

TRABAJO DE FIN DE GRADO

GRADO EN ENFERMERÍA



UNIVERSIDAD
DE ALMERÍA

LOS DÉFICITS DE VISIÓN EN EL SINDROME DE WOLFRAM Y SU IMPORTANCIA PARA GESTIONAR CUIDADOS DE ENFERMERÍA INDIVIDUALIZADOS

VISION DEFICITS IN WOLFRAM SYNDROME AND ITS IMPORTANCE IN
MANAGING INDIVIDUALIZED NURSING CARE

AUTORA

D.^a M^a del Mar García Aránegas

DIRECTORA

Prof.^a M^a Teresa Belmonte García



Facultad de
Ciencias de la Salud
Universidad de Almería

Curso
Académico
2019/2020
Convocatoria
Junio

RESUMEN

Este proyecto final de grado en enfermería pretende investigar en referencia a la discapacidad, y en particular, sobre la disfunción visual que produce la atrofia óptica en el síndrome de Wolfram, y la relación que tiene sobre la calidad de vida. El síndrome de Wolfram es un gran desconocido para la ciencia, y en particular lo son más aún, aquellos cuidados específicos basados en la evidencia científica que proporcionan al conjunto familiar afectado por este raro síndrome, y que limita mucho la vida de la persona afectada debido a las múltiples manifestaciones incapacitantes que presenta. Por ello, queremos hacer visible lo que se conoce en la actualidad acerca de este síndrome, con el fin de conseguir aportar datos basados en la evidencia científica que sirvan de base para hacer llegar la mejor atención sanitaria y cuidados de calidad que los profesionales podamos ofrecer a las personas afectadas, para que puedan tener una óptima calidad de vida relacionada con la salud.

Palabras clave: ceguera, discapacidad, tratamientos, enfermedad rara, síndrome de Wólfram, calidad de vida, familia.

ABSTRACT

This final undergraduate project in nursing aims to investigate about disability, and, about the visual dysfunction that optic atrophy produces in wolfram syndrome, and the relationship it has on quality of life. Wolfram syndrome is a great unknown to science, and in particular they are even more so, specific care based on scientific evidence provided to the whole family affected by this rare syndrome that severely limits the life of the affected person, due to the multiple incapacitating manifestations that it presents. Therefore, we want to make visible what is known today about this syndrome, with a view to obtaining evidence-based data to serve as a basis for delivering the best quality healthcare and care that professionals can offer to those affected, so that they can have an optimal quality of life related to health.

Keywords: blindness, disability, treatments, rare disease, Wolfram syndrome, quality of life, family.

INDICE

INTRODUCCION	1
METODOLOGIA	5
RESULTADOS	12
Investigaciones para frenar el avance del síndrome de Wolfram	13
Investigación para visibilizar todos los pacientes con síndrome de Wolfram en los sistemas de salud occidentales.....	18
Discapacidad visual provocada por la retinopatía que produce la atrofia óptica en el síndrome de Wolfram	20
DISCUSION	27
CONCLUSION	30
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	31
ANEXOS	36

INTRODUCCION

En la actualidad, el diagnóstico de una enfermedad rara, supone un problema importante, porque conlleva tener que adaptarse a la nueva vida que les espera tanto a esa persona que acaba de recibir un diagnóstico de una enfermedad de la que apenas se conoce, como para el resto de personas que forman parte de su entorno familiar, pero mayor es el problema cuando la enfermedad es una enfermedad neurodegenerativa e incapacitante como es el síndrome de Wólfram, también conocido por las siglas DIDMOAD o DIDMAOS en español cogiendo las siglas de sus principales manifestaciones, diabetes insípida, diabetes mellitus, atrofia óptica y sordera neurosensorial, además aparecen otras como trastornos del sistema nervioso central, vejiga neurógena, trastornos del sueño o trastornos hormonales. (Urano, 2016). Se trata de una enfermedad rara dentro del grupo de las enfermedades raras, con aproximadamente una prevalencia de 1 afectado por cada 770.000 personas. (Pallotta et al., 2019). La sospecha de diagnóstico de síndrome de Wólfram surge cuando se presentan diabetes y atrofia del nervio óptico en la infancia, no siendo la diabetes mellitus el motivo de la discapacidad visual que se produce. (Urano, 2016).

Generalmente, una enfermedad rara suele ser crónica y debilitante, llevando en la mayoría de los casos a la muerte, como sucede con el síndrome de Wólfram. (Posada, Domenica taruscio, & Groft, 2017).

Este raro síndrome se produce por errores en la codificación genética, lo que lleva a mutaciones que pueden ser recesivas o dominantes. Han sido halladas una multitud de mutaciones distintas en el síndrome de Wolfram, en concreto, un número algo mayor a 170. Estas se encuentran fundamentalmente en el exón 8, además, generalmente suele tratarse de mutaciones defectuosas e inactivadoras. A continuación se detallan los diferentes tipos de síndrome de Wolfram según el gen alterado que se muestre: (Rigoli, Bramanti, Di Bella, & De Luca, 2018).

1. Autosómico recesivo

Existen 2 genes responsables de la enfermedad:

El WFS1 (4p16.1): este gen codifica para la proteína Wolframina que se encuentra situada en el retículo endoplasmático de la célula. Esta proteína tiene una función muy

importante tanto en la respuesta a las proteínas ya desplegadas como en la homeostasis del calcio. El estrés del retículo endoplasmático celular produce un desorden mitocondrial, produciendo mutaciones en el gen WFS1 causantes de muchos de los fenotipos que causan el síndrome de Wolfram tipo 1. (La Morgia et al., 2020), (Orphanet, 2017).

En el síndrome de Wolfram 1, principalmente se manifiestan la diabetes mellitus tipo 1 y la atrofia óptica, aunque también existen otras manifestaciones clínicas como los trastornos neuropsiquiátricos, el déficit auditivo, irregularidades en tracto urinario y/ la diabetes insípida. (Li et al., 2018).

La disfunción de la proteína wolframina podría dar lugar a las manifestaciones oftalmológicas en este síndrome. (Kamboj, Lause, & Kumar, 2017). En las siguientes imágenes del fondo de ojo se puede apreciar atrofia bilateral el disco óptico, como se muestra en la imagen n° 1. (Li et al., 2018).

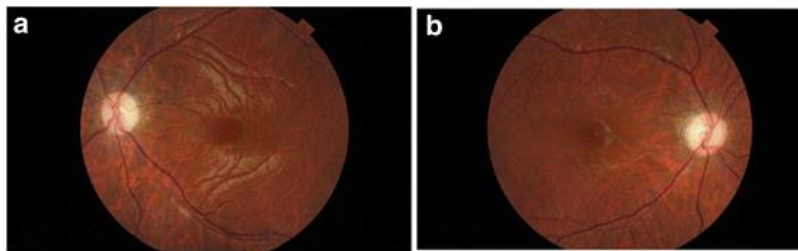


Ilustración 1. (Li et al., 2018).

A continuación, en la segunda imagen, se observa que, tras realizar una tomografía de coherencia óptica, el espesor de la retina está más delgado. (Li et al., 2018).

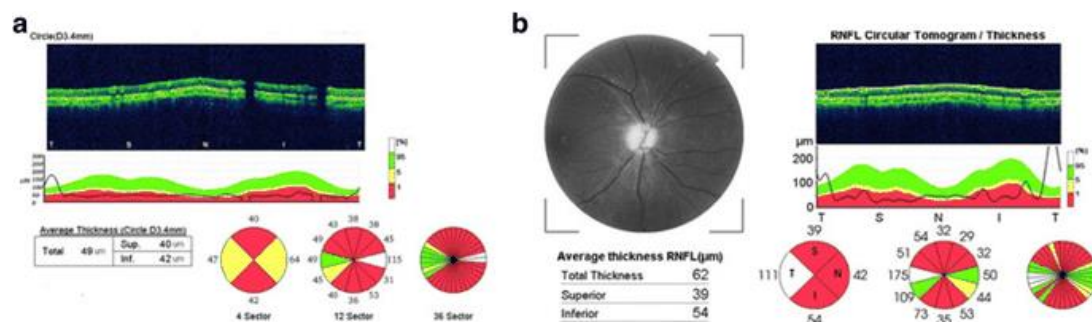


Ilustración 2. (Li et al., 2018).

La siguiente resonancia magnética cerebral que se observa a continuación en la imagen 3, muestra la existencia de atrofia del nervio óptico bilateral. (Li et al., 2018).

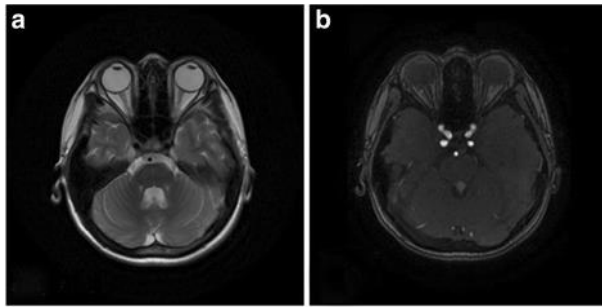


Ilustración 3. (Li et al., 2018).

El CISD2 (cromosoma 4q24): éste codifica para la proteína ERIS y se encuentra situado entre la membrana externa mitocondrial y el retículo endoplasmático de la célula. La proteína ERIS, es la responsable de preservar la función en la mitocondria, y está involucrada en la sensibilidad de la insulina por la homeostasis del calcio, también en la homeostasis de la glucosa y en la autofagia. El síndrome de Wolfram tipo 2 se manifiesta cuando se presentan mutaciones en este gen y al igual que en el síndrome de Wolfram 1, también se manifiesta una disfunción del retículo endoplasmático. (Rondinelli, Novara, Calcaterra, Zuffardi, & Genovese, 2015) (Orphanet, 2017), (Orphanet - Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos, 2019), (La Morgia et al., 2020). Los criterios que determinan el diagnóstico del síndrome de Wolfram tipo 2 no difieren mucho del Wolfram tipo 1, también se manifiesta la diabetes mellitus y la atrofia óptica (Zhang et al., 2019), pero sí que en este subtipo de fenotipo se ha descrito también, úlcera péptica y mayor predisposición a presentar una hemorragia. (Rouzier et al., 2017) . La siguiente imagen de este documento, muestra un disco óptico pálido sin presencia de retinopatía diabética.



Ilustración 4. (Zhang et al., 2019).

La imagen número 5 que se muestra a continuación de una resonancia magnética, muestra la presencia de atrofia bilateral del nervio óptico en un paciente con síndrome de Wolfram 2.

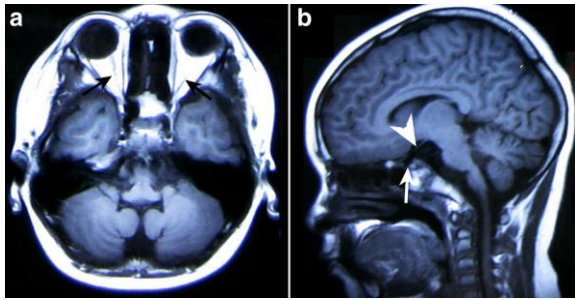


Ilustración 5. (Zhang et al., 2019).

2. Autosómico dominante

Dentro del fenotipo autosómico dominante, se encuentra el síndrome de Wolfram-Like, este subtipo, también se presenta cuando hay una mutación heterocigota en el gen WFS1 (cromosoma 4p16). Se manifiesta por diabetes mellitus, atrofia óptica y pérdida auditiva neurosensorial, esta última, se presenta dentro de los diez primeros años de vida, y fundamentalmente influye en las frecuencias altas. (Galvez, 2015), (Omim, 2016).

El pronóstico del síndrome de Wolfram no es bueno, en su mayoría, los pacientes fallecen entre los 25 y 49 años de edad comúnmente a causa de una insuficiencia respiratoria provocada por una atrofia del tronco encefálico. (Esteban, Ruano, Grandes, & Villar, 2013), (Urano, 2016)

Lo que hasta el momento se sabe es que los tres subtipos que se conocen actualmente de esta enfermedad presentan manifestaciones oftalmológicas devastadoras tanto en el fenotipo dominante como en el recesivo, entre las que se encuentra la atrofia del nervio óptico. (Mozzillo et al., 2014), (Galvez, 2015), (Finsterer, Zarrouk, & Daruich, 2016). Esta atrofia óptica desencadena una retinopatía, no causada por la diabetes, que en un plazo no muy extenso en el tiempo produce una pérdida de visión de forma progresiva, y que termina acabando en una ceguera total en la persona afectada. (Maleki, Bashardoust, Zakeri, Salehifar, & Tavosi, 2015). No cabe duda de que esta complicación tan incapacitante merece una especial atención, ya que desgraciadamente acompaña a la persona que padece este síndrome desde la primera o segunda década de la vida y que además conlleva una vida muy limitada en cuanto a la realización de cualquiera de las actividades básicas de la vida diaria. (Urano, 2016)

Cabe destacar que debido a la escasa documentación basada en la evidencia científica encontrada sobre el síndrome de Wólfram y más concretamente sobre la ceguera que causa la retinopatía producida por la atrofia óptica, para la realización de este TFG hemos tenido que

recurrir al uso de otras fuentes documentales más generalistas sobre el tema en concreto, como la “guía de práctica clínica para las distrofias hereditarias de retina”, y también sobre la neuropatía óptica hereditaria de Leber, así como de información específica para pacientes con discapacidad visual.

Como justificación del tema escogido se ha realizado este trabajo de fin de grado con el fin de aportar más visibilidad al síndrome de Wolfram, ya que, estamos ante una enfermedad rara con un criterio de menor prevalencia dentro del grupo de las enfermedades raras, así pues, en base a esto, pensamos que se requiere más investigación en un síndrome con gran afectación en la calidad de vida, y que no es motivo para que los profesionales de Enfermería estemos ausentes debido a la falta de conocimiento sobre el tema, por el mero hecho de que los afectados por esta enfermedad sean una población minoritaria. Al igual que cualquier otra persona que se le ofrecen cuidados específicos en base a sus necesidades, los afectados por este síndrome también necesitan de una atención en salud basada en la evidencia científica en cuanto a cuidados se refiere, y que les aporten una calidad de vida excepcional.

METODOLOGIA

Para comenzar, debemos indicar que este TFG es una revisión bibliográfica de tipo narrativo (Silamani, 2015), basada en una búsqueda bibliográfica para recopilar documentación en relación con el tema escogido y así proporcionar una respuesta a los objetivos expuestos. Este trabajo de fin de grado se ha realizado entre los meses de diciembre de 2019 y junio de 2020.

A continuación, se enuncian los objetivos que han guiado nuestro trabajo de fin de grado:

Objetivo General

- Recopilar y analizar aquellos conocimientos existentes en la actualidad sobre el síndrome de Wolfram para dar respuesta a las necesidades de salud de las personas afectadas con retinopatía por la atrofia óptica en esta enfermedad.

Objetivos Específicos

- Describir los avances terapéuticos en el abordaje del síndrome de Wolfram para minimizar el impacto en la salud de los afectados.

- Estudiar cómo se ha desarrollado el registro que recoge en la actualidad la población afectada por el síndrome de Wolfram.
- Conocer el impacto que supone la pérdida de visión en la calidad de vida de las personas afectadas por síndrome de Wolfram.

Con el fin de orientar esta revisión bibliográfica y cumplir con los objetivos establecidos enunciamos la siguiente pregunta P.I.O.:

¿Cuáles son las necesidades de salud de personas con atrofia del nervio óptico en el síndrome de Wolfram causante de la retinopatía?

- **P:** personas afectadas por la retinopatía que causa la atrofia del nervio óptico en personas afectadas de síndrome de Wólfram.
- **I:** detectar aquellos elementos que inciden en la calidad de vida de personas con retinopatía por atrofia del nervio óptico en personas con síndrome de Wólfram.
- **O:** diseñar recomendaciones de buenas prácticas basadas en la evidencia científica para lograr una calidad de vida óptima en personas con retinopatía por atrofia del nervio óptico en el síndrome de Wólfram.

En esta revisión llevamos a cabo tres acciones: 1ª hallar los documentos en las bases de datos, 2ª seleccionar los que se ajustan al tema del trabajo y que cumplen con los criterios de inclusión y exclusión, y 3ª y última, examinarlos.

La búsqueda bibliográfica realizada sobre el síndrome de Wólfram fue elaborada en bases de datos como son Pubmed, Proquest, Scopus, Scielo y Dialnet, así como una búsqueda de material en fuentes documentales complementarias a la búsqueda en las bases de datos específicas sobre enfermedades raras, concretamente, en libros especializados y algunas páginas webs sobre el síndrome de Wólfram y la discapacidad visual.

Usamos un conjunto de palabras clave a fin de hallar aquellos artículos concernientes con el tema elegido para este trabajo. Para esto se utilizaron los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS), el cual se creó con el objetivo de que hubiera un único lenguaje, y así, favorecer la búsqueda de los contenidos científicos. Los descriptores Medical Subject Heading (MESH) también fueron de utilidad en la búsqueda de información, proporcionando resultados significativos. Los operadores booleanos que se usaron fueron AND y OR, mientras que, el

NOT en ninguna búsqueda resultó ser útil. Se procedió a realizar la búsqueda en el idioma de publicación de cada una de las bases de datos usadas, por lo tanto, el español y el inglés fueron los idiomas utilizados en la búsqueda. La búsqueda de la información comenzó a realizarse en el mes de diciembre de 2019 y finalizó en el mes de mayo, con el objetivo de recabar toda la bibliografía posible acerca del tema, y así poder responder a los objetivos planteados.

Para que la búsqueda de artículos fuera más precisa fijamos una serie de criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión: artículos que incluyen el texto completo y atienden a las cuestiones planteadas. La búsqueda se ha restringido a los últimos 5 o 6 años de publicación.

Criterios de exclusión: artículos que no sean acordes a las preguntas que se plantean, artículos repetidos o que contienen información referente a otras enfermedades que no se relacionan con el tema y los artículos a los que no se ha tenido acceso al texto completo.

Para la base de datos PubMed empleamos el tesauro de la National Library of Medicine (NLM), denominado Medical Subject Heading (MESH), utilizando los siguientes descriptores MESH en combinación con una serie de palabras clave (lenguaje natural) además de los operadores booleanos AND y OR: (“Retinopathy of Prematurity/classification”), (“Retinopathy of Prematurity/physiology”[Mesh]) OR (“Retinopathy of Prematurity/physiopathology”[Mesh])), (“Diabetic Retinopathy”[Mesh]) AND (“Wolfram Syndrome”[Mesh]), (“Blindness”[Mesh]) AND (“Wolfram Syndrome”[Mesh]), (“bilateral optic atrophy) AND (wolfram syndrome)), (“Optic Atrophy”[Mesh]) AND (“Rare Diseases”[Mesh]), (“Hereditary retinal degeneration”) OR (“Retinal disease”) OR (“Retinal degeneration”) AND (“wolfram syndrome”) OR (“wolfram's syndrome”), (“quality life”) AND (Optic Atrophy) AND (wolfram syndrome)), (“Life Support Care”) and (“bilateral optic atrophy”) or (“Blindness”) and (“wolfram syndrome”), (“Optic Atrophy”[Mesh]) AND (“drug effects” [Subheading]), (“Valproic Acid”[Mesh]) AND (“Optic Atrophy”[Mesh]) OR (“Blindness”[Mesh]) AND (“Wolfram Syndrome”[Mesh]), (“Wolfram-like syndrome”[Mesh]) OR (“autosomal dominant”[Mesh]) AND (“hearing loss”[Mesh]) AND (“Wolfram Syndrome”[Mesh]), (“Health Personnel”[Mesh]) AND (“Rare Diseases”[Mesh]) AND (“Education”[Mesh]), (“Education of visual Disabled”) AND (“children” or “Vision low”) AND (“children”), (“wolfram syndrome”[MeSH Terms]) OR (“wolfram”[MeSH Terms]) AND (“syndrome”[MeSH Terms]) OR (“wolfram syndrome”[All Fields]) AND (“diagnosis”[

MeSH Terms])), ("organization and administration"[MeSH Terms]) OR ("organization"[All Fields]) AND ("administration"[All Fields]) OR ("organization and administration"[All Fields]) AND ("disease management"[MeSH Terms]) OR ("disease"[All Fields]) AND ("management"[All Fields]) OR ("disease management"[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading]) OR ("therapy"[All Fields]) OR ("treatment"[All Fields]) OR ("therapeutics"[MeSH Terms])), ((biopsychosocial[All Fields] AND ("impact"[All Fields]) AND (visual[All Fields]) AND ("disabled persons"[MeSH Terms]) OR ("disabled"[All Fields]) AND ("persons"[All Fields]) OR ("Vision low "[All Fields] AND ("children"[All Fields]))).

Por medio de la estrategia de búsqueda hecha encontramos 1956 resultados, que, al acotar a los últimos 5 años de publicación, y realizar un preanálisis de los artículos, delimitamos a 382 resultados de utilidad.

Para la base de datos Scopus realizamos una estrategia de búsqueda basada en lenguaje natural en combinación con los operadores booleanos AND y OR: ((“optic atrophy”) AND (“Wolfram syndrome”)), ((“Optic Atrophies, Hereditary”) AND (“Spanish Population”)) OR (“population”)), ((“Optic Atrophy, Autosomal”) AND (“Wolfram syndrome”)), ((“Didmoad”) AND (“Quality life”) AND (“Optic Atrophy”)) OR (“Optic Atrophies Hereditary”) OR (“Blindness”)), ((“Vision Disorders”) AND (“Wolfram Syndrome”)).

Tras filtrar los resultados a los últimos 6 años de publicación, así como los textos de acceso abierto, y la realización del análisis de los artículos encontrados, de 1856 resultados preseleccionamos 86 de ellos.

Para la realización de la búsqueda en la base de datos Proquest, aplicamos términos en lenguaje natural combinados con el operador booleano AND: ((“Wolfram's syndrome”) AND (“Blindness”)), ((“Bilateral Optic Atrophy”) AND (“Wolfram Syndrome”) AND (“Quality of Life”)), ((“Bilateral Optic Atrophy”) AND (“Wolfram Syndrome”) AND (“Population Density”)).

Esta vez, hallamos 422 resultados, que filtrados a: publicación en los últimos 5 años, documentos a texto completo y evaluados por expertos, clasificamos 26.

En Dialnet hicimos uso de un lenguaje natural para realizar la búsqueda: (“atrofia óptica en el síndrome de Wólfram”), (“síndrome de wólfram”), (“personas con retinopatía

hereditaria”), (“población con síndrome de wólfram”), (“trastornos de la visión”), (“niños” con visión baja”).

Obtuvimos 125 resultados, que, una vez filtrados con los ítems “textos completos”, “materias Dialnet ciencias de la salud” y el rango de años de publicación 2010-2019 (aunque solo tuvimos en cuenta los últimos 6 años de publicación), escogimos solo 5 de ellos.

En Scielo, hicimos uso de unos criterios de búsqueda muy semejantes a los realizados en la base de datos Dialnet, usamos un lenguaje natural en combinación con los operadores booleanos AND y OR, y los parámetros de búsqueda fueron: ((“tecnologías de la información”) OR (“TIC”) AND (“sistema sanitario”)), ((“uso de la tecnología”) AND (“salud”)), (“cuidados en pacientes con discapacidad visual”), (“impacto psicológico tras diagnóstico de ceguera”), ((“padres de niños con retinopatía degenerativa”) OR (“personas con retinopatía degenerativa”)), ((“calidad de vida”) AND (“experiencias vividas en personas con discapacidad visual”)), ((“tipos de estudios de investigación”) OR (“tipos de revisiones bibliográficas”)).

Obtuvimos 267 resultados que filtrados a los 6 últimos años de publicación escogimos 12 para analizar a fondo.

Referente a fuentes documentales complementarias a la búsqueda en bases de datos, escogimos: Rare Diseases Epidemiology: Update and Overview second edition de los autores (Posada, Domenica, & Groft, 2017). Esta publicación nos resultó de interés para entender todo lo relacionado con las enfermedades raras.

También recabamos información en distintas fuentes documentales sobre el síndrome de Wólfram como son: Orphanet (Orphanet, 2017), la Asociación Española para la Investigación y Ayuda del Síndrome de Wólfram (ASWOLFRAM) (Asociación Española para la Investigación y ayuda del Síndrome de Wólfram, n.d.), OMIM ® Herencia mendeliana en línea en el hombre ® (Omim, 2016), para profundizar algo más en la discapacidad visual nos fue de mucha ayuda documentarnos en la Organización Nacional de Ciegos Españoles (ONCE) (Organización Nacional de Ciegos Españoles, 2020), Fundación ONCE del Perro Guía (FOPG) (Fundacion ONCE, 2020), Asociación de Discapacitados Otros Ciegos de España (Asociación de Discapacitados Otros Ciegos de España, 2017), Asociación de Atrofia del Nervio óptico de Leber (Asociación de Atrofia del Nervio óptico de Leber, 2018), Federación Española de Enfermedades Raras (Federación Española de Enfermedades Raras, n.d.) y la Biblioteca de

Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud (Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud, n.d.).

Así mismo, con el objetivo de recabar información sobre los cuidados en este síndrome vimos muy conveniente añadir a este trabajo protocolos y/o guías de práctica clínica que incluyeran cuidados en la retinopatía óptica no producida por la diabetes a pacientes y familias afectados por patologías hereditarias que posean aspectos comunes al Síndrome de Wolfram, ya que, debido a la escasa investigación sobre éste, no conseguimos hallar ningún protocolo/Guía de cuidados específica para este tipo de pacientes. A través de la Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud, pudimos acceder a la “Guía de Práctica Clínica para las Distrofias Hereditarias de Retina”, (Ministerio de Sanidad, 2017).

Para la clasificación de la calidad de la evidencia y de la fuerza de las recomendaciones de uso de las guías de práctica clínica (GPC) usadas en este trabajo, hicimos uso del sistema GRADE, método sistemático y explícito que ayuda en la toma de decisiones a la hora de usar la mejor evidencia en la práctica clínica. Este sistema posee 3 características diferenciadas: (Pérsico, D & Torres, 2014).

1. De forma inicial organiza los desenlaces/resultados significativos.
2. Posteriormente, realiza una evaluación de la calidad de la evidencia de forma individual en todos los resultados organizados anteriormente en 4 categorías, con el objetivo de conseguir una calidad general de la evidencia.
3. Por último, estima la fuerza de la recomendación de uso de la guía de práctica clínica (GPC), la recomendación puede ser fuerte o débil. (Pérsico, D & Torres, 2014).

Los dos conceptos esenciales en una recomendación de práctica clínica son, por un lado, la calidad o nivel de evidencia, y, por otro lado, la fuerza de la recomendación de uso en la práctica clínica. La **calidad o nivel de evidencia** en el sistema GRADE indica el grado de confianza que se puede tener en la estimación de un efecto para que este apoye una recomendación, es decir, dependiendo de la confianza que se le dé a la estimación del efecto deseado nos resultará más o menos útil, y cuando hablamos de la **fuerza de recomendación**, nos referimos a hasta donde podríamos confiar si llevar la recomendación a la práctica tendría más beneficio que riesgo, o lo que es lo mismo, indica rango en el que se está seguro de que la adherencia a la recomendación producirá beneficios o no. (En el anexo 1 se explica con más detalle el sistema de evaluación GRADE). (Pérsico, D & Torres, 2014).

De otro lado, para la evaluación de la literatura científica de los resultados previamente preseleccionados y con el objetivo de seleccionar los mejores resultados para la elaboración de este trabajo, nos fue de gran ayuda también la herramienta de evaluación CASP “Critical Appraisal Skills Programme”, en concreto utilizamos la versión española CASPe “Critical Appraisal Skills Programme en español” que se encuentra en <http://www.redcaspe.org/> (Critical Appraisal Skills Programme Español, 2020).

Realizamos una lectura crítica de los artículos analizados a través de una serie de preguntas metodológicas reflejadas en los diferentes cuestionarios de evaluación que propone CASPe con el fin de comprobar lo capaz que es el artículo de responder de forma apropiada y confiable a la pregunta que hayamos planteado. (En el anexo 2 se explica de forma más detallada en que consiste la herramienta CASPe). (Santamaría, 2017).

Por otra parte, también consultamos el índice de impacto de aquellas revistas científicas donde se han publicado los artículos que hemos revisado en el “Journal Citation Report” (JCR), al cual accedimos a través de la página web de la Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología (FECYT) del Ministerio de Ciencia e Innovación del Gobierno de España, además, también se incluyeron otros ítems: título del artículo, nombre de la revista donde ha sido publicado, así como el año de publicación de dicho artículo, idioma en el que ha sido publicado, el índice de impacto y el índice de impacto en estos últimos 5 años, incluimos también el número de citaciones totales de la revista y el ISSN de cada una de ellas. Tanto el índice de impacto y el total de citaciones ha sido filtrado hasta el año 2018 ya que la herramienta de consulta del factor de impacto del “Journal Citation Report” (JCR) online solo muestra los datos hasta el año 2018. Por otro lado, especificar también, que algunas de las revistas donde se encuentran publicados nuestros artículos no se encuentran indexadas en el “Journal Citation Report”, es por ello por lo que no ha sido expuesto ni el índice de impacto ni el número de citaciones de la revista, el resto de los datos si se muestran. Los datos se encuentran expuestos en el anexo 3 de este documento.

Finalmente, decidimos incluir en esta revisión bibliográfica 30 artículos junto con 1 publicación científica de interés y la información encontrada en 14 fuentes documentales complementarias a la búsqueda en las bases de datos que guardan relación con el tema de interés, para posteriormente poder realizar el análisis de resultados y obtener la conclusión de este trabajo. Para la clasificación del contenido bibliográfico utilizamos el gestor bibliográfico Mendeley.

RESULTADOS

Diagrama de flujo de la búsqueda de información

En el diagrama de flujo expuesto a continuación se describe la secuencia de etapas que se han generado durante la búsqueda bibliográfica para la elaboración de este trabajo de fin de grado, así como también, el total de registros encontrados y seleccionados en el proceso de revisión realizado.

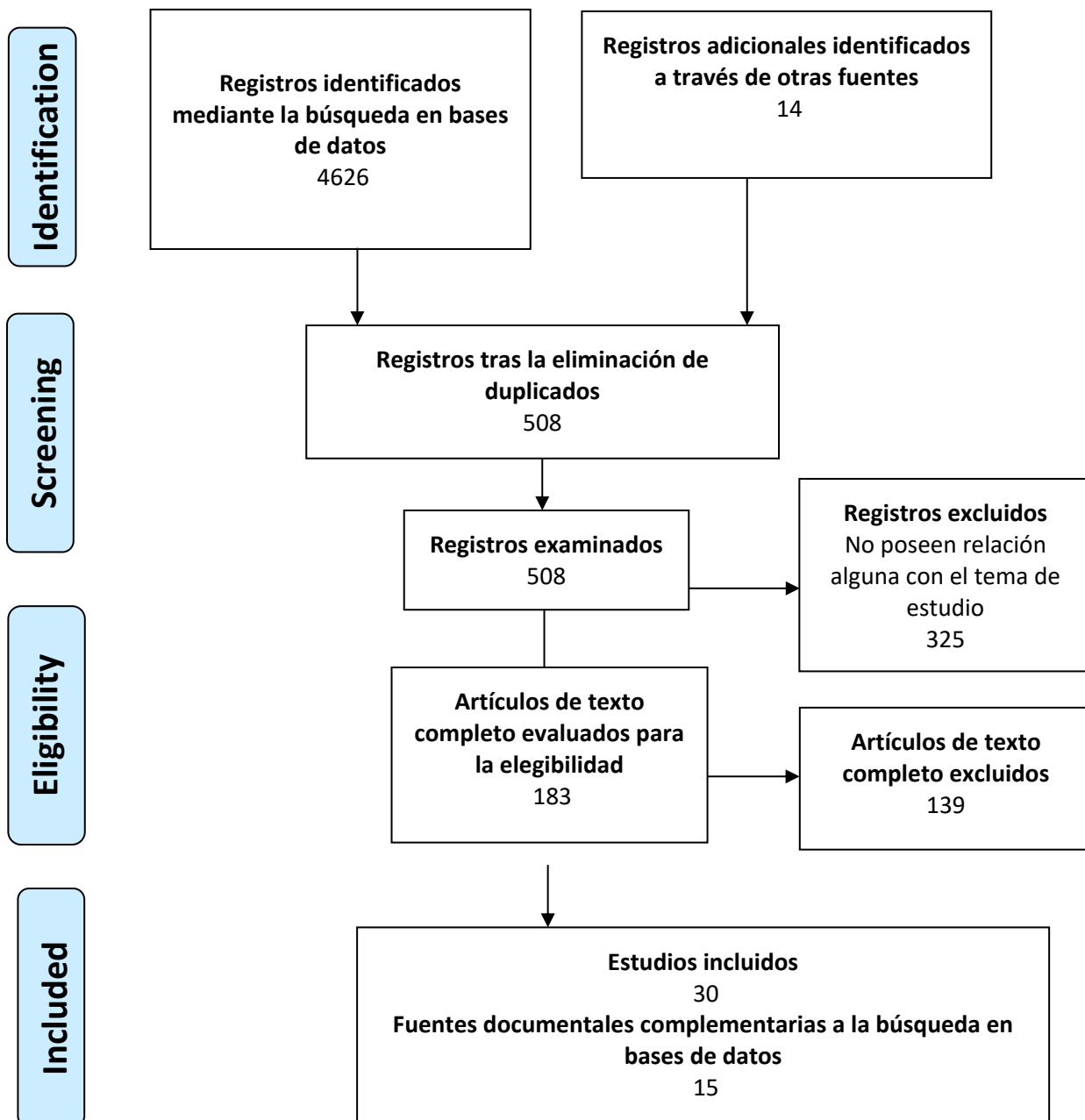


Diagrama de flujo de la búsqueda de información. (Moher et al., 2009), (Liberati et al., 2009)

En base a la revisión bibliográfica realizada y a los artículos que hemos utilizado, tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión para responder a los objetivos marcados en este trabajo de fin de grado, hemos diseñado los siguientes epígrafes a destacar con la finalidad de dar respuesta a los objetivos marcados en este trabajo:

Investigaciones para frenar el avance del síndrome de Wolfram

Respondiendo al primer objetivo específico, hemos encontrado 6 fuentes bibliográficas, 2 son artículos de revisión y 4 son ensayos clínicos aleatorizados donde dos de ellos son intervencionistas y los otros dos son observacionales. (ver anexo 4).

Los objetivos principales para tratar el síndrome de Wolfram son frenar el avance de la enfermedad y sustituir los tejidos que hayan sido lesionados, aquellos que contienen las células β pancreáticas o las de la retina. Para evitar la progresión de la enfermedad, los fármacos usados están encaminados al mantenimiento de la homeostasis del calcio en el retículo endoplasmático de la célula. (Abreu & Urano, 2019), (Pallotta et al., 2019).

Una opción terapéutica está establecida en hacer uso de chaperonas químicas como el ácido fenibutírico o el tauroursodeoxicólico. Estos dos fármacos reducen el estrés del retículo endoplasmático de las células β , disminuyen la velocidad de la neurodegeneración, contribuyendo a la estabilización de la formación de proteínas, mejoran el tráfico de las proteínas mutantes y restituyendo el patrón normal de la secreción de insulina. (Abreu & Urano, 2019), (Pallotta et al., 2019).

La reducción de calcio y la posterior activación de la calpaína podrían contribuir a prevenir la aparición de estrés en retículo endoplasmático y la apoptosis celular. (Pallotta et al., 2019).

De otro lado, el dantroleno sódico; relajante muscular, bloquea el receptor de rianodina, que se encuentra situado en la membrana del retículo endoplasmático, este fármaco inhibe el movimiento de calcio del retículo hasta el citosol preservando las células neuronales y las células β intactas. Su efecto secundario más significativo es que dosis mayores a 200 mg/día durante un tiempo prolongado podría resultar hepatotóxico. En la actualidad, existe un ensayo en fase 1 centrado en la seguridad del tratamiento a largo plazo, que mencionaremos más tarde en este trabajo. (Abreu & Urano, 2019) (Pallotta et al., 2019).

Otro estudio realizándose en la actualidad, es el tratamiento con ácido valproico, por lo que parece ser, se ha observado que este fármaco antiepiléptico y estabilizador del ánimo, bloquea la apoptosis celular inducida por el estrés en el retículo endoplasmático promoviendo la proliferación de los axones neuronales. (Pallotta et al., 2019).

Por otra parte, lo que parece ser un gran desafío para la ciencia, es la terapia genética, en uno de los centros más reconocidos sobre el síndrome de Wolfram donde se encuentra trabajando el investigador Fumihiko Urano se están llevando a cabo diversos estudios sobre el tema. En general, el principal objetivo es conseguir células madre pluripotentes inducidas (iPS) de células provenientes de afectados de síndrome de Wolfram para recrearlas en células β pancreáticas, células de la retina e incluso neuronas y llevar a cabo su trasplante. Para la corrección de mutaciones en WFS1 se está estudiando muchísimo la tecnología de repeticiones palindrómicas cortas y regularmente interespaciadas (CRISPR). Asimismo, se está estudiando también la creación de factor polipéptido neurotrófico derivado de astrocitos maduros (MANF), se trata de factores de estimulación neuronal dopaminérgica, los cuales podrían prevenir la apoptosis celular y reactivar la creación de neuronas, células β pancreáticas y también ganglios de la retina. (Abreu & Urano, 2019), (Pallotta et al., 2019).

A continuación, nos detendremos en los ensayos clínicos con hallazgos relevantes para mejorar la calidad de vida de los pacientes con síndrome de Wolfram.

Para comenzar, hablaremos del **ensayo de eficacia y seguridad del valproato de sodio, en pacientes pediátricos y adultos con síndrome de Wolfram**, en la actualidad, este es un estudio en reclutamiento de participantes.

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado (ECA) intervencionista que se lleva a cabo a nivel internacional en el Hospital de niños de Birmingham en Reino Unido en colaboración con la Universidad de Birmingham, se trata de un estudio de doble ciego sobre la eficacia y la seguridad del ácido valproico, medicamento antiepiléptico y estabilizador del ánimo, en afectados de síndrome de Wolfram, tanto en edad pediátrica como adulta. (Barrett, n.d.).

El principal investigador de este ECA es Timothy Barrett. La finalidad del estudio es analizar la efectividad, la seguridad y la tolerabilidad del medicamento para tratar a los pacientes de síndrome de Wolfram de más de 5 años de diagnóstico.

El estudio se está llevando a cabo desde que comenzó el 28 de diciembre del 2018 en 6 instituciones internacionales sobre un total de 70 pacientes de 5 años de edad o mayores incluidos los adultos y de ambos sexos, escogidos de forma aleatoria 2:1 para igualar diferencias entre los grupos placebo y los no placebo, es decir, los tratados con ácido valproico con el objetivo de reducir el riesgo de sesgo, asegurando que los efectos del tratamiento se instauren sin que sea necesario tomar en consideración el factor de confusión. El ensayo tendrá una duración de 3 años aproximadamente, y la fecha estimada de finalización es el 31 de enero del 2022. (Barrett, n.d.).

Los resultados primarios del estudio a fecha de 22 de octubre del 2018 se consideraron relevantes clínicamente y de proporción idónea para ser fructuosos, lo que indica que un resultado con éxito representará que en los pacientes decrece de manera más lenta el grado de agudeza visual conservando así un grado de agudeza visual útil por más tiempo a diferencia de los no tratados con valproato sódico, o, tratados con placebo.

El tratamiento objeto de estudio se encuentra encabezado por un especialista sanitario, en concordancia con un equipo multidisciplinar de profesionales, que actualmente tratan a estos pacientes. (Barrett, n.d.).

El ECA conlleva 11 visitas a la consulta clínica del especialista, más 7 llamadas de seguimiento que se hacen de manera telefónica, con el fin de disminuir el número de viajes al paciente.

Un segundo hallazgo, es un **ensayo clínico de dantroleno sódico en pacientes pediátricos y adultos con síndrome de Wolfram**, actualmente este estudio se encuentra en reclutamiento de participantes.

Este es un ensayo clínico intervencionista no aleatorizado realizado en la Escuela de Medicina de la Universidad de Washington en EE. UU. por el científico Fumihiko Urano (Urano, s. f.).

Se trata de un ensayo de seguridad con dantroleno sódico (fármaco miorrelejante) en fase 1b en un único grupo de 50 pacientes de ambos sexos en edad pediátrica y adulta con un rango de edades de entre 5 y 60 años, y con diagnóstico definitivo de síndrome de Wolfram.

El estudio empezó en 2017, concretamente en el mes de enero con una fecha estimada de finalización en el mes de marzo del 2021, por lo que se prevé que la duración del estudio sea de unos 4 años aproximadamente (Urano, s. f.). El objetivo de este es analizar y valorar la

tolerabilidad, seguridad y efectividad del dantroleno sódico en las principales manifestaciones que se dan en personas con síndrome de Wolfram, incluyendo la agudeza visual, las distintas funciones de las células β y también, la función neurológica (Urano, s. f.).

El dantroleno sódico se administra a los pacientes por vía oral en dosis superiores a la terapéutica en un periodo de 6 meses extensible hasta 24 meses más, continuando con un periodo de seguimiento de la seguridad de 4 semanas. Para medir el nivel de determinadas enzimas y también proteínas en sangre en los participantes del estudio se hacen una serie de pruebas que miden la función del hígado, y si los niveles de los parámetros anteriormente descritos han aumentado o disminuido en relación con los valores considerados normales, podría indicar la presencia de complicaciones hepáticas.

El estudio, también incluye la revisión de los antecedentes médicos y de los medicamentos, valoraciones del estado físico, neurológico y endocrino, examen oftalmológico, recogida de datos de las medidas antropométricas y de las constantes vitales, analíticas de sangre y de orina, test de embarazo si compete y algunos cuestionarios (Urano, s. f.).

El tercer estudio que encontramos es referente al **seguimiento de la neurodegeneración en el síndrome de Wolfram temprano (estudio completado)**.

Se ha realizado un estudio observacional de cohortes con un grupo 101 personas incluidas en edad pediátrica, adulta y senil hombres y mujeres, aceptando también voluntarios sanos. (Hershey, 2017).

El ensayo se llevó a cabo en la Escuela de Medicina de la Universidad de Washington. EE. UU., en colaboración con el Eunice Kennedy Shriver Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano (NICHD) y el Instituto Nacional de Salud (NIH) con Tamara Hershey como principal investigadora.

El proyecto tuvo una duración total de 5 años y 3 meses, comenzó en el mes de abril de 2012 y llegó a su fin en el mes de julio de 2017. (Hershey, 2017).

El principal objetivo del estudio fue establecer un modelo con las diferentes alteraciones cerebrales en el síndrome de Wolfram en el transcurso del tiempo. Con la determinación de este patrón de alteraciones se comprende el curso natural de los distintos cambios estructurales y

también funcionales del cerebro en personas con síndrome de Wolfram, y así se podrán analizar los beneficios o inconvenientes de los tratamientos nuevos.

Se realizaron análisis longitudinales y transversales con neuroimágenes cuantificadas del sistema neuronal midiendo así los comportamientos más significativos en las personas con síndrome de Wolfram. (Hershey, 2017). Por otro lado, el investigador incluso validó una escala nueva para calificar la severidad del síndrome de Wolfram “WFS Unified Rating Scale o WURS”, muy útil en estudios futuros. (Hershey, 2017).

Los datos previos apoyan la factibilidad de este nuevo enfoque y de su capacidad para la creación de información nueva y valiosa sobre aquellos patrones neurológicos en el síndrome de Wolfram.

Además, se concluyó que, comprender el camino de las modificaciones neurológicas por el estrés del retículo endoplasmático de la célula en este síndrome, podría ser de gran importancia para el conocimiento y tratamiento de otras patologías más frecuentes. (Hershey, 2017).

Por último, se expone el estudio de **seguimiento internacional de la neurodegeneración en el síndrome de Wolfram temprano**, este estudio a día de hoy se encuentra en reclutamiento de participantes.

De igual forma que el estudio anterior igualmente realizado en la Escuela de Medicina de la Universidad de Washington donde también se contempla como investigadora principal Tamara G Hershey, se trata de un estudio observacional en el que el modelo de observación es de cohorte, donde a fecha de 13 de mayo de 2019 se encontraban participando en este estudio un total de 115 personas de sexo masculino y femenino entre los que se encuentran niños, adultos y adultos mayores. (Hershey, 2019).

El criterio de elegibilidad en el grupo del síndrome de Wolfram es tener confirmada la mutación en WFS1 o tener diagnosticadas tanto diabetes mellitus con requerimiento de insulina como también atrofia del nervio óptico antes de cumplir los 18 años de edad. Excluyendo de este grupo se encuentran aquellas personas que desconocen su diagnóstico médico de síndrome de Wolfram, aquellos pacientes o padres/tutores que no sean capaces de entender el documento del consentimiento informado y aquellas personas las cuales se encuentran en situación avanzada de la enfermedad donde viajar, caminar o usar un ventilador resulta complicado.

Dentro del grupo control quedan incluidos los padres biológicos y los cuidadores legales no biológicos de los participantes del grupo de síndrome de Wolfram. Y quedan excluidos todos los que desconocen el diagnóstico del integrante del grupo de síndrome de Wolfram. (Hershey, 2019).

El estudio comenzó el 10 de agosto de 2018, y se estima una recopilación primaria de datos dentro de 5 años, concretamente para el 10 de agosto de 2023.

Con esta subvención nueva, se plantea la suposición de que el mal funcionamiento celular a causa del estrés del retículo endoplasmático inhabilita la fabricación de mielina en el desarrollo neurológico en afectados de síndrome de Wolfram esto podría ocurrir porque las células productoras de mielina en el cerebro son muy sensibles al estrés del retículo endoplasmático. (Hershey, 2019).

En esta investigación se plantea cuantificar la totalidad de sustancia blanca cerebral y la integridad del nervio óptico para así ser capaces de alcanzar resultados más concluyentes sobre la capacidad de los axones cerebrales y de la mielina en el transcurso del tiempo.

Los resultados hallados en esta investigación podrían conducir a realizar intervenciones específicas en el cerebro ya que se podrían conocer medidas precisas de resultados, además de grupos de riesgo específicos para participar en ensayos clínicos que traten y trabajen con síntomas neurológicos. Así mismo, las enfermedades endocrinas, del desarrollo neurológico al igual que las neurodegenerativas más frecuentes en las que se encuentra una apoptosis mediada por el estrés del retículo endoplasmático, también pueden valerse de estos resultados. De igual forma estos datos, contribuirán a comprender mejor el fenotipo asociado a la mutación WSF1, esto ayudará a ofrecer un diagnóstico más claro y preciso, lo que llevará a un impacto positivo en aquellas familias afectadas por síndrome de Wolfram. (Hershey, 2019).

Investigación para visibilizar todos los pacientes con síndrome de Wolfram en los sistemas de salud occidentales

Para responder al objetivo 2 de este trabajo de fin de grado se ha encontrado 1 ensayo clínico observacional. (ver anexo 5).

Este es un estudio observacional de registro de pacientes el cual tendrá una duración aproximada de 14 años, habiendo comenzado en el mes de julio de 2011 y siendo la fecha estimada de finalización en diciembre del año 2025. El grupo de participantes con el que cuenta

este estudio es de 200 personas, aunque a día de hoy este estudio aún sigue reclutando participantes. La población de estudio incluida es cualquier persona y en cualquier parte del mundo diagnosticada de síndrome de Wolfram y que pueda acceder a internet. La presencia y contribución de menores es clave para el establecimiento de la evolución natural de esta enfermedad, ya que es en los primeros diez años de vida cuando la enfermedad se muestra, y a partir de ahí va desarrollándose de forma progresiva inevitablemente. Quedan excluidos aquellos participantes que sean incapaces de entender el cuestionario que se realiza. (Urano, 2020).

Los familiares que no están afectados son reclutados como grupos control siendo igualmente excluidos aquellos que no comprendan tampoco el cuestionario realizado. Fumihiko Urano como principal investigador, junto a Stacy Hurst, están realizando este ensayo en la Escuela de Medicina de la Universidad de Washington situada en Saint Louis, Missouri, EE. UU., con la colaboración y patrocinio de la Asociación Americana de Diabetes, la Escuela de Medicina de la Universidad de Washington y los Institutos Nacionales de Salud (NIH). (Urano, 2020).

El principal objetivo que trata el estudio establecer un registro en internet continuo de aquellas personas afectadas por el síndrome de Wolfram acorde con los criterios de diagnóstico siguientes:

- ***Criterios mayores:*** diagnóstico de diabetes mellitus en menores de 16 años con atrofia óptica.
- ***Criterios menores:*** sordera neurosensorial, signos neurológicos como la ataxia, la epilepsia, o el deterioro cognitivo, disfunción renal, diagnóstico de diabetes mellitus y atrofia óptica en mayores de 16 años, diabetes insípida, mutación en WFS o en CISD2, o tener antecedentes familiares de síndrome de Wolfram. (Urano, 2020).

Los requisitos mínimos para formar parte del ensayo son un criterio mayor y dos menores, o la identificación de dos mutaciones patológicas en WFS1 o CISD2. (Urano, 2020).

Respecto a la evolución de este síndrome junto con la información acerca de la edad del diagnóstico será recogida y evaluada con el objetivo de delimitar de la mejor manera el curso natural de la enfermedad, además de cualquier intolerancia a la glucosa de padres heterocigotos, hermanos sanos y fenotipos metabólicos susceptibles. (Urano, 2020).

La existencia de un registro continuo sobre el síndrome de Wolfram favorecerá las colaboraciones con otros países, para así reunir de forma más eficaz a aquellas personas afectadas por la enfermedad junto con los datos clínicos y experimentales obtenidos. (Urano, 2020).

Otros objetivos por alcanzar con la realización de este estudio son otorgar información más detallada sobre la diabetes mellitus tipo 1 y 2 por medio del estudio de las variables genéticas afectadas que provocan un déficit importante de insulina en el síndrome de Wolfram y, además, analizar la secuencia WFS1 a través de una muestra sanguínea de los padres y hermanos para explicar mejor la mutación que provoca la enfermedad. (Urano, 2020). Donde los resultados primarios y secundarios indican que los participantes muestran una agudeza visual mejorada habiendo realizado la medición con el optotipo de Snellen durante 10 años, y unos niveles de péptido C, analizados en muestras sanguíneas durante un periodo de 10 años, alterados. Resultando beneficiosa la información obtenida tanto para el paciente y su familia como para aquellos médicos involucrados en este estudio, ya que ayuda a proveer el diagnóstico genético. (Urano, 2020).

Discapacidad visual provocada por la retinopatía que produce la atrofia óptica en el síndrome de Wolfram

Para dar respuesta al tercer objetivo de este trabajo de fin de grado hemos hallado 12 publicaciones, 2 son artículos descriptivos, 2 son guías de práctica clínica, 1 es un artículo de discusión oral de una mesa redonda, 1 es un artículo de revisión y las 6 restantes son fuentes documentales específicas. (ver anexo 6).

a) Impacto psicológico en el paciente y su familia

Las personas que padecen una enfermedad rara a menudo tienen que enfrentarse a la problemática constante del difícil acceso a un diagnóstico acertado, necesitan apoyo psicosocial y/o una correcta información sobre su enfermedad, todos estos determinantes conducen a constante incertidumbre. (Bogart & Irvin, 2017) afirman en el mayor estudio realizado dirigido a analizar la calidad de vida relacionada con la salud, que tras realizar una encuesta transversal a 1218 personas mayores de 18 años diagnosticados de alguna enfermedad rara, se evidenció un retraso en el diagnóstico de la enfermedad rara de 9 años y que tienen peor calidad de vida en relación con la salud, que aquellas personas que no padecen ninguna patología o que padecen alguna enfermedad crónica común ya diagnosticada.

Cuando se recibe el diagnóstico de una enfermedad rara como el síndrome de Wolfram, se interrumpe todo lo que hasta el momento era lo habitual o lo cotidiano, la familia afectada se encuentra totalmente desconcertada, creándose en todos los miembros de esta una serie de emociones que producen sufrimiento. (Sydow, Inde, & Lindermark, 2017).

Aquellas personas afectadas por una discapacidad visual, diariamente se tienen que enfrentar a una serie de factores estresantes concretos de aquellas limitaciones que a menudo padecen, el tener una limitada actividad o la incapacidad total para controlar el entorno que les rodea les lleva a la restricción para realizar las actividades básicas de la vida diaria (ABVD), con lo cual, se podrían producir trastornos emocionales y/o sociales, todas estas circunstancias conducirán a una peor calidad de vida de la persona. (Ministerio de Sanidad, 2017).

Aunque existe la posibilidad también, de que algunas personas se puedan beneficiar de terapias psicológicas que ayuden a la prevención y/o reducción de los problemas emocionales, así como al aumento de la capacidad para afrontar el estrés ligado a la falta de visión. A menudo se hace muy positivo conocer a otras personas que están pasando por la misma situación, es por eso por lo que muchas personas reciben el apoyo social que tanto ayuda a incrementar la calidad de vida y a mermar el estigma y el asilamiento que se produce cuando se vive con alguna enfermedad rara en las organizaciones y/o asociaciones sobre la enfermedad en cuestión, como es la asociación española para la investigación y ayuda del síndrome de Wólftram (ASWOLFRAM) donde un equipo médico multidisciplinar les proporciona toda la información que necesitan para responder todas esas dudas que les sobrevienen después ser diagnosticados. (Esteban et al., 2013), (Bogart & Irvin, 2017), (Ministerio de Sanidad, 2017), (Asociación Española para la Investigación y ayuda del Síndrome de Wólftram, n.d.).

Es de destacar que, desde las funciones del profesional sanitario, es imprescindible facilitar la comunicación y la expresión de las emociones entre todos los miembros de la familia porque detrás de un niño que está sufriendo, también, hay una familia que sufre con él. (Riverola, 2017).

La baja prevalencia del síndrome de Wolfram genera falta de información y de conocimiento sobre la enfermedad, esto conlleva consigo dificultades en el diagnóstico y la indecisión e inquietud sobre cómo evolucionará, sobre el tratamiento y también, sobre los recursos necesarios para atender a las familias con síndrome de Wolfram, lo que conlleva a una inadecuada calidad en los cuidados de salud de estas personas. La no equidad o desigualdades

en cuanto al acceso a un tratamiento y cuidados adecuados, junto con el elevado coste de los pocos medicamentos experimentales que existen hacen que se genere también, un gran obstáculo para seguir avanzando en el síndrome de Wolfram. Esto repercute y da lugar a dificultades en la integración social, escolar y/o laboral. (Esteban, Ruano, & Motero, 2015).

Cuando el síndrome de Wolfram es diagnosticado, conlleva una serie de repercusiones físicas, emocionales y educacionales, y para la atención correcta de este síndrome, es necesario enfocarlo desde el punto de vista biopsicosocial, precisando de una atención multidisciplinar por parte de varias especialidades sanitarias (trabajadores sociales, Psiquiatría, Psicología, Pediatría, Oftalmología, Otorrinolaringología, Nefrología, Urología, Ginecología, Neurología y Endocrinología). (Esteban et al., 2013), (Esteban et al., 2015).

Esta enfermedad necesita que tanto la persona afectada como la familia se organicen y adapten a la situación de forma emocional. Con frecuencia sobrelleva cambios en la vida de toda la familia constituyendo una amenaza psicológica y/o física para la misma. Los factores más comunes presentes en la fase de adaptación son la rabia, la tristeza, la oposición y el aislamiento, incertidumbre, desconcierto y/o confusión. Algunas de las repercusiones que lleva consigo el síndrome de Wolfram en la persona y su familia son: miedo a morir, cambios físicos frecuentes, dolor, incertidumbre sobre la evolución de la enfermedad, falta de autonomía y de control, desequilibrio emocional, fragmentación familiar y de amistades, merma del rol social y de autonomía, obligación de tener que adaptarse al nuevo entorno social y físico (tomar decisiones generadoras de estrés constante, a las instituciones sanitarias, o al contacto frecuente con los profesionales sanitarios). (Esteban et al., 2015).

(Esteban et al., 2015) en su estudio realizado para conocer la calidad de vida de las familias de afectados por síndrome de Wolfram, y como repercute en la vida diaria de las mismas, concluyen que, los padres de niños afectados por síndrome de Wolfram tienen una menor calidad de vida que los padres de niños no afectados.

Por otro lado, las relaciones familiares se refuerzan mediante el apoyo mutuo para afrontar el día a día, aunque también, el trabajo se considera un medio para evadir los problemas. (Esteban et al., 2015). Existen familias afectadas de síndrome de Wolfram que, a pesar de todo, mantienen la salud y bienestar psicológico dentro de un entorno dinámico y desafiante. (Esteban et al., 2015). Por otra parte, afirman que el miedo y la impotencia son las emociones que fundamentalmente están asociadas al diagnóstico de la enfermedad, y que son emociones que

constituyen una parte de la adaptación necesaria para la reorganización de la vida y valerse de los recursos adecuados para enfrentarse a las distintas fases de la enfermedad. (Esteban et al., 2015).

En el momento en el que estamos ante un niño/a con déficit visual, los padres se encuentran muy desorientados y confusos, es por eso por lo que a menudo no son capaces de identificar las distintas respuestas de su progenitor. Estos deben aprender a controlar la ansiedad y la angustia que eso les genera desde que son conocedores del diagnóstico. Necesitan ser informados acerca de las condiciones limitativas al igual que, sobre los medios que van a necesitar en cada etapa evolutiva de la enfermedad de su hijo. Estos padres a menudo demandan apoyo emocional, con el objetivo de ser ayudados a manejar su ansiedad y poder recuperar su autoestima y confianza en sí mismos para ejercer su rol de padres. (Riverola, 2017).

Del trabajo sobre un artículo acerca de las necesidades de apoyo a aquellos padres con un hijo diagnosticado de una enfermedad rara, se ha documentado que, generalmente la carga y la responsabilidad de cuidar de un niño que padece alguna de estas enfermedades recae sobre los padres de este. Así mismo, queda de manifiesto que, resulta necesaria una investigación enfocada a las necesidades de apoyo de padres con hijos diagnosticados de este tipo de enfermedades, ya que las necesidades que refieren no satisfacer son análogas, con independencia del tipo de enfermedad rara que sea (Pelentsov, Laws & Esterman, 2015).

b) Barreras que se encuentran las personas con baja visión o ceguera total a causa de la retinopatía producida por la atrofia óptica y ayudas técnicas para mejorar la calidad de vida.

Gracias al sentido de la vista podemos llevar acabo la mayoría de las actividades básicas de la vida diaria, ya que la visión está implicada en más del 80% de lo que el ser humano realiza. Cualquier disfunción visual restringe o disminuye la posibilidad de hacer cualquier actividad de la vida diaria con total normalidad. (Riberdis, 2012).

En nuestro día a día, reconocer a una persona con baja o nula visión es fácil, al igual que lo es, comprender las numerosas dificultades que conlleva desempeñar las actividades del día a día para estas personas. (Organización Nacional de Ciegos Españoles, 2020).

En el momento en el que una persona tiene falta de visión o la tiene, pero muy limitada, esta tiende a recurrir a ayudarse de otros sentidos como el tacto, la propiocepción o el oído. Pero pese a esto, es de destacar que la capacidad de percepción anticipativa será menor que cuando se tiene la función visual normal, esto es debido a que el procesamiento de la información funciona con menor rapidez en cualquier otro sentido distinto al de la vista. De esta forma, la realización de actividades diarias que normalmente se realizarían de manera automática, rápida y segura sin requerir ningún esfuerzo por parte de la persona cuando hace uso de la función visual, la persona que no tiene capacidad visual, requerirá un esfuerzo cognitivo extra llevándolas a cabo. (Riberdis, 2012).

Las personas con la función visual alterada o nula se encuentran con una serie de obstáculos en su día a día que en condiciones de normalidad no tienen que lidiar con ellos. (Organización Nacional de Ciegos Españoles, 2020).

Por un lado, encontramos los problemas de movilidad y accesibilidad física, estas personas poseen cierta dificultad para poder orientarse y poder establecer la posición en la que se encuentran y donde se encuentra situado su destino. Asimismo, tienen que sortear obstáculos (objetos mal colocados, zanjias, obras no señalizadas, entre otros muchos) y anticiparse a entornos peligrosos. Esto obliga a la persona a estar realizando un continuo esfuerzo cognitivo para poder evitar accidentes. (Riberdis, 2012).

Lamentablemente, la mayoría de las zonas urbanas, entornos o equipamientos han sido diseñados y construidos sin tener presente aquellas necesidades que las personas con discapacidad visual grave o con ceguera tienen. (Riberdis, 2012). Pero afortunadamente, aunque de manera lenta, cada vez existen más normativas de urbanismo que hacen que existan espacios con menos obstáculos para los discapacitados consiguiendo también una mayor sensibilización por parte de todos.

En el entorno domiciliario, se presentan zonas o espacios en los que resulta difícil o imposible transitar o realizar algunas actividades básicas de la vida diaria debido a los obstáculos que pueden encontrarse. Distribuir y organizar de forma espaciada y correctamente colocado el mobiliario de la vivienda y demás objetos, en las distintas estancias de la vivienda puede resultar de gran ayuda, una correcta iluminación y un contraste entre aquellos útiles más relevantes son un gran apoyo y soporte para que estas personas puedan desplazarse de forma

segura y con total autonomía por su domicilio, de igual forma podrán llevar a cabo las tareas del hogar y de cuidado personal de forma autónoma. (Riberdis, 2012).

De otro lado, con el objetivo de otorgar a la persona recursos y estrategias de orientación y de movilidad, está disponible el “entrenamiento en el uso del resto visual y/o de las modalidades sensoriales sustitutivas de la visión”, este entrenamiento conlleva la enseñanza para usar los distintos dispositivos de apoyo y ayuda. Con esto se pretende que la persona mejore la función cognitiva y emocional para desarrollar su orientación, independencia y seguridad en la movilidad y en la vida diaria en general. A continuación, se citan los distintos dispositivos de apoyo y ayuda más habitualmente usados por personas con nula o baja visión según la necesidad que cubren:

c) Ayudas para la movilidad

Para las **personas con función visual reducida**, las ayudas más recomendadas para la movilidad son:



Los **telescopios** aumentan el tamaño de un objeto situado a una distancia lejana. Son manuales o pueden ir montados en unas lentes, y a la vez pueden ser monoculares (pueden ser usados con un solo ojo) o binoculares (puede utilizarse en ambos ojos). Permiten realizar un correcto enfoque en actividades como leer, ver la televisión, visualizar los precios en el supermercado o los escaparates, entre otras. El inconveniente que presentan es que no se pueden usar cuando la persona está en movimiento. (Riberdis, 2012), (Organización Nacional de Ciegos Españoles, 2020).



Ilustración 6. (Riberdis, 2012).



Ilustración 7. (Asociación de Discapacitados Otros Ciegos de España, 2017)

Por otro lado, están los **filtros terapéuticos** que disminuyen el exceso de luminosidad, la luz solar o artificial produciendo molestias en la vista con la consecuente disminución de la agudeza visual. (Asociación de Discapacitados Otros Ciegos de España, 2017).

En cuanto a las **personas que presentan una nula visión** las ayudas más recomendadas son:



Ilustración 8. (Riberdis, 2012).

El **bastón blanco** ayuda en el desplazamiento detectando los obstáculos que puedan aparecer mientras se va caminando, de esta forma contribuye a prevenir accidentes. Otra de las funciones positivas es que contribuye al reconocimiento de la superficie por donde se va caminando como pendientes, descensos, escalones, etc.

El bastón ayuda a que la persona pueda desplazarse de manera segura y erguida. (Riberdis, 2012).

Subrayar también, que el **bastón rojo-blanco** muestra presencia de sordoceguera en las personas que lo llevan. (Organización Nacional de Ciegos Españoles, 2020).



Ilustración 9. (Riberdis, 2012)

Otra gran ayuda para la persona sin visión es el **perro guía** se trata de un perro entrenado para ayudar a la persona a desplazarse y mejorar así su movilidad y su autonomía. Esta educado para el reconocimiento y la evitación de obstáculos que puedan suponer un peligro para la persona ciega, también facilita a la persona la realización de actividades de la vida diaria, busca los asientos libres en los medios de transporte público o puertas de acceso entre otras muchas funciones más. (Fundacion ONCE, 2020).

d) Ayudas domésticas

El **sistema Braille** es el ideal para contribuir a ayudar a la persona ciega en las tareas del hogar. Se trata de un sistema de puntos con relieve que proporciona una herramienta eficaz para la lectura, la escritura o el acceso a la información sin necesitar la función visual, haciéndose valer únicamente con el sentido del tacto. En el anexo 7 se ha adjuntado un modelo del alfabeto Braille. (Organización Nacional de Ciegos Españoles, 2020).



Ilustración 10. (Organización Nacional de Ciegos)



Ilustración 11. (Riberdis, 2012)

Los microscopios o gafas lupa van montadas en unas gafas por lo que se tienen las manos libres, estas permiten la visión de cerca facilitando una imagen limpia en el campo de enfoque, aunque este normalmente suele ser reducido, es por ello por lo que no son aptas para ver de lejos o caminar. (Riberdis, 2012).

Por último, están **las lupas**, muy serviciales en momentos puntuales porque son fáciles de transportar, pero por lo general la distancia de trabajo va según el porcentaje de visión que pueda tener la persona, a menor porcentaje la distancia será más reducida, además permite un campo visual muy reducido y la imagen que se está visualizando se vuelve borrosa al más mínimo movimiento. (Riberdis, 2012). También existen modelos de **lupas electrónicas** las cuales llevan incorporados un sistema óptico, un monitor y una cámara. (Organización Nacional de Ciegos Españoles, 2020).



Ilustración 12. (Riberdis, 2012).

DISCUSION

Los objetivos planteados en esta investigación abarcaron la importancia de conocer unos cuidados adecuados en aquellas personas afectadas de retinopatía a causa de la atrofia del nervio óptico, al igual que dar a conocer las necesidades de salud requeridas para disponer de una calidad de vida digna.

A continuación, centraremos la discusión en los puntos significativos obtenidos de los resultados hallados, ya que no contamos con componentes comparativos con los que podamos contrastar los resultados.

(Esteban et al., 2015) y (Pallotta et al., 2019) en su artículo sobre la calidad de vida de los familiares de las personas afectadas por el síndrome de Wolfram, destacan que un gran obstáculo que impide el avance en el conocimiento sobre este síndrome es la no equidad existente para poder acceder a tratamientos y/o cuidados apropiados, a esto además hay que sumar que, actualmente existen muy pocos tratamientos experimentales y los que hay tienen un coste elevado. En uno de los ensayos experimentales llevado a cabo por el investigador (Barrett, n.d.) en Birmingham, se ha observado que los pacientes que están en tratamiento con ácido valproico conservan el grado de agudeza visual durante más tiempo, (Barrett, n.d.), lo que podría ser un dato muy positivo para las personas con atrofia óptica que lamentablemente con el paso del tiempo acaban quedándose ciegos. Otro estudio es el realizado por Fumihiko Urano en Washington, en la actualidad se encuentra analizando si el dantroleno sódico es eficaz y seguro para reducir las complicaciones que produce el síndrome de Wolfram, (Urano, n.d.).

En cuanto al análisis de los documentos encaminados a hablar sobre los aspectos psicológicos que se manifiestan tanto en los pacientes como en las familias afectadas por la

retinopatía se reflejó que no todos somos iguales, y que por lo tanto cada persona posee diferentes maneras de enfrentarse a todo ese vaivén de emociones que tras el diagnóstico de la enfermedad les han surgido. En los documentos hallados para analizar se evidenció que hay personas que se adaptan bien a la nueva situación por medio del apoyo mutuo, volviendo a organizar su nueva forma de vida e incluso consiguiendo endurecer la estructura familiar y mantener así la salud y bienestar psicológico; pero, por otro lado, hay familias donde se crea un deterioro emocional donde se pueden desatar conflictos pudiendo desestructurar la estructura familiar. (Esteban et al., 2015). Las emociones más expresadas y que más se asocian con el diagnóstico de la enfermedad son la impotencia y el miedo. (Sydow et al., 2017), (Esteban et al., 2015), (Ministerio de Sanidad, 2017). Estos autores señalan que es posible la realización de terapia psicosocial que favorece la prevención o la reducción de aquellas emociones negativas, y de igual manera también ayuda al aumento de la capacidad de afrontamiento al estrés a causa de la falta de visión causada por este síndrome tan incapacitante. (Sydow et al., 2017), (Esteban et al., 2015), (Ministerio de Sanidad, 2017).

La escasez de pacientes con síndrome de Wolfram diagnosticados de forma adecuada, hace que se produzca una falta de conocimiento e información sobre el síndrome de Wolfram. Desde el análisis que se realizó acerca de los conocimientos que se tienen sobre la enfermedad, se concluyó que el déficit de conocimiento e información conduce a una deficiencia en la calidad de los cuidados de salud del paciente y sus familias al igual que una peor calidad de vida de estos, muchas de estas familias recurren a la asociación española para la investigación y ayuda del síndrome de Wólfram (ASWOLFRAM) donde reciben apoyo psicosocial de otros miembros de la asociación. (Esteban et al., 2015), (Bogart & Irvin, 2017).

En referencia a los padres de un niño con ceguera a causa de la retinopatía provocada por la atrofia bilateral del nervio óptico, (Esteban et al., 2015), autoras del artículo “Calidad de vida en familiares de pacientes con Síndrome de Wolfram”, expresan que la carga del cuidado del niño con esta enfermedad recae principalmente en los progenitores, llevándolos incluso en algunas ocasiones a dejar sus trabajos y/o el estilo de vida que anteriormente llevaban. Respecto a las distintas necesidades de apoyo de los padres de niños con una enfermedad rara, coinciden en que las necesidades que reflejan los progenitores no poder satisfacer son las mismas independientemente de la enfermedad rara que sea y que es necesario investigar más acerca de estas necesidades que los padres también necesitan satisfacer.

Según (Riverola, 2017), psicoterapeuta y psiquiatra infantil, en su artículo publicado en la revista “Integración: Revista digital sobre discapacidad visual” expone que una de las funciones del personal sanitario es ayudar a las familias afectadas a expresar sus emociones y a facilitar la comunicación, gracias a esta se establece una interacción equipo sanitario - paciente - familia que ayuda a resolver cualquier duda sobre la enfermedad por parte del paciente y su familia.

Bogart & Irvin (2017) coinciden en señalar que para llevar a cabo unos cuidados de calidad se necesita un personal sanitario formado y especializado que posea la capacidad para controlar, y, además, abordar de forma correctamente las diversas complicaciones que se generan en el curso de la enfermedad.

Para un manejo correcto de los numerosos problemas que el síndrome de Wolfram provoca, se necesita la actuación de un equipo multidisciplinar, el cual cuenta con la participación de varios profesionales de la sanidad especializados en distintas disciplinas, para conseguir un abordaje exitoso en cuanto a los cuidados que cada persona precisa. (Esteban et al., 2013), (Esteban et al., 2015).

Hay que destacar que la importancia de los cuidados en los afectados de retinopatía a causa del síndrome de Wolfram se encuentra en el conocimiento y tratamiento de esta enfermedad, cuya finalidad hoy en día, es aliviar los síntomas que se producen, ya que en la actualidad no existe una cura para la degeneración que esta complicación tan incapacitante ocasiona. (Esteban et al., 2013), (Esteban et al., 2015).

Respecto a los sistemas de ayuda disponibles para hacer más fácil la vida diaria a las personas afectadas por la baja visión, o ninguna, provocada por la atrofia óptica, pueden beneficiarse de sistemas especiales como microscopios, telescopios, apps, filtros terapéuticos o lupas entre otros dispositivos que hacen más fácil la realización de las actividades básicas de la vida diaria. Es necesario también, que el mobiliario y demás objetos del domicilio estén correctamente ordenados para evitar que la persona tropiece. (Riberdis, 2012).

Para finalizar, cabe mencionar que la mayoría de la documentación que hemos analizado en este trabajo está redactada en lengua inglesa, ya que en español existe una literatura científica evidenciada acerca del tema tratado muy limitada.

CONCLUSION

A partir de los resultados y experiencia de la realización de este trabajo de fin de grado, es muy importante seguir investigando y prestar la atención que merece la retinopatía causada por la atrofia óptica en el síndrome de Wolfram. Estos pacientes deben ser beneficiarios de una asistencia sanitaria óptima, que consiga que los cuidados de enfermería establezcan un soporte que les permita obtener una buena calidad de vida, consiguiendo así adecuarse a su nueva vida; y para conseguirlo es necesario dejar de investigar sobre los cuidados de estas personas desde el punto de vista biomédico, enfocándose entonces, tanto en el paciente como en los miembros de la familia que conviven a diario con el/ella, y en lo difícil que es vivir el día a día con una enfermedad rara, prestando más atención a sus propias vivencias y experiencias.

La relación del equipo sanitario con el paciente y su familia, junto con las terapias psicológicas y el apoyo social, son especialmente importantes en estos pacientes porque lo que les espera a partir del diagnóstico es hacer frente a una enfermedad degenerativa que produce una serie de manifestaciones, entre ellas, la degeneración del nervio óptico, que genera tal discapacidad visual que llega a producir una ceguera total en un periodo de tiempo no muy extenso, incapacitando así a la persona que la padece.

No debemos olvidar que, para poder ofrecer unos cuidados de calidad, es preciso realizar un abordaje multidisciplinar donde se preste atención a los afectados por los distintos especialistas médicos, personal de enfermería o cualquier otro miembro del equipo que pueda realizar una intervención que contribuya a aumentar la calidad de vida, ya que en la actualidad el único tratamiento existente está dirigido a controlar las diferentes manifestaciones clínicas que se producen.

Los múltiples dispositivos de apoyo y ayuda disponibles en la actualidad para conseguir que las personas con ceguera o visión baja se integren por completo en la sociedad, hacen que la vida de estas personas sea más sencilla, permitiéndoles realizar las actividades de la vida diaria de la misma forma que lo hace otra persona que conserva la visión.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Abreu, D., & Urano, F. (2019). Current landscape of treatments for wolfram syndrome. *Trends in Pharmacological Sciences*, 40(10), 711–714. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2019.07.011>
- Aguayo, J., Flores, B., & Soria, V. (2016). Sistema grade: clasificacion de la calidad de la evidencia y graduacion de la fuerza de la recomendacion. *Cirugia Española*, 2, 2–8.
- Asociación de Atrofia del Nervio óptico de Leber. (2018). Neuropatía óptica hereditaria de leber. Retrieved January 24, 2020, from <https://www.asanol.com/p/la-enfermedad.html>
- Asociación de Discapacitados Otros Ciegos de España. (2017). Intervención educativa con niños de baja visión. Retrieved February 16, 2020, from <https://asociaciondoce.com/2017/01/16/intervencion-educativa-con-ninos-de-baja-vision/>
- Asociación Española para la Investigación y ayuda del Síndrome de Wólfram. (n.d.). Aswolfram. Asociación española para la investigación y ayuda del síndrome de Wólfram. Retrieved from <http://aswolfram.org/informacion/>
- Barrett, T. (n.d.). Efficacy and safety trial of sodium valproate, in pediatric and adult patients with Wolfram syndrome. Retrieved February 15, 2020, from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03717909?id=NCT03717909+OR+NCT02829268&draw=2&rank=1&load=cart>
- Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud. (n.d.). Catálogo de guías de práctica clínica en el sistema nacional de salud. Retrieved March 18, 2020, from https://portal.guiasalud.es/gpc/?_sfm_wpcf-estado=1
- Bogart, K., & Irvin, V. (2017). Health-related quality of life among adults with diverse rare disorders. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 12(1), 177. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0730-1>
- Critical Appraisal Skills Programme Español. (2020). Programa de habilidades en lectura crítica español. Retrieved January 11, 2020, from <http://www.redcaspe.org/herramientas/instrumentos>
- Esteban, G., Ruano, M., Grandes, S., & Villar, K. (2013). Una familia con síndrome de Wolfram. *Revista Clínica de Medicina de Familia*, 6(1), 54–57. <https://doi.org/10.4321/s1699-695x2013000100011>
- Esteban, G., Ruano, M., & Motero, I. (2015). Calidad de vida en familiares de pacientes con Síndrome de Wolfram. *European Journal of Investigation in Health, Psychology and*

Education, 5(1), 89–97. <https://doi.org/10.1989/ejihpe.v1i1.93>

- Federación Española de Enfermedades Raras. (n.d.). Federación Española de Enfermedades Raras. Retrieved December 30, 2019, from <https://enfermedades-raras.org/index.php?jij=1589048048770>
- Finsterer, J., Zarrouk, S., & Daruich, A. (2016). The eye on mitochondrial disorders. *Journal of Child Neurology*, 31(5), 652–662. <https://doi.org/10.1177/0883073815599263>
- Fundacion ONCE. (2020). El perro guía. Retrieved from <https://perrosguia.once.es/es>
- Galvez, A. (2015). Clinical variability in hereditary optic neuropathies: Two novel mutations in two patients with dominant optic atrophy and wolfram syndrome. *Saudi Journal of Ophthalmology*, 29(4), 307–311. <https://doi.org/10.1016/j.sjopt.2015.03.003>
- Hershey, T. (2017). Tracking neurodegeneration in early Wolfram syndrome. Retrieved from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02455414?cond=Wolfram+Syndrome&draw=2&rank=5>
- Hershey, T. (2019). I-Tracking neurodegeneration in early Wolfram syndrome (i-track). Retrieved April 10, 2020, from <https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT03951298?A=2&B=2&C=Side-by-Side#StudyPageTop>
- Kamboj, A., Lause, M., & Kumar, P. (2017). Ophthalmic manifestations of endocrine disorders: endocrinology and the eye. *Translational Pediatrics*, 6(4), 286–299. <https://doi.org/10.21037/tp.2017.09.13>
- La Morgia, C., Maresca, A., Amore, G., Gramegna, L., Carbonelli, M., Scimonelli, E., ... Carelli, V. (2020). Calcium mishandling in absence of primary mitochondrial dysfunction drives cellular pathology in Wolfram syndrome. *Scientific Reports*, 10(1), 1–15. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61735-3>
- Li, M., Liu, J., Yi, H., Xu, L., Zhong, X., & Peng, F. (2018). A novel mutation of WFS1 gene in a chinese patient with Wolfram syndrome: a case report. *BMC Pediatrics*, 18(1), 1–4. <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1091-1>
- Liberati, A., Altman, D., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gøtzsche, P., Ioannidis, J., ... Moher, D. (2009). The prisma statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Medicine*, 6(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000100>

- Maleki, N., Bashardoust, B., Zakeri, A., Salehifar, A., & Tavosi, Z. (2015). Diabetes mellitus, diabetes insipidus, optic atrophy, and deafness: a case of Wolfram (didmoad) syndrome. *Journal of Current Ophthalmology*, 27(3–4), 132–135. <https://doi.org/10.1016/j.joco.2015.11.003>
- Ministerio de Sanidad. (2017). Guía de práctica clínica para las distrofias hereditarias de retina. Retrieved March 3, 2020, from https://portal.guiasalud.es/gpc/?_sf_s=Distrofias Hereditarias de Retina
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D., Altman, D., Antes, G., ... Tugwell, P. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the prisma statement. *PLoS Medicine*, 6(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
- Mozzillo, E., Delvecchio, M., Carella, M., Grandone, E., Palumbo, P., Salina, A., ... Franzese, A. (2014). A novel CISD2 intragenic deletion, optic neuropathy and platelet aggregation defect in Wolfram syndrome type 2. *BMC Medical Genetics*, 15(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-15-88>
- Omim. (2016). Wolfram-like syndrome, autosomal dominant; wfsl. Retrieved April 16, 2020, from <https://www.omim.org/entry/614296>
- Organización Nacional de Ciegos Españoles. (2020). La discapacidad visual: características principales. Retrieved February 16, 2020, from <https://www.once.es/dejanos-ayudarte/la-discapacidad-visual>
- Orphanet. (2017). El síndrome de Wolfram. Retrieved December 26, 2019, from <http://www.orpha.net/national/ES-ES/index/enciclopedia/>
- Orphanet - Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos. (2019). Síndrome de Wolfram. Retrieved December 26, 2019, from https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=3463
- Pallotta, M., Tascini, G., Crispoldi, R., Orabona, C., Mondanelli, G., Grohmann, U., & Esposito, S. (2019). Wolfram syndrome, a rare neurodegenerative disease: from pathogenesis to future treatment perspectives. *Journal of Translational Medicine*, 17(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-1993-1>
- Pelentsov, L., Laws, T., & Esterman, A. (2015). The supportive care needs of parents caring for a child with a rare disease: a scoping review. *Disability and Health Journal*, 8(4), 475–491. <https://doi.org/10.1016/j.dhjo.2015.03.009>

- Pérsico, D & Torres, D. (2014). Niveles de evidencia y grados de recomendación: el sistema grade. *Revista Chilena de Anestesia*, 43(4), 357–360.
- Posada, M., Domenica, P., & Groft, S. C. (2017). *Rare diseases epidemiology: update and overview* (Second Edi; M. Posada de la Paz, D. Taruscio, & S. C. Groft, Eds.). <https://doi.org/10.1007/978-3-319-67144-4>
- Riberdis, (Repositorio iberoamericano sobre discapacidad). (2012). Guía de orientación en la práctica profesional de la valoración reglamentaria de la situación de dependencia en personas con ceguera y deficiencia visual grave. Retrieved April 27, 2020, from <http://riberdis.cedd.net/handle/11181/3388>
- Rigoli, L., Bramanti, P., Di Bella, C., & De Luca, F. (2018). Genetic and clinical aspects of Wolfram syndrome 1, a severe neurodegenerative disease. *Pediatric Research*, 83(5), 921–929. <https://doi.org/10.1038/pr.2018.17>
- Riverola, R. (2017). Mesa redonda trabajo con familias. *Integración: Revista Digital Sobre Discapacidad Visual*, N.º 70-J, 31–36.
- Rondinelli, M., Novara, F., Calcaterra, V., Zuffardi, O., & Genovese, S. (2015). Wolfram syndrome 2: a novel CISD2 mutation identified in italian siblings. *Acta Diabetologica*, 52(1), 175–178. <https://doi.org/10.1007/s00592-014-0648-1>
- Rouzier, C., Moore, D., Delorme, C., Lacas, S., Ait, S., Fragaki, K., ... Paquis, V. (2017). A novel CISD2 mutation associated with a classical Wolfram syndrome phenotype alters Ca²⁺ homeostasis and ER-mitochondria interactions. *Human Molecular Genetics*, 26(9), 1599–1611. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddx060>
- Santamaría, R. (2017). Programa de habilidades en lectura crítica español (CASPe). *NefroPlus*, 9(1), 100–101. Retrieved from <https://www.revistanefrologia.com/es-pdf-X1888970017612483>
- Silamani, J. (2015). *Ene usefulness and types of literature review*. 1–16. <https://doi.org/10.4321/S1988-348X2015000200002>
- Sydow, G., Inde, K., & Lindermark, H. (2017). Guía Biopsicosocial; Conoce la neuropatía óptica hereditaria de Leber. Retrieved February 7, 2020, from Asociación Atrofia del Nervio Óptico de Leber website: https://enfermedades-raras.org/index.php?option=com_content&view=article&id=10484
- Urano, F. (n.d.). A clinical trial of dantrolene sodium in pediatric and adult patients with

Wolfram syndrome. Retrieved February 15, 2020, from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02829268?id=NCT03717909+OR+NCT02829268&draw=2&rank=2&load=cart>

Urano, F. (2016). Wolfram syndrome: diagnosis, management, and treatment. *Current Diabetes Reports*, 16(1), 1–8. <https://doi.org/10.1007/s11892-015-0702-6>

Urano, F. (2020). Wolfram syndrome international registry and clinical study. Retrieved February 21, 2020, from <https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT02841553?A=1&B=5&C=Side-by-Side#StudyPageTop>

Zhang, Y., Feng, L., Kong, X., Wu, J., Chen, Y., & Tian, G. (2019). Novel mutations and the ophthalmologic characters in chinese patients with Wolfram syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 14(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1161-y>

ANEXOS

ANEXO 1. SISTEMA DE EVALUACION GRADE

El sistema GRADE tiene estipulados 4 niveles de calidad de la evidencia, que son:

- Alto: confianza elevada en el coincidente entre el efecto estimado y el real.
- Moderado: en el efecto que se estima existe una confianza moderada. Es posible que el efecto estimado y el efecto real se encuentren alejados.
- Bajo: se da una confianza bastante limitada en cuanto al efecto estimado. El efecto real se encuentra alejado del efecto estimado.
- Muy bajo: muy reducida o nula confianza respecto al efecto que se estima. Es muy probable el verdadero efecto sea distinto al que se estima. (Aguayo-Albasini, Flores-Pastor & Soria-Aledo 2016).

Este sistema, toma en consideración de alta calidad a los estudios experimentales (ensayo clínico aleatorizado) y, por el contrario, a los estudios observacionales (cohorte, caso y control) los considera de baja calidad. (Pérsico, D & Torres, 2014).

Por otro lado, y para clarificar el nivel de calidad adecuado, existen una serie de factores para tener en cuenta, que pueden hacer que suba o que baje el nivel de calidad primeramente establecido. La presencia de un gradiente dosis-respuesta en el efecto, la observación de variables posibles que confunden que a su vez refuerzan una conclusión, y/o un efecto de gran envergadura pueden hacer que la calidad de la evidencia aumente; por el contrario, la presencia de los sesgos de publicación, resultados inconsistentes o imprecisos, el riesgo de sesgos y/o algún problema de aplicabilidad de la evidencia podrán reducir la calidad. En la imagen 13, se muestra cómo según el tipo de estudio se evalúa la calidad de la evidencia pudiendo ésta, aumentar o disminuir. (Aguayo-Albasini et al., 2016)

Diseño de estudio	Calidad de la evidencia inicial	Disminuir si	Aumentar si	Calidad del conjunto de la evidencia
Ensayos clínicos aleatorizados	Alta	Limitaciones en el diseño o la ejecución	Fuerza de asociación Fuerte (+1)	Alta ⊕⊕⊕⊕
		Importante (-1)	Muy fuerte (+2)	
		Muy importante (-2)		
		Inconsistencia	Gradiente dosis-respuesta	Moderada ○⊕⊕⊕
		Importante (-1)	Presente (+1)	
		Muy importante (-2)		
		Incertidumbre en que la evidencia sea directa	Consideración de los posibles factores de confusión que habrían en el efecto (+1)	Baja ○○⊕⊕
		Importante (-1)	Sugerirían un efecto espurio si no hay efecto (+1)	
		Muy importante (-2)		
Estudios observacionales	Baja	Impresión		Muy baja ○○○⊕
		Importante (-1)		
		Muy importante (-2)		
		Sesgo de publicación		
		Importante (-1)		
		Muy importante (-2)		

Ilustración 13. (Pérsico, D & Torres, 2014)

Respecto a la fuerza de la recomendación, se sugiere que en el momento en que el efecto deseado de una determinada intervención supera claramente a los efectos adversos, o los adversos superan a los esperados, se dice que la recomendación es fuerte, pero si, entre el efecto deseado y el adverso o no deseado de dicha intervención, hay balanceo, o si la calidad de la evidencia resulta baja, nos encontraremos con una recomendación débil. (Pérsico, D & Torres, 2014).

Existen 4 factores que hacen que la fuerza de la recomendación fluctúe, estos son: la no certeza en ese balance entre los efectos esperados y los inesperados o no deseados, una variabilidad en las preferencias de los pacientes que siguen esa recomendación, la calidad de la evidencia y/o uso óptimo de los recursos poco definido. (Pérsico, D & Torres, 2014).

La imagen nº 14 muestra como la fuerza de recomendación puede oscilar entre fuertemente recomendado y fuertemente no recomendado, con la recomendación débil y la ausencia del efecto entre ellas. (Pérsico, D & Torres, 2014).

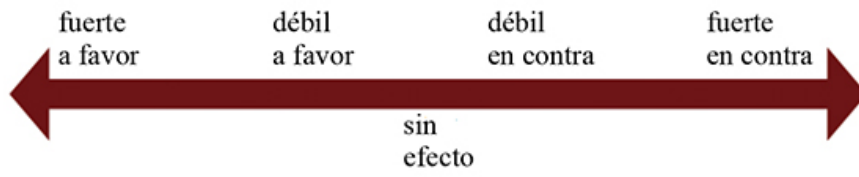


Ilustración 14. (Pérsico, D & Torres, 2014)

ANEXO 2. HERRAMIENTA DE EVALUACION CASPe

El propósito de evaluar la calidad de un estudio es definir la posibilidad de que los resultados de un estudio sean o no verídicos, si éstos resultan valiosos, y/o son capaces de responder a la cuestión la cual pretendemos responder. (Santamaría, 2017). La página web de CASPe ofrece 8 formularios de ayuda para realización de la lectura crítica, los cuales cada uno de ellos sirve para la evaluación de:

- Ensayos clínicos.
- Revisiones sistemáticas.
- Estudios de diagnóstico.
- Reglas de predicción clínica.
- Estudios cualitativos.
- Estudios de casos y controles.
- Estudios de cohortes.
- Análisis de evaluaciones económicas. (Santamaría, 2017). Cada formulario de evaluación realiza tres preguntas más generales: si es válido el estudio, cuáles son los resultados de dicho estudio y la tercera de las preguntas es si los resultados ayudan de forma local. (Santamaría, 2017).

A partir de aquí, cada uno de los 8 formularios de evaluación contiene diez u once preguntas. Las dos primeras son preguntas para hacer cribado, de esta forma, solo merece la pena continuar el cuestionario si la respuesta a estas dos preguntas resulta afirmativa. (Santamaría, 2017).

ANEXO 3. “JOURNAL CITATION REPORT” (JCR)

Resultados obtenidos del índice de impacto de aquellas revistas científicas donde se han publicado los artículos incluidos en este trabajo de fin de grado. *Tabla 1. Anexo 3.*

Título del artículo	Nombre de la revista	Año de publicación del artículo	Idioma del artículo	Factor de impacto a 2018	Factor de impacto en los últimos 5 años	N.º total de citas	ISSN de la revista
(La Morgia et al., 2020). Calcium mishandling in absence of primary mitochondrial dysfunction drives cellular pathology in Wolfram Syndrome	Scientific Reports	2020	Inglés	4,011	4,525	302086	2045-2322
(Abreu & Urano, 2019). Current Landscape of	Trends in pharmacological sciences	2019	Inglés	11,523	12,709	12317	0165-6147

Treatments for Wolfram Syndrome							
(Pallotta et al., 2019). Wolfram syndrome, a rare neurodegenerative disease: from pathogenesis to future treatment perspectives	Journal of Translational Medicine	2019	Inglés	4,098	4,301	10831	1479-5876
(Zhang et al., 2019). Novel mutations and the ophthalmologic characters in Chinese patients with Wolfram Syndrome	Orphanet Journal of Rare Diseases	2019	Inglés	3,687	4,299	6654	1750-1172
(Rigoli et al., 2018). Genetic and clinical aspects of Wolfram syndrome 1, a severe neurodegenerative disease	Pediatric Research	2018	Inglés	2,880	3,168	13760	0031-3998

(Li et al., 2018). A novel mutation of WFS1 gene in a Chinese patient with Wolfram syndrome: a case report	BMC Pediatrics	2018	Inglés	1,983	2,765	5314	1471-2431
(Fernández, 2018). Enfermería y Salud 2.0: recursos Tics en el ámbito sanitario <i>(No se encuentra indexada en JCR)</i>	Índex de Enfermería	2018	Español	-	-	-	1132-1296
(Rouzier et al., 2017). A novel CISD2 mutation associated with a classical Wolfram syndrome phenotype alters Ca ²⁺ homeostasis and ER-mitochondria interactions	Human Molecular Genetics	2017	Inglés	4,544	5,281	39859	0964-6906

(Santamaría, 2017). Programa de Habilidades en Lectura Crítica Español (CASPe) <i>(No se encuentra indexada en JCR)</i>	NefroPlus	2017	Español	-	-	-	1888- 9700
(Kamboj et al., 2017). Ophthalmic manifestations of endocrine disorders endocrinology and the eye <i>(No se encuentra indexada en JCR)</i>	Translational pediatrics	2017	Inglés	-	-	-	2224- 4344
(Riverola, 2017). Mesa redonda Trabajo con familias <i>(No se encuentra indexada en JCR)</i>	Integración: Revista digital sobre discapacidad visual	2017	Español	-	-	-	887- 3383

(Aguayo, J., Flores, B., & Soria, 2016). Sistema GRADE: clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación	Cirugía Española	2016	Español	0,835	1,025	784	0009-739X
(Galvez, 2015). Clinical variability in hereditary optic neuropathies: Two novel mutations in two patients with dominant optic atrophy and Wolfram syndrome <i>(No se encuentra indexada en JCR)</i>	Saudi Journal of Ophthalmology	2015	Inglés	-	-	-	1319-4534
(Pelentsov et al., 2015). The supportive care needs of parents caring for a child with a rare	Disability and Health Journal	2015	Inglés	1,471	1,950	1122	1936-6574

disease: A scoping review							
(Finsterer et al., 2016). The Eye on Mitochondrial Disorders	Journal of child neurology	2015	Inglés	2,092	1,761	6113	0883-0738
(Esteban et al., 2015) .Calidad de vida en familiares de pacientes con Síndrome de Wolfram <i>(No se encuentra indexada en JCR)</i>	Revista Europea de Investigación en Salud, Psicología y Educación	2015	Español	-	-	-	2254-9625
(Rondinelli et al., 2015). Wolfram syndrome 2: a novel CISD2 mutation identified in Italian siblings	Acta diabetológica	2015	Inglés	2,996	2,926	3126	1432-5233
(Maleki et al., 2015). Diabetes mellitus, diabetes insipidus, optic	Journal of Current Ophthalmology	2015	Inglés	-	-	-	2452-2325

atrophy, and deafness: A case of Wolfram (DIDMOAD) syndrome <i>(No se encuentra indexada en JCR)</i>							
(Silamani, 2015). Utilidad y tipos de revisión de literatura <i>(No se encuentra indexada en JCR)</i>	ENE de Enfermería	2015	Español	-	-	-	1988-348X
(Mozzillo et al., 2014). A novel CISD2 intragenic deletion, optic neuropathy and platelet aggregation defect in Wolfram syndrome type 2	Bmc medical genetics	2014	Inglés	1,74	2,051	2951	1471-2350
(Pérsico, D & Torres, 2014). Niveles de	Revista Chilena de Anestesia	2014	Español	-	-	-	0716-4076

evidencia y grados de recomendación: el sistema GRADE <i>(No se encuentra indexada en JCR)</i>							
(Esteban et al., 2013). Una familia con síndrome de Wolfram <i>(No se encuentra indexada en JCR)</i>	Revista clínica de medicina de familia	2013	Español	-	-	-	2386-8201
(Moher et al., 2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement	PLoS Medicine	2009	Inglés	11,048	14,814	30689	1549-1276
(Liberati et al., 2009). The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-	PLoS Medicine	2009	Inglés	11,048	14,814	30689	1549-1276



Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration							
--	--	--	--	--	--	--	--

ANEXO 4.

Tabla 2. Investigaciones para frenar el avance del síndrome de Wolfram

Artículo	Población	Resultados clave	Magnitud/efecto	Comentarios	Calidad de la evidencia
(Barrett, n.d.). Efficacy and Safety Trial of Sodium Valproate, in Pediatric and Adult Patients with Wolfram Syndrome	70 pacientes de 5 años o mayores incluidos los adultos de ambos sexos	<p>La administración de ácido valproico ha dado mayores resultados clínicos y significativos y beneficiosos frente al uso de ácido valproico en combinación con placebo.</p> <p>La agudeza visual disminuirá a un ritmo más lento que en los pacientes que no sean tratados con este fármaco antiepiléptico.</p>	Se investiga acerca de lo eficaz, seguro y tolerable que es el uso del ácido valproico como tratamiento en personas con síndrome de Wolfram	<p>Este ensayo clínico intervencionista se encuentra actualmente en reclutamiento de participantes.</p> <p>Los participantes en el ensayo serán asignados de forma aleatoria entre los grupos placebo y los grupos de tratamiento.</p> <p>Oftalmólogos y neurólogos participaran en el ensayo siendo el investigador principal</p>	<p>Alta, según los criterios de asignación del grado de evidencia del sistema GRADE es probable que realizar más investigación no modifique la confianza en la estimación del efecto.</p>



				<p>cegado para acceder a los resultados.</p> <p>Los participantes serán cegados en el tratamiento.</p> <p>Este estudio conlleva un seguimiento médico que incluye 11 vistas médicas y 7 llamadas de teléfono.</p>	
<p>(Urano, s. f.). A Clinical Trial of Dantrolene Sodium in Pediatric and Adult Patients with Wolfram Syndrome</p>	<p>50 participantes de 5 a 60 años y de ambos sexos a partir de 1 día de vida.</p>	<p>Se producen modificaciones en los niveles de péptido C en sangre en los participantes estudiados dentro del ensayo ELISA en un periodo de tiempo de 6 meses.</p>	<p>Analizar la efectividad del dantroleno sódico en las principales manifestaciones clínicas en el síndrome de Wolfram, incluyendo el grado de agudeza visual, las demás funciones de las células beta, así como las funciones</p>	<p>El ensayo se encuentra en estado de reclutamiento de participantes.</p> <p>Se está realizando la fase 2 de este estudio intervencionista.</p>	<p>Alta, según los criterios de asignación del grado de evidencia del sistema GRADE es probable que realizar más investigación no modifique la confianza en la</p>



		<p>No existe alteración en el equilibrio dinámico, esto se ha evaluado durante 6 meses con la herramienta de valoración Mini BESTest, dando una puntuación de 28 sobre 28, esto muestra que no hay existe deterioro.</p> <p>Los participantes muestran una agudeza visual mejorada, ésta se ha medido con el optotipo de Snellen durante 6 meses.</p>	<p>neurológicas. Así mismo se valora la seguridad y la tolerabilidad del fármaco.</p>		<p>estimación del efecto</p>
<p>(Hershey, 2017). Tracking Neurodegeneration in</p>	<p>101 participantes niños,</p>	<p>Se han registrado modificaciones en el volumen del cerebro,</p>	<p>Elaborar un registro con datos que muestren información relevante</p>	<p>Este es un ensayo observacional que ha</p>	<p>Baja, según los criterios de asignación del grado</p>



<p>Early Wolfram Syndrome</p>	<p>adultos y adultos mayores, de ambos sexos</p>	<p>la medición se ha realizado a través de imágenes por resonancia magnética en un intervalo de tiempo de 5 años.</p> <p>De igual forma han sido registradas variaciones en el nivel de gravedad de la enfermedad, estos datos se han obtenido en un periodo de tiempo de 5 años y utilizando la herramienta de medición Wender Utah Rating Scale (WURS), con la que se obtienen datos acerca</p>	<p>acerca de los patrones de desarrollo y degeneración neuronales en el síndrome de Wolfram.</p> <p>Examinar la relación entre la función y la estructura cerebral en personas con síndrome de Wolfram. Los resultados obtenidos permitirán la creación de argumentos en referencia a las variaciones neuronales en el síndrome de Wolfram.</p>	<p>sido completado en el año 2017.</p> <p>La información recabada podrá servir para realizar otros ensayos futuros en torno a la degeneración neuronal en esta enfermedad.</p>	<p>de evidencia del sistema GRADE es muy poco probable que más investigación sobre esto tenga un gran impacto en la confianza que se tiene en la estimación del efecto, y probablemente este cambie.</p>
--------------------------------------	--	---	---	--	--

		de las alteraciones de la conducta.			
(Hershey, 2019). I-Tracking Neurodegeneration in Early Wolfram Syndrome	115 participantes niños, adultos y adultos mayores, de ambos sexos desde la edad de un día.	Se han registrado modificaciones en el volumen del cerebro, la medición se ha realizado a través de imágenes por resonancia magnética en un intervalo de tiempo de 5 años. De igual forma han sido registradas variaciones en el nivel de gravedad de la enfermedad, estos datos se han obtenido en un periodo de tiempo de 5 años y utilizando la herramienta de	Existe el planteamiento de que la mala función celular debida al estrés del retículo endoplasmático bloquee la generación de mielina, porque las células productoras de esta sustancia son muy vulnerables al estrés del retículo endoplasmático. Los investigadores tienen en cuenta la medición de la sustancia blanca del cerebro junto con la integridad del nervio óptico. Esto podría llevar a obtener resultados más claros sobre la	Ensayo clínico observacional de cohorte, actualmente en reclutamiento de participantes. Los datos obtenidos en este estudio podrían conducir a la realización de intervenciones más específicas en el cerebro. Así mismo, se podría conocer mejor el funcionamiento celular inducido por el estrés del retículo endoplasmático, al igual que los fenotipos relacionados con la mutación en WFS1. Esto supone la apertura de	Baja , según los criterios de asignación del grado de evidencia del sistema GRADE es muy poco probable que más investigación sobre esto tenga un gran impacto en la confianza que se tiene en la estimación del efecto, y probablemente este cambie.



		<p>medición Wender Utah Rating Scale (WURS), con la que se obtienen datos acerca de las alteraciones de la conducta.</p>	<p>integralidad de los axones del cerebro y sobre la funcionalidad de la mielina a largo plazo.</p>	<p>una gran ventana de esperanza para las familias con síndrome de Wolfram ya que los diagnósticos serían más exactos.</p>	
--	--	--	---	--	--

ANEXO 5.

Tabla 3. Investigación para visibilizar todos los pacientes con síndrome de Wolfram en los sistemas de salud occidentales.

Artículo	Población	Resultados clave	Magnitud/efecto	Comentarios	Calidad de la evidencia
(Urano, 2020). Wolfram Syndrome International Registry and Clinical Study	200 participantes de participantes no sanos niños, adultos y adultos mayores, de ambos sexos	Niveles de péptido C, analizados en muestras sanguíneas durante 10 años, alterados. Los participantes muestran una agudeza visual mejorada, ésta se ha medido con el optotipo de Snellen durante 10 años. Proporcionando información productiva tanto para el paciente y su familia como para aquellos médicos involucrados	Crear un registro on line de personas con síndrome de Wolfram. Este registro impulsará la colaboración de todos los países del mundo, con el objetivo de recoger datos más precisos y relevantes sobre el síndrome de Wolfram. Proporcionar información más precisa sobre la diabetes mellitus tipo 1 y 2 mediante el estudio de las variables genéticas afectadas que provocan un déficit importante de	Ensayo clínico observacional de registro de pacientes, actualmente en reclutamiento de participantes que ha supuesto un avance en la investigación sobre el síndrome de Wolfram, ya que , se ha recopilado todos los casos de pacientes con diagnóstico de la enfermedad.	Baja , según los criterios de asignación del grado de evidencia del sistema GRADE es muy poco probable que más investigación sobre esto tenga un gran impacto en la confianza que se tiene en la estimación del efecto, y probablemente este cambie.

		en este estudio, ayudando a proveer el diagnóstico genético	insulina en el síndrome de Wolfram. Analizar la secuencia WFS1 a través de una muestra sanguínea para explicar mejor la mutación que provoca la enfermedad.		
--	--	---	--	--	--

ANEXO 6.

Tabla 4. Discapacidad visual provocada por la retinopatía que produce la atrofia óptica en el síndrome de Wolfram.

Artículo	Población	Resultados clave	Magnitud/efecto	Comentarios	Calidad de la evidencia
(Ministerio de Sanidad, 2017). Guía de Práctica Clínica para las Distrofias Hereditarias de Retina	Personas diagnosticadas de distrofia hereditaria de retina independientemente de la edad y el sexo.	No procede	Contribuir a mejorar la asistencia a todas aquellas personas con distrofia hereditaria de la retina elaborando una serie de recomendaciones en base a la evidencia científica que apoye tanto a profesionales sanitarios como a los pacientes y sus familias a la hora de optar por aquellas medidas de prevención, diagnóstico o terapéuticas idóneas en el	Esta guía podría ayudar a mejorar la calidad de vida de todas aquellas familias afectadas de síndrome de Wolfram.	Muy Baja , según los criterios de asignación del grado de evidencia del sistema GRADE es probable que cualquier estimación del efecto sea muy incierta.

			momento de tratar su problema de salud.		
(Sydow et al., 2017). Conoce la Neuropatía Óptica Hereditaria de Leber (NOHL)	Personas diagnosticadas de Neuropatía Óptica Hereditaria de Leber, independientemente de la edad y el sexo.	No procede	La elaboración de una herramienta dirigida al público en general, incluso también a personal de apoyo o educadores que necesitan tener unos conocimientos básicos sobre la NOHL para poder dar respuesta a las muchas cuestiones habituales sobre esta patología.	Se trata una guía que engloba información sobre aspectos biomédicos, psicológicos y sociales dirigida a proporcionar información que sirva de apoyo a pacientes y familiares de personas afectadas por alguna neuropatía óptica.	Muy Baja , según los criterios de asignación del grado de evidencia del sistema GRADE es probable que cualquier estimación del efecto sea muy incierta.
(Riverola, 2017). Mesa redonda Trabajo con familias	Familias con 1 o más hijos con discapacidad visual.	No procede	Hacer visible lo que los padres con hijos con discapacidad visual sienten, y ayudarles a manifestar y a manejar	Resulta necesario ayudar a expresar los sentimientos y emociones de los padres con al menos	Muy Baja , según los criterios de asignación del grado de evidencia del sistema GRADE es



			<p>sus ansiedades, para que sean capaces de cuidar y criar a sus hijos.</p>	<p>un hijo con discapacidad visual, de igual manera hay que hacer visible y normalizar a las familias con hijos discapacitados, dejando de verlos como familias desiguales.</p>	<p>probable que cualquier estimación del efecto sea muy incierta.</p>
<p>(Esteban et al., 2015). Calidad de vida en familiares de pacientes con Síndrome de Wolfram</p>	<p>23 familias afectadas por síndrome de Wolfram, de distintas ciudades españolas.</p>	<p>Los datos obtenidos en las entrevistas estructuradas realizadas a los participantes del estudio ponen de manifiesto que la reacción que prima en los padres cuando se les notifica el diagnóstico de su hijo,</p>	<p>Comprender la calidad de vida que tienen los familiares de los afectados por síndrome de Wolfram, y como repercute en sus vidas.</p>	<p>Es imperativo el abordaje multidisciplinar en las familias con síndrome de Wolfram. De igual forma se necesita realizar más investigación acerca de las experiencias propias de estas familias. El objetivo</p>	<p>Baja, según los criterios de asignación del grado de evidencia del sistema GRADE es muy poco probable que más investigación sobre esto tenga un gran impacto en la confianza que se</p>



		<p>es la impotencia, que se presenta en 19 de los 23 participantes, de ellos hacen referencia al miedo, la rabia la muestran 8 integrantes, 7 expresan frustración, 3 de ellos señalaron negación y el sentimiento de ocultación lo mostro únicamente un participante. Ninguno de ellos presentó aceptación y/o intento de asumir la nueva situación.</p>		<p>es alcanzar una mayor y mejor calidad de vida en estas personas.</p>	<p>tiene en la estimación del efecto, y probablemente este cambie.</p>
<p>(Pelentsov, Laws & Esterman, 2015). The</p>	<p>Se realizó una revisión sistemática de 29 estudios cuantitativos y cualitativos, donde se</p>	<p>De forma generalizada, los padres mostraron necesidad de obtener</p>	<p>Describir aquellas necesidades de apoyo de padres con algún hijo</p>	<p>Este es un artículo de revisión sistemática. Es fundamental realizar más estudios</p>	<p>Baja, según los criterios de asignación del grado de evidencia del</p>



<p>supportive care needs of parents caring for a child with a rare disease: A scoping review</p>	<p>analizó la literatura correlacionada con las necesidades de apoyo de los progenitores.</p>	<p>más información sobre la enfermedad de su hijo, de forma análoga, también presentaron estrés emocional, sentimiento de culpabilidad, incluso también, incertidumbre en torno a las necesidades futuras de sus hijos.</p>	<p>afectado de alguna enfermedad rara.</p>	<p>sobre aquellas necesidades de apoyo que los padres expresan no tener cubiertas y así poder evidenciar un marco de necesidades de atención de apoyo más amplio.</p>	<p>sistema GRADE es muy poco probable que más investigación sobre esto tenga un gran impacto en la confianza que se tiene en la estimación del efecto, y probablemente este cambie.</p>
<p>(Bogart & Irvin, 2017). Health-related quality of life among adults with diverse rare disorders</p>	<p>1218 personas adultas de ambos sexos con alguna enfermedad rara que viven en EE. UU.</p>	<p>Tras la medición de las encuestas realizadas a través del Sistema estandarizado de información de medición de resultados informados por el paciente (PROMIS), se ha constatado que</p>	<p>Medir y analizar la calidad de vida relacionada con la salud de personas afectadas de alguna enfermedad rara en comparación con la población de EE. UU. sana y con aquellas</p>	<p>Se trata de un estudio cualitativo basado en la realización de encuestas transversales a adultos mayores de 18 años. Es necesario seguir investigando sobre las necesidades de las</p>	<p>Baja, según los criterios de asignación del grado de evidencia del sistema GRADE es muy poco probable que más investigación sobre esto tenga un gran</p>



		<p>las personas diagnosticadas de alguna enfermedad rara tienen peor calidad de vida relacionada con la salud comparado con las que están sano o diagnosticadas de alguna patología crónica común.</p> <p>Existe un retraso de 9 años de diagnóstico certero de la enfermedad rara.</p>	<p>personas con patologías crónicas.</p>	<p>personas con alguna enfermedad rara para conocer en profundidad los cuidados de una determinada enfermedad y mejorar así la calidad de vida de estos pacientes.</p>	<p>impacto en la confianza que se tiene en la estimación del efecto, y probablemente este cambie.</p>
--	--	---	--	--	---

ANEXO 7. ALFABETO BRAILLE

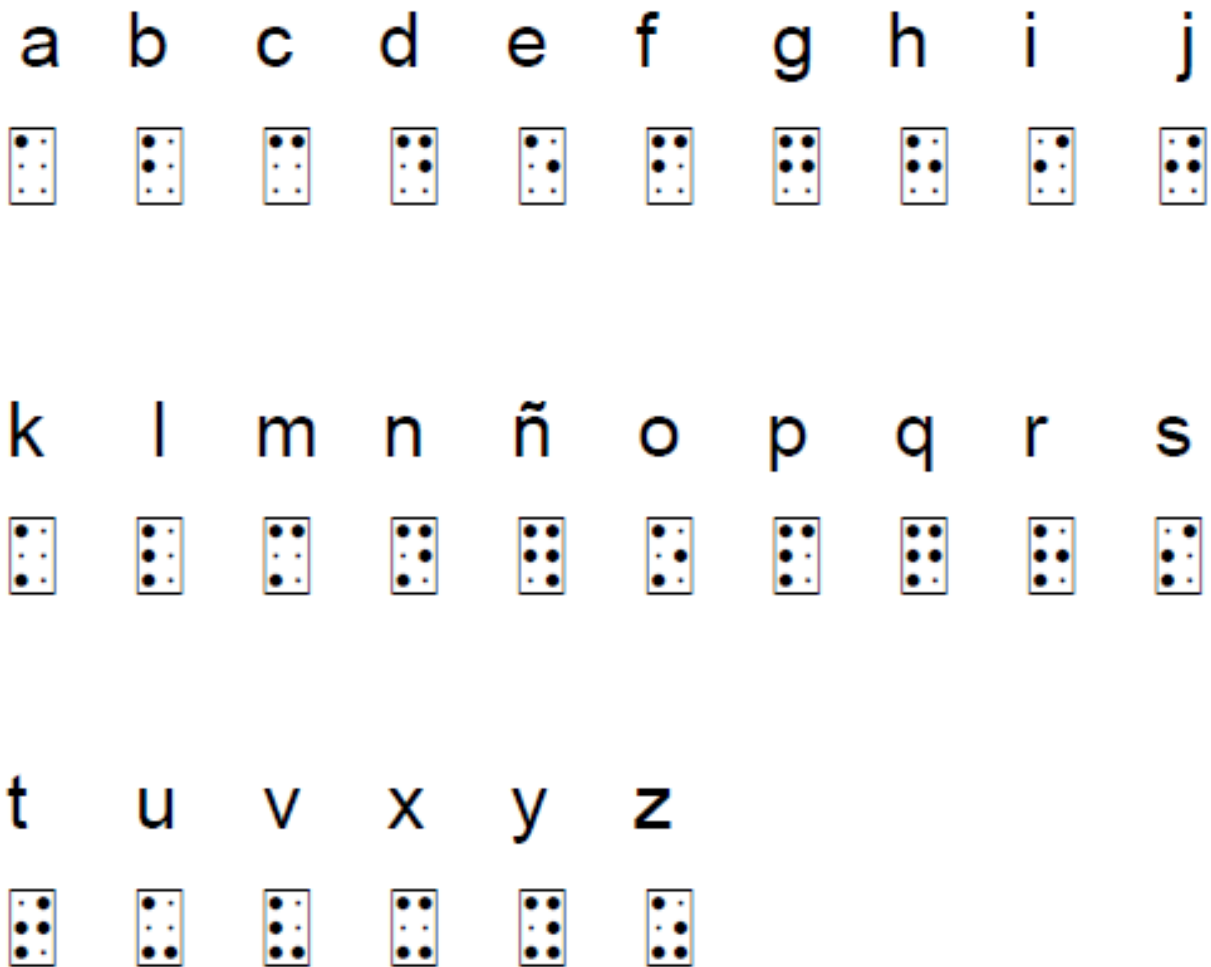


Ilustración 15. (Organización Nacional de Ciegos Españoles, 2020).