variable nivel socioeconómico

Al relacionar el índice de restauración dental tanto en DT como en DP con el nivel socioeconómico por casos y controles, se observa que no hay asociación entre pertenecer a un grupo u otro y el valor de dicho índice ni en el nivel socioeconómico bajo ($p=0.62$), medio ($p=0.54$), ni alto ($p=0.17$) al aplicar un test exacto de Fisher. (Tabla XXVII)

NIVEL SOCIOECONÓMICO	ÍNDICE DE RESTAURACIÓN (DT + DP)			
BAJO		CASOS n=2	33.3%	p=0.62
	CONTROLES n=6	54.5%		
MEDIO	CASOS n=1	33.3%	p=0.54	
	CONTROLES n=5	62.5%		
ALTO	CASOS n=1	50.0%	p=0.17	
	CONTROLES n=20	95.2%		

Tabla XXVII. Índice de restauración según clase social por casos y controles

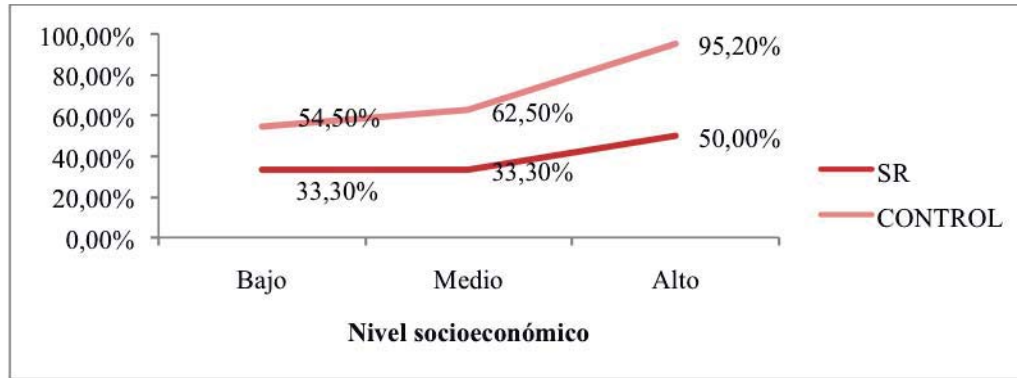


Figura 35. Índice de restauración según clase social por casos y controles

Indicadores de caries y variable institucionalización

Al analizar los índices de caries Ico(d) e ICAO(D) del grupo de pacientes con SR en función de la institucionalización, se observan los siguientes resultados (Tabla XXVIII). No se obtienen diferencias estadísticamente significativas al aplicar el test de ANOVA en los índice de caries al relacionarlos con el tipo de institucionalización de las pacientes con SR.

	Colegio especializado	Centro de día	Residencia	Domicilio particular
Ico(d) media (IC95%)	n=24	n=1	n=0	n=1
	1.63 0.30-2.95	0.00	-	0.00
	p=0.78			
ICAO(D) media (IC95%)	n=20	n=5	n=4	n=3
	1.50 0.11-2.89	2.00 0.00-6.96	1.75 0.00-7.32	0.67 0.00-3.54
	p=0.77			

Tabla XXVIII. Índices de caries por institucionalización en el grupo de pacientes con SR

ESTADO PERIODONTAL

Índice Periodontal Comunitario (IPC)

El valor medio del IPC en el grupo de casos era de 1.65 (IC95%=1.14-2.16), mientras que en el grupo de controles el valor era de 0.74 (IC95%=0.56-0.93). Se obtienen diferencias estadísticamente significativas al aplicar el test de ANOVA ($p < 0.001$) en los valores del IPC al comparar el grupo de pacientes con SR con el control. (Tabla XXIX)

	IPC media (IC95%)	
GRUPO SR	1.65 (1.14-2.16)	$p < 0.001^*$
GRUPO CONTROL	0.74 (0.56-0.93)	

Tabla XXIX. IPC por grupos de estudio

Si se valora el porcentaje de pacientes según el grado de afectación codificado por el IPC se obtienen los valores que se muestran en la siguiente tabla:

VALOR IPC MÁXIMO	CASOS (n=41)	CONTROLES (n=82)
0: SANO	14.63%	10.97%
1: HEMORRAGIA	12.19%	15.85%
2: CÁLCULO	19.51%	36.58%
3: BOLSA 4-5mm	4.87%	6.09%
4: BOLSA ≥ 6 mm	19.51%	1.21%
IPC no calculado	29.26%	29.26%

Tabla XXX. Porcentaje de pacientes según el grado de afectación codificado por el IPC

EXPLORACIÓN INTRAORAL Y OCLUSIÓN

En la dentición permanente, la clase molar de Angle y la relación canina más frecuente en el grupo de pacientes con SR era la clase II, mientras que en el grupo control era la clase I, resultando estadísticamente significativo en el lado derecho tras aplicar un test Chi cuadrado ($p = 0.004$ y $p = 0.03$). En las Tablas XXXI y XXXII se presentan los resultados de la clase molar y relación canina distinguiendo entre derecha e izquierda.

	CLASE MOLAR DERECHA				CLASE MOLAR IZQUIERDA		
	CI I	CI II	CI III		CI I	CI II	CI III
GRUPO SR (n=26)	n=5	n=12	n=9	GRUPO SR (n=27)	n=8	n=12	n=7
	19.2%	46.2%	34.6%		29.6%	44.4%	25.9%
GRUPO CONTROL (n=51)	n=29	n=16	n=6	GRUPO CONTROL (n=50)	n=26	n=18	n=6
	56.9%	31.4%	11.8%		52.0%	36.0%	12.0%
	p=0.004*				p=0.11		

Tabla XXXI. Clase molar derecha e izquierda

	CLASE CANINA DERECHA				CLASE CANINA IZQUIERDA		
	CI I	CI II	CI III		CI I	CI II	CI III
GRUPO SR (n=18)	n=3	n=11	n=4	GRUPO SR (n=27)	n=5	n=10	n=4
	16.7%	61.1%	22.2%		26.3%	52.3%	21.1%
GRUPO CONTROL (n=35)	n=19	n=12	n=4	GRUPO CONTROL (n=50)	n=18	n=12	n=4
	54.3%	34.3%	11.4%		52.9%	35.3%	11.8%
	p=0.03*				p=0.16		

Tabla XXXII. Clase canina derecha e izquierda

La mordida cruzada posterior (MCPOST) se presentó en un 19.5% en el grupo de pacientes con SR y en un 12.2% en el grupo control, sin que sea estadísticamente significativo tras aplicar un test Chi cuadrado ($p=0.27$). La mordida abierta anterior (MAANT) se presentó en un 26.8% en el grupo de pacientes con SR y en un 6.1% en el grupo control, resultando estadísticamente significativo tras aplicar el test Chi cuadrado ($p=0.001$). En cuanto al paladar ojival, un 39.0% de pacientes de grupo con SR lo presentaba, mientras que en el grupo control un 8.5%, resultando estadísticamente significativo tras aplicar un test Chi cuadrado ($p<0.001$).

	MCPOST	MAANT	PALADAR OJIVAL
GRUPO SR (n=41)	n=8	n=11	n=16
	19.5%	26.8%	39.0%
GRUPO CONTROL (n=82)	n=10	n=5	n=7
	12.2%	6.1%	8.5%
	p=0.27	p=0.001*	p<0.001*

Tabla XXXIII. Mordida cruzada posterior, mordida abierta anterior y paladar ojival

MATERIALES DE OBTURACIÓN Y SELLADORES DE FISURAS

En el grupo de pacientes con SR se ha utilizado mayoritariamente como material de obturación la amalgama de plata, mientras que en el grupo control se ha utilizado mayoritariamente el composite. Se ha encontrado una diferencia estadísticamente significativa en el uso del composite y de selladores de fisuras entre el grupo con SR y el control tras una prueba t de Student ($p<0.001$ y $p=0.002$ respectivamente). (Tabla XXXIV)

	COMPOSITES media (IC 95%)	AMALGAMA PLATA media (IC 95%)	SELLADORES FISURAS media (IC 95%)
GRUPO SR (n=41)	0.12 0.00-0.35	0.34 0.00-0.71	0.05 0.00-0.12
GRUPO CONTROL (n=82)	2.01 1.39-4.02	0.28 0.07-0.49	0.49 0.24-0.74
	p<0.001*	p=0.76	p=0.002*

Tabla XXXIV. Media de dientes con obturación de composite, amalgama de plata y con selladores de fisuras

TRAUMATISMOS

El 19.5% de los pacientes del grupo con SR presentaba algún traumatismo dental que dio como consecuencia una fractura, avulsión o cambio de coloración dental, mientras que en el grupo control el porcentaje era del 18.3%, de manera que no resulta estadísticamente significativo tras aplicar un test Chi cuadrado ($p=0.87$).

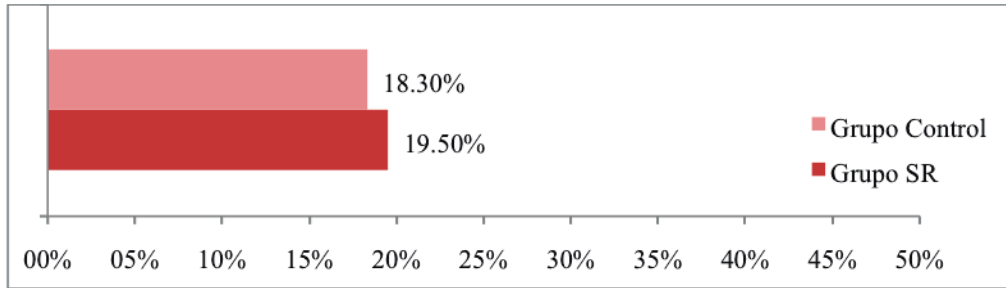


Figura 36. Porcentaje de traumatismos dentales en el grupo con SR y control

DESGASTE DENTAL

El 65.9% de los pacientes del grupo con SR presentaba facetas de desgaste; en el grupo control el porcentaje era del 31.7%. En la Tabla XXXV se muestran los porcentajes de los diferentes tipos de desgaste en función de su gravedad: afectación del esmalte (E), del esmalte y la dentina (E+D) y afectación de la dentina con cercanía a la pulpa (D+P), resultando estadísticamente significativo tras aplicar un test Chi cuadrado ($p < 0.001$).

	DESGASTE TOTAL	DESGASTE E	DESGASTE E+D	DESGASTE D+P
GRUPO SR (n=41)	n=27 65.9%	n=7 17.1%	n=13 31.7%	n=7 17.1%
GRUPO CONTROL (n=82)	n=26 31.7%	n=19 23.2%	n=7 8.5%	n=0 0.0%
$p < 0.001^*$				

Tabla XXXV. Desgaste dental en función de la afectación de las estructuras dentales

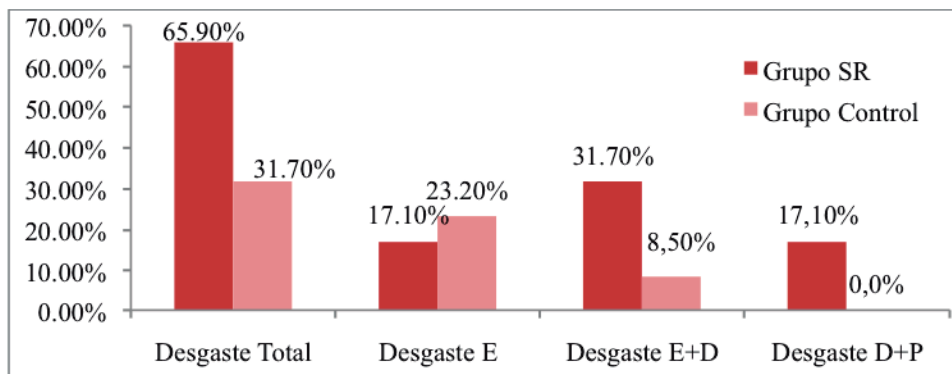


Figura 37. Grado de desgaste dental en función de la afectación de las estructuras dentales

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN SOBRE EL MATERIAL Y MÉTODO EMPLEADO

DISCUSIÓN SOBRE LOS RESULTADOS

Hábitos orales

Higiene oral

Consistencia de la dieta

Asistencia odontológica

Indicadores de caries

Estado periodontal

Oclusión

Materiales de obturación y selladores de fisuras

Traumatismos

Desgaste dental

DISCUSIÓN SOBRE EL MATERIAL Y MÉTODO EMPLEADO

Este es uno de los primeros trabajos de casos y controles sobre un grupo de pacientes con SR con la finalidad de describir y comparar el estado de salud bucodental con un grupo de pacientes no-SR. Se seleccionó un **diseño de estudio** de recogida de información prospectiva, de tipo observacional de casos y controles, considerándose el diseño metodológico más apropiado para determinar las diferencias en el estado de salud bucodental entre pacientes con SR y no-SR. Se realizó una encuesta que permitía describir el estado de salud de una población a través de la determinación del nivel de enfermedad presente, para averiguar las necesidades de tratamiento de una comunidad que permitan establecer prioridades y proponer intervenciones en el desarrollo de servicios sanitarios (149). Para describir dicho estado de salud bucodental, se han usado dos herramientas de recogida de información: en primer lugar, un cuestionario odontológico y, en segundo lugar, la exploración odontológica directa de los participantes en el estudio. En la literatura médica se pueden hallar diversos trabajos en los que se utilizan cuestionarios para cumplimentar por los padres y/o cuidadores de las pacientes con SR con el fin de obtener un mayor conocimiento en cuanto a hábitos diarios, comportamientos y manejo de conducta de estas pacientes (8,96,150,151,152). En el presente estudio, sin embargo, se ha optado por la entrevista directa a los padres y/o cuidadores por parte del examinador, con la finalidad de obtener la máxima información sobre las pacientes, sobre todo en el aspecto de los hábitos bucodentales.

El diseño de casos y controles ya ha sido utilizado para el estudio de la salud bucodental en otros pacientes discapacitados, de ahí la elección de este tipo de diseño. En un reciente estudio de revisión sistemática de la literatura correspondiente a la salud oral de pacientes con discapacidad psíquica (153), se incluyeron 27 estudios (1988-2003) que utilizaron el diseño metodológico de casos y controles para establecer las diferencias en el grado de higiene oral, caries, enfermedad periodontal y tratamientos dentales recibidos entre los pacientes discapacitados y la población general. Asimismo, en la literatura odontológica encontramos recientes estudios de casos y controles en pacientes con diferentes patologías. En pacientes con trastorno del espectro autista (TEA), se comparan los índices de caries CAO(D) y CAO(S), hábitos orales, maloclusiones y el índice de higiene oral simplificado (IHO-S) entre 30 pacientes con TEA y 30 pacientes sin discapacidad (154). En otros

pacientes con parálisis cerebral infantil (PCI), se comparan los índices CAO(D), IHO-S, las maloclusiones, el babeo y el grado de higiene oral entre 25 pacientes con PCI y 25 controles (155). En el síndrome de Down se comparan 41 pacientes con SD con 112 sujetos sanos en cuanto a índice de inflamación gingival, profundidad de sondaje, existencia de placa supragingival y examen microbiológico (156). Y también estudios con enfermedades raras como el síndrome de Prader-Willi, donde se compara el grado de desgaste dental entre 49 pacientes con este síndrome y 49 pacientes sanos (157). Por tanto, se trata de un diseño metodológico actual y ampliamente utilizado para determinar diferencias en el grado de salud bucodental entre pacientes discapacitados y la población general. En el caso concreto del SR, para el primer estudio de casos y controles (158) se utilizó la *Australian Rett Syndrome Database (ARSD)*, que registra las pacientes australianas con SR nacidas desde 1976, con el fin de establecer una relación entre la muerte fetal y la agregación familiar de otras enfermedades en familias con niñas con SR en comparación con familias con niñas de desarrollo normal, remarcando la característica de utilizar un grupo control como un valor añadido en el estudio epidemiológico que podría contribuir a dilucidar las bases genéticas del SR.

En cuanto a la **población de estudio**, el hecho de que la AESR esté centralizada en Valencia facilitó el poder acceder al 100% de la población con SR tanto de la Comunidad Valenciana como de la Región de Murcia debido a su proximidad geográfica. Se incluyeron todas las pacientes con diagnóstico clínico de SR independientemente de si se había descrito alteración genética o no, ya que no es imprescindible para el diagnóstico del síndrome (69). Las revisiones bucodentales de las pacientes con SR se realizaron en la Clínica Odontológica para Pacientes Especiales de Cruz Roja de Valencia, que es el centro de referencia de atención odontológica al paciente discapacitado psíquico, donde hallamos el personal especializado en el manejo de este tipo de pacientes. En cuanto al grupo control, la muestra se apareó de forma aleatoria por zona geográfica, por tanto, de la Comunidad Valenciana y Región de Murcia, por edad, es decir, que se correspondiera con el grupo de estudio (entre 2 y 37 años) y por sexo femenino. Se seleccionó el doble de pacientes en el grupo control (n=82) que en el estudio (n=41) ya que así aumenta el poder estadístico a la hora de comparar ambos grupos. Las revisiones del grupo control se llevaron a cabo en 2 clínicas odontológicas privadas, una en Valencia y otra en Murcia.

La exploración de cada uno de los pacientes participantes en el estudio fue realizada por un explorador único (CFG), Odontólogo Especialista en Pacientes Especiales y Odontología Hospitalaria (Título propio de la Universidad de Valencia). Se han seguido los criterios y directrices de la OMS para encuestas de salud bucodental (144) en cuanto al **material** utilizado para la exploración oral, esto es, espejos bucales planos de nº5 y sondas periodontales que se ajustan a las especificaciones de la OMS (sonda ligera que presenta una punta esférica de 0.5mm, una banda negra situada entre 3.5 y 5.5mm y anillos situados a 8.5 y 11.5mm). Debido a la escasa colaboración de las pacientes con SR para llevar a cabo la exploración bucodental, fue necesario el uso de abre bocas por parte del personal especializado de la Clínica Odontológica para Pacientes Especiales de Cruz Roja de Valencia para que el examinador tuviera la posibilidad de realizar el registro. En la literatura odontológica hallamos varios artículos en los que se propone el uso de abre bocas (138, 140); en uno concreto se utiliza un abre bocas tipo Molt para llevar a cabo la exploración dental de una paciente con SR de 4 años (133). El abre bocas tipo Molt se abre mediante un mecanismo de tijera inversa, apoyando unas pequeñas palas de apertura en las áreas posteriores sobre las superficies oclusales, que incluso se pueden envolver con gasas para no dañar las coronas dentales. Sin embargo, el abre bocas utilizado en este estudio se ha diseñado en la propia consulta, colocando gasas que envuelvan el mango de una espátula de batir alginato o escayola y forrando las gasas con esparadrapo. Este tipo de abre bocas es sencillo de realizar y, en manos expertas, permite la exploración de la paciente sin riesgo de lesiones ni en tejidos duros ni en blandos. Cuando la paciente abre un poco la boca o se le induce a ello apretando ciertos puntos en fondo de vestíbulo inferior, se inserta con el diámetro mayor en posición horizontal paralelo al plano oclusal, girando posteriormente de manera suave dejando dicho diámetro en posición vertical, con lo que se gana espacio y mayor facilidad para explorar las arcadas del lado contralateral. Para mantener la estabilidad de la cabeza, el personal auxiliar entrenado la rodea por detrás, sujetándola con su brazo contra el reposacabezas del sillón dental (159). Para el control del cuerpo y, sobre todo, el de los brazos y manos en constante movimiento debido a las esterotipias, se cuenta con la colaboración de la madre y/o padre de la paciente, ya que el contacto visual con una persona de su entorno cotidiano tranquilizará a la paciente. Cuando la paciente con SR es de edad temprana, el familiar podrá sentarse con ella en el sillón dental para favorecer dicho control corporal. Si la edad es más avanzada, el familiar se colocará encima o delante de la paciente

para establecer el contacto visual y llevar a cabo la restricción física. Por tanto, técnicas universalmente empleadas en odontopediatría, como la de decir-mostrar-hacer, no tienen cabida en la mayoría de las pacientes con SR, cuyo retraso mental profundo limita sobremanera su colaboración en el gabinete dental. La mayoría de autores recurren al uso de la anestesia general para llevar a cabo cualquier tipo de intervención en la pacientes con SR (131,132,137,142). Otros autores utilizan la sedación consciente con óxido nitroso (136,141). En el presente estudio no se ha estimado oportuno emplear ningún tipo de premedicación ni sedación para llevar a cabo las exploraciones, al igual que otros autores (133,134,138,140). Hay que tener en cuenta el efecto paradójico en algunos pacientes con enfermedades del espectro autista, como es el SR, en cuyo caso suele producirse un efecto rebote de la medicación ansiolítica con benzodiazepinas y el resultado es justamente el contrario del deseado, con una mayor ansiedad y nerviosismo, por lo que evitamos su uso en lo posible.

Muchos y variados son los artículos publicados en la literatura odontológica acerca de pacientes con trastorno del espectro autista (TEA) (160-165). Se sugiere el uso de un ambiente relajado, sin ruidos, minimizando el tiempo de espera (citas a primeras horas de la mañana o tarde) y utilizar un lenguaje sencillo y claro (161); el refuerzo verbal positivo, técnicas de decir-mostrar-hacer, maniobras de distracción, recompensas, sujetar la mano por parte de los padres (162); soporte visual que incluye horarios que permitan al paciente realizar actividades paso a paso e historias que describen mediante un texto de lenguaje sencillo y acompañado de fotografías y/o dibujos del lugar, actividades y participantes incluidos en una situación social (163); uso de la estabilización protectora, sedación consciente (midazolam vía oral con o sin óxido nitroso) o anestesia general (164). En estos artículos no se contemplan las diferencias individuales dentro de cada tipo de los trastornos generalizados del desarrollo, se establecen unas pautas de manejo de conducta generales. Por tanto, si concretamos en el SR, solo podemos compartir algunas de las sugerencias en cuanto al manejo de conducta, ya que la limitación en la comunicación y el grado de retraso mental profundo que presentaban las pacientes del estudio impedía la utilización de cualquier otro medio que no fuera la restricción física o estabilización protectora y abrebocas (162,164), sin apoyo farmacológico y ayudados por los familiares, para llevar a cabo la exploración odontológica en aquellas pacientes menos colaboradoras. La mayoría de los estudios relacionados con la comunicación en el SR demuestran que las expresiones faciales, los

gestos corporales y, sobre todo, el contacto ocular/mirada son los comportamientos prelingüísticos más comunes (167-169), incluso al establecer la comparación con grupos de mujeres con retraso mental profundo (167,168). En pacientes con SR que viven en casa, sin epilepsia y relativamente jóvenes es más habitual encontrar este tipo de comunicación (169); aun así, los mecanismos de comunicación en los individuos con SR permanecen inconclusos (170), las estrategias cognitivas siguen siendo menos conocidas que en otros trastornos del desarrollo como el síndrome de Down o el síndrome del cromosoma X-Frágil e incluso su potencial reversibilidad y tratamiento no han sido tan estudiados como otros aspectos fenotípicos en el SR (171). Por tanto, los esfuerzos van encaminados a aumentar el poder de una relación genotipo-fenotipo significativa y a investigar la ventana de intervención terapéutica de las deficiencias cognitivas asociadas al SR (171). En conclusión y, como puede valorarse, todo ello complica en gran medida el manejo de conducta en el gabinete odontológico, limitando las estrategias psicológicas a favor de las de control físico controlado en un ambiente relajado y familiar.

Las **variables del estudio** han sido seleccionadas según los criterios fijados por la OMS para encuestas de salud bucodental (144), de modo que hemos adaptado y escogido las variables representativas para valorar el estado de salud oral en un grupo de pacientes discapacitados. Por tanto, también se han incluido variables que son determinantes para la valoración del paciente discapacitado psíquico (153). Es el caso de los hábitos orales, que determinan sobremanera el desarrollo de las estructuras orales e influyen directamente sobre la salud bucodental. En el caso particular del SR, un hábito oral, el bruxismo, forma parte de los criterios diagnósticos de soporte del síndrome (1), por lo que aún se considera de mayor relevancia su registro. De hecho es, tras las estereotipias manuales, el hábito más frecuentemente descrito en la literatura del SR.

Se ha utilizado el cuestionario odontológico a los padres y/o cuidadores, al igual que otros autores (96,152), para el registro de los hábitos de bruxismo, babeo y los movimientos linguales estereotipados. En cambio, otros hábitos se han registrado tras la exploración odontológica directa por parte del explorador, estos son, la respiración oral y la interposición lingual y/o labial. Para completar el cuestionario odontológico se realizaron una serie de preguntas sencillas en cuanto a hábitos de higiene oral, tipo de dieta, asistencia odontológica previa a la participación en el estudio, nivel socioeconómico e institucionalización. A su vez,

para completar la revisión odontológica, se registraron los indicadores de caries, el estado periodontal y las anomalías dentofaciales según la recomendación para encuestas de salud bucodental de la OMS (144), además de la anotación del tipo de material de las restauraciones dentales, la presencia o no de traumatismos dentales y la gravedad de desgaste dental. La finalidad de haber tomado esta serie de variables para la valoración del estado de salud bucodental del grupo de pacientes con SR no ha sido otra que intentar equiparar el presente trabajo con estudios epidemiológicos sobre población general (172,173), ya que en la literatura odontológica que estudia el SR, como se ha mencionado anteriormente, no hay ningún tipo de unificación de criterios a la hora del registro de los hallazgos orales (131-138,140-142). En cuanto a las edades recomendadas por la OMS (144) encontramos 5-6 años para los dientes primarios, 12 y 15 para los permanentes. Con el fin de poder establecer comparaciones equiparables, se decidió crear cuatro subgrupos de pacientes con SR de edad igual o menor a 6 años, de edad igual o menor a 12 años, de edad igual o menor de 15 años y mayores de 15 años y calcular los indicadores de caries pertinentes. Con todo ello, se realizará la comparativa, dentro de las posibilidades, entre los hallazgos epidemiológicos y los resultados del presente estudio en la discusión de los resultados que se inicia a continuación.

DISCUSIÓN SOBRE LOS RESULTADOS

HÁBITOS ORALES

Los resultados de nuestro estudio muestran un elevado porcentaje de pacientes con SR que presentaban bruxismo (73.2%). En la literatura odontológica se refleja la manifestación de bruxismo en todos los artículos de casos clínicos y series de casos de SR (133-138,140-142), exceptuando uno en el que solo se hace referencia al desgaste dental (132) sin especificar si es consecuencia del bruxismo y otro en el que ni siquiera se menciona (131). Si nos centramos en los artículos de series de casos, encontramos altos porcentajes de bruxismo, es el caso del artículo publicado por Ribeiro y cols. (135) que recogía mayor número de pacientes con SR, es decir, 17, donde aparecía bruxismo en el 82.35% de la muestra (14 de 17 pacientes), siendo un valor incluso superior al hallado en nuestro grupo. En los otros dos artículos de series de casos, en el publicado por Magalhaes y cols. (138), presentaban bruxismo diurno 11 de las 13 pacientes con SR y ninguna de ellas presentaba bruxismo nocturno, y 2 de las 3 pacientes exploradas en el artículo más reciente publicado por Martín C y cols. (142). Por tanto, se puede afirmar que el bruxismo es el hábito más frecuentemente referenciado en la población con SR en la literatura odontológica. Sin embargo, en nuestro estudio hemos diferenciado 3 tipos de bruxismo: el diurno de carácter continuo (29.3%), el nocturno (4.9%) y el que se corresponde únicamente con períodos de nerviosismo durante la vigilia (39%), siendo este último el más frecuente. Sólo en 2 artículos de la literatura odontológica se realiza la acotación del tipo de bruxismo (136,138); en el resto de la bibliografía no se especifica el tipo, por lo que resulta imposible realizar comparaciones con los resultados obtenidos en el presente estudio, además de tratarse de tamaños muestrales demasiado pequeños como para llevar a cabo pruebas estadísticas.

Tenemos que recurrir a la literatura médica para encontrar más datos acerca del bruxismo en el SR y tamaños de muestras mayores. Ya en el año 1988, Coleman y cols. (96) en un estudio de 63 pacientes con SR, detectaron que un 95% (60 de 63 pacientes) de la muestra presentaba bruxismo. En 1990, FitzGerald y cols. (174,175) publicaron varios artículos acerca del comportamiento motor de 32 pacientes con SR, donde se describe un alto porcentaje de bruxismo, del 97% (31 de 32 pacientes). Witt Engerström (176), en 1992,

analizó una muestra de 105 pacientes con SR que clasificó en 3 subgrupos por edades y obtuvo la siguiente prevalencia de bruxismo: de 3 a 10 años un 80%, de 11 a 20 años un 68% y de 21 a 45 años un 81%. Pineda y cols. (8), en el estudio del síndrome de Rett realizado sobre la población española de 1999, hallaron un porcentaje de bruxismo del 64% en las 168 pacientes con SR estudiadas. Tras realizar el *Rett Syndrome Behaviour Questionnaire (RSBQ)* en el 2002 a los padres de 143 pacientes con SR, Mount y cols. (168) establecieron el porcentaje de bruxismo en 86%. En el 2006, Lavås y cols. (152) llevaron a cabo un estudio en el que sí realizó la distinción entre bruxismo diurno (60%) y nocturno (27%) en las 125 pacientes con SR estudiadas. También se especificaba el carácter diurno del bruxismo en el estudio realizado en el 2007 por Temudo y cols. (177), quienes analizaban las estereotipias de 83 pacientes con SR, hallándose en el 90.4% de la muestra estudiada. En el mismo año, Young y cols. (178) publicaron un artículo donde se mencionaba exclusivamente la prevalencia del bruxismo nocturno en un grupo de 237 pacientes con SR, siendo el porcentaje del 55%. Puede observarse la variabilidad en cuanto a prevalencia de bruxismo en los diferentes estudios: en un artículo de revisión de las características clínicas del SR publicado en 2006 por Lotan y cols. (94) se apuntaba un rango de bruxismo diurno que varía del 53% al 95%. En nuestro caso, el bruxismo diurno (sumatorio del bruxismo diurno continuo y el nervioso durante la vigilia) supondría un 68.3% de la muestra, por lo que se encuentra dentro del rango. En cambio, el porcentaje de bruxismo nocturno hallado en nuestro estudio es sustancialmente inferior al encontrado en la literatura médica (4.9% frente a 27% y 55%) (152,178) y tiende a asemejarse al de estudios donde ninguna de las pacientes presentaba bruxismo nocturno (138).

Estudios más recientes se han llevado a cabo en pacientes con TEA en los que se valora la prevalencia de bruxismo, con valores del 60% (154), 44% (160) o 32% (179), por lo que también puede apreciarse una sustanciosa variabilidad en los resultados aunque, como se puede observar, son todos valores por debajo de los hallados en el presente trabajo. De hecho, hay valores que se aproximan a los obtenidos en nuestro grupo control, en el que se ha hallado una prevalencia de bruxismo del 32.9%, del cual un alto porcentaje se corresponde con el bruxismo nocturno (23.2%). Como añadidura, en un reciente artículo que estudia precisamente el bruxismo nocturno (180) en pacientes con y sin discapacidad cognitiva, se concluye que la prevalencia de dicho hábito no es mayor en pacientes con síndrome de Down y PCI al compararlo con pacientes sin discapacidad (aproximadamente

24%), lo cual se ajusta a los resultados obtenidos en nuestro estudio en el grupo control. Para concluir con este aspecto, cabría decir, por tanto, que en las pacientes con SR del presente trabajo se observa una prevalencia de bruxismo nocturno muy por debajo de la hallada tanto en otros estudios de SR (153,178), como en otras discapacidades y en población sin discapacidad (180) pero, en cambio, en el bruxismo diurno se observan unos valores dentro del rango hallado en la literatura (8,94,153), sin ser tan elevados como los hallados por otros autores (96,168,177). Esto puede ser debido a que este hábito es normalmente más intenso en edades tempranas y suele desaparecer en adultos (94), y en los estudios revisados (96, 168, 177) la edad media de las pacientes es ligeramente inferior a la de nuestro estudio (de 7 a 10 años aproximadamente frente a los 13.37 años de media del presente estudio). Hay que tener en cuenta que los 10 años aproximadamente se considera una edad clave, pues los autores la describen como el punto de inflexión al pasar del estadio III o período pseudoestacionario al estadio IV o de deterioro motor tardío (9,10), el cual coincide con la disminución o desaparición casi total de las estereotipias, pudiendo incluir el bruxismo (movimientos repetitivos mandibulares) entre ellas. Esto también puede observarse en el estudio de Witt Engerström (176), que en la transición de los grupos de menos a más de 10 años se observa una disminución en la prevalencia del bruxismo del 12%.

Los otros dos hábitos contemplados en el cuestionario odontológico son el babeo y los movimientos linguales estereotipados propios del SR, que aparecen en el 68.3% y el 56.1% de la muestra con SR respectivamente.

En la literatura odontológica revisada se ha observado la presencia de **babeo** en cuatro artículos: en un caso clínico publicado por Pagnacco y cols. (132) en 1988, en el 29% de la muestra de pacientes con SR (5 de 17 pacientes) publicado por Ribeiro y cols. (135), en el caso clínico publicado por Alpoz y cols. (136) y en 2 de 3 pacientes estudiadas por Martín C y cols. (142). En la literatura médica, Coleman y cols. (96) detectaron un 84% (53 de 63 pacientes con SR) de prevalencia de hipersalivación, FitzGerald y cols. (174,175) un 75% (24 de las 32 pacientes) y Witt Engerström (176), en la muestra de 105 pacientes con SR, detectó una prevalencia de babeo, según las edades de los grupos que se muestran a continuación: de 3 a 10 años un 50%, de 11 a 20 años un 62% y en el grupo de 21 a 45 años la prevalencia era del 81%. En los artículos de TEA revisados, la prevalencia hallada es del

13% (160) y del 7% (154). Por consiguiente, tanto el resultado de nuestro estudio como, sobre todo, los resultados de los estudios de la literatura médica revisada, muestran valores de aparición de babeo superiores a los hallados en los TEA, probablemente debido a la hipotonía en mejillas, labios y lengua propia del SR, especialmente durante los estadios I y II, en relación directa con el tono postural (181), con los patrones motores y de comportamiento inmaduros consecuencia del daño cerebral, que incluso agrava el babeo con el paso de los años (176), y los problemas deglutorios relacionados con la disfunción orofaríngea y gastroesofágica descrita en la bibliografía (135,175,182,183), características más prevalentes en el SR que en otros pacientes con diferente tipo de discapacidad psíquica (183).

En cuanto a los movimientos linguales, en la literatura oral encontramos dos artículos que describen **protrusión lingual**. Ribeiro y cols. (135) la detectaron en el 29% (5 de 17) de la muestra de pacientes con SR, y en 11 de las 13 pacientes del estudio de Magalhaes y cols. (138) que además asociaban bruxismo. En la literatura médica, otros autores como Coleman y cols. (96) describieron el hábito de protruir la lengua en el 65% de la muestra con SR (41 de 63 pacientes), Budden y cols. (181) en 3 de las 20 pacientes que componían la muestra observaron fasciculaciones de la lengua, Mount y cols. (168) en el 56.6% de la muestra de 143 pacientes con SR y Einspielen y cols. (184), en el año 2005, encontraron protrusión lingual en el 62% de las 22 pacientes con SR que fueron filmadas con el fin de observar sus movimientos, postura y comportamiento durante sus seis primeros meses de vida. Robertson y cols. (185) publicaron en 2006 un estudio de características similares al publicado por Mount y cols. (168) en el 2002, con el mismo resultado de prevalencia de movimientos repetitivos linguales (56%) al estudiar 145 pacientes con SR pertenecientes a la *ARSD*. Esta característica también se ha descrito en pacientes con TEA (163), especialmente en aquellos que asocian retraso mental profundo, y en otras patologías a edades tempranas, como el síndrome de Down (186) o el síndrome de Angelman (187). Como puede comprobarse, los resultados obtenidos en el presente estudio se corresponden con los hallados en la literatura médica del SR: aproximadamente la mitad de la muestra estudiada (o valores ligeramente superiores) presentaban movimientos linguales estereotipados y/o protrusión lingual. Los cambios en la función motora oral que influyen en la progresión de la enfermedad del estadio II al IV podrían influir a su vez en la aparición de dichos movimientos estereotipados de la lengua (181). Por tanto, otro hábito oral resulta representativo en el curso de la

enfermedad y debe ser considerado, sobre todo, por las consecuencias sobre la oclusión dental.

A su vez, los cambios en la respiración también se encuentran en correlación con la progresión de la enfermedad (181). En nuestro trabajo se estudió la prevalencia de **respiración oral**, obteniéndose un resultado del 34.1%. En la literatura odontológica se ha descrito la respiración oral en cuatro artículos: Ribeiro y cols. (135) la describieron en el 41% de la muestra de pacientes con SR (7 de 17 exploraciones), López y cols. (137) y Martín R y cols. (141) en los casos clínicos de las pacientes con SR de 21 y 10 años respectivamente, y Martín C y cols. (142) en 2 de las 3 pacientes con SR estudiadas. En una revista de neurología, Morton y cols. (188) describieron que 19 de las 33 pacientes con SR de la *UK Rett Syndrome Association* que participaban en el estudio presentaban respiración oral, por lo que la prevalencia sería algo superior a la anteriormente mencionada. Existen varios factores etiológicos responsables de la respiración oral, como son la inflamación de amígdalas y ganglios linfáticos, obstrucciones y deformidades nasofaríngeas, aunque las infecciones de las vías respiratorias altas son la causa que más frecuentemente se relaciona con la respiración oral en el SR (135). La literatura útil para establecer comparaciones con lo hallado en nuestro trabajo es mínima, debido a la escasez de resultados que describan prevalencias. Aún así, puede comprobarse la diferencia con el grupo de controles del presente estudio, en el que solo se presenta en el 7.3% de la muestra. Una discapacidad que asocia con frecuencia la respiración oral es la PCI. En la bibliografía publicada sobre las características y hábitos orales en pacientes con discapacidad psíquica grave y PCI en los últimos años puede apreciarse que la respiración oral, la incompetencia labial y la cara larga son hallazgos recurrentes (189), y son considerados factores de riesgo para desarrollar maloclusiones. Podríamos afirmar que la respiración oral tiene una frecuencia de aparición importante en el SR, pero ni es tan característica ni tan prevalente como en otras discapacidades psíquicas.

Hemos registrado los hábitos de **interposición lingual** y **labial** en nuestro grupo de pacientes con SR. Sin embargo, en la literatura odontológica no hallamos ningún artículo donde se contemplen dichos hábitos, lo cual impide establecer las comparaciones pertinentes. Únicamente Martín C y cols. (142) lo mencionaban al establecer que 2 de las 3 pacientes con SR exploradas presentaban el hábito de interposición lingual. Si analizamos

nuestros resultados, la prevalencia de interposición labial es superior que la lingual, un 22% frente a un 9.8%, y ambos valores son mayores de una manera estadísticamente significativa que los presentes en el grupo control (2.4% y 1.2% respectivamente). Por tanto, aun siendo hábitos de mayor prevalencia en el SR que en pacientes no-SR, parece ser que no se les ha concedido la suficiente importancia en la bibliografía, impidiendo un análisis más profundo de los datos. En el apartado de la discusión de las maloclusiones se podrá valorar si existe alguna consecuencia sobre las estructuras dentoalveolares; de hecho, ese ha sido el motivo principal por el cual se han registrado sus valores.

HIGIENE ORAL

A pesar de que en la literatura odontológica no se han analizado los hábitos de higiene oral de una manera protocolizada en las pacientes con SR, en el presente estudio hemos considerado de suma importancia su registro, ya que de ellos principalmente deriva la aparición de mayor o menor patología oral. Buccino y cols. (133) en el caso que describieron de una paciente con SR de 4 años, sí indicaban que la madre de la paciente le cepillaba los dientes 3 veces al día con pasta de dientes fluorada. Moon-Cheung y cols. (140) apuntaban la importancia de mostrar a la madre de la paciente con SR de 5 años la correcta posición para llevar a cabo el cepillado dental y la aplicación tópica de barniz de flúor en los primeros molares permanentes, a pesar de que en el artículo no se describían los hábitos orales previos. Martín C y cols. (142), al describir el material y método, apuntaban que habían tomado los datos de cepillado dental, pero no los describen, lo mismo que ocurre en el estudio realizado sobre las 125 pacientes con SR del *The Swedish Rett Center Survey* (152), en el que se realizaba la encuesta a padres y/o cuidadores. Por tanto y, de nuevo, nos vemos imposibilitados para realizar comparaciones con los resultados hallados en nuestro trabajo.

Los hallazgos de nuestro estudio muestran resultados alentadores en cuanto a grado de higiene oral, ya que el 95.1% de las pacientes con SR eran cepilladas de manera asistida. La mayor parte de ellas eran cepilladas con un cepillo manual (73.2%), 1-2 veces al día usando colutorio para humedecer el cepillo dental. En el estudio publicado en el 2012 por Orellana y cols. (154) sobre 30 pacientes con TEA sí se tomaron los registros de los anteriormente mencionados hábitos de higiene oral. Entre las diferencias hallamos un 23.3% de posibilidad de cepillado asistido y un 30% que combinan cepillado asistido y autónomo,

probablemente debido a que se trataba de pacientes adultos institucionalizados en su mayoría que seguían un hábito adquirido con sus responsables, lo cual contrasta con lo hallado en nuestra población con SR, incapaz de poder llevar a cabo la rutina del cepillado dental. Coinciden en el uso mayoritario de un cepillo manual (83.33%), pero la frecuencia de cepillado más habitual era la de 3 o más veces al día, seguramente por hallarse incluidos dentro de la rutina de un centro. El hecho de que el cepillo manual sea el más frecuentemente utilizado tanto en SR como en los TEA podría ser debido a la limitada capacidad de este tipo de pacientes para tolerar el sonido y/o la vibración de los cepillos eléctricos. El dato que no se contempla es el producto utilizado para el cepillado dental, por lo que no se pueden establecer comparaciones. Al comparar los datos de nuestro estudio con los del grupo control, solo se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el modo de cepillado (como cabe esperar, el cepillado más prevalente en el grupo control era el autónomo con un 89%) y en el uso de pasta dentífrica y/o colutorio para realizar el cepillado dental, ya que lo más habitual era el uso de la pasta dentífrica (70.7%). Estas diferencias pueden ser debidas a que, como las pacientes con SR no tienen la posibilidad de enjuagarse para aclarar los excesos de la pasta de dientes y la textura es más desagradable, la recomendación general es humedecer el cepillo en un colutorio y realizar el cepillado dental sin necesidad de enjuagarse posteriormente.

CONSISTENCIA DE LA DIETA

En el SR se muestran implicados problemas nutricionales que derivan en un crecimiento enlentecido y problemas con la alimentación. Las recomendaciones en cuanto a la alimentación y nutrición comúnmente descritas para un desarrollo pediátrico apropiado pueden no ser útiles como guía para las familias con niñas con SR. Características como las irregularidades respiratorias, problemas intestinales que interfieren con la alimentación, la poca tolerancia a los alimentos fibrosos y crujientes y la falta de alimentación autónoma son propias del SR en contraste con otros trastornos del desarrollo (183).

En nuestro estudio se registró en el cuestionario a padres y/o cuidadores la consistencia de la dieta suministrada a las pacientes con SR. Los resultados muestran, a pesar de todos los problemas anteriormente mencionados, una alta prevalencia de alimentación sólida (73.17%, 30 de las 41 pacientes con SR), seguida por la triturada (19.51%, 8 de 41 pacientes) y la blanda (4.87%, 2 de 41 pacientes), además de un caso de

alimentación por sonda gástrica (2.43%). Esto contrasta con lo hallado en la literatura por Budden y cols. (181), en cuyo estudio sobre 20 pacientes con SR, exceptuando una paciente que se alimentaba por sonda gástrica, el resto de participantes eran alimentadas con purés o comidas blandas. La explicación era que las pacientes con SR (de 3 a 19 años de edad), presentaban dificultades para masticar los alimentos y usar la lengua de una manera efectiva, derivado todo ello de los cambios en el tono motor oral y los movimientos rítmicos estereotipados propios del SR. Lavås y cols. (152) mostraban otros resultados al examinar las respuestas de los padres de 76 niñas con SR (de las 121 familias que respondieron a este parámetro) que sí ajustaban la consistencia de la alimentación: el 71% de la alimentación era triturada sola o en combinación con dieta blanda o sólida, el 18% solo recibía dieta blanda o en combinación con sólida y el 11% recibía únicamente dieta sólida. Además, 3 pacientes con SR requerían sonda gástrica para su alimentación. Sin embargo, el 39% de las pacientes con SR no requerían ningún tipo de consistencia de dieta especial, por lo que estos resultados indicaban un grado de alimentación más preservado que el reportado por Budden y cols. (181), aunque los valores continúen siendo inferiores a los hallados en nuestra muestra de pacientes con SR. La experiencia clínica en niños con dificultades para la alimentación podría indicar una relación entre la consistencia de la dieta y dichas dificultades, pero este mecanismo aún no está claramente delimitado. En cambio, sí se asocia el hecho de utilizar un tipo de consistencia de dieta especial con la presencia de cuatro dificultades en la alimentación: incapacidad de masticar, dificultades para beber de un vaso, mayor frecuencia de aspiración y vomitar entre las comidas (152). Por tanto, el hecho de encontrar tan alta prevalencia de tipo de alimentación ordinaria y consistencia sólida de la dieta en nuestro grupo de estudio de pacientes con SR podría considerarse como un hecho positivo, ya que limitaría la aparición de dificultades en la masticación y a la hora de llevar a cabo una correcta higiene oral, pues suelen ser alimentos menos pegajosos y más sencillos de retirar. Asimismo, los alimentos, cuanto más blandos y pegajosos, más cariogénicos, por lo que el consejo dietético a padres y/o cuidadores resulta esencial para evitar problemas nutricionales y de aparición de caries. Se debe promocionar una dieta saludable y baja en azúcares, y esto será precisamente lo que se deberá indicar a las familias de las pacientes con SR.

ASISTENCIA ODONTOLÓGICA

En nuestro trabajo se recogió la información acerca de la experiencia odontológica previa a la revisión bucodental realizada para el estudio. Al analizar los datos en cuanto a prevalencia de revisiones dentales, tartrectomías, exodoncias y tratamiento odontológico bajo anestesia general, no se hallaron diferencias al comparar el grupo de pacientes con SR y los controles, exceptuando en el caso de las obturaciones. Por tanto, quizá como no ocurre en otras discapacidades, las pacientes con SR acuden de una manera normalizada y habitual al odontólogo, probablemente debido a que presentan unos hábitos orales característicos (sobre todo bruxismo) desde la más temprana infancia y ello conlleva una preocupación por parte de los familiares que acudirán a centros especializados. En el caso del nivel de obturaciones dentales sí se aprecian diferencias al comparar el grupo de pacientes con SR (9.8%) y los controles (53.7%), habiéndose realizado mayor número de restauraciones dentales en el grupo control. Para analizar de una manera más coherente este parámetro debe conocerse la prevalencia de caries de ambos grupos y valorar si existen diferencias o no, ya que el nivel de asistencia dependerá del grado de patología oral, puesto que sí se trata de una enfermedad con un control dental habitual. Cabría pensar que estos resultados no pueden extrapolarse a otras discapacidades, ya que la falta de tratamientos odontológicos suele estar íntimamente relacionada con la falta de asistencia, controles y recursos económicos. En un reciente estudio, Anders y cols. (153), tras realizar una revisión sistemática de la literatura referente a la salud oral de pacientes con discapacidad psíquica (estudios de casos y controles desde 1988 hasta el 2003), concluyeron que, mientras la prevalencia de caries no mostró ser mayor a la de los grupos controles, los niveles de caries no tratadas eran considerablemente superiores en los pacientes con discapacidad psíquica. Por tanto, estos resultados sugieren que los pacientes con discapacidad psíquica reciben menos tratamiento dental que la población general y que, cuando son tratados, el tratamiento más habitual debe ser el de las extracciones dentales en detrimento del restaurador de las lesiones cariosas. Ello podría ser debido, por un lado, por el estado avanzado de daño dental que impide otro tratamiento que no sea la exodoncia y, por otro lado, por la dificultad en el manejo físico y de conducta de estos pacientes, la falta de experiencia de los profesionales y los bajos recursos económicos.

Entre los tratamientos dentales realizados y descritos en pacientes con SR en la literatura oral encontramos fluorizaciones y tartrectomías (131,141,142), tratamiento

periodontal (137), obturaciones (131,132,137,140,142), endodoncias (131), selladores de fisuras (131,142), exodoncia de cordales (137) y de dentición temporal (142) y, para el tratamiento del bruxismo, férulas modificadas (138) y blandas (136,140). Por tanto, como puede observarse, el tratamiento odontológico incluye las terapias habituales y comúnmente realizadas en las consultas dentales. La única característica propia del SR sería la confección de férulas individualizadas para el tratamiento temprano del bruxismo, ya que el resto de tratamientos podrían llevarse a cabo generalmente en pacientes discapacitados. Escribano y cols. (190) publicaron en el 2007 un trabajo sobre 108 pacientes discapacitados psíquicos de Castilla y León intervenidos en medio hospitalario, y los tratamientos dentales realizados fueron: extracciones dentales (78.2%), tartrectomías (74.7%), obturaciones (66.7%) y tratamiento endodóntico (1.1%). Tal y como puede apreciarse, los tratamientos coinciden en su mayor parte con los hallados en la literatura para pacientes con SR, aunque vuelve a quedar patente la escasez de estudios acerca de la patología y tratamiento oral en el SR, lo cual impide relacionarlo con lo hallado en otras investigaciones clínicas sobre pacientes discapacitados psíquicos.

INDICADORES DE CARIES

Con este estudio pionero se pretende demostrar que, aun tratándose de una enfermedad rara de baja prevalencia, puede realizarse un estudio epidemiológico protocolizado en el SR y así no continuar engrosando el número de estudios sin datos objetivos y estandarizados acerca de la caries dental (131,132,135,137,140,142) que se lleva publicando hasta el momento en la literatura odontológica. Asimismo, este diseño permite comparar los resultados obtenidos en cuanto a prevalencia e índices de caries con estudios epidemiológicos previamente realizados en la misma área geográfica de la Comunidad Valenciana (CV) sobre población infantil (172) y adulta (173), con el fin de poder así llegar a entender la cantidad y gravedad de patología oral en el SR.

En primer lugar nos centraremos en los diferentes resultados en los indicadores de caries que se han hallado en el presente estudio al establecer las comparaciones entre el grupo de SR y control. Llama la atención que la prevalencia de caries total sea superior en los controles (65.9%) que en el grupo con SR (39.0%) de una manera estadísticamente significativa, lo mismo que ocurre en la prevalencia de caries tanto en DP (66.7% frente a un 34.4%) como en DT (43.1% frente a un 30.8%), aunque en este último caso la diferencia no

resultaba estadísticamente significativa. De hecho, al analizar los índices de caries en DT Ico(d) e Ico(s) y compararlos entre ambos grupos, tampoco se hallaron diferencias (1.5 y 2.31 respectivamente en el grupo de casos y 1.45 y 2.41 en el grupo de controles). En el componente que sí se hallaron diferencias estadísticamente significativas fue en el **o**, es decir, el componente que hace referencia a los dientes restaurados: dentro del Ico(d), 0 en el grupo de casos frente a un 0.76 en el grupo control, por lo que de ello se deduce que en los controles se realiza más tratamiento conservador en DT que en el SR. En DP, tanto los valores del ICAO(D) como el ICAO(S) son muy superiores de una manera significativa en el grupo control (3.91 y 6.17 respectivamente) al compararlos con el grupo de pacientes con SR (1.65 y 2.34), a expensas sobre todo, como ya ocurre en DT, del componente **O**: dentro del ICAO(D), 0.56 en los casos frente a un 2.15 en los controles, por lo que el tratamiento restaurador sigue siendo inferior en el SR de una manera significativa. Por tanto, quizás el índice que mayor información nos va a facilitar para comprender el estado de salud oral de la población con SR frente a la población general sería el índice de restauración cuyos valores son más elevados en el grupo control al compararlo con el grupo con SR tanto en DT (52.41% y 0% respectivamente) como en DP (54.84% y 33.73%), aunque solo se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la DT. De este modo, aunque los niveles de caries no son superiores en el SR al compararlo con el grupo control, los niveles de caries no tratadas sí que lo fueron. Este hecho se corresponde con lo hallado en la revisión de la literatura sobre pacientes discapacitados psíquicos (153): se sugiere que estos pacientes reciben menos asistencia dental que la población general, y que, cuando son tratados, suelen ser tratamientos más agresivos como las extracciones dentales en lugar de tratamiento restaurador. En cuanto al índice de morbilidad dental, tanto en DT como en DP los valores son más elevados en el SR (100% y 62.04% respectivamente) que en los controles (47.58% y 40.30%) de una manera significativa. No resulta significativa la diferencia en el valor del índice de mortalidad en DP entre el grupo con SR (3.61%) y el grupo control (4.59%). De los resultados de nuestro estudio se deduce que en el SR no se han tratado las caries en DT; en la DP los resultados son similares a los del grupo control. De nuevo cabría pensar que las pacientes con SR de nuestro estudio se engloban dentro de un grupo *privilegiado* dentro de los discapacitados psíquicos en cuanto a atención odontológica, al menos en DP.

En la revisión sistemática de la literatura publicada sobre la salud oral en pacientes discapacitados (153), se pudo comprobar al evaluar los estudios que sus tasas de caries eran

menores o, en el peor de los casos, iguales a las de la población general, lo cual coincide con lo hallado en el presente trabajo. Una explicación parcial podría ser la de que aquellos individuos institucionalizados reciben una dieta equilibrada y sana con una ingestión de carbohidratos refinados supervisada (153). El 70.73% de las pacientes con SR participantes en el presente estudio acuden a un colegio especializado con servicio de comedor, por lo que únicamente se tendría controlada la comida del mediodía, por eso estos datos no son concluyentes para nuestro trabajo. También se ha sugerido que la prevalencia de caries en pacientes discapacitados psíquicos es baja debido al alto índice de extracciones de dientes con caries y/o problemas periodontales, sobre todo en aquellos con retraso mental profundo e institucionalizados (153), pero estos datos continúan sin poder justificar nuestros resultados. Cabría pensar que en un síndrome raro como el SR, que presenta unos hábitos orales característicos y tempranos, la preocupación por las familias de estas pacientes acerca de los cuidados orales y la atención odontológica sea superior que en otras patologías que no asocian de una manera tan evidente unos hábitos orales patognomónicos. En este punto se podrían hallar más similitudes con los pacientes con TEA. En el estudio más reciente realizado sobre 30 pacientes con TEA de la CV (154), los valores de los índices de caries ICAO(D) e ICAO(S) también fueron mayores en el grupo de controles (5.63 y 12.37 respectivamente) que en los pacientes con TEA (3.7 y 9.03), lo cual coincide con nuestros resultados, aunque el grupo con TEA presenta, a su vez, valores de índices de caries superiores a los hallados en el grupo con SR de nuestro estudio, probablemente debido a la edad más avanzada de los participantes (edad media 27.7 ± 5.69 años frente a 13.37 ± 3.19) y la preferencia por determinados sabores y texturas, como los alimentos dulces, blandos y pegajosos, y el empaquetamiento de alimentos en la boca mantenido en el tiempo (154), hábitos menos comunes en el SR.

Acotando el área geográfica a la CV, Eustaquio y cols. (173) en el 2010 seleccionaron 1264 adultos que se subdividieron en 2 grupos: 733 adultos jóvenes (35-44 años) y 531 adultos mayores (65-74 años). Nos centraremos en los resultados obtenidos en el grupo de adultos jóvenes, ya que en nuestro trabajo la edad máxima de las pacientes con SR es de 37 años, y además nos centraremos en los resultados de las pacientes de sexo femenino ($n=513$). Al analizar los resultados obtenidos en cuanto a indicadores de caries, podemos observar una prevalencia de caries del 93.2% y un ICAO(D) de 7.89, por lo que, como puede valorarse, los índices son significativamente superiores a los hallados en el

grupo con SR. Esto probablemente sea debido a la edad más avanzada del grupo a pesar de no poseer ningún tipo de discapacidad, por lo que las comparaciones no serían las más apropiadas.

Para centrarnos en edades similares a las de nuestro grupo con SR, debemos recurrir al estudio epidemiológico realizado sobre la población infantil en la CV en 2010 (172), siendo el más reciente hasta la fecha. Se seleccionó una muestra de 1373 niños/as y se dividieron por grupos de edad: 6 años (n=484), 12 años (n=456) y 15 años (n=433). Se decide establecer las comparaciones pertinentes con el grupo de niñas de 6 años (n=242), de 12 años (n=242) y de 15 años (n=226) para observar los resultados de una manera descriptiva. En los 3 subgrupos de pacientes con SR en los que se analizaron los indicadores de caries (Tabla XXV), puede observarse cómo los valores de prevalencia y los índices de caries aumentan a medida que aumenta la edad. En la siguiente tabla (Tabla XXXVI) pueden observarse los valores obtenidos en el estudio de salud bucodental infantil en la CV de 2010 (172) según sexo femenino (F) y grupos de edad en comparación con los hallados en el presente trabajo en el grupo de pacientes con SR:

	GRUPO 6 AÑOS		GRUPO 12 AÑOS		GRUPO 15 AÑOS	
	SR≤6a	F=6a	SR≤12a	F=12a	SR≤15a	F=15a
PREV TOTAL	28.57%	31.0%	36.36%	42.1%	75%	45.6%
PREV DT	28.57%	28.5%	36.36%	9.9%	-	0.4%
PREV DP	20%	5.0%	18.18%	36.8%	75%	45.1%
Ico(d)	1.0	0.98	2.27	0.18	-	0.00
Ico(s)	2.0	1.49	2.9	0.27	-	0.00
ICAO(D)	0.2	0.05	1.09	0.85	4.0	1.21
ICAO(S)	0.2	0.14	2.27	1.33	6.0	1.85

Tabla XXXVI. Indicadores de caries según grupo de edad

Tras el análisis descriptivo, pudo comprobarse que la prevalencia de caries total aumenta con la edad tanto en el SR como en la población infantil de la CV. En los grupos de 6 y 12 años la prevalencia es mayor en la población infantil de la CV que en el SR, exceptuando el grupo de 15 años. En DT, en cambio, los valores a los 6 años son idénticos, mientras que a los 12 años la prevalencia en DT es mayor en el grupo con SR. Y, en DP,

tanto en el grupo de 6 como de 15 años la prevalencia de caries es mayor en el SR, siendo inferior que los escolares de la CV solo en el grupo de 12 años. Estos resultados podrían explicarse al analizar la evolución de la prevalencia de caries a lo largo de los años en la población infantil de la CV. La prevalencia de caries en DT (6 años), lleva estabilizada en torno al 30% desde las encuestas realizadas en 1998 (191) y 2004 (192) hasta la que nos ocupa del 2010 (172), y estos datos son superponibles a los hallados en el SR en el presente trabajo. Si se analiza la DP, a los 12 y a los 15 años los resultados obtenidos en los escolares de la CV son menores a los obtenidos anteriormente (191,192), siendo la mejora muy notable a la edad de 15 años, cuya prevalencia de caries es más favorable que la hallada en el grupo con SR, hecho que no ocurre a la edad de 12 años porque, aunque también haya experimentado una mejoría a largo de los años, no ha sido tan notable como en el grupo de 15 años. Aún así, cabría decir incluso que para los tres intervalos de edad de la población infantil de la CV, las cifras obtenidas en el estudio de Almerich y cols. (172) son más favorables que las del estudio nacional de 2005 (193) y la última encuesta de salud oral en España de 2010 (194).

Si se analiza la gravedad de afectación de la caries, es decir, los índices de caries, puede observarse que el ICAO(D) aumenta con la edad tanto en el SR como en los escolares de la CV (172), pero sus valores son mayores en todos los grupos de edad de pacientes con SR, al igual que ocurre con el Ico(d). Tal y como sucede con la prevalencia de caries, los índices de caries de la población infantil de la CV han ido experimentando un importante descenso como puede valorarse al analizar los resultados de las encuestas publicadas anteriormente (191,192), por lo que el programa de salud oral de la CV puede valorarse positivamente, lo cual probablemente sea lo que provoca los resultados más bajos de los índices de caries al compararlos con el SR, ya que la atención al discapacitado psíquico en los programas de salud oral suele estar, a grandes rasgos, más limitada. Como hecho anecdótico que aún confirma con mayor intensidad la situación favorable que actualmente presentan los escolares de la CV, se puede comprobar que se han logrado los *Objetivos de Salud* propuestos en 2006 por la Sociedad Española de Epidemiología y Salud Pública (SESPO) para la caries dental en la población infantil española en el año 2015/2020 (195), que tiene como propósito el contribuir a una mejor planificación de los servicios odontológicos, que redunde en una mejora de la salud oral de los españoles. Con la misma filosofía, por tanto, debería intentar mejorarse la salud oral de las pacientes con SR en

particular y la de los discapacitados psíquicos en general. El número de odontólogos cualificados para proporcionar una atención dental apropiada en el grupo de pacientes con necesidades especiales debe aumentar de manera significativa y la esperanza es que, una vez la situación económica actual mejore, puedan llevarse a cabo una serie de maniobras encaminadas a mejorar la atención odontológica en este grupo de pacientes (196).

El nivel socioeconómico como variable, al igual que la edad o el género, se justifica por su gran asociación con todos los aspectos relacionados con la salud (197). Concretamente en nuestro trabajo se ha estudiado, dentro de los diferentes niveles socioeconómicos (bajo, medio y alto), si existen diferencias estadísticamente significativas al comparar la prevalencia de caries entre casos y controles. Los resultados demuestran que no existe ningún tipo de asociación estadísticamente significativa entre pertenecer al grupo de pacientes con SR o a los controles dentro de cada nivel socioeconómico y los niveles de prevalencia de caries. Sin embargo, lo que sí puede apreciarse es el descenso en los valores de prevalencia de caries a medida que la clase social es más elevada. Asimismo, los factores de riesgo de caries relacionados con factores socioeconómicos llevan presentes en la población infantil de la CV a lo largo de los años (172,192), de modo que en ambos estudios se observa que a medida que la clase social disminuye, los valores de los indicadores de caries son más elevados, lo cual coincide con lo hallado en nuestro estudio.

Otra variable que se ha relacionado con el nivel socioeconómico es el índice de restauración, con la finalidad de valorar si la hipótesis que apunta que los pacientes discapacitados psíquicos reciben menos asistencia dental (o menos tratamiento conservador) que la población general (153) tendría algún tipo de relación con el nivel socioeconómico. Los resultados al comparar el índice de restauración del grupo de pacientes con SR con los controles dentro de cada clase social no muestran diferencias estadísticamente significativas, por lo que el grado de tratamiento restaurador es independiente de pertenecer a un grupo u otro dentro de cada nivel socioeconómico. Sin embargo, sí puede observarse una tendencia a aumentar el índice de restauración a medida que asciende la clase social, por razones obvias de mayor acceso a los servicios odontológicos de carácter privado. Asimismo, puede observarse que en el grupo control y, dentro de los tres niveles socioeconómicos, los valores del índice de restauración son mayores que en el grupo con SR, por lo que se sustenta la hipótesis de que el tratamiento conservador es menos común en el discapacitado psíquico.

En la población infantil con estatus social bajo se presenta una tasa de caries mayor, mayor extensión en la destrucción de la dentición cuando está afectada, mayor número de lesiones no tratadas y mayor frecuencia de dolor dental que en clases sociales más elevadas, y, aunque esta situación parece ser menos evidente a medida que aumenta la edad de la población, no se resuelve (198). Jiménez y cols. (199) en su estudio de 2004 realizado sobre la población infantil española de 3 a 15 años de edad, concluyeron que aquellos provenientes de clases sociales más bajas usaban menos los servicios dentales, probablemente debido a la ausencia de asistencia dental restauradora gratuita, y presentaban una mayor prevalencia de caries debida a los peores hábitos tanto de higiene oral como dietéticos. El hecho de haber introducido asistencia odontológica gratuita para los pacientes de 6 a 15 años, ha contribuido a reducir las desigualdades entre los niveles socioeconómicos más bajos y los más favorecidos. Y, por último, cabe añadir que en un reciente estudio realizado sobre preescolares españoles (200), se pone de nuevo de manifiesto la presencia de un claro gradiente socioeconómico en el uso de los servicios dentales: los niños procedentes de familias desfavorecidas (clase social baja y/o madres no universitarias) presentaban una menor probabilidad de uso. Tal y como describen los autores *“Este hallazgo sugiere que el gradiente socioeconómico en el uso de los servicios de salud bucodental descrito en la edad infanto-juvenil y en la edad adulta ya está presente desde los primeros años de la vida, lo que podría explicar, al menos en parte, la presencia de una mayor carga de enfermedad, de formas más severas y de un menor índice de restauración en los grupos sociales más desfavorecidos”*. Por tanto, coincidimos con los trabajos publicados en cuanto a los resultados obtenidos al relacionar tanto prevalencia de caries como índice de restauración con el grado de nivel socioeconómico, confirmando la necesidad de promocionar los controles dentales sobre todo en los pacientes procedentes de familias desfavorecidas.

En la literatura existe controversia sobre si la institucionalización de los pacientes discapacitados psíquicos influye sobre los niveles de caries (201,202,203). Gabre y cols. (201,202) mostraban en un estudio realizado sobre 132 pacientes con retraso mental que el grado de salud oral estaba relacionado con el modo de vida: los individuos que vivían en instituciones presentaban menor prevalencia de caries que aquellos que poseían un modo de vida más abierto, es decir, en unidades integradas o en el propio domicilio. Otros autores, sin embargo, no relacionaban el tipo de residencia con los índices de caries (203), y sí otros factores como la dieta, la frecuencia de visitas al odontólogo o el grado de asistencia para la

higiene oral. El mismo resultado obtuvieron Loo y cols. (204), en un estudio realizado sobre pacientes con TEA (n=395), llegando a la conclusión de que no existían diferencias en el ICAO(D) entre aquellos pacientes que vivían en instituciones y aquellos que no. Si se valora la diferente institucionalización en nuestro grupo de pacientes con SR con los indicadores de caries, no se obtienen suficientes resultados como para valorar el Ico(d), ya que los tamaños muestrales son pequeños. Sí se observa que el ICAO(D) es menor en aquellas pacientes que permanecen en su domicilio particular con sus padres y/o cuidadores. Los peores resultados en el índice ICAO(D) los encontramos en el grupo que acude a un centro de día de pacientes discapacitados. Por tanto, los peores valores del índice no se hallan en aquellas pacientes institucionalizadas en residencias, al igual que describen otros autores (201,202). De hecho, en la literatura se afirma que aquellos discapacitados integrados en la comunidad presentan más dientes cariados frente a aquellos que se encuentran en residencias, mientras que estos últimos presentan más dientes perdidos (153,201,202), probablemente debido a que el grado de retraso mental (RM) en los pacientes institucionalizados es a menudo tan grave que la extracción sería el único tratamiento posible en detrimento del tratamiento conservador (201,202). Como ya se ha apuntado anteriormente, una posible explicación a este menor índice de caries en individuos institucionalizados sería el control de la ingesta de carbohidratos y la imposibilidad de acceder a picar entre comidas (153,201), a lo que habría que añadir un más que probable mantenimiento de la higiene oral por parte de los cuidadores. Sin embargo, tanto en los centros de día como en los colegios especializados (donde se encuentra la mayor parte de las pacientes con SR de nuestro estudio) el control de dicha dieta e higiene sólo se tendría en la comida del mediodía, dejando en manos de los familiares el resto de cuidados bucodentales, lo cual justificaría los valores de ICAO(D) más elevados, ya que esta libertad de acceso a la alimentación y el hecho de que los familiares suelen ser más permisivos jugaría en contra de la salud oral y aparición de caries. A pesar de todas estas explicaciones, los valores más favorables de ICAO(D) los encontramos en el grupo de pacientes con SR residentes en su domicilio particular a cargo de padres y/o cuidadores, lo cual no coincide con lo hallado en la literatura (201,202), aunque estos estudios no suponen una correcta referencia, ya que se presupone que aquellos individuos con RM que viven en domicilios particulares o unidades integradas en la sociedad presentan un RM leve con suficiente autonomía incluso para controlar sus propios hábitos dietéticos y de higiene oral, que podrían no ser suficientemente adecuados ni satisfactorios al

compararlos con aquellos llevados a cabo en las instituciones, y esta situación no se puede extrapolar a la población con SR con un RM profundo y sin autonomía en la gran mayoría de los casos. Por tanto, serán necesarios más estudios y con mayor número de participantes para poder comprobar esta cuestión, ya que en nuestro trabajo todas estas diferencias entre los índices de caries según el tipo de residencia no resultaron estadísticamente significativas, como les ocurre a otros autores (203, 204) y, por tanto, distan de ser concluyentes.

ESTADO PERIODONTAL

En la literatura odontológica que analiza el SR no se ha contemplado ningún índice periodontal que permita objetivar algún resultado. Ribeiro y cols. (135), en el estudio sobre 17 pacientes con SR, describían un índice de placa del 100% (placa bacteriana detectada con revelador de placa) con una alta frecuencia de gingivitis. López y cols. (137), presentaron un caso clínico de una paciente con SR de 21 años con una inexistencia total de higiene oral que comportaba una enfermedad periodontal avanzada con gran acúmulo de placa bacteriana y pérdida de soporte óseo. Y, por último, Martín R y cols. (141), en la presentación de un caso clínico de una paciente con SR de 10 años, describían gingivitis y gran cantidad de cálculo. Por tanto y, como ya ha ocurrido con los indicadores de caries, la literatura oral vuelve a ser insuficiente para poder catalogar el estado de salud bucodental en el SR.

En nuestro estudio, el valor medio del IPC en el grupo de pacientes con SR es de 1.65, mientras que en el grupo control es de 0.74, siendo una diferencia estadísticamente significativa, por lo que pertenecer al grupo de pacientes con SR implica mayor riesgo de problemas periodontales. Al analizar los porcentajes de pacientes según el grado de afectación codificado por el IPC, puede observarse que en el grupo con SR hay gran prevalencia de cálculo y mucha más patología periodontal grave (bolsas ≥ 6 mm) que requiere un tratamiento complejo de detartraje supra y subgingival junto con un pulido radicular en comparación con el grupo de los controles, cuya patología más prevalente es la presencia de cálculo sin bolsas periodontales que con un detartraje supragingival e instrucciones en higiene oral se resolvería. Este panorama periodontal tendría una sencilla aunque dramática explicación: los problemas a la hora de mantener una correcta higiene oral en el grupo de pacientes con SR, la falta de autonomía derivada de la imposibilidad de desarrollar habilidades manuales intencionales y la falta de autoclisis derivada de la hipotonía de la musculatura perioral, junto con el retraso mental profundo y las dificultades en el manejo

que se encuentran cada día padres y/o cuidadores para poder llevar a cabo un adecuado cepillado dental, justificarían dichos hallazgos periodontales.

Al analizar estos datos en el grupo de pacientes femeninas de 35-44 años de la CV (173), se puede apreciar que, al igual que ocurre en nuestro grupo control, la patología más prevalente es la presencia de cálculo sin bolsas periodontales (59.8%). El porcentaje de individuos con el valor del IPC=0 en todos los cuadrantes fue de 16.0% en los adultos jóvenes de la CV en 2010 (173), mientras que nuestros valores son 14.63% en el grupo con SR y 10.97% en el grupo de controles. Por tanto, dicho porcentaje muestra peores resultados en el grupo con SR que lo hallado en el grupo de adultos jóvenes; aun así siguen siendo valores muy bajos si nos fijamos en los objetivos de salud periodontal propuestos por la SESPO para 2015/2020 (195), que fijaron un valor de IPC=0 $\geq 25\%$ para el grupo de edad de 35 a 44 años y $\geq 45\%$ a la edad de 15 años, siendo cifras difícilmente alcanzables, como ya se apuntó en la última encuesta de salud oral nacional en 2010 (194), con valores de IPC=0 a los 15 años del 22% y en el grupo de edad de 35-44 años del 16%. Sin embargo, tal y como apunta Llodra Calvo (194), *“hemos de ser extremadamente prudentes en estas interpretaciones dadas las limitaciones diagnósticas de la gingivitis”*.

Centrándonos en la población infantil de la CV (172), al analizar el valor medio del IPC puede observarse que a las edades de 12 y 15 años en el sexo femenino el valor se sitúa alrededor de 0.7, lo cual es superponible al valor hallado en el grupo control del presente estudio (0.74). En una reciente revisión sistemática de la literatura realizada por van der Weijden F y Slot DE (205), se afirma que es evidente que la higiene dental mecánica juega un papel importante en la prevención y tratamiento de la enfermedad periodontal. Asimismo, se insiste en la necesidad de repetir las instrucciones de higiene oral para afianzar su cumplimiento y se recomienda el cepillo eléctrico frente al manual (7% de aumento en la reducción de placa bacteriana y 17% de aumento en la reducción de la gingivitis), los cepillos interproximales frente al hilo dental y, para la prevención de la inflamación gingival, el uso de fluoruro de estaño y triclosán en las pastas dentífricas. Siempre que se han objetivado valores de enfermedad periodontal en pacientes discapacitados psíquicos (retraso mental no asociado a síndrome de Down y autismo), se ha observado una mayor prevalencia y gravedad en cuanto a la gingivitis y la periodontitis derivada del acúmulo de placa bacteriana al compararlos con la población general (153). Mención especial merece el

síndrome de Down, en el que se muestra una mayor tendencia a la enfermedad periodontal no únicamente asociada a los índices de placa, aunque los mecanismos patogenéticos aún hoy no están del todo bien definidos. Por todo ello, se concluye que todos nuestros esfuerzos deben ir encaminados a recomendar unas correctas instrucciones de higiene oral individualizando cada caso, hacer entender a los padres y/o cuidadores lo imprescindible de crear una rutina de cepillado dental diario, explicar el material recomendable para cada paciente en particular, así como la posición más adecuada para llevar a cabo el cepillado (entre una o varias personas, uso de abrebocas, sujeción de cabeza y/o manos, sentado o tumbado, etc) que serán únicas para cada uno de los pacientes con la finalidad de intentar disminuir los problemas periodontales tan prevalentes en discapacitados psíquicos en general y en el SR en particular.

EXPLORACIÓN INTRAORAL Y OCLUSIÓN

Los hábitos orales están asociados a deformación dentoalveolar y/o esquelética en algunos pacientes. La cantidad de deformación dentoalveolar-esquelética está relacionada con la frecuencia, duración, dirección e intensidad de ciertos hábitos (206), de ahí deriva la importancia y la justificación de cuantificar las maloclusiones en las pacientes con SR. El adelantamiento lingual, la posición anormal de la lengua, el patrón de tragar anómalo y la respiración oral, todos ellos hábitos descritos en esta enfermedad rara, pueden relacionarse con la aparición de mordida abierta anterior, trastorno del lenguaje y una protrusión de los incisivos superiores (204).

En la literatura odontológica que analiza las manifestaciones orales en el SR, de nuevo encontramos escasez de artículos que aborden un tema tan importante como son las maloclusiones. Buccino y cols. (133) en su publicación de 1989 describían el caso clínico de una paciente con SR de 4 años que presentaba una oclusión en DT con escalón distal terminal bilateral, clase II canina, 4mm de resalte, 100% de sobremordida, línea media centrada, espacios de primate, sin lateralización de mandíbula, y una adecuada longitud de arco maxilar y mandibular, además de paladar ojival. Ribeiro y cols. (135), en su revisión de 17 pacientes con SR, se valora la oclusión, obteniéndose los siguientes resultados: en DT (n=7) se observaba plano terminal recto distal en 4 de las 7 pacientes y escalón mesial en las 3 restantes, mordida abierta anterior en 1 paciente y sobremordida aumentada en otra; en

DP (n=10), el 90% presentaba clase I molar de Angle y el 10% restante clase II, 8 de las pacientes (80%) mordida abierta anterior y reducción de la dimensión vertical en el 23% de las pacientes, y presencia de paladar ojival en el 53% de la muestra (9 de 17 pacientes). Por último, Magalhaes y cols. (138), en su revisión de 13 pacientes con SR, refirieron la presencia de mordida abierta anterior, pero no su prevalencia. Como ya se ha mencionado anteriormente, los autores coinciden en que la causa del desarrollo de estas maloclusiones deriva de los hábitos clásicos del SR, tales como los hábitos de chupar y morder, la respiración oral y el adelantamiento lingual (135,138).

Si analizamos los resultados obtenidos en cuanto a la oclusión en el presente estudio, podemos observar claramente la tendencia a clase II tanto molar como canina en el SR frente a la clase I tanto molar como canina en el grupo control. Estas diferencias únicamente son estadísticamente significativas en el lado derecho, tanto al valorar la clase molar como la canina. Por tanto, estos resultados no hacen más que confirmar lo anteriormente expuesto: la clase II de Angle está íntimamente relacionada con la existencia de hábitos orales parafuncionales como la interposición labial, lingual y hábitos de succión, todo ello de gran prevalencia en el SR.

En cuanto a otras maloclusiones, como la mordida cruzada posterior, no se hallaron diferencias en su prevalencia al comparar el grupo de SR con los controles. De hecho, esta maloclusión no se ha descrito en la literatura odontológica. En cambio, tanto la mordida abierta anterior como el paladar ojival sí se han descrito en la bibliografía (133,135,138). En nuestro estudio se encontró mayor prevalencia de una manera significativa de ambas características al compararlas con las halladas en el grupo control: un 26.8% de mordida abierta anterior y un 39% de paladar ojival en el grupo con SR frente a un 6.1% y 8.5% respectivamente en el grupo control, por lo que puede apreciarse los valores más elevados en el SR, aunque no tan altos como lo publicado en el único artículo de la literatura dental en el que se hace mención a la prevalencia de las maloclusiones: un 80% de mordida abierta anterior y un 53% de paladar ojival (135). La mordida abierta anterior es un fenómeno multifactorial que depende de unos patrones de crecimiento desfavorables y una postura de la mandíbula incorrecta, por ejemplo, la derivada de una respiración oral: la mandíbula se sitúa inferiormente con la lengua protuida y descansando sobre el suelo de la boca. Además,

hábitos como el adelantamiento lingual promueven el mantenimiento y la exacerbación de la mordida abierta anterior (207), siendo otro de los hallazgos típicos en el SR.

Sin embargo y, a pesar de la gran prevalencia de hábitos orales que derivan en maloclusiones, el diagnóstico del SR no podría realizarse en base a un fenotipo facial. En el estudio de la cara de 37 pacientes con SR (208), se pudo analizar que la mayoría de ellas no presentaban una apariencia inusual y presentaban gran parecido familiar. Si se comparaba con la cara de pacientes con síndrome de Angelman, podría observarse que en el SR no se presentaban características orales comunes en este síndrome, como es el prognatismo o la boca ancha, por lo que, a pesar de presentar unos fenotipos neurológicos y conductuales similares, las caras, especialmente tras la niñez temprana, eran diferentes.

Cabe pensar entonces que en el SR no resulta demasiado característica ni patognomónica ningún tipo de maloclusión, aunque se haya descrito una cierta tendencia a la clase II y la mayor prevalencia de mordida abierta anterior y paladar ojival. Estos resultados se corresponden con los hallados en los pacientes con TEA del estudio de Orellana y cols. (154) en la CV, en el cual se describe una prevalencia de un 33.33% de paladar ojival y un 30% de mordida abierta anterior, ambos valores próximos a los hallados en nuestro estudio en el SR. Sin embargo y, al igual que ocurre en el SR, los pacientes con TEA no presentan manifestaciones orales muy específicas, aunque sí mayor frecuencia de padecer ciertas maloclusiones como las mencionadas anteriormente. Estos hallazgos contrastan con la alta frecuencia de maloclusiones que se encuentra en los pacientes discapacitados en general, quienes, con la alta prevalencia de respiración oral, incompetencia labial y cara larga, lo más habitual es que desarrollen problemas con la oclusión. Miamoto y cols. (189) apoyaron la hipótesis de que la maloclusión es más prevalente y grave en pacientes con PCI al compararlos con población general. Se ha sugerido que los niños con PCI presentan unas dimensiones craneales y mandibulares diferentes a la población general normotípica, lo cual, en combinación con una actividad muscular anormal, deriva en una maloclusión grave. Estos desórdenes motores acentúan, por tanto, la tendencia a la maloclusión hacia la clase II dental y esquelética, además de poseer mayor prevalencia de resalte aumentado debido a la presencia de respiración oral y adelantamiento lingual, lo cual está relacionado, a su vez, con un pobre reflejo de la deglución (209). Por todo ello, los pacientes con PCI presentan mayor problemática en

cuanto a lo que a temas ortodóncicos se refiere que lo observado tanto en el SR como en el resto de pacientes con TEA, aunque no se debe descuidar el control y supervisión de los hábitos orales parafuncionales para evitar que deriven en un problema dental y/o esquelético.

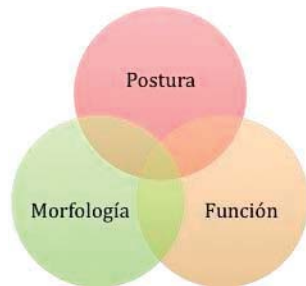


Figura 38. La morfología, la función oral y la postura están íntimamente relacionadas [adaptado de Yamaguchi y cols. (210)]

MATERIALES DE OBTURACIÓN Y SELLADORES DE FISURAS _____

En lo que a literatura odontológica publicada en torno al SR respecta, no se describe el tipo de material utilizado para realizar las obturaciones dentales (132,137,140,142) excepto en el artículo publicado por Di Bona y cols. (131), en el que sí se identificaba la amalgama de plata (AP) como elemento restaurador.

A partir de los resultados obtenidos en nuestro trabajo, puede valorarse el tipo de material de restauración más frecuentemente utilizado. En el grupo con SR, dicho material resulta ser la AP, con una media de dientes obturados del 0.34, aunque no se encuentra una diferencia significativa al compararlo con la media de dientes obturados con AP en el grupo control (0.28). En cambio, en el grupo control el material más frecuentemente utilizado es el composite o resina compuesta (RC), con una media de dientes obturados del 2.01, siendo un valor significativamente superior al hallado en el SR (0.12). Estos resultados coinciden con los hallados en el estudio en población infantil de la CV (172), en el que el material de obturación más utilizado, tanto a los 12 como a los 15 años es la RC (0.62 y 0.91 respectivamente). Esta marcada diferencia en cuanto a uso de materiales de obturación podría deberse a que en los pacientes discapacitados psíquicos existe una tendencia a utilizar materiales odontológicos de amplia vida útil, que permitan una actuación rápida y poco sensible a la técnica, y en este punto el material más aventajado es la AP.

Sin embargo, cabe hacer mención brevemente de la controversia creada en torno al uso de la AP en los pacientes con TEA y, por extensión, también en el SR. La AP, que contiene de un 43% a un 50.5% de mercurio (211), ha supuesto un material de restauración sin igual en los últimos 150 años. Asumiendo que el mercurio es tóxico, la cuestión es averiguar si el porcentaje de mercurio que libera la AP puede ser realmente perjudicial para la salud. Aunque no existen pruebas científicas concluyentes, actualmente hay una preocupación creciente en lo que respecta a las toxinas y contaminación ambiental y su influencia sobre el autismo, y en este punto se encuentra el mercurio. La evidencia científica demuestra que hay una liberación de vapor de mercurio de las amalgamas, y que éste es absorbido por los tejidos corporales, así como a través de la erosión y de la ingestión (212-216). El número de amalgamas de plata en la madre durante el embarazo sí que parece ser un condicionante en la carga de mercurio de los tejidos y cabellos de los fetos y recién nacidos, por lo que algunos autores sugieren usar con precaución la AP en aquellas mujeres en edad reproductiva para evitar una mayor exposición prenatal al mercurio (212, 214, 216). Sin embargo, hasta el momento actual no se ha consensuado si el uso en niños puede llegar a provocar o agravar trastornos del espectro autista (217-219). En lo que sí parece que los autores están de acuerdo es en la eficacia de un material restaurador como la AP que, aun sin ser ideal, reporta grandes ventajas clínicas. Quizá éste sea el motivo por el cual los odontólogos especialistas en el tratamiento de discapacitados psíquicos en general, y en el SR en particular, lo seguimos escogiendo como material restaurador frente a materiales más sensibles a la técnica y menos duraderos en condiciones de higiene oral no idóneas, como son los casos que nos ocupan.

Otro tema sería el uso de selladores de fisuras (SF) como tratamiento preventivo en la aparición de la caries dental en los primeros molares permanentes. En la literatura odontológica consultada, el uso de SF se menciona en un artículo de una paciente con SR de 12 años (131) y en los tres casos clínicos de pacientes con SR que acudieron a la Unidad de Salud Bucodental para personas con discapacidad del Servicio Madrileño de Salud para su tratamiento odontológico bajo anestesia general (142). En nuestro estudio, la media de dientes con SF en el grupo de pacientes con SR es de 0.05, mientras que en el grupo control de 0.49, resultando una diferencia estadísticamente significativa, por lo que pertenecer al grupo de SR implica menor tratamiento preventivo con SF, a pesar de su consabida eficacia en la lucha contra la caries. En el estudio de salud bucodental infantil en la CV de 2010

(172), la media de dientes con SF a los 6, 12 y 15 años era de 0.08, 0.58 y 0.54 respectivamente, y estas cifras han experimentado un aumento desde el 2004 (192), donde los valores eran de 0.33 a los 12 años y de 0.32 a los 15 años. Tal y como se menciona en el estudio en escolares de 2010 de la CV (172): *“La importancia de conocer estos valores radica en el hecho de que los selladores de fisuras son una prestación gratuita que ofrece nuestro sistema sanitario y de cobertura universal para todos los escolares de la Comunidad Valenciana. Por ello, podemos considerarlos como indicadores indirectos de la actividad del programa de salud bucodental en nuestra comunidad”*. En la última encuesta de salud oral en España (194), la media de selladores presentes era de 0.69 a los 12 años y 0.52 a los 15 años, por lo que la media de sellados a los 12 años es menor en la CV, no siendo así a los 15 años (172). Sin embargo, todos estos valores están muy por encima de los hallados en el grupo con SR (0.05), probablemente derivado de las dificultades en el manejo clínico-odontológico que entrañan estas pacientes y la falta de profesionales especializados en el manejo del paciente discapacitado psíquico de manera ambulatoria en los servicios gratuitos anteriormente mencionados. Por tanto, como se concluye en la encuesta de salud oral nacional de 2010 (194): *“Sería aconsejable continuar fomentando la aplicación de los selladores de fosas y fisuras. A este respecto, debería de insistirse en la prioridad de las indicaciones en grupos y/o situaciones de riesgo de caries”* y, por supuesto, los pacientes discapacitados psíquicos se englobarían en estos grupos de riesgo.

TRAUMATISMOS

En la literatura odontológica revisada del SR, Di Bona y cols. (131) describían en el caso clínico de una paciente con SR de 12 años la presencia de un traumatismo dental que había dado como consecuencia la fractura y cambio de color del 1.1 y la complicación infecciosa con fístula del 2.1. Martín C y cols. (142), en una de las 3 pacientes con SR que se presentan, hallaron la avulsión del 1.2 y la fractura radicular del 1.1, 2.1 y 2.2 tras un traumatismo, lo cual obligó a su exodoncia posterior. Tal y como describen algunos autores (135), cabría pensar que la apraxia en la deambulación y las crisis epilépticas propias del SR harían a estas pacientes más susceptibles de sufrir traumatismos dentales, sobre todo en los dientes anteriores. Para intentar sustentar esta hipótesis, se registró en nuestro estudio el porcentaje de pacientes que había sufrido un traumatismo dental, incluyendo las fracturas, avulsiones y cambios de coloración dental. Los resultados mostraron que un 19.50% de las

pacientes con SR había sufrido algún traumatismo dental frente a un 18.30% de las pacientes del grupo control, por lo que, como puede observarse, los resultados ni muestran diferencias significativas ni son de utilidad para confirmar la anteriormente mencionada hipótesis. A pesar de ello, coincidimos con otros autores en estos resultados. Orellana y cols. (154), en el estudio sobre 30 TEA de la CV, hallaron una prevalencia de traumatismos del 20%, resultado superponible al hallado en el grupo con SR del presente estudio, frente al 30% hallado en el grupo control (valor más elevado sorprendentemente), sin ser resultados estadísticamente significativos. De los 108 pacientes discapacitados psíquicos tratados bajo anestesia general en el estudio publicado por Escribano y cols. (190), solo 5 pacientes (4.7%) presentaron fracturas dentales. Hay que recurrir a la bibliografía publicada en torno a los pacientes con PCI para hallar resultados más característicos, al igual que ha ocurrido en la descripción de las maloclusiones. De hecho, ambos procesos se muestran íntimamente relacionados: los autores describen una gran disposición al traumatismo de los incisivos superiores derivada de la mayor prevalencia de clase molar de Angle tipo II división 1ª con resalte aumentado (209), la falta de sellado labial y los movimientos incontrolados de la cabeza (220), características todas ellas que, aunque también son comunes en el SR, no son tan prevalentes como en la PCI y, por tanto, no derivan en traumatismos dentales de manera tan habitual al compararlos con la población general.

DESGASTE DENTAL

Tras la revisión de la literatura odontológica acerca del SR, de nuevo nos encontramos con una falta de datos objetivables en cuanto al grado de desgaste dental. Sí que se describe la presencia de atrición dental en general (131,133,134,137,138) y sólo Ribeiro y cols. (135) distinguen entre atrición leve y grave, encontrándose en el 47,5% y 23.5% de la muestra de 17 pacientes con SR respectivamente. Sin embargo, ningún índice para valorar la erosión fue utilizado, tratándose de un error metodológico que incluso los autores destacaron (138).

Para cuantificar el grado de desgaste dental ha sido necesario seleccionar un índice de erosión dental de entre los muchos que hay descritos en la literatura, con los consiguientes problemas a la hora de comparar resultados entre los diferentes estudios (221). Se requería un índice sencillo de cuantificar visualmente y fácilmente reproducible, y lo más razonable era elegir un índice en el que el grado de exposición dentinaria fuera el indicador

de la gravedad del desgaste (222). Finalmente se seleccionó el índice de erosión de O'Brien (148), el cual ya se había utilizado en otros estudios sobre pacientes discapacitados (223). En su medición se valoraron todas las superficies de todos los dientes presentes en la boca de la paciente (tanto DT como DP), registrándose el grado más avanzado de desgaste, pues ésta es la manera más efectiva de obtener una información global sobre el estado de la dentición completa (224), aunque en muchos estudios sobre población general se ha valorado sólo el grado de desgaste en incisivos y molares permanentes (225,226,227). Asimismo y, al igual que otros autores (228), hemos procedido a realizar una modificación en el índice, esto es, en el grado más elevado que implicaba una afectación pulpar derivada del desgaste dental, se ha sustituido por una afectación dentinaria próxima a pulpa, ya que ninguna de nuestras pacientes presentaba afectación pulpar derivada del desgaste, como ya ocurrió en un estudio piloto sobre 1.000 dientes: en ninguno de ellos se observó una afectación pulpar directa, pero sí casos de desgaste cercano a pulpa incluso con formación de dentina reparativa, de ahí la justificación en la modificación del índice.

Y, tras esta explicación, ya podemos proceder al análisis de los resultados obtenidos en nuestro trabajo de investigación. Al comparar el grupo de pacientes con SR con los controles, hallamos una mayor prevalencia de desgaste en el primer grupo (65.9% frente a un 31.7%), lo cual resulta diferente de una manera estadísticamente significativa. Lo mismo ocurre con los diferentes grados de afectación de las estructuras dentales: pertenecer al grupo de pacientes de SR implicaría mayor riesgo de prevalencia y gravedad de desgaste dental, como muestran los resultados. De hecho, mientras en el grupo control el desgaste en el esmalte es lo más prevalente (23.2%), en el grupo con SR lo más común es la afectación del esmalte con exposición de la dentina (31.7%), a lo que hay que añadir un 17.1% de desgaste grave con afectación dentinaria cercana a pulpa, situación que no se contempla en ninguna de las pacientes controles. Estos resultados no hacen más que confirmar la gravedad de las consecuencias del hábito oral de mayor prevalencia en el SR, es decir, el bruxismo, por lo que todos nuestros esfuerzos deben ir encaminados a encontrar la estrategia más adecuada para su tratamiento. En la literatura odontológica se han propuesto diferentes formas de tratamiento del bruxismo, desde férulas blandas (136), de vinilo (140), y hasta acupuntura (138). Sin embargo, no existe un protocolo estandarizado para llevar a cabo el abordaje del tratamiento del bruxismo, serán necesarios más estudios con mayor tamaño muestral y nivel de evidencia científico para poder arrojar luz sobre esta cuestión.

CONCLUSIONES

A partir de los resultados obtenidos en el presente estudio sobre el estado bucodental de la población con síndrome de Rett de la Comunidad Valenciana y de la Región de Murcia, podemos concluir que:

1. La prevalencia de caries en el síndrome de Rett, tanto en dentición temporal como en permanente, es menor que en la población general normotípica.
2. En dentición permanente, los índices CAO(D) y CAO(S) presentan valores significativamente inferiores en las pacientes con síndrome de Rett, sobre todo a expensas del componente **O** (obturados). En cambio, en dentición temporal se observan valores de los índices de caries similares entre ambos grupos del estudio.
3. Dentro de cada nivel socioeconómico, no encontramos diferencias en prevalencia de caries entre casos y controles. Sin embargo, en general sí se observa una clara tendencia a que las pacientes de clase social más elevada presenten un grado mayor de tratamiento restaurador. Por otro lado, la diferente institucionalización de las pacientes Rett tampoco influye sobre sus niveles de caries.
4. Las pacientes con síndrome de Rett presentan mayores alteraciones periodontales con valores de IPC más elevados que las pacientes de la población general.
5. Los hábitos parafuncionales orales de bruxismo diurno, babeo, movimientos linguales estereotipados, respiración oral e interposición lingual y/o labial son mucho más prevalentes en el grupo de pacientes con síndrome de Rett, así como la presencia de mordida abierta anterior y paladar ojival.
6. La totalidad de las pacientes con síndrome de Rett es cepillada de manera asistida, la mayor parte de ellas 1-2 veces al día humedeciendo el cepillo manual en colutorio. Se trata de una enfermedad rara que recibe asistencia odontológica de manera relativamente normalizada en comparación con otros pacientes discapacitados psíquicos, a pesar de que el tratamiento restaurador sea menos frecuente que en la población general.

BIBLIOGRAFÍA

1. RettSearch Consortium. Rett Syndrome: Revised Diagnostic Criteria and nomenclature. *Ann Neurol*. 2010 Dec;68(6):944-50.
2. Coronel-Carvajal C. Síndrome de Rett: un nuevo reto para los pediatras. Revisión Bibliográfica. *Rev Cubana Pediatr*. 2002;74(2):162-7.
3. Rett A. Uber ein eigarties hinartrophisches Syndrom bei Hyperammoniamie in Kindesalter. *Wien Med Wochenschr*. 1966;116:723.
4. Hagberg B, Aicardi J, Dias K, Ramos O. A progressive syndrome of autism, dementia and loss of purposeful hand use in girls: Rett's syndrome: report of 35 cases. *Ann Neurol*. 1983;14:471-9.
5. Rett Syndrome Diagnostic Criteria Work Group. Diagnostic criteria for Rett syndrome. *Ann Neurol*. 1988;23:425-8.
6. Tejada MI. Síndrome de Rett: actualización diagnóstica, clínica y molecular. *Rev Neurol*. 2006;42(1):S55-S59.
7. Informes Periódicos de Orphanet. Prevalencia de las enfermedades raras : Datos bibliográfico. Lista por orden alfabético de enfermedades o grupo de enfermedades, Mayo 2012 (consulta el 28 de Octubre de 2012). Disponible en: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/ES/Prevalencia_de_las_enfermedades_raras_por_orden_alfabetico.pdf.
8. Pineda M, Aracil A, Vernet A, Espada M, Cobo E, Arteaga R, et al. Síndrome de Rett en la población española. *Revista Española Neurología*. 1999;28(161):145-149.
9. Hagberg B, Goutieres F, Hanefeld F, Rett A, Wilson J. Rett syndrome: criteria for inclusion and exclusion. *Brain Dev*. 1985;7: 372–373.
10. Temudo T, Maciel P. Síndrome de Rett. Características clínicas y avances genéticos. *Rev Neurol*. 2002;34(1):S54-S58.
11. Hagberg B. *Rett Syndrome—Clinical and Biological Aspects*. London: MacKeith Press; 1993.
12. Hagberg B, Hanefeld F, Percy A, Skejel Dal O. An update on clinically applicable diagnostic criteria in rett syndrome. Comments to Rett syndrome clinical criteria consensus pavel satellite to european paediatric neurology society meeting, Baden Baden, Germany, 11 September 2001. *Eur J Paediatric Neurol*. 2002;6(5):293-7.
13. Hagberg B, Gilbert C. Rett variants: rettoid phenotypes. En: Hagberg B, Anvret M, Wahlstrom J, editores. *Rett syndrome: clinical and biological aspects*. London:MacKeith Press; 1993. p.40-60.
14. Hagberg BA, Skjeldal OH. Rett variants: A suggested model for inclusion criteria. *Pediatr Neurol*. 1994;11:5-11.

15. Zappella M. The Rett girls with preserved speech. *Brain Dev.* 1992 Mar;14(2):98-101.
16. Hanefeld F. The clinical pattern of the Rett syndrome. *Brain Dev.* 1985;7(3):320-5.
17. Rolando S. Rett syndrome: report of eight cases. *Brain Dev.* 1985;7(3):290-6.
18. Salomão Schwartzman J, Zatz M, dos Reis Vasquez L, Ribeiro Gomes R, Koiffmann CP, Fridman C, et al. Rett syndrome in a boy with a 47,XXY karyotype. *Am J Hum Genet.* 1999 Jun;64(6):1781-5.
19. Clayton-Smith J, Watson P, Ramsden S, Black GC. Somatic mutation in MECP2 as a non-fatal neurodevelopmental disorder in males. *Lancet.* 2000 Sep 2;356(9232):830-2.
20. Armstrong J, Pineda M, Aibar E, Geán E, Monrós E. Classic Rett syndrome in a boy as a result of somatic mosaicism for a MECP2 mutation. *Ann Neurol.* 2001 Nov;50(5):692.
21. Moog U, Smeets EE, van Roozendaal KE, Schoenmakers S, Herbergs J, Schoonbrood-Lenssen AM, et al. Neurodevelopmental disorders in males related to the gene causing Rett syndrome in females (MECP2). *Eur J Paediatr Neurol.* 2003;7(1):5-12.
22. Villard L. MECP2 mutations in males. *J Med Genet.* 2007;44:417-423. Doi:10.1136/jmg.2007.049452.
23. Borges-González S, Rodríguez-Perrett N, Ferrando-Pollak M. Síndrome de Rett: descripción clínica y diagnóstico diferencial. *Rev Neurol.* 2002;34(7):698-9.
24. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders.* 4th ed. Washington: American Psychiatric Association; 1994.
25. Campos-Castello J, Fernández-Mayoralas DM, Muñoz-Jareño N, San Antonio-Arce V. Síndrome de Rett: 50 años de historia de un trastorno aún no bien conocido. *Medicina (B Aires).* 2007;67(6 Pt 1):531-42.
26. Caballo VE, Salazar IC, Carrobles JA. *Manual de psicopatología y trastornos psicológicos.* Madrid: Ediciones Pirámide (Grupo Anaya, S.A.); 2011.
27. Schanen NC, Dahle EJ, Capozzoli F, Holm VA, Zoghbi HY, Francke U. A new Rett syndrome family consistent with X-linked inheritance expands the X chromosome exclusion map. *Am J Hum Genet.* 1997 Sep;61(3):634-41.
28. Narbona J. El síndrome de Rett como patología de la ovogénesis. *Rev Neurol.* 1999;28:97-101.

29. Hagberg B. Rett's syndrome: prevalence and impact on progressive severe mental retardation in girls. *Acta Paediatr Scand*. 1985 May;74(3):405-8.
30. Sirianni N, Naidu S, Pereira J, Pillotto RF, Hoffman EP. Rett syndrome: confirmation of X-linked dominant inheritance, and localization of the gene to Xq28. *Am J Hum Genet*. 1998 Nov;63(5):1552-8.
31. Pineda M, Amstrong J, Monros E. Síndrome de Rett. Hallazgo del gen MECP2 como marcador genético. *Archivos de Pediatría*. 2000;51(2):83-85.
32. Amir R, Van den Veyver I, Wan M, Tran C, Francke U, Zoghbi H. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nat Genet*. 1999;23: 185–188.
33. Neul JL, Fang P, Barrish J, Lane J, Caeg EB, Smith EO, et al. Specific mutations in methyl-CpG-binding protein 2 confer different severity in Rett syndrome. *Neurology*. 2008 Apr 15;70(16):1313-21. Epub 2008 Mar 12.
34. Percy AK, Lane JB, Childers J, Skinner S, Annese F, Barrish J, et al. Rett syndrome: North American database. *J Child Neurol* 2007 Dec;22(12):1338-41.
35. Gibson JH, Williamson SL, Arbuckle S, Christodoulou J. X chromosome inactivation patterns in brain in Rett syndrome: implications for the disease phenotype. *Brain Dev*. 2005 Jun;27(4):266-70.
36. Watson CM, Pelka GJ, Radziewicz T, Shahbazian MD, Christodoulou J, Williamson SL, et al. Reduced proportion of Purkinje cells expressing paternally derived mutant MeCP2308 allele in female mouse cerebellum is not due to a skewed primary pattern of X-chromosome inactivation. *Hum Mol Genet*. 2005 Jul 1;14(13):1851-61. Epub 2005 May 11.
37. Percy AK, Lane JB. Rett syndrome: clinical and molecular update. *Curr Opin Pediatr*. 2004 Dec;16(6):670-7.
38. Gill H, Cheadle JP, Maynard J, Fleming N, Whatley S, Cranston T, et al. Mutation analysis in the MECP2 gene and genetic counselling for Rett syndrome. *J Med Genet*. 2003 May;40(5):380-4.
39. Thomas GH. High male:female ratio of germ-line mutations: an alternative explanation for postulated gestational lethality in males in X-linked dominant disorders. *Am J Hum Genet*. 1996 Jun;58(6):1364-8.
40. Villard L, Lévy N, Xiang F, Kpebe A, Labelle V, Chevillard C, et al. Segregation of a totally skewed pattern of X chromosome inactivation in four familial cases of Rett syndrome without MECP2 mutation: implications for the disease. *J Med Genet*. 2001 Jul;38(7):435-42.

41. Mnatzakanian GN, Lohi H, Munteanu I, Alfred SE, Yamada T, MacLeod PJ, et al. A previously unidentified MECP2 open reading frame defines a new protein isoform relevant to Rett syndrome. *Nat Genet.* 2004 Apr;36(4):339-41. Epub 2004 Mar 21.
42. Weaving LS, Ellaway CJ, Gécz J, Christodoulou J. Rett syndrome: clinical review and genetic update. *J Med Genet.* 2005 Jan;42(1):1-7.
43. Kerr B , Soto CJ , Sáez M , A Abrams , Walz K , Young JI . Transgenic complementation of MeCP2 deficiency: phenotypic rescue of Mecp2-null mice by isoform-specific transgenes. *Eur J Hum Genet.* 2012 Jan;20(1):69-76. doi: 10.1038/ejhg.2011.145. Epub 2011 Aug 10.
44. Kriaucionis S, Bird A. The major form of MeCP2 has a novel N-terminus generated by alternative splicing. *Nucleic Acids Res.* 2004 Mar 19;32(5):1818-23. Print 2004.
45. Zachariah RM, Rastegar M. Linking Epigenetics to Human Disease and Rett Syndrome: The Emerging Novel and Challenging Concepts in MeCP2 Research. *Neural Plast.* 2012;2012:415825. Epub 2012 Feb 9.
46. Chahrour M, Zoghbi HY. The story of Rett syndrome: from clinic to neurobiology. *Neuron.* 2007 Nov 8;56(3):422-37.
47. Adkins NL, Georgel PT. MeCP2: structure and function. *Biochem Cell Biol.* 2011 Feb;89(1):1-11.
48. Georgel PT, Horowitz-Scherer RA, Adkins N, Woodcock CL, Wade PA, Hansen JC. Chromatin compaction by human MeCP2. Assembly of novel secondary chromatin structures in the absence of DNA methylation. *J Biol Chem.* 2003 Aug 22;278(34):32181-8. Epub 2003 Jun 4.
49. Delcuve GP, Rastegar M, Davie JR. Epigenetic control. *J Cell Physiol.* 2009 May;219(2):243-50.
50. Esteller M. Rett syndrome: the first forty years: 1966-2006. *Epigenetics.* 2007;2:1.
51. Urduinguio RG, Sanchez-Mut JV, Esteller M. Epigenetic mechanisms in neurological diseases: genes, syndromes, and therapies. *Lancet Neurol.* 2009 Nov;8(11):1056-72.
52. Schanen C, Houwink EJ, Dorrani N, Lane J, Everett R, Feng A, et al. Phenotypic manifestations of MECP2 mutations in classical and atypical Rett syndrome. *Am J Med Genet A.* 2004 Apr 15;126A(2):129-40.
53. Segawa M, Nomura Y. Rett syndrome. *Curr Opin Neurol.* 2005 Apr;18(2):97-104.
54. Smeets E, Terhal P, Casaer P, Peters A, Midro A, Schollen E, et al. Rett syndrome in females with CTS hot spot deletions: a disorder profile. *Am J Med Genet A.* 2005 Jan 15;132A(2):117-20.

55. Cheadle JP, Gill H, Fleming N, Maynard J, Kerr A, Leonard H, et al. Long-read sequence analysis of the MECP2 gene in Rett syndrome patients: correlation of disease severity with mutation type and location. *Hum Mol Genet.* 2000 Apr 12;9(7):1119-29.
56. RettBASE: IRSF MECP2 Variation Database, 26 de Septiembre de 2011 (consulta el 10 de Junio de 2012). Disponible en: <http://mecp2.chw.edu.au/>
57. Miltenberger-Miltenyi G, Laccone F. Mutations and polymorphisms in the human methyl CpG-binding protein MECP2. *Hum Mutat.* 2003 Aug;22(2):107-15.
58. Obata K, Matsuishi T, Yamashita Y, Fukuda T, Kuwajima K, Horiuchi I, et al. Mutation analysis of the methyl-CpG binding protein 2 gene (MECP2) in patients with Rett syndrome. *J Med Genet.* 2000 Aug;37(8):608-10.
59. Matsuishi T, Yamashita Y, Takahashi T, Nagamitsu S. Rett syndrome: the state of clinical and basic research, and future perspectives. *Brain Dev.* 2011 Sep;33(8):627-31. Epub 2011 Jan 12.
60. Yamashita Y, Kondo I, Fukuda T, Morishima R, Kusaga A, Iwanaga R, et al. Mutation analysis of the methyl-CpG-binding protein 2 gene (MECP2) in Rett patients with preserved speech. *Brain Dev.* 2001 Dec;23 Suppl 1:S157-60.
61. Williamson SL, Christodoulou J. Rett syndrome: new clinical and molecular insights. *Eur J Hum Genet.* 2006 Aug;14(8):896-903.
62. Bahi-Buisson N, Nectoux J, Rosas-Vargas H, Milh M, Boddaert N, Girard B, et al. Key clinical features to identify girls with CDKL5 mutations. *Brain.* 2008 Oct;131(Pt 10):2647-61. Epub 2008 Sep 12.
63. Tao J, Van Esch H, Hagedorn-Greiwe M, Hoffmann K, Moser B, Raynaud M, et al. Mutations in the X-linked cyclin-dependent kinase-like 5 (CDKL5/STK9) gene are associated with severe neurodevelopmental retardation. *Am J Hum Genet.* 2004 Dec;75(6):1149-54.
64. Weaving LS, Christodoulou J, Williamson SL, Friend KL, McKenzie OL, Archer H, et al. Mutations of CDKL5 cause a severe neurodevelopmental disorder with infantile spasms and mental retardation. *Am J Hum Genet.* 2004 Dec;75(6):1079-93. Epub 2004 Oct 18.
65. Scala E, Ariani F, Mari F, Caselli R, Pescucci C, Longo I, et al. CDKL5/STK9 is mutated in Rett syndrome variant with infantile spasms. *J Med Genet.* 2005 Feb;42(2):103-7.
66. Pini G, Bigoni S, Engerström IW, Calabrese O, Felloni B, Scusa MF, et al; ESRRA group. Variant of Rett Syndrome and CDKL5 Gene: Clinical and Autonomic Description of 10 Cases. *Neuropediatrics.* 2012 Feb;43(1):37-43. Epub 2012 Mar 19.

67. Ariani F, Hayek G, Rondinella D, Artuso R, Mencarelli MA, Spanhol-Rosseto A, et al. FOXP1 is responsible for the congenital variant of Rett syndrome. *Am J Hum Genet.* 2008 Jul;83(1):89-93. Epub 2008 Jun 19.
68. Van der Aa N, Van den Bergh M, Ponomarenko N, Verstraete L, Ceulemans B, Storm K. Analysis of FOXP1 Is Highly Recommended in Male and Female Patients with Rett Syndrome. *Mol Syndromol.* 2011 Sep;1(6):290-293. Epub 2011 Aug 9.
69. Roche-Martinez A, Gerotina E, Armstrong-Moron J, Sans-Capdevila O, Pineda M. FOXP1, un nuevo gen responsable de la forma congénita del síndrome de Rett. *Rev Neurol.* 2011 May 16;52(10):597-602.
70. Borg I, Freude K, Kübart S, Hoffmann K, Menzel C, Laccone F, et al. Disruption of Netrin G1 by a balanced chromosome translocation in a girl with Rett syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2005 Aug;13(8):921-7.
71. Archer HL, Evans JC, Millar DS, Thompson PW, Kerr AM, Leonard H, et al. NTNG1 mutations are a rare cause of Rett syndrome. *Am J Med Genet A.* 2006 Apr 1;140(7):691-4.
72. Nectoux J, Girard B, Bahi-Buisson N, Prieur F, Afejar A, Rosas-Vargas H, et al. Netrin G1 mutations are an uncommon cause of atypical Rett syndrome with or without epilepsy. *Pediatr Neurol.* 2007 Oct;37(4):270-4.
73. Kline DD, Ogier M, Kunze DL, Katz DM. Exogenous brain-derived neurotrophic factor rescues synaptic dysfunction in Mecp2-null mice. *J Neurosci.* 2010 Apr 14;30(15):5303-10.
74. Autry AE, Monteggia LM. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. *Pharmacol Rev.* 2012 Apr;64(2):238-58. Epub 2012 Mar 8.
75. Percy AK. Rett syndrome: clinical correlates of the newly discovered gene. *Brain Dev.* 2001 Dec;23 Suppl 1:S202-5.
76. Gonzales ML, LaSalle JM. The role of MeCP2 in brain development and neurodevelopmental disorders. *Curr Psychiatry Rep.* 2010 Apr;12(2):127-34.
77. Humberto SU, Friez MJ, Skinner C, Holden KR. Síndrome de Rett: Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev Med Hondur.* 2005;73:77-82.
78. Percy AK. Rett syndrome: exploring the autism link. *Arch Neurol.* 2011 Aug;68(8):985-9.
79. Young DJ, Bebbington A, Anderson A, Ravine D, Ellaway C, Kulkarni A, et al. The diagnosis of autism in a female: could it be Rett syndrome?. *Eur J Pediatr.* 2008 Jun;167(6):661-9. Epub 2007 Aug 8.

80. Swanberg SE, Nagarajan RP, Peddada S, Yasui DH, LaSalle JM. Reciprocal co-regulation of EGR2 and MECP2 is disrupted in Rett syndrome and autism. *Hum Mol Genet.* 2009 Feb 1;18(3):525-34. Epub 2008 Nov 10.
81. Longo I, Russo L, Meloni I, Ricci I, Ariani F, Pescucci C, et al. Three Rett patients with both MECP2 mutation and 15q11-13 rearrangements. *Eur J Hum Genet.* 2004 Aug;12(8):682-5.
82. Artigas-Pallarés J, Gabau-Vila E, Guitart-Feliubadaló M. El autismo sindrómico:II. Síndromes de base genética asociados a autismo. *Rev Neurol.* 2005 Jan 15; 40 Suppl 1: S143-9.
83. Belengeanu V, Stoicanescu D, Rozsnyai K, Farcas S, Belengeanu A. FISH análisis, essential test for diagnosis elucidation in two clinically resembling genetic síndromes: Rett and Angelman síndromes. *TMJ.* 2006;56(4):327-330
84. Watson P, Black G, Ramsden S, Barrow M, Super M, Kerr B, et al. Angelman syndrome phenotype associated with mutations in MECP2, a gene encoding a methyl CpG binding protein. *J Med Genet.* 2001 Apr;38(4):224-8.
85. Samaco RC, Hogart A, LaSalle JM. Epigenetic overlap in autism-spectrum neurodevelopmental disorders: MECP2 deficiency causes reduced expression of UBE3A and GABRB3. *Hum Mol Genet.* 2005 Feb 15;14(4):483-92. Epub 2004 Dec 22.
86. Hitchins MP, Rickard S, Dhalla F, Fairbrother UL, de Vries BB, Winter R, et al. Investigation of UBE3A and MECP2 in Angelman syndrome (AS) and patients with features of AS. *Am J Med Genet A.* 2004 Mar 1;125A(2):167-72.
87. Samaco RC, Nagarajan RP, Braunschweig D, LaSalle JM. Multiple pathways regulate MeCP2 expression in normal brain development and exhibit defects in autism-spectrum disorders. *Hum Mol Genet.* 2004 Mar 15;13(6):629-39. Epub 2004 Jan 20.
88. Campos-Castelló J, Peral Guerra M, Riviere Gómez A, Oliete García F, Herranz Tanarro J, et al. Síndrome de Rett: estudio de 15 casos. *An Esp Pediatr.* 1988 Apr;28(4):286-92.
89. Goyal M, O'Riordan MA, Wiznitzer M. Effect of topiramate on seizures and respiratory dysrhythmia in Rett syndrome. *J Child Neurol.* 2004 Aug;19(8):588-91.
90. Ellaway CJ, Peat J, Williams K, Leonard H, Christodoulou J. Medium-term open label trial of L-carnitine in Rett syndrome. *Brain Dev.* 2001 Dec;23 Suppl 1:S85-9.
91. Egger J, Hofacker N, Schiel W, Holthausen H. Magnesium for hyperventilation in Rett's syndrome. *Lancet.* 1992 Sep 5;340(8819):621-2.

92. McArthur AJ, Budden SS. Sleep dysfunction in Rett syndrome: a trial of exogenous melatonin treatment. *Dev Med Child Neurol.* 1998 Mar;40(3):186-92.
93. Budden SS. Management of Rett syndrome: a ten year experience. *Neuropediatrics.* 1995 Apr;26(2):75-7.
94. Lotan M, Ben-Zeev B. Rett syndrome. A review with emphasis on clinical characteristics and intervention. *ScientificWorldJournal.* 2006 Dec 6;6:1517-41.
95. Kerr AM, Webb P, Prescott RJ, Milne Y. Results of surgery for scoliosis in Rett syndrome. *J Child Neurol.* 2003 Oct;18(10):703-8.
96. Coleman M, Brubaker J, Hunter K, Smith G. Rett syndrome: a survey of North American patients. *J Ment Defic Res.* 1988 Apr;32 (Pt 2):117-24.
97. Burford B, Trevarthen C. Evoking communication in Rett syndrome: comparisons with conversations and games in mother-infant interaction. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 1997;6 Suppl 1:26-30.
98. Budden SS. Rett syndrome: habilitation and management reviewed. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 1997;6 Suppl 1:103-7.
99. De Felice C, Signorini C, Durand T, Ciccoli L, Leoncini S, D'Esposito M, et al. Partial rescue of Rett syndrome by ω -3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) oil. *Genes Nutr.* 2012 Mar 8.
100. Elefant C, Wigram T. Learning ability in children with Rett syndrome. *Brain Dev.* 2005 Nov;27 Suppl 1:S97-S101. Epub 2005 Sep 22.
101. Wesecky A. Music therapy for children with Rett syndrome. *Am J Med Genet Suppl.* 1986;1:253-7.
102. Bumin G, Uyanik M, Yilmaz I, Kayihan H, Topçu M. Hydrotherapy for Rett syndrome. *J Rehabil Med.* 2003 Jan;35(1):44-5.
103. Lotan M. Alternative therapeutic intervention for individuals with Rett syndrome. *ScientificWorldJournal.* 2007 May 29;7:698-714.
104. Lotan M. Management of Rett syndrome in the controlled multisensory (Snoezelen) environment. A review with three case stories. *ScientificWorldJournal.* 2006 Jul 8;6:791-807.
105. Guy J, Gan J, Selfridge J, Cobb S, Bird A. Reversal of neurological defects in a mouse model of Rett syndrome. *Science.* 2007 Feb 23;315(5815):1143-7. Epub 2007 Feb 8.
106. Gadalla KK, Bailey ME, Cobb SR. MeCP2 and Rett syndrome: reversibility and potential avenues for therapy. *Biochem J.* 2011 Oct 1;439(1):1-14.

107. Pan CH, Tsai S. Early intervention with psychostimulants or antidepressants to increase methyl-CpG-binding protein 2 (MeCP2) expressions: a potential therapy for Rett syndrome. *Med Sci Monit.* 2012 Jan;18(1):HY1-3.
108. Vecsler M, Ben Zeev B, Nudelman I, Anikster Y, Simon AJ, Amariglio N, et al. Ex vivo treatment with a novel synthetic aminoglycoside NB54 in primary fibroblasts from Rett syndrome patients suppresses MECP2 nonsense mutations. *PLoS One.* 2011;6(6):e20733. Epub 2011 Jun 13.
109. Johnson RA, Lam M, Punzo AM, Li H, Lin BR, Ye K, et al. 7,8- dihydroxyflavone exhibits therapeutic efficacy in a mouse model of Rett syndrome. *J Appl Physiol.* 2012 Mar;112(5):704-10. Epub 2011 Dec 22.
110. Ben-Zeev B, Aharoni R, Nissenkorn A, Arnon R. Glatiramer acetate (GA, Copolymer-1) an hypothetical treatment option for Rett syndrome. *Med Hypotheses.* 2011 Feb;76(2):190-3. Epub 2010 Oct 15.
111. Tropea D, Giacometti E, Wilson NR, Beard C, McCurry C, Fu DD, et al. Partial reversal of Rett Syndrome-like symptoms in MeCP2 mutant mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009 Feb 10;106(6):2029-34.
112. Zanella S, Mebarek S, Lajard AM, Picard N, Dutschmann M, Hilaire G. Oral treatment with desipramine improves breathing and life span in Rett syndrome mouse model. *Respir Physiol Neurobiol.* 2008 Jan 1;160(1):116-21. Epub 2007 Aug 26.
113. Nag N, Berger-Sweeney JE. Postnatal dietary choline supplementation alters behavior in a mouse model of Rett syndrome. *Neurobiol Dis.* 2007 May;26(2):473-80. Epub 2007 Feb 13.
114. Maezawa I, Jin LW. Rett syndrome microglia damage dendrites and synapses by the elevated release of glutamate. *J Neurosci.* 2010 Apr 14;30(15):5346-56.
115. Frankiewicz T, Parsons CG. Memantine restores long term potentiation impaired by tonic N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor activation following reduction of Mg²⁺ in hippocampal slices. *Neuropharmacology.* 1999 Sep;38(9):1253-9.
116. Chao HT, Chen H, Samaco RC, Xue M, Chahrour M, Yoo J, et al. Dysfunction in GABA signalling mediates autism-like stereotypies and Rett syndrome phenotypes. *Nature.* 2010 Nov 11;468(7321):263-9.
117. Freilinger M, Dunkler D, Lanator I, Item CB, Mühl A, Fowler B, et al. Effects of creatine supplementation in Rett syndrome: a randomized, placebo-controlled trial. *J Dev Behav Pediatr.* 2011 Jul-Aug;32(6):454-60.
118. Derecki NC, Cronk JC, Lu Z, Xu E, Abbott SB, Guyenet PG, et al. Wild-type microglia arrest pathology in a mouse model of Rett syndrome. *Nature.* 2012 Mar 18;484(7392):105-9. doi: 10.1038/nature10907.

119. Nithianantharajah J, Hannan AJ. Enriched environments, experience-dependent plasticity and disorders of the nervous system. *Nat Rev Neurosci.* 2006 Sep;7(9):697-709.
120. Leggio MG, Mandolesi L, Federico F, Spirito F, Ricci B, Gelfo F, et al. Environmental enrichment promotes improved spatial abilities and enhanced dendritic growth in the rat. *Behav Brain Res.* 2005 Aug 30;163(1):78-90.
121. Rampon C, Jiang CH, Dong H, Tang YP, Lockhart DJ, Schultz PG, et al. Effects of environmental enrichment on gene expression in the brain. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000 Nov 7;97(23):12880-4.
122. Samaco RC, Neul JL. Complexities of Rett syndrome and MeCP2. *J Neurosci.* 2011 Jun 1;31(22):7951-9.
123. International Rett Syndrome Association web site. Life Expectancy in Rett Syndrome, 2008 (consulta el 15 de Junio de 2012) Disponible en: <http://www.rettssyndrome.org/content/blogcategory/15/972/#022>
124. Lotan M, Merrick J, Kandel I, Morad M. Aging in persons with Rett syndrome: an updated review. *ScientificWorldJournal.* 2010 May 4;10:778-87.
125. Kerr AM, Julu PO. Recent insights into hyperventilation from the study of Rett syndrome. *Arch Dis Child.* 1999 Apr;80(4):384-7.
126. Sekul EA, Moak JP, Schultz RJ, Glaze DG, Dunn JK, Percy AK. Electrocardiographic findings in Rett syndrome: an explanation for sudden death? *J Pediatr.* 1994 Jul;125(1):80-2.
127. Guideri F, Acampa M, Hayek G, Zappella M, Di Perri T. Reduced heart rate variability in patients affected with Rett syndrome. A possible explanation for sudden death. *Neuropediatrics.* 1999 Jun;30(3):146-8.
128. Grillo E, Villard L, Clarke A, Ben Zeev B, Pineda M, Bahi-Buisson N, et al. Rett Networked Database: An integrated clinical and genetic network of Rett syndrome databases. *Hum Mutat.* 2012 Mar;13.
129. Harada C, Kaneko Y, Usuda H, Ito S, Yoshida A, Kubo K, et al. A case of general anesthesia management for the patient of Rett syndrome with trismus. *Journal of Japanese Dental Society of Anesthesiology.* 2008;36(3): 310-1.
130. Fujiwara S, Ueno T, Mizogami M, Takakura K, Yasuda JI, Gen K, et al. A case of general anesthesia management for a pediatric patient of Rett syndrome with coronoid process hyperplasia. *Journal of Japanese Dental Society of Anesthesiology.* 2010;38(3): 315-6.
131. Di Bona MC. Hospital dentistry for a child with Rett's syndrome. *Spec Care Dentist.* 1985 Mar-Apr;5(2):62-3.

132. Pagnacco A, Ferrara M, Vangelisti R, Randon C. Síndrome de Rett: una "nueva" e rara malattia. *Dent Cadmos*. 1988 Dec 15;56(19):93-5.
133. Buccino MA, Weddell JA. Rett syndrome--a rare and often misdiagnosed syndrome: case report. *Pediatr Dent*. 1989 Jun;11(2):151-7.
134. Peak J, Eveson JW, Scully C. Oral manifestation of Rett's syndrome. *Br Dent J*. 1992 Mar 21;172(6):248-9.
135. Ribeiro RA, Romano AR, Birman EG, Mayer MP. Oral manifestations in Rett syndrome: a study of 17 cases. *Pediatr Dent*. 1997 Jul-Aug;19(5):349-52.
136. Alpoz AR, Ergul N, Oncag O. Bruxism in Rett syndrome: a case report. *J Clin Pediatr Dent*. 1999 Winter;23(2):161-3.
137. López J, Romero A, Giménez MJ. Síndrome de Rett: Tratamiento odontológico. *Archivos de Odonto Estomatología*. 2000 Mar;16(2):131-7.
138. Magalhães MH, Kawamura JY, Araújo LC. General and oral characteristics in Rett syndrome. *Spec Care Dentist*. 2002 Jul-Aug;22(4):147-50.
139. Friedlander AH, Yagiela JA, Paterno VI, Mahler ME. The pathophysiology, medical management and dental implications of fragile X, Rett, and Prader-Willi syndromes. *J Calif Dent Assoc*. 2003 Sep;31(9):693-702.
140. Moon-Cheung Lai E, Hon-Yin Wei S. A Chinese girl with Rett syndrome. *Hong Kong Dent J*. 2006;3(1):48-51.
141. Martín R, Vidal N, Santaaulalia E, Arcas F, Paiva E, Planells del Pozo P. Síndrome de Rett bajo sedación consciente. A propósito de un caso. *Odontol Pediatr*. 2007;15(3):124-9.
142. Martín C, Moreno MC, de los Ríos de la Peña JM, Domingo-Malvadí R. Hallazgos orales en el síndrome de Rett: a propósito de tres casos. *Gaceta Dental*. 2008;197:172-9.
143. Fuertes-González MC, Silvestre FJ, Almerich-Silla JM. Oral findings in Rett syndrome: a systematic review of the dental literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011 Jan 1;16(1):e37-41.
144. Organización Mundial de la Salud. Encuestas de salud bucodental: Métodos básicos. 4ªed. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 1997.
145. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977 Mar;33(1):159-74.
146. Domingo A, Marcos J. Propuesta de un indicador de clase social basado en la ocupación. *Gac Sanit*. 1989;3:320-6.

147. Alonso J, Pérez P, Sáez M, Murillo C. Validez de la ocupación como indicador de la clase social, según la clasificación del British Registrar General. *Gac Sanit.* 1997;11:205-13.
148. O'Brien M. *Children's Dental Health in the United Kingdom 1993*. London: Office of Population Censuses and Surveys. Her Majesty's Stationary Office; 1994.
149. Serra-Majem LI. Epidemiología: Principios, métodos y aplicaciones en odontología. En: Cuenca-Sala E, Manau-Navarro C, Serra-Majem LI, editores. 2ªed. *Odontología Preventiva y Comunitaria. Principios, métodos y aplicaciones*. Barcelona: Masson; 1999. p. 263-283.
150. Leonard H, Fyfe S, Leonard S, Msall M. Functional status, medical impairments, and rehabilitation resources in 84 females with Rett syndrome: a snapshot across the world from the parental perspective. *Disabil Rehabil.* 2001 Feb 15-Mar 10;23(3-4):107-17.
151. Larsson G, Lindström B, Engerström IW. Rett syndrome from a family perspective: The Swedish Rett Center survey. *Brain Dev.* 2005 Nov;27 Suppl 1:S14-S19. Epub 2005 Sep 22.
152. Lavås J, Slotte A, Jochym-Nygren M, van Doorn J, Engerström IW. Communication and eating proficiency in 125 females with Rett syndrome: The Swedish Rett Center Survey. *Disabil Rehabil.* 2006 Oct 30;28(20):1267-79.
153. Anders PL, Davis EL. Oral health of patients with intellectual disabilities: a systematic review. *Spec Care Dentist.* 2010 May-Jun;30(3):110-7.
154. Orellana LM, Silvestre FJ, Martínez-Sanchis S, Martínez-Mihi V, Bautista D. Oral manifestations in a group of adults with autism spectrum disorder. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2012 May 1;17(3):e415-9.
155. Chandna P, Adlakha K, Joshi JL. Oral status of a group of cerebral palsy children. *J Dent Oral Hyg.* 2011 Feb;3(2):18-21.
156. Morinushi T, Lopatin DE, Nakao R, Kinjyo S. A comparison of the gingival health of children with Down syndrome to healthy children residing in an institution. *Spec Care Dentist.* 2006 Jan-Feb;26(1):13-9.
157. Saeves R, Espelid I, Storhaug K, Sandvik L, Nordgarden H. Severe tooth wear in Prader-Willi syndrome. A case-control study. *BMC Oral Health.* 2012 May 28;12:12. doi: 10.1186/1472-6831-12-12.
158. Leonard H, Fyfe S, Dye D, Leonard S. Using genetic epidemiology to study Rett syndrome: the design of a case-control study. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2000 Jan;14(1):85-95.

- 159.Silvestre FJ. Manejo odontológico de los pacientes con discapacidad. En: Silvestre FJ, Plaza A, editores. *Odontología en pacientes especiales*. Valencia: Universitat de València; 2007.p.249-67.
- 160.DeMattei R, Cuvo A, Maurizio S. Oral assessment of children with an autism spectrum disorder. *J Dent Hyg*. 2007 Summer;81(3):65. Epub 2007 Jul 1.
- 161.Green D, Flanagan D. Understanding the autistic dental patient. *Gen Dent*. 2008 Mar-Apr;56(2):167-71.
- 162.Marshall J, Sheller B, Mancl L, Williams BJ. Parental attitudes regarding behavior guidance of dental patients with autism. *Pediatr Dent*. 2008 Sep-Oct;30(5):400-7.
- 163.Charles JM. Dental care in children with developmental disabilities: attention deficit disorder, intellectual disabilities, and autism. *J Dent Child (Chic)*. 2010 May-Aug;77(2):84-91.
- 164.Loo CY, Graham RM, Hughes CV. Behaviour guidance in dental treatment of patients with autism spectrum disorder. *Int J Paediatr Dent*. 2009 Nov;19(6):390-8. doi: 10.1111/j.1365-263X.2009.01011.x. Epub 2009 Jul 9.
- 165.Jaber MA. Dental caries experience, oral health status and treatment needs of dental patients with autism. *J Appl Oral Sci*. 2011 May-Jun;19(3):212-7.
- 166.Berman MH. Autistic spectrum disorder: the challenge for dentists. *Dent Today*. 2010 Oct;29(10):96-8, 100, 102; quiz 103, 94.
- 167.Woodyatt G, Ozanne A. Rett syndrome (RS) and profound intellectual disability: cognitive and communicative similarities and differences. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 1997;6 Suppl 1:31-2.
- 168.Mount RH, Charman T, Hastings RP, Reilly S, Cass H. The Rett Syndrome Behaviour Questionnaire (RSBQ): refining the behavioural phenotype of Rett syndrome. *J Child Psychol Psychiatry*. 2002 Nov;43(8):1099-110.
- 169.Didden R, Korzilius H, Smeets E, Green VA, Lang R, Lancioni GE, et al. Communication in Individuals with Rett Syndrome: an Assessment of Forms and Functions. *Dev Phys Disabil*. 2010 Apr;22(2):105-118. Epub 2009 Nov 10.
- 170.Sigafoos J, Green VA, Schlosser R, Oéilly MF, Lancioni GE, Rispoli M, et al. Communication intervention in Rett syndrome: A systematic review. *Res Autism Spectr Disord*. 2009; 3:304-318.
- 171.Berger-Sweeney J. Cognitive deficits in Rett syndrome: what we know and what we need to know to treat them. *Neurobiol Learn Mem*. 2011 Nov;96(4):637-46. doi: 10.1016/j.nlm.2011.05.006. Epub 2011 May 23.

172. Almerich JM, Montiel JM, Boronat MT. Estudio de Salud Bucodental Infantil en la Comunitat Valenciana 2010. Informe de salud nº133. Valencia: Dirección General de Salud Pública. Generalitat Valenciana; 2012.
173. Eustaquio MV, Montiel JM, Almerich JM. Oral health survey of the adult population of the Valencia region (Spain). *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2010 May 1;15(3):e538-44.
174. FitzGerald PM, Jankovic J, Percy AK. Rett syndrome and associated movement disorders. *Mov Disord*. 1990;5(3):195-202.
175. FitzGerald PM, Jankovic J, Glaze DG, Schultz R, Percy AK. Extrapyrarnidal involvement in Rett's syndrome. *Neurology*. 1990 Feb;40(2):293-5.
176. Witt Engerström I. Age-related occurrence of signs and symptoms in the Rett syndrome. *Brain Dev*. 1992 May;14 Suppl:S11-20.
177. Temudo T, Oliveira P, Santos M, Dias K, Vieira J, Moreira A, et al. Stereotypies in Rett syndrome: analysis of 83 patients with and without detected MECP2 mutations. *Neurology*. 2007 Apr 10;68(15):1183-7.
178. Young D, Nagarajan L, de Klerk N, Jacoby P, Ellaway C, Leonard H. Sleep problems in Rett syndrome. *Brain Dev*. 2007 Nov;29(10):609-16. Epub 2007 May 24.
179. Kopycka-Kedzierawski DT, Auinger P. Dental needs and status of autistic children: results from the National Survey of Children's Health. *Pediatr Dent*. 2008 Jan-Feb;30(1):54-8.
180. Miamoto CB, Pereira LJ, Ramos-Jorge ML, Marques LS. Prevalence and predictive factors of sleep bruxism in children with and without cognitive impairment. *Braz Oral Res*. 2011 Sep-Oct;25(5):439-45.
181. Budden S, Meek M, Henighan C. Communication and oral-motor function in Rett syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 1990 Jan;32(1):51-5.
182. Motil KJ, Schultz RJ, Wong WW, Glaze DG. Increased energy expenditure associated with repetitive involuntary movement does not contribute to growth failure in girls with Rett. *J Pediatr*. 1998 Feb;132(2):228-33.
183. Isaacs JS, Murdock M, Lane J, Percy AK. Eating difficulties in girls with Rett syndrome compared with other developmental disabilities. *J Am Diet Assoc*. 2003 Feb;103(2):224-30.
184. Einspieler C, Kerr AM, Prechtl HF. Is the early development of girls with Rett disorder really normal?. *Pediatr Res*. 2005 May;57(5 Pt 1):696-700. Epub 2005 Feb 17.

185. Robertson L, Hall SE, Jacoby P, Ellaway C, de Klerk N, Leonard H. The association between behavior and genotype in Rett syndrome using the Australian Rett Syndrome Database. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2006 Mar 5;141B(2):177-83.
186. Hennequin M, Allison PJ, Veyrune JL. Prevalence of oral health problems in a group of individuals with Down syndrome in France. *Dev Med Child Neurol.* 2000 Oct;42(10):691-8.
187. Buntinx IM, Hennekam RC, Brouwer OF, Stroink H, Beuten J, Mangelschots K, et al. Clinical profile of Angelman syndrome at different ages. *Am J Med Genet.* 1995 Mar 27;56(2):176-83.
188. Morton RE, Pinnington L, Ellis RE. Air swallowing in Rett syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2000 Apr;42(4):271-5.
189. Miamoto CB, Ramos-Jorge ML, Pereira LJ, Paiva SM, Pordeus IA, Marques LS. Severity of malocclusion in patients with cerebral palsy: determinant factors. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2010 Oct;138(4):394.e1-5; discussion 394-5. doi: 10.1016/j.ajodo.2010.03.025.
190. Escribano Hernández A, Hernández Corral T, Ruiz-Martín E, Porteros Sánchez JA. Results of a dental care protocol for mentally handicapped patients set in a primary health care area in Spain. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2007 Nov 1;12(7):E492-5.
191. Almerich JM, Llena MC, Zurriaga O, Martínez MA, Fullana A, Ortolá JC, et al. Estudio de salud bucodental en la Comunidad Valenciana 1998. *Arch Odontostom Prev Com.* 2000;16:569-85.
192. Almerich Silla JM, Montiel Company JM. Oral health survey of the child population in the Valencia Region of Spain (2004). *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2006 Jul 1;11(4):E369-81.
193. Bravo-Pérez M, Casals-Peidro E, Cortés-Martínicorena FJ, Llodra-Calvo JC. Encuesta de Salud Oral en España 2005. *RCOE* 2006;11(4):409-56.
194. Llodra-Calvo JC. Encuesta de Salud Oral en España 2010. *RCOE* 2012;17(1):13-41
195. Bravo M, Cortés J, Casals E, Llena C, Almerich-Silla JM, Cuenca E. Basic oral health goals for Spain 2015/2020. *Int Dent J.* 2009 Apr;59(2):78-82; quiz 62.
196. Buchholtz KJ, King RS. Policy and proposals that will help improve access to oral care services for individuals with special health care needs. *N C Med J.* 2012 Mar-Apr;73(2):124-7.

- 197.Regidor E; Grupo de Trabajo de la SEE. The Goldthorpe Social Class Classification: reference framework for a proposal for the measurement of social class by the Working Group of the Spanish Society of Epidemiology. *Rev Esp Salud Publica*. 2001 Jan-Feb;75(1):13-22.
- 198.Edelstein BL. Disparities in oral health and access to care: findings of national surveys. *Ambul Pediatr*. 2002 Mar-Apr;2(2 Suppl):141-7.
- 199.Jiménez R, Tapias-Ledesma MA, Gallardo-Pino C, Carrasco P, de Miguel AG. Influence of sociodemographic variables on use of dental services, oral health and oral hygiene among Spanish children. *Int Dent J*. 2004 Aug;54(4):187-92.
- 200.Barriuso Lapresa L, Sanz-Barbero B. Variables asociadas al uso de los servicios de salud bucodental por la población preescolar en España: un análisis de la encuesta nacional de salud. *Rev Esp Salud Publica*. 2012 Jan-Feb;86(1):115-24.
- 201.Gabre P, Gahnberg L. Dental health status of mentally retarded adults with various living arrangements. *Spec Care Dentist*. 1994 Sep-Oct;14(5):203-7.
- 202.Gabre P, Gahnberg L. Inter-relationship among degree of mental retardation, living arrangements, and dental health in adults with mental retardation. *Spec Care Dentist*. 1997 Jan-Feb;17(1):7-12.
- 203.Pradhan A, Slade GD, Spencer AJ. Factors influencing caries experience among adults with physical and intellectual disabilities. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2009 Apr;37(2):143-54. doi: 10.1111/j.1600-0528.2008.00455.x. Epub 2009 Jan 17.
- 204.Loo CY, Graham RM, Hughes CV. The caries experience and behavior of dental patients with autism spectrum disorder. *J Am Dent Assoc*. 2008 Nov;139(11):1518-24.
- 205.van der Weijden F, Slot DE. Oral hygiene in the prevention of periodontal diseases: the evidence. *Periodontol* 2000. 2011 Feb;55(1):104-23. doi: 10.1111/j.1600-0757.2009.00337.x.
- 206.American Academy of Pediatric Dentistry Council on Clinical Affairs. Policy on oral habits. *Pediatr Dent*. 2005-2006;27(7 Suppl):40-1.
- 207.Stojanović L. Etiological aspects of anterior open bite. *Med Pregl*. 2007 Mar-Apr;60(3-4):151-5.
- 208.Allanson JE, Hennekam RC, Moog U, Smeets EE. Rett syndrome: a study of the face. *Am J Med Genet A*. 2011 Jul;155A(7):1563-7. doi: 10.1002/ajmg.a.34027. Epub 2011 May 27.
- 209.Rodrigues dos Santos MT, Masiero D, Novo NF, Simionato MR. Oral conditions in children with cerebral palsy. *J Dent Child (Chic)*. 2003 Jan-Apr;70(1):40-6.
- 210.Yamaguchi H, Sueishi K. Malocclusion associated with abnormal posture. *Bull Tokyo Dent Coll*. 2003 May;44(2):43-54.

211. Wahl MJ. Amalgam--resurrection and redemption. Part 2: The medical mythology of anti-amalgam. *Quintessence Int.* 2001 Oct;32(9):696-710.
212. Geier DA, Kern JK, Geier MR. A prospective study of prenatal mercury exposure from maternal dental amalgams and autism severity. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 2009;69(2):189-97.
213. Lauterbach M, Martins IP, Castro-Caldas A, Bernardo M, Luis H, Amaral H, et al. Neurological outcomes in children with and without amalgam-related mercury exposure: seven years of longitudinal observations in a randomized trial. *J Am Dent Assoc.* 2008 Feb;139(2):138-45.
214. Oken E, Bellinger DC. Fish consumption, methylmercury and child neurodevelopment. *Curr Opin Pediatr.* 2008 Apr;20(2):178-83. doi: 10.1097/MOP.0b013e3282f5614c.
215. George GN, Singh SP, Hoover J, Pickering IJ. The chemical forms of mercury in aged and fresh dental amalgam surfaces. *Chem Res Toxicol.* 2009 Nov;22(11):1761-4. doi: 10.1021/tx900309c.
216. Palkovicova L, Ursinyova M, Masanova V, Yu Z, Hertz-Picciotto I. Maternal amalgam dental fillings as the source of mercury exposure in developing fetus and newborn. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2008 May;18(3):326-31. Epub 2007 Sep 12.
217. Schultz ST. Does thimerosal or other mercury exposure increase the risk for autism? A review of current literature. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 2010;70(2):187-95. Review.
218. Adams JB, Romdalvik J, Ramanujam VM, Legator MS. Mercury, lead, and zinc in baby teeth of children with autism versus controls. *J Toxicol Environ Health A.* 2007 Jun;70(12):1046-51.
219. Wright B, Pearce H, Allgar V, Miles J, Whitton C, Leon I, et al. A comparison of urinary mercury between children with autism spectrum disorders and control children. *PLoS One.* 2012;7(2):e29547. doi: 10.1371/journal.pone.0029547. Epub 2012 Feb 15.
220. Miamoto CB, Ramos-Jorge ML, Ferreira MC, Oliveira Md, Vieira-Andrade RG, Marques LS. Dental trauma in individuals with severe cerebral palsy: prevalence and associated factors. *Braz Oral Res.* 2011 Jul-Aug;25(4):319-23.
221. Berg-Beckhoff G, Kutschmann M, Bardehle D. Methodological considerations concerning the development of oral dental erosion indexes: literature survey, validity and reliability. *Clin Oral Investig.* 2008 Mar;12 Suppl 1:S51-8. doi: 10.1007/s00784-007-0178-0. Epub 2008 Jan 29.
222. Kreulen CM, Van't Spijker A, Rodriguez JM, Bronkhorst EM, Creugers NH, Bartlett DW. Systematic review of the prevalence of tooth wear in children and adolescents. *Caries Res.* 2010;44(2):151-9. doi: 10.1159/000308567. Epub 2010 Apr 10.

223. Gonçalves GK, Carmagnani FG, Corrêa MS, Duarte DA, Santos MT. Dental erosion in cerebral palsy patients. *J Dent Child (Chic)*. 2008 May-Aug;75(2):117-20.
224. Taji S, Seow WK. A literature review of dental erosion in children. *Aust Dent J*. 2010 Dec;55(4):358-67; quiz 475. doi: 10.1111/j.1834-7819.2010.01255.x.
225. Chapple JR, Nunn JH. The oral health of children with clefts of the lip, palate, or both. *Cleft Palate Craniofac J*. 2001 Sep;38(5):525-8.
226. Gurgel CV, Rios D, de Oliveira TM, Tessarolli V, Carvalho FP, Machado MA. Risk factors for dental erosion in a group of 12- and 16-year-old Brazilian schoolchildren. *Int J Paediatr Dent*. 2011 Jan;21(1):50-7. doi: 10.1111/j.1365-263X.2010.01090.x. Epub 2010 Aug 24.
227. Gurgel CV, Rios D, Buzalaf MA, da Silva SM, Araújo JJ, Pauletto AR, et al. Dental erosion in a group of 12- and 16-year-old Brazilian schoolchildren. *Pediatr Dent*. 2011 Jan-Feb;33(1):23-8.
228. Murakami C, Oliveira LB, Sheiham A, Nahás Pires Corrêa MS, Haddad AE, Bönecker M. Risk indicators for erosive tooth wear in Brazilian preschool children. *Caries Res*. 2011;45(2):121-9. doi: 10.1159/000324807. Epub 2011 Mar 23.

APÉNDICE DOCUMENTOS MATERIAL Y MÉTODO

ANEXO I: COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

ANEXO II: JUNTA DIRECTIVA AESR

ANEXO III: CONSENTIMIENTO INFORMADO

ANEXO IV: FORMULARIO DE EXPLORACIÓN

ANEXO I

Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Dr. Peset

AGÈNCIA VALENCIANA DE SALUT
Dpto. de Salut 10 Hospital Universitario Dr. Peset

A/A Dr. Francisco Silvestre Donat
Servicio Estomatología

Vicent Valentín Segura presidente del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Dr. Peset.

CERTIFICA:

Que este comité en su reunión celebrada el día 25 de Febrero de 2009 ha evaluado y ha aprobado el estudio titulado: - Manifestaciones Orales en el síndrome de Rett.

Estudio Observacional

Código Ceic: 7/09

SE APRUEBA. Se solicita que presente Hoja de información para los padres o tutores del paciente.

Valencia 3 de Marzo de 2009



Fdo.: Vicent Valentín Segura
Presidente CEIC Hospital Universitario Dr. Peset

ANEXO II

Junta Directiva de la Asociación Española del Síndrome de Rett (AESR)



ASOCIACION VALENCIANA
SINDROME DE RETT

Don CIPRIANO DE LA BARRERA ABRIL, presidente de la
Asociación Valenciana del Síndrome de Rett (AVSR)

CERTIFICA

Que la junta directiva de la Asociación Valenciana del Síndrome de Rett, ha evaluado y aprobado la propuesta para que se realice el proyecto de investigación clínica titulado "Patología Oral en el Síndrome de Rett", aceptando la utilización de los datos de filiación de las familias asociadas para poder elaborar una entrevista telefónica, con el objetivo de rellenar un cuestionario odontológico para conocer la patología oral de las niñas y los diferentes cuidados dentales, todo ello encaminado a obtener un mayor conocimiento del síndrome por parte de los profesionales de la Odontología y así poder llevar a cabo un tratamiento lo más correcto posible.

Asimismo, acepta la posibilidad de que las niñas afiliadas a la asociación se hagan una revisión bucal gratuita por parte de profesionales especialistas en el trato con discapacitados, con el fin de obtener datos específicos en cuanto a salud dental y hábitos orales, siendo la investigadora principal la Dra. Cristina Fuertes González (licenciada en Odontología por la Universidad de Valencia 1999-2004, máster de Odontología Hospitalaria y en Pacientes Especiales 2004-2005 y cursando el programa de doctorado Fisiopatología del Aparato Estomatognático avalado por el Dr. Silvestre (Universidad de Valencia).

Valencia, a 28 de Enero de 2008.



Fdo.: Cipriano de la Barrera Abril
Presidente de la A.V.S.R.

C/ Sollana, 28 bajo -46013 -Valencia -
Tfno./Fax : 963740333

www.rett.es
valenciana@rett.es

ANEXO III**Autorizaciones****CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA GRUPO SÍNDROME DE RETT**

D/Dña _____

declaro que Dña Cristina Fuertes González, como especialista en Odontología para Pacientes Especiales, me comunica que mi hija va a participar en un estudio de investigación, lo que no va a influir en el seguimiento de su enfermedad ni el tratamiento odontológico necesario posterior. Consiento que se le realice una exploración dental gratuita con el fin de obtener información en cuanto a patología y hábitos orales, así como diversos datos acerca del manejo de la conducta, todo ello encaminado a obtener un mayor conocimiento del síndrome por parte de los profesionales de la Odontología y así poder llevar a cabo un tratamiento lo más correcto posible.

Del mismo modo acepto que los datos y los registros fotográficos obtenidos puedan ser divulgados dentro del grupo de médicos especialistas para un mejor conocimiento del síndrome y su repercusión a nivel bucal.

He comprendido las explicaciones que me ha facilitado el facultativo que nos ha atendido; me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado.

Sé que puedo interrumpir la participación en dicho estudio libremente, y se me explica que, si tras la exploración de la boca de mi hija se descubre alguna necesidad de tratamiento, tengo la posibilidad de acudir a una cita posterior en la Clínica Odontológica de Pacientes Especiales de Valencia para que sea tratada por profesionales especialistas en el manejo de discapacitados.

Acepto de modo voluntario la participación en el estudio

_____, a _____ de _____ del 201____

Facultativo responsable

Tutor/a testigo

Fdo: _____

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA GRUPO CONTROL DEL ESTUDIO (menor 18 años)

Título del estudio: Estado bucodental de las pacientes con síndrome de Rett de la Comunidad Valenciana y Región de Murcia.

El síndrome de Rett es un trastorno neurológico de base genética asociado al cromosoma X que da lugar a una regresión en el desarrollo, especialmente en las áreas del lenguaje expresivo y el uso de las manos, junto a un retraso mental profundo, que afecta casi exclusivamente a mujeres.

Las manifestaciones orales del SR han sido descritas brevemente en la literatura médica; en la literatura odontológica hay escasos artículos publicados acerca de la patología oral de estas pacientes, de ahí la necesidad de realizar estudios como el presente donde se recogen los datos obtenidos tras la exploración oral .

Para llevar a cabo la comparación con un grupo control se requiere realizar un examen bucal a personas no-síndrome de Rett, el cual consta de una exploración extraoral, intraoral y de un breve cuestionario de su historia médica y dental. Todos los datos obtenidos aquí serán con fines comparativos del grupo en estudio manteniéndose absoluta confidencialidad de los datos personales.

Esta actividad será desarrollada por la odontóloga Cristina Fuertes González, especialista en atención de Pacientes Especiales de la Universidad de Valencia.

Para cualquier consulta o duda puede comunicarse con Dña. Cristina Fuertes González de manera personal o telefónicamente, en la clínica odontológica de pacientes especiales de la Cruz Roja de Valencia, sita en la c/Vidal de Cañelles 43 bajo, teléfono: 963724436 en horario de 9 a 14 horas o al email: odontologiayrett@gmail.com

Gracias por su colaboración.

Yo (nombre)

Doy mi consentimiento para la participación de modo voluntario de mi hija en este estudio. Acepto rellenar un cuestionario médico y que se le realice un examen clínico odontológico. Asimismo sé que puedo interrumpir la participación en dicho estudio libremente. He leído la hoja informativa que se me ha entregado y he podido hacer preguntas acerca del estudio a Dña. Cristina Fuertes González.

Firma:

Firma de la investigadora:

....., a..... de de 201.....

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA GRUPO CONTROL DEL ESTUDIO
(mayor 18 años)

Título del estudio: Estado bucodental de las pacientes con síndrome de Rett de la Comunidad Valenciana y Región de Murcia.

El síndrome de Rett es un trastorno neurológico de base genética asociado al cromosoma X que da lugar a una regresión en el desarrollo, especialmente en las áreas del lenguaje expresivo y el uso de las manos, junto a un retraso mental profundo, que afecta casi exclusivamente a mujeres.

Las manifestaciones orales del SR han sido descritas brevemente en la literatura médica; en la literatura odontológica hay escasos artículos publicados acerca de la patología oral de estas pacientes, de ahí la necesidad de realizar estudios como el presente donde se recogen los datos obtenidos tras la exploración oral.

Para llevar a cabo la comparación con un grupo control se requiere realizar un examen bucal a personas no-síndrome de Rett, el cual consta de una exploración extraoral, intraoral y de un breve cuestionario de su historia médica y dental. Todos los datos obtenidos aquí serán con fines comparativos del grupo en estudio manteniéndose absoluta confidencialidad de los datos personales.

Esta actividad será desarrollada por la odontóloga Cristina Fuertes González, especialista en atención de Pacientes Especiales de la Universidad de Valencia.

Para cualquier consulta o duda puede comunicarse con Dña. Cristina Fuertes González de manera personal o telefónicamente, en la clínica odontológica de pacientes especiales de la Cruz Roja de Valencia, sita en la c/Vidal de Cañelles 43 bajo, teléfono: 963724436 en horario de 9 a 14 horas o al email: odontologiayrett@gmail.com

Gracias por su colaboración.

Yo (nombre)

Doy mi consentimiento para la participación de modo voluntario en este estudio. Acepto rellenar un cuestionario médico y que se me realice un examen clínico odontológico. Asimismo sé que puedo interrumpir la participación en dicho estudio libremente. He leído la hoja informativa que se me ha entregado y he podido hacer preguntas acerca del estudio a Dña. Cristina Fuertes González.

Firma:

Firma de la investigadora:

....., a..... de de 201.....

ANEXO IV

CUESTIONARIO ODONTOLÓGICO

NOMBRE Y APELLIDOS:

FECHA DE NACIMIENTO:

EDAD DE DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME:

Alteración genética

MEDICACIÓN:

Epilepsia

Intervenciones quirúrgicas (escoliosis, pie equino)

APNEAS/HIPERVENTILACIÓN SEDESTACIÓN/DEAMBULACIÓN CRISIS RISA

ESTEREOTIPIAS MANUALES (utilización voluntaria manos):

AUTOLESIONES (morderse la mano, dedo,...):

SUCCIÓN MANUAL-DIGITAL/CHUPETE

RECHINAMIENTO DE DIENTES:

¿Cuándo? día/noche/nervioso

BABEO:

MOVIMIENTOS DE LA LENGUA CARACTERÍSTICOS:

DIETA: Sólida

Triturada

Blanda

CEPILLADO DENTAL: Manual

Eléctrico

Nº veces/ día

Pasta de dientes

Enjuague

MANEJO CONDUCTA Y COMUNICACIÓN:

Sociabilidad

Lenguaje

TRATAMIENTO ODONTOLÓGICO PREVIO:

1ª Visita al dentista:

Experiencia: Buena

Mala

Regular

Tratamientos realizados en clínica:

Anestesia general:

OCUPACIÓN PADRES:

INSTITUCIONALIZACIÓN:

APÉNDICE ARTÍCULO REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

ARTÍCULO DE REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA
LITERATURA ODONTOLÓGICA DE NUESTRO
GRUPO EN RELACIÓN CON SR

Journal section: Special Patients
 Publication Types: Review

doi:10.4317/medoral.16.e37
<http://dx.doi.org/doi:10.4317/medoral.16.e37>

Oral findings in Rett syndrome: A systematic review of the dental literature

María-Cristina Fuertes-González ¹, Francisco-Javier Silvestre ², José-Manuel Almerich-Silla ³

¹ Staff dentist of the Red Cross Dental Clinic for Special Patients, Valencia. Professor of the Master in Hospital Odontology and Special Patients

² Assistant Professor of Odontology in Special Patients. Department of Stomatology, University of Valencia. Director of the Master in Hospital Odontology and Special Patients

³ Assistant Professor of Preventive and Community Care Odontology. Department of Stomatology, University of Valencia (Spain)

Correspondence:

Departament d'Estomatologia
 Clínica Odontològica
 Universitat de València
 Gascó Oliag 1
 46010 – Valencia (Spain)
francisco.silvestre@uv.es

Fuertes-González MC, Silvestre FJ, Almerich-Silla JM. Oral findings in Rett syndrome: A systematic review of the dental literature. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2011 Jan 1;16 (1):e37-41.
<http://www.medicinaoral.com/medoralfree01/v16i1/medoralv16i1p37.pdf>

Article Number: 16886 <http://www.medicinaoral.com/>
 © Medicina Oral S. L. C.I.F. B 96689336 - pISSN 1698-4447 - eISSN: 1698-6946
 eMail: medicina@medicinaoral.com
Indexed in:
 Science Citation Index Expanded
 Journal Citation Reports
 Index Medicus, MEDLINE, PubMed
 Scopus, Embase and Emtree
 Índice Médico Español

Received: 27/02/2010
 Accepted: 14/04/2010

Abstract

Rett syndrome (RS) is a chromosome X-linked genetic neurological disorder characterized by developmental regression, particularly in relation to expressive language and use of the hands, together with profound mental retardation, that almost exclusively affects females. The present review describes the 35 cases of RS Publisher in the indexed literature (Medline) – the first corresponding to 1985 and the last to the year 2007. Certain oral manifestations of the disease are derived from the drug treatment prescribed to control the disease, while others are common to other clinical conditions characterized by convulsion activity, difficulties for correct oral hygiene, walking problems and/or an excess of oral / digital-manual habits. In any case, bruxism is the oral habit most frequently associated with RS – the treatment of which remains the subject of controversy.

Key words: Rett syndrome, oral manifestations, bruxism, review.

Introducción

Rett syndrome (RS) is a neurological development disorder characterized by the regression of psychomotor development with autistic manifestations, decelerated growth of the head, seizures, and stereotyped repetitive movements of the hands (1). Although initially described by Rett in 1966 (2), the compilation of 35 cases describing the clinical features of the syndrome was published by Hagberg et al. in 1983 (3).

RS almost exclusively affects females, since it involves a dominant X chromosome-linked mutation (MECP2 gene, region Xq28) (4). Although initially regarded as

a neurodegenerative disease, it is now known that RS does not involve neuron death (5).

The diagnosis of classical RS is based on a series of clinical criteria (table 1) (6), since MECP2 gene mutations alone are not equivalent to a diagnosis of RS, and can also be seen in other conditions such as autism, for example.

A study of RS in the Spanish population published in 1999 (7) documented a total of 207 cases, though the true figure must be greater, since the epidemiological studies made in different countries yield a prevalence of between 1/12,000 (0.65/10,000) and 1/15,000 (0.41/10,000).

Table 1. Reviewed diagnostic criteria in Rett syndrome (6).

<p>Required criteria</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. An apparently normal pre- and perinatal period. 2. Mostly normal psychomotor development up to 6 months of age. 3. Normal head circumference at birth. 4. Deceleration of head growth. 5. Loss of manual functional skills at age 0.5-2.5 years. 6. Stereotypic movements of the hands, such as clenching, applause, washing movements or taking the hands to the mouth. 7. Social retraction, communication dysfunction, forgetting of learned words, and cognitive disability. 8. Gait apraxia or failure to learn to walk.
<p>Supporting criteria</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Respiratory dysfunction: apneas, hyperventilation, sharp expulsion of air and saliva, aerophagia. 2. Bruxism. 3. Sleep disturbances from infancy. 4. Abnormal muscle tone associated to dystonia 5. Peripheral vasomotor alterations. 6. Scoliosis / kyphosis. 7. Retarded growth. 8. Small, hypotrophic and cold feet; small and thin hands.
<p>Exclusion criteria</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Enlarged internal organs or other signs of storage disease. 2. Retinopathy, optic atrophy or cataracts. 3. Evidence of peri- or postnatal brain damage. 4. Presence of identifiable metabolic disorders or progressive neurological conditions. 5. Development of neurological disorders as a result of serious infections or head injuries.

Girls with RS are born apparently healthy and with normal psychomotor development until the first or second year of life, when brain functional regression begins, with a loss of manual motor skills and the appearance of stereotyped movements, gait apraxia, loss of verbal and nonverbal communication skills, and the association of episodes of hyperventilation, aerophagia and epileptic seizures (8).

There is no specific treatment for RS, apart from physical and occupational therapies to develop and maintain muscle tone and function, together with a range of drugs used to control the seizures (9).

Oral manifestations of RS have been only briefly described in the medical literature, and the dental literature offers few articles on the oral pathology of these patients. The present study offers a systematic review of the literature on the oral manifestations of this rare syndrome.

Search Method

A Medline/PubMed search (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>) of the literature on the subject published up until 2009 november has been made, based on the following keywords: Rett syndrome AND oral manifes-

tation OR dental OR bruxism. The articles were examined on an independent basis by two reviewers (CFG, FJS). The inclusion criteria were: articles in English generated by the Medline database, contributing at least one clinical case with oral manifestations, and describing the buccodental characteristics of the disorder and the dental treatment provided. Of the 363 articles found, only 7 satisfied these criteria.

Review

The first article on RS published in the dental literature (10) described the case of a 12-year-old girl seen for endodontic treatment of the upper central incisors following damage as the result of a fall in the course of an epileptic attack. The patient had previously undergone dental treatment under general anesthesia. In this case dental treatment was likewise carried out under general anesthesia with nasotracheal intubation. This was followed by dental revision every 6 months.

Pagnacco et al. (11) in turn presented the case of a 5-year-old girl with caries of the deciduous dentition, dental wear and abundant sialorrhea. General anesthesia was used for dental treatment, due to the impossibility of providing care on an outpatient basis.

Buccino et al. (9) reported the case of a 4-year-old girl presenting stereotyped movements of the hands, hyper-ventilation, autistic behavior and motor development problems. There were no particular oral features apart from a high-arched palate and the consequences of bruxism, with generalized wear of the deciduous dentition (particularly of the upper and lower anterior sector teeth). In this context, the right and left maxillary incisors showed class II mobility apparently related to the existing bruxism and chronic digital sucking habit. The X-ray study in turn showed external root reabsorption of both incisors, periodontal widening and signs of calcium metamorphosis. A Molt mouth prop was used for dental exploration of the patient, who presented autistic-type behavior with episodes of eye contact with the dental surgeon. The prevention of oral disease was the only recommendation made, establishing the control of bruxism and traumatism, improving oral hygiene with the help of the parents, the daily application of topical fluor gel or rinses, and frequent follow-up visits, in order to avoid the need for sedation or general anesthesia in posterior dental treatments.

Peak et al. (12) published the case of a 5-year-old girl with RS who presented important wearing of the deciduous dentition, as a result of constant bruxism. At extraoral level she presented bilateral masseter muscle hypertrophy, while at intraoral level the deciduous incisors and canines showed wear. The proposed dental management coincides with the techniques used in application to the disorders seen in autism: the establishment of a routine, minimization of the patient waiting time before entering the dental office, and the avoidance of noise that might frighten the patient during the exploration. Likewise, due to the difficulty of providing dental treatment under local anesthesia, the use of analgesia, sedation and even general anesthesia is recommended where necessary.

The largest RS patient series presented in one same study in the literature comprised 17 cases (13), with a mean age of 7.33 years (range 2.7-12.7 years). At the time of the exploration, 6 of the 17 children presented deciduous dentition, 10 mixed dentition and one permanent dentition. As regards the oral habits, all patients presented digital-manual sucking or nibbling activities, 82% suffered bruxism, 41% showed oral breathing, 29% exhibited tongue thrusting, 29% suffered dribbling, and 12% showed lateralization of the mandible. In relation to the oral manifestations, gingivitis with important plaque accumulation was observed in all the patients, probably as a result of parent difficulties in maintaining adequate oral hygiene in the children. Non-physiological dental wear was noted in 71% of the cases, and was more common in the anterior deciduous teeth, though in contrast only 2.7% of the explored dental surfaces showed caries. A high-arched palate was present in 53%

of the girls, and a high prevalence of open bite was noted (80%) – this possibly being related to the digital-manual sucking and oral breathing. However, the authors of the mentioned series concluded that with the exception of the digital-manual sucking or nibbling activities, there were no pathognomonic oral manifestations of RS. Nevertheless, certain characteristics did prove characteristic, such as bruxism (dental wear), open bite, a high-arched palate, and gingivitis.

The clinical case published by Alpoz et al. (14) in turn corresponded to a 5-year-old girl with day-time bruxism as the sole oral manifestation. This habit resulted in intense dental wear, with almost complete loss of the dental crown, though without pulp exposure. Radiographically, enlargement of the temporomandibular joint space was noted, probably as a result of the bruxism. The patient was subjected to nitrous oxide sedation, and alginate impressions were obtained in order to prepare a soft splint for the upper jaw, to be worn only when awake and controlled by the parents, since the patient did not suffer nocturnal bruxism. This was the only treatment of choice, since it proved impossible to apply other options such as management of the occlusal interferences or the placement of stainless steel crowns (due to scant retention of the deciduous molars).

Magalhaes et al. (15) studied 13 patients with a mean age of 9 years, and with daytime bruxism as the sole oral manifestation in all but two cases. This habit resulted in intense dental wear, and according to the mothers was associated with increased stereotypic movements of the hands. Clenching began by opening of the mouth, followed by mandibular thrusting and closing of the mouth. During bruxism, the tongue was projected towards the anterior teeth, giving rise to anterior open bite in the older patients, in addition to excessive dental wear and muscle dysfunction. For the treatment of bruxism, the authors prepared modified splints placed in the upper jaw so that the cuspids of the deciduous lower molars showed centric occlusion with the splint. The margin of the splint extended to the hard palate, and the use of denture adhesive was recommended to increase retention. A groove measuring 5 mm in width and 1.5 mm in depth was made in the occlusal surface of the splint, and was filled with soft and resilient material, in order to avoid anterior mandibular movement. This treatment in turn was combined with acupuncture (reported to be effective in treating temporomandibular dysfunction and facial pain) performed on a weekly basis for an average of three years and four months. The parents reported that bruxism did not reappear until 7 days after the acupuncture sessions, and was moreover of lessened intensity. This combination of modified splints and acupuncture for the treatment of bruxism proved effective in three patients with RS. Likewise, for dental treatment, the authors suggested brief visits, the

avoidance of physical restraints, and the use of mouth props – since the patients had little or no muscle control.

Among the RS studies published to date, we identified 5 articles involving a single clinical case (9-15), two articles respectively reporting samples of 17 (13) and 13 patients (15), and another article on the orofacial effects and possible interactions of the drugs used to treat the disease (16).

The mean age of the patients described in the reviewed clinical cases and series (9-15) was almost 7 years (specifically 6.8 years), with a range of 2.7-21 years. In the reviewed dental literature, only 35 children with this rare syndrome were subjected to oral exploration – this sample being too small to draw firm conclusions regarding the degree of oral pathology and the problems posed by clinical dental management.

Discussion

Two groups of oral manifestations of Rett syndrome (RS) can be distinguished: those derived from the medication used to treat the disease on one hand, and the manifestations derived from the specific conditions of RS on the other.

The drug-related (anxiolytic and anticonvulsant) orofacial manifestations of RS are the following (16): xerostomia, stomatitis, glossitis, erythema multiforme, sialorrhea, dysgeusia, gingivitis, parotid gland swelling, periodontal abscesses, sinusitis, dysphagia and tongue paralysis. However, these manifestations are very difficult to evaluate in patients with RS, unless they prove evident in the course of the clinical exploration. This is particularly due to the communication problem, the lack of language in most cases, and a heightened pain threshold that can mask the presence of pain-producing conditions. On the other hand, consideration is required of the possible interactions between the anxiolytic and anticonvulsant medication and analgesic drugs widely

used in dental practice, such as paracetamol, which at high doses and over the long term lessens the effect of lamotrigine. Likewise, acetylsalicylic acid (aspirin) can inhibit the metabolism of valproic acid, which in turn increases the bleeding tendency associated with the administration of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. The use of antibiotics must also be taken into consideration. In this sense, carbamazepine accelerates the metabolism of doxycycline, and its own metabolism can be inhibited by erythromycin and clarithromycin. Therefore, a detailed clinical history must be compiled, including all the drugs used by the patient for control of the disease, with a view to avoiding possible undesirable side effects.

The orofacial manifestations and habits of patients with RS found in the literature are described in Table 2. Evaluation of these oral manifestations indicates that the oral findings in RS are not exclusive of the syndrome, since they can also be seen in other diseases characterized by the presence of excessive oral / digital-manual habits, walking problems, seizures, and difficulties for correct oral hygiene (9,12,13). Nevertheless, there are some features, such as bruxism, anterior open bite, a high-arched palate and gingivitis, that are more prevalent in RS. Although bruxism is the oral habit most frequently associated with RS (9,11-16), its treatment remains the subject of controversy. Some authors contraindicate the use of splints in RS due to the important mental retardation of the affected patients, their deficient oral motor control and excessive oral-digital habits (9). In turn, Peak et al. (12) consider that splints should not be used due to the young age of the patients, who still present deciduous dentition. On the other hand, Alpoz et al. (14) have treated bruxism with soft splints, and special designs have even been developed in order to avoid the anterior mandibular movement that accompanies bruxism, combining such splints with acupuncture (15) - though the success obtained is limited.

Table 2. Oral manifestations of Rett syndrome found in the dental literature.

Authors	Publication year	Cases (n)	Age (years)	Oral manifestations
Di Bona (10)	1985	1	12	Traumatisms
Pagnacco et al. (11)	1988	1	5	Caries, dental wear, sialorrhea
Buccino et al. (9)	1989	1	4.3	High-arched palate, bruxism, digit sucking
Peak et al. (12)	1992	1	5	Bruxism, masseter hypertrophy
Ribeiro et al. (13)	1997	17	$\bar{x}=7.33$ (2.7-12.7)	Digital-manual sucking / nibbling, bruxism, oral breathing, tongue thrusting, dribbling, mandibular lateralization, gingivitis, caries, high-arched palate, open bite
Alpoz et al. (14)	1999	1	5	Bruxism
Magalhaes et al. (15)	2002	13	$\bar{x}=9$ (3-16)	Bruxism

The literature describes the use of mouth props to secure a degree of stability and oral opening, in order to facilitate dental exploration and/or treatment (9,15). As regards behavioral management, some authors (12) have suggested the use of certain techniques used in autism (routines and the avoidance of noise). In this context, consideration is required of the important alteration and limitation in patient communication capacity, the profound mental retardation, and lack of attention. As a result, the dental management techniques must be adapted to each individual case. Some authors have used sedation with nitrous oxide (14), while others combine it with sublingual midazolam (16). In turn, some investigators use general anesthesia (10,11), due to the medical risk of the patient and the lack of cooperation needed for correct dental treatment (17). In any case, all authors agree that prevention, with diet control, the application of fluor and frequent revisions are crucial for the management of these patients, and can limit the use of sedation and general anesthesia to only the most extreme cases.

In conclusion, the present review shows that the deleterious digital-oral habits and orofacial motor functional disorders of these patients must be taken into account, since in the early stages of the disease they can give rise to malocclusions such as anterior open bite and a high-arched palate. However, the most characteristic clinical feature of RS is bruxism, of an uncertain etiopathogenesis, and difficult to treat (Fig. 1).



Fig. 1. Clinical characteristics in Rett syndrome: Gingivitis, bruxism and dental fracture.

References

- References with links to Crossref - DOI
1. Chahrouh M, Zoghbi HY. The story of Rett syndrome: from clinic to neurobiology. *Neuron*. 2007;56:422-37.
 2. Rett A. On a unusual brain atrophy syndrome in hyperammonemia in childhood. *Wien Med Wochenschr*. 1966;116:723-6.
 3. Hagberg B, Aicardi J, Dias K, Ramos O. A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia, and loss of purposeful hand use in girls: Rett's syndrome: report of 35 cases. *Ann Neurol*. 1983;14:471-9.
 4. Raizis AM, Saleem M, MacKay R, George PM. Spectrum of MECP2 mutations in New Zealand Rett syndrome patients. *N Z Med J*. 2009;122:21-8.
 5. Guy J, Gan J, Selfridge J, Cobb S, Bird A. Reversal of neurological defects in a mouse model of Rett syndrome. *Science*. 2007;315:1143-7.
 6. Hagberg B, Hanefeld F, Percy A, Skjeldal O. An update on clinically applicable diagnostic criteria in Rett syndrome. Comments to Rett Syndrome Clinical Criteria Consensus Panel Satellite to European Paediatric Neurology Society Meeting, Baden Baden, Germany, 11 September 2001. *Eur J Paediatr Neurol*. 2002;6:293-7.
 7. Pineda M, Araçil A, Vernet A, Espada M, Cobo E, Arteaga R, et al. Rett's syndrome in the Spanish population. *Rev Neurol*. 1999;28:105-9.
 8. Budden SS, Dorsey HC, Steiner RD. Clinical profile of a male with Rett syndrome. *Brain Dev*. 2005;27 Suppl 1:S69-S71.
 9. Buccino MA, Weddell JA. Rett syndrome—a rare and often misdiagnosed syndrome: case report. *Pediatr Dent*. 1989;11:151-7.
 10. Di Bona MC. Hospital dentistry for a child with Rett's syndrome. *Spec Care Dentist*. 1985;5:62-3.
 11. Pagnacco A, Ferrara M, Vangelisti R, Randon C. Rett syndrome: a "new" and rare disease. A clinical case. *Dent Cadmos*. 1988;56:93-5.
 12. Peak J, Eveson JW, Scully C. Oral manifestation of Rett's syndrome. *Br Dent J*. 1992;172:248-9.
 13. Ribeiro RA, Romano AR, Birman EG, Mayer MP. Oral manifestations in Rett syndrome: a study of 17 cases. *Pediatr Dent*. 1997;19:349-52.
 14. Alpoz AR, Ergul N, Oncag O. Bruxism in Rett syndrome: a case report. *J Clin Pediatr Dent*. 1999;23:161-3.
 15. Magalhães MH, Kawamura JY, Araújo LC. General and oral characteristics in Rett syndrome. *Spec Care Dentist*. 2002;22:147-50.
 16. Friedlander AH, Yagiela JA, Paterno VI, Mahler ME. The pathophysiology, medical management and dental implications of fragile X, Rett, and Prader-Willi syndromes. *J Calif Dent Assoc*. 2003;31:693-702.
 17. Escribano Hernández A, Hernández Corral T, Ruiz-Martín E, Porteros Sánchez JA. Results of a dental care protocol for mentally handicapped patients set in a primary health care area in Spain. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2007 Nov 1;12(7):E492-5.

