

Síndrome de Rett, una mirada actual

Rett Syndrome: an updated view

Trinidad Arancibia^a, Rosa Pardo^b, Paulo Barrientos^c

^aEstudiante de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

^bSección Genética, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

^cPrograma de Título de Especialistas en Genética Clínica, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Recibido: 20 de julio de 2022; Aceptado: 23 de noviembre de 2022

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

El Síndrome de Rett es un trastorno complejo del neurodesarrollo, de compromiso multisistémico con base genética. Afecta tanto al paciente como su entorno, no sólo en lo biológico sino que también en la esfera psicosocial.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Se presenta una visión integral y actualizada del Síndrome de Rett, planteando la importancia del problema y la escasa evidencia existente respecto a la enfermedad en Chile.

Resumen

El síndrome de Rett (SR) es un trastorno del neurodesarrollo poco frecuente descrito en 1966. Se caracteriza por un estancamiento y posterior regresión del desarrollo psicomotor, asociado a la aparición de movimientos estereotipados de manos, después de un período de desarrollo aparentemente normal. Se han identificado variantes patogénicas del gen *MECP2* en la mayoría de los casos. Esta revisión narrativa se enfoca en analizar información actualizada respecto al SR, tanto en sus aspectos médicos como sociales de forma global, con un énfasis en la situación chilena. Se procedió a una búsqueda de información actualizada en SR en múltiples bases de datos, seleccionando 68 artículos publicados entre 1995 y 2022, 56 sobre aspectos médicos, 11 sobre aspectos sociales y 1 en ambos. Adicionalmente, se incluyó información de páginas gubernamentales en los aspectos sociales. Dentro de los aspectos médicos se abordan clínica, diagnóstico y clasificación, genética, fisiopatología y manejo. Respecto a lo social, se enfoca en el estrés psicoemocional que puede causar en la familia en base a estudios internacionales y por último, en las distintas herramientas con las que cuentan las pacientes chilenas. El SR es una patología compleja que afecta múltiples sistemas, requiriendo un manejo multidisciplinario y teniendo un importante impacto psicológico y socioeconómico en la familia. En Chile, las leyes 20.422 y 21.292, el Servicio Nacional de Discapacidad y la creación de la fundación “Caminamos por Ellas y Ellos” son avances positivos en el apoyo a estas pacientes y sus familias.

Palabras clave:

Síndrome de Rett;
MECP2;
Discapacidad
Intelectual;
Trastornos del
Neurodesarrollo

Abstract

Rett syndrome (RS) is a rare neurodevelopmental disorder first described in 1966. It is characterized by the arrest and regression of intellectual, motor, and communicative developmental milestones, followed by the appearance of hand stereotypies after an apparently normal development period. Pathogenic variants in the *MECP2* gene have been identified as a cause in most cases. The following review focuses on analyzing updated information regarding the medical and social aspects of RS globally, with a special emphasis of the situation in Chile. A multiple database search for updated information on RS was performed, selecting 68 articles published between 1995 and 2022, 56 on medical aspects, 11 on social aspects, and 1 on both. Additionally, information regarding certain social aspects was collected from government websites. Regarding medical aspects, the review focuses on RS' clinical features, diagnosis and classification, genetics, pathophysiology, and management. In relation to social aspects, the review presents the psychic and emotional stress that RS can cause on affected families based on international studies and, lastly, the opportunities and tools available to Chilean patients. RS is a complex disorder affecting multiple organ systems. Its management requires a multidisciplinary approach, having an important psychological and socioeconomic impact on the family. In Chile, Laws N° 20,422 and 21,292, the National Disability Service, and the creation of the “*Caminamos por Ellas y Ellos*” (We Walk for Them) foundation are positive milestones met in the journey of supporting these families.

Keywords:

Rett syndrome;
MECP2;
Intellectual Disability;
Neurodevelopmental Disorders

Introducción

El síndrome de Rett (SR) es una enfermedad del neurodesarrollo descrita en 1966 por Andreas Rett y reconocida en 1983, cuando Bengt Hagberg publicó sus observaciones en 35 niñas suizas con clínica similar^{1,2}. Dicho año se creó la *International Rett Syndrome Foundation* (IRSF) que financia investigaciones en SR y brinda apoyo a familias afectadas mediante educación y formación de redes². Este síndrome se caracteriza por regresión del desarrollo psicomotor, microcefalia adquirida y aparición de movimientos estereotipados de manos, frecuentemente después de un periodo de desarrollo aparentemente normal³. En los años 90 se logró catalogar como una patología genética, relacionada principalmente a mutaciones en el gen *MECP2*^{2,4}. La prevalencia mundial es de 1/10.000 a 1/15.000 recién nacidos vivos⁵.

Las enfermedades raras (ERs) son aquellas con una prevalencia menor a 1/2.000⁶, muchas de ellas causan discapacidad o tienen manifestaciones graves, y pocas cuentan con tratamientos curativos. En conjunto, las ERs conllevan a una alta carga para los sistemas de salud y se asocian a exclusión laboral y social de muchas personas⁷.

La presente revisión narrativa se enfoca en entregar información actualizada respecto al SR en cuanto a la historia natural de la enfermedad, sospecha, diagnóstico y clasificación y opciones de tratamiento. Dentro de lo social presenta distintos estudios sobre el impacto

psicoemocional en las familias. Adicionalmente se hará énfasis respecto a la situación del SR en Chile.

Metodología

Se realizó una búsqueda sobre SR en las bases de datos PubMed, Google Scholar, y SCIELO, y en las páginas informativas de ORPHANET, Ley Chile, SENADIS y CEDINTA. Se buscó dirigidamente en Google la existencia de una fundación en Chile y se revisaron las fuentes originales de información en artículos de revisión encontrados. Se seleccionaron artículos en inglés y español, empleando como términos de búsqueda “Rett syndrome” “Síndrome de Rett” “Rett syndrome clinical features” “Rett syndrome and social aspects” “Rett syndrome quality of life” “Rett syndrome Chile” y luego se buscó específicamente por área, como “Rett syndrome motor disorders” “Rett syndrome epilepsy” “Rett syndrome and communication” “Rett syndrome hand stereotypies” “Rett syndrome sleep” “Rett syndrome management” “Enfermedades Raras”.

Se ocupó como criterio de búsqueda artículos publicados entre 2011 y 2021. Sin embargo, dado una gran cantidad de revisiones basadas en artículos originales de mayor antigüedad, se recurrió a dichas fuentes. Así, el resultado final fueron 68 artículos de entre los años 1995 hasta 2022, de ellos, 56 corresponden a los aspectos médicos, 11 a los sociales y 1 incluido en ambos. Además, dentro de los aspectos sociales se in-

cluyeron 2 leyes, 5 referencias de información gubernamental y una noticia universitaria.

Aspectos Médicos

Clínica

En el año 2002 el Dr. Bengt Hagberg describió la historia natural del SR en 4 estadios clínicos: estancamiento, regresión rápida, pseudoestacionario y deterioro motor tardío⁸. No todas las afectadas llegan a la última etapa, y algunas pasarán de la segunda a la cuarta etapa². Esto es relevante dado que las manifestaciones presentes al momento de la evaluación, dependerán del estadio de la enfermedad en la cual se encuentren, algo importante a tener en cuenta a la hora de plantear el diagnóstico. La caracterización clínica de cada etapa se encuentra en la figura 1^{2,8,9}. A continuación, se resumen las manifestaciones clínicas más importantes por sistemas.

Síntomas motores

Todas las pacientes con SR típico presentan movimientos estereotipados de manos en la línea media (lavado, frotado, aplausos, tirar pelo) los cuales pueden variar según el tipo de SR. Además, se pierde el uso propositivo de las manos, síntoma esencial para el diagnóstico¹⁰. Otros trastornos motores descritos son bruxismo^{11,12}, distonía, temblor, mioclonías, coreoate-

tosis y alteraciones de la marcha, descritas como marcha atáxica o con aumento de la base de sustentación, pudiendo llegar hasta una pérdida completa de ella¹².

Síntomas del comportamiento

En las personas con SR predominan las conductas internalizantes como ansiedad (en especial social) y depresión, y menos frecuentemente conductas externalizantes como impulsividad, hiperactividad, agresiones y episodios de gritos o llanto incontrolable, las cuales se encuentran principalmente en pacientes con un fenotipo más leve a moderado de SR y en edades más precoces, lo que ha planteado la posibilidad de que sean parte de la historia natural de la enfermedad y no una diferencia fenotípica¹³.

Epilepsia

Entre el 60%-80% de las pacientes con SR tienen epilepsia^{14,15,16} existiendo crisis de diferentes tipos, siendo las más comunes las crisis parciales complejas y las generalizadas¹⁷. Se cree que la epilepsia en SR está sobre diagnosticada, pues algunos de los síntomas motores pueden confundirse con crisis epilépticas, por lo que es importante estudiarlas con video-electroencefalograma^{14,18}.

Crecimiento y nutrición

El retraso en el crecimiento es común, siendo lo más destacado el perímetro cefálico, llevando a mi-

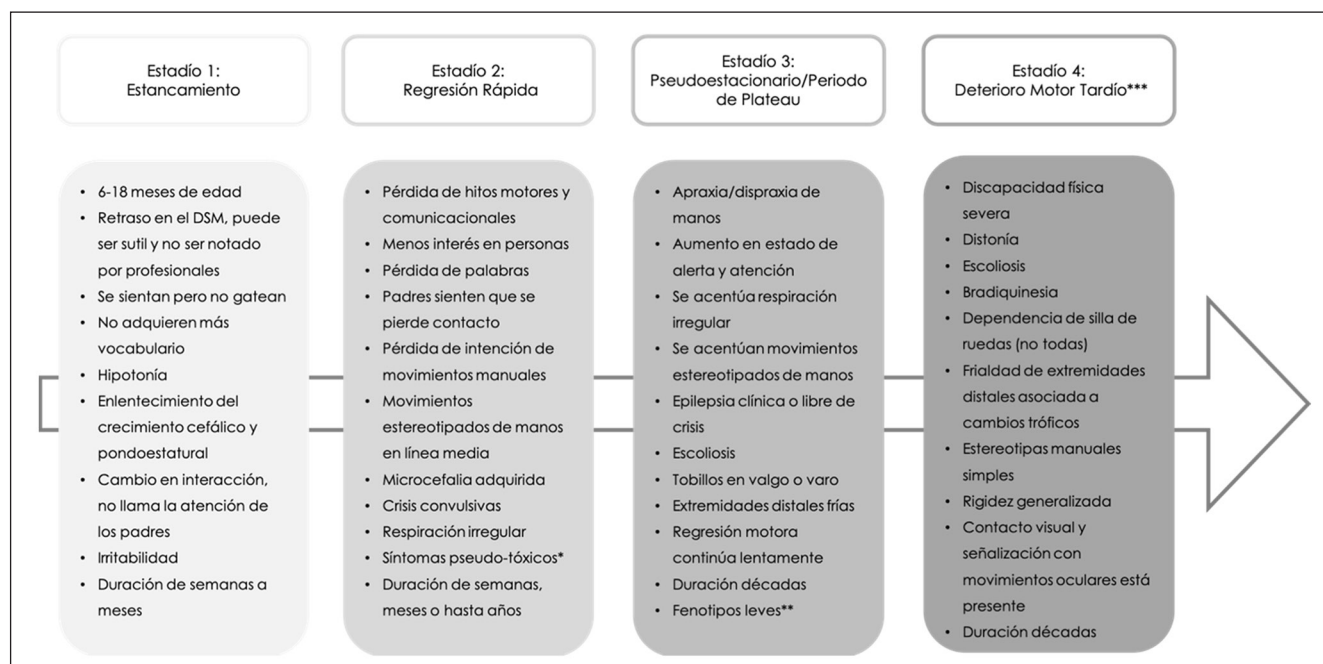


Figura 1. Historia Natural del Síndrome de Rett. *Síntomas pseudo-tóxicos: llanto agudo, fiebre y apatía que pueden sugerir meningoencefalitis. Pueden llevar hasta hospitalizaciones sin encontrarse explicación bioquímica o microbiológica al cuadro. Tras la recuperación del episodio la personalidad de la niña ha cambiado completamente. **En fenotipos leves puede haber lenguaje hablado y recuperar intencionalidad de movimientos manuales. ***No todas las niñas llegan a esta etapa y algunas pueden saltarse de estadio 2 a 4. Figura adaptada de Hagberg et al. (2002), Smeets et al. (2011) y Kyle et al. (2018).

crocefalia adquirida en la mayoría de los casos. Posteriormente presentan compromiso pondoestatural, que suele ser más acentuado en las mutaciones Thr158Met, Arg168X, Arg255X, Arg270X y las grandes deleciones de *MECP2*¹⁹. Se ha descrito que hasta el 80% de las personas con SR tienen desnutrición, siendo esto posiblemente atribuible a un gasto energético aumentado o dificultades en la masticación y deglución, reflujo gastroesofágico (RGE) y vómitos²⁰.

Manifestaciones musculoesqueléticas

Se estima que el 80% de las pacientes tienen escoliosis²¹, 50% dislocación de caderas²² y 28%-32% fracturas^{23,24}. Se ha descrito disminución de la mineralización ósea y mayor riesgo de fracturas, sin causa establecida para ello^{23,24}.

Alteraciones autonómicas

Las alteraciones autonómicas se presentan en la mayoría de las personas con SR clásico y podrían orientar al diagnóstico si se tiene la sospecha, siendo la más frecuente el patrón de respiración irregular e hiperventilación, seguido por alteraciones de la actividad eléctrica cardíaca, característicamente prolongación del intervalo QT²⁵ y frialdad distal².

Algunos autores han sugerido mayor prevalencia de casos de muerte súbita en pacientes con SR respecto a la población general, planteando las alteraciones autonómicas como posible causa²⁵.

Sueño

Las personas con SR pueden tener patrones irregulares de sueño/vigilia, cantidad excesiva de siestas, bruxismo, risas, gritos y llantos nocturnos, somniloquia, terrores nocturnos y/o convulsiones. La prevalencia de alteraciones del sueño se ha estimado entre 40 y 80%²⁶.

Alteraciones gastrointestinales

Más del 90% de las pacientes presentarían alteraciones gastrointestinales, dentro de las cuales lo que más destaca son la constipación en un 80% y el RGE en un 40%. Menos frecuentemente se han descrito vómitos, gastroparesia y alteraciones biliares. Sumado a esto, aproximadamente un 80% tiene problemas con la alimentación por vía oral, tales como dificultad al masticar o tragar, tiempos prolongados de alimentación y/o aspiración²⁷.

Alteraciones endocrinas

Existen pocos estudios sobre este sistema. Se ha descrito que las niñas con SR presentan más frecuentemente pubertad precoz (25%), menarquia retrasada (19%) y adrenarquia precoz (28%)²⁸. La asociación entre una mutación específica y desarrollo puberal varía

según los estudios²⁸. La función tiroidea puede estar alterada, manifestándose como hipertiroidismo. Stagi et al., el 2015 concluyen que las pacientes con mutaciones en *CDKL5* muestran mayores niveles de T4 libre que aquellas con mutaciones en *MECP2*. Además, dentro de las mutaciones de *MECP2* las deleciones son las que menos mostraron niveles elevados de T4 libre²⁹.

Diagnóstico y clasificación

El SR es de diagnóstico clínico y no es obligatorio contar con el examen genético confirmatorio. Sin embargo, el estudio genético es de gran utilidad para su caracterización. El SR se subdivide en típico y atípico según los parámetros clínicos que cumplan. En el 2002 se llegó a un consenso sobre criterios clínicos para diagnóstico de SR, y estos fueron nuevamente revisados en el año 2010¹⁰ (tabla 1).

Tabla 1. Criterios diagnósticos para el Síndrome de Rett revisados en 2010

Rett típico o clásico
1. Período de regresión seguido por recuperación o estabilización
2. Todos los criterios mayores y ninguno de exclusión
3. Los criterios menores no son requeridos, pero están usualmente presentes
Rett atípico o variante
1. Período de regresión seguido por recuperación o estabilización
2. Al menos 2 de los criterios mayores
3. Al menos 5 de los 11 criterios menores
Criterios mayores
1. Pérdida parcial o completa de habilidades manuales adquiridas
2. Pérdida parcial o completa de lenguaje adquirido
3. Alteraciones de la marcha (dispráxica o ausencia de la habilidad)
4. Movimientos estereotipados de las manos
Criterios de exclusión
1. Daño cerebral secundario a trauma, enfermedad neurometabólica y/o infección severa que cause problemas neurológicos
2. Desarrollo psicomotor severamente anormal en los primeros 6 meses de vida
Criterios menores para Rett atípico
1. Alteraciones respiratorias en vigilia
2. Bruxismo en vigilia
3. Patrón de sueño alterado
4. Tono muscular anormal
5. Alteraciones vasomotoras periféricas
6. Escoliosis/Cifosis
7. Retraso en el crecimiento
8. Manos y pies fríos y pequeños
9. Episodios de gritos/risa inapropiados
10. Respuesta al dolor disminuida
11. Intensa comunicación con ojos y conductas de señalización con la vista (eye-pointing)

Adaptada de Smeets et al.², basado en Neul, J.L et al.¹⁰.

Genética

El SR es causado principalmente por variantes en el gen *MECP2*, ubicado en el cromosoma X (Xq28), que explica alrededor del 95% de los SR típicos y un 75% de los SR atípicos³⁰. El 99% de estas mutaciones son *de novo*, y usualmente se localizan en el alelo paterno³¹. Este gen codifica para la Proteína 2 de Unión a Metil-CpG (*MECP2*, expresada en el cerebro), que tiene un rol en la regulación de la expresión génica³². Las mutaciones en *MECP2* tienen un patrón de herencia dominante ligada a X, por lo que el SR afecta principalmente a mujeres. El cuadro clínico en estos casos es variable, debido en parte a la inactivación aleatoria del cromosoma X en mujeres^{33,34}.

Existen pocos casos descritos en hombres con SR y mutaciones de *MECP2*, condición que puede asociarse a cariotipo 47 XXY^{35,36}, mosaicos somáticos³⁷ o bien un cuadro más severo conocido como Encefalopatía de Rett^{4,38}. En raras ocasiones, varones 46,XY con SR presentan mutaciones específicas de *MECP2* que se han asociado a fenotipos leves en mujeres⁴.

Las alteraciones en *MECP2* se deben en su gran mayoría a mutaciones puntuales, por lo que el estudio de elección es la secuenciación del gen. Esto puede realizarse en forma aislada o dentro de un panel genético. Un pequeño porcentaje se debe a deleciones o duplicaciones en la secuencia por lo que el estudio para estos casos debiese realizarse con amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples (MLPA, por sus siglas en inglés)³⁹. Se han descrito más de 800 mutaciones en *MECP2* en pacientes con SR³⁰ siendo la mayoría puntuales^{40,41}. El 60%-70% de los casos corresponde a 8 variantes puntuales por sustitución (p.Arg106Trp, p.Arg133Cys, p.Thr158Met, p.Arg168*, p.Arg255*, p.Arg270*, p.Arg294* y p.Arg306Cys)^{40,41}.

Existen variantes atípicas de SR causadas por otros genes, como la variante con epilepsia precoz asociado al gen *CDKL5* ubicado en el cromosoma Xp22⁴² y la variante congénita asociada a *FOXG1*, ubicado en el cromosoma 14q12^{43,44}. *CDKL5* codifica para la Proteína Kinasa dependiente de Ciclina 5, la cual es necesaria para la maduración neuronal y es expresada preferentemente en el núcleo y citoplasma de neuronas del hipocampo y corteza cerebral, particularmente en el periodo posnatal⁴⁵. La proteína *FOXG1*, codificada por el gen homónimo, actúa como un factor de transcripción, expresándose exclusivamente en cerebro^{46,47}.

Un pequeño porcentaje de los casos de SR clínico no tienen una etiología genética clara, pues las pruebas genéticas arrojan resultados negativos para los tres genes descritos. Estudios recientes con técnicas de secuenciación masiva (ej. secuenciación de nueva generación), han permitido postular al menos otros 80 genes que pudiesen estar asociados³⁰, muchos de los cuales tienen roles en la regulación de la expresión gé-

nica, conformación de la cromatina, acción de neurotransmisores y, procesamiento y traducción del ARN. Vidal et al en su revisión del 2019 describen los genes *STXBP1*, *TCF4*, *SCN2A*, *WDR45* y *MEF2C* como aquellos en los que más comúnmente se han encontrado variantes patogénicas o probablemente patogénicas en pacientes con fenotipo de SR³⁰.

En Chile sólo existe un estudio publicado por Aron et al. el 2019, donde se analizaron variantes en *MECP2* en 14 pacientes chilenas con diagnóstico clínico de SR (70% con SR clásico). Encontraron variantes patogénicas de *MECP2* en el 57% de ellas, concluyendo que puede haber otros genes u otros diagnósticos involucrados en aquellas pacientes sin variantes en *MECP2*. Destacan la relevancia del estudio molecular en ellas para poder caracterizarlas mejor, definir etiología del diagnóstico, y contribuir al conocimiento sobre genética de SR a nivel mundial, abriendo la posibilidad a estudios de terapias dirigidas⁴⁸.

Fisiopatología

El *MECP2* es un gen altamente pleiotrópico que regula la expresión génica y, por lo tanto, su producto proteico interactúa con múltiples proteínas y moléculas reguladoras⁴⁹. Por mucho tiempo se creyó que era un factor de transcripción que sólo tenía una función silenciadora, pero evidencia reciente sugiere que puede ser activador o silenciador dependiendo del contexto molecular⁵⁰. La proteína se expresa y actúa de forma diferencial según el estadio de desarrollo, región cerebral^{51,52,53,54} y estado de metilación del ADN⁵⁵, lo cual explicaría la progresión de la enfermedad según edad y síntomas asociados. La evidencia actual ha demostrado que el SR se asocia a un trastorno dendrítico y sináptico, y a déficit en la plasticidad^{56,57}. Los mecanismos a través de los cuales las mutaciones en *MECP2* y otros genes llevan a SR escapan a los objetivos de esta revisión, y fueron sistematizados en detalle en otros trabajos^{49,58}.

Manejo

El SR es una condición que requiere de un abordaje multidisciplinario. Con un adecuado manejo, se estima una supervivencia de 70% a los 50 años^{59,60}. En el año 2020 se publicó el primer consenso sobre los lineamientos de manejo de SR a lo largo del ciclo vital en atención primaria⁶¹. Entre sus principales aspectos, establece que básicamente las pacientes debiesen contar con un estudio molecular y realizar consejo genético a la familia. Durante la atención debiese realizarse un tamizaje por sistemas, a través de entrevista y exámenes, según las manifestaciones esperadas en la etapa de la enfermedad en que se encuentre la paciente y realizar derivaciones oportunas.

Respecto al tratamiento farmacológico, el consenso

recomienda el uso empírico de inhibidores de bomba de protones y aporte de vitamina D en 600 a 1.000 UI diarias. Es usual la necesidad de laxantes como polietilenglicol, hidróxido de magnesio, glicerina o bisacodilo sin explicitar preferencia. Frente a la sospecha de depresión y/o ansiedad se recomienda el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina dado el menor riesgo de inducir prolongación del QT. Si hay alteraciones de sueño considerar melatonina o trazodona. Para mayor detalle se puede recurrir a la guía referenciada⁶¹. Podría considerarse realizar un electrocardiograma anual y derivar al cardiólogo en caso de anormalidad. Singh et al. 2018, propone evitar fármacos que prolonguen el QT y plantea la posibilidad de uso de beta-bloqueadores de forma profiláctica en casos de QT > 550 ms, aunque también podría considerarse un dispositivo implantable^{25,61}. Para el manejo de la epilepsia se recomienda usar agentes no benzodiazepínicos dado el riesgo de depresión respiratoria que suponen estos fármacos²⁵.

Estudios en terapia génica con *MECP2* para SR se encuentran aún en fase pre-clínica, siendo el principal obstáculo el riesgo de hiperexpresión del gen⁶².

Aspectos sociales

El SR es una condición con alta carga psicosocial para el paciente y su familia, teniendo un impacto importante en la calidad de vida⁶³. Pari et al. estudiaron 79 padres de niñas con SR encontrando niveles clínicos de estrés en el 39% de los padres y 44% de las madres, con relación directa a la severidad del SR⁶⁴. Gerber et al., realizaron un estudio para determinar la tasa de divorcios que ocurrían en parejas brasileñas con hijas con SR y Síndrome de Down, detectando que ésta era mayor en familiares de hijas con SR⁶⁵. Cianfaglione et al. publicaron sobre el bienestar psicosocial en madres y hermano/as de niñas con SR, concluyendo que las madres presentaban elevados niveles de ansiedad en comparación a un grupo control, sin diferencias respecto a niveles de depresión. En los hermano/as sólo se observó una diferencia significativa en dificultades de conductas prosociales, y presentaron menor hiperactividad que el grupo control. La severidad de los síntomas conductuales en las niñas era un predictor de la ansiedad y estrés en las madres⁶⁶.

Por otra parte, Cianfaglione et al., estudiaron longitudinalmente a una cohorte de madres de niñas y mujeres con SR durante 16 meses, concluyendo que los niveles de ansiedad y depresión se mantenían estables en el tiempo, sugiriendo el carácter crónico de la sobrecarga en estas cuidadoras⁶⁷. En términos de calidad de vida, Corchón et al., concluyeron que el SR afecta de igual manera áreas físicas y psicológicas, siendo más

afectadas la salud mental y sentimiento de bienestar, en segundo lugar afectaban el área social⁶⁸. No obstante, Sarajlija et al., tras estudiar a 49 madres cuidadoras de niñas con SR, describieron que 30,6% sufrían depresión severa, y que en general se obtuvieron puntajes bajos en las áreas salud mental, vitalidad y funcionalidad emocional⁶⁹.

Por su parte, Rozensztrauch et al., 2021, tras estudiar la presentación clínica en relación con la calidad de vida y la funcionalidad familiar en 23 familias, encontraron que la malnutrición y el bajo peso afectaba significativamente la funcionalidad familiar en términos de las relaciones, y que las niñas tenían una baja calidad de vida según percepción parental. Por otro lado, aquellas niñas que recibían 5 horas de rehabilitación semanal tenían mejor calidad de vida en términos de la funcionalidad escolar²⁰. Galán, 2020, menciona que las familias de niñas con SR tienen altos niveles de inadaptación, pues se vuelve difícil balancear cuidados, citas médicas, tratamientos, vida familiar y laboral. Además, destaca la importancia de promover formas de afrontar la situación, ya sea mediante organizaciones, redes de apoyo y/o políticas públicas. Se destaca como aspecto positivo que las familias con niñas con SR presentan niveles altos de resiliencia⁷⁰.

En Chile aún no existen estudios que analicen esta temática. Además, al ser una ER existe menos conocimiento por parte de los equipos médicos sobre esta condición, llevando a las familias a recorrer un largo camino y a visitar numerosos especialistas antes de llegar a un diagnóstico y poder iniciar terapias a tiempo, prevenir complicaciones y recibir consejería genética⁶³. En Polonia se realizó un estudio sobre conocimiento de ERs en estudiantes de Medicina, donde más del 70% creía que sólo genetistas y pediatras debiesen ser educados y entrenados en ERs, y más del 95% reconocía que su conocimiento en ERs era “insuficiente” o “muy pobre”⁷¹. No fueron encontrados estudios sobre esta materia en estudiantes chilenos.

En términos económicos, muchas de las ERs requieren de exámenes y tratamientos costosos, a los que no todas las familias pueden acceder, incrementando los altos niveles de estrés parental⁶.

Como toda persona en Chile, las niñas con SR tienen acceso al Sistema de Salud Chileno. En el 2010 se promulgó la Ley 20.422 que establece normas sobre igualdad de oportunidades e inclusión social a personas con discapacidad, que en su artículo 21 menciona que “las personas con discapacidad tienen derecho, a lo largo de todo su ciclo vital y mientras sea necesario, a la rehabilitación y a acceder a los apoyos, terapias y profesionales que la hagan posible”⁷². Por mandato de esta ley, se creó el Servicio Nacional de la Discapacidad (SENADIS), un servicio público con la finalidad de promover el derecho a la igualdad de oportunidades

de las personas con discapacidad⁷³. Desde allí han nacido programas de prevención y promoción de salud y fortalecimiento de las redes de rehabilitación con base comunitaria⁷⁴ y acceso a beneficios como rebajas arancelarias en ayudas técnicas, atenciones de Kinesiología, Terapia Ocupacional, y Fonodaudiología en modalidad libre elección sin tope anual, cuando la persona esté inscrita en el Registro Nacional de Discapacidad, al cual se puede acceder desde los 6 meses de edad⁷⁵. A pesar de que no hay estudios sobre los resultados de la implementación de estas iniciativas en niñas con SR, el 2021 Manríquez et al publicaron un estudio sobre las experiencias y percepciones de la rehabilitación comunitaria en la Región Metropolitana de Chile. Se entrevistó a personas con discapacidad, a sus familias, y a profesionales trabajando en los centros de rehabilitación comunitaria. Los resultados mostraron que a pesar de que existe una alta satisfacción usuaria con las atenciones, se enfoca más en lo biomédico de las patologías, dejando de entregar una rehabilitación integral. Desde la perspectiva profesional, dada la alta demanda de prestaciones y poco personal capacitado, no se pueden otorgar la cantidad de atenciones suficientes que los usuarios requieren⁷⁶. En este estudio no se especificó las patologías de los sujetos entrevistados. Sin embargo, su criterio de exclusión fue no tener comunicación oral por lo que es posible inferir que pacientes con SR no participaron del estudio. Si bien no existen guías de práctica clínica para el diagnóstico y manejo de SR en Chile, el 2019 se agregó a las prestaciones del Fondo Nacional de Salud (FONASA) el estudio molecular mediante la técnica MLPA para el gen *MECP2*⁷⁷, quedando fuera estudios de secuenciación en éste y otros genes, que es el que detectaría el principal mecanismo de alteración causante del SR.

En el año 2017, como iniciativa de un grupo de familias afectadas, se creó la fundación “Caminamos por Ellas y Ellos”, como una forma de hacer comunidad, brindarse apoyo, visibilizar y compartir experiencias respecto al SR y las ERs⁷⁸. Sumado a esto, en diciembre de 2020 se promulgó la Ley 21.292 que declara el último día de febrero como “Día Nacional de la Educación y Concientización de las Enfermedades Raras Poco Frecuentes o Huérfanas” (ERPFH)⁷⁹, hecho que marca un hito en el país para dar a conocer las ERs y

las dificultades de pacientes y familias afectadas. Avanzando en la misma línea, en abril de 2021, se presentó al Ministerio de Salud una propuesta para un Plan Nacional de ERPFH generado a partir de un proceso de participación ciudadana. Por último, dentro del plan sanitario de Chile para la década 2021-2030, las ERs son consideradas un objetivo prioritario⁸⁰.

Conclusiones

El SR es una ER del neurodesarrollo de afección multisistémica y evoluciona durante la vida. Tiene un importante impacto psicosocial para el paciente y su familia. En Chile, el estudio molecular para deleciones y duplicaciones en *MECP2* es cubierto por FONASA, no obstante, este no logra cubrir gran parte de las variantes causantes de SR, por lo que conocer la clínica es sumamente importante. Respecto a manejo, si bien se cuenta con el consenso publicado el 2020, no existe aún una guía práctica clínica ajustada a la realidad nacional. Aunque están el SENADIS y el Registro Nacional de Discapacidad, no existen estudios sobre la efectividad en la implementación de estas medidas para SR. Se necesitan más datos nacionales para lograr estimar el impacto y relevancia del SR en Chile. La concientización sobre esta enfermedad y otras ERs está generando que se avance respecto a investigación, desarrollo de políticas públicas y formación de asociaciones nacionales e internacionales, con el fin de otorgar apoyo, financiamiento e información a los pacientes y familias que lidian con SR y otras ERs.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

A Jessica Cubillos, Cofundadora y secretaria de la Fundación Caminemos por Ellas y Ellos por la disposición y tiempo, y a las pacientes y familias de la fundación por compartir sus experiencias y la ayuda y orientación recibida para la elaboración de este documento.

Referencias

- Hagberg B, Aicardi J, Dias K, et al. 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(4):471-9. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.410140412>
- Smeets EEJ, Pelc K, Dan B. Rett syndrome. *Mol Syndromol*. 2012;2(3-5):113-27. <http://dx.doi.org/10.1159/000337637>
- Weaving LS, Ellaway CJ, Géczy J, et al. Rett syndrome: clinical review and genetic update. *J Med Genet*. 2005;42(1):1-7. <http://dx.doi.org/10.1136/jmg.2004.027730>
- Neul JL, Benke TA, Marsh ED, et al. The array of clinical phenotypes of males with mutations in Methyl-CpG binding protein 2. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2019;180(1):55-67. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.b.32707>
- Reserved IU-A. Orphanet: Rett syndrome. [Orpha.net. https://www.orpha.net](https://www.orpha.net)

- orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=778
6. Encina G, Castillo-Laborde C, Lecaros JA, et al. Rare diseases in Chile: challenges and recommendations in universal health coverage context. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):289. <http://dx.doi.org/10.1186/s13023-019-1261-8>
 7. Repetto Lisboa G. Raras pero no invisibles: ¿Por qué son importantes las enfermedades poco frecuentes y qué podemos hacer al respecto? *Rev chil enferm respir.* 2017;33(1):9-11. <http://dx.doi.org/10.4067/s0717-73482017000100001>
 8. Hagberg B. Clinical manifestations and stages of Rett syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2002;8(2):61-5. <http://dx.doi.org/10.1002/mrdd.10020>
 9. Kyle SM, Vashi N, Justice MJ. Rett syndrome: a neurological disorder with metabolic components. *Open Biol.* 2018;8(2):170216. <http://dx.doi.org/10.1098/rsob.170216>
 10. Neul JL, Kaufmann WE, Glaze DG, et al. Rett syndrome: revised diagnostic criteria and nomenclature. *Ann Neurol.* 2010;68(6):944-50. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.22124>
 11. Stallworth JL, Dy ME, Buchanan CB, et al. Hand stereotypies: Lessons from the Rett Syndrome Natural History Study. *Neurology.* 2019;92(22):e2594-603. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.00000000000007560>
 12. Brunetti S, Lumsden DE. Rett Syndrome as a movement and motor disorder - A narrative review. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020;28:29-37. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpn.2020.06.020>
 13. Buchanan CB, Stallworth JL, Scott AE, et al. Behavioral profiles in Rett syndrome: Data from the natural history study. *Brain Dev.* 2019;41(2):123-34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2018.08.008>
 14. Glaze DG, Percy AK, Skinner S, et al. Epilepsy and the natural history of Rett syndrome. *Neurology* 2010;74(11):909-12. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181d6b852>
 15. Jian L, Nagarajan L, de Klerk N, et al. Seizures in Rett syndrome: an overview from a one-year calendar study. *Eur J Paediatr Neurol.* 2007;11(5):310-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpn.2007.02.008>
 16. Steffenburg U, Hagberg G, Hagberg B. Epilepsy in a representative series of Rett syndrome. *Acta Paediatr.* 2001;90(1):34-9. <http://dx.doi.org/10.1080/080352501750064842>
 17. Pintaudi M, Calevo MG, Vignoli A, et al. Epilepsy in Rett syndrome: clinical and genetic features. *Epilepsy Behav.* 2010;19(3):296-300. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.06.051>
 18. Glaze DG, Schultz RJ, Frost JD. Rett syndrome: characterization of seizures versus non-seizures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1998;106(1):79-83. [http://dx.doi.org/10.1016/s0013-4694\(97\)00084-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0013-4694(97)00084-9)
 19. Tarquinio DC, Motil KJ, Hou W, et al. Growth failure and outcome in Rett syndrome: specific growth references. *Neurology.* 2012;79(16):1653-61. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e31826e9a70>
 20. Rozensztrauch A, Sebzda A, migiel R. Clinical presentation of Rett syndrome in relation to quality of life and family functioning. *J Int Med Res.* 2021;49(4):3000605211007714. <http://dx.doi.org/10.1177/03000605211007714>
 21. Percy AK, Lee H-S, Neul JL, et al. Profiling scoliosis in Rett syndrome. *Pediatr Res.* 2010;67(4):435-9. <http://dx.doi.org/10.1203/PDR.0b013e3181d0187f>
 22. Tay G, Graham H, Graham HK, et al. Hip displacement and scoliosis in Rett syndrome - screening is required. *Dev Med Child Neurol.* 2010;52(1):93-8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-8749.2009.03359.x>
 23. Jefferson AL, Woodhead HJ, Fyfe S, et al. Bone mineral content and density in Rett syndrome and their contributing factors. *Pediatr Res.* 2011;69(4):293-8. <http://dx.doi.org/10.1203/PDR.0b013e31820b937d>
 24. Motil KJ, Ellis KJ, Barrish JO, et al. Bone mineral content and bone mineral density are lower in older than in younger females with Rett syndrome. *Pediatr Res.* 2008;64(4):435-9. <http://dx.doi.org/10.1203/PDR.0b013e318180ebcd>
 25. Singh J, Lanzarini E, Santosh P. Autonomic dysfunction and sudden death in patients with Rett syndrome: a systematic review. *J Psychiatry Neurosci.* 2020;45(3):150-81. <http://dx.doi.org/10.1503/jpn.190033>
 26. Leven Y, Wiegand F, Wilken B. Sleep quality in children and adults with Rett syndrome. *Neuropediatrics.* 2020;51(3):198-205. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0040-1701693>
 27. Motil KJ, Caeg E, Barrish JO, et al. Gastrointestinal and nutritional problems occur frequently throughout life in girls and women with Rett syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55(3):292-8. <http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0b013e31824b6159>
 28. Killian JT, Lane JB, Cutter GR, et al. Pubertal development in Rett syndrome deviates from typical females. *Pediatr Neurol.* 2014;51(6):769-75. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.08.013>
 29. Stagi S, Cavalli L, Congiu L, et al. Thyroid function in Rett syndrome. *Horm Res Paediatr.* 2015;83(2):118-25. <http://dx.doi.org/10.1159/000370066>
 30. Vidal S, Xiol C, Pascual-Alonso A, et al. Genetic Landscape of Rett Syndrome Spectrum: Improvements and Challenges. *Int J Mol Sci.* 2019;20(16):3925. doi: 10.3390/ijms20163925. PMID: 31409060; PMCID: PMC6719047.
 31. Trappe R, Laccone F, Cobilanschi J, et al. MECP2 mutations in sporadic cases of Rett syndrome are almost exclusively of paternal origin. *Am J Hum Genet.* 2001;68(5):1093-101. doi: 10.1086/320109. PMID: 11309679; PMCID: PMC1226090.
 32. Lee W, Kim J, Yun JM, et al. MeCP2 regulates gene expression through recognition of H3K27me3. *Nat Commun.* 2020;11(1):3140. doi: 10.1038/s41467-020-16907-0. PMID: 32561780; PMCID: PMC7305159.
 33. Brand BA, Blesson AE, Smith-Hicks CL. The Impact of X-Chromosome Inactivation on Phenotypic Expression of X-Linked Neurodevelopmental Disorders. *Brain Sci.* 2021;11(7):904. doi: 10.3390/brainsci11070904. PMID: 34356138; PMCID: PMC8305405.
 34. Xinhua Bao, Shengling Jiang, Fuying Song, et al. X chromosome inactivation in Rett Syndrome and its correlations with MECP2 mutations and phenotype. *J Child Neurol.* 2008;23(1):22-5. doi: 10.1177/0883073807307077. PMID: 18184939.
 35. Schwartzman JS, Bernardino A, Nishimura A, et al. Rett syndrome in a boy with a 47, XXY karyotype confirmed by a rare mutation in the MECP2 gene. *Neuropediatrics.* 2001;32(3):162-4. doi: 10.1055/s-2001-16620. PMID: 11521215.
 36. Vorsanova SG, Yurov YB, Ulas VY, et al. Cytogenetic and molecular-cytogenetic studies of Rett syndrome (RTT): a retrospective analysis of a Russian cohort of RTT patients (the investigation of 57 girls and three boys). *Brain Dev.* 2001;23:S196-201. doi: 10.1016/s0387-7604(01)00347-3. PMID: 11738872.
 37. Clayton-Smith J, Watson P, Ramsden S, et al. Somatic mutation in MECP2 as a non-fatal neurodevelopmental disorder in males. *Lancet.* 2000;356(9232):830-2. doi: 10.1016/s0140-6736(00)02661-1. PMID: 11022934.
 38. Schüle B, Armstrong DD, Vogel H, et al. Severe congenital encephalopathy caused by MECP2 null mutations in males: central hypoxia and reduced neuronal dendritic structure. *Clin Genet.* 2008;74(2):116-26. doi: 10.1111/j.1399-0004.2008.01005.x. Epub 2008. PMID: 18477000.
 39. Xiol C, Heredia M, Pascual-Alonso A, et al. Technological Improvements in the Genetic Diagnosis of Rett Syndrome Spectrum Disorders. *Int J Mol Sci.*

- 2021;22(19):10375. doi: 10.3390/ijms221910375. PMID: 34638716; PMCID: PMC8508637.
40. Bourdon V, Philippe C, Labrune O, et al. A detailed analysis of the MECP2 gene: prevalence of recurrent mutations and gross DNA rearrangements in Rett syndrome patients. *Hum Genet.* 2001;108(1):43-50. doi: 10.1007/s004390000422. PMID: 11214906.
 41. Amir RE, Van den Veyver IB, Wan M, et al. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nat Genet.* 1999;23(2):185-8. doi: 10.1038/13810. PMID: 10508514.
 42. Weaving LS, Christodoulou J, Williamson SL, et al. Mutations of CDKL5 cause a severe neurodevelopmental disorder with infantile spasms and mental retardation. *Am J Hum Genet [Internet].* 2004;75(6):1079-93. <http://dx.doi.org/10.1086/426462>
 43. Bahi-Buisson N, Nectoux J, Girard B, et al. Revisiting the phenotype associated with FOXP1 mutations: two novel cases of congenital Rett variant. *Neurogenetics.* 2010;11(2):241-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s10048-009-0220-2>
 44. Le Guen T, Bahi-Buisson N, Nectoux J, et al. A FOXP1 mutation in a boy with congenital variant of Rett syndrome. *Neurogenetics.* 2011;12(1):1-8. <http://dx.doi.org/10.1007/s10048-010-0255-4>
 45. Chen Q, Zhu Y-C, Yu J, et al. CDKL5, a protein associated with rett syndrome, regulates neuronal morphogenesis via Rac1 signaling. *J Neurosci.* 2010;30(38):12777-86. <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1102-10.2010>
 46. Xuan S, Baptista CA, Balas G, et al. Winged helix transcription factor BF-1 is essential for the development of the cerebral hemispheres. *Neuron.* 1995;14(6):1141-52. [http://dx.doi.org/10.1016/0896-6273\(95\)90262-7](http://dx.doi.org/10.1016/0896-6273(95)90262-7)
 47. Manuel MN, Martynoga B, Molinek MD, et al. The transcription factor Foxg1 regulates telencephalic progenitor proliferation cell autonomously, in part by controlling Pax6 expression levels. *Neural Dev.* 2011;6(1):9. <http://dx.doi.org/10.1186/1749-8104-6-9>
 48. Aron WC, Rauch LG, Benavides GF, et al. Síndrome de Rett: análisis molecular del gen MECP2 en pacientes chilenas. *Rev Chil Pediatr.* 2019;90(2):152. <http://dx.doi.org/10.32641/rchped.v90i2.724>
 49. Banerjee A, Miller MT, Li K, et al. Towards a better diagnosis and treatment of Rett syndrome: a model synaptic disorder. *Brain.* 2019;142(2):239-48. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awy323>
 50. Chahrouh M, Jung SY, Shaw C, et al. MeCP2, a key contributor to neurological disease, activates and represses transcription. *Science.* 2008;320(5880):1224-9. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1153252>
 51. Ward CS, Arvide EM, Huang T-W, et al. MeCP2 is critical within HoxB1-derived tissues of mice for normal lifespan. *J Neurosci.* 2011;31(28):10359-70. <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0057-11.2011>
 52. Shahbazian MD, Antalffy B, Armstrong DL, et al. Insight into Rett syndrome: MeCP2 levels display tissue- and cell-specific differences and correlate with neuronal maturation. *Hum Mol Genet.* 2002;11(2):115-24. <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/11.2.115>
 53. Huang T-W, Kochukov MY, Ward CS, et al. Progressive changes in a distributed neural circuit underlie breathing abnormalities in mice lacking MeCP2. *J Neurosci.* 2016;36(20):5572-86. <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2330-15.2016>
 54. Samaco RC, Mandel-Brehm C, Chao H-T, et al. Loss of MeCP2 in aminergic neurons causes cell-autonomous defects in neurotransmitter synthesis and specific behavioral abnormalities. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106(51):21966-71. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0912257106>
 55. Stroud H, Su SC, Hrvatin S, et al. Early-Life Gene Expression in Neurons Modulates Lasting Epigenetic States. *Cell.* 2017;171(5):1151-64.e16. doi: 10.1016/j.cell.2017.09.047. Epub 2017. PMID: 29056337; PMCID: PMC5693680.
 56. Tropea D, Giacometti E, Wilson NR, et al. Partial reversal of Rett Syndrome-like symptoms in MeCP2 mutant mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(6):2029-34. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0812394106>
 57. Kishi N, Macklis JD. MECP2 is progressively expressed in post-migratory neurons and is involved in neuronal maturation rather than cell fate decisions. *Mol Cell Neurosci.* 2004;27(3):306-21. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcn.2004.07.006>
 58. Feldman D, Banerjee A, Sur M. Developmental dynamics of Rett Syndrome. *Neural Plast.* 2016;2016:6154080. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/6154080>
 59. Tarquinio DC, Hou W, Neul JL, et al. The changing face of survival in Rett Syndrome and MECP2-related disorders. *Pediatr Neurol.* 2015;53(5):402-11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.06.003>
 60. Anderson A, Wong K, Jacoby P, et al. Twenty years of surveillance in Rett syndrome: what does this tell us? *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9(1):87. <http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-9-87>
 61. Fu C, Armstrong D, Marsh E, et al. Consensus guidelines on managing Rett syndrome across the lifespan. *BMJ Paediatr Open.* 2020;4(1):e000717. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjpo-2020-000717>
 62. Bassuk AG. Gene therapy for Rett syndrome. *Genes Brain Behav.* 2022;21(1):e12754. <http://dx.doi.org/10.1111/gbb.12754>
 63. Cortes F. Las enfermedades raras. *Rev Médica Clínica Las Condes.* 2015;26(4):425-31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmcl.2015.06.020>
 64. Pari E, Cozzi F, Rodocanachi Roidi ML, et al. Parenting girls with Rett syndrome: An investigation on self-perceived levels of stress. *J Appl Res Intellect Disabil.* 2020;33(6):1348-56. <http://dx.doi.org/10.1111/jar.12755>
 65. Lederman VRG, Alves B dos S, Negrão J, et al. Divorce in families of children with Down Syndrome or Rett Syndrome. *Cien Saude Colet.* 2015;20(5):1363-9. <http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232015205.13932014>
 66. Cianfaglione R, Hastings RP, Felce D, et al. Psychological well-being of mothers and siblings in families of girls and women with Rett syndrome. *J Autism Dev Disord.* 2015;45(9):2939-46. <http://dx.doi.org/10.1007/s10803-015-2457-y>
 67. Cianfaglione R, Hastings RP, Felce D, et al. Change over a 16-month period in the psychological well-being of mothers of girls and women with Rett syndrome. *Dev Neurorehabil.* 2017;20(5):261-5. <http://dx.doi.org/10.3109/17518423.2016.1142483>
 68. Corchón S, Carrillo-López I, Cauli O. Quality of life related to clinical features in patients with Rett syndrome and their parents: a systematic review. *Metab Brain Dis.* 2018;33(6):1801-10. <http://dx.doi.org/10.1007/s11011-018-0316-1>
 69. Sarajlija A, Djurić M, Tepavčević DK. Health-related quality of life and depression in Rett syndrome caregivers. *Vojnosanit Pregl.* 2013;70(9):842-7. <http://dx.doi.org/10.2298/vsp1309842s>
 70. Galán N. Análisis del impacto y organización familiar en el Síndrome de Rett: ansiedad, depresión, inadaptación y resiliencia. [Madrid, España]: Universidad Complutense de Madrid 2020.
 71. Domaradzki J, Walkowiak D. Medical students' knowledge and opinions about rare diseases: A case study from Poland. *Intractable Rare Dis Res.* 2019;8(4):252-9. <http://dx.doi.org/10.5582/irdr.2019.01099>
 72. LEY 20422: Establece normas sobre igualdad de oportunidades e inclusión social de personas con discapacidad [Internet]. feb 10, 2010. Disponible en: <https://bcn.cl/2ofkw>
 73. Servicio Nacional de la Discapacidad

- [Internet]. Gob.cl. [citado el 05 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.senadis.gob.cl/pag/2/1144/introduccion>
74. Servicio Nacional de la Discapacidad [Internet]. Gob.cl. [citado el 05 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.senadis.gob.cl/pag/142/1203/>
75. Servicio Nacional de la Discapacidad [Internet]. Gob.cl. [citado el 05 de diciembre de 2021]. Disponible en: https://www.senadis.gob.cl/pag/601/1899/beneficios_del_rnd
76. Manriquez M, Huepe G, Rebolledo J, et al. Experiencias y percepciones sobre rehabilitación comunitaria en la región metropolitana de Chile: estudio cualitativo. *Rev Argent Salud Pública.* 2021;13:1-10.
77. Nuevos exámenes genéticos incorporados a FONASA [Internet]. Centro de diagnóstico | CEDINTA. 2019 [citado el 5 de diciembre de 2021]. Disponible en: <http://cedinta.cl/nuevos-examenes-geneticos-incorporados-a-fonasa/>
78. Alvarado N. Estudiantes UACH se vinculan con fundación relacionada al Síndrome de Rett. 2021; [citado el 7 de diciembre de 2021]. Disponible en: <http://www.pmonntt.uach.cl/estudiantes-uach-se-vinculan-con-fundacion-relacionada-al-sindrome-de-rett/>
79. LEY 21292: Declara el último día de febrero de cada año como el “Día Nacional de la educación y concientización de las enfermedades raras, poco frecuentes o huérfanas” [Internet]. dic 17, 2020. Disponible en: <https://bcn.cl/2mt39>
80. Orientaciones para la Planificación y Programación en Red [Internet]. Minsal.cl. [citado el 23 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.minsal.cl/orientaciones-para-la-planificacion-y-programacion-en-red/>