

Guía de Práctica Clínica del Síndrome de Wolfram (DIDMOAD)

Coordinación
GEMA ESTEBAN BUENO

Colaboración experta
MANUEL ROMERO MUÑOZ
MIGUEL NAVARRO CABRERO

CEASGA
publishing


Junta de Andalucía
Consejería de Salud y Familias


SAMFyC
Sociedad Andaluza
de Medicina Familiar
y Comunitaria


Asociación Española para la
Investigación y Ayuda al
Síndrome de Wolfram


FIBAO
FUNDACIÓN PÚBLICA ANDALUZA PARA LA
INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA E INTELIGENCIA CREATIVA
ALEJANDRO OTTELO

GUÍA
DE PRÁCTICA CLÍNICA
DEL SÍNDROME DE WOLFRAM
(DIDMOAD)

CEASGA
publishing

Editorial CEASGA-Publishing

42190, Soria

www.ceasga.es, info@ceasga.es

Maquetación y Diseño de portada: CEASGA-Publishing

Año de edición: 2020

ISBN: 978-84-09-26224-3

Co-Edición: CEASGA-Publishing/SAMFyC



Esta obra es un original digital

Esta obra está sujeta a la licencia de Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0). El contenido de esta obra es responsabilidad de los autores

Este proyecto ha recibido financiación de la **Consejería de Salud y Familias** (Ref. PI-0410-2016) y de la **Asociación española para la investigación y ayuda al Síndrome de Wolfram** para la contratación del apoyo metodológico.



DECLARACIÓN CONFLICTOS DE INTERESES

Todos los autores y revisores externos no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este documento ni influir en su juicio profesional al respecto.

La declaración del conflicto de intereses, fue elaborada a través de un proceso que se inició con el envío de un formulario a cada uno de los autores y revisores externos que formaron parte del grupo de trabajo de esta GPC. Se recogieron (Anexo 1) los conflictos que sólo hayan estado relacionados con el alcance de la GPC. En caso de requerir más información sobre este apartado se puede contactar a través de email: aswolfram@hotmail.com

GUÍA
DE PRÁCTICA CLÍNICA
DEL SÍNDROME DE WOLFRAM
(DIDMOAD)

Coord.

Gema Esteban Bueno

Colab. experta

Manuel Romero Muñoz

Miguel Navarro Cabrero

AUTORES

Coordinación

GEMA ESTEBAN BUENO

Médico de Familia. UGC Almería Periferia. Distrito Sanitario Almería. Sistema de Salud Público Andaluz (SSPA). Asociación Española para la Investigación y ayuda al Síndrome de Wolfram (AEIASW)

Colaboración experta

MANUEL ROMERO MUÑOZ

Médico Especialista en Endocrinología y Nutrición. Hospital Rafael Méndez. Lorca-Murcia. Servicio Murciano de Salud (SMS)

MIGUEL NAVARRO CABRERO

Ingeniero informático. AEIASW.

Grupo de trabajo de la Guía sobre el síndrome de Wolfram

JOSÉ IGNACIO ABAD VIVAS-PÉREZ

Unidad de Urología, Hospital Torrecárdenas, Almería. SSPA

JON EKIZA BAZÁN

Médico Especialista en Neurología. Hospital Universitario Donostia

TERESA BELMONTE GARCÍA

Enfermera. Docente-Investigadora. Universidad de Almería. SSPA

LUISA MARÍA BOTELLA

Bióloga-Investigadora. Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)

PEDRO L. CARRILLO-ALASCIO

Médico Especialista en Medicina Interna. Hospital La Inmaculada. Huércal-Overa. Almería. SSPA

M^a CARMEN CONTRERAS-SANTOS

Médico Especialista en Neumología. Hospital La Inmaculada. Huércal-Overa. Almería. SSPA

FRANCISCO JOSÉ DELGADO-VÍLCHEZ

Especialista en medicina intensiva. Hospital La Inmaculada. Huércal-Overa. Almería. SSPA

GEMA ESTEBAN BUENO

Médico de Familia. UGC Almería Periferia. Distrito Sanitario Almería. SSPA. AEIASW

NICOLÁS FERNÁNDEZ FERNÁNDEZ

Médico Especialista en Otorrinolaringología Hospital La Inmaculada, Huércal Overa, Almería. SSPA

ISABEL FERNÁNDEZ LAO

Enfermera de enlace. Distrito Sanitario Almería. SSPA

EDUVIGIS GARCÍA ESPIGARES

Trabajadora Social. AEIASW

ISABEL BELÉN GONZÁLEZ BARRANCO

Trabajadora Social. AEIASW.

MARÍA BELÉN GÓMEZ NAVARRO

Médico Especialista en Oftalmología, Hospital La Inmaculada, Huércal Overa, Almería.

SSPA

PABLO ANTONIO LÓPEZ GALINDO

Graduado en Enfermería. Centro de Salud El Espinar. ZBS El Espinar, Segovia. Servicio Autónomo de Salud de Castilla y León

MARÍA DE ALHARILLA MONTILLA IBÁÑEZ

Médico Especialista en Otorrinolaringología, Complejo Hospitalario de Jaén. Sistema de Salud Público Andaluz

MIGUEL NAVARRO CABRERO

Ingeniero informático. AEIASW

MARÍA DEL MAR NAVARRO ENCISO

Graduada en Enfermería. Centro de Salud Matagorda-Guardias Viejas. ZBS El Ejido.

Almería. Distrito Poniente. SSPA

MANUEL ROMERO MUÑOZ

Médico Especialista en Endocrinología y Nutrición. Hospital Rafael Méndez. Lorca-Murcia.

SMS

ANTONIO RODRÍGUEZ GONZÁLEZ

Médico de Familia. Área de Gestión Sanitaria Éste de Málaga-Axarquía. Málaga. SSPA

JAVIER RUIZ MARTÍNEZ

Médico Especialista en Neurología. Hospital Universitario de Donostia: Servicio Vasco de Salud (Osakidetza)

DYANNE RUIZ-CASTAÑEDA

Psicóloga-Investigadora. Universidad Internacional de la Rioja

FERNANDO SÁNCHEZ GARCÍA

Médico Especialista en Pediatría. Hospital La Inmaculada. Huerca-Overa. Almería. SSPA

MIRIAM SEGURA LUJÁN

Graduada en Enfermería. Residencia Geriátrica Ciudad de El Ejido, Almería

Revisión externa

ANA MARÍA CARLOS GIL

Médica de familia. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias_AETSA. Consejería de Salud y Familias)

JOSÉ LUIS CASTRO CAMPOS

Jefe de Gabinete de Investigación, Docencia y Gestión del Conocimiento AETSA Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Secretaría General de Investigación, Desarrollo e Innovación en Salud. Consejería de Salud y Familias

Sociedades Científicas

SAMFyC

Revisión por parte de pacientes

Asociación Española para la Investigación y Ayuda al Síndrome de Wolfram

AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer a todas las familias españolas afectadas por Síndrome de Wolfram que han confiado en el Equipo multidisciplinar español durante todos estos años y que han propiciado un mayor conocimiento del Síndrome. A todos los profesionales que conforman el Equipo multidisciplinar español del Síndrome de Wolfram por haber apostado por mejorar la atención sanitaria y conocimiento científico de esta enfermedad tan rara. Gracias a la Asociación Española para la Investigación y Ayuda al Síndrome de Wolfram y a la Consejería de Salud y familias por haber financiado el apoyo metodológico para esta guía.

ÍNDICE

1. PRESENTACIÓN	17
2. INTRODUCCIÓN	19
3. METODOLOGÍA	21
4. DESCRIPCIÓN DEL SÍNDROME DE WOLFRAM	31
4.1. ¿QUÉ ES EL SÍNDROME DE WOLFRAM (SW)?	31
4.2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	33
5. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DEL SISTEMA ENDOCRINO	39
5.1 DIABETES MELLITUS	39
5.2 DIABETES INSÍPIDA	66
5.3 HIPOGONADISMO	70
6. SISTEMA CARDIORESPIRATORIO	83
6.1 APNEA-HIPOPNEA DEL SUEÑO	83
6.2 INFECCIONES RESPIRATORIAS BRONCOASPIRATIVAS	89
6.3 DISFAGIA OROFARINGEA	91
6.4 EVALUACIÓN CARDIOLÓGICA	95
7. AFECTACIÓN DE LA VISIÓN	99
7.1 ETIOPATOGENIA	99
7.2 CLÍNICA	100
7.3 DIAGNÓSTICO	103
7.4 VISIÓN CROMÁTICA	110
7.5 MOTILIDAD OCULAR	112
7.6 BIOMICROSCOPIA DE POLO ANTERIOR	113
7.7 TONOMETRÍA	114
7.8 FONDO DE OJO	115

7.9 OTRAS ALTERACIONES DEL FONDO DE OJO	116
7.10 CAMPO VISUAL (CV)	119
7.11 TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA (OCT)	122
7.12 PRUEBAS DE ELECTROFISIOLOGÍA OCULAR	130
7.13 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	134
7.14 ESTUDIO DE LOS FAMILIARES	137
7.15 REHABILITACIÓN DE LA BAJA VISIÓN	140
8. AFECTACIÓN DE LA AUDICIÓN	149
8.1 INTRODUCCIÓN Y FISIOPATOLOGÍA	149
8.2 CLÍNICA	151
8.3 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS	153
8.4 TRATAMIENTO	156
9. SISTEMA UROLÓGICO	161
9.1 CLÍNICA	161
9.2 ETIOLOGÍA	164
9.3 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS Y PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO	166
10. SÍNTOMAS NEUROLÓGICOS	173
10.1 INTRODUCCIÓN	173
10.2 SÍNTOMAS NEUROLÓGICOS	174
10.3 DIAGNÓSTICO Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	176
11. ASPECTOS PSICOLÓGICOS	181
11.1. INTRODUCCIÓN	181
11.2. SINTOMATOLOGÍA CLÍNICA	188
11.3. EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO	189
12. ATENCIÓN DESDE PEDIATRÍA	199
12.1 INTRODUCCIÓN	199
12.2. CLÍNICA	200
12.3. ROL DEL PEDIATRA	201

12.4	PATOLOGÍAS QUE LOS PACIENTES PUEDEN PRESENTAR A LO LARGO DE SU DESARROLLO	202
12.4.1	Diabetes Mellitus	202
12.4.2	Neuropatía Óptica	204
12.4.3	Manifestaciones Auditivas	205
12.4.4	Manifestaciones Neurológicas	207
12.4.5	Alteraciones Psiquiátricas	208
12.4.6	Alteraciones Urológicas	209
12.4.7	Diabetes Insípida	211
12.4.8	Hipogonodismo	212
12.4.9	Alteraciones Cardíacas	213
12.4.10	Afectación Gastrointestinal	215
12.4.11	Otras Alteraciones a Vigilar	216
13.	ASPECTOS GENÉTICOS	221
13.1	ALGORITMO GENÉTICO ANTE CLÍNICA COMPATIBLE CON SÍNDROME DE WOLFRAM	223
13.2	CONSEJO GENÉTICO	229
13.3	TERAPIA GÉNICA Y CELULAR: SITUACIÓN ACTUAL DE TERAPIAS CÉLULO-GÉNICAS	231
14.	ABORDAJE DESDE ATENCIÓN PRIMARIA	239
14.1	FASE DIAGNÓSTICA	241
14.2	FASE SEGUIMIENTO	243
14.3	CONTROL DEL TRATAMIENTO	244
14.4	SEGUIMIENTO AL FINAL DE LA VIDA	245
15.	EL PAPEL DEL TRABAJADOR SOCIAL, DISCAPACIDAD Y DEPENDENCIA: RECURSOS EXISTENTES	251
15.1	RECURSOS Y PRESTACIONES PARA LAS PERSONAS CON DISCAPACIDAD	252
15.2	RECURSOS Y PRESTACIONES PARA PERSONAS EN SITUACIÓN DE DEPENDENCIA	254

16. PLAN DE CUIDADOS DE ENFERMERÍA	257
16.1 VALORACIÓN DE LAS NECESIDADES Y REQUERIMIENTOS DE CUIDADOS	258
16.2 FORMULACIÓN DE PROBLEMAS Y DIAGNÓSTICOS ENFERMEROS	260
16.3 DIETA DIABETOLÓGICA EN EL SÍNDROME DE WOLFRAM	262
16.4 ESTRATEGIAS PARA EL SEGUIMIENTO DE LA EDUCACIÓN DIABETOLÓGICA	264
16.5 AUTOSONDAJE INTERMITENTE ANTE VEJIGA NEURÓGENA	267
17.ESPECIALISTAS DE REFERENCIA EN ESPAÑA: ORGANIZACIÓN DE LAS CONSULTAS MULTIDISCIPLINARES DEL PACIENTE CON SÍNDROME DE WOLFRAM	275
18. ANEXOS	281
18.1 ANEXO 1. DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES	281
18.2 ANEXO 2. CUESTIONARIO Y ENTREVISTA PARA PERSONAS AFECTADAS POR SÍNDROME DE WOLFRAM Y SUS FAMILIAS	285
18.3 ANEXO 3. PREGUNTAS PICO Y APARTADO METODOLÓGICO DE CADA CAPÍTULO	287
18.3.1 Descripción del Síndrome de Wolfram	287
18.3.2 Sistema Endocrino	288
18.3.3. Sistema Cardiorespiratorio	291
18.3.4 Afectación de la Visión	293
18.3.5 Afectación de la Audición	298
18.3.6 Sistema Urológico	299
18.3.7 Aspectos Neurológicos	300
18.3.8 Afectación Psicológica	301
18.3.9 Atención desde Pediatría	303
18.3.10 Aspectos Genéticos	307
18.3.11 Abordaje desde Atención Primaria	308
18.4 PLAN DE CUIDADOS DE ENFERMERÍA DEL SÍNDROME DE WOLFRAM	310

1

PRESENTACIÓN

Esta Guía surge por *la necesidad de facilitar información* a los profesionales de la sanidad, los investigadores y las personas afectadas directa o indirectamente por la enfermedad, siendo éste uno de los objetivos del Plan de Atención a Personas afectadas por *Enfermedades Raras* de la Consejería de Salud de Andalucía (2008-2012)¹.

El impulso a la investigación, y la formación e información a profesionales y personas afectadas y sus familias son dos de las siete líneas estratégicas que recoge la Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud (SNS), aprobada por el Consejo Interterritorial el 3 de junio de 2009.

Así mismo, el Plan de Atención a personas afectadas por Enfermedades Raras de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía recoge la importancia de reforzar las competencias de los profesionales sanitarios en enfermedades raras en cuanto a diagnóstico y tratamiento se refiere, de forma que se agilice el diagnóstico y se garantice la aplicación de los avances terapéuticos que presenten evidencias sólidas a los pacientes que puedan beneficiarse de los mismos.

¹ Plan de Atención a Personas Afectadas por Enfermedades Raras (2008-2012) / autores, Antonio González-Meneses López ... [*et al.*]. [Sevilla]: Consejería de Salud, [2007]

El colectivo de las personas con enfermedades raras representa el 6% de la población, unas 500.000 personas afectadas en Andalucía; este número asciende si se tiene en cuenta que cuando hablamos de estas entidades por características tales como la alta morbimortalidad, cronicidad, elevada discapacidad y, con frecuencia, inicio en la infancia, afecta a todo el sistema familiar. Sin embargo, los sistemas sanitarios disponen de evidencia de mayor calidad sobre las enfermedades más comunes que les permite manejarlas con menor grado de incertidumbre que a las enfermedades raras que, con frecuencia, carecen de evidencias científicas robustas.

Por tanto, para que este colectivo reciba una atención sanitaria adecuada, es necesaria la formación de todos los profesionales del Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA) con el fin de que puedan responder a los problemas y necesidades inherentes a las mismas.

2

INTRODUCCIÓN

En la actualidad como documento de apoyo para los pacientes con el **Síndrome de Wolfram**, se encuentra la guía a modo de esquemas, realizada por el grupo europeo de investigación del Wolfram (traducida al castellano), en la que se recoge la afectación de diferentes órganos y sistemas; sin embargo, consideramos necesario realizar una guía más extensa que además pueda ser de utilidad para los pacientes.

Por tanto, esta guía pretende ser un instrumento que permita por una parte, orientar a los *profesionales* implicados en la asistencia a los pacientes con SW ayudándolos en la toma de decisiones sobre su manejo y disminuyendo la variabilidad en la práctica clínica al fundamentarse en una metodología rigurosa que cuente con el consenso de expertos en la temática, ya que al ser una enfermedad rara, la evidencia científica es escasa y por tanto se deben incluir las opiniones compartidas en un panel multidisciplinar de expertos que avale y elabore dichas directrices; y por otra parte, ser un apoyo para los *pacientes* en donde puedan encontrar información útil que les ayude en el manejo de su enfermedad y en la toma de decisiones sobre la misma, así como la disponibilidad de recursos a los que pueden tener acceso con el fin de aumentar su calidad de vida.

Objetivos

El objetivo principal de esta guía es establecer recomendaciones clínicas basadas en la mejor evidencia disponible, relacionadas con la prevención primaria, diagnóstico, tratamiento y seguimiento del Síndrome de Wolfram.

Objetivos específicos

- Mejorar la atención sanitaria prestada a los pacientes con el Síndrome de Wolfram.
- Ofrecer recomendaciones al profesional sanitario sobre aspectos de evaluación, tratamiento y de prevención de complicaciones.
- Ayudar a los pacientes, familiares y allegados elaborando información personalizada según sus características específicas.
- Mejorar la comunicación entre los profesionales sanitarios, los pacientes y sus familiares.
- Identificar áreas prioritarias de investigación futura.

Usuarios a los que se dirige la Guía:

Se dirige principalmente a todos aquellos profesionales de la salud implicados en la atención y manejo de las personas con Síndrome de Wolfram y sus familias: médicos de familia, endocrinos, genetistas, oftalmólogos, pediatras, otorrinos, urólogos, neurólogos, psiquiatras, psicólogos, trabajadores sociales, enfermeros y todos los demás profesionales que podrían estar potencialmente implicados dado que es una enfermedad multisistémica y conforme se vaya aumentando la esperanza de vida irá apareciendo afectación de nuevos aparatos y sistemas. Además es imprescindible no ver los síntomas de forma aislada sino de forma integradora desde una perspectiva bio-psico-social.

3

METODOLOGÍA

La metodología para la creación de esta Guía de Práctica Clínica (GPC) se realizó mediante una aproximación a los lineamientos y recomendaciones recogidos en el Manual Metodológico de Elaboración de GPC en el SNS (1), que puede ser consultado en la página web de la Biblioteca de GPC del SNS, GuiaSalud (www.guiasalud.es). Sin embargo, el tratarse de una guía sobre una enfermedad rara o poco frecuente como lo es el Síndrome de Wolfram (SW) ha dificultado cumplir en su totalidad los requerimientos del Manual Metodológico y por tanto se ha optado por hacer una adaptación del mismo. Se ha llevado a cabo una revisión sistemática, un análisis de la calidad de la bibliografía disponible a través de la herramienta GRADE y una evaluación interna constante para asegurar la calidad de esta GPC haciendo uso de la herramienta AGREE II *-Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II-* (2), todos estos pasos evaluados de forma constante por la coordinadora de la guía (médico de familia y coordinadora del equipo multidisciplinar; en adelante, Grupo Coordinador) conjuntamente con los colaboradores expertos, entre los que se encuentra un paciente y un especialista en endocrinología (en adelante grupo coordinador). Además, la dilatada experiencia de los profesionales expertos en el SW que participaron en la elaboración de esta guía ha propiciado que se logre un documento que profundice en cada uno de los aspectos y necesidades más relevantes a la hora de tratar un paciente con SW.

El proceso que se siguió para la elaboración de esta guía está compuesto por:

CONSTITUCIÓN DEL GRUPO ELABORADOR

El grupo elaborador de la guía ha estado integrado por:

- *PROFESIONALES SANITARIOS* que realizan las valoraciones multidisciplinares del SW desde 2011. El equipo multidisciplinar está compuesto por dos otorrinos, una oftalmóloga, un pediatra, un urólogo, un neurólogo, una médico de familia, dos trabajadoras sociales, una investigadora de genética, una especialista en análisis clínicos, dos oftalmólogos, una psicóloga y una enfermera. Es de destacar que además parte del equipo de profesionales está adscrito a la Asociación Española para la Investigación y Ayuda al Síndrome de Wolfram (AEIASW), destacando especialmente a las trabajadoras sociales y a la médico de familia, que propician un contacto fluido y constante con las familias afectadas por SW.
- Además, se ha contado con un *GRUPO EXTERNO DE COLABORADORES* que no eran miembros del equipo multidisciplinar cuya aportación enriquecía sustancialmente los contenidos de la guía. Este grupo está compuesto por un médico de familia, un neurólogo, un intensivista experto en investigación, una enfermera de enlace experta en investigación, tres enfermeros y un paciente. Todos ellos han participado puntualmente en las diferentes etapas de elaboración de la guía.

El poseer un equipo multidisciplinar que lleva años siguiendo a los pacientes y que miembros del equipo investigador estén adscritos a la AEIASW propicia que puedan haberse realizado y coordinado adecuadamente las consultas a pacientes.

El Grupo Coordinador ha participado en las diferentes etapas de elaboración de la guía y en la revisión de un primer borrador.

Todas las personas que forman parte del equipo proporcionaron por escrito una declaración de intereses antes del inicio de la elaboración de la guía (*Anexo 1*).

PARTICIPACIÓN DE LOS PACIENTES

Se ha realizado un esfuerzo importante por incorporar la perspectiva, experiencia e intereses de las personas con SW en el proceso de diseño y desarrollo de esta guía. Para ello, desde el inicio, se contó con la AEIASW.

Se ha contado con representantes de los pacientes en el grupo de elaboración, en el grupo de expertos, así como en el grupo de revisores externos de la guía para ayudar a la identificación de los desenlaces de interés para los pacientes y a la selección de los críticos para la toma de decisiones de acuerdo al sistema GRADE de clasificación de la evidencia.

La coordinadora de esta guía lleva desde 1999 estudiando el impacto psicosocial de esta enfermedad en los afectados que dio fruto a su tesis doctoral *“Aproximación integral al tratamiento del Síndrome de Wolfram”*, leída en 2002 en la Universidad de Medicina de Sevilla. Esta tesis valoraba no sólo aspectos físicos sino además psicológicos y sociales de la enfermedad. De esta forma la coordinadora de esta guía lleva años valorando los requerimientos de las familias y trabajando conjuntamente con ellas con el fin de mejorar su calidad de vida. La AEIASW se funda en 1999 y surge precisamente de la unión de esta profesional con una familia afectada.

En las valoraciones multidisciplinarias que realiza anualmente el grupo clínico español se realizan de forma sistemática valoraciones de las necesidades de los pacientes. Para ello se utiliza una entrevista estructurada que fue diseñada para el trabajo de tesis que se ha comentado y se realizan diversos cuestionarios. La información extraída del análisis de estos cuestionarios y de estas entrevistas da una visión de las necesidades de las familias. En paralelo, se realizó una revisión sistemática de la literatura de estudios, tanto cualitativos como cuantitativos, centrada en identificar el impacto del SW sobre la vida de las personas afectas de la enfermedad y su entorno, sus experiencias, sus necesidades de información y apoyo y sus valores y preferencias en cuanto a las opciones de manejo de la enfermedad. Debido a los limitados resultados obtenidos en la búsqueda bibliográfica, y dado que los resultados encontrados eran básicamente los estudios realizados por la coordinadora de este equipo, se decidió estudiar en

profundidad las entrevistas y cuestionarios que año tras año hasta la actualidad se administran a los pacientes españoles con SW seguidos por el equipo multidisciplinar y de la AEIASW. De esta forma, conociendo las experiencias, valores y preferencias de las personas y/o sus cuidadores afectas por SW, se han tenido en cuenta en el proceso de elaboración de las recomendaciones.

La entrevista estructurada y los cuestionarios nos proporcionan un guión que incluye, además, preguntas relacionadas con los problemas de salud autopercebidos, las necesidades de atención insatisfechas y las expectativas de tratamiento de los pacientes con SW (*Anexo 2*).

FORMULACIÓN DE PREGUNTAS CLÍNICAS

Se siguió el formato PICO (*Paciente, Intervención, Comparación, Outcome o Resultado*). Las preguntas fueron priorizadas por el grupo elaborador de la guía con pacientes diagnosticados con SW y a una revisión sistemática de los estudios disponibles acerca de cada especialidad.

BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Se realizó de la siguiente manera:

- Para conocer las GPCs existentes se realizó una búsqueda en el sitio web del Servicio Andaluz de Salud y en la web del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social Español en las bases de datos *Medline* (mediante Pubmed), *The Cochrane Library*, *Psycinfo*, *Scopus* y *Web of Science* vía *FECYT*. Los idiomas de la búsqueda fueron inglés y español.
- El tipo de evidencia científica sobre el que se realizó la búsqueda es:
 - Guías de práctica clínicas sobre enfermedades raras
 - Guías de práctica Clínica sobre síndrome de Wolfram
 - Artículos existentes sobre el SW (ensayos clínicos, estudios de caso, estudios cualitativos, cuantitativos, etc.).
- Los rangos temporales de búsqueda se especifican en el apartado metodológico de cada especialidad.
- Los términos utilizados se especifican en la metodología de cada apartado (*Anexo 3*).

CLASIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA

Dado el carácter multidisciplinar del grupo elaborador de la guía, en esta fase se encargó cada miembro especialista de realizar la clasificación de las evidencias y de formular las recomendaciones de los respectivos apartados es los cuales estaban especializados. Se realizó una aproximación a los parámetros de clasificación de la calidad de la evidencia según el sistema GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*) (2) teniendo en cuenta los siguientes aspectos.

Grados de Clasificación:

Alta	Confianza alta en que el estimador del efecto disponible en la literatura científica se encuentra muy cercano al efecto real
Moderada	Es probable que el estimador del efecto se encuentre cercano al efecto real, aunque podrían existir diferencias sustanciales
Baja	El estimador del efecto puede ser sustancialmente diferente al efecto real
Muy Baja	Es muy probable que el estimador del efecto sea sustancialmente diferente al efecto real

Fuente: Elaboración propia

Calidad de la evidencia científica	Diseño del Estudio	Disminuir si *	Aumentar si**
Alta	ECA	Limitación de la calidad del estudio importante (-1) o muy importante (-2)	Asociación: · Evidencia científica de una fuerte asociación ($RR > 2$ ó $< 0,5$ basado en estudios observacionales sin factores de confusión) (+1) · Evidencia científica de una muy fuerte asociación ($RR > 5$ ó $< 0,2$ basado en estudios sin posibilidad de sesgos) (+2) · Gradiente dosis-respuesta (+1) · Todos los posibles factores de confusión podrían haber reducido el efecto observado (+1)
Moderada		Inconsistencia importante (-1)	
Baja	Estudios observacionales	Alguna (-1) o gran incertidumbre (-2) acerca de que la evidencia científica sea directa	
Muy Baja	Otros tipos de diseño	Datos escasos o imprecisos (-1) Alta probabilidad de sesgo de notificación (-1)	

* En el caso de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) se puede disminuir la calificación de la calidad de la evidencia científica.

** En el caso de los estudios observacionales se puede aumentar la calificación de la calidad de la evidencia científica

Fuente: Guía Práctica Clínica Retinosis Pigmentaria (3)

CLASIFICACIÓN DE LOS GRADOS Y FORMULACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES

Una vez finalizado el análisis y la graduación/clasificación de la evidencia encontrada, se formularon unas propuestas de recomendaciones consensuadas con el grupo coordinador. Para cada una de las preguntas se elaboraron sus respectivas recomendaciones indicando la fuerza de cada una según el sistema GRADE (2).

Recomendación	Pacientes/Cuidadores	Clínicos	Gestores/Planificadores
Fuerte	La inmensa mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada y únicamente una pequeña parte no lo estarían	La mayoría de las personas deberían recibir la intervención recomendada	La recomendación puede ser adoptada como política sanitaria en la mayoría de las situaciones
Condicional	La mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada pero un número importante de ellas no	Reconoce que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes personas y que el médico tiene que ayudar a cada paciente a llegar a la decisión más consistente con sus valores y preferencias.	Existe necesidad de un debate importante y la participación de los grupos de interés

Fuente: Guía Práctica Clínica Retinosis Pigmentaria (3)

REUNIONES DEL EQUIPO PARA EL DESARROLLO DE LA GUÍA

Al inicio se realizó una reunión presencial con todos los autores de la guía para explicar el objeto y alcance de la misma, la dinámica de trabajo, búsqueda de evidencia científica y su graduación y clasificación de la recomendación.

Después se realizó una reunión *on-line* con todos los especialistas para indicar como realizar las preguntas PICO que serían las que guiaría la elaboración de cada capítulo.

Por cada capítulo de la Guía se realiza una reunión entre el especialista y el grupo coordinador con la finalidad de analizar y consensuar las preguntas PICO de ese capítulo.

El especialista presenta al grupo coordinador las evidencias encontradas en la literatura científica en el campo estudiado y se clasifican las evidencias haciendo uso de la herramienta AGREE II (2). El grupo coordinador le indica al especialista que formule las recomendaciones que se analizarán en la siguiente reunión.

El especialista presenta y consensúa con el grupo coordinador las recomendaciones de su capítulo.

Para finalizar y antes de publicar la guía, se realiza una búsqueda bibliográfica por el grupo coordinador y se consensúa con los especialistas si procede actualizar la evidencia de los capítulos en caso de encontrarse nueva bibliografía.

Con regularidad ha habido reuniones del Equipo coordinador para asegurar el cumplimiento de los objetivos planteados y evaluar posibles mejoras.

ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA

La actualización de la guía está previsto que se realice cada 5 años de la realización de las búsquedas bibliográficas, a menos que aparezcan nuevas evidencias científicas que supongan una modificación sustancial de las recomendaciones presentes en la guía.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grupo de trabajo para la actualización del Manual de Elaboración de GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Actualización del Manual Metodológico [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; Zaragoza: Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS); 2016 [Febrero 2018]. Disponible en: [http://portal.guiasalud.es/emanuales/elaboracion_2/?capitulo]
2. The AGREE Collaboration. Appraisal of guidelines for research & Evaluation (AGREE) instrument. AGREE II Instrument. The Agree Research Trust 2001; 1–20.
3. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica para las Distrofias Hereditarias de Retina. Guía de Práctica Clínica para las Distrofias Hereditarias de Retina. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2017. Guías de Práctica Clínica en el SNS. (<https://portal.guiasalud.es/gpc/distrofias-hereditarias-retina/>)

4

DESCRIPCIÓN DEL SÍNDROME DE WOLFRAM

- *¿Cuáles son los criterios diagnósticos del Síndrome de Wolfram?*
- *¿Tiene las personas con Síndrome de Wofram una esperanza similar a la población general?*

4.1 ¿QUÉ ES EL SÍNDROME DE WOLFRAM (SW)?

El SW fue descrito por primera vez en 1938 por Wolfram y Wagener con el acrónimo DIDMOAD, que corresponde a las iniciales en inglés de sus componentes principales: diabetes insípida, diabetes mellitus, atrofia óptica y sordera neurosensorial (1) (**Calidad de evidencia: baja**).

En la actualidad sabemos que es una rara y compleja enfermedad neurodegenerativa progresiva, de transmisión autosómica recesiva con penetrancia incompleta (cromosoma 4p) y excepcionalmente, de herencia mitocondrial o esporádica (2) (**Calidad de evidencia: alta**). Clínicamente se caracteriza por la asociación de diabetes mellitus, degeneración de nervio óptico, así como por otra serie de procesos que concurren en él con frecuencia variable, principalmente la DI, hipoacusia neurosensorial alteraciones del tracto urinario,

del sistema nervioso central, la atrofia gonadal y diversas alteraciones psiquiátricas (3,4) **(Calidad de evidencia: moderada)**.

Es una enfermedad muy poco frecuente, se estima que afecta a 1 de cada 55.000-770.000 personas (5). Por países está descrita la prevalencia en Reino Unido de 1/770000 con una frecuencia de portadores en este país de 1/354 (4), en el territorio español se estima que la prevalencia puede ascender a 1/1.000.000 (6) **(Calidad de evidencia: baja)**. Hay descritos países como más elevada prevalencia como la población libanesas de 1/68.000 ó 1/54.478 en Sicilia, dada la elevada consanguinidad (7) **(Calidad de la evidencia: baja)**.

La prevalencia del SW entre pacientes con DM tipo 1 varía entre 1/148 y 1/175 (5) **(Calidad de evidencia: muy baja)** (8).

La edad de aparición de las diferentes entidades clínicas descritas en el SW es variable aunque la historia natural de este síndrome sugiere que se desarrollarán la mayoría de entidades clínicas a lo largo de la vida del paciente (9) **(Calidad de evidencia: moderada)**.

La primera manifestación del SW suele ser la DM insulín-dependiente que ocurre generalmente antes de la final de la primera década de vida (a una edad media de 6 años), suele seguirse a AO, que ocurre en la segunda década (alrededor de 11 años). En la segunda década también comienza aparecer la hipoacusia neurosensorial (alrededor de 16 años) con pérdida de las altas frecuencias, y la DI central (alrededor de los 14 años). Las anomalías del tracto urinario aparecen en el tercera década (alrededor de 20 años) y complicaciones neurológicas alrededor de la cuarta década de vida (alrededor de 35 años) (2,4,6) **(Calidad de evidencia: moderada)**. Sin embargo, estudios más recientes han demostrado que anomalías neurológicas se pueden detectar en edades más precoces (6). **(Calidad de evidencia: baja)**. Su esperanza de vida no suele superar la tercera o cuarta década (4,6) **(Calidad de evidencia: baja)**.

El gen responsable del SW, llamado WFS1 se encuentra localizado en el cromosoma 4p16.1 y codifica una proteína transmembrana incluida en el retículo endoplásmico (RE) llamada wolframina, que afecta al mantenimiento de la homeostasis del RE, incluida la regulación del calcio, la regulación redox y el estrés del RE, señalización y muerte celular. El WFS2 codifica la proteína pequeña intermembrana del retículo endoplásmico (ERIS) y que afecta la homeostasis del calcio del RE (10,11,12) **(Calidad de evidencia: alta)**. La

mutación de WFS1 o WFS2 se expresa y daña preferentemente las células beta pancreáticas, células ganglionares de la retina y las neuronas hipotalámicas y del tronco cerebral (13) (**Calidad de evidencia: moderada**).

La baja prevalencia de este Síndrome propicia que sea muy escasa la investigación y por ende la información que se tiene acerca de sus mecanismos etiopatogénicos, su curso evolutivo y su tratamiento. Por esta razón, el profesional que se encuentra con estos pacientes en la mayoría de los casos, suele tener una escasez de recursos para documentarse y una gran incertidumbre a la hora de realizar un adecuado abordaje clínico.

La persona afectada por SW presenta por tanto importantes discapacidades a nivel físico (pérdida progresiva de la visión y la audición, dificultades neurológicas y de movilidad) afectación su esfera psicológica/social y además necesidad de control diario de algunas de las entidades que componen el Síndrome (pe. Diabetes mellitus, o sondajes para la vejiga neurogénica...). De esta forma, poco a poco se encuentran seriamente afectada su autonomía, con lo cual su proyecto de vida debe contemplar el apoyo externo y en algunos casos, constante de su cuidador, lo que conlleva a que su calidad de vida y la de sus familiares se ve seriamente afectada (14) (**Calidad de evidencia: moderada**).

4.2 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Desde su descripción en 1938 el acrónimo DIDMOAD permanece imperturbable, aunque algunos autores han sugerido otros posibles nombres como DIDMOADUA por la alta frecuencia de las alteraciones urinarias (15).

Esperar a la presentación completa del síndrome nos puede llevar a un diagnóstico tardío de la enfermedad sin posibilidad terapéutica alguna pero también es importante evitar un sobrediagnóstico por las graves implicaciones pronósticas que conlleva y por tanto la importante repercusión psicológica que tiene un diagnóstico de esta índole.

El diagnóstico diferencial incluye la diabetes de tipo I autoinmune Síndrome de la rubéola congénita, enfermedades mitocondriales, Neuropatía óptica hereditaria de Leber, Síndrome anémico tiamina dependiente, Síndrome de Bardet- Bielt, Síndrome de Alstrom y Ataxia de Friedreich (16,17). (**Calidad de evidencia: baja**).

Con el objetivo de lograr un diagnóstico precoz y correcto de este Síndrome, se han establecido una serie de serie de criterios, clasificados como mayores o menores en función del tiempo de aparición y de la frecuencia con que afectan a los pacientes. Los criterios de aparición más temprana en la vida del paciente son también los más frecuentes en el síndrome de Wolfram.

Los criterios clínicos nos dan la posibilidad de hacer un diagnóstico clínico sin necesidad de estudios genéticos o bien podemos hacer un diagnóstico sólo basándonos en estudios genéticos.

En la tabla siguiente, se clasifican las distintas entidades que se presentan en el Síndrome agrupándolas en criterios mayores o menores y los requisitos mínimos que se deben de cumplir para dar un diagnóstico de SW. Existen evidencias que son sugerentes del Síndrome pero no son consideradas como criterios. Entre paréntesis se indican los porcentajes referentes a la prevalencia de cada entidad según el proyecto de Registro “EURO-AWABB” que está basado en 121 participantes con diagnóstico genético confirmado (EURO-WABB proyect-www.eruro-wabb.org). Además se representa cuales son los criterios mínimos para establecer un diagnóstico de SW (18).

CRITERIOS MAYORES	CRITERIOS MENORES	OTRAS EVIDENCIAS MÁS VARIABLES PERO SUGERENTES
- DM de inicio en la infancia (hasta los 15 años). 87%	- DI (42%)	- Hipogonadismo (6%)
- AO progresiva de inicio en la infancia (hasta los 17 años). 80%	- DM >16 años (4%)	- Ausencia autoanticuerpos en diabetes tipo 1,
	- AO >16 años (7%)	- Cataratas bilaterales (1%)
	- Sordera neurosensorial (48%)	- Enfermedad psiquiátrica (26%)
	- Signos neurológicos (ataxia, epilepsia, dificultades cognitivas) (29%)	- Alteraciones gastrointestinales 5%
	- Anomalías del tracto renal (estructurales o funcionales) (33%)	
	- 1 mutación de pérdida de función en los genes WFS1/CISD2 y/o historia familiar de SW	

Fuente: Dra. Esteban/Dra. Botella/Dr. Barrett. Manejo del Síndrome de Wolfram. Guía Clínica (18)

REQUISITOS MÍNIMOS PARA EL DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE WOLFRAM

- 2 criterios mayores
- 1 menor y 2 mayores
- 2 mutaciones patogénicas en el gen *WFS1* ó en *CISD2*

(Contin.) Fuente: Dra. Esteban/Dra. Botella/Dr. Barrett. Manejo del Síndrome de Wolfram. Guía Clínica (18)

Como vemos en la tabla, el SW se puede diagnosticar mediante criterios clínicos sin necesidad de estudio genético por la presencia de 2 criterios clínicos mayores o 1 criterio mayor y 2 menores.

Entre los criterios mayores tenemos el debut de DM en la primera infancia antes de los 15 años de edad y la AO progresiva con debut antes de los 17 años. La asociación por tanto de estas entidades con un debut en las edades indicadas daría el diagnóstico clínico de SW.

Los criterios menores del SW suelen ser de aparición más tardía y no todos los pacientes las presentan

Por otra parte, el síndrome de Wolfram se puede diagnosticar genéticamente por la presencia de dos mutaciones patogénicas en el gen *WFS1* (el gen más común causa de síndrome de Wolfram), ó en *CISD2* (gen mutado en un número limitado de casos) (**evidencia de evidencia: alta**) (16,18).

»»» *Resumen de la Evidencia*

Calidad Moderada	Los componentes básicos del Síndrome de Wolfram que dan lugar a su Acrónimo DIDMOAD: diabetes insípida, diabetes mellitus, atrofia óptica y sordera neurosensorial
Calidad Alta	El Síndrome de Wolfram es una entidad de base genética en su mayoría debido a mutaciones en el gen <i>WFS1</i> y habitualmente siguiendo un patrón autosómico recesivo
Calidad Moderada	Clínicamente se caracteriza por la asociación de diabetes mellitus, degeneración de nervio óptico, así como por otra serie de procesos que concurren en él con frecuencia variable, principalmente la DI, sordera neurosensorial, alteraciones del tracto urinario, del sistema nervioso central, la atrofia gonadal y diversas alteraciones psiquiátricas
Calidad Baja	Se estiman prevalencia y personas portadoras del Síndrome de Wolfram con datos obtenidos de estudios observacionales. Es una enfermedad rara con una incidencia variable según la población

Calidad Moderada	La edad de aparición de las diferentes entidades clínicas descritas en el SW es variable aunque la historia natural de este síndrome sugiere que se desarrollarán la mayoría de entidades clínicas a lo largo de la vida del paciente
Calidad Moderada	La primera manifestación del SW suele ser la DM insulín dependiente (a una edad media de 6 años), suele seguirse a AO, alrededor de 11 años). La pérdida auditiva neurosensorial (alrededor de 16 años), y la DI central (alrededor de los 14 años). Las anomalías del tracto urinario (alrededor de 20 años) y complicaciones neurológicas alrededor de la (alrededor de 35 años)
Calidad Baja	Los estudios observacionales muestran una esperanza de vida que no suele superar la tercera o cuarta década
Calidad Alta	La mutación de la wolframina afecta al mantenimiento de la homeostasis del RE, incluida la regulación del calcio, la regulación redox y el estrés del RE
Calidad Moderada	La mutación del gen WFS1 y WF2 daña preferentemente las células beta pancreáticas, células ganglionares de la retina y las neuronas hipotalámicas y del tronco cerebral
Calidad Moderada	La calidad de vida de las personas con Síndrome de Wolfram y sus familias se ve afectada
Calidad Alta	El diagnóstico clínico se puede realizar si se presentan simultáneamente dos criterios mayores o presenta 1 criterio clínico mayor y 2 menores. También se puede hacer diagnóstico genético por la presencia de dos mutaciones patogénicas en el gen WFS1 o en CISD2

»»» *Recomendaciones*

Fuerte	En el seguimiento se recomienda abordar los aspectos físicos (el control de síntomas), dar apoyo psicológico y social y propiciar la investigación desde una perspectiva multidisciplinar que permita aumentar su tiempo de autonomía
Fuerte	Se recomienda abordar/atender las necesidades psicosociales del afectado y su familia
Fuerte	El diagnóstico se basa en criterios clínicos siendo la confirmación mediante estudio genético una herramienta más
Fuerte	Recomendamos el diagnóstico molecular prenatal en los casos en los que existen antecedentes familiares de un afectado con Síndrome de Wolfram

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cremers CW, Wijdeveld PG, Pinkers AJ. Juvenile diabetes mellitus, optic atrophy, hearing loss, diabetes insipidus, atonia of the urinary tract and bladder, and other abnormalities (Wolfram syndrome). A review of 88 cases from the literature with personal observations on 3 new patients. *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1977;264:1–16.
2. Barrett TG, Bunday SE, Macleod AF. Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *Lancet.* 2 de diciembre de 1995; 346(8988):1458-63.
3. Fang QC, Jia WP, Zhang R, Li Q, Hu C, Shao XY, et al. A novel mutation of WFS1 gene in Chinese patients with Wolfram syndrome. *BMC Pediatr.* 2018;18(35):1091–2001.
4. Esteban, G. y Gómez, F.M. 2006. Manifestaciones clínicas y retraso diagnóstico en el síndrome de Wolfram. *Revista Clínica Española.* 2016; 206(7): 332-335. DOI:<https://doi.org/10.1157/13090481>.
5. Karzon, R., Narayanan, A., Chen, L., Lieu, J. E. C. y Hershey, T. Longitudinal hearing loss in Wolfram syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2018. 13, 102.
6. Esteban Bueno G., Ruiz-Castañeda, D., Ruiz Martínez J., Romero Muñoz M, Carrillo Alascio P. Natural History and Clinical Characteristics of 50 Patients with Wolfram Syndrom. *Endocrine.* 2018 Sep;61(3): 440-446. doi: 10.1007/s12020-018-1608-2
7. Pallotta MT, Tascini G, Crispoldi R, Orabona C, Mondanelli G, Grohmann U, et al. Wolfram syndrome, a rare neurodegenerative disease: from pathogenesis to future treatment perspectives. *J Transl Med [Internet].* 2019; 17(1):1–12. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12967-019-1993-1>
8. Zaarour PKG, Traboulsi EI. Wolfram Disease/DIDMOAD Syndrome (WFS) [Internet]. 2017. p. 1-10. Available from: <https://www.aao.org/disease-review/wolfram-disease-DIDMOAD-syndrome>
9. Kumar S. Wolfram syndrome: important implications for pediatricians and pediatric endocrinologists. *Pediatr Diabetes.* 2010; 11 (1): 28-37
10. Inoue H, Tanizawa Y, Wasson J, et al. A gene encoding a transmembrane protein is mutated in patients with diabetes mellitus and optic atrophy (Wolfram syndrome). *Nat Genet* 1998;20:143-148.
11. ElShanti H, Lidral AC, Jarrah N, Druhan L, Ajlouni K. Homozygosity mapping identifies an additional locus for Wolfram syndrome on chromosome 4q. *Am J Hum Genet* 2000. 66: 1229-1236.

12. Astuti D, Sabir A, Fulton P et al. Monogenic diabetes syndromes: locus-specific databases for Alstrom, Wolfram, and Thiamine-responsive megaloblastic anemia. *Hum Mutat.* 2017. 7:764–777. doi:10.1002/humu.23233. Epub 2017 Jun 1.
13. Yamamoto H, Hofmann S, Hamasaki DI, Yamamoto H, Kreczmanski P, Schmitz C, et al. Wolfram syndrome 1 (WFS1) protein expression in retinal ganglion cells and optic nerve glia of the cynomolgus monkey. *Exp Eye Res.* 2006;83(5):1303–6.
14. Esteban, G., Ruano, M. y Motero, I. Calidad de vida en familiares de pacientes con Síndrome de Wolfram. *European Journal of Investigation in Health, Psychology and Education.* 2015. 5 (1), 89–97. <https://doi.org/10.30552/ejihpe.v5i1.90>
15. García Luna PP, Leal Cerro A, Villamil F, Gavilán I, Navarro E, Wichmann I, Nuñez-Roldán A, Astorga R. Síndrome de DIDMOADUA (DIDMOAD). Estudio de tres familias con 5 nuevos casos. Diferencias con la diabetes mellitus insulín dependiente clásica. *Med Clin (Barc)* 1985; 85 (12): 486-490
16. Esteban Bueno G, Ruano García M, Grandes Velasco S, Karina Villar Gómez de las Heras K. Una familia con Síndrome de Wolfram. *REV CLÍN MED FAM* 2013; 6 (1): 54-57
17. Urano F. Wolfram Syndrome: Diagnosis, Management, and Treatment. *Curr Diab Rep.* 2016; 16: 6. Published online 2016 Jan 7. doi: 10.1007/s11892-015-0702-6
18. Esteban Bueno G, Botella Cubells, Barrett T (2015). Manejo del Síndrome de Wolfram. Guía Clínica..España: El Ejido: Círculo Rojo

5

DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DEL SISTEMA ENDOCRINO

5.1. DIABETES MELLITUS

5.1.1. INTRODUCCIÓN, EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOPATOGENIA

- *¿Cuál es la edad de aparición habitual de la DM en las personas con SW?*
- *¿Por qué aparece la DM en el SW?*

De acuerdo con la actual definición de la Organización Mundial de la Salud, la diabetes mellitus (DM) es un grupo de trastornos metabólicos de diversa etiología caracterizado por hiperglucemia crónica y alteraciones en el metabolismo de hidratos de carbono, grasas y proteínas, derivado de defectos en la síntesis de insulina, en la acción de la insulina, o ambos. En todos los tipos de DM, a pesar de diferir en su etiología, encontramos como rasgo principal la hiperglucemia, mediante la cual se diagnosticará la enfermedad y que es la responsable de gran parte de las complicaciones que afectarán a la calidad de vida

y a la mortalidad a largo plazo de los pacientes que sufren esta condición. El momento de aparición de la DM, la gravedad y rapidez de instauración de las complicaciones, la necesidad de tratamiento con insulina y las posibles manifestaciones clínicas dependerán en cada individuo de las causas subyacentes (1).

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) tiene una prevalencia estimada de 2-3 por cada 1.000 habitantes, constituyendo el 6-10% de los pacientes afectados de diabetes a nivel mundial. Se estima que uno de cada 300 niños tiene esta afección. Numerosos registros realizados en los últimos años han demostrado que la incidencia de DM1 es variable según la distribución geográfica, con mayor incidencia en los países nórdicos (especialmente Finlandia con 4/100.000 individuos) y menor en América del Sur y China (<1/100.000 individuos) (2).

La DM es un hallazgo prácticamente constante en el SW y suele ser la primera manifestación en diagnosticarse, con una edad media de diagnóstico entre los 4 y 9 años de edad (3-8) (**Calidad de la evidencia: moderada**). Se ha descrito una edad más precoz de diagnóstico en los pacientes con SW respecto al resto de pacientes con DM 1 (4,9). Se ha estimado la prevalencia de SW en 1 de cada 730 pacientes menores de 21 años diagnosticados de DM 1 (4) mientras que en otro estudio en una región con mayor tasa de consanguineidad aumentaba a 1 de cada 22 personas con DM insulín-dependiente (9) (**Calidad de la evidencia: baja**).

La diabetes mellitus en el SW no se considera una enfermedad autoinmune (3), ya que la prevalencia de anticuerpos es significativamente menor que en el resto de pacientes con DM 1 (10 vs. 86%; $p < 0.001$) (4) y no están presentes los HLA DR3 y DR4 (típicos de la DM 1). En la cohorte española los anticuerpos anti GAD (decarboxilasa del ácido glutámico), IA2 (tirosin-fosfatasa) e ICA (contra islotes) fueron negativos en los 18 pacientes (5) (**Calidad de la evidencia: moderada**).

Se ha establecido que el SW es un prototipo de enfermedad del retículo endoplásmico (RE). El RE desempeña un papel fundamental en la síntesis de insulina de las células beta. Estudios previos han demostrado que las células beta y las neuronas son particularmente sensibles a la disfunción del RE debido a la alta síntesis de proteínas que se produce dentro de las mismas (10). En modelos animales de ratones con la mutación *WFS1* se observó un aumento de la

apoptosis y reducción de la masa de células beta (11). En un modelo *in vitro* de células beta humanas creadas a partir de células madre pluripotenciales de individuos con SW, se observaron niveles más elevados de moléculas de estrés del RE y menor contenido intracelular de insulina; además, el procesamiento de la insulina estaba alterado y no había aumento de la secreción en respuesta a glucosa y otros secretagogos (12). Además existe una evidencia creciente de que el estrés y disfunción del RE desempeñan un papel fundamental en la patogénesis de enfermedades comunes, como la DM 1 y 2 y múltiples enfermedades neurodegenerativas (10) (**Calidad de la evidencia: moderada**).

»»» *Resumen de la evidencia*

Calidad Moderada	Los estudios observacionales muestran que la diabetes es un hallazgo constante dentro del SW y suele ser la primera manifestación clínica en diagnosticarse
Calidad Baja	Un estudio observacional ha demostrado una edad más precoz de diagnóstico de DM en el SW respecto al resto de pacientes con DM 1
Calidad Moderada	Varios estudios <i>in vitro</i> de modelos animales y humanos han demostrado que el estrés del retículo endoplásmico derivado de la deficiencia de wolframina se asocia con la disfunción y apoptosis de la célula beta pancreática

5.1.2. CLÍNICA

- *¿La diabetes mellitus se manifiesta de manera diferente en los pacientes con Síndrome de Wolfram?*
- *¿La prevalencia de complicaciones agudas y crónicas es similar al resto de pacientes con DM 1?*

La DM 1 en niños y adolescentes se puede manifestar de diferentes maneras: debut con clínica cardinal de hiperglucemia, cetoacidosis diabética y hallazgo incidental de hiperglucemia asintomática.

- El debut con clínica cardinal es la presentación más frecuente de DM1 en la infancia. Se encuentran en más del 90% de los pacientes con DM 1,

siendo también la forma habitual de debut en los pacientes con SW (3-5) (**Calidad de la evidencia: moderada**). Se caracteriza por los siguientes síntomas:

1. *Poliuria* (aumento del volumen urinario). Ocurre cuando la glucemia se eleva por encima de 180 mg/dl, excediendo el dintel renal para la reabsorción de glucosa y aumentando la excreción urinaria de glucosa. La glucosuria ocasiona diuresis osmótica e hipovolemia. Se puede manifestar en forma de nicturia, enuresis nocturna o incontinencia urinaria.
 2. *Polidipsia*. Se debe al aumento de la sed ocasionada por una osmolalidad sérica aumentada debido a la hiperglucemia e hipovolemia, aunque generalmente no se asocia con signos de deshidratación cutáneo-mucosa.
 3. *Pérdida de peso*. Ocurre en el 50% de los niños. Se debe a la hipovolemia y al aumento del catabolismo. La deficiencia de insulina impide la utilización de la glucosa en el músculo y aumenta la lipólisis y proteólisis. Inicialmente, el apetito está aumentado aunque con el paso del tiempo predomina más la sed y la cetosis provoca náuseas y anorexia.
 4. *Otros síntomas*: candidiasis perineal (niños pequeños y niñas) y visión borrosa.
- Cetoacidosis diabética (CAD). Es la segunda forma de presentación más frecuente de la DM 1, en torno a un 30% de los niños, siendo más frecuente en los menores de 6 años. En los pacientes con SW se ha descrito una menor prevalencia de CAD como forma de debut de la DM (7 vs. 20.3%; $p= 0.049$) (4). En nuestra serie ninguno de los pacientes debutó con este cuadro (5) mientras que en la cohorte británica el 6.6% de los 45 pacientes con SW debutó con CAD (3) (**Calidad de la evidencia: moderada**).
 - Hallazgo incidental (hiperglucemia asintomática). Es la forma menos frecuente y suele ocurrir en pacientes con otro familiar cercano con DM 1, en los que el diagnóstico lo hace un familiar o un profesional sanitario con alto índice de sospecha.

Respecto a las complicaciones agudas, se ha descrito clásicamente una menor tendencia a la cetosis. Tras el inicio del tratamiento insulínico, se ha descrito una baja frecuencia de cetoacidosis diabética (4-6) (**Calidad de la evidencia: moderada**). Sin embargo, los episodios de hipoglucemias severa ocurren con más frecuencia en los pacientes con SW (37 vs. 7.9%; $p < 0.001$), lo que se podría explicar por la alteración del reconocimiento de las hipoglucemias debida a la disfunción neurológica (4) (**Calidad de la evidencia: baja**). Se ha descrito una menor variabilidad glucémica en los pacientes con SW respecto al resto de pacientes con DM 1, que se podría deber a una mayor secreción residual de insulina (13).

La prevalencia de complicaciones crónicas de la DM es baja (14): retinopatía diabética entre el 0 y 7% (3-5) (**Calidad de la evidencia baja**). En nuestra serie 3 pacientes (16.7%) presentaban microalbuminuria persistente (5), lo que no ocurría en ningún paciente de las cohortes británica y alemana (3,4). En la cohorte británica 4 pacientes (9.5%) presentaban neuropatía autonómica (3) y en la española 13 (72.2%) hiporreflexia que se puede atribuir a la neurodegeneración asociada al SW (5) (**Calidad de la evidencia baja**).

»»» *Resumen de la evidencia*

Calidad Moderada	Los estudios observacionales indican que la mayoría de pacientes con SW presentan clínica cardinal de diabetes al diagnóstico, con baja prevalencia de cetoacidosis diabética
Calidad Baja	Un estudio observacional ha mostrado mayor frecuencia de hipoglucemias severas en pacientes con SW
Calidad Baja	La frecuencia de complicaciones crónicas asociadas a la DM es baja en pacientes con SW

5.1.3. DIAGNÓSTICO (15)

- *En los pacientes con Síndrome de Wolfram ¿son válidos los criterios diagnósticos de DM utilizados en la población general?*

En ausencia de estudios específicos sobre el diagnóstico de la DM en SW, se deben utilizar los criterios diagnósticos que se aplican en la población general (10).

La diabetes mellitus se puede diagnosticar mediante el valor de la glucemia plasmática en ayunas o a las 2 h tras la realización de la sobrecarga oral con 75 g de glucosa (SOG), o mediante la determinación de la hemoglobina glicosilada (HbA1c). Cualquiera de las 3 determinación es apropiada para el diagnóstico (**Calidad de la evidencia: alta**). La glucemia tras la SOG diagnostica más personas con prediabetes y diabetes que la glucemia plasmática en ayunas y la HbA1c. La HbA1c se debe determinar mediante un método certificado por el NGSP (*National Glycohemoglobin Standardization Program*) y estandarizado con el ensayo de referencia del DCCT (*Diabetes Control and Complication Trial*) (15).

Para el diagnóstico de la DM se debe cumplir cualquiera de los siguientes criterios (15):

- HbA1c $\geq 6.5\%$ (2 determinaciones).
- Glucemia plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl (2 determinaciones).
- Glucemia plasmática ≥ 200 mg/dl 2 h tras SOG de 75 g (2 determinaciones).
- Síntomas clásicos de hiperglucemia con glucemia plasmática al azar ≥ 200 mg/dl (1 determinación).

»»» *Resumen de la evidencia*

Calidad Alta	El diagnóstico de la DM mediante determinación de la glucemia plasmática en ayunas, tras SOG o HbA1c, con una fiabilidad similar de cualquiera de estas pruebas
---------------------	---

»»» *Recomendaciones*

Fuerte	En pacientes con Síndrome de Wolfram se recomienda el uso de cualquiera de las pruebas diagnosticadas validadas para el diagnóstico de la DM en la población general
Condiciona	En pacientes con Síndrome de Wolfram no diagnosticados de DM, se sugiere despistaje periódico de esta enfermedad mediante cualquiera de las pruebas anteriormente descritas, ya que esta enfermedad la desarrollan la inmensa mayoría de los pacientes

5.1.4. TRATAMIENTO

A. Dieta y actividad física. Educación Diabetológica

- *¿Qué formación deben recibir las personas con SW para el manejo de la DM?*
- *¿Deben llevar un tipo específico de dieta? ¿Es recomendable el ejercicio físico?*

El manejo del estilo de vida es un aspecto fundamental en el cuidado de la diabetes, incluye la educación diabetológica, dietoterapia, actividad física, abandono del hábito tabáquico y soporte psicosocial.

A.1. Educación Diabetológica

La educación diabetológica facilita el conocimiento y habilidades necesarias para un autocuidado óptimo, incorporando las necesidades, objetivos y experiencia de la persona con DM. Se debe ofrecer al diagnóstico de la enfermedad, anualmente para reevaluar las necesidades educativas, nutricionales y emocionales, y cuando aparecen factores que pueden limitar de manera negativa el autocuidado. Se ha demostrado que la educación diabetológica se asocia con una mejoría de los conocimientos y el autocuidado, reducción de HbA1c, reducción de peso, mejoría de la calidad de vida, reducción del riesgo cardiovascular y de los costes sanitarios en las personas con DM. (16) (**Calidad de la evidencia: alta**).

»»» *Recomendaciones*

Fuerte	Todas las personas con DM deben recibir educación diabetológica que les proporcione los conocimientos y habilidades necesarias para el autocuidado de la enfermedad
Fuerte	La educación diabetológica se debe centrar en el paciente y se puede proporcionar de manera individual, grupal o usando la tecnología disponible, coordinada con el resto de profesionales que atienden al paciente

A.2. Terapia Nutricional

La terapia nutricional desempeña un papel fundamental en el manejo de la persona con diabetes. A todo paciente con DM se le debe ofrecer terapia nutricional individualizada, idealmente proporcionada por un nutricionista familiarizado en el tratamiento nutricional de la diabetes; esta intervención se ha asociado con un descenso de HbA1c del 1-1.9% en DM 1 y 0.3-2% en DM 2 (17) (**Calidad de la evidencia: alta**).

Los objetivos de la terapia nutricional son los siguientes:

- Promover patrones de ingesta saludable para mejorar la salud en general y alcanzar los objetivos de peso corporal, control de glucemia, presión arterial (PA) y lípidos.
- Valorar las necesidades nutricionales de manera individual, teniendo en cuenta las preferencias personales y culturales, nivel cultural, acceso a alimentos saludables, predisposición y habilidad para realizar los cambios en la dieta, y las dificultades para realizarlos.
- Proporcionar herramientas prácticas para desarrollar patrones de ingesta saludable más que centrarse en un determinado macro o micronutriente, o en un tipo específico de comida.

No existe un porcentaje ideal del total de calorías diarias asignable a cada macronutriente: carbohidratos, proteínas y grasas; la distribución debe ser individualizada. La dieta Mediterránea y la DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) son ejemplos de dietas saludables.

No existen datos concluyentes sobre la ingesta ideal de carbohidratos en las personas con DM, aunque el aprendizaje del conteo de carbohidratos para ajustar la dosis de insulina prandial se ha asociado con un mejor control glucémico y mejoría de la calidad de vida en los pacientes con DM 1 (18) (**Calidad de la evidencia: moderada**).

La ingesta de proteínas se debe individualizar dependiendo del patrón dietético del paciente. No existe evidencia de que el ajuste de la ingesta diaria de proteínas mejore los resultados clínicos en personas sin enfermedad renal crónica. La cantidad ideal de ingesta diaria de grasa es discutible; el tipo de grasa consumida es más importante que la cantidad, se recomienda limitar el porcentaje de calorías procedentes de grasas saturadas. En DM 2, la dieta

Mediterránea, rica en grasas mono y polinsaturadas, ha demostrado mejorar el control de glucemia y lípidos en estudios aleatorizados. No obstante, los suplementos de omega 3 no han demostrado mejorar el control glucémico ni ser beneficiosos para la prevención de la enfermedad cardiovascular(16) (**Calidad de la evidencia: alta**).

En la población general se recomienda restringir el consumo de sodio a menos de 2300 mg diarios. No existe clara evidencia de beneficios de la suplementación de vitaminas y minerales en personas que no tengan deficiencias asociadas. La ingesta moderada de alcohol no tiene efectos negativos importantes sobre el control glucémico, aunque se puede asociar con hipoglucemia, ganancia de peso e hiperglucemia (si la ingesta es excesiva) (16).

»»» *Resumen de la evidencia*

Moderada	Aprender a identificar los carbohidratos de cada comida para ajustar las dosis de insulina prandial se asocia con mejoría del control glucémico y de la calidad de vida
Alta	La dieta Mediterránea mejora el control glucémico y de lípidos en pacientes con DM 2. Los suplementos de omega 3 no han demostrado mejorar el control glucémico ni prevenir la enfermedad cardiovascular

»»» *Recomendaciones*

Fuerte	Se recomienda un programa individualizado de dieta para todas las personas con DM
Fuerte	La ingesta de carbohidratos debe proceder de fuentes ricas en fibra, como son las verduras, frutas, legumbres, cereales integrales y productos lácteos
Fuerte	En pacientes que reciben tratamiento insulínico con dosis flexibles, se recomienda instruir en el conteo de carbohidratos y en algunos casos de grasa y proteína para el ajuste de la insulina previa a la comida, con el objetivo de mejorar el control glucémico
Fuerte	En pacientes que utilizan dosis fijas de insulina, se recomienda ingesta de cantidades estables de carbohidratos para mejorar el control glucémico y reducir el riesgo de hipoglucemia

Condicional	Se puede considerar la Dieta Mediterránea, rica en grasas mono y poliinsaturadas, para la mejoría del control glucémico y reducción del riesgo cardiovascular como alternativa a la dieta baja en grasas y relativamente rica en carbohidratos
Fuerte	Se recomienda la ingesta de alimentos ricos en ácidos grasos omega 3 para prevenir o tratar la enfermedad cardiovascular; no se recomienda el uso rutinario de los suplementos de omega 3
Fuerte	No se recomienda el uso de suplementos de micronutrientes o vitaminas salvo que exista una deficiencia subyacente
Condicional	El consumo de alcohol puede aumentar el riesgo de hipoglucemia en pacientes con DM que reciben tratamiento con insulina, por lo que se les debe instruir en el reconocimiento y manejo de las hipoglucemias tardías asociadas
Fuerte	Se recomienda limitar el consumo de sodio a <2300 mg/día como en el resto de la población general

A.3. Ejercicio Físico

El ejercicio físico ha demostrado mejorar el control glucémico, reducir los factores de riesgo cardiovascular, ayudar a la pérdida de peso y mejorar el bienestar de la persona. La actividad física aeróbica moderada - alta se ha asociado con menor riesgo cardiovascular y de mortalidad en DM 1 y 2 (19) (**Calidad de la evidencia: alta**). El ejercicio de resistencia se asocia con mejoría de la HbA1c en adultos mayores con DM 2; existe un efecto beneficioso de combinar ejercicio aeróbico y de resistencia en adultos con DM 2 (16).

Se recomienda que todos los niños realicen actividad física de manera regular, al menos 60 minutos de actividad física moderada – vigorosa, con actividades de fortalecimiento muscular y óseo al menos 3 días por semana. Los adultos deben realizar actividad física aeróbica de manera regular. Se recomienda el ejercicio diario con el objetivo de reducir la resistencia a la insulina, independientemente del tipo de DM. Se deben realizar al menos 150 minutos semanales de actividad física moderada. Se debe evitar la vida sedentaria (16).

En personas tratadas con insulina, el ejercicio puede causar hipoglucemia si no se ajusta la dosis de insulina y/o el consumo de carbohidratos.

»»» Recomendaciones

Condicional	Los niños y adolescentes con diabetes mellitus deben realizar al menos 60 minutos diarios de actividad física moderada o vigorosa y ejercicios de fortalecimiento muscular y óseo 2-3 veces cada semana
	La mayoría de adultos con DM 1 (recomendación condicional) y DM 2 (recomendación fuerte) deben realizar al menos 150 minutos de ejercicio físico aeróbico de moderada intensidad, al menos 3 días cada semana, evitando 2 días consecutivos sin ejercicio
	Se recomiendan 2-3 sesiones semanales de ejercicio de resistencia en DM 1 (recomendación condicional) y DM 2 (recomendación fuerte)
Fuerte	Todos los adultos deben reducir el tiempo diario dedicado a actividades sedentarias

A.4. Hábito Tabáquico

*Se recomienda a los pacientes evitar el consumo de tabaco o cigarrillos electrónicos (**recomendación fuerte**) e incluir el consejo para el abandono del hábito tabáquico dentro del cuidado de la DM (**recomendación fuerte**) (16)*

B. Tratamiento Farmacológico

- *¿El tratamiento farmacológico de la DM en el SW debe ser similar al resto de pacientes con DM 1?*

En ausencia de recomendaciones específicas para el tratamiento de los pacientes con SW, la DM se debe tratar como la de cualquier otro paciente con DM tipo 1 (10).

Al existir un déficit severo en la secreción de insulina, el tratamiento de la DM en el SW se debe basar en la administración de insulina por vía subcutánea en varias inyecciones diarias (MDI) o mediante infusión continua de

insulina (ISCI). El uso de infusoras de insulina puede ser más complejo en personas con SW dado que no están adaptadas para personas con baja agudeza visual. Los requerimientos de insulina se pueden estimar en función del peso, oscilando las dosis habituales entre 0.4 y 1 UI/kg de peso y día; los requerimientos suelen ser mayores en la pubertad, embarazo y en presencia de otra enfermedad intercurrente. Una pauta habitual de inicio de la terapia insulínica son 0.5 UI/kg de peso y día en pacientes metabólicamente estables, administrando la mitad de la dosis en forma de insulina basal para controlar la glucemia en ayunas y periodos interprandiales y la otra mitad en forma de insulina prandial para el control de la glucemia posprandial. La secreción fisiológica de insulina varía según la glucemia, el tamaño de la comida y las demandas tisulares de glucosa, por lo que se debe educar a los pacientes para ajustar las dosis de insulina prandial en función de la ingesta de carbohidratos, glucemia preprandial y actividad física prevista.

Las insulinas disponibles en España en la actualidad se detallan en la siguiente Tabla (elaboración propia).

INSULINA			INICIO	PICO MÁXIMO	DURACIÓN
P R A N D I A L	ULTRARRÁPIDAS	Faster Aspart (Fiasp®)	5 min	45-60 min	3-4 h
		Aspart (Novorapid®)	10-15 min	1-2 h	3-5 h
		Glulisina (Apidra®)			
		Lispro (100 ó 200 UI/ml) (Humalog®)			
	RÁPIDA (ACTRAPID®/HUMULINA REGULAR®)	30 min	2-4 h	6 h	

INSULINA			INICIO	PICO MÁXIMO	DURACIÓN
B A S A L	INTERMEDIAS	NPH (Insulatard®/ Humulina NPH®)	1-2 h	4-8 h	12 h
	PROLONGADAS	Glargina U100 (Lantus®/ Abasaglar®)	1-2 h	Sin pico	20-24 h
		Glargina U300 (Toujeo®)	3-4 h	Sin pico	24-36 h
		Detemir (Levemir®)	1-2 h	Sin pico	12-18 h
		Degludec (Tresiba®)	1-2 h	Sin pico	24-42 h
M E Z C L A S	INSULINA HUMANA	Rápida + NPH (Mixtard 30®/ Humulina 30:70®)	30 mn	Doble	12 h
	ANÁLOGOS DE INSULINA	Aspart + NPA (Novomix 30, 50 y 70®)	10-15 mn	Doble	12 h
		Lispro + NPL (Humalog Mix 25 y 50®)	10-15 mn	Doble	12 h

(Tabla cont.)

El tratamiento insulínico intensivo (3 o más inyecciones diarias de insulina o ISCI) ha demostrado reducir la HbA1c, complicaciones micro y macrovasculares y la mortalidad por cualquier causa en DM 1; sin embargo se asoció a una mayor tasa de hipoglucemias severas (20,21) (**Calidad de la evidencia: alta**). Los análogos de insulina de acción rápida se asocian con menos hipoglucemia, ganancia de peso y HbA1c menor en pacientes con DM 1 (22) (**Calidad de la evidencia: alta**). No existen estudios específicos en pacientes con SW.

La mayoría de los estudios comparativos entre el tratamiento con múltiples inyecciones diarias de insulina (MDI) e infusión continua de insulina (ISCI) han sido de pequeño tamaño y corta duración. No obstante, un

metaanálisis reciente ha demostrado ventajas en el descenso de HbA1c en pacientes en tratamiento con ISCI (-0.3%, IC 95% -0.58 a -0.02) y en la reducción de hipoglucemias severas en niños y adultos (23) (**Calidad de la evidencia: moderada**). El uso de la monitorización continua de glucosa (MCG) puede ser útil para reducir las hipoglucemias: su uso asociado a ISCI con suspensión automática de la infusión ante un determinado nivel de glucosa ha demostrado reducir las hipoglucemias nocturnas (24). En EEUU y Europa se ha aprobado y comercializado el primer sistema de infusión híbrido de asa cerrada, demostrando su eficacia y seguridad en adolescentes y adultos con DM 1 (25) (**Calidad de la evidencia: alta**); en un futuro se prevé el lanzamiento de nuevos sistemas de infusión automática de insulina en los que la intervención del paciente será cada vez menor.

Las indicaciones de uso de ISCI en pacientes con DM 1 (Grupo de Tecnologías de la Sociedad Española de Diabetes) son las siguientes:

- Insuficiente control metabólico (HbA1c >7%) a pesar de un buen cumplimiento con MDI.
- Hipoglucemias graves, nocturnas o inadvertidas recurrentes.
- “Fenómeno del alba” relevante.
- Amplia variabilidad glucémica independiente de la HbA1c.
- Planificación de un embarazo si no hay buen control con MDI.
- Existencia de gastroparesia.
- Necesidad de flexibilizar el estilo de vida.
- Requerimientos muy bajos de insulina (<20 UI/día).
- En la infancia se puede optar a cualquier edad con padres motivados y colaboradores (especialmente beneficioso en niños pequeños).
- Fobias a las agujas.
- Atletas de competición.

Las contraindicaciones para el uso de ISCI son las siguientes:

- Falta de motivación del paciente para mejorar el control de su DM1.
- Falta de colaboración del paciente en el programa de formación, la frecuencia de autoanálisis y de visitas al centro, etc.
- Inestabilidad psicológica y/o expectativas no realistas.
- Falta de habilidad en el sistema de raciones de hidratos de carbono.

- Falta de conocimientos para solucionar las situaciones agudas que se puedan presentar en la vida diaria.
- Ausencia de personal sanitario cualificado para formar y seguir a los pacientes

Otros tratamientos diferentes para la insulina se han estudiado como tratamiento para la diabetes mellitus tipo 1. El tratamiento con metformina en adultos con DM 1 se asoció con pequeñas reducciones de pérdida de peso y de lípidos pero no mejoró la HbA1c (26) La asociación de inhibidores de SGLT-2 con insulina se ha asociado con mejoría en la HbA1c y el peso, aunque se asoció a un mayor riesgo de CAD (27) (**Calidad de la evidencia: alta**). El uso de agonistas del receptor del GLP-1 liraglutide y exenatide asociados con insulina se asoció a una pequeña reducción del 0.2% de la HbA1c y pérdida de 3 kg de peso (28) (**Calidad de la evidencia: moderada**). No existen estudios específicos de terapias no insulínica para el tratamiento de la DM en pacientes con SW; el uso de exenatide en ratones deficientes en wolframina se asoció con un descenso de los niveles de glucemia (29) (**Calidad de la evidencia: muy baja**). Se ha publicado un estudio preclínico en el que el tratamiento con liraglutide redujo la neuroinflamación y el estrés del RE en células nerviosas de ratas, con efecto protector sobre la muerte de células ganglionares retinianas y la degeneración de axones del nervio óptico (30).

»»» *Resumen de la evidencia*

Calidad alta	El tratamiento insulínico intensivo ha demostrado reducir la HbA1c, complicaciones micro y macrovasculares y mortalidad en pacientes con DM 1.
Calidad alta	El tratamiento insulínico intensivo se ha asociado con aumento del número de hipoglucemias severas
Calidad alta	Los análogos de insulina de acción ultrarrápida se asocian con menos hipoglucemias que la insulina humana
Calidad moderada	El tratamiento con ISCI permite descensos adicionales de la HbA1c respecto al tratamiento con MDI
Calidad alta	El uso de MCG asociada a ISCI con parada predictiva permite reducir las hipoglucemias nocturnas
Calidad alta	El sistema híbrido de infusión de insulina de asa cerrada es eficaz y seguro para el tratamiento de la DM 1 en adolescentes y adultos

»»» Recomendaciones

Fuerte	El tratamiento de la DM en el SW se debe basar en múltiples inyecciones diarias de insulina basal y prandial o infusión continua de insulina
Fuerte	La mayoría de individuos deben utilizar análogos de insulina de acción ultrarrápida para reducir el riesgo de hipoglucemia
Condicional	El tratamiento con infusión continua de insulina se puede considerar como una opción de tratamiento para todos los niños y adolescentes, especialmente en los menores de 7 años
Fuerte	La asociación de ISCI con MCG (“ <i>sensor-augmented pump therapy</i> ”) se puede considerar en niños, adolescentes y adultos para la mejoría del control glucémico sin un aumento de las hipoglucemias. El beneficio se correlaciona de manera directa con un mayor uso de la monitorización continua de glucosa

C. Automonitorización de los niveles de glucosa

- ¿Cómo deben monitorizar los pacientes con SW sus niveles de glucosa?

La mayoría de los grandes ensayos clínicos de pacientes tratados con insulina incluyen la automonitorización de glucemia como parte de la intervención multifactorial destinada a demostrar el beneficio de un control glucémico intensivo sobre las complicaciones crónicas. Por lo tanto, se considera parte integral del tratamiento de los pacientes insulinizados. En los últimos años la monitorización continua de glucosa (MCG) se ha convertido en un método complementario de importancia creciente para el control de los niveles de glucosa. Se puede requerir la determinación de glucemia capilar hasta 6-10 veces diarias aunque las necesidades de cada paciente son diferentes. Una mayor realización de autocontroles de glucemia se ha asociado con una menor HbA1c (-0.2% por cada control diario adicional) y menos complicaciones agudas en niños y adolescentes (31) (**Calidad de la evidencia: alta**).

El uso de MCG en niños y adolescentes reduce en un 40% el tiempo diario en hipoglucemia, aunque no han demostrado una mejoría en el control metabólico. En adultos se ha asociado con descenso de 0.43 (IC 95% 0.29 –

0.57%, $p < 0.001$) y 0.6% (IC 95% 0.3-0.8%, $p < 0.001$) de HbA1c en 2 estudios de pacientes con MDI y 0.53% (IC 95% 0.35-0.71%, $p < 0.001$) en pacientes con ISCI. La mejoría en el control metabólico se ha asociado a una mayor frecuencia de uso de estos dispositivos. Se ha asociado con disminución de las hipoglucemias en pacientes con MDI o ISCI (32) (**Calidad de evidencia: moderada**). El consenso SED – SEEP (Sociedad Española de Diabetes – Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica) estableció en 2017 unas recomendaciones para la financiación de la MCG en pacientes con DM 1 (33).

- Niños y adolescentes.

1. Control metabólico no óptimo a pesar de optimización de la terapia intensiva (incluyendo ISCI), refuerzo educativo estructurado y adecuada adherencia por parte del paciente.
2. Hipoglucemia grave / no grave de repetición que condicione una situación incapacitante.
3. Realización de más de 10 controles de glucemia capilar / día para alcanzar el objetivo de control.

- Adultos.

1. Control metabólico no óptimo a pesar de optimización de la terapia intensiva (incluyendo ISCI), refuerzo educativo estructurado y adecuada adherencia por parte del paciente.
2. Hipoglucemia grave / no grave de repetición que condicione una situación incapacitante.
3. Control metabólico no óptimo antes y durante la gestación, siempre que se cumplan las condiciones mencionadas anteriormente.
4. Pacientes con otros tipos de diabetes en los que coexista alguna de las 3 indicaciones anteriores.
5. Paciente en tratamiento intensivo con MDI en los que estos sistemas mejoren el control metabólico de forma individual y coexista alguna de las 3 indicaciones principales descritas previamente.

La MCG escaneada de manera intermitente, también llamada monitorización Flash de Glucosa (Freestyle Libre®) está disponible desde hace varios años para su uso en personas con DM. La fiabilidad es comparable a otros dispositivos de MCG en tiempo real, con un coste menor. Se asocia con reducción de hipoglucemias nocturnas y aumentar el grado de satisfacción del paciente con el tratamiento, sin efectos adversos significativos (34) (**Calidad de la evidencia: alta**). En España se ha instaurado la financiación de la monitorización

Flash de glucosa en pacientes con DM 1 menores de edad y de manera progresiva en pacientes adultos (con diferentes grados de implantación según las comunidades autónomas). Existe una propuesta del Ministerio de Sanidad para la financiación de estos dispositivos en pacientes adultos, con el siguiente orden de prioridad: discapacidad visual o limitaciones funcionales graves, hipoglucemias de repetición, mujeres embarazadas o que planifiquen embarazo, niveles de HbA1c no controlados (HbA1c > 7.5%) y resto de pacientes con HbA1c controlados (< 7.5%). Las personas con SW mayores de edad sería uno de los grupos prioritarios en los que se financiarían estos dispositivos.

»»» *Resumen de evidencia*

Calidad alta	A mayor frecuencia de determinación de glucemia capilar, menor HbA1c y complicaciones agudas en niños y adolescentes
Calidad moderada	El uso de MCG en niños y adolescentes se asocia con la reducción del tiempo en hipoglucemia. La mayor frecuencia de uso de estos dispositivos se asocia a mejores resultados clínicos
Calidad moderada	El uso de MCG en adultos, tratados con MDI o ISCI, se asocia con descenso de la HbA1c y de las hipoglucemias. El beneficio es mayor a mayor frecuencia de uso
Calidad alta	La monitorización “Flash” de glucosa se asocia con la reducción de las hipoglucemias nocturnas

»»» *Recomendaciones*

Fuerte	La mayoría de pacientes que reciben tratamiento insulínico intensivo deben controlarse los niveles de glucemia (mediante determinación capilar o monitorización continua de glucosa) previamente a las comidas, posprandiales de manera ocasional, antes de dormir, pre-ejercicio, ante sospecha de hipoglucemia o tras tratamiento de la misma
Fuerte	Se recomienda el uso de MCG en DM 1 (niños, adolescentes y adultos) como una herramienta adicional para mejorar el control glucémico y reducir el riesgo de hipoglucemias. Se recomienda el uso diario de la MCG para lograr los máximos beneficios
Condicional	El uso de la monitorización “flash” de glucosa puede ser una alternativa a las determinaciones de glucemia capilar o MCG en adultos que requieran controles glucémicos frecuentes

D. Objetivos de Control Glucémico

- ¿Los objetivos de control glucémico en los pacientes con SW son similares al resto de pacientes con DM?
- ¿El control glucémico intensivo ($HbA_{1c} < 7\%$) aporta beneficios sobre la aparición de complicaciones asociadas a la diabetes y la mortalidad? ¿Se asocia a una mayor frecuencia de hipoglucemias?

El manejo del control glucémico se determina habitualmente mediante la determinación de la HbA_{1c} (hemoglobina glicosilada), que refleja la glucemia media de aproximadamente 3 meses. Es la herramienta principal para determinar el control glucémico y tiene un importante valor para predecir las complicaciones asociada con la DM (35); se debe determinar en la valoración inicial de los pacientes y en el seguimiento. La *American Diabetes Association* recomienda determinar la HbA_{1c} al menos 2 veces / año en pacientes con un control glucémico adecuado, aumentando la frecuencia en aquellos pacientes en los que no se alcanza los objetivos de control (36).

La hiperglucemia define la DM, por lo que su control es fundamental en el manejo de esta enfermedad. Un mejor control glucémico (HbA_{1c} en torno a 7%) desde fases iniciales de la enfermedad se asocia con una reducción del 50-75% de las complicaciones microvasculares, eventos y mortalidad cardiovascular en los pacientes con DM 1 (20,21) (**Calidad de la evidencia: alta**). En pacientes con SW no se han realizado estudios comparativos sobre el efecto de un control glucémico más o menos estricto sobre la incidencia de complicaciones micro y macrovasculares y mortalidad.

La hipoglucemia es el principal factor limitante en el control glucémico de los pacientes con DM 1. Los episodios inadvertidos de hipoglucemia pueden comprometer un control glucémico estricto y afectar a la calidad de vida del paciente; se caracterizan por una liberación inadecuada de hormonas contrarreguladoras y respuesta autonómica disminuida ante una hipoglucemia, que son a la vez factores de riesgo y consecuencias de las hipoglucemias. Evitar los episodios de hipoglucemias durante varias semanas se asocia con mejoría de la contrarregulación y la percepción de las hipoglucemias en muchos pacientes (28) (**Calidad de la evidencia: moderada**). La toma de 15-20 g de glucosa vía oral es

el tratamiento preferido para tratar glucemias <70 en un individuo consciente; este tratamiento se debe repetir si persiste la hipoglucemia 15 minutos después. Se debe prescribir el glucagón a los individuos en riesgo de hipoglucemia, instruyendo a los cuidadores o familiares sobre cuándo y cómo administrarlo.

Para individualizar el control glucémico se deben tener las características del paciente y puede variar durante la evolución de la enfermedad (36).

- El objetivo de control glucémico podrá ser más exigente si el riesgo de hipoglucemia asociado al tratamiento es bajo, la evolución de la enfermedad es corta, esperanza de vida prolongada, ausencia de comorbilidades importantes o complicaciones vasculares, pacientes motivados o con altas capacidades para el autocuidado y si los recursos del sistema sanitario son adecuados.
- El objetivo de control glucémico deberá ser menos estricto si el riesgo de hipoglucemia es elevado, larga evolución de la enfermedad o corta esperanza de vida, comorbilidades importantes o enfermedad vascular asociada, preferencia del paciente de una terapia menos compleja y recursos limitados del sistema.

»»» *Resumen de la evidencia*

Calidad alta	Un control glucémico estricto, $HbA1c < 7\%$, se asocia con la reducción de complicaciones microvasculares, eventos y mortalidad cardiovascular en los pacientes con DM 1
Calidad moderada	Un control glucémico menos estricto, evitando las hipoglucemias durante varias semanas, se asocia con una mejoría en la percepción de las hipoglucemias en la mayoría de los pacientes

»»» *Recomendaciones*

Fuerte	Un objetivo de control para la mayoría de pacientes fuera del embarazo es $HbA1c < 7\%$
---------------	---

Fuerte	Niveles menos estrictos, HbA1c<8%, se pueden considerar para pacientes con antecedentes de hipoglucemias severas, esperanza de vida limitada, complicaciones micro o macrovasculares avanzadas, pluripatología o DM de larga evolución en la que el objetivo es difícil de alcanzar a pesar de una educación, adherencia y tratamiento adecuado
Condicional	En niños y adolescentes un objetivo de control de HbA1c<7.5% se puede considerar aunque se debe individualizar dependiendo de las necesidades y situación del paciente y la familia
Fuerte	Se recomienda un objetivo de control glucémico menos estricto en pacientes con hipoglucemias inadvertidas o de repetición para evitar hipoglucemias durante varias semanas y recuperar parcialmente la sensibilidad a las hipoglucemias y reducir el riesgo de futuros episodios

5.1.5. DESPISTAJE DE COMPLICACIONES CRÓNICAS

A. Nefropatía Diabética

- *¿Cómo diagnosticar la nefropatía diabética en personas con SW?*
- *¿Cómo reducir el riesgo de aparición y progresión de esta complicación?*

La nefropatía diabética ocurre en el 20-40% de los pacientes con DM. Se desarrolla típicamente tras 10 años de evolución de la DM 1 pero puede estar presente al diagnóstico de la DM 2. La nefropatía diabética puede progresar a enfermedad renal terminal, requiriendo diálisis o trasplante; además, su presencia en pacientes con DM se asocia con un marcado aumento del riesgo cardiovascular y de los costes sanitarios (38).

El despistaje de albuminuria se puede realizar mediante el cociente albúmina / creatinina en una muestra de orina recogida al azar. Los valores de normalidad son <30 mg/g Cr y se considera albuminuria positiva cuando son ≥ 30 mg/g en 2 de 3 muestras recogidas en un periodo de 3-6 meses. Puede elevarse en presencia de ejercicio en las 24 h previas, infección, fiebre,

insuficiencia cardiaca, hiperglucemia marcada, menstruación e hipertensión marcada.

El filtrado glomerular estimado (FGR) se debe calcular usando una fórmula validada que utilice la creatinina sérica, como la CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*). Niveles menores de 60 ml/min/1.73 m² se consideran generalmente alterados, se recomienda realizar despistaje de complicaciones asociadas con la enfermedad renal crónica.

El diagnóstico de la nefropatía diabética es generalmente clínico, basado en presencia de albuminuria y/o filtrado glomerular reducido en ausencia de otras causas primarias de enfermedad renal.

El control glucémico intensivo se ha asociado con menor frecuencia de aparición de albuminuria y progresión de la enfermedad renal crónica en pacientes con DM 1 (39) (**Calidad de la evidencia: alta**). La HTA es un factor de riesgo importante para el desarrollo y progresión de la enfermedad crónica. El tratamiento antihipertensivo reduce el riesgo de albuminuria y en pacientes; en pacientes con FGR < 60 ml/min/1.73 m² y albuminuria ≥ 300 mg/g Cr, el tratamiento con IECAs o ARAII reduce el riesgo de progresión de la enfermedad renal crónica (38) (**Calidad de la evidencia: alta**).

»»»Resumen de la evidencia

Alta	El control glucémico intensivo, HbA _{1c} <7%, se asocia con menor frecuencia de aparición de albuminuria y progresión de la enfermedad renal crónica en pacientes con DM 1
Alta	El tratamiento antihipertensivo reduce el riesgo de aparición de albuminuria y reduce el riesgo de progresión de la enfermedad renal crónica

»»»Recomendaciones

Fuerte	Se recomienda determinar, al menos 1 vez al año, el cociente albúmina / creatinina en orina y el filtrado glomerular estimado en los pacientes con DM 1 de duración igual o mayor a 5 años y en todos los pacientes con HTA asociada
Fuerte	Se recomienda optimizar el control glucémico y de la presión arterial para reducir o enlentecer la progresión de la enfermedad renal crónica

Fuerte	Se recomienda, salvo embarazo, el uso de IECA o ARAlI en pacientes DM con HTA y cociente albúmina / creatinina urinarias entre 30-299 mg/g, especialmente si el cociente es igual o mayor de 300 mg/g y/o el FGR es <60 ml/min/1.73 m ²
Fuerte	Se recomienda la determinación periódica de creatinina y potasio séricos para detectar posibles alteraciones asociadas con el uso de IECAs, ARA II o diuréticos
Fuerte	Se debe remitir al paciente a Nefrología en caso de etiología incierta de la enfermedad renal, difícil manejo o rápida progresión de la misma

B. Retinopatía Diabética (RD)

La retinopatía diabética es una complicación altamente específica de la Diabetes Mellitus, cuya prevalencia está directamente asociada a la duración y el grado de control glucémico de la DM (38) (**Calidad de la evidencia: alta**). Sin embargo, la prevalencia de esta entidad es baja en las personas con SW (3-5).

La *American Diabetes Association* recomienda la optimización del control glucémico en pacientes con DM para reducir el riesgo o enlentecer la progresión de la retinopatía diabética y optimizar el control de la presión arterial y del perfil lipídico para reducir el riesgo y enlentecer la progresión de la RD (38). La ausencia de estudios en personas de SW de la relación del control glucémico y de PA y aparición de retinopatía diabética hace que la fuerza de estas recomendaciones sea menor.

Dado que la afectación visual es un hallazgo constante dentro del SW y requiere valoración periódica por Oftalmología, la valoración y seguimiento se detalla en el capítulo correspondiente de esta Guía.

C. Neuropatía Diabética

- ¿El control glucémico intensivo previene o retrasa la aparición de la neuropatía diabética?

Las neuropatías diabéticas son un grupo heterogéneo de alteraciones con manifestaciones clínicas diversas. Las alteraciones neurológicas se encuentran con frecuencia en los pacientes con SW: en nuestra serie el 72.2% de los pacientes

presentaba hiporreflexia como signo de posible polineuropatía asociada al SW (5), pero en la mayoría de casos sin síntomas asociados. El control glucémico cercano a la normalidad desde fases iniciales en DM 1 ha demostrado prevenir o retrasar el desarrollo de la neuropatía diabética periférica y autonómica cardíaca (38) (**Calidad de la evidencia: alta**). No existen estudios en el SW sobre el impacto del control glucémico en la aparición o gravedad de las alteraciones neurológicas.

Debido a la alta prevalencia de alteraciones neurológicas en el SW, se requiere valoración especializada por Neurología de manera periódica. Se describe en el capítulo específico de esta Guía.

D. Pie Diabético

- ¿Existe riesgo de aparición de pie diabético en personas con DM afectadas de SW?

Las úlceras y amputaciones de los pies se consideran consecuencias de la neuropatía diabética y de la enfermedad arterial periférica, son frecuentes y causas importantes de morbilidad y mortalidad en personas con DM. La detección y tratamiento precoz de pacientes con pies en riesgo puede retrasar o prevenir los resultados adversos (38). No existe evidencia científica en la literatura sobre esta complicación en pacientes con SW.

La guía de la *American Diabetes Association* (38) recomienda realizar una evaluación completa de los pies, al menos anualmente, para identificar factores de riesgo para úlceras y amputación (**recomendación fuerte**). En aquellos pacientes con pérdida de sensibilidad, úlceras o amputaciones previas se deben realizar inspección de los pies en cada visita (**recomendación fuerte**). El examen físico debe incluir la inspección de la piel, deformidades del pie, valoración neurológica y vascular (incluyendo pulsos en piernas y pies) (**recomendación fuerte**). Los pacientes con síntomas de claudicación o pulsos disminuidos o ausentes se les debe realizar el índice tobillo/brazo y valoración especializada por Cirugía Vascular si fuera necesario (**recomendación condicional**). Se debe instruir a los pacientes en el autocuidado de los pies (**recomendación fuerte**). Se recomienda

el uso de calzado terapéutico en pacientes de alto riesgo (neuropatía severa, deformidades, antecedentes de amputación) (**recomendación fuerte**).

E. Manejo de Factores de Riesgo Cardiovascular

- *¿Cómo se deben manejar los niveles de PA y lípidos en personas con SW?*

La enfermedad cardiovascular arteriosclerótica (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y enfermedad arterial periférica) es la causa más frecuente de morbilidad y mortalidad en personas con DM y supone un importante gasto sanitario (40) (**Calidad de la evidencia: alta**). Sin embargo, en los pacientes con SW las causas fundamentales de morbilidad y mortalidad son derivadas de las manifestaciones neurológicas asociadas al síndrome (3,6).

La hipertensión arterial, definida por cifras de PA $\geq 140/90$ mmHg, es frecuente entre los pacientes con DM 1 y 2, se considera un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular y complicaciones microvasculares. Además, numerosos estudios han demostrado que el tratamiento antihipertensivo para reducir la PA $< 140/90$ disminuye los eventos cardiovasculares, fallo cardíaco y complicaciones microvasculares (**Calidad de la evidencia alta**). Objetivos más estrictos, $< 130/80$ se pueden plantear en pacientes con DM con enfermedad cardiovascular clínica (antecedentes de ictus) o muy alto riesgo si se pueden alcanzar de una manera razonable (40). No existen estudios en pacientes con SW sobre el control de la PA y eventos cardiovasculares.

El tratamiento inicial de la HTA depende de la severidad de la misma: aquellos con cifras entre 140/90 y 159/99 pueden comenzar con monoterapia mientras que aquellos con cifras $\geq 160/100$ se recomienda iniciar con doble terapia para controlar de manera efectiva la PA. La elección del tratamiento debe incluir alguna de las familias terapéuticas que han demostrado reducir los eventos cardiovasculares en personas con DM: IECAs, ARA II, diuréticos tiazídicos o calcio – antagonistas dihidropiridínicos. En presencia de albuminuria, se debe elegir como tratamiento inicial un IECA o ARA II para reducir el riesgo de progresión de la nefropatía (**Calidad de la evidencia: alta**). El tratamiento con IECA y ARA II puede causar fracaso renal e hiperkalemia y los diuréticos

fracaso renal e hipo / hiperkalemia (40) (**Calidad de la evidencia: alta**), por lo que se deben monitorizar los niveles séricos de potasio y creatinina de manera periódica.

»»» *Resumen de la evidencia*

Calidad alta	El tratamiento de la PA, con objetivos <140/90 mmHg, disminuye los eventos cardiovasculares, fallo cardíaco y complicaciones microvasculares
Calidad alta	En presencia de albuminuria, el tratamiento con IECAs o ARA II reduce el riesgo de progresión de la nefropatía
Calidad alta	El tratamiento con IECAs, ARA II o diuréticos pueden alterar la función renal y los niveles de kalemia

»»» *Recomendaciones*

Fuerte	Se recomienda medir la PA en cada visita. En aquellos pacientes con cifras elevadas, PA \geq 140/90 mmHg, se deben repetir las mediciones para confirmar el diagnóstico
Fuerte	Todos los pacientes con HTA deben vigilar sus niveles de PA en su domicilio
Condiciona	Los objetivos de PA en pacientes con HTA se deben individualizar teniendo en cuenta el riesgo cardiovascular, efectos adversos y el tipo de medicación
Condiciona	En individuos con HTA con alto riesgo cardiovascular (enfermedad cardiovascular arteriosclerótica clínica o riesgo $>$ 15% a 10 años), un objetivo de PA<130/80 mm Hg puede ser apropiado, si se puede alcanzar con seguridad
Fuerte	En individuos con HTA y un riesgo cardiovascular más bajo, se recomienda un objetivo de PA<140/90 mm Hg
Fuerte	En individuos con cifras repetidas de PA \geq 140/90 mmHg, se recomienda iniciar tratamiento farmacológico asociado a las medidas de estilo de vida. En caso de cifras PA \geq 160/100, se recomienda iniciar tratamiento con dos fármacos antihipertensivos
Fuerte	El tratamiento para la HTA debe incluir fármacos de las familias terapéuticas que han demostrado reducir los eventos cardiovasculares en personas con DM (IECAs, ARA II, diuréticos tiazídicos o calcio - antagonistas dihidropiridínicos)
Fuerte	En aquellos pacientes tratados con IECAs, ARA II o diuréticos se debe monitorizar la creatinina sérica / filtrado glomerular y kalemia, al menos anualmente

No se han localizado estudios sobre la influencia de los niveles de lípidos séricos sobre el riesgo y eventos cardiovasculares en personas con SW, ni del beneficio del tratamiento hipolipemiante. La evidencia clínica procedente de ensayos clínicos en pacientes con DM 2 menores de 40 años y DM 1 es escasa; el riesgo de un evento cardiovascular es bajo a 10 años, aunque elevado para toda la vida. La forma de abordar el control de los lípidos difiere según la guía consultada:

- La guía de la *American Diabetes Association* diferencia el tratamiento del perfil lipídico según la edad del paciente. En los menores de 40 años sin enfermedad cardiovascular ni alto riesgo a 10 años no se recomienda tratamiento con estatinas, mientras que en mayores de 40 años se recomienda tratamiento con estatinas de moderada intensidad. Para prevención secundaria, se recomienda tratamiento con estatinas de alta intensidad independientemente de la edad (40). Las estatinas de alta intensidad (reducción de LDL $\geq 50\%$) son atorvastatina 40-80 mg y rosuvastatina 20-40 mg. Las estatinas de moderada intensidad (reducción de LDL del 30-50%) son atorvastatina 10-20 mg, rosuvastatina 5-10 mg, simvastatina 20-40 mg, lovastatina 40 mg, fluvastatina 80 mg y pitavastatina 2-4 mg. Para niños y adolescentes, recomiendan con una calidad de evidencia baja un objetivo de LDL < 100 mg/dl, iniciar tratamiento con estatinas en > 10 años si LDL > 160 mg/dl o > 130 mg/dl asociado a otro factor de riesgo adicional (41) (recomendación condicional).
- El grupo de trabajo de DM de la SEEN (Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición) (42) recomienda unos objetivos de colesterol LDL según el riesgo cardiovascular del paciente con diabetes: alto < 100 mg/dl; muy alto (más de 1 factor de riesgo, lesión de órgano diana, enfermedad renal crónica estadio 4-5) < 70 mg/dl, riesgo extremo (enfermedad cardiovascular establecida) < 55 mg/dl. Para el control de lípidos recomienda inicialmente medidas higiénico-dietéticas y si no se alcanzan los objetivos de LDL iniciar tratamiento con estatinas; en caso de no alcanzar objetivos, se podrá asociar ezetimibe o un inhibidor del PCSK9. En caso de hipertrigliceridemia > 500 recomienda añadir fibratos y/o omega 3.

En los pacientes con SW, la mortalidad no suele estar relacionada con enfermedad cardiovascular (6). Este hecho, asociado a una menor esperanza de

vida y ausencia de estudios que hayan demostrado beneficio del tratamiento hipolipemiante, nos hace establecer un objetivo general de colesterol LDL < 100 mg/dl para las personas con SW y < 70 mg/dl para prevención secundaria (**recomendación condicional**).

• *¿Es beneficioso el tratamiento con AAS en personas con SW?*

El beneficio en prevención primaria del tratamiento con ácido acetilsalicílico (AAS) en pacientes con DM es controvertido, además se asocia con mayor riesgo de hemorragia (**Calidad de la evidencia: baja**). Sin embargo, es efectivo para reducir la morbimortalidad cardiovascular en pacientes de alto riesgo con antecedentes de infarto de miocardio o ictus (**prevención secundaria**) (40) (**Calidad de la evidencia: alta**).

»»» *Resumen de la evidencia*

Calidad baja	El beneficio del tratamiento con AAS en prevención primaria en pacientes con DM es controvertido y se asocia con mayor riesgo de hemorragia
Calidad alta	El tratamiento con AAS es efectivo para reducir la morbimortalidad cardiovascular en pacientes de alto riesgo con antecedentes personales de infarto de miocardio o ictus

»»» *Recomendaciones*

Fuerte	Se recomienda el uso de AAS (75-162 mg) como prevención secundaria en pacientes con DM y antecedentes personales de enfermedad cardiovascular. En caso de alergia, se debe utilizar clopidogrel (75 mg/día)
Condicional	Se puede considerar el uso de AAS como prevención primaria en pacientes con DM y alto riesgo cardiovascular, tras discutir los beneficios y riesgos del tratamiento

5.2 DIABETES INSÍPIDA.

5.2.1. INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

• *¿Con qué frecuencia y a qué edad aparece la diabetes insípida en personas con SW?*

Es un síndrome que cursa con eliminación de un gran volumen de orina (diabetes), hipostenuria (osmolalidad urinaria baja < 100 mOsm/kg o densidad urinaria < 1.005), diluida y sin sabor (insípida). La alteración en la conservación del agua corporal produce poliuria, que equivale a una diuresis superior a 3 l/día en adultos, 2 l/m² en niños y 2,5 l/m² en lactantes (43). La osmolalidad urinaria permite diferenciar los estados poliúricos en 2 grupos:

- Diuresis osmótica. La presencia de solutos osmóticamente activos en la orina arrastra agua. Disminuye la hipertonidad medular relativa, el agua no difunde fuera de la luz y la orina resultante es isohipertónica (> 300 mOsm/kg).
- Diuresis acuosa. La orina es hipotónica (< 300 mOsm/kg) debido o a una ingesta excesiva de agua o a una alteración de la hormona ADH (déficit en su síntesis-liberación o resistencia a su acción en el riñón).

En el SW, la diabetes insípida suele ser de origen central (hipotalámico o neurohipofisario), se debe a un déficit en la síntesis y liberación de la hormona antidiurética que puede ser parcial o completo. La wolframina se expresa en los núcleos supraóptico y paraventricular; la diabetes insípida se debe a la pérdida de neuronas secretoras de vasopresina en el núcleo supraóptico y alteración del procesamiento de los precursores de vasopresina (44). Suele aparecer en la segunda década de vida, con una prevalencia que oscila entre el 51 y 77% de los pacientes según los estudios (3-8) (**Calidad de la evidencia: moderada**).

5.2.2. CLÍNICA (42)

- *¿Cuándo se debe sospechar la diabetes insípida en personas con SW?*

La poliuria es la responsable del cuadro clínico del paciente: nicturia (suele ser uno de los primeros síntomas), enuresis nocturna, dilatación de vejiga y uréteres; sed intensa, polidipsia compensadora, dilataciones gástricas. En casos extremos puede llegar a la deshidratación y encefalopatía hipernatrémica.

La sintomatología es similar en las personas con SW, aunque puede haber una mayor repercusión en la calidad de vida de aquellos pacientes con vejiga neurógena precisando un aumento del número de autosondajes diarios.

5.2.3. DIAGNÓSTICO (42)

- *Qué pruebas complementarias están indicadas para el diagnóstico de la diabetes insípida?*

El estudio diagnóstico se debe iniciar con la confirmación de la poliuria mediante la cuantificación del volumen urinario en 24 h para no confundirla con polaquiuria (aumento de la frecuencia miccional). La determinación de creatinina en orina ayuda a determinar si la recogida de la diuresis fue completa.

Se debe diferenciar de la poliuria osmótica, en la que osmolalidad urinaria está aumentada mientras que en la DI está disminuida. Está indicado realizar un análisis de sangre y orina con glucosa, creatinina, urea, sodio, potasio, calcio, osmolalidad y pH. El perfil bioquímico basal y algunas peculiaridades clínicas (inicio abrupto y la preferencia por bebidas frías en la diabetes insípida central) pueden orientar en el diagnóstico diferencial.

Debemos clasificar a los pacientes con DI en dos grupos que condicionarán el manejo y la gravedad:

- Con sensación de sed y acceso a líquidos: mantienen natremias en el límite superior de la normalidad (> 142 mEq/l).
- Con adipsia/hipodipsia y sin acceso a líquidos (encamados, lactantes, bajo nivel de conciencia): riesgo elevado de hipernatremia.

El diagnóstico bioquímico se suele confirmar mediante el test de deshidratación o de la sed. El fundamento de la prueba es que la privación de agua provoca deshidratación y eleva la osmolalidad plasmática, liberando ADH que concentra la orina en sujetos sanos y en personas con polidipsia primaria, mientras que no ocurre en la diabetes insípida. No es precisa su realización si están presentes la hipernatremia y elevación de la osmolalidad plasmática. El paciente no puede ingerir nada durante su realización. Se monitoriza horariamente el peso, tensión arterial, frecuencia cardiaca, volumen y osmolalidad urinaria y cada 2 h sodio y osmolalidad plasmáticos. La duración de la prueba es variable: se mantiene un máximo de 17 h o cuando aparece alguno de los siguientes criterios de suspensión: Osmolalidad urinaria $> 600-800$ mOsm/kg o estable (variación < 30 mOsm/kg en 2 determinaciones), pérdida del 3-5% del peso basal, sed intolerable o hipovolemia, Osmolalidad

plasmática $>295-300$ mOsm/kg o sodio plasmático $>145-148$ mEq/l. El diagnóstico de diabetes insípida se confirma cuando la osmolalidad urinaria no se eleva (<300 mOsm/kg al final del test, forma completa) o se eleva poco ($300-600$ mOsm/kg, forma parcial). Para catalogarla de DI de origen central, la osmolalidad urinaria se debe elevar por encima de $600-800$ mOsm/kg tras administración de desmopresina intravenosa (0.1 mcg/kg subcutánea o $5-10$ mcg intranasal).

Otras pruebas bioquímicas son: prueba de infusión de suero salino hipertónico (alternativa al test de deshidratación) al 5% a ritmo de 0.05 ml/kg/min durante 2 h o hasta elevar la osmolalidad plasmática a 300 mOsm/kg; está contraindicada en pacientes con insuficiencia cardíaca o hepática. La determinación de la vasopresina plasmática antes de administrar vasopresina: un valor >1 pmol/l excluye la DI central; $0.3-1$ pmol/l indica déficit parcial y <0.3 pmol/l déficit completo.

Como prueba de imagen está disponible la resonancia (RMN) que permite descartar otra patología a ese nivel. La mancha blanca brillante que aparece a nivel de la hipófisis posterior en imágenes ponderadas en T1 está ausente en el 80% de los pacientes con DI y en el 10% de los sujetos sanos.

5.2.4. TRATAMIENTO

- *¿Cuál es el tratamiento de elección de la diabetes insípida?*

La desmopresina es el tratamiento crónico de elección en la DI central. Es un análogo selectivo del receptor V2 (carece de efecto presor). Está disponible para diferentes vías de administración (parenteral, intranasal, sublingual u oral) (Ver Tabla). Su efecto comienza entre 15 (intravenosa o subcutánea) y 60 minutos (oral), pico máximo a las 4 horas y duración de 6-18 h.

Se administra en una o varias dosis diarias, se recomienda comenzar con una pequeña dosis antes de dormir para evitar la nicturia y facilitar el descanso nocturno. La dosis se puede ajustar en el domicilio en función del peso y de la diuresis (volumen y concentración). El efecto adverso más grave del tratamiento es la hiponatremia que se puede prevenir omitiendo alguna de las dosis en horas de ocio.

En pacientes con adipsia es importante establecer un peso objetivo, una dosis fija de desmopresina y de agua. Se debe modificar diariamente la ingesta hídrica dependiendo del peso (ingesta diaria = ingesta obligada + (peso objetivo - peso actual)), aumentándola en épocas de calor y con el ejercicio.

Vía de administración	Parenteral	Intranasal	Sublingual	Oral
Equivalencia	1 µg	10 µg	120 µg	200 µg
Dosis habitual	0,5-4 µg	10-40 µg	120-240 µg	100-600 µg

Tabla: Vía de administración y dosificación de desmopresina (elaboración propia).

»»» *Resumen de la evidencia*

Calidad moderada	La diabetes insípida suele aparecer en personas con SW en la segunda década de vida, con una prevalencia que oscila entre el 51 y 77% de los pacientes según los estudios
-------------------------	---

»»» *Recomendaciones*

Fuerte	En paciente con sospecha de poliuria, se recomienda determinar el volumen urinario de 24 h
Fuerte	Se recomienda realizar el test de deshidratación para confirmar el diagnóstico de diabetes insípida, salvo elevación basal de la natremia y/o osmolalidad plasmática
Fuerte	Se recomienda tratar la diabetes insípida con alguna de las preparaciones disponibles de desmopresina para evitar la poliuria
Condicional	Se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis nocturna para evitar la nicturia y facilitar el descanso nocturno

5.3 HIPOGONADISMO

5.3.1. INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

- *En pacientes con SW, ¿es una entidad frecuente el hipogonadismo? ¿existen diferencias según el sexo? ¿a qué edad aparece y cómo se manifiesta?*

La ausencia de hormonas sexuales, andrógenos en el hombre y estrógenos en la mujer, ocasiona manifestaciones que dependen del momento de su presentación. Definimos esta situación como hipogonadismo y podemos clasificarlo para su estudio como hipogonadismo primario o hipergonadotropo (HH), cuando existe una disfunción de la gónada (ovario o testículo), con un buen funcionamiento hipotálamo-hipofisario, o hipogonadismo secundario o hipogonadotropo (Hh), en el que la alteración primaria afecta al sistema hipotálamo-hipofisario (45,46).

Se ha descrito en algunos varones hipogonadismo hipo (5) o hipergonadotropo (3,5,47); es una de las entidades descritas con menos frecuencia (entre el 22 y 36% de los pacientes varones) en el SW (**Calidad de la evidencia: muy baja**). En las mujeres se ha descrito retraso en la menarquía e irregularidades menstruales (3,4); sin embargo, no están descritos casos de hipogonadismo propiamente dicho (clínica + niveles bajos de estrógenos) (**Calidad de la evidencia: muy baja**). La función reproductora suele ser normal, varias mujeres con SW han tenido descendencia (3,5). Se desconoce la fisiopatología de la alteración gonadal en el SW y el motivo de la afectación únicamente de los varones.

5.3.2. CLÍNICA

Diferenciamos las manifestaciones clínicas según el sexo de la persona (45,46), la sintomatología descrita en pacientes con SW es similar al del resto de la población.

- *Mujeres* (se describe a título ilustrativo). Si aparece antes de la pubertad, las pacientes mantienen el aspecto infantil más allá de la edad habitual de inicio de los cambios puberales: no se desarrolla la glándula mamaria, no aparece la menarquia y los genitales internos no maduran. Si el hipogonadismo aparece durante la edad adulta, se manifiesta como oligomenorrea o amenorrea, infertilidad, y síntomas de hipoestrogenismo: pérdida de libido, sofocos, sequedad vaginal, hipotrofia mamaria e irritabilidad. A largo plazo se atrofia el aparato urogenital, aumenta el riesgo de osteoporosis y de enfermedades cardiovasculares, y disminuye la esperanza de vida.
- *Varones*: La presentación clínica depende de si está afectada la espermatogénesis y/o la síntesis de testosterona. La alteración de la

espermatogénesis provoca infertilidad y disminución del tamaño testicular. Por el contrario, el fallo en la síntesis de testosterona condiciona la aparición de diferentes signos y síntomas, en función del momento del desarrollo en el que ocurra el hipogonadismo. La biopsia testicular de 2 pacientes con hipogonadismo hipergonadotropo mostró túbulos seminíferos parcialmente hialinizados y prominencia de la células de Leydig, además de la presencia de wolframina mutada (48). En nuestra serie, hay casos de inicio antes y después de la pubertad (5) (**Calidad de la evidencia: muy baja**). Cuando el fallo en la síntesis o acción de testosterona aparece antes de la pubertad, ocasiona un desarrollo puberal retrasado o incompleto, hábito eunucoide (envergadura del segmento corporal inferior mayor que el superior y braza mayor que la talla), ya que el déficit de testosterona provoca un retraso en el cierre de las epífisis óseas, ginecomastia debido al aumento de aromatización testicular y al exceso relativo de estrógenos, provocado por elevación de gonadotropinas (en casos de hipogonadismo primario), menor masa muscular, vello púbico y axilar escaso, voz aguda y testes pequeños y duros. Finalmente, si el descenso de testosterona sucede en la edad adulta, se observa una regresión progresiva de los caracteres sexuales masculinos: disminución progresiva de la masa muscular, menor frecuencia de afeitado, disminución de la libido, impotencia, oligo / azoospermia, dificultad de concentración, disminución de la sensación de bienestar y osteoporosis con aumento del riesgo de fracturas.

5.3.3. DIAGNÓSTICO

- *¿Cuáles son los criterios diagnósticos del hipogonadismo?*

El diagnóstico del hipogonadismo se realiza en pacientes con síntomas y signos sugerentes de hipogonadismo y niveles bajos de las hormonas sexuales: testosterona (hombres) o estradiol (mujeres). La determinación de gonadotropinas nos ayudará a determinar el origen: hipogonadotropo (FSH / LH normales o bajas) o hipergonadotropo (FSH/LH elevadas) (**Calidad de la evidencia: moderada**) (49).

En varones, la determinación matutina de testosterona total disminuida, de manera repetida, suele ser suficiente para el diagnóstico. Los niveles de testosterona sérica tienen una importante variabilidad en días diferentes y puede suprimirse por la ingesta de comida o de glucosa; el pico de secreción de testosterona ocurre a primera hora de la mañana, por lo que debe determinarse en ese momento estando el paciente en ayunas (50). En caso de niveles de testosterona total en el límite bajo de la normalidad o sospecha de alteración de la SHBG (globulina enlazante de hormonas sexuales), se debe determinar la testosterona libre, bien directamente o calculada mediante el uso de testosterona total, SHBG y albúmina. Los niveles de testosterona se pueden afectar por la enfermedad aguda, desnutrición, fármacos (opiáceos, glucocorticoides), edad, obesidad, DM, apnea del sueño (**Calidad de la evidencia: moderada**) (49,51).

Para evaluar el grado de fertilidad del paciente, se recomienda solicitar un seminograma: si el recuento es inferior a 20 millones/ml o 40 millones/eyaculado se habla de oligozoospermia, azoospermia en caso de ausencia total de espermatozoides (49).

En los casos de hipogonadismo hipogonadotropo se deben descartar otras causas como hiperprolactinemia, obesidad severa, hemocromatosis, uso de opiodes, glucocorticoides, tratamiento de privación androgénica, esteroides anabolizantes, tumores hipotálamo – hipofisarios o enfermedades infiltrativas, traumatismo craneal o cirugía / radioterapia hipofisaria (49) (**Calidad de la evidencia: moderada**).

5.3.4. TRATAMIENTO

- *¿Se debe tratar el hipogonadismo en las personas con SW?*
- *¿Qué beneficios y riesgo lleva asociados?*

En este apartado nos referiremos al tratamiento del hipogonadismo en los varones. El hipogonadismo en el SW se debe tratar, igual que en el resto de la población, con terapia sustitutiva con testosterona. En caso de que el objetivo del tratamiento sea restaurar la fertilidad (varones con hipogonadismo hipogonadotropo), se precisará de tratamiento con gonadotrofinas (LH ± FSH) (49).

La mayoría de los estudios de tratamiento con testosterona fueron abiertos, sin grupo placebo, aunque los datos son concordantes con los escasos ensayos aleatorizados. En pacientes sin desarrollo puberal completo, el tratamiento sustitutivo induce el desarrollo de caracteres sexuales secundarios (vello facial y corporal, voz grave, desarrollo óseo y muscular, alargamiento del pene y pigmentación del escroto) (52). Además mejora la libido, función eréctil y actividad sexual en pacientes hipogonadales (53) (**Calidad de evidencia: moderada**). Mejora la densidad mineral ósea a nivel de columna vertebral y femoral (54), aunque no existen estudios sobre su efecto sobre el riesgo de fractura. Aumenta la masa libre de grasa y la fuerza muscular y reduce la grasa corporal (55,56) (**Calidad de la evidencia: moderada**).

En España existen varias presentaciones de preparados de testosterona: gel de aplicación diaria (Testogel®); cipionato de testosterona (Testex Prolongatum®) 100 y 250 mg, inyectable cada 2-4 semanas; undecanoato de testosterona (Reandron®), inyectable cada 8-12 semanas (no financiado por el SNS). Durante el seguimiento, se debe reevaluar la respuesta clínica y niveles séricos de testosterona total de manera periódica, y vigilar la aparición de posibles efectos secundarios.

La mayoría de los estudios en hombres jóvenes con hipogonadismo refieren baja frecuencia de efectos adversos graves con dosis sustitutivas de testosterona (49). Como efectos secundarios relevantes podemos destacar:

- *Poliglobulia*. Es más frecuente en pacientes mayores y se relaciona con la dosis de testosterona y la concentración circulante. No obstante, la frecuencia de eventos adversos graves asociada a poliglobulia es bastante baja.
- *La relación entre la administración de testosterona y el riesgo de cáncer de próstata no está claramente establecida (Calidad de la evidencia: baja)*. No obstante, los andrógenos desempeñan un papel fundamental en la biología del cáncer de próstata, la administración de testosterona promueve el crecimiento del cáncer de próstata metastásico y el tratamiento de privación androgénica tiene beneficios en los casos agresivos. El tratamiento con testosterona aumenta el riesgo de detección de cánceres subclínico debido a una mayor vigilancia y el incremento en los niveles de

PSA, lo que lleva a la realización de un mayor número de biopsias prostáticas.

- *Supresión de la espermatogénesis*, por lo que puede no ser el tratamiento indicado en los pacientes con hipogonadismo hipogonadotropo que desean fertilidad en el siguiente año. En casos sin azoospermia, se puede criopreservar el espermatozoides previamente al tratamiento sustitutivo si el paciente no tiene deseos de fertilidad a corto plazo.
- *El tratamiento con testosterona* no se ha asociado con el aumento del riesgo cardiovascular ni ha demostrado reducir los eventos y muerte cardiovascular (Calidad de la evidencia: baja).

»»» Resumen de la evidencia

Calidad baja	Se han descrito casos de hipogonadismo hipo o hipergonadotropo en varones con SW
Calidad muy baja	Se han descrito retrasos en la menarquía y alteraciones menstruales en mujeres con SW; no están descritos casos de hipogonadismo. La función ovárica es generalmente normal
Calidad muy baja	En varones se han descrito casos de hipogonadismo de inicio antes y después de la pubertad
Calidad moderada	El diagnóstico de hipogonadismo se realiza en pacientes con sintomatología sugerente y niveles bajos de hormonas sexuales (testosterona en varones, estradiol en mujeres)
Calidad moderada	Los niveles de testosterona se pueden afectar por la enfermedad aguda, desnutrición, fármacos (opíáceos, glucocorticoides), edad, obesidad, DM, apnea del sueño
Calidad moderada	La determinación de FSH y LH ayuda a distinguir entre hipogonadismo hipo o hipergonadotropo
Calidad moderada	En casos de hipogonadismo hipogonadotropo, se deben descartar otras causas que lo pueden provocar
Calidad moderada	El tratamiento sustitutivo con testosterona induce el desarrollo de caracteres sexuales secundarios en pacientes sin desarrollo puberal completo. Además mejora la libido, función eréctil y actividad sexual, la densidad mineral ósea a nivel de columna vertebral y femoral (no hay estudios sobre su efecto sobre el riesgo de fractura). Aumenta la masa libre de grasa y la fuerza muscular y reduce la grasa corporal

Calidad baja	La relación entre la administración de testosterona y el riesgo de cáncer de próstata no está claramente establecida
Calidad baja	El tratamiento con testosterona no se asocia con aumento del riesgo cardiovascular ni reduce los eventos y mortalidad cardiovasculares

»»» *Recomendaciones*

Condicional	Se sugiere la determinación periódica de testosterona en varones con SW a partir de la edad fisiológica de la pubertad
Fuerte	Para el diagnóstico de hipogonadismo en el varón, deben existir síntomas y signos de deficiencia de testosterona y niveles persistentemente bajos de testosterona total
Fuerte	Se recomienda la determinación de las hormonas FSH (foliculoestimulante) y LH (luteinizante) para distinguir entre hipogonadismo hipergonadotropo (primario o de origen gonadal) o hipogonadotropo (secundario o hipófiso-hipotalámico)
Fuerte	En casos de hipogonadismo hipogonadotropo, se deben descartar otras causas antes de catalogarse como manifestación del Síndrome de Wolfram
Fuerte	Se recomienda el tratamiento con testosterona en varones con hipogonadismo para inducir y mantener los caracteres sexuales secundarios y revertir los síntomas de hipogonadismo
Condicional	Se recomienda no iniciar tratamiento sustitutivo en pacientes con deseos de fertilidad a corto plazo, cáncer de próstata o de mama, nódulo o induración plasmática, PSA >4 ng/ml, hematocrito elevado, apnea del sueño no tratada, sintomatología severa del tracto urinario inferior, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio o ictus en los 6 meses previos, o trombofilia
Fuerte	En varones que reciben tratamiento sustitutivo con testosterona, se recomienda reevaluación periódica de la respuesta clínica, adherencia y efectos secundarios del tratamiento
Condicional	En varones que reciben tratamiento sustitutivo con testosterona, se sugiere consultar con Urología si PSA >4 ng/ml o elevación >1.4 ng/ml, o alteraciones en la exploración prostática

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martínez Martín FJ, Pedrianes Martín PB. Definición y Clasificación de la Diabetes Mellitus. En: Manual de Endocrinología y Nutrición. 2a Edición. Madrid; 2015.
2. Brito Casillas Y, López Cano C, Hernández García M. Diabetes mellitus tipo 1: Epidemiología, Etiopatogenia y Tratamiento de la Hiperglucemia. En: Manual de Endocrinología y Nutrición. 2a Edición. Madrid; 2018.
3. Barrett TG, Bunday SE, Macleod AF. Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *Lancet*. 2 de diciembre de 1995; 346(8988):1458-63.
4. Rohayem J, Ehlers C, Wiedemann B, Holl R, Oexle K, Kordonouri O, et al. Diabetes and Neurodegeneration in Wolfram Syndrome: A multicenter study of phenotype and genotype. *Diabetes Care*. julio de 2011;34(7):1503.
5. Bueno GE, Ruiz-Castañeda D, Martínez JR, Muñoz MR, Alascio PC. Natural history and clinical characteristics of 50 patients with Wolfram syndrome. *Endocrine*. 2018; 61(3):440-6.
6. Kinsley BT, Swift M, Dumont RH, Swift RG. Morbidity and mortality in the Wolfram syndrome. *Diabetes Care*. diciembre de 1995; 18(12):1566-70.
7. Matsunaga K, Tanabe K, Inoue H, Okuya S, Ohta Y, Akiyama M, et al. Wolfram syndrome in the Japanese population; molecular analysis of WFS1 gene and characterization of clinical features. *PLoS ONE*. 2014; 9(9):e106906.
8. Marshall BA, Permutt MA, Paciorkowski AR, Hoekel J, Karzon R, Wasson J, et al. Phenotypic characteristics of early Wolfram syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 27 de abril de 2013;8:64.
9. Lombardo F, Salzano G, Di Bella C, Aversa T, Pugliatti F, Cara S, et al. Phenotypical and genotypical expression of Wolfram syndrome in 12 patients from a Sicilian district where this syndrome might not be so infrequent as generally expected. *J Endocrinol Invest*. febrero de 2014;37(2):195-202.
10. Urano F. Wolfram Syndrome: Diagnosis, Management, and Treatment. *Curr Diab Rep*. enero de 2016;16(1):6.
11. Ishihara H, Takeda S, Tamura A, Takahashi R, Yamaguchi S, Takei D, et al. Disruption of the WFS1 gene in mice causes progressive beta-cell loss and impaired stimulus-

- secretion coupling in insulin secretion. *Hum Mol Genet.* 1 de junio de 2004;13(11):1159-70.
12. Shang L, Hua H, Foo K, Martinez H, Watanabe K, Zimmer M, et al. β -cell dysfunction due to increased ER stress in a stem cell model of Wolfram syndrome. *Diabetes.* marzo de 2014;63(3):923-33.
 13. Zmyslowska A, Fendler W, Szadkowska A, Borowiec M, Mysliwiec M, Baranowska-Jazwiecka A, et al. Glycemic variability in patients with Wolfram syndrome is lower than in type 1 diabetes. *Acta Diabetol.* diciembre de 2015;52(6):1057-62.
 14. Cano A, Molines L, Valéro R, Simonin G, Paquis-Flucklinger V, Vialettes B, et al. Microvascular diabetes complications in Wolfram syndrome (diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy, and deafness [DIDMOAD]): an age- and duration-matched comparison with common type 1 diabetes. *Diabetes Care.* septiembre de 2007;30(9):2327-30.
 15. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care.* enero de 2019;42(Suppl 1):S13-28.
 16. American Diabetes Association. 5. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care.* enero de 2019;42(Suppl 1):S46-60.
 17. Franz MJ, MacLeod J, Evert A, Brown C, Gradwell E, Handu D, et al. Academy of Nutrition and Dietetics Nutrition Practice Guideline for Type 1 and Type 2 Diabetes in Adults: Systematic Review of Evidence for Medical Nutrition Therapy Effectiveness and Recommendations for Integration into the Nutrition Care Process. *J Acad Nutr Diet.* octubre de 2017;117(10):1659-79.
 18. DAFNE Study Group. Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomised controlled trial. *BMJ.* 5 de octubre de 2002;325(7367):746.
 19. Sluik D, Buijsse B, Muckelbauer R, Kaaks R, Teucher B, Johnsen NF, et al. Physical Activity and Mortality in Individuals With Diabetes Mellitus: A Prospective Study and Meta-analysis. *Arch Intern Med.* 24 de septiembre de 2012;172(17):1285-95.
 20. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 30 de 1993;329(14):977-86.

21. Nathan DM, Cleary PA, Backlund J-YC, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 22 de diciembre de 2005;353(25):2643-53.
22. Tricco AC, Ashoor HM, Antony J, Beyene J, Veroniki AA, Isaranuwachai W, et al. Safety, effectiveness, and cost effectiveness of long acting versus intermediate acting insulin for patients with type 1 diabetes: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 1 de octubre de 2014;349:g5459.
23. Yeh H-C, Brown TT, Maruthur N, Ranasinghe P, Berger Z, Suh YD, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 4 de septiembre de 2012;157(5):336-47.
24. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, Bode BW, Meredith M, Slover RH, et al. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med.* 18 de julio de 2013;369(3):224-32.
25. Garg SK, Weinzimer SA, Tamborlane WV, Buckingham BA, Bode BW, Bailey TS, et al. Glucose Outcomes with the In-Home Use of a Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery System in Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2017;19(3):155-63.
26. Meng H, Zhang A, Liang Y, Hao J, Zhang X, Lu J. Effect of metformin on glycaemic control in patients with type 1 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Res Rev.* 2018;34(4):e2983.
27. Patoulias D, Imprialos K, Stavropoulos K, Athyros V, Doumas M. SGLT-2 inhibitors in type 1 diabetes mellitus: a comprehensive review of the literature. *Curr Clin Pharmacol.* 7 de agosto de 2018;
28. Wang L, Manson JE, Song Y, Sesso HD. Systematic review: Vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. *Ann Intern Med.* 2 de marzo de 2010;152(5):315-23.
29. Sedman T, Rünkorg K, Krass M, Luuk H, Plaas M, Vasar E, et al. Exenatide Is an Effective Antihyperglycaemic Agent in a Mouse Model of Wolfram Syndrome 1. *J Diabetes Res.* 2016;2016:9239530.
30. Seppa K, Toots M, Reimets R, Jagomäe T, Koppel T, Pallase M, et al. GLP-1 receptor agonist liraglutide has a neuroprotective effect on an aged rat model of Wolfram syndrome. *Sci Rep.* 31 de 2019;9(1):15742.

31. Miller KM, Beck RW, Bergenstal RM, Goland RS, Haller MJ, McGill JB, et al. Evidence of a strong association between frequency of self-monitoring of blood glucose and hemoglobin A1c levels in T1D exchange clinic registry participants. *Diabetes Care*. julio de 2013;36(7):2009-14.
32. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW, Buckingham B, Chase HP, et al. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2 de octubre de 2008;359(14):1464-76.
33. Giménez M, Díaz-Soto G, Andía V, Ruíz de Adana MS, García-Cuartero B, Rigla M, et al. SED-SEEP Consensus document on the use of continuous glucose monitoring in Spain. *Endocrinol Diabetes Nutr*. marzo de 2018;65 Suppl 1:24-8.
34. Leelarathna L, Wilmot EG. Flash forward: a review of flash glucose monitoring. *Diabet Med*. abril de 2018;35(4):472-82.
35. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 12 de agosto de 2000;321(7258):405-12.
36. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. enero de 2019;42(Suppl 1):S61-70.
37. Cryer PE. Diverse causes of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *N Engl J Med*. 27 de mayo de 2004;350(22):2272-9.
38. American Diabetes Association. 11. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. enero de 2019;42(Suppl 1):S124-38.
39. DCCT/EDIC research group. Effect of intensive diabetes treatment on albuminuria in type 1 diabetes: long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial and Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. octubre de 2014;2(10):793-800.
40. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. enero de 2019;42(Suppl 1):S103-23.
41. American Diabetes Association. 13. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. enero de 2019;42(Suppl 1):S148-64.

42. Grupo de Trabajo de DM de la SEEN. Documento de Abordaje integral de la Diabetes tipo 2. [Internet].
Disponible en:
<http://www.seen.es/herramientasClinicas/guias/seen/guiaSeen.aspx?idApartado=AmsgpcdKDdBUV6UhH8wAEQ%3D%3D>
43. Páramo Fernandez, Concepción. Diabetes Insípida. En: Manual de Endocrinología y Nutrición. 2a Edición. Madrid; 2015.
44. Gabreëls BA, Swaab DF, de Kleijn DP, Dean A, Seidah NG, Van de Loo JW, et al. The vasopressin precursor is not processed in the hypothalamus of Wolfram syndrome patients with diabetes insipidus: evidence for the involvement of PC2 and 7B2. *J Clin Endocrinol Metab.* noviembre de 1998;83(11):4026-33.
45. Lamas Oliveira, Cristina, Aznar Rodríguez, Silvia. Hipogonadismo. En: Manual de Endocrinología y Nutrición. 2a Edición. Madrid;
46. López-Fernández, Judith, Oliva García, José G, Pérez Luis, Jesús M. Hipopituitarismo. En: Manual de Endocrinología y Nutrición. 2a Edición. Madrid; 2015.
47. Medlej R, Wasson J, Baz P, Azar S, Salti I, Loiselet J, et al. Diabetes mellitus and optic atrophy: a study of Wolfram syndrome in the Lebanese population. *J Clin Endocrinol Metab.* abril de 2004;89(4):1656-61.
48. Das I, Rai A, Mavuduru R, Vaiphei K, Sharma A, Gupta V, et al. Wolfram syndrome: clinical and genetic profiling of a cohort from a tertiary care centre with characterization of the primary gonadal failure. *Endocrine.* 29 de abril de 2020;
49. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, Hayes FJ, Hodis HN, Matsumoto AM, et al. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 01 de 2018;103(5):1715-44.
50. Bremner WJ, Vitiello MV, Prinz PN. Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men. *J Clin Endocrinol Metab.* junio de 1983;56(6):1278-81.
51. Travison TG, Araujo AB, Kupelian V, O'Donnell AB, McKinlay JB. The relative contributions of aging, health, and lifestyle factors to serum testosterone decline in men. *J Clin Endocrinol Metab.* febrero de 2007;92(2):549-55.
52. Giagulli VA, Triggiani V, Carbone MD, Corona G, Tafaro E, Licchelli B, et al. The role of long-acting parenteral testosterone undecanoate compound in the induction of secondary sexual characteristics in males with hypogonadotropic hypogonadism. *J Sex Med.* diciembre de 2011;8(12):3471-8.

53. Brock G, Heiselman D, Maggi M, Kim SW, Rodríguez Vallejo JM, Behre HM, et al. Effect of Testosterone Solution 2% on Testosterone Concentration, Sex Drive and Energy in Hypogonadal Men: Results of a Placebo Controlled Study. *J Urol.* marzo de 2016;195(3):699-705.
54. Snyder PJ, Kopperdahl DL, Stephens-Shields AJ, Ellenberg SS, Cauley JA, Ensrud KE, et al. Effect of Testosterone Treatment on Volumetric Bone Density and Strength in Older Men With Low Testosterone: A Controlled Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 01 de 2017;177(4):471-9.
55. Bhasin S, Storer TW, Berman N, Yarasheski KE, Clevenger B, Phillips J, et al. Testosterone replacement increases fat-free mass and muscle size in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* febrero de 1997;82(2):407-13.
56. Woodhouse LJ, Gupta N, Bhasin M, Singh AB, Ross R, Phillips J, et al. Dose-dependent effects of testosterone on regional adipose tissue distribution in healthy young men. *J Clin Endocrinol Metab.* febrero de 2004;89(2):718-26.

6

SISTEMA CARDIORESPIRATORIO

En todos los pacientes con SW se debe realizar una valoración del aparato cardio-respiratorio, con una anamnesis y exploración física habitual. En caso de detectar alguna anomalía se realizarán las pruebas complementarias oportunas (analítica, electrocardiograma, radiología de torax, espirometría, gasometría arterial, cultivos de esputos, ecocardiografía transtorácica... en función de la orientación diagnóstica).

Debido a la evolución natural de SW y de las complicaciones que suelen presentarse de forma secundaria a atrofia troncoencefálica, deberemos estar atentos especialmente a las complicaciones broncoaspirativas (por disfagia) y al síndrome de apnea hipopnea del sueño. Sin olvidar además, que una de las principales causas de muerte es el fallo respiratorio por atrofia troncoencefálica.

6.1 APNEA-HIPOPNEA DEL SUEÑO

- *¿En qué pacientes con SW deberemos sospechar la presencia de apneas hipopneas relacionadas con el sueño?*
- *En los pacientes con SW y sospecha de apneas hipopneas del sueño, ¿Qué intervenciones debemos llevar a cabo?*

Algunos estudios han descrito alteraciones del sueño de forma relevante y con afectación de la calidad de vida y rendimiento psicológico en pacientes con Wolfram, especialmente en edades más avanzadas (1,2). Estos problemas se pueden relacionar con diabetes insípida mal controlada por micciones nocturnas o por la propia diabetes mellitus, pero no es descartable que en algunos casos pueda deberse a apneas del sueño. En una publicación se describe un cuestionario pasado a los pacientes y a sus padres (3) donde se informan de más problemas relacionados con el sueño, con ronquidos y respiración pesada o somnolencia diurna que los controles. Las disfunción neurológica progresiva de estos pacientes pueden agravar estos síntomas. Dado que la muerte debida a SW se ha atribuido a la apnea del sueño en algunos casos (4,5), se hace recomendable un estudio para descartar esta entidad en los pacientes con SW con síntomas sugerentes, especialmente en edades más avanzadas. Un reciente estudio (6) sobre esta patología en 21 pacientes con SW confirmados genéticamente menores de 30 años, detecta un 29 % de casos en adultos y un 100% en menores de 12 años (4 casos), correlacionándose un índice de apneas hipopneas mas alto con mayor gravedad de la enfermedad (según la escala WURMS, instrumento validado que mide la gravedad de las secuelas en SW), volúmenes cerebrales y del tronco encefálico más bajos (medidos por RMN), pero no se asoció con cuestionarios del sueño, la duración de la DM1 o el control glucémico.

No se pueden establecer recomendaciones específicas para pacientes con SW, por lo que nos debemos basar en las recomendaciones de la población general. **(Calidad de la evidencia: baja).**

CONCEPTO

El síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS) es un trastorno de la respiración, consistente en el cese total (apnea) o parcial (hipopnea) del flujo aéreo, por el colapso (obstructivo) de la vía aérea superior (VAS) o la interrupción del esfuerzo respiratorio (central), mientras el sujeto duerme. Estos episodios provocan descensos de la saturación de oxihemoglobina (SatO₂) y microdespertares que dan lugar a un sueño no reparador, somnolencia diurna excesiva (en estos pacientes habrá que tener en cuenta la posible poliuria nocturna por diabetes insípida y su interferencia en el sueño), trastornos neuropsiquiátricos, respiratorios y cardíacos. La apnea central se define como la ausencia o reducción > 90 % de la señal respiratoria (termistores, cánula nasal o neumotacógrafo) de ≥ 10 segundos de duración en ausencia de esfuerzo

respiratorio detectado por las bandas toracoabdominales. Debemos destacar que raramente se encuentran pacientes con apneas centrales puras, siendo lo más frecuente las apneas o hipopneas mixtas. Las apneas centrales se han relacionado con patología neurológica degenerativa, así como con diabetes, por lo que deberá de tenerse en cuenta en pacientes con SW que desarrollen afectación neurológica central.

SÍNTOMAS

Los síntomas relacionados con la Apnea Hipopnea del sueño pueden ser diurnos (somnolencia excesiva y cansancio, cambios de carácter e irritabilidad, cambios en la personalidad: ansiedad, depresión, deterioro de la capacidad intelectual, disminución de la libido e impotencia sexual, cefalea matutina o hipoacusia) y nocturnos (ronquido entrecortado y fuerte o pausas de apnea – menos frecuentes en la apnea central-, despertares bruscos con asfixia, incremento de la actividad motora, nicturia, reflujo gastroesofágico, sudoración profusa, sialorrea, sequedad de boca).

DIAGNÓSTICO (7,8,9,10):

Test subjetivo de Excesiva Somnolencia diurna (ESD) de *Epword* es una escala subjetiva de somnolencia que realiza el paciente de una forma sencilla durante la consulta y que sirve de ayuda en la aproximación diagnóstica y el seguimiento del paciente. Se puntúa de 0 a 24, considerándose normal en la población española hasta 12 puntos. (**Calidad de la evidencia baja**).

Situación	Nunca se adormilaría (0 puntos)	Pocas posibilidades de que se adormilase (1 punto)	Es posible que se adormilase (2 puntos)	Grandes posibilidades de adormilarse (3 puntos)
Sentado leyendo				
Viendo la televisión				
Sentado inactivo en un lugar público (teatro, reunión...)				
Como pasajero en un coche 1 hora seguida				
Descansando echado por la tarde cuando las circunstancias lo permiten				
Sentado charlando con alguien				
Sentado tranquilamente después de una comida sin consumir alcohol				
En coche, al detenerse unos minutos el tráfico				
TOTAL:				

Test objetivo de Polisomnografía convencional (PSG vigilada, nivel 1) es el método de referencia para el diagnóstico de los trastornos del sueño, incluido el SAHS. Consta del registro continuo de variables que permiten cuantificar las fases del sueño y los microdespertares (electroencefalograma, electrooculograma y electromiograma mentoniano) y variables que permiten cuantificar los trastornos respiratorios y sus repercusiones (pulsioximetría, flujo aéreo nasobucal mediante cánula nasal y termistor, ronquidos, movimientos toracoabdominales y electrocardiograma). La PSG se debe realizar en horario nocturno o en el habitual de sueño del paciente, con un registro no menor de 6,5 horas y debe incluir por lo menos 3 horas de sueño. (**Calidad de la evidencia: moderada**).

Test objetivo de Poligrafía cardiorrespiratoria (nivel 3) Debido a la alta prevalencia del SAHS, se han desarrollado equipos tipo 3 (poligrafía respiratoria domiciliaria) que están indicados en el diagnóstico del SAHS en determinados casos. Estos equipos pueden utilizarse como alternativa a la PSG vigilada en el diagnóstico de pacientes con sospecha media o alta probabilidad pretest, o en aquellos pacientes con movilidad reducida u otras circunstancias que hagan inviable la realización de una PSG en el laboratorio del sueño. (**Calidad de la evidencia: baja**).

Ambos test objetivos determinan el índice a apneas hipopneas (IAH): Se clasifica la gravedad de acuerdo al IAH. Así un IAH entre 5-14 se considera un SAHS leve, entre 15-29 moderado y 30 o más grave.

Las apneas centrales (AC) se producen por ausencia o disminución del esfuerzo inspiratorio y suelen desencadenarse al caer la PaCO₂ por debajo de un umbral apneico. Se considera SAHS central si un 50 % o más de los eventos son centrales y se acompañan de síntomas.

TRATAMIENTO (7,8,9,10):

En ausencia de recomendaciones específicas para el manejo de los pacientes con SW y apneas del sueño, la apnea central u obstructiva de sueño se debe manejar como la de cualquier otro paciente con esta patología. **(Calidad de la evidencia: baja).**

Los objetivos del tratamiento serán: conseguir el control de los síntomas (fundamentalmente la somnolencia) y minimizar el riesgo cardiovascular (aumento en estos pacientes del riesgo de HTA, IAM, ACV y arritmias a edad más temprana que la población general). **(Calidad de la evidencia: baja).**

Corregir factores predisponente (obesidad, trastornos hormonales, postura). Instaurar medidas higiénico-dietéticas básicas (lograr una buena higiene del sueño, abstinencia de alcohol, tabaco o benzodiazepinas, evitar dormir en decúbito supino, adecuada limpieza y permeabilidad nasal). **(Calidad de la evidencia: baja).**

En la apnea obstructiva del sueño la CPAP (presión positiva continua de la vía aérea) nasal es de primera elección en la mayoría de los casos. **(Calidad de la evidencia: Moderada).**

En la apnea central de sueño:

- No hay suficiente evidencia para recomendar un tratamiento específico. El primer paso sería optimizar el tratamiento de la enfermedad subyacente y si persisten las AC probar la CPAP (AC sin hipercapnia). **(Calidad de la evidencia: baja).**
- Existe una forma de tratamiento específica para las AC, denominada servoventilación adaptativa (ASV), que en ensayos demuestra mejor tolerancia y mayor reducción de las AC, aunque todavía no existe una

amplia experiencia. En las AC con hipercapnia se puede emplear ventilación no invasiva (**Calidad de la evidencia: baja**).

En algunos casos se puede llegar a requerir traqueostomía.

»»» *Resumen de la evidencia*

Baja	En pacientes con problemas relacionados con el sueño, con ronquidos, con respiración pesada o somnolencia diurna, así como disfunción neurológica progresiva puede presentarse una apnea hiponea del sueño
Baja	El Test subjetivo de Excesiva Somnolencia diurna (ESD) de Epworth es una escala subjetiva de somnolencia que realiza el paciente de una forma sencilla durante la consulta y que sirve de ayuda en la aproximación diagnóstica y el seguimiento del paciente
Baja	El Test objetivo de Polisomnografía convencional (PSG vigilada, nivel 1) es el método de referencia para el diagnóstico de los trastornos del sueño, incluido el SAHS. El Test objetivo de Poligrafía cardiorrespiratoria (nivel 3) puede ser una alternativa
Baja	Como parte del tratamiento ha de conseguirse el control de los síntomas (fundamentalmente la somnolencia) y minimizar el riesgo cardiovascular y corregir factores predisponentes
Baja	Las principales opciones terapéuticas son la presión positiva continua de la vía aérea o la servoventilación adaptativa, según el caso

»»» *Recomendaciones*

Condiciona	En pacientes con SW y con problemas relacionados con el sueño, con ronquidos, con respiración pesada o somnolencia diurna, así como disfunción neurológica progresiva puede presentarse una apnea hiponea del sueño, por lo que se sugiere realizar el Test subjetivo de Excesiva Somnolencia diurna (ESD) de Epworth como aproximación diagnóstica
Fuerte	En pacientes con sospecha de apnea hipopnea del sueño se recomienda remitir al paciente a una Unida de Neumología para realizar un estudio reglado. Test objetivo de Polisomnografía convencional (PSG vigilada, nivel 1). Test objetivo de Poligrafía cardiorrespiratoria (nivel 3)
Condiciona	Se sugiere utilizar las opciones terapéuticas disponibles en función de los resultados (higiene del sueño, pérdida de peso, CPAP, ASV...) a indicación de un Neumólogo experto en trastornos del sueño

6.2 INFECCIONES RESPIRATORIAS BRONCOASPIRATIVAS

- *En pacientes con SW, ¿cuándo deberemos sospechar que una infección respiratoria es de origen aspirativo?*
- *En pacientes con WS con sospecha de infección respiratoria de origen aspirativo, ¿Qué intervenciones deberemos llevar a cabo?*

La neumonía por aspiración es un proceso infeccioso secundario a la aspiración de contenido gástrico o gérmenes colonizadores de mucosa orofaríngea, este término se aplica en pacientes con cuadro clínico compatible con neumonía y que presenten factores de riesgo para la aspiración (especialmente alteración del nivel de conciencia y enfermedades neurológicas, disfagia o reflujo gastroesofágico).

En los pacientes con SW los problemas degenerativos neurológicos centrales provocan, entre otros síntomas, una disfagia orofaríngea, pudiendo ser causa de neumonías aspirativas e importante morbimortalidad, descritos en casos aislados (5,11,12,13,14,15,16), por lo que no se pueden establecer recomendaciones específicas para pacientes con SW, por lo que nos debemos basar en las recomendaciones de la población general (**Calidad de la evidencia: baja**).

DIAGNÓSTICO (18):

Ante su sospecha debe realizarse analítica general, radiología de torax, gasometría arterial y cultivo de esputo (**Calidad de la evidencia: baja**).

La gravedad del cuadro y la necesidad de ingreso se basa en diferentes criterios clínicos y de exploraciones complementarias, para la que se usan escalas pronósticas, como la escala Pneumonia Severity Index (17) (**Calidad de la evidencia: baja**).

TRATAMIENTO (18)

Tratamiento antibiótico: La primera opción terapéutica es la cobertura de Neumococo y Anaerobios: Amoxicilina-clavulánico ó Cefalosporina + Clindamicina. Como segunda opción de cobertura (Sospecha de P. aeruginosa): Ceftacidima + aminoglucósido (**Calidad de la evidencia: baja**).

Otros tratamientos posibles: Broncodilatadores B₂- agonistas de acción corta bien inhalados en cámara o bien nebulizados. Antiinflamatorios: Corticoides sistémicos. Ventilación mecánica no invasiva en casos necesarios, o invasiva si mala evolución. (**Calidad de la evidencia: baja**).

Tratamiento de base de la disfagia, desde utilizar líquidos con espesantes y alimentos con textura adaptada al grado de disfagia, hasta la alimentación completa mediante sondas (nasogástrica de forma temporal, y mediante gastrostomía endoscópica percutánea de forma definitiva) (**Calidad de la evidencia: baja**).

Una estrategia óptima es la preventiva, incidiendo en aquellos factores predisponentes para la aspiración o colonización oral de gérmenes (19): Mantener al paciente en posición sentado o semisentado principalmente durante la ingesta, mantener una buena higiene e hidratación oral, abandonar el hábito tabáquico, evitar tratamientos innecesarios antibióticos o reductores de pH gástrico, controlar el reflujo gastroesofágico, entre otros. Recordar además que la sonda nasogástrica no evita la aspiración en pacientes con disfagia (**Calidad de la evidencia: baja**).

»»» *Resumen de la evidencia.*

Baja	En los pacientes con SW los problemas degenerativos neurológicos centrales provocan, entre otros síntomas, una disfagia orofaríngea, pudiendo ser causa de neumonías aspirativas e importante morbimortalidad
Baja	En pacientes con SW y sospecha de infección respiratoria aspirativa las pruebas complementarias y el tratamiento no difiere del habitual en la población general

»»» *Recomendaciones*

Condiciona	Como mejor medida preventiva de las infecciones respiratorias aspirativas se sugiere un diagnóstico precoz de la disfagia orofaríngea y adoptar medidas de protección de disfagia e higiene oral
Fuerte	En caso de infección respiratoria con sospecha de origen aspirativo se recomiendan los procesos diagnósticos y terapéuticos aplicables a la población general

6.3 DISFAGIA OROFARINGEA

- *En un paciente con SW, ¿cuándo deberemos sospechar un cuadro de disfagia orofaríngea?*
- *En un paciente con SW con sospecha de disfagia orofaríngea ¿Qué test diagnósticos deberemos realizar?*
- *Ante un paciente con SW y disfagia orofaríngea ¿Qué medias terapéuticas deberemos adoptar?*

DESCRIPCIÓN

El término disfagia describe la sensación subjetiva de dificultad para deglutir alimentos. Disminuye la calidad de vida de los pacientes, pudiendo causar complicaciones importantes como son la deshidratación, desnutrición, pérdida de peso, neumonías aspirativas o problemas pulmonares. La disfagia se define como la dificultad para realizar la deglución que puede ser causada por un problema en la fuerza y coordinación de los músculos que llevan la comida desde la boca hasta el estómago o por una obstrucción fija a nivel del esófago. Por tanto, se puede dividir según su origen, ya sea a nivel de la orofaringe o a nivel esofágico.

La disfagia orofaríngea (DO) o de transferencia se caracteriza por la dificultad en la iniciación de la deglución. Este tipo de disfagia se puede acompañar en muchos casos de tos, episodios de regurgitación, aspiración e incluso atragantamientos con disnea. En cuanto a la disfagia de origen esofágico, esta se caracteriza por la dificultad de deglutir segundos después de haber iniciado la deglución y la sensación de que los líquidos o alimentos se quedan en el esófago.

En nuestro caso hablamos de disfagia orofaríngea por problemas degenerativos neurológicos centrales, descritos en pacientes con SW, pudiendo ser causa de neumonías aspirativas e importante morbimortalidad, que se han descrito en casos aislados (5,11,12,13,14,15,16), por lo que no se pueden establecer recomendaciones específicas para pacientes con SW, por lo que nos debemos basar en las recomendaciones de la población general (**Calidad de la evidencia: baja**).

DIAGNÓSTICO (20,21)

La disfagia orofaríngea se suele manifestar como dificultad para iniciar la deglución o deglución repetitiva, muchas veces describen dolor/molestias a nivel cervical en la exploración física. Se manifiesta así mismo como regurgitación nasal, tos a la ingesta (especialmente con líquidos), voz nasal, babeo, aspiración con la ingesta.

La primera prueba a realizar que puede ser muy útil para diferenciar entre causas estructurales y/o funcionales es la radiografía convencional con bario. El uso de la endoscopia es la prueba más útil para encontrar causas en ambos tipos de disfagia (**Calidad de la evidencia: baja**).

Exploración clínica: Se realiza mediante la toma de bolos de diferentes volúmenes (5-20 ml) y viscosidades (20-4.000 mPas). Esta técnica de cribado permite identificar tanto signos que afectan a la eficacia como a la seguridad de la deglución con una sensibilidad mayor del 85% y, además, seleccionar el volumen y la viscosidad del bolo más seguro y eficaz para cada paciente (**Calidad de la evidencia: baja**).

Prueba de deglución de agua: Se trata de una prueba de tamizaje básica y barata que puede ser útil si se la considera junto con la historia clínica y el examen físico. Consiste en hacer que el paciente beba 150 ml de agua de un vaso lo más rápido que pueda, mientras que el examinador registra el tiempo que le lleva y la cantidad de veces que traga. A partir de esos datos se puede calcular la velocidad de la deglución y el volumen promedio por cada trago. Se le ha adjudicado una sensibilidad predictiva > 95% para identificar la presencia de disfagia, y se la puede complementar con una “prueba de ingesta de comida” colocando una pequeña cantidad de budín en el dorso de la lengua (**Calidad de la evidencia: baja**).

Existen otras ayudas diagnósticas como son la video radiología de la deglución que nos aporta información ante pacientes con disfagia del tipo orofaríngea. **Videofluoroscopia:** Se considera la técnica de referencia del estudio de la DO. Se trata de una técnica radiológica dinámica que obtiene una secuencia en perfil lateral y anteroposterior de la deglución de un contraste hidrosoluble que permite una medida precisa de la respuesta motora orofaríngea y el análisis cuantitativo de las imágenes digitalizadas. Para ello se administran de 3 a 20ml de

volumen de tres viscosidades diferentes: líquido, néctar y pudding. Asimismo, nos permite identificar a los pacientes con aspiraciones silentes que tienen riesgo elevado de neumonía aspirativa y evaluar la eficacia de los tratamientos. **(Calidad de la evidencia: baja)**.

TRATAMIENTO (20)

Lo primero será establecer la indicación de mantener o no la alimentación oral para reducir el riesgo de neumonía por aspiración.

Si la disfunción no impide la alimentación oral podemos realizar modificaciones en la dieta mediante la variación del espesor del alimento o realizando tratamiento rehabilitador dirigido a enseñar diferentes maniobras deglutorias (deglución supraglótica, maniobra de Mendelsohn), ajustes posturales (inclinación/giros de la cabeza) o técnicas que faciliten la deglución. **(Calidad de la evidencia: baja)**.

Rehabilitación y re-educación de la deglución: Se han sugerido modificaciones apropiadas de la postura, nutrición y comportamiento. Algunas maniobras relativamente sencillas durante la deglución pueden reducir la disfagia orofaríngea. Entrenamiento específico deglutorio a cargo de un especialista en trastornos de la deglución. Se han desarrollado diferentes técnicas de terapia de la deglución para mejorar las alteraciones de la deglución. Incluyen ejercicios de fortalecimiento y biofeedback. Los alimentos más blandos mejoran los resultados, posiblemente en combinación con medidas posturales. Siempre que sea posible, la alimentación oral es la mejor opción. Puede haber una gran diferencia si se modifica la consistencia de los alimentos para espesar los líquidos y se dan alimentos blandos. Se debe tener cuidado de controlar las necesidades nutricionales y de líquidos (considerando el riesgo de deshidratación). El agregado de ácido cítrico para mejorar los alimentos mejora los reflejos deglutorios, posiblemente debido a que el ácido aumenta la estimulación gustatoria y trigeminal **(Calidad de la evidencia: baja)**.

En los casos invalidantes y con riesgo de aspiración pulmonar, debe contemplarse la alimentación no oral, temporalmente mediante sonda nasogástrica (menos de 8 semanas) o de forma más permanente realizando una gastrostomía percutánea endoscópica **(Calidad de la evidencia: baja)**.

»»» *Resumen de la evidencia*

Baja	En los pacientes con SW los problemas degenerativos neurológicos centrales provocan, entre otros síntomas, una disfagia orofaríngea, pudiendo ser causa de neumonías aspirativas e importante morbimortalidad
Baja	La sospecha clínica de la disfagia orofaríngea se basa en la anamnesis, como dificultad en la deglución, regurgitación nasal, tos a la ingesta, voz nasal, babeo, aspiración con la ingesta
Baja	Exploración clínica: Se realiza mediante la toma de bolos de diferentes volúmenes (5-20 ml) y viscosidades (20-4.000 mPas). Esta técnica de cribado permite identificar tanto signos que afectan a la eficacia como a la seguridad de la deglución con una sensibilidad mayor del 85% y, además, seleccionar el volumen y la viscosidad del bolo más seguro y eficaz para cada paciente
Baja	La Videofluoroscopia se considera la técnica de referencia del estudio de la DO
Baja	El tratamiento básico se basa en modificadores de la texturas (espesantes para líquidos), técnicas posicionales - maniobras deglutorias y rehabilitación
Baja	En los casos invalidantes y con riesgo de aspiración pulmonar, debe contemplarse la alimentación no oral, temporalmente mediante sonda nasogástrica (menos de 8 semanas) o de forma más permanente realizando una gastrostomía percutánea endoscópica

»»» *Recomendaciones*

Condicional	Como mejor medida preventiva de las infecciones respiratorias aspirativas se sugiere un diagnóstico precoz de la disfagia orofaríngea y adoptar medidas de protección de disfagia e higiene oral
Fuerte	Ante la sospecha de disfagia se recomienda la exploración clínica mediante la toma de bolos de diferentes volúmenes (5-20 ml) y viscosidades (20-4.000 mPas)
Fuerte	Tras el diagnóstico de disfagia se recomienda modificaciones en la dieta mediante la variación del espesor del alimento y líquidos, y realizando técnicas que faciliten la deglución
Condicional	En los casos invalidantes y con riesgo de aspiración pulmonar se sugiere la alimentación no oral, temporalmente mediante sonda nasogástrica (menos de 8 semanas) o de forma más permanente realizando una gastrostomía percutánea endoscópica

6.4 EVALUACION CARDIOLOGICA

- *En los pacientes con SW, ¿cuándo se debe realizar una evaluación cardiológica?*

El gen del SW puede predisponer a homocigotos a desarrollar defectos cardiacos congénitos del tronco arterial con una frecuencia baja de malformaciones cardiacas como la Tetralogía de Fallot, comunicaciones intraventriculares, estenosis de la arteria pulmonar o arritmias ventriculares y auriculares (22,23,24,25,26,27,28,29). El mecanismo de la asociación de las malformaciones cardiacas en el Wolfram es desconocido. En ausencia de recomendaciones específicas para el manejo de los pacientes con SW y sospecha de cardiopatía, se sugieren las siguientes recomendaciones (**Calidad de la evidencia: baja**).

DIAGNÓSTICO

A todos los pacientes se les debe de realizar una anamnesis y exploración física, así como electrocardiograma y radiografía de torax. En aquellos pacientes con sospecha de cardiopatía se les debe de realizar una ecocardiografía transtorácica, así como otros estudios cardiológicos pertinentes en función de la orientación diagnóstica.

TRATAMIENTO

El tratamiento se basará en el diagnóstico realizado, remitiéndose al especialista en Cardiología o Cirujano Cardíaco en caso necesario.

»»» *Recomendaciones*

Fuerte	Se recomienda realizar a todos las pacientes anamnesis y exploración física general y cardiorrespiratoria, electrocardiografía, y radiología de tórax
Condiciona	A los pacientes con sospecha de cardiopatía se sugiere realizar ecocardiografía transtorácica, así como otros estudios cardiológicos pertinentes en función de la orientación diagnóstica
Condiciona	En función del diagnóstico realizado, se sugiere remitir al especialista en Cardiología o Cirujano Cardíaco en caso necesario

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bischoff A, Reiersen A, Buttlair A, et al. . Selective cognitive and psychiatric manifestations in Wolfram Syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2015) 10:66.
2. Doty T, Foster ER, Marshall B, et al. The effects of disease-related symptoms on daily function in Wolfram Syndrome. *Transl Sci Rare Dis* . 2017; 2 (1-2): 89–100.
3. Bischoff AN, AM. Reiersen AM, A Buttlair A, et al. Selective cognitive and psychiatric manifestations in Wolfram Syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2015) 10:66
4. Barret TG, Bunday SE, Macleod AF. Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *Lancet*. 1995 Dec 2;346(8988):1458-63.
5. Urano F. Wolfram Syndrome: Diagnosis, Management, and Treatment. *Curr Diab Rep* (2016) 16: 6.
6. Amy Lici A, Davis D, Eisenstein SA, et al. Sleep disturbances in Wolfram síndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2019) 14:188.
7. Grupo español del sueño (GES). Consenso nacional sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño. Definición, concepto, fisiopatología clínica y exploración del SAHS. *Arch bronconeumol*. 2005;41supl4:12-29.
8. Lloberes P, Durán-Cantolla J, Martínez-García MA, Marín JM, Ferrer A, Corral T et al. Diagnóstico y tratamiento del síndrome de apneas-hipopneas del sueño. *Arch Bronconeumol*. 2011;47:143-56.
9. Zamora García E, Fernandes Vasconcelos G, López Riobos C, García Castillo E. Síndrome de apnea-hipopnea del sueño. *Medicine*. 2014;11(63):3748-58
10. Plaza C, Falcone A, Sanchez-Sanchez B, Fenandez-Navarro I. Protocolo diagnóstico del síndrome de apneas – hipopnea del sueño. *Medicine* 2018;12(66):3887-92.
11. Cremers CW, Wijdeveld PG, Pinckers AJ. Juvenile diabetes mellitus, optic atrophy, hearing loss, diabetes insipidus, atonia of the urinary tract and bladder, and other abnormalities (Wolfram syndrome). A review of 88 cases from the literature with personal observations on 3 new patients. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1977: 1–16.
12. Barrett TG, Bunday SE. Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *J Med Genet* 1997;34:838-841.
13. Sugiyama K, Takimoto I, Inafuku S, Tanahashi T. A case of Wolfram syndrome associated with dysphagia. *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho*. 1988 Apr;91(4):502-8.

14. Saiz A, Vila N, Muñoz JE, Martí MJ, Graus F, Tolosa E. Wolfram's syndrome: correlation of clinical signs and neurological images]. *Neurologia*. 1995 Feb;10(2):107-9.
15. Fabbri LP, Nucera M, Grippo A, et al. Wolfram syndrome. How much could knowledge challenge the fate? A case report. *Med Sci Monit*. 2005 Jul;11(7):CS40-4.
16. Chaussebot A, Bannwarth S, Rouzier C et al. Neurologic features and genotype-phenotype correlation in Wolfram syndrome. *Ann Neurol* 2011;69(3):501-8
17. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community acquired pneumonia. *N Eng J Med*. 1997;336:243-50.
18. Resano P. Neumonías adquiridas en la comunidad. *Medicine*. 2018;12 (64):3751-62.
19. Nagakawa T. High incidence of pneumonia in the elderly patient with basal ganglia infarction. *Arch Int Med*. 1997;157:321-4-
20. Malagelada J, Bazzoli F, Boeckxstaens G, et al. Guías Mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología. Disfagia. Actualizado en septiembre 2014. www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/dysphagia-spanish-2014.pdf.
21. Gómez-Nussbaumer D, Polanía E. Protocolo diagnóstico de la disfagia. *Medicine*. 2016;12(1):43-5.
22. Kinsley BT, Swift M, Dumont RH, Swift RG. Morbidity and mortality in the Wolfram syndrome. *Diabetes Care* 1995;18(12):1566-70.
23. Aloi C, Salina A, Pasquali L, Lugani F, et al. Wolfram syndrome: new mutations, different phenotype. *PloS One* 2012;7(1):e29150.
24. Korkmaz HA, Demi K, Hazan F et al. Association of Wolfram syndrome with Fallot tetralogy in a girl. *Arch Argent Pediatr* 2016;114(3):e163-e165.
25. Lou Frances G, Soto de Ruiz S, Lopez-Madrado , Macipe Costa R, Rodriguez Rigual M. Síndrome de Wolfram. Estudio clínico y genético en dos familias. *An Pediatr (Barc)*. 2008;68(1):54-7.
26. Esteban Bueno G, Gomez Trujillo FM. Manifestaciones clínicas y retraso diagnóstico en el síndrome de Wolfram. *Rev Clin Esp* 2006;206(7):332-5.
27. Medlej R, Wasson J, Baz P, Azar S, et al. Diabetes mellitus and optic atrophy: a study of Wolfram syndrome in the Lebanese population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(4):1656-61.

28. Bekir NA, Gungör K, Güran S. A DIDMOAD syndrome family with juvenile glaucoma and myopia findings. *Acta Ophthalmol Scand* 2000;78(4):480-2.
29. Frisch DR, Kwaku KF, Allocco DJ, Zimetbaum PJ. Atrioventricular Nodal Reentrant Tachycardia in Two Siblings with Wolfram Syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17(9):1029-31.

7

AFECTACIÓN DE LA VISIÓN

7.1 ETIOPATOGENIA

- *¿Por qué se produce la alteración de la visión?*

Entre las células que principalmente se expresa y daña La mutación de WFS1 o WFS2 se encuentran las células ganglionares de la retina además de las células beta pancreáticas, y las neuronas hipotalámicas y del tronco cerebral (1).

En el ojo humano, la wolframina se expresa intensamente en la capa de células ganglionares de la retina (CGR) así como en la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR o RFNL) y en la cabeza del nervio óptico, pero parece ausente en la porción mielinizada del nervio óptico (NO), también se han localizado en algunas ocasiones en los segmentos internos de los fotorreceptores y en las células del epitelio pigmentado de la retina (EPR) (2) (**Calidad de evidencia: moderada**).

La disfunción y/o pérdida de células ganglionares de la retina puede ser suficiente para causar la degeneración del nervio óptico en el SW y la expresión de WFS1 en las células gliales del nervio óptico también pueden estar involucradas, este mismo mecanismo fisiopatológico está asociado a la muerte neuronal tras la isquemia (1,2)

Las mutaciones en WFS1 son responsables del 90% de los casos que cumplen los criterios diagnósticos del Enfermedad de Wolfram (3) (**Calidad de evidencia: moderada**).

Se podría sospechar una disfunción fotorreceptora sutil en el síndrome de Wolfram, porque un estudio de electroretinogramas(ERG) en pacientes con síndrome de Wolfram mostró anomalías en la mitad de los pacientes (4) (**Calidad de la evidencia: baja**).

»»» *Resumen de la evidencia*

Moderada	La wolframina se expresa intensamente en la capa de células ganglionares de la retina
Moderada	La wolframina se expresa en la capa de fibras nerviosas de la retina y en la cabeza del nervio óptico, pero parece ausente en la porción mielinizada del nervio óptico
Baja	La wolframina se expresa en los segmentos internos de los fotorreceptores
Baja	La wolframina se expresa en las células del epitelio pigmentario de la retina
Alta	Las mutaciones en WFS1 son responsables del 90% de los casos que cumplen los criterios diagnósticos de la Enfermedad de Wolfram

7.2 CLÍNICA

- *¿Cuáles son las principales manifestaciones oftalmológicas del Síndrome de Wolfram?*
- *¿Cuándo aparecen éstas en el transcurso de la enfermedad?*
- *¿Cuándo sospecharemos síndrome de Wolfram?*
- *¿Qué otras alteraciones podemos encontrar a nivel ocular en el SW?*
- *¿Cuándo debemos enviar a un niño o adolescente al oftalmólogo?*

La diabetes mellitus es el signo inicial en el 85% de casos y la atrofia óptica (AO) lo es en el 9% (5) (**Calidad de evidencia: alta**)

En el síndrome de Wolfram (SW) aparece una AO temprana y su presencia junto con diabetes mellitus, ambas antes de los 15 años, son diagnóstico clínico de la enfermedad con un valor predictivo positivo del 83% (6) (**Calidad de evidencia: baja**).

En pacientes con SW, la AO es de inicio precoz, es progresiva y a menudo conduce a la ceguera. Comienza a una edad promedio de 11 años con un rango entre las 6 semanas y los 19 años (5,7). Es un criterio mayor para el diagnóstico de SW y se caracteriza por disminución progresiva de la agudeza visual junto a pérdida de la visión del color (8).

El SW se debe tener en cuenta en todo niño, niña o joven con pérdida visual no justificable por el cambio refractivo y diabetes mellitus (7,9) (**Calidad de la evidencia: alta**).

Otras anomalías oculares pueden ser bastante variables en presentación, edad de inicio y nivel de gravedad (5,10) (**Calidad de evidencia: alta**):

- Cataratas (22-67% de los casos según la publicación), se han descrito casos en los que ha sido la primera manifestación del SW
- Nistagmus en el 39% de los pacientes
- Estrabismo en el 39% de los pacientes
- Glaucoma
- Respuestas pupilares bilaterales disminuidas
- Retinopatía pigmentaria periférica (hasta en el 30% en alguna publicación). Se han descrito también casos de maculopatía pigmentaria, granularidad perimacular, pigmentación sutil a nivel foveolar.
- Se describe así mismo atenuación del calibre vascular en un porcentaje no conocido de éstos pacientes (11) (**Calidad de la evidencia: moderada**).
- La retinopatía diabética es una complicación rara (3).

El adelgazamiento de la CFNR, los defectos pupilares aferentes, el estrabismo y el nistagmus se han asociado con una enfermedad más grave. Los casos descritos de presentación tardía tienen mucha variabilidad en la frecuencia, esto probablemente se debe a un infradiagnóstico de estos pacientes.

Los niños han de ser remitidos al oftalmólogo ante la SOSPECHA de alteración visual, en cualquier caso, siempre en los pacientes conocidos de la mutación genética y en los pacientes con Diabetes Mellitus tipo I al debut, anualmente y ante la mínima sospecha de alteración visual.

Los niños pequeños no se suelen quejar de mala visión, su mundo es cercano y la situación la normalizan, deberán ser los padres, tutores, profesores o

pediatras los que lo detecten. Los niños mayores ya sí pueden ser conscientes de su disminución de visión, sobre todo al no ver bien la pizarra y compararse con el resto de sus compañeros.

Se debe tener en cuenta el SW en todo niño, niña o joven con pérdida visual no justificable por el cambio refractivo y diabetes mellitus (12) (**Calidad de evidencia: alta**).

La catarata puede ser el primer hallazgo ocular del SW, pudiéndose desarrollar más adelante la AO. Aunque la asociación entre la DM y la AO es el mejor criterio de diagnóstico para la SW, también debe sospecharse la SW en pacientes con DMID no autoinmune, así como en pacientes con anomalías oculares atípicas, como cataratas (13) (**Calidad de evidencia: baja**).

»»» *Resumen de la evidencia*

Alta	La atrofia óptica es un criterio requerido para el diagnóstico de SW
Alta	La disminución de la agudeza visual es el signo ocular de presentación más común del SW
Alta	La atrofia óptica puede manifestarse desde las 6 semanas de vida hasta los 19 años en el SW
Alta	La atrofia óptica generalmente se manifiesta tras el diagnóstico de diabetes en el SW
Alta	En el SW la atrofia óptica se manifiesta como disminución de agudeza visual y disminución de la visión del color
Alta	La atrofia óptica se manifiesta como palidez y/o aumento de la excavación papilar
Baja	Otras manifestaciones oculares como las cataratas pueden ser la primera manifestación de la enfermedad en el SW
Moderada	En el SW los defectos pupilares aferentes, el estrabismo y el nistagmus se han asociado con una enfermedad más grave
Baja	Los casos de presentación tardía del SW se deben a un infradiagnóstico de estos pacientes
Alta	Las manifestaciones oculares del SW son progresivas

»»» Recomendaciones

Fuerte	El SW se debe tener en cuenta en todo niño, niña o joven con pérdida visual no justificable por el cambio refractivo y diabetes mellitus
Condicional	Debe sospecharse el SW en niños y jóvenes con DMID no autoinmune
Condicional	Debe sospecharse el SW en niños y jóvenes con anomalías oculares atípicas
Fuerte	Se debe enviar a oftalmología a todo niño con sospecha de alteración visual
Fuerte	En niños con la mutación genética del SW o ante un debut de DM, se debe realizar una revisión anual independientemente de la visión

7.3 DIAGNÓSTICO

- *¿Cuándo sospecharemos Síndrome de Wolfram?*
- *¿Cuáles son los criterios diagnósticos del Síndrome de Wolfram?*
- *¿Cuál es la exploración oftalmológica básica ante una sospecha de síndrome de Wolfram?*

Se debe tener en cuenta el SW en todo niño, niña o joven con pérdida visual no justificable por el cambio refractivo y diabetes mellitus (9). Es imprescindible la confirmación genética. Es posible estudio genético en estadios presintomáticos y cuando hay antecedentes familiares del SW así como en estadios prenatales (11).

En la bibliografía se encuentra diferenciado el EOWS (Síndrome de Wolfram de inicio temprano) y LOWS (Síndrome de Wolfram de inicio tardío), cuando la diabetes mellitus y la AO comienza con 15 años o más pero probablemente esto no sea más que un diagnóstico tardío de la enfermedad (14) (**Calidad de evidencia: alta**).

La atrofia óptica es un criterio requerido para el diagnóstico de SW (15). En pacientes con SW, la AO ocurre en la primera década; es progresiva y a menudo conduce a la ceguera. Comienza a una edad promedio de 11 años (6 semanas a 19 años) con agudeza visual reducida y pérdida de visión del color. Otras anomalías oculares menos frecuentes son cataratas (29.6-66.6%), reflejos

pupilares anormales, nistagmus, maculopatía pigmentaria y glaucoma (16) (Calidad de evidencia: baja).

Para el diagnóstico de Síndrome de Wolfram son precisos los dos criterios mayores o un criterio mayor y dos menores (3).

Criterios mayores:

- Diabetes mellitus antes de los 16 años
- Atrofia óptica antes de los 16 años

Criterios menores:

- Diabetes insípida
- Diabetes mellitus > 16 años
- Atrofia óptica en mayores de 16 años
- Sordera neurosensorial
- Signos neurológicos (ataxia, epilepsia, neuropatía, deterioro cognitivo),
- Anomalías del tracto renal
- Una mutación de pérdida de función en `_WFS1/CISD2_` y /o historia familiar de síndrome de Wolfram

La exploración oftalmológica básica, debe incluir:

- Agudeza visual corregida monocular y binocular, refracción bajo cicloplejia
- Test de visión cromática
- Motilidad ocular intrínseca y extrínseca
- Exploración del polo anterior en lámpara de hendidura
- Tonometría
- Campo visual
- Examen de fondo de ojo
- OCT de nervio y retina.
- Los PEV y ERG nos informarán del estado funcional de la vía visual y la retina.

Otras pruebas que se pueden realizar y siempre dependiendo de la disponibilidad son OCTA, RMN de cráneo y órbitas

Las principales manifestaciones oftalmológicas del síndrome de Wolfram resultan de la degeneración no inflamatoria de las vías visuales. El examen oftalmoscópico, los estudios electrofisiológicos, las neuroimágenes y los

exámenes *post mortem* indican que el sitio de la patología es el nervio óptico. De hecho, se ha postulado que la atrofia del nervio óptico, el quiasma y los tractos es la primera manifestación de la eventual neurodegeneración posterior más generalizada, incluida la atrofia de la médula y la protuberancia, el cerebelo y el vermis.(17) (**Calidad de evidencia: moderada**).

Aparece documentado en la bibliografía que el daño neuronal, aunque variable entre pacientes con SW, abarca la vía visual anterior y posterior y empeora con la edad (18) (**Calidad de evidencia: alta**).

»»» *Resumen de la evidencia*

Alta	Diabetes mellitus y atrofia óptica precoces son los dos criterios mayores en el diagnóstico del SW
Alta	Diabetes insípida, diabetes mellitus >16 años, atrofia óptica en mayores de 16 años, sordera neurosensorial, signos neurológicos, anomalías del tracto renal, mutación de pérdida de función en <i>_WFS1/CISD2_</i> e historia familiar de SW son criterios menores
Alta	Para el diagnóstico de SW son precisos 2 criterios mayores o 1 mayor y dos menores
Baja	La retinopatía diabética es una complicación rara del síndrome de Wolfram
Baja	Las manifestaciones oftalmológicas en SW son precoces y progresivas
Muy Baja	Se diferencia EOWS y LOWS según si la DM y la AO aparecen antes o después de los 15 años

»»» *Recomendaciones*

Fuerte	Se debe tener en cuenta el WS en todo niño o joven con pérdida visual no justificable por el cambio refractivo y Diabetes mellitus
Fuerte	Realizar estudio genético para confirmar el diagnóstico de SW
Fuerte	En todo paciente son sospecha de SW se debe realizar exploración oftalmológica completa y dirigida (AV corregida, motilidad ocular, test de colores, control PIO, biomicroscopía de polo anterior, fondo de ojo, CV, OCT, PEV y ERG)
Condicional	En pacientes con SW se debe realizar OCTA y RMN dependiendo de la disponibilidad

AGUDEZA VISUAL

- *¿Qué test de medida de agudeza visual usaremos? ¿Qué se considera visión normal en el niño? ¿Cuándo hablamos de deficiencia visual? ¿Qué es baja visión? ¿Qué es discapacidad visual?*
- *¿Cuál es la agudeza visual en el síndrome de Wolfram?*
- *¿Se asocia a un determinado defecto refractivo el síndrome de Wolfram?*

Se deberá tomar la AV monocular y binocular y realizar siempre que sea preciso, como en cualquier otro niño, refracción bajo cicloplejia. La AV la tomaremos con la mejor corrección óptica posible.

La mayoría de los artículos revisados usan los optotipos de Snellen, en alguna ocasión el Early Treatment Diabetic Retinopathy Study optotypes (ETDRS) y expresada en la escala decimal, en ocasiones transformada a escala logarítmica (LogMAR) para el análisis estadístico.

La AO en la edad pediátrica es un desafío clínico puesto que los niños no notan la pérdida de visión o del campo visual (CV) hasta etapas muy avanzadas (10).

En un recién nacido o un lactante se consideran signos de alteración en el desarrollo visual los movimientos erráticos de los ojos, que no fije ni siga objetos de colores o luces brillantes, que no responda a caras familiares como la de su madre o la presencia de nistagmus (12).

En cuanto el niño pueda colaborar, utilizaremos test adecuados a su edad y desarrollo:

- 2-3, 5 años: Test de dibujos (Pigassou)
- 3, 5-5 años: Optotipos E de Snellen u Optotipos C de Landolt (Ambos son más fiables que el Pigassou).
- > 5 años: Optotipos con números o letras, o bien E de Snellen o C de Landolt, igual que un adulto.

Se considera que la visión normal del niño es (12):

- 1 mes: 5% de la visión del adulto (entre 20/200 y 20/400)
- 2-4 meses: 20% de la visión del adulto (entre 20/200 y 20/100)

- 1 año: 30-40% de la visión del adulto (entre 20/60 y 20/40)
- 3-4 años (incluso más tarde pues hay retrasos de maduración): 80-100% de la visión del adulto. Se consideraría sospechoso que el niño no viese más de 20/40
- Todo niño > 6-7 años debe ver igual que un adulto (AV = 20/20)

DEFICIENCIA DE LA VISIÓN A LARGA DISTANCIA	
NIVEL	AGUDEZA VISUAL
Deficiencia leve	Menor de 6/12 igual o mejor que 6/18
Deficiencia moderada	Menor que 6/18
Deficiencia grave	Menor que 6/60
Ceguera	Menor que 3/60, 1/60; o incapacidad para percibir la luz
DEFICIENCIA DE LA VISIÓN A CORTA DISTANCIA	
A corta distancia	Menor que N6 o N6 a 40 cm, con la corrección existente

Tabla 1. Clasificación de ambliopía de la OMS

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2014) en base a la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10), la función visual se subdivide en cuatro niveles: visión normal, discapacidad visual moderada, discapacidad visual grave y ceguera.

- **La ceguera** se define como una agudeza visual de presentación inferior a 3/60 (0.05) o una pérdida del campo visual a menos de 10°, en el mejor ojo.
- **Discapacidad visual grave** se entiende como una agudeza visual inferior a 6/60 (0.1) pero igual o superior a 3/60 (0.05).
- **Discapacidad visual moderada**, una agudeza visual de entre menos de 6/18 (0.3) y 6/60 (0.1)
- **Discapacidad visual leve**, menor de 6/12(0.5) pero mayor o igual a 6/18 (0.3).

La discapacidad visual moderada y la discapacidad visual grave se reagrupan comúnmente bajo el término “BAJA VISIÓN” y el total de casos de DISCAPACIDAD VISUAL están representados conjuntamente por la baja visión y la ceguera (OMS, 2014).

La Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE9MC, 2014) indica que el deterioro visual se refiere a la limitación funcional del ojo, como puede ser la disminución de la agudeza visual o el campo visual, y lo distingue de la incapacidad visual como una limitación de las capacidades del individuo, como las reducciones en la capacidad de lectura o las habilidades profesionales, y de la minusvalía visual, que indica una limitación de la independencia personal y socioeconómica, como la movilidad limitada o limitación de empleo.

Por tanto, aunque se suelen emplear diversas tipologías o clasificaciones en base al grado de visión, en la clasificación de la discapacidad visual se usarán los indicadores de agudeza y campo visuales.

En España, se considera **ceguera legal** un índice de agudeza visual menor o igual a 0,1 (1/10 en la Escala de Wecker) o el campo de visión inferior a 10 grados.

La ONCE realiza una clasificación de discapacidad visual modificada de la OMS (Tabla 2)

El déficit visual en el SW se diagnostica a una edad promedio de 11 años (6 semanas a 19 años) Los pacientes con SW pueden presentar visiones desde 20/20 hasta la no percepción de luz. En el 89% de los casos la AV en el momento del diagnóstico es de 20/40 o peor (7) pero hasta en el 80% de los casos se estabiliza en 20/200 o mejor (5). El deterioro máximo, ocurre en una mediana de 8 años después del diagnóstico.

No se ha descrito asociación con ningún defecto refractivo concreto, apareciendo en la bibliografía rangos desde -8.75 dioptrías a +3.50 dioptrías. No se han descrito casos de astigmatismo elevado (7).

Se relacionado la AV con la edad de los pacientes, pero la diferencia no alcanzó significación estadística. Se ha demostrado una fuerte correlación negativa entre la agudeza visual de los pacientes con SW y la duración de la diabetes (19) (**Calidad de evidencia: moderada**), pero dado que generalmente ambas son las manifestaciones más precoces, es más probable que la AV se

relacione con la duración de la enfermedad. No se ha demostrado diferencias de AV con relación al sexo.

AGUDEZA VISUAL			FUNCIONALIDAD	CATEGORÍA
1,0	6/6	20/20	Normal	Sin deficiencia visual
0,66	6/9	20/30	Casi normal	
0,5	6/12	20/40	Problemas para conducir	Deficiencias visuales para algunas tareas
0,4	6/15	20/50	Problemas para leer el periódico	
0,3	6/20	20/70	Necesidad de ayudas especiales para estudiar	
0,1	6/60	20/200	Ceguera legal en España, límite para la afiliación a la ONCE	
0,025	6/240	20/800	Problemas para la realización de desplazamientos	Visión subnormal
0,01	6/600	20/2000	Límites de aumentos con ayudas ópticas	
0,005	6/1200	20/4000	Límites de aumentos con sistemas de proyección	
Proyección de luz			-	Funcionalmente ciegos
Percepción de luz				
Amaurosis				

Tabla 2. Clasificación para discapacitados visuales adoptada por la ONCE, modificada de la OMS

»»» Nivel de evidencia

Baja	La deficiencia visual en el SW se diagnostica a una media de edad de 11 años (entre las 6 semanas y los 19 años)
Baja	La AV puede ser desde 20/20 a no percepción de luz en el SW
Moderada	La AV suele ser de 20/40 o peor en el momento del diagnóstico en el SW
Baja	La AV suele estabilizarse en 20/200 en la mayoría de los casos de SW
Baja	El deterioro máximo de la visión en pacientes con SW ocurre 8 años tras el diagnóstico de la enfermedad
Muy Baja	Un alto porcentaje de pacientes con SW presentan baja visión (inferior a 0.3 y mayor o igual a 0.05) en el momento del diagnóstico

Baja	La totalidad de los pacientes con SW presentan discapacidad visual (baja visión más ceguera) en el transcurso de la enfermedad
Baja	No se ha descrito trastorno refractivo específico del SW
Muy Baja	Se ha demostrado una fuerte correlación negativa entre la AV y la duración de la diabetes
Moderada	No hay diferencias de AV en función al sexo

»»» *Recomendaciones*

Fuerte	Tomar la AV monocular y binocular siempre con la mejor corrección óptica posible en toda exploración oftalmológica de pacientes con SW
Fuerte	Hacer refracción bajo cicloplejia siempre que sea preciso
Fuerte	Tomar la AV con el test adecuado para la edad y desarrollo del paciente y en cuanto sea posible usar test de Snellen

7.4 VISIÓN CROMÁTICA

- *¿Cuándo se produce la alteración en la percepción del color en el síndrome de Wolfram?*
- *¿Con qué frecuencia aparece?*
- *¿Cuándo realizamos el test de colores? ¿Es preferible el uso de alguna prueba sobre los demás? ¿Cuáles son las limitaciones de su uso? ¿Qué ejes son los más frecuentemente afectados en la alteración de la percepción cromática del SW?*

En la bibliografía aparece registrada la ceguera para los colores desde etapas iniciales de la enfermedad junto con la disminución de la visión. Afecta al 94-100% de los pacientes según distintas publicaciones (7). La afectación es progresiva, desde leve o moderada discromatopsia a ceguera absoluta para los colores, apareciendo esta ceguera en el 56% de los casos en el momento del diagnóstico.

La prueba de visión cromática la realizaremos en la primera visita y en el seguimiento.

Según la bibliografía revisada, se utiliza con mayor frecuencia el test de Ishihara de 24 láminas aplicado por separado en cada ojo, pacientes con poca afectación en el Farnsworth D-15 presentan Ishihara patológico cuando se ha realizado, en los casos en los que la visión cromática no aparecía alterada se les había aplicado únicamente el Farnsworth D-15.

Si la visión es muy baja no es posible la realización de esta prueba.

No hay evidencia sobre el eje más afectado al inicio. En la bibliografía, en general se refiere a la afectación en la visión cromática y los escasos artículos que lo indican no hay acuerdo sobre el eje que se afecta antes; en el artículo que aparece más ampliamente estudiado se encuentra que el eje rojo-verde aparece más afectado que el azul-amarillo (7).

De cualquier modo, la evolución será hacia la acromatopsia (5,10).

»»» *Nivel de evidencia*

Baja	La alteración en la visión de los colores se manifiesta desde el momento del diagnóstico de SW
Moderada	La alteración en la visión de los colores afecta a la casi totalidad de los pacientes con SW
Moderada	Al inicio de la enfermedad se puede presentar discromatopsia leve, moderada o ceguera para los colores
Muy Baja	Suele afectarse más el eje rojo-verde que el azul-amarillo en el SW
Moderada	La evolución en la alteración de la percepción cromática es hacia la acromatopsia

»»» *Recomendaciones*

Condiciona	Utilizar el test Ishihara para estudiar la visión cromática en el SW
Condiciona	Realizar test de visión cromática en todas las revisiones de pacientes con SW mientras la visión lo permita

7.5 MOTILIDAD OCULAR

Motilidad ocular intrínseca (MOI)

- *¿Aparece alteración de los reflejos pupilares en el SW? ¿Con qué frecuencia?*
- *¿Qué alteración pupilar aparece en el SW?*

Las respuestas pupilares son anómalas en el 65% de los casos. Estas pupilas presentan una respuesta lenta y escasa a la luz siendo normal el reflejo de acomodación en los casos que se ha contemplado ésta, lo que descartaría anomalía del III par o de la musculatura del iris como causa (7).

Motilidad ocular extrínseca (MOE)

- *¿Se produce alteración en la MOE en todos los casos de SW?*
- *¿Qué trastornos del movimiento ocular aparece en el SW?*
- *¿Están relacionados los trastornos en la MOE con la gravedad del cuadro en los pacientes con SW?*

Se ha publicado nistagmus en el 23-39% de los pacientes con SW, éste es generalmente horizontal en resorte, apareciendo en el 15% de los casos un nistagmus torsional (en vaivén)

El estrabismo aparece publicado en el 15-39% de los pacientes con SW, en su mayoría exotropía de $\geq 12\Delta$ y tan sólo el 15% del total de estrabismos son esotropía acomodativa.

La presencia tanto de estrabismo como de nistagmus se asocian a una mayor severidad de la enfermedad según la escala Wolfram United Rating Scale(WURS) (7)

Otras alteraciones

Aparece publicada en la bibliografía casos de ptosis palpebral sin indicar uni o bilateralidad ni porcentajes (15).

»»» *Nivel de evidencia*

Baja	En el SW aparece alteración en la respuesta pupilar a la luz
Baja	En el SW la respuesta pupilar a la acomodación no está afectada
Baja	En el SW puede aparecer nistagmus, generalmente horizontal
Baja	En el SW puede aparecer estrabismo, generalmente exotropía
Baja	La presencia de estrabismo o nistagmus en SW se asocia a mayor severidad de la enfermedad
Baja	En el SW pueden aparecer otras alteraciones como ptosis palpebral

»»» *Recomendaciones*

Condicional	Explorar reflejos pupilares a la luz y a la acomodación en todos los casos de SW en todas las revisiones
Condicional	Explorar la motilidad ocular extrínseca en los pacientes con SW en todas las revisiones
Condicional	Evaluar otras alteraciones como la posición de los párpados y la función del elevador en pacientes con SW

7.6 BIOMICROSCOPIA DE POLO ANTERIOR

- *¿Qué estructuras del polo anterior se afectan habitualmente en el SW?*
- *¿La opacidad cristaliniiana aparece en todos los casos? ¿Se asocia a un tipo de catarata en concreto? ¿Su presencia es siempre indicación de cirugía?*
- *¿Se asocia SW a otras alteraciones del cristalino?*

No hay informadas de momento en la bibliografía alteraciones a nivel de la conjuntiva, córnea, iris o ángulo iridocorneal en los pacientes con SW.

Se han descrito cataratas en el 30-67% de los casos (5). No parece existir un tipo de opacidad típica del SW pues se han descrito opacidades corticales,

lamelares, radiales periféricas o en copos de nieve que no han precisado de cirugía y en otras ocasiones cataratas nucleares o subcapsulares posteriores que han requerido facoemulsificación del cristalino con implante de lente intraocular en edades precoces.

Recientemente, también se ha descrito dos casos de microesferofaquia en pacientes con SW con catarata congénita, glaucoma y AO (20) (**Calidad de evidencia: baja**).

Se han identificado variantes dominantes de novo WFS1 asociadas con un síndrome genético de diabetes neonatal/inicio de la infancia, sordera neurosensorial congénita y cataratas congénitas (21) (**Calidad de evidencia: baja**). Aparece publicado un caso en la que la catarata fue la primera manifestación del SW (11).

Se sugiere realizar cirugía de cataratas en aquellos casos en las que la catarata este produciendo un deterioro adicional de la actividad visual.

»»» *Nivel de evidencia*

Baja	El SW se asocia a la presencia de cataratas
Baja	El SW no se asocia a un tipo concreto de catarata
Muy Baja	La catarata puede ser la primera manifestación del SW
Muy Baja	En el SW pueden aparecer otras alteraciones del cristalino como microesferofaquia
Muy Baja	No se demuestran alteraciones de otras estructuras del polo anterior

»»» *Recomendaciones*

Fuerte	Explorar polo anterior en lámpara de hendidura en todo paciente con SW
Fuerte	Realizar cirugía de catarata si está produciendo deterioro adicional de la AV

7.7 TONOMETRÍA

- *¿Cuál es el porcentaje de glaucomas entre los pacientes con SW?*
- *¿Es importante el control de la Presión Intraocular en los pacientes con SW? ¿Cuál es su utilidad?*

No conocemos el porcentaje de glaucoma entre pacientes con SW. Hay descritos en la bibliografía dos casos de glaucoma juvenil incontrolado en pacientes con SW siendo preciso incluso tratamiento quirúrgico para el control de la presión intraocular (PIO).

Como se recoge en la bibliografía, el control de la PIO en niños con frecuencia se descuida siendo de vital importancia sobre todo en estos casos en los que la vigilancia del nervio óptico es difícil por la atrofia genética ya instalada y que además presentan un capital de fibras ópticas mermado por la patología de base, siendo preciso una cuidado especial (22,23) (**Calidad de evidencia: baja**).

No hay hipótesis fisiopatológicas avanzadas para este glaucoma juvenil.

»»» *Nivel de evidencia*

Baja	El glaucoma puede formar parte de la patología ocular en el SW
Baja	En el SW pueden aparecer glaucomas incontrolables con terapia médica
Baja	No se conoce la fisiopatología del glaucoma en el SW

»»» *Recomendaciones*

Fuerte	Realizar control de la PIO en todos los casos y en todas las revisiones de pacientes con SW independientemente de la edad
Condicional	Desarrollar habilidades para control de PIO en niños sin necesidad de sedación

7.8 FONDO DE OJO

Papila

- *¿Cuándo aparecen las alteraciones papilares en el transcurso de la enfermedad de Wolfram?*
- *¿En qué porcentaje de pacientes?*
- *¿Qué alteraciones aparecen en la papila óptica en el SW? ¿Cuál es la magnitud de la palidez y de la excavación en el SW?*

En la bibliografía en general sólo se habla de atrofia papilar sin diferenciar entre las distintas excavaciones que pueden aparecer o los distintos

grados de palidez, sin embargo, es éste un dato de gran trascendencia y que el oftalmólogo está habituado a recoger.

La palidez papilar o el aumento de la excavación aparece desde el momento del diagnóstico en el 94% de los casos, siendo ésta progresiva (7).

Se propone una catalogación de la palidez papilar de 0 a 4, siendo 0 el aspecto normal de la papila y 4 una palidez severa. Se encuentra que la media de los pacientes con SW presenta una palidez de 2.4 ± 0.9 . En el análisis de la excavación papilar se refleja una media de 0.4 ± 0.2 apareciendo valores desde 0.2 a 0.8 (7).

7.9 OTRAS ALTERACIONES DEL FONDO DE OJO

Alteraciones pigmentarias

- *¿Aparecen alteraciones en la coloración de la retina en pacientes con SW?*
- *¿Qué trastornos de la pigmentación podemos encontrar? ¿Es una manifestación frecuente?*
- *¿A qué es debida la discrepancia en la alteración de la pigmentación en el SW?*

Se han descrito pocos casos de SW asociados con algún tipo de cambios pigmentarios en la retina (24) (**Calidad de evidencia: baja**). La retinopatía pigmentaria suele ocurrir comúnmente en trastornos mitocondriales como el síndrome de Kearns-Sayre y el síndrome de neuropatía, ataxia y retinitis pigmentosa (NARP). Observaciones recientes han demostrado que en WS1, hay alteraciones dramáticas en la dinámica mitocondrial y podría explicar la detección de retinopatía pigmentaria en pacientes con WS1, aunque es raro (25) (**Calidad de evidencia: baja**). Sin embargo, se ha descrito la retinopatía pigmentaria en el 30% en un estudio de 15 pacientes jordanos WS1 de cuatro familias endogámicas. Esta complicación ocular es muy rara en pacientes con WS1 y estos datos son sorprendentes (11).

La prevalencia de maculopatía pigmentaria en SW es actualmente desconocida y se ha informado mínimamente. Se han descrito algunos casos aislados de pigmentación irregular de la mácula, casos de granularidad perimacular, maculopatía pigmentaria bilateral, así como alteraciones más sutiles localizadas en el área foveolar. Se han descrito 2 casos de atrofia macular en dos hermanos con SW (26) (**Calidad de evidencia: baja**). No está claro si esta discrepancia representa una variación fenotípica o que los cambios pigmentarios pueden distribuirse progresivamente en casos atípicos.

En algunos casos de pacientes con trastornos pigmentarios, las imágenes de autofluorescencia de fondo de ojo no mostraron anormalidad en el depósito de lipofuscina, lo que indica o bien que los cambios pigmentarios no son el resultado de mecanismos patológicos en las células del epitelio pigmentario de la retina o que es demasiado temprano en el proceso de la enfermedad para mostrar autofluorescencia anormal (5).

Alteraciones microvasculares: Retinopatía diabética y atenuación vascular

Se ha observado que la incidencia de retinopatía diabética es menor en la población con síndrome de Wolfram que en pacientes con DM tipo 1, aunque el SW se asocia con diabetes temprana de larga evolución; la incidencia publicada es muy variable según los artículos 7.6-47% (27,28) (**Calidad de evidencia: baja**).

Según la duración de la diabetes la prevalencia varía (tabla 3), generalmente se trata de una retinopatía diabética no proliferativa (RDNP) aunque aparecen publicados algunos casos complicados de retinopatía proliferativa (RDP) (29) (**Calidad de evidencia: baja**). La explicación de este hallazgo podría ser que la atenuación de los vasos retinianos secundaria a la atrofia óptica quizás podría proteger la retina de hipertensión y toxicidad de glucosa (igual que el efecto protector de la estenosis carotídea, por ejemplo). Otra razón propuesta sería la modulación hormonal del desarrollo de la retinopatía diabética (RD), en pacientes de Wolfram con atrofia gonadal primaria (15).

Como se ha mencionado con anterioridad, aparece en ocasiones atenuación de la vascularización retiniana en los pacientes con SW (18, 11).

Es muy importante hacer fondo de ojo a todos los pacientes (jóvenes que debuten con DM, ya que el diagnóstico precoz puede ayudar a prevenir las complicaciones y mejorar la calidad de vida.

DURACIÓN DE DIABETES MELLITUS (AÑOS)

	5-10	10-20	>20
RD	16,6%	42,8%	100%
RDNP	100%	100%	50%
RDP	0%	0%	50%

Tabla 3. Prevalencia de Retinopatía diabética en pacientes con SW. Fuente :Medlej R, Wasson J, Baz P, Azar S, Salti I, Loiselet J, et al. Diabetes mellitus and optic atrophy: A study of Wolfram syndrome in the Lebanese population. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89(4): 1656-61

»»» *Nivel de evidencia*

Baja	En el SW las alteraciones papilares aparecen desde el momento del diagnóstico y son progresivas
Baja	Aparecen en el SW alteraciones en la palidez y en la excavación de la papila óptica
Baja	La palidez papilar media en el SW es de 2.4+/-0.9
Baja	La excavación papilar en el SW es de 0.2 a 0.8
Baja	Pueden aparecer retinopatía pigmentaria en el SW
Baja	Pueden aparecer múltiples patrones de alteración en la pigmentación macular en el SW
Baja	Hay descritos casos de atrofia macular en pacientes con SW
Baja	La autofluorescencia de FO es normal en pacientes con SW que presentan alteraciones pigmentarias de la retina
Baja	La incidencia de RD es menor en pacientes con SW que en otros pacientes con DMID
Baja	Cuando aparece RD en los pacientes con SW suele tratarse de una RDNP
Baja	Pueden aparecer casos de RDP en pacientes con SW
Baja	En los pacientes con SW puede aparecer signos de atenuación vascular retiniana

»»» *Recomendaciones*

Fuerte	Explorar FO bajo midriasis en todo paciente con diagnóstico o sospecha de SW
Fuerte	Explorar FO bajo midriasis en todas las revisiones de los pacientes con SW
Fuerte	En pacientes con SW catalogar la palidez y la excavación papilar
Fuerte	En pacientes con SW evaluar la existencia o no de retinopatía, alteraciones de la coloración y alteraciones del calibre vascular
Fuerte	En pacientes con SW valorar cualquier posible alteración del fondo de ojo

7.10 CAMPO VISUAL (CV)

- *¿Aparece siempre afectación campimétrica en el SW? ¿Existe un patrón de afectación típico del SW?*
- *¿Cuándo realizamos un campo visual en el estudio del SW? ¿Presenta alguna limitación en el SW? ¿Qué protocolo de estudio realizaremos? ¿Qué datos del campo visual valoraremos?*
- *¿Existe un patrón de afectación típico del SW?*

En la bibliografía se recoge afectación del campo visual en el 100% de los casos a los que se les ha podido realizar, detectándose disminución de la sensibilidad o escotomas.

El campo visual se debe realizar en la primera visita y en las sucesivas. Si bien tiene sus limitaciones, es una prueba poco cruenta que nos va a orientar sobre el funcionamiento del nervio óptico.

Limitaciones:

- o Requiere la colaboración activa del paciente, tendremos en cuenta las pérdidas de fijación, los falsos positivos y falsos negativos
- o Cuando la visión es muy baja pierde utilidad.

En la bibliografía sólo en ocasiones se refleja el programa utilizado, apareciendo un artículo con el programa 24-2 y otro con 30-2 del Humphrey (HFA III 24-2 SITA Standart y HFA II 30-2 respectivamente), podría utilizarse el programa 30-2 del Octopus (30) (**Calidad de evidencia: baja**).

Para la detección de las lesiones de la vía óptica se recomiendan estrategias interactivas rápidas, siendo la más utilizada la estrategia SITA (analizador Humphrey) y TOP (Octopus). Hay controversia sobre si es más adecuado el estudio de los 30° o por el contrario con analizar los 24° centrales es suficiente y ampliar a 30° sólo aumenta el tiempo de exploración e incrementa la incertidumbre por posibles artefactos (31) (**Calidad de evidencia: baja**).

¿QUÉ FACTORES HEMOS DE CONSIDERAR?

-SENSIBILIDAD MEDIA (MS): (dB), depende de la edad del paciente, es el índice más importante relacionado con el daño global

-DEFECTO MEDIO (MD): Su valor normal es de -2 a +2 dB, la tendencia de cambio en un CV se puede analizar mejor siguiendo los cambios en MD.

Una pérdida en el MD de 1 dB corresponde aproximadamente a una disminución del 10% en la función visual.

-VARIANZA DE LA PÉRDIDA (LV)(Octopus): es sensible a las irregularidades del CV y es indicador temprano de daño localizado. PSD(Humphrey): mide la uniformidad (o irregularidad) de la sensibilidad en el campo visual, es decir, la ausencia de "puntos ciegos" focales. Los sujetos que tienen sensibilidad normal para la edad en cada punto (sin regiones ciegas) tienen una PSD de 0, mientras que aquellos que tienen regiones ciegas tendrán altas PSD.

El índice de campo visual (VFI) es un valor en porcentaje que resume el estado del CV de cada paciente como un porcentaje de la sensibilidad normal corregida para la edad. Representa el porcentaje de visión útil residual del paciente. Se afecta menos que la DM por factores que causan descenso general de la sensibilidad como catarata, miosis o errores de refracción; el valor mínimo es 0 para un CV terminal y 100% para individuo normal.

-FACTOR DE FIABILIDAD (RF) calculado a partir de FP, FN y pérdidas de fijación

No debe ser mayor del 15% para darlo por válido (10).

Existe en el SW una afectación progresiva del campo visual, pudiendo presentar distintos patrones: reducción concéntrica del campo con o sin escotoma central, escotomas centrocecales, defectos altitudinales, escotomas paracentrales bilaterales con constricción periférica temprana... no aparece reconocido ningún patrón de afectación típico de SW (3, 32), a pesar de ello es importante su realización dentro de la exploración oftalmológica básica, siempre que la visión del paciente lo permita.

En pacientes con SW no se ha podido establecer una relación entre la disminución de la visión cromática, alteración del CV y gravedad de la enfermedad (7).

»»» *Nivel de evidencia*

Baja	En el SW aparece alteración del CV en todos los casos
Moderada	Cuando la visión es baja pierde utilidad la realización del CV
Baja	Las pérdidas del campo visual en el SW son progresivas
Baja	No existe un patrón de afectación típico del CV en el SW

»»» *Recomendaciones*

Fuerte	Realizar CV a todos los pacientes con diagnóstico o sospecha de SW
Fuerte	Realizar CV en todas las revisiones de pacientes con SW mientras la visión lo permita
Fuerte	Realizar estrategias interactivas rápidas como SITA o TOP
Fuerte	No hay evidencia para recomendar un analizador de campo sobre otro en el SW (Humphrey u Octopus)
Fuerte	No hay consenso sobre la recomendación de realizar el programa 24-2 o el 30-2
Condiciona	En el análisis del CV valorar RF, MS, MD y LV o PSD así como el tipo de escotoma

7.11 TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA (OCT)

- *¿Cuándo aparecen las alteraciones de la OCT en el transcurso del SW?*
- *¿Tiene utilidad en el diagnóstico precoz?*
- *¿Existe relación entre las alteraciones detectadas con OCT y la diabetes en los pacientes con SW? ¿Existe un patrón de progresión de las lesiones de OCT característico?*
- *¿Tiene utilidad la OCT como marcador de progresión? ¿Existe un patrón de afectación de OCT típico en SW?*

Con el análisis realizado de la literatura, no se puede destacar la conveniencia de ningún dispositivo de OCT sobre los demás, se refleja que existe una calidad de señal objetiva de las imágenes de OCT retinianas independientemente del dispositivo (33) (**Calidad de evidencia: baja**). Por otra parte, las imágenes de OCT se recomiendan tomar tras midriasis.

OCT papilar y de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR)

Se ha demostrado un adelgazamiento de las capas de fibras nerviosas de la retina (CFNR) medidas mediante OCT en pacientes con SW no achacables a la diabetes en todos los grupos de edad. Este adelgazamiento se ha constatado incluso en pacientes con síntomas visuales leves o sin síntomas, de lo que se desprende de la literatura analizada que esto podría indicar que la degeneración del nervio óptico ocurre antes que los cambios visuales clínicamente notables o que la capa de células ganglionares de la retina (CGR) nunca se desarrolla completamente en el síndrome de Wolfram. Planteando la posibilidad de que ambos procesos ocurran (7). Este adelgazamiento se produce de forma paulatina conforme avanza la enfermedad ocular, afectándose en principio los sectores superiores e inferiores, respetándose los sectores temporales hasta los últimos estadios de la afectación ocular (19).

Así pues, es fundamental el papel del estudio de OCT en la etapa inicial de SW, debiendo considerar el grosor de la CFNR como un marcador importante de la progresión de SW que se correlaciona con la gravedad de la

enfermedad. El adelgazamiento de CFNR más grave se haya en los paquetes superior e inferior a diferencia de otros tipos de atrofia óptica (7).

Esta disminución en el grosor de la CFNR superior e inferior en el estudio de la OCT también se ha encontrado en otros tipos de enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer y en la esclerosis múltiple (34) (**Calidad de evidencia: baja**).

Lo anteriormente expuesto se correlaciona con los resultados obtenidos en estudios postmortem de pacientes con SW (16).

No se ha encontrado diferencias en el espesor de CFNR en SW en función de la edad, defecto refractivo ni sexo. Es una herramienta útil en la progresión de la enfermedad, así como en la monitorización de posibles tratamientos.

Los niños y adolescentes con SW tienen múltiples marcadores oftálmicos que se correlacionan con la gravedad general de la enfermedad. El grosor de CFNR medido por OCT puede ser el marcador temprano más confiable (7).

Puesto que es necesaria una fijación visual por parte del paciente para medir CFNR durante la OCT, el enfoque no se puede realizar en algunos pacientes deficientes visuales o ciegos. En estos casos el valor CFNR puede que no sea confiable por lo que sólo podrá utilizarse como marcador inicial de progresión de SW.

Se ha demostrado una correlación entre la disminución de CFNR medido por OCT y la severidad de los síntomas físicos (19,34) (**Calidad de evidencia: moderada**).

OCT macular

El espesor macular es de los últimos en afectarse, no se correlaciona con la edad, pero sí con la duración de la diabetes en los pacientes con Wolfram.

El espesor promedio de la retina es significativamente menor en pacientes pediátricos/adolescentes con SW en comparación con pacientes con DMID con anticuerpos negativos y sujetos de control. Por lo tanto, el adelgazamiento de la retina es una característica clínica de SW y puede ser un marcador potencial de progresión de la enfermedad en pacientes con SW (25).

Estudios longitudinales con OCT en pacientes con SW han demostrado que el espesor de CFNR, el espesor promedio de la retina (sobre todo a expensas de la capa plexiforme interna y capa de células ganglionares), el volumen total de la retina y el grosor macular central fueron consistentemente más bajos que los observados en pacientes con DM1 (10) y que se produce un adelgazamiento significativo de todos los parámetros en las sucesivas revisiones de éstos pacientes excepto el espesor macular central que permanece sin cambios en un estudio a dos años. El descenso promedio recogido en la bibliografía es para CFNR un 12.90%/año, el descenso del espesor macular promedio 1.54%/año y 1.53%/año del volumen retiniano total. O sea, que el grosor retiniano promedio y el volumen retiniano total medidos por OCT en pacientes con SW disminuyen más lentamente que el valor de CFNR; es muy probable que estos cambios sean la consecuencia directa de la progresión de SW y no esté relacionado con la diabetes (19).

Sin embargo, parece que hay un valor límite de los parámetros de OCT en pacientes con SW por debajo del cual no se observa progresión de adelgazamiento.

Cuando en la bibliografía se analizan estos parámetros comparando pacientes con SW según la agudeza visual, se confirma que CFNR no difiere entre los grupos con baja visión y ceguera, mientras que el grosor retiniano promedio y el volumen total retiniano son significativamente más bajos y el grosor central es mayor en los pacientes ciegos. Por lo tanto, la mejor opción para la etapa avanzada del SW es evaluar parámetros OCT retinianos más estables que podrían medirse independientemente de la fijación visual (19).

Para explicar por qué es mayor este espesor central en estadios finales, se plantea que este hallazgo puede estar relacionado con el mayor riesgo de maculopatía en estos pacientes o con el edema celular resultante del aumento del volumen celular debido al estrés del retículo endoplásmico. Se postula así mismo que una pérdida de neuronas retinianas se refleja inicialmente por el adelgazamiento retiniano periférico, mientras que el grosor central permanece, al menos inicialmente, no afectado. Estos resultados están en línea con los datos disponibles sobre el grosor reducido de la CFNR evaluada en estudios de OCT de cambios neurodegenerativos que ocurren en el cerebro de pacientes con esclerosis múltiple y apnea del sueño (36,37) (**Calidad de evidencia: baja**). El

grosor macular ya se utiliza como marcador en el tratamiento de seguimiento de pacientes con enfermedad de Parkinson (38) (**Calidad de evidencia: alta**), enfermedad de Alzheimer (39) (**Calidad de evidencia: alta**) y degeneración macular relacionada con la edad (DMAE) (40) (**Calidad de evidencia: baja**).

»»» *Nivel de evidencia*

Baja	Las anomalías de la OCT pueden preceder a la pérdida visual en pacientes con SW
Muy Baja	Se plantea la posibilidad de que la capa de CGR nunca se desarrolle completamente en el SW
Moderada	En el SW el adelgazamiento de CFNR más grave se haya en los paquetes superior e inferior
Moderada	En el SW los sectores temporales de CFNR están respetados hasta los últimos estadios de la afectación ocular
Baja	En pacientes con SW se evidencia por OCT un adelgazamiento de CFNR no achacable a la diabetes
Moderada	En el SW no hay diferencias en el espesor de CFNR en función de la edad, defecto refractivo ni sexo
Baja	El grosor de CFNR medido por OCT puede ser el marcador temprano más confiable en niños con SW
Moderada	En el SW existe correlación entre la disminución de CFNR medido por OCT y la severidad de los síntomas físicos
Baja	El espesor de CFNR en SW no difiere entre los pacientes con baja visión y ceguera
Baja	Cuando la visión es muy baja, la medida de CFNR por OCT puede no ser fiable
Baja	El adelgazamiento de la retina es una característica clínica del SW y puede ser marcador de progresión de la enfermedad
Baja	El espesor macular es de los últimos en afectarse en el SW
Muy Baja	El espesor macular no se relaciona con la edad, pero sí con la duración de la diabetes en los pacientes con SW
Muy Baja	El grosor retiniano promedio y el volumen retiniano total medidos por OCT en pacientes con SW disminuyen más lentamente que el valor de CFNR
Baja	Hay un límite de los parámetros de OCT en pacientes con SW por debajo del cual no se observa progresión de adelgazamiento de la retina

Muy Baja	En el SW el grosor retiniano promedio y el volumen total retiniano son más bajos y el grosor central es mayor en los pacientes ciegos que en los que presentan baja visión
Muy Baja	En estadios finales del SW el espesor macular central aumenta

»»» *Recomendaciones*

Fuerte	Realizar OCT de CFNR y mácula a todo paciente con sospecha o confirmación de SW
Fuerte	Realizar OCT de CFNR en todas las revisiones de pacientes con SW mientras la fijación lo permita
Fuerte	Realizar OCT de mácula en todas las revisiones de pacientes con SW
Condicional	Realizar la OCT siempre bajo midriasis pupilar
Condicional	Considerar el espesor de CFNR medido por OCT como marcador de progresión en estadios iniciales del SW
Condicional	En estadios avanzados del SW utilizar parámetros OCT retinianos para evaluar la progresión
Condicional	Monitorización del espesor de CFNR medido por OCT como herramienta de medida de la recuperación visual en el caso de posibles tratamientos

ANGIOOCT (OCTA)

La OCTA es una técnica complementaria a la OCT estructural convencional que puede visualizar la microvascularización retino-coroidea mediante la detección del contraste de movimiento de la sangre que fluye en su interior.

La base de la OCTA consiste en escanear de forma repetitiva una misma región y detectar cambios en las imágenes resultantes, permite la identificación de los dos plexos vasculares intrarretinianos, la capa avascular y la coriocapilar.

El análisis papilar con OCTA permite el estudio de la vasculatura peripapilar en cinco diferentes capas: capa de fibras nerviosas (CFNR), capa de células ganglionares, capa nuclear interna, coroides y grosor retiniano total.

La OCTA parece mostrar una correlación directa entre la perfusión retiniana y el espesor de capas internas de la retina así como una correlación espacial entre densidad de flujo capilar y el patrón de pérdida de capa de fibras nerviosas (41) (**Calidad de evidencia: baja**).

La atrofia óptica va ligada a una disminución de la perfusión de la retina peripapilar objetivable con OCTA. Se postula que, por degeneración retrógrada del sistema nervioso, las fibras del nervio óptico necesitan menos oxígeno y por mecanismos de autorregulación se produce una disminución de la perfusión peripapilar.

Los cambios en la microvasculatura peripapilar y macular analizados mediante OCTA pueden aportar información importante para la categorización de las neuropatías ópticas y por tanto para los pacientes con SW, pudiéndose convertir en una herramienta muy útil tanto para el diagnóstico como para el seguimiento y probablemente en el estudio de la respuesta al tratamiento; pero aún faltan suficientes estudios para definir su utilidad en la práctica clínica diaria.

En estudios realizados en pacientes con Esclerosis Múltiple con antecedentes de neuritis óptica, se ha observado una atenuación significativa del flujo de perfusión de la cabeza del nervio óptico con respecto a sujetos sanos y a pacientes con EM sin neuritis.

En pacientes con neuropatía óptica hereditaria de Leber (NOHL) evaluados con OCTA en fase aguda se ha observado una menor visualización de la red vascular peripapilar, así como tortuosidad de los vasos de la CFNR claramente visible en el corte de la CFNR.

En la OCTA de pacientes con SW se ha encontrado en el examen de imagen completa una reducción estadísticamente significativa de la densidad vascular en la zona papilar y peripapilar en comparación con los valores

obtenidos en el grupo de control; no se han encontrado diferencias en la microcirculación en función de la mayor o menor AV por lo que se propone que los cambios severos de la microcirculación se producen antes de los cambios severos de la AV (10).

»» *Nivel de evidencia*

Moderada	La atrofia óptica va ligada a una disminución de la perfusión de la retina peripapilar objetivable por OCTA
Muy Baja	La reducción de la perfusión papilar se produce por mecanismos de autorregulación como consecuencia de la menor demanda de oxígeno por parte de las fibras del NO secundaria a su atrofia
Muy Baja	Parece existir una correlación directa entre la perfusión retiniana y el espesor de las capas internas de la retina y una correlación espacial entre la densidad de flujo capilar y el patrón de pérdida de CFNR objetivable por OCTA
Muy Baja	En los pacientes con SW se produce una reducción de la densidad vascular en la zona papilar y peripapilar objetivables por OCTA
Muy Baja	No hay diferencias en la microcirculación en función de la AV en el SW
Muy Baja	Se plantea que en el SW los cambios severos de la microcirculación se producen antes de los cambios severos de la AV

»»» *Recomendaciones*

Condiciona	Realizar OCTA a los pacientes con SW siempre que se disponga de la técnica
Condiciona	Utilizar la OCTA tanto para el diagnóstico como para el seguimiento y probablemente en el estudio de la respuesta a posibles tratamientos del SW y otras neuropatías

NEUROIMAGEN

- *¿Qué alteraciones encontraremos en TAC en pacientes con SW? ¿Qué alteraciones encontraremos en la RMN?*
- *¿Existe relación entre las alteraciones de la visión y los hallazgos en RMN?*
- *¿Existe relación entre las alteraciones de la OCT y los hallazgos en RMN en el SW?*

La TAC cerebral suele ser normal, pero se ha informado en algunos casos atrofia cerebelosa y pontina con ventriculomegalia.

Los estudios de autopsia han revelado cambios atróficos, gliosis, desmielinización del cerebelo y el tronco encefálico, atrofia y degeneración en la región hipotalámica con pérdida neuronal en los núcleos supraóptico y paraventricular y degeneración de la neurohipófisis. Han demostrado también una pérdida axonal severa y desmielinización de las vías visuales que causan degeneración en los colículos superiores y los cuerpos geniculados laterales, así como la atrofia de los núcleos vestibulococleares y los colículos inferiores. Se ha observado microscópicamente la destrucción axonal y la gliosis junto con áreas de desmielinización sin cambios inflamatorios. Sin embargo, estos hallazgos no se muestran en estudios de RMN en los que en general sólo se informa la atrofia de cerebelo, tronco encefálico y hemisferios cerebrales con sistema ventricular dilatado y surcos corticales prominentes, así como atrofia de las vías ópticas, adelgazamiento del hipotálamo e infundíbulo y ausencia de alta intensidad en la hipófisis posterior. Se describe en la bibliografía casos de pacientes con alteraciones en la RMN a nivel del tronco encéfalo y atrofia cerebelosa pero sin desmielinización (42) (**Calidad de evidencia: baja**). Así mismo, aparecen algunas publicaciones en las que describen señal de alta intensidad en la sustancia blanca periventricular bilateralmente en imágenes ponderadas en PD y T2, más prominentes en la región retrotrigonal relacionada con la radiación óptica. Esto puede representar desmielinización o gliosis (43, 44) (**Calidad de evidencia: baja**).

En estudios de RMN realizados, se ha demostrado en pacientes con SW un adelgazamiento de la porción intraorbitaria e intracraneal del nervio óptico, del quiasma y de los tractos visuales en comparación con pacientes diabéticos y participantes sanos.

En pacientes con SW existe una relación positiva entre el espesor de CFNR superior (medido por OCT y el espesor del quiasma óptico (medido por RMN).

Se ha demostrado así mismo una correlación positiva entre la agudeza visual y el espesor de los sectores intracraneales del nervio óptico (NO), el espesor de los tractos ópticos, medidos por RMN y el espesor macular y el volumen macular total medidos con OCT de alta definición. Se propone el uso

de OCT de alta definición y RMN como una herramienta importante para evaluar la efectividad de los ensayos terapéuticos en pacientes con SW (35).

»»» *Nivel de evidencia*

Baja	El TAC craneal suele ser normal en pacientes con SW
Baja	En la RMN de pacientes con SW se evidencia un adelgazamiento de la porción intraorbitaria e intracraneal del nervio óptico, del quiasma y de los tractos visuales
Muy Baja	No se muestra claramente desmielinización en estudios de RMN a pesar de estar presente en necropsias
Baja	En el SW existe una relación positiva entre el espesor de CFNR superior (OCT) y el espesor del quiasma óptico (RMN)
Baja	En el SW están directamente relacionados la AV, el espesor de los sectores intracraneales del NO, el espesor de los tractos ópticos (RMN) y el espesor macular y el volumen macular total (OCT)

»»» *Recomendaciones*

Condiciona	Usar RMN como una herramienta para evaluar la efectividad de los ensayos terapéuticos en pacientes con SW
Condiciona	La RMN puede ser útil para establecer la progresión de los pacientes con SW

7.12 PRUEBAS DE ELECTROFISIOLOGÍA OCULAR

- *¿Qué pruebas de electrofisiología ocular realizaremos para el diagnóstico de SW?*
- *¿Están siempre alterados los PEV en el SW? ¿Qué alteración de los PEV encontraremos?*
- *¿Es siempre normal el ERG en el SW?*
- *¿Serían de utilidad otras pruebas de electrofisiología ocular en el diagnóstico y seguimiento del SW?*
- *¿Tiene utilidad la monitorización de los PEV en el SW?*

Las técnicas electrofisiológicas son pruebas que registran alteraciones funcionales en fases muy precoces de la enfermedad. Son objetivas no estando influenciadas por factores cognitivos o de habilidad del sujeto. Son técnicas complementarias para ayudar al diagnóstico. No son específicas de cada etiología.

Las pruebas de electrofisiología ocular que se realizan a los pacientes con SW y que aparece recogida en la bibliografía son los potenciales evocados visuales (PEV) y el electroretinograma (ERG) (45) (**Calidad de evidencia: moderada**).

POTENCIALES EVOCADOS VISUALES

Potenciales evocados visuales (PEV) o PEV corticales (PEVc)

Los PEV o PEVc son la respuesta eléctrica a nivel de la corteza provocada por un estímulo visual. Es una exploración complementaria que nos indica objetivamente el estado funcional de la vía visual, sus posibles alteraciones y los cambios evolutivos de la misma.

Valoran la integridad de la vía óptica. Permite hacer una estimación objetiva de la función visual.

La limitación más importante de los PEVc es que no tienen capacidad para localizar las lesiones ni dan una imagen topográfica de la vía visual (46) (**Calidad de evidencia: baja**). El estímulo estructurado más empleado es el damero. Con la estimulación de damero, la medida más fiable de los registros es la latencia de la onda P100. Así mismo, tiene gran valor la diferencia entre ambos ojos, tomándose como límite unos 10 mseg.

Los defectos desmielinizantes se caracterizan por aumento de latencias con reducción variable de amplitud. Detecta incluso lesiones antiguas o subclínicas.

En las neuropatías ópticas isquémicas predomina la reducción de amplitud de las ondas más que el aumento de latencia.

Las enfermedades compresivas producen pérdida axonal por una parte y desmielinización por otra dando lugar a aumento de la latencia y a disminución de la amplitud (37).

En los pacientes con SW, los PEV aparecen alterados en todos los casos a los que se les ha realizado (32) presentando reducción de la amplitud y un aumento de la latencia de la onda P100 (9), pudiendo estar totalmente ausentes.

POTENCIALES EVOCADOS VISUALES MULTIFOCALES (PEVmf)

Los PEVmf permiten estimular un área limitada de la retina y obtener respuestas de las diferentes zonas del campo visual. Así permiten monitorizar la recuperación del nervio óptico. Los PEVmf permiten un estudio topográfico-funcional de la vía visual con la medida de la amplitud y latencia de respuestas en un campo de 24° lo que permite identificar defectos focales del nervio óptico con una elevada sensibilidad y especificidad (47) (**Calidad de la evidencia: alta**).

La reducción en las amplitudes de los PEVmf es mayor que el defecto de capa de fibras nerviosas objetivado en la OCT, lo que podría deberse tanto a una mayor sensibilidad de la prueba electrofisiológica como el resultado de una inflamación subclínica que reduzca aún más las amplitudes de los registros en los PEVmf (48,49,50) (**Calidad de evidencia: moderada**). Permiten además el estudio de alteraciones visuales no detectadas por otras técnicas (campimetría visual estándar, PEVc) así como confirmación de campos visuales dudosos o en pacientes que no lo realizan correctamente, falsos positivos, falsos negativos). Estos PEVmf son difíciles de realizar en caso de somnolencia o enfermedad neurológica (Parkinson, etc.) así como en caso de fijación excéntrica o refracción mayor de 7 dioptrías.

No aparecen referencia a los PEVmf en la bibliografía analizada del SW, pero tal vez su uso podría ayudarnos a un mejor conocimiento de la enfermedad. La monitorización de la eficacia de la terapia potencial también podría realizarse mediante potenciales evocados visuales (16).

Electrorretinograma (ERG)

El ERG es el registro de la respuesta eléctrica de la retina a estímulos luminosos. Según el tipo de estímulo puede realizarse ERG-flash, también llamado «de estimulación difusa» o «de campo completo», ERG mediante patrón geométrico tipo damero y ERG multifocal.

Electroretinograma-flash (ERG-F) o de campo completo

Es la respuesta tardía del potencial de acción del segmento interno de los fotorreceptores de la retina inducida por estímulos luminosos (flash).

El ERG-F se altera en muchas enfermedades retinianas, sobre todo difusas, sin embargo, en las alteraciones focales, aunque sean de gran importancia funcional como es el caso de las maculopatías, el ERG-F es normal, como también lo es en las alteraciones del NO aunque exista ya una atrofia óptica (47,30,51) (**Calidad de evidencia: baja**).

El ERG es normal en el 85 % de los casos apareciendo alterado en un 15% (6 de 7 pacientes a los que se le realizó) a pesar de no presentar pigmentación anómala de la retina (32,9).

La función anormal del EPR podría causar disfunción fotorreceptora en el síndrome de Wolfram. La evidencia de disfunción fotorreceptora en el síndrome de Wolfram incluye cambios en la adaptación a la oscuridad (52) (**Calidad de evidencia: baja**) y en el ERG.

Estudios ERG más detallados podrían arrojar luz sobre la participación de los fotorreceptores y el electrooculograma (EOG) puede proporcionar más datos sobre el EPR. Los hallazgos actuales pueden tener importancia para posibles enfoques terapéuticos para la degeneración del nervio óptico en SW, porque el déficit genético recesivo podría corregirse mediante terapia génica local.

Pattern-Electrorretinograma (PERG)

Es la respuesta eléctrica de la retina obtenida tras una estimulación estructurada. Su origen se halla en las células ganglionares, pero precisa que el resto de las capas que la preceden no estén dañadas, de lo contrario las respuestas estarán falseadas. Es anómalo o no registrable en algunas maculopatía y resulta útil para detectar alteraciones en sujetos con buena AV, pero su utilidad fundamental se haya en el diagnóstico y seguimiento de patología del nervio óptico donde encontramos, en términos generales, disminución de amplitud de la onda N95 con cociente P95/N50 disminuido. Pese a no aparecer en la bibliografía ningún estudio en el que se haya realizado esta prueba a los pacientes con SW sería interesante su uso (53,54) (**Calidad de evidencia: baja**).

Electrorretinograma multifocal (ERGMf)

Permite hacer un mapa de respuestas eléctricas de la retina central y de los grados pericentrales que son estimulados de forma simultánea.

Habitualmente los pacientes con afecciones del nervio óptico, neuritis desmielinizante o neuropatías isquémicas presentan respuestas normales o discretamente inferiores a la normalidad. Tendrían utilidad en casos de duda entre neuropatías y retinopatías con fondo de ojo normal, o enfermedades retinianas sectoriales en los que electroretinograma de campo completo puede ser normal al no detectar lesiones retinianas poco extensas (55,56) (**Calidad de evidencia: baja**).

»»» *Nivel de evidencia*

Moderada	Los PEVc aparecen alterados en todos los casos de SW
Moderada	En el SW los PEV presentan reducción de la amplitud y aumento de la latencia de la onda P100
Baja	Los PEV pueden utilizarse como monitorización de la eficacia de posibles tratamientos
Baja	ERG suele ser normal en SW
Baja	ERG puede estar alterado en algunos casos de SW lo que podría indicar disfunción de los fotorreceptores en estos pacientes

»»» *Recomendaciones*

Fuerte	Realizar PEV y ERG a todo paciente con sospecha o diagnóstico de SW
Condiciona	Realizar EOG a los pacientes con SW

7.13 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- *¿Qué patologías podemos confundir con un SW en algún momento de su evolución?*

La superposición de varias características clínicas en las neuropatías ópticas hereditarias y su amplia variabilidad clínica pueden complicar el diagnóstico diferencial y en ocasiones retrasarlo, especialmente en pacientes con fenotipos no clásicos.

En pacientes jóvenes con DMID debe realizarse diagnóstico diferencial con patologías más frecuentes en este grupo de edad y sobre todo con aquellas causas de neuropatía óptica potencialmente reversibles como problemas compresivos (intraorbitarios o intracraneales), inflamatorios o nutricionales (déficit de Ac fólico, hipovitaminosis B1 o B12) y tóxicas (por Plomo, Talio o inducidas por medicamentos (5).

Debe realizarse diagnóstico diferencial así mismo con (57,12,58) (**Calidad de evidencia: baja**):

- Papilopatía diabética juvenil
- Atrofia óptica autosómica dominante (AOAD) (también se puede asociar con pérdida auditiva / atrofia óptica, que ocurre probablemente alrededor de la misma edad) es la causa más frecuente de atrofia óptica hereditaria (1:50.000)
- Trastornos mitocondriales:
 - o Síndrome de Kearns-Sayre
 - o Diabetes mellitus hereditaria y sordera
 - o Neuropatía óptica hereditaria de Leber (la más frecuente de las enfermedades mitocondriales)
- Síndrome de sordera, distonía ligado al cromosoma X(MTS)
- La ataxia de Friedreich
- Enfermedad de Refsum (polineuritis, ataxia cerebelosa, retinitis pigmentaria, anosmia, sordera)
- Síndrome de Alström (degeneración retiniana, DM, sordera, obesidad, miocardiopatía, nefropatía)
- Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth ligada al X tipo 5
- Síndrome de Bardet-Biedl (distrofia retiniana, nigtasmus, diabetes insípida, sindactilia, hipogonadismo, retraso mental)
- Síndrome de Lawrence-Moon
- Síndrome de rubeola congénita

Todo paciente con atrofia óptica inexplicable debe incluirse en el diagnóstico diferencial el SW, aunque no sea diabético pues puede ser ésta la primera manifestación.

Todo oftalmólogo debería ser consciente del SW para hacer un diagnóstico precoz y poder manejar precozmente las graves enfermedades sistémicas asociadas (10).

»»» *Nivel de evidencia*

Baja	La amplia variabilidad clínica del SW puede retrasar el diagnóstico
-------------	---

»»» *Recomendaciones*

Fuerte	Realizar diagnóstico diferencial del SW con otras patologías en las que coexistan diabetes y atrofia óptica, sobre todo con causas de neuropatía óptica potencialmente reversible
Condiciona	Incluir el SW en el diagnóstico diferencial de todo paciente con AO

SEGUIMIENTO

- *¿Es preciso hacer seguimiento oftalmológico de los pacientes con SW? ¿Con qué frecuencia? ¿Qué estudios realizaremos?*

En pacientes con SW, un examen ocular anual es esencial, incluyendo agudeza visual, pruebas de visión en color, motilidad ocular, BMC de polo anterior, control PIO, fundoscopia, campo visual y OCT de papila y mácula (16, 3), el resto de pruebas se podrán realizar en función de la disponibilidad del centro.

»»» *Nivel de evidencia*

Moderada	Se debe realizar un examen ocular anual en todos los pacientes con SW
Moderada	El examen oftalmológico básico debe incluir AV, visión cromática, motilidad ocular, BMC, PIO, FO, CV y OCT

»»» *Recomendaciones*

Fuerte	Realizar una revisión oftalmológica anual a todos los pacientes diagnosticados de SW
Fuerte	Tomar la MAVC mono y binocular en la exploración oftalmológica básica del SW
Condiciona	Determinar la refracción bajo cicloplejia en la exploración oftalmológica básica del SW

Fuerte	Explorar la motilidad ocular intrínseca y extrínseca en la exploración oftalmológica básica del SW
Fuerte	Explorar polo anterior en lámpara de hendidura en la exploración oftalmológica básica del SW
Fuerte	Realizar exploración de fondo de ojo bajo midriasis en la exploración oftalmológica básica del SW
Fuerte	Realizar campo visual en la exploración oftalmológica básica del SW
Fuerte	Realizar OCT papila y mácula en la exploración oftalmológica básica del SW

7.14 ESTUDIO DE LOS FAMILIARES

- *¿Es preciso hacer estudio oftalmológico a los familiares de los pacientes afectados de SW?*
- *¿Hasta qué grado de parentesco es preciso realizar estudio?*
- *¿Qué pruebas realizaremos?*

No aparece recogida en la bibliografía la recomendación, pero dado el carácter hereditario de la enfermedad y la estrecha relación entre las manifestaciones oculares y la enfermedad de Wolfram, así como lo poco cruenta de la exploración oftalmológica básica, debería hacerse la exploración oftalmológica básica (AV, test de colores, motilidad ocular, biomicroscopía, control PIO, exploración de fondo de ojo, campo visual y OCT de papila y mácula) a todos los familiares del primer orden de los pacientes diagnosticados de SW y si aparece alguna anomalía hacer el estudio ampliado referido en apartados anteriores.

Es preciso un mejor conocimiento de la enfermedad para poder proporcionar adecuado consejo genético a los familiares y promover estrategias de prevención y de tratamiento.

»»» *Nivel de evidencia*

Muy Baja	A los familiares de primer grado de SW se debería hacer al menos una exploración oftalmológica básica
Muy Baja	Con la evidencia actual no se puede proporcionar adecuado consejo genético

»»» *Recomendaciones*

Condicional	Realizar exploración oftalmológica básica a los familiares de primer grado de SW aunque no presenten síntomas visuales
--------------------	--

Tratamiento

- *¿Existe tratamiento para el SW? ¿Existe tratamiento que frene la neuropatía óptica asociada al SW?*
- *¿Tienen utilidad los suplementos nutricionales?*
- *¿Qué nuevas terapias se están ensayando para el tratamiento del SW?*
- *¿Es posible la terapia génica?*

No hay un tratamiento específico disponible hasta la fecha para el SW. Como es una enfermedad multisistémica, su manejo clínico debe ser multidisciplinar. El asesoramiento genético, la detección de complicaciones y su manejo son esenciales.

Los pacientes con diabetes mellitus y atrofia óptica deben investigarse regularmente para detectar diabetes insípida u otra disregulación hipotalámica.

En base a la bibliografía analizada no se puede recomendar ni evitar el uso de suplementos nutricionales en el SW, más allá de no poder usar vitamina A en menores de 19 años (12).

En cuanto al manejo de la neuropatía óptica se ha sugerido el uso de la Idebenona, una derivada de la coenzima Q10 utilizada con éxito en el tratamiento de LHON se postula que puede ayudar a retrasar la progresión de la atrofia del nervio óptico y un potencial de mejora visual con el tiempo (59) (**Calidad de evidencia: baja**).

Se están investigando terapias que han sido aprobadas por la FDA para otras patologías como el ácido 4-fenilbutírico (PBA), ácido docosahexaenoico y el ácido tauroursodesoxicólico (TUDCA), el dantroleno o ácido Valproico, agonistas del receptor péptido glucagón-like (GLP) 1- liraglutida...; sin embargo,

la eficacia de estas moléculas no ha sido confirmada por estudios intervencionistas a gran escala (59,60) (**Calidad de evidencia: baja**).

Por lo tanto, se necesitan estudios de intervención a gran escala para explorar estos tratamientos.

En cuanto a la terapia génica, usando sistemas virales adenoasociados (AAV), WFS1 de tipo salvaje podría transferirse a las células ganglionares de la retina de pacientes con síndrome de Wolfram para complementar la producción de proteínas correctas en el cuerpo humano (61) (**Calidad de evidencia: baja**).

Dados los efectos nocivos del estrés crónico del RE en el SW, existe la necesidad de realizar esfuerzos de medicina regenerativa para reemplazar estos tejidos dañados. Más específicamente, existe la necesidad de reemplazar las células β pancreáticas y las células ganglionares de la retina en los pacientes, ya que los defectos en estos tipos celulares tienen mayor impacto en su calidad de vida. Con este fin, se han desarrollado opciones de terapia regenerativa utilizando células madre pluripotenciales (iPSCs)(61).

El síndrome de Wolfram es un trastorno genético raro con más de 200 variantes patógenas reportadas en asociación con la enfermedad. La heterogeneidad clínica y genética, así como la expresividad variable, plantean un desafío para diseñar terapias efectivas en esta población. Actualmente no existe un tratamiento para retrasar, detener o revertir la progresión del síndrome de Wolfram, lo que aumenta la urgencia de terapias innovadoras para esta enfermedad.

Aunque el síndrome de Wolfram es un trastorno genético extremadamente raro, sus componentes médicos constituyentes (diabetes mellitus, sordera y degeneración de la retina) y la fisiopatología subyacente del RE no son tan raros. En consecuencia, los nuevos tratamientos diseñados para este trastorno pueden tener implicaciones más amplias para afecciones médicas más comunes relacionadas con el estrés y la disfunción del RE. Por lo tanto, al aprovechar las herramientas y los esfuerzos terapéuticos dirigidos al síndrome de Wolfram, podemos identificar nuevas modalidades de tratamiento para trastornos más prevalentes como la diabetes mellitus y las enfermedades neurodegenerativas.

»»» *Nivel de Evidencia*

Baja	En la actualidad no existe tratamiento específico para curar o retrasar la evolución clínica del SW
Moderada	El manejo de los pacientes con SW debe ser multidisciplinar
Baja	No existe en la actualidad tratamiento para la neuropatía óptica asociada al SW
Baja	No existe suficiente desarrollo de la terapia génica para su uso en SW
Baja	No existe suficiente desarrollo de medicina regenerativa para su uso en SW

»»» *Recomendaciones*

Fuerte	En la actualidad no se puede recomendar el uso de ningún fármaco para el tratamiento del SW
Condicional	No hay evidencia para recomendar suplemento nutricional
Fuerte	No se debe utilizar vitamina A en menores de 19 años

7.15 REHABILITACIÓN DE LA BAJA VISIÓN

- *¿Cuáles son los beneficios de la rehabilitación de la baja visión para las personas con SW?*
- *¿En qué casos es útil?*

No se ha encontrado bibliografía que analice la rehabilitación de la baja visión en pacientes con SW, pero al compartir manifestaciones oftalmológicas con otras muchas enfermedades oculares hereditaria como la baja visión, la reducción del campo visual y la ceguera para los colores entre otras (12,62) (**Calidad de evidencia: baja**) que se podría beneficiar dicha rehabilitación.

Es conveniente usar siempre la mejor corrección óptica y trabajar y desplazarse con la mejor iluminación posible.

La mayoría de los pacientes con SW van a tener baja visión por lo que es muy importante tanto el apoyo psicosocial como la rehabilitación visual y un reentrenamiento para la vida laboral.

La rehabilitación permitirá mantener la independencia del paciente en el hogar y en la comunidad.

La rehabilitación de la baja visión junto con los dispositivos de baja visión, mejoran la capacidad de lectura y tienen un efecto positivo sobre la capacidad funcional de estos pacientes, pero es preciso mejorar el diseño de las ayudas ópticas.

Para los pacientes con baja visión en edad escolar pueden ser de utilidad los sistemas de magnificación de imagen para lejos el telescopio monocular autoenfocable de 8 aumentos y para cerca las lentes bifocales con alta adición y las lupas.

En los casos de gran limitación del campo visual se les puede enseñar a las pacientes técnicas de escaneo del campo con movimientos de cabeza y ojos; en patologías como la RP y la coroidemia se han probado el uso de prismas para expandir el campo, tal vez en algunos casos de SW podría usarse, aunque los resultados no sean muy satisfactorios.

Al igual que en otros casos de acromatopsias completas podrían beneficiarse del uso de gafas oscuras con filtro rojo fuerte para mejorar el confort y la visión, no hay publicaciones sobre su uso en casos de SW.

El desarrollo tecnológico está permitiendo aumentar las posibilidades de ayudas técnicas electrónicas en la lectura, mejorando los resultados educativos y la calidad de vida en niños y jóvenes con problemas de visión, pero son precisos ensayos clínicos de calidad para poder llegar a conclusiones sólidas sobre la utilidad de las ayudas electrónicas en niños y jóvenes con discapacidad visual.

»»» *Nivel de evidencia*

Baja

La rehabilitación de la baja visión junto a los dispositivos para baja visión mejora la capacidad de lectura y en general la capacidad funcional en pacientes con SW y baja visión

»»» *Recomendaciones*

Condicional

En pacientes con SW se sugiere la mejor refracción posible

Condicional	Se sugiere aconsejar al paciente con SW sobre la mejor iluminación para la lectura y la movilidad. En pacientes con baja visión por SW se sugiere la utilización de ayudas de baja visión y el apoyo educacional
Condicional	En pacientes con acromatopsia completa por SW se sugiere el uso de lentes oscuras de color rojo oscuro como en otras acromatopsias
Condicional	Se sugiere informar de manera periódica sobre la existencia y posibles beneficios de las ayudas ópticas a los pacientes con SW

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yamamoto H, Hofmann S, Hamasaki DI, Yamamoto H, Kreczmanski P, Schmitz C, et al. Wolfram syndrome 1 (WFS1) protein expression in retinal ganglion cells and optic nerve glia of the cynomolgus monkey. *Exp Eye Res.* 2006;83(5):1303–6.
2. Schmidt-Kastner R, Kreczmanski P, Preising M, Diederer R, Schmitz C, Reis D, et al. Expression of the diabetes risk gene wolframin (WFS1) in the human retina. *Exp Eye Res* [Internet]. 2009;89(4):568–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.exer.2009.05.007>
3. Maleki N, Bashardoust B, Zakeri A, Salehifar A, Tavosi Z. Diabetes mellitus, diabetes insipidus, optic atrophy, and deafness: A case of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *J Curr Ophthalmol* [Internet]. 2015;27(3–4):132–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joco.2015.11.003>
4. Ross-Cisneros FN1, Pan BX, Silva RA, Miller NR, Albin TA, Tranebjaerg L, Rendtorff ND, Lodahl M, Moraes-Filho MN, Moraes MN, Salomao SR, Berezovsky A, Belfort R Jr, Carelli V SA. Optic nerve histopathology in a case of Wolfram Syndrome: a mitochondrial pattern of axonal loss. *Mitochondrion.* 2013;13(6):841–5.
5. Bucca BC, Klingensmith G, Bennett JL. Wolfram syndrome: A rare optic neuropathy in youth with type 1 diabetes. *Optom Vis Sci.* 2011;88(11):1383–90.
6. Rivas-Gómez B, Reza-Albarrán AA. Diabetes mellitus y atrofia óptica: Estudio del síndrome de wolfram. *Gac Med Mex.* 2017;153(4):468–74.
7. Hoekel J, Chisholm SA, Al-Lozi A, Hershey T, Earhart G, Hullar T, et al. Ophthalmologic correlates of disease severity in children and adolescents with Wolfram syndrome. *J AAPOS* [Internet]. 2014;18(5):461-465.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaapos.2014.07.162>
8. Pallotta MT, Tascini G, Crispoldi R, Orabona C, Mondanelli G, Grohmann U, et al. Wolfram syndrome, a rare neurodegenerative disease: from pathogenesis to future treatment perspectives. *J Transl Med* [Internet]. 2019;17(1):1–12. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12967-019-1993-1>
9. Soares A, Mota Á, Fonseca S, Faria O, Brandaõ E, Falcaõ Dos Reis F, et al. Ophthalmologic manifestations of wolfram syndrome: Report of 14 cases. *Ophthalmologica.* 2019;241(2):116–9.
10. Ustaoglu M, Onder F, Karapapak M, Taslidere H, Guven D. Ophthalmic, systemic, and genetic characteristics of patients with Wolfram syndrome. *Eur J Ophthalmol.* 2019;

11. Welschen D, Peralta C, Estela M, Yllanes A, Welschen DD. Síndrome de Wolfram: reporte de casos. *Oftalmol Clin Exp* [Internet]. 2015;8(1):29–38. Available from: <http://oftalmologos.org.ar/occe/items/show/285>
12. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica para las Distrofias Hereditarias de Retina. Guía de Práctica Clínica para las Distrofias Hereditarias de Retina. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Cana.
13. Çelmeli G, Türkkahraman D, Çürek Y, Houghton J. Análisis genético clínico y molecular en tres niños con síndrome de Wolfram: una nueva mutación WFS1 (c . 2534T > A). *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017;9(1):80–4.
14. Chausseot A, Rouzier C, Quere M, Plutino M, Ait-El-Mkadem S, Bannwarth S, et al. Mutation update and uncommon phenotypes in a French cohort of 96 patients with WFS1-related disorders. *Clin Genet*. 2015;87(5):430–9.
15. Zaarour PKG, Traboulsi EI. Wolfram Disease/DIDMOAD Syndrome (WFS) [Internet]. 2017. p. 1–10. Available from: <https://www.aao.org/disease-review/wolfram-disease-DIDMOAD-syndrome>
16. Rigoli L, Bramanti P, Di Bella C, De Luca F. Genetic and clinical aspects of Wolfram syndrome 1, a severe neurodegenerative disease. *Pediatr Res*. 2018;83(5):921–9.
17. Hilson JB, Merchant SN, Adams JC, Joseph JT. Wolfram syndrome: A clinicopathologic correlation. *Acta Neuropathol*. 2009;118(3):415–28.
18. Hoekel J, Narayanan A, Rutlin J, Lugar H, Al-Lozi A, Hershey T, et al. Visual pathway function and structure in Wolfram syndrome: Patient age, variation and progression. *BMJ Open Ophthalmol*. 2018;3(1):1–6.
19. Zmyslowska A, Fendler W, Waszczykowska A, Niwald A, Borowiec M, Jurowski P, et al. Retinal thickness as a marker of disease progression in longitudinal observation of patients with Wolfram syndrome. *Acta Diabetol*. 2017;54(11):1019–24.
20. Chacón-Camacho O, Arce-Gonzalez R, Granillo-Alvarez M et al. Expansion of the clinical ocular spectrum of Wolfram Syndrome in a family carrying a novel WFS1 gene deletion. *Ophthalmic Genet*. 2013;34:243–8.
21. De Franco E et al. Dominant ER stress-inducing WFS1 mutations underlie a genetic syndrome of neonatal/infancy-onset diabetes, congenital sensorineural deafness, and congenital cataracts. *Diabetes*. 2017;66:2044–53.

22. Bekir NA, Güngör K GS. A DIDMOAD syndrome family with juvenile glaucoma and myopia findings. *Acta Ophthalmol Scand*. 2000;78:480–2.
23. de Saint-Martin G, Caignard A, Dureau P, Leruez S. Syndrome de Wolfram et glaucome juvénile: à propos d'un cas. *J Fr Ophtalmol* [Internet]. 2017;40(8):e297–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfo.2017.05.006>
24. Dhalla MS, Desai UR ZD. Pigmentary maculopathy in a patient with Wolfram syndrome. *Can J Ophthalmol*. 2006;41:38–40.
25. Rigoli L, Bramanti P, Di Bella C, De Luca F. Genetic and clinical aspects of Wolfram syndrome 1, a severe neurodegenerative disease. *Pediatr Res*. 2018;83(5):921–9.
26. Tayyab Azeem Janjua, Asad Habib, Muhammad Amer Yaqub, Ayesha Azhar* HSR. Bilateral atropic maculopathy in two siblings of wolfram syndrome. *Pak Armed Forces Med J*. 2018;68(6):1783–5.
27. Duan L, Li Q, Tong AL, Mao JF, Yu M, Yuan T, et al. Clinical characteristics of wolfram syndrome in Chinese population and a novel frameshift mutation in WFS1. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9(FEB):1–7.
28. Cano A, Molines L, Valéro R, Simonin G, Paquis-Flucklinger V, Vialettes B, et al. Microvascular diabetes complications in Wolfram syndrome (diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy, and deafness [DIDMOAD]): An age- and duration-matched comparison with common type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(9):2327–30.
29. Medlej R, Wasson J, Baz P, Azar S, Salti I, Loiselet J, et al. Diabetes mellitus and optic atrophy: A study of Wolfram syndrome in the Lebanese population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(4):1656–61.
30. Oreja-Guevara C, Noval S, Manzano B, Diez-Tejedor E. Neuritis óptica asociada o no a esclerosis múltiple: Estudio estructural y funcional. *Neurología* [Internet]. 2010;25(2):78–82. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0213-4853\(10\)70030-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0213-4853(10)70030-X)
31. Muñoz-Negrete FJ; Rebolleta G. Perimetría automática y neuro-oftalmología. Correlación topográfica. In: *Protocolos en neurooftalmología*. 2010. p. 124.
32. Barrett T, Bunday S. E. MAF. Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *Lancet*. 1995;346:1458–63.

33. Huang Y, Gangaputra S LK et al. Signal quality assessment of retinal optical coherence tomography images. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53:2133–41.
34. Fernández Ó, Álvarez-Cermeño JC, Arnal-García C, Arroyo-González R, Brieva L, Calles-Hernández MC, et al. Revisión de las novedades presentadas en el XXIX congreso del comité Europeo para el tratamiento e investigación en esclerosis múltiple (ECTRIMS) (III). *Rev Neurol.* 2014;59(8):371–9.
35. Zmyslowska A, Waszczykowska A, Baranska D, Stawiski K, Borowiec M, Jurowski P, et al. Optical coherence tomography and magnetic resonance imaging visual pathway evaluation in Wolfram syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2019;61(3):359–65.
36. Fjeldstad AS, Carlson NG RJ. Optical coherence tomography as a biomarker in multiple sclerosis. *Expert Opin Med Diagn.* 2012;6:593–604.
37. Huseyinoglu N, Ekinci M, Ozben S, Buyukuysal C, Kale MY SH. Optic disc and retinal nerve fiber layer parameters as indicators of neurodegenerative brain changes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath.* 2014;18:95–102.
38. Satue M, Seral M OS et al. Retinal thinning and correlation with functional disability in patients with Parkinson's disease. *Br J Ophthalmol.* 2014;98:350–5.
39. Iseri PK, Altinas O, Tokay T YN. Relationship between cognitive impairment and retinal morphological and visual functional abnormalities in Alzheimer disease. *J Neuroophthalmol.* 2006;26:18–24.
40. Michalewski J, Nawrocki J, Izdebski B MZ. Morphological changes in spectral domain optical coherence tomography guided bevacizumab injections in wet age-related macular degeneration, 12-months results. *Indian J Ophthalmol.* 2014;62:554–560.
41. Camos-Carreras A, Mingorance E S-DB. Angio-OCT en neurooftalmología. In: *Angiografía por tomografía de coherencia óptica (OCTA)*. 2017. p. 179–86.
42. Ito S, Sakakibara R, Hattori T. Wolfram syndrome presenting marked brain MR imaging abnormalities with few neurologic abnormalities. *Am J Neuroradiol.* 2007;28(2):305–6.
43. Galluzzi P, Filosomi G, Vallone IM, Bardelli AM, Venturi C. MRI of Wolfram syndrome (DIDMOAD). *Neuroradiology.* 1999;41(10):729–31.
44. Pakdemirli E, Karabulut N, Bir LS, Sermez Y. Cranial magnetic resonance imaging of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *Australas Radiol.* 2005;49(2):189–91.
45. Marx MS, Bodis-Wollner I, Lustgarten JS, Podos SM. Electrophysiological evidence that early glaucoma affects foveal vision. *Doc Ophthalmol.* 1987;67(3):281–301.

46. Fortune B, Hood DC. Conventional pattern-reversal VEPs are not equivalent to summed multifocal VEPs. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(3):1364–75.
47. Klistorner A, Arvind H, Nguyen T, Garrick R, Paine M, Graham M et al. Multifocal VEP and OCT in optic neuritis: a topographical study of the structure–function relationship. *Doc Ophthalmol.* 2009;118(2):129–37.
48. Zaragoza Casares P GLL. Aplicaciones de la electrofisiología en la práctica clínica. In: *Aplicaciones clínicas de la electrofisiología ocular.* 2011. p. 195–6.
49. E P-SG. Neuropatías ópticas en electrofisiología. In: *Aplicaciones clínicas de la electrofisiología ocular.* 2011. p. 17–30.
50. Benitez del Castillo JM, Perez-Salvador JL, Benitez del Castillo Sanchez J et al. Protocolos de la Sociedad Internacional de Electrofisiología Clínica de la Visión (ISCEV). In: *Aplicaciones clínicas de la electrofisiología ocular.* 2011. p. 187–94.
51. Zmyslowska A, Fendler W, Niwald A, Ludwikowska-Pawlowska M, Borowiec M, Antosik K, et al. Retinal thinning as a marker of disease progression in patients with wolfram syndrome. *Diabetes Care.* 2015;38(3):e36–7.
52. Mtanda, A.T., Cruysberg, J.R.M., Pinckers AJLG. Optic atrophy in Wolfram syndrome. *Ophthalmic Paediatr Genet.* 1986;7:159–65.
53. Celesia GG, Kaufman D. Pattern ERGs and visual evoked potentials in maculopathies and optic nerve diseases. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 1985;26(5):726–35.
54. Arden GB, Carter RM MA. Pattern and Ganz- feld electroretinograms in macular disease. *Br J Oph- thalmol.* 1984;68:362.
55. Hood D ZX. Respuestas ERG y VEP multifocales y campos visuales: comparación de cambios relacionados con la enfermedad Abstracto Avance Referencias. *Doc oftalmológica.* 2000;100(2):115–37.
56. Arruga Ginebreda J SDB. *Neuropatías ópticas: Diagnóstico y tratamiento.* Sociedad Española de Oftalmología Madrid: MacLine, S.L. 2002.
57. Tham A. The relationship between diabetes mellitus and optic atrophy in children. *Diabet Med.* 2008;25:1486–7.
58. Milea D, Amati-Bonneau P, Reynier P, Bonneau D. Genetically determined optic neuropathies. *Curr Opin Neurol.* 2010;23(1):24–8.
59. Bababegy SR, Wang MY, Khaderi KR, Sadun AA. Visual improvement with the use of idebenone in the treatment of wolfram syndrome. *J Neuro-Ophthalmology.* 2012;32(4):386–9.

60. Simin Lu , Kanekura K, Hara T et al. A calcium-dependent protease as a potential therapeutic target for Wolfram syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014; 14(9): 292–301.
61. Abreu D, Urano F. Current Landscape of Treatments for Wolfram Syndrome. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2019; 40 (10):711-714 <https://doi.org/10.1016/j.tips.2019.07.011>
62. Lafuente de Frutos A. Educación inclusiva: personas con discapacidad visual. Ministerio de Educación y Cultura [Internet]. Autonomía personal. 2011. Available from: <http://www.ite.educacion.es/formacion/materiales/129/cd/index.htm>

8

AFECTACIÓN DE LA AUDICIÓN

8.1 INTRODUCCIÓN Y FISIOPATOLOGÍA

- *¿Tienen mayor probabilidad de desarrollar hipoacusia los pacientes con síndrome de Wolfram que la población general?*
- *¿Tienen mayor probabilidad de desarrollar hipoacusia que la población general aquellas personas que tengan mutaciones del gen WFS1 homo o heterocigóticas?*

Como ya se ha comentado anteriormente, el síndrome de Wolfram es una enfermedad autosómica recesiva con afectación de múltiples órganos. En la mayoría de los casos, el Wolfram se debe a la mutación de un gen (WFS1) que codifica una proteína transmembrana llamada Wolframina. Actualmente, no se sabe qué misión realiza esta proteína exactamente en el oído (se ha postulado que interviene en el intercambio iónico a nivel del oído interno) (1), pero lo que sí está claro es que alteraciones en la Wolframina se traducen en un riesgo elevado de tener hipoacusia neurosensorial. (**Calidad de la evidencia: muy baja**).

También se ha demostrado que, diferentes mutaciones del gen WFS1 (el gen que más frecuentemente es causante del Síndrome de Wolfram), pueden dar lugar a distintas enfermedades como el síndrome de Wolfram o como la

hipoacusia neurosensorial no sindrómica en frecuencias graves (2,3,4,5) **(Calidad de la evidencia: baja - moderada)**

Son muchos los artículos que revelan que hay un porcentaje importante de pacientes con pérdida de audición no sindrómica que tiene diferentes mutaciones del gen WFS1, el cual puede producir hipoacusia no asociada a otras alteraciones (6,7,8,9,10,11). Por lo tanto, se confirma que, sin lugar a dudas, su mutación se asocia a elevado riesgo de padecer hipoacusia. No obstante, una mutación en el gen WFS1 no tiene por qué asociarse necesariamente a pérdida de audición como apuntan los últimos trabajos (12). Llama la atención que las pérdidas de audición no sindrómicas asociadas al gen WFS1 son más habituales en frecuencias graves, mientras que en el síndrome de Wolfram es mucho más normal en frecuencias agudas, al menos en su inicio. **(Calidad de la evidencia: baja- moderada).**

Existe algún estudio que recomienda realizar audiometrías a familiares cercanos de personas con síndrome de Wolfram, ya que se ha comprobado que hay mayor incidencia que en la población normal (13). De esta forma, se quiere demostrar la importancia que tienen estos genes a la hora de generar hipoacusia. Por tanto, si observamos que un individuo tiene una alteración WFS1, tenga o no síntomas auditivos, sea dominante o recesivo, homocigoto o heterocigoto; se debería realizar al menos un estudio audiométrico. Incluso aunque no tenga Wolfram, simplemente por ser portador de alguna mutación. **(Calidad de la evidencia: baja - moderada)**

»»» *Resumen de la Evidencia*

Calidad Muy Baja	Wolframina...se ha postulado que interviene en el intercambio iónico a nivel del oído interno
Calidad Baja-Moderada	Diferentes mutaciones del gen WFS1... pueden dar lugar a distintas enfermedades como el síndrome de Wolfram o como la hipoacusia neurosensorial no sindrómica en frecuencias graves
Calidad Baja-Moderada	Son muchos los artículos que revelan que hay un porcentaje importante de pacientes con pérdida de audición no sindrómica que tiene diferentes mutaciones del gen WFS1, el cual puede producir hipoacusia no asociada a otras alteraciones

Calidad Baja-Moderada	Existe algún estudio que recomienda realizar audiometrías a familiares cercanos de personas con síndrome de Wolfram, ya que se ha comprobado que hay mayor incidencia que en la población normal
------------------------------	--

* La calidad es baja - moderada porque son estudios observacionales. Debido a la baja prevalencia de estas enfermedades es muy complicado realizar ensayos clínicos. También cabe destacar que aunque son estudios observacionales, son muchos los que apuntan en una misma dirección, y algunos de ellos tienen una fuerte asociación. Por eso mismo se ha considerado la calidad baja – moderada. No obstante parece más probable que el gen WFS se asocia a disminución de la audición

»»» Recomendaciones

Fuerte	Ante un paciente con síndrome de Wolfram se recomienda la realización de pruebas de audición considerando como mínimo una <i>audiometría tonal</i>
Condiciona	Se sugiere realizar a los <i>familiares</i> una audiometría tonal
Fuerte	A todo paciente que tenga una <i>alteración</i> conocida en el <i>gen de WSF1</i> se recomienda realización de audiometría tonal
Condiciona	No se sugiere realizar <i>estudio genético</i> (buscando mutaciones del WSF1) a aquellas hipoacusia neurosensoriales de frecuencias bajas, aun cuando tenga un patrón hereditario, debido a la gran cantidad de genes que pueden crear estas hipoacusias y sus elevados costes

8.2 CLÍNICA

- *¿Qué tipo de hipoacusia tienen los pacientes con Síndrome de Wolfram?*
- *¿Cómo evoluciona dicha hipoacusia?*

Una de las afectaciones que presentan los pacientes con Sd. Wolfram es la pérdida auditiva. En concreto, se trata de una hipoacusia neurosensorial, es decir, por afectación del oído interno/vía auditiva y no del oído medio. El tipo de afectación suele iniciarse en los tonos más agudos y, a medida que progresa, va afectando a las frecuencias medias y graves más implicadas en la conversación. Esto puede generar una falta de inteligibilidad, o lo que es lo mismo, el paciente refiere que “escucha pero no entiende”.

A partir de este punto, se van a intentar describir el tipo de pérdida más común y prevalente en pacientes con síndrome de Wolfram, aunque no todos los pacientes siguen exactamente el mismo patrón de pérdida.

La mayoría de los estudios aportan una prevalencia de aproximadamente entre 62% - 75% de hipoacusia neurosensorial en los pacientes con Wolfram, que suele ser bilateral y simétrica (14,15). Casi todos los trabajos revelan que no hay diferencias entre sexos (14,15). No obstante, se ha encontrado algún estudio dónde se habla de un ligero aumento de la prevalencia en mujeres (16). Todos los trabajos describen que la pérdida auditiva es muy variable, *desde ser normoyente a cofótico* y desde una hipoacusia leve a profunda. **(Calidad de la evidencia: baja)**.

Como se ha dicho en el párrafo anterior, la hipoacusia en el síndrome de Wolfram suele empezar en las frecuencias agudas (14,15), afectando en un principio solamente a las altas frecuencias, es decir, por encima de 8000 Hz; para más tarde y progresivamente afectar a las frecuencias medias y graves. **(Calidad de la evidencia: baja)**

La *edad de comienzo* suele ser la infancia tardía. En algunos estudios se sugiere que, cuanto antes comience la pérdida más rápidamente evoluciona (15) **(Calidad de la evidencia: muy baja)**. Cabe destacar que la hipoacusia es el *primer síntoma* de estos pacientes, entre el 6,4% y el 18%, según la bibliografía consultada (14,15) **(Calidad de la evidencia: baja)**.

La mayoría de los artículos que hablan del síndrome de Wolfram con respecto a su vertiente auditiva se centran en intentar ver la evolución de la hipoacusia. Desgraciadamente no se llega a ninguna conclusión en la inmensa mayoría de ellos, ya que parece ser que *la evolución de la pérdida es lenta*, el tamaño de la muestra de los estudios es pequeño por la baja prevalencia de la enfermedad y se necesitan mucho años para ver la evolución. Por todo ello, no está claro cómo evoluciona dicha pérdida, pero sí se sabe que se produce de forma parsimoniosa. Se necesitan varios años para ver la evolución. Se menciona en la literatura que se pierde entre 1-2 dB por año, pero en cualquier caso, no se ha podido demostrar estadísticamente. En conclusión, los cambios producidos *anualmente son subclínicos y no detectables* (15,17) **(Calidad de la evidencia: baja)**.

La inteligibilidad de los pacientes se puede ver afectada al igual que ocurre en muchas hipoacusias neurosensoriales.

»»» *Resumen de la evidencia*

Calidad Baja	Prevalencia de aproximadamente entre 62% - 75% de hipoacusia neurosensorial en los pacientes con Wolfram, que suele ser bilateral y simétrica.
Calidad Baja	Casi todos los trabajos revelan que no hay diferencias entre sexos.
Calidad Baja	La hipoacusia en el síndrome de Wolfram suele empezar en las frecuencias agudas.
Calidad Muy Baja	Cuanto antes comienza la pérdida más rápidamente evoluciona.
Calidad Baja-Moderada	Entre el 6,4% y el 18%, según la bibliografía consultada.
Calidad Baja	En conclusión, los cambios producidos anualmente son subclínicos y no detectables.

»»» *Recomendaciones*

Fuerte	Dada la prevalencia y la clínica de estos pacientes, ante una persona con síndrome de Wolfram se recomienda la realización de pruebas de audición considerando como mínimo una <i>audiometría tonal anual</i>
Condiciona	Se sugiere <i>audiometría de alta frecuencia</i> a pacientes con audiometría tonal normal para detectar hipoacusias por encima de 8000 Hz que en el futuro pueden avanzar hacia hipoacusias en frecuencias más graves
Condiciona	Se sugiere un <i>seguimiento anual</i> . Aunque no esté demostrada la velocidad de progresión de la hipoacusia, conviene realizar revisiones con vistas a detectar cambios en el patrón auditivo

8.3 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

- *¿Qué pruebas diagnósticas deben realizarse los pacientes con Wolfram?*

En este apartado cabe destacar que no hay consenso en cuanto a los estudios que hay que realizar a los pacientes afectados de Wolfram.

Lo primero e imprescindible es la **historia clínica**, como en todos los actos médicos. No menos importante es la **otoscopia**. Si bien suele ser normal, nos permite visualizar y quitar, si es necesario, los tapones de cerumen.

Una prueba indispensable es la **audiometría tonal**. Esta prueba nos permitirá detectar hipoacusias en estos pacientes y es clave para cualquier pérdida auditiva de cualquier tipo. Se miden las frecuencias que abarcan desde 125 Hz hasta 8000 Hz y nos da una muy buena idea del estado de audición de nuestros pacientes.

Impedanciometría: esta prueba mide la complianza timpánica, es decir, la movilidad de la membrana timpánica y, nos informa acerca de la posibilidad de patología de oído medio. En casi la totalidad de los pacientes con Wolfram tienen parámetros normales, aun así, dada la inocuidad, la sencillez y rapidez de la misma se suelen incluir en los protocolos.

Audiometría de alta frecuencia: Esta prueba es igual a la audiometría tonal pero registra frecuencias más agudas. Debido a que en el síndrome de Wolfram lo primero que se afecta son las frecuencias agudas (al igual que en otras enfermedades del oído interno) nos puede ayudar a detectar hipoacusias de forma más temprana que la audiometría tradicional (14,15). Puede ser una buena forma de diagnóstico precoz antes de que se lleguen a afectar las frecuencias conversacionales. El problema es que no está disponible en todos los centros. (**Calidad de la evidencia: baja**).

Pruebas de inteligibilidad: estas pruebas, como por ejemplo la logaudiometría, nos permiten ver si el paciente además de oír; es capaz de comprender las palabras. Son útiles, entre otras cosas, para ver si el paciente se puede beneficiar de una prótesis auditiva.

PEACT: Los potenciales evocados son una prueba objetiva que nos muestra la integridad de la vía auditiva. Son muy útiles en niños porque no necesitan la colaboración del paciente. Suelen dar resultados congruentes con la audiometría, por lo que, en muchos estudios, realizan directamente la audiometría que es más sencilla y rápida.

A modo de conclusión sobre qué pruebas diagnósticas se pueden realizar, nos parece fundamental realizar una audiometría tonal anual para detectar

posibles hipoacusias nuevas e ir controlando las ya existentes. Las pruebas de inteligibilidad en casos seleccionados también tienen su importancia. Con la audiometría de alta frecuencia podríamos detectar el comienzo de la hipoacusia antes de que se haga clínica, pero no está disponible en todos los centros. El resto de pruebas pueden tener también su importancia, pero la mayoría de los casos no se hacen de forma rutinaria a todos los pacientes, solo en casos seleccionados.

»»» *Resumen de la evidencia*

Calidad Muy Baja	Debido a que en el síndrome de Wolfram lo primero que se afecta son las frecuencias agudas (al igual que en otras enfermedades del oído interno) nos puede ayudar a detectar hipoacusias de forma más temprana que la audiometría tradicional
-------------------------	---

»»» *Recomendaciones*

Fuerte	Se debe realizar una <i>Historia Clínica</i> detallada
Fuerte	Se recomienda realizar una <i>otoscopia</i> como es habitual en cualquier problema ótico
Fuerte	Dada la prevalencia y la clínica de estos pacientes, ante un paciente con síndrome de Wolfram se recomienda la realización de pruebas de audición considerando como mínimo una <i>audiometría tonal</i> anual
Condiciona	Se sugiere realizar una <i>audiometría de alta frecuencia</i> a pacientes con audiometría tonal normal para detectar hipoacusias por encima de 8000 Hz que en el futuro pueden avanzar hacia frecuencias más graves
Condiciona	<i>Impedanciometría</i> : No es fundamental pero se sugiere realizarla porque cuesta poco y puede aportar información en determinados casos. Especialmente en niños
Condiciona	Se sugiere realizar <i>pruebas de inteligibilidad</i> ya que pueden ser importantes, aunque en casos seleccionados. Cobran mayor relevancia en pacientes candidatos y portadores de prótesis auditivas
Condiciona/ Fuerte	No se sugiere la realización de <i>PEACT</i> en adultos ya que para la mayoría de los estudios no aporta mucho con respecto a la audiometría tonal. Sin embargo, se recomienda su realización en niños menores de 6 años debido a que la audiometría tonal podría no ser fiables

8.4 TRATAMIENTO

- *¿Qué tratamiento se les puede ofrecer en cuanto a la audición a pacientes con síndrome de Wolfram?*

Actualmente el síndrome de Wolfram, como se ha comentado en otros capítulos, no tiene tratamiento. Muchas hipoacusias neurosensoriales, una vez establecidas, aun cuando se suprime el agente causal son ya irreversibles. Con lo cual, una vez el paciente con Wolfram tiene hipoacusia, el único tratamiento disponible es la *prótesis auditiva* (14,15) (en algunos estudios ponen en duda su uso (18), pero nosotros no estamos de acuerdo). Antes de ajustar el auxiliar auditivo, siempre se debe tener en cuenta la discriminación vocal que va a alcanzar con el audífono (para ello las pruebas de inteligibilidad) y comprobar la adaptación por parte del paciente a la prótesis auditiva. (**Calidad de la evidencia: muy baja**)

Cuando la hipoacusia es ya muy avanzada, el único tratamiento viable con respecto a la audición, hoy por hoy, es el *implante coclear* (14,15).

Lo que sí está claro y es clave en esta enfermedad es el *diagnóstico precoz y seguimiento* de posibles cambios auditivos. En esto están de acuerdo todos los trabajos consultados. En estos pacientes, que tiene además afectación visual, es clave detectar de forma precoz la hipoacusia y tratarla con audioprótesis, si es necesario. No debemos olvidar hacer un estudio audiométrico también a los familiares.

Muy importante es la *protección ante ruidos o sonidos muy fuertes y tratar de evitar tomar fármacos ototóxicos*. Si un paciente ya tiene o puede tener problemas de audición, conviene hacer una prevención rigurosa para no empeorar la hipoacusia o el riesgo de hipoacusia que ya de por sí padecen los pacientes con esta enfermedad.

En conclusión, todos los estudios están de acuerdo con qué es clave el diagnóstico precoz, la prevención/protección y el seguimiento anual de estos pacientes para ofrecerles la mejor solución posible.

»»» *Resumen de la evidencia*

Calidad Muy Baja	Con lo cual, una vez el paciente con Wolfram tiene hipoacusia, el único tratamiento disponible es la prótesis auditiva (en algunos estudios ponen en duda su uso, pero nosotros no estamos de acuerdo)
Calidad Muy Baja	Cuando la hipoacusia es ya muy avanzada, el único tratamiento viable con respecto a la audición, hoy por hoy, es el <i>implante coclear</i> .

»»» *Recomendaciones*

Fuerte	Se recomienda <i>prótesis auditiva</i> a aquellos pacientes con una hipoacusia en frecuencias conversacionales demostrada en la audiometría tonal
Fuerte	Se recomienda <i>implante coclear</i> a aquellos pacientes con hipoacusia muy severas que no se adaptan a prótesis auditivas convencionales
Fuerte	Se recomienda realizar pruebas auditivas lo antes posible en cuanto se diagnostique el síndrome de Wolfram o alguna alteración del WFS1. Es decir, realizar un <i>diagnóstico precoz</i> para instaurar el tratamiento auditivo cuanto antes
Buena Práctica	Se sugiere un <i>seguimiento anual</i> , que aunque no esté demostrada la velocidad de progresión de la hipoacusia, conviene realizar revisiones con vistas a detectar cambios en el patrón auditivo. Se sugiere un <i>seguimiento anual</i> ya que la mayoría de los estudios apuntan a que, si hubiese un tamaño de muestra mayor, se habría demostrado cambios anuales en la velocidad de progresión de la hipoacusia. Por lo tanto, conviene realizar revisiones con vistas a detectar cambios en el patrón auditivo
Buena Práctica	Se sugiere un <i>seguimiento anual</i> , que aunque no esté demostrada la velocidad de progresión de la hipoacusia, conviene realizar revisiones con vistas a detectar cambios en el patrón auditivo
Fuerte	Se recomienda <i>protección ante ruidos y ante fármacos ototóxicos</i> . Todas las personas deberían protegerse ante sonidos perjudiciales, pero especialmente los pacientes que ya tienen o pueden tener afectación de la audición

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cryns K, Thys S, Van Laer L, Oka Y, Pfister M, Van Nassauw L, Smith RJ, Timmermans JP, Van Camp G. The WFS1 gene, responsible for low frequency sensorineural hearing loss and Wolfram syndrome, is expressed in a variety of inner ear cells. *Histochemistry and cell biology*. 2003; 119(3):247-56.
2. Shi SM, Han YH, Wang HB. Research progress of mutational spectrum and pathophysiology of WFS1 gene in Wolfram syndrome and nonsyndromic low frequency sensorineural hearing loss. *Zhonghua er bi yan hou tou jing wai ke za zhi*. Chinese journal of otorhinolaryngology head and neck surgery. 2016; 51(9):712-715.
3. Fujikawa T, Noguchi Y, Ito T, Takahashi M, Kitamura K. Additional heterozygous 2507A>C mutation of WFS1 in progressive hearing loss at lower frequencies. *The Laryngoscope*. 2010; 120(1):166-71.
4. Tsai HT, Wang YP, Chung SF, Lin HC, Ho GM, Shu MT. A novel mutation in the WFS1 gene identified in a Taiwanese family with low-frequency hearing impairment. *BMC medical genetics*. 2007; 8:26.
5. Fukuoka H, Kanda Y, Ohta S, Usami S. Mutations in the WFS1 gene are a frequent cause of autosomal dominant nonsyndromic low-frequency hearing loss in Japanese. *Journal of human genetics*. 2007; 52(6):510-5.
6. Liu YH, Ke XM, Xiao SF. Heterogeneous mutations of Wolfram syndrome I gene responsible for low frequency nonsyndromic hearing loss. *Zhonghua er bi yan hou tou jing wai ke za zhi*. Chinese journal of otorhinolaryngology head and neck surgery. 2005; 40(10):764-8.
7. Noguchi Y, Yashima T, Hatanaka A, Uzawa M, Yasunami M, Kimura A, Kitamura K. A mutation in Wolfram syndrome type 1 gene in a Japanese family with autosomal dominant low-frequency sensorineural hearing loss. *Acta oto-laryngologica*. 2005; 125(11):1189-94.
8. Cryns K, Sivakumaran TA, Van den Ouweland JM, Pennings RJ, Cremers CW, Flothmann K, Young TL, Smith RJ, Lesperance MM, Van Camp G. Mutational spectrum of the WFS1 gene in Wolfram syndrome, nonsyndromic hearing impairment, diabetes mellitus, and psychiatric disease. *Human mutation*. 2003; 22(4):275-87.
9. Kunz J, Marquez-Klaka B, Uebe S, Volz-Peters A, Berger R, Rausch P. Identification of a novel mutation in WFS1 in a family affected by low-frequency hearing impairment. *Mutation research*. 2003; 525(1-2):121-4.

10. Bai X, Lv H, Zhang F, Liu J, Fan Z, Xu L, Han Y, Chai R, Li J, Wang H. Identification of a novel missense mutation in the WFS1 gene as a cause of autosomal dominant nonsyndromic sensorineural hearing loss in all-frequencies. *Am J Med Genet A*. 2014 Dec;164A(12):3052-60.
11. Young TL, Ives E, Lynch E, Person R, Snook S, MacLaren L, Cater T, Griffin A, Fernandez B, Lee MK, King MC. Non-syndromic progressive hearing loss DFNA38 is caused by heterozygous missense mutation in the Wolfram syndrome gene WFS1. *Human molecular genetics*. 2001; 10(22):2509-14.
12. Shahram Torkamandi, Somaye Rezaei, Reza Mirfakhraie, Sahar Bayat, Samira Piltan, Milad Gholami. A homozygous missense mutation of WFS1 gene causes Wolfram's syndrome without hearing loss in an Iranian family (a report of clinical heterogeneity). *J Clin Lab Anal*. 2020 May;00:e23358.
13. Ohata T, Koizumi A, Kayo T, Shoji Y, Watanabe A, Monoh K, Higashi K, Ito S, Ogawa O, Wada Y, Takada G. Evidence of an increased risk of hearing loss in heterozygous carriers in a Wolfram syndrome family. *Human genetics*. 1998; 103(4):470-4.
14. Karzon R, Hullar T. Audiologic and Vestibular Findings in Wolfram Syndrome. *Ear Hear*. 2013; 34(6): 809–812.
15. Karzon R, Narayanan A, Chen L, Lieu JEC, Hershey T. Longitudinal hearing loss in Wolfram syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2018 Jun 27; 13(1):102.
16. Pennings RJ, Huygen PL, van den Ouweland JM, Cryns K, Dikkeschei LD, Van Camp G, Cremers CW. Sex-related hearing impairment in Wolfram syndrome patients identified by inactivating WFS1 mutations. *Audiology & neuro-otology*. 2004; 9(1):51-62.
17. Plantinga RF, Pennings RJ, Huygen PL, Bruno R, Eller P, Barrett TG, Vialettes B, Paquis-Fluklinger V, Lombardo F, Cremers CW. Hearing impairment in genotyped Wolfram syndrome patients. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 2008; 117(7):494-500.
18. Hilson JB, Merchant SN, Adams JC, et al. Wolfram syndrome : A clinicopathologic correlation. *Acta Neuropathol*. 2009;118:415–428.

9

SISTEMA UROLÓGICO

9.1 CLÍNICA

- ¿Se debe vigilar la aparición de síntomas de afectación genitourinaria en los pacientes con Síndrome de Wolfram?
- ¿Pueden presentar alteraciones urológicas aunque estén “asintomáticos”?

Entre las distintas alteraciones multisistémicas que pueden aparecer en el Síndrome de Wolfram como hemos comentado previamente, se incluyen: diabetes insípida, diabetes mellitus, atrofia óptica, sordera neurosensorial, alteraciones del tracto genitourinario, trastornos degenerativos neurológicos y alteraciones psiquiátricas. Por esto se ha utilizado el acrónimo DIDMOAD para nombrar esta enfermedad, relativo a las siglas de *Diabetes Insípida*, *Diabetes Mellitus*, *Optic Atrophy* y *Deafness*.

Las alteraciones del tracto genitourinario no fueron incluidas en la definición inicial del síndrome, actualmente se admite que se trata de un elemento principal de la enfermedad, que de una forma u otra aparece en la mayoría de los pacientes (1, 2). En algunos trabajos refieren afectación urológica en casi el 60% de los pacientes, aunque en otros encuentran casi en un 100% de los casos (1) (**Calidad de evidencia: baja – moderada**). Además, las complicaciones genitourinarias figuran entre las causas principales de muerte (2).

Estas alteraciones incluyen dilatación del tracto urinario superior, vejiga hiperrefléxica como hiporreflexia vesical con megavejiga, así como disinergia vesico-esfinteriana. La etiología de estas alteraciones es desconocida, existiendo diversas hipótesis como que son debidas a un daño secundario a la poliuria, o por una disfunción del sistema nervioso autónomo (1) (**Calidad de evidencia: muy baja**). La corrección de la diabetes insípida tiene efecto beneficioso pero no completo. Además, se describe dilatación de vías urinarias en pacientes sin diabetes insípida. El reflujo vesico-ureteral y la obstrucción secundaria a vejiga neurógena podría explicar el empeoramiento de las lesiones de vías superiores, sin embargo no siempre son la causa ya que aparecen generalmente con posterioridad. En distintos trabajos, encuentran dilatación de vías urinarias con presiones vesicales normales. La hipertrofia del detrusor como consecuencia de la elevada diuresis ha sido propuesta como causa de la obstrucción (1,3,4) (**Calidad de evidencia: muy baja**).

Estos trastornos se manifiestan en una variedad de síntomas urológicos, como: incontinencia, urgencia miccional, polaquiuria, nicturia, dificultad miccional, retención urinaria, e infecciones del tracto urinario; además de disfunciones en la esfera sexual tanto por el hipogonadismo asociado como por la alteración neurológica.

Diversos estudios sugieren que estos pacientes presentan una progresión de la disfunción vesical con la edad, que se manifiestan en distintos síntomas miccionales progresivos, desde la normalidad, a micción con múltiples flujo en picos (registrables en exploraciones urodinámicas como la flujometría), hasta micción con flujo entrecortado (3,4) (**Calidad de evidencia: baja - moderada**).

A pesar de esto, en las primeras décadas de estos pacientes, menos del 30% son sintomáticos y en algunos estudios ninguno presenta infecciones del tracto urinario. Esto es llamativo dado el grado de disfunción vesical que se puede objetivar, y se ha asociado al hecho de que la poliuria que presentan estos pacientes puede proteger de algún modo del riesgo de infecciones del tracto urinario. De alguna manera, a pesar de que las **alteraciones miccionales** objetivables son frecuentes, los pacientes que presentan síntomas son minoría gracias a la capacidad de compensar esta disfunción vesical (3) (**Calidad de evidencia: baja - moderada**).

En la edad infantil, encuentran una proporción de **vejiga hiperactiva** hasta en el 25%, siendo el hallazgo urodinámico habitual, con reducción

importante de su capacidad vesical. Estos pacientes logran un vaciado vesical completo. En cambio, en la **vejiga hipoactiva** encontramos una alteración importante en el vaciado vesical, con residuos vesicales postmicciones. Como comentamos, hay una evolución de estas alteraciones con la edad del paciente. Finalmente, muchos de estos pacientes con vejiga hipoactiva evolucionan a megavejigas retencionistas y atónicas (3-5) (**Calidad de evidencia: baja - Moderada**).

También es posible que algunos pacientes tengan una combinación de **vejiga hiperreflexica y disinergia vesico-esfinteriana**. Así, además de la vejiga de alta capacidad con hipotonía, también pueden aparecer vejigas de baja capacidad, con alta presión vesical y en algunos casos con disinergia. En algunos casos, se producirá la progresión hacia megavejigas importantes con dilatación del tracto superior, pudiendo requerir tratamientos quirúrgicos (derivaciones urinarias) (6-8) (**Calidad de evidencia: baja**).

TIPO DE ALTERACIONES UROLÓGICAS

DILATACIÓN DEL TRACTO URINARIO SIN OBSTRUCCIÓN	
DISFUNCIONES VESICALES	Vejiga Hiperreflexica
	Vejiga Hiporreflexica, Hipotónica
	Disinergia VesicoEsfinteriana
Reflujo vesicoureteral	

Tabla 4. Alteraciones Urológicas en pacientes con Síndrome de Wolfram. Fuente: elaboración propia

»»» *Resumen de la evidencia*

Calidad Baja-Moderada	Las alteraciones del tracto genitourinario se trata de un elemento principal entre 60-100%
Calidad Muy Baja	La etiología hipótesis como que son debidas a un daño secundario a la poliuria, o por una disfunción del sistema nervioso autónomo
Calidad Muy Baja	La hipertrofia del detrusor como consecuencia de la elevada diuresis ha sido propuesta como causa de la obstrucción

Calidad Baja-Moderada	Una progresión de la disfunción vesical con la edad, registrables en exploraciones urodinámicas como la flujometría
Calidad Baja-Moderada	A pesar de que las alteraciones miccionales objetivables son frecuentes, los pacientes que presentan síntomas son minoría gracias a la capacidad de compensar esta disfunción vesical
Calidad Baja-Moderada	En la edad infantil, encuentran una proporción de vejiga hiperactiva hasta en el 25%. Pacientes con vejiga hipoactiva evolucionan a megavejigas retencionistas y atónicas
Calidad Baja	La progresión hacia megavejigas importantes con dilatación del tracto superior, pudiendo requerir tratamientos quirúrgicos (derivaciones urinarias).

»»» *Recomendaciones*

Fuerte	Un paciente con Síndrome de Wolfram es posible que presente alteraciones del tracto genitourinario, incluso sin síntomas. Se recomienda una valoración urológica
Fuerte	Debe realizarse Ecografía para descartar Dilatación del tracto urinario, megavejiga, así como Flujometría para valorar alteraciones miccionales

9.2 ETIOLOGÍA

- *¿Tiene una causa clara las alteraciones del tracto urinario y miccionales que aparecen en el Síndrome de Wolfram?*

La etiología del síndrome DIDMOAD no está claramente comprendida, como se ha comentado previamente. Es una enfermedad autosómica recesiva con afectación de múltiples órganos. Diversos trabajos la relacionan con un trastorno de la cadena de respiración celular provocado por una delección en el DNA mitocondrial asociada o no a una alteración transmisible en el DNA celular (1).

La etiología de la alteración vesical puede estar relacionada con un daño inducido por la poliuria crónica o con una alteración del sistema nervioso autónomo. La poliuria provocada por la diabetes insípida y la diabetes mellitus puede provocar daños vesicales recidivantes. Esto orienta a que el tratamiento con desmopresina en los pacientes con síndrome de Wolfram, no sólo reduciría el volumen de diuresis y mejoraría la continencia, sino que también tendría un

valor terapéutico para disminuir la evolución hacia la disfunción vesical, asociada a los daños provocados por la poliuria crónica (1-4,6,9,10) (**Calidad de evidencia: baja - muy baja**).

La disfunción vesical secundaria a neuropatía diabética, es bien conocida, pero suele aparecer en la sexta década de la vida, tras una larga evolución de la diabetes. Los pacientes con síndrome de Wolfram son especialmente susceptibles de padecer neuropatías. Así, otra explicación de la etiopatogenia sería un síndrome eminentemente neurológico, que afectaría tanto al sistema nervioso central (otras manifestaciones del síndrome) como al periférico, causando una denervación de la vía urinaria con la consecuente dilatación y alteraciones en la contractilidad vesical (1,3,4) (**Calidad de evidencia: baja - muy baja**).

La presencia y duración de otras manifestaciones del síndrome no se correlacionan con el tipo de disfunción vesical, sugiriendo que la alteración vesical puede ser también un componente primario más que secundario del síndrome (4) (**Calidad de evidencia: muy baja**).

»»» *Resumen de la evidencia*

Calidad Baja-Muy Baja	La alteración vesical puede estar relacionada con un daño inducido por la poliuria crónica. El tratamiento con desmopresina tendría un valor terapéutico para disminuir la evolución hacia la disfunción vesical
Calidad Baja-Muy Baja	Otra explicación de la etiopatogenia sería un síndrome eminentemente neurológico
Calidad Muy Baja	La alteración vesical puede ser también un componente primario

»»» *Recomendaciones*

Fuerte	La causa de las alteraciones urológicas, que parece multifactorial (poliuria, neurológica; secundaria y/o primaria)
Fuerte	El tratamiento con desmopresina en los pacientes con síndrome de Wolfram tendría un valor terapéutico para disminuir la evolución hacia la disfunción vesical

9.3 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS Y PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO

- ¿Es necesaria una valoración completa y periódica desde el punto de vista Urológico?
- ¿Son invasivas las pruebas que se deben realizar?

Entre las exploraciones recomendadas para la valoración urológica basal de estos pacientes se encuentran (11) (**Calidad de evidencia: baja - moderada**):

- Examen clínico
- Cuestionarios de síntomas miccionales / Diario miccional.
- Control analítico de la función renal (urea, creatinina, ionograma, valoración del filtrado glomerular, análisis y sedimento de orina, +/- cultivo de orina).
- Ecografía urológica
- Pruebas urodinámicas (flujometría, cistomanometría, estudio presión-flujo)
- Otras pruebas puntuales: Urografía intravenosa, UroTAC, cistouretrografía retrograda, gammagrafía renal.

En el *Examen clínico* podremos encontrar alteraciones propias del síndrome y/o otras asociadas al mismo (globo vesical, hipogonadismo, fimosis, estenosis meato uretral, edemas...). El *Diario miccional* ayuda sin duda a detectar la situación real de pacientes con síndrome de Wolfram y que muchos casos se encuentran “asintomáticos”, pero presentan poliuria, nicturia, aumento frecuencia miccional diurna y volúmenes miccionales muy escasos, permitiendo orientarnos hacia la necesidad de realización de otras exploraciones, en algunos casos más invasivas. Hay *Cuestionarios* acerca de la calidad de la micción y/o de calidad de vida (11) (**Calidad de evidencia: baja – moderada**).

Es recomendable realizar al menos un *control Analítico* anual, para poder detectar cualquier deterioro de la función renal, así como alteraciones en el análisis y sedimento de orina; cuando estos sugieran posible infección deben ser completados con un urocultivo. La *Ecografía urológica* es una prueba inocua y que aporta mucha información acerca de lesiones típicas del síndrome, como la dilatación del tracto urinario superior, valorando ectasias ureteropielocaliciales; así mismo tiene un valor muy importante para controlar el *residuo vesical*

postmiccional, como parte de la evolución de la enfermedad al progresar hacia megavejigas atónicas.

La *Flujometría* aporta una información relevante acerca de la situación funcional de los pacientes con síndrome de Wolfram, permitiendo valorar el volumen, flujo máximo y flujo medio, además orientando de forma indirecta y según la características de curva miccional (modelos de flujo miccional normal en “campana”, flujo miccional “precipitado”, flujo con “picos”, flujo “entrecortado” con varios tiempos miccionales) de las disfunciones vesicales (vejigas hiperrefléxicas, vejigas hipoactivas o disinérgicas vesicoesfinterianas) y la evolución de estas disfunciones asociadas con la edad (3,4) (**Calidad de evidencia baja – moderada**). La suma de los datos de la *flujometría* junto con la medición del **residuo vesical postmiccional** (de forma no invasiva), aporta una información muy valiosa acerca de la dinámica vesical de los pacientes, permitiendo de forma no invasiva hacer una estimación urodinámica y ver la evolución de las alteraciones vesicales con la edad durante el seguimiento de estos pacientes.

Un *Estudio Urodinámico* completo, a pesar de ser invasivo, permite tener un diagnóstico más exacto de la existencia de vejiga neurógena asociada al síndrome de Wolfram, y permite saber qué tipo de disfunción vesical presenta: vejiga hiperreflexica, vejiga hipoactiva, megavejigas atónicas con residuos vesicales importantes, y/o disinérgias vesicoesfinterinas. Al ser una prueba invasiva, debe de valorarse la indicación de la misma, aunque algunos trabajos recomiendan anualmente. Sin duda, tener una exploración basal aporta una valiosa información. A partir de ahí, puede valorarse su repetición según la clínica y los datos de otras exploraciones que aportan información acerca de la dinámica vesical (flujometría, ecografía, residuo vesical, función renal...).

Otras *pruebas de imagen*, como la urografía intravenosa, cistouretrografía miccional, UroTAC, gammagrafía renal, nos aportan información relevante acerca de la morfología y funcionalidad del tracto urinario, aunque pueden ser invasivas y se sugiere que debe indicarse en casos concretos.

Como pauta de seguimiento en estos pacientes, se ha propuesto además de las exploraciones basales, la realización anual de: examen clínico, cuestionarios de síntomas miccionales y diario miccional, control analítico

función renal, ecografía urológica, valoración urodinámica. Otras pruebas deberían ser realizadas según la indicación de especialistas expertos (2,11) (Calidad de evidencia: baja – moderada).

Estudios iniciales	<ul style="list-style-type: none"> *Cuestionarios síntomas miccionales. Diario miccional *Examen clínico *Analítica (**urea, creatinina, ionograma, filtrado glomerular estimado, análisis y sedimento urinario) *Ecografía urológica, Residuo vesical postmiccional *Aproximación Urodinámica, Flujiometría
Revisiones anuales	<ul style="list-style-type: none"> *Exploración física *Diario miccional, cuestionarios síntomas miccionales, *Analítica (**) *Ecografía urológica (residuo vesical) *Aproximación Urodinámica / Flujiometría
Revisiones/Exploraciones, según evolución	<ul style="list-style-type: none"> *Urografía intravenosa *UroTAC *Cistouretrografía miccional *Gammagrafía renal

Tabla 5. Recomendaciones de seguimiento y exploraciones diagnósticas en pacientes con Síndrome de Wolfram

»»» *Resumen de la evidencia*

Calidad Baja-Moderada	Valoración urológica basal: Examen clínico / Cuestionarios /s / Diario miccional / Analítica / Ecografía – residuo vesical / Aproximación Urodinámica - Flujiometría / Otras pruebas de imagen si precisan
Calidad Baja-Moderada	La Flujiometría... características de curva miccional (modelos de flujo miccional)... junto con la medición del residuo vesical postmiccional (de forma no invasiva), aporta una información muy valiosa acerca de la dinámica vesical
Calidad Baja-Moderada	Realización anual de: examen clínico, cuestionarios y diario miccional, control analítico función renal, ecografía urológica, valoración urodinámica

»»» Recomendaciones

Fuerte	Se recomienda una Valoración urológica basal : Examen clínico, Diario miccional – cuestionarios, Analítica, Ecografía, Urodinamia – Flujiometría, otras Pruebas
Fuerte	Se recomienda una Revisión anual : Exploración, Diario miccional y cuestionarios, Analítica, Ecografía urológica (residuo vesical), Aproximación Urodinámica-Flujiometría
Condicional	Se sugiere otras Exploraciones, según evolución: Urografía intravenosa, UroTAC, Cistouretrografía miccional, Gammagrafía renal

Tratamiento

- *¿Existen tratamientos para las alteraciones miccionales y del tracto urinario en el Síndrome de Wolfram?*

El tratamiento médico de las disfunciones vesicales depende del tipo de alteración que encontremos.

En las Vejigas Hiperreflexicas los anticolinérgicos pueden estar indicados. En los casos refractarios puede estar indicado el uso de toxina botulínica, siempre vigilando la posibilidad de provocar una retención y/o residuos vesicales importantes (8).

Cuando encontremos pacientes con posible obstrucción tracto urinario bajo, disinergias esfinterianas, la medicación del tipo alfabloqueante y la educación de hábitos miccionales (diario miccional, maniobras de Credé, fisioterapia, electroestimulación), pueden mejorar la situación miccional y/o disminuir residuos vesicales en estos pacientes. En casos de vejigas hipotónicas, megavejigas con residuos importantes debe contemplarse el autocateterismo vesical intermitente, siempre contemplando las limitaciones de algunos de estos pacientes por presentar ataxia, disminución capacidad visual o alteraciones cognitivas. En algunos de estos casos debe valorarse el cateterismo vesical permanente, aún con el riesgo de infecciones del tracto urinario. Hay grupos que

apoyan que cualquier actitud agresiva quirúrgica, como resección de cuello vesical o derivación urinaria, no va a resultar útil, ya que perdura la causa subyacente del daño urológico. El único tratamiento efectivo en el momento actual es el cateterismo vesical (intermitente o permanente) cuando el vaciado vesical insuficiente pueda tener repercusión en el tracto urinario superior (1,5,8, 11,13) (**Calidad de evidencia: baja - moderada**).

Sin embargo hay autores que sí utilizan algunas derivaciones tipo Mitrofanoff (utilización del apéndice para realizar una vesicostomía cutánea) para tratamiento de las disfunciones vesicales terminales, como alternativa a los autocateterismos intermitentes por uretra. Sería útil sobretodo en pacientes con afectación visual severa o ceguera, facilitando los autocateterismos intermitentes a través del estoma, con buenos resultados a largo plazo (6) (**Calidad de evidencia: baja**).

Es también de vital importancia el control de la hiperdiuresis con desmopresina y la prevención de las infección urinaria (1,3) (**Calidad de evidencia: baja – moderada**).

Tratamientos farmacológicos	<ul style="list-style-type: none"> *Fármacos anticolinérgicos, toxina botulínica. *Fármacos alfabloqueantes *Tratamiento diabetes insípida: desmopresina
Otros tratamientos	<ul style="list-style-type: none"> *Rehabilitación / fisioterapia, electroestimulación, maniobras de Créde, diarios miccionales *Cateterismos intermitentes *Cateterismos permanentes *Quirúrgico: derivación urinaria (cistostomias, Mitrofanoff,...)

Tabla 6. Tratamientos de las disfunciones del tracto urinario en pacientes con Síndrome de Wolfram

Como **conclusión**, el síndrome de Wolfram es una enfermedad rara, con unas afectaciones urológicas que presentan implicaciones muy relevantes tanto en el manejo de la enfermedad como en el pronóstico vital de la misma. La disfunción vesical es frecuente y progresiva por lo que requiere un seguimiento cuidadoso, con exploraciones (ecografía, flujometría, medición del residuo, urodinámica, UroTAC...), incluso en pacientes asintomáticos.

»»» *Resumen de la evidencia*

Calidad Baja-Moderada	En Vejigas Hiperreflexicas los anticolinérgicos pueden estar indicados... Obstrucción tracto urinario bajo, disinergias esfinterianas, la medicación del tipo alfabloqueante y la educación de hábitos miccionales... Vejigas hipotónicas, megavejigas con residuos importantes debe contemplarse el autocateterismo vesical intermitente
Calidad Baja	Derivaciones (quirúrgicas) tipo Mitrofanoff para tratamiento de las disfunciones vesicales terminales... facilitando los autocateterismos intermitentes a través del estoma
Calidad Baja-Muy Baja	Importancia el control de la hiperdiuresis con desmopresina y la prevención de la infección urinaria

»»» *Recomendaciones*

Fuerte	Se recomienda el tratamiento de la vejiga hiperreflexicas con anticolinérgicos
Condicional	Se sugiere en la hiperreflexia vesical refractaria puede estar indicado el uso de toxina botulínica
Fuerte	Se recomienda el tratamiento de la obstrucción tracto urinario bajo, disinergias esfinterianas, con medicación del tipo alfabloqueante y la educación de hábitos miccionales
Fuerte	En vejigas hipotónicas, megavejigas con residuos importantes se recomienda el autocateterismo vesical intermitente , y en algunos de estos casos debe valorarse el cateterismo vesical permanentes
Fuerte	Se recomienda tratar la hiperdiuresis con desmopresina y la prevención de las infección urinaria
Condicional	Se sugiere el uso de derivaciones quirúrgicas (tipo Mitrofanoff) para tratamiento de las disfunciones vesicales terminales
Fuerte	Las afectaciones urológicas requieren un seguimiento cuidadoso con exploraciones, incluso en pacientes asintomáticos

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Anglada Curado FJ, Leva Vallejo M, Blanco Espinosa A. Síndrome de Wolfram. Implicaciones Urológicas. *Actas Urol Esp* 2000; 24 (6): 504-508.
2. Tranebjaerg L, Bafret T, Rendtorff ND. WFS1 Wolfram Syndrome Spectrum Disorder. 2009 Feb 24 (Update 2020 Apr 9). In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews* (Internet). Seattle (WA): University of Washington. Seattle; 1993-2020.
3. Wragg R, Dias RP, Barret T, et al. Bladder dysfunction in Wolfram syndrome is highly prevalent and progresses to megacystis. *J Pediatr Surg* 2018; 53 (2): 321-325. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2017.11.025>
4. Tekgül S, Oge O, Simsek E, et al. Urological manifestations of the Wolfram syndrome: observations in 14 patients. *J. Urol* 1999; 161:616-617.
5. Cremers CW, Wijdeveld PG, Pinckers AJ. Juvenile diabetes mellitus, optic atrophy, hearing loss, diabetes insipidus, atonia of the urinary tract and bladder, and other abnormalities (Wolfram syndrome). A review of 88 cases from the literature with personal observations on 3 new patients. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1977; 264: 1-16.
6. Mozafarpour S, Kajbafzadeh A-M, Mojtahed A, et al. Management of bladder dysfunction in Wolfram syndrome with Mitrofanoff appendicovesicostomy: long-term follow-up. *J Pediatr Surg* 2015; 50: 1201-1204.
7. Colliver D, Storey R, Dickens H, et al. Nonobstructive urinary tract dilatation in children with diabetes insipidus. *J Pediatr Surg* 2012; 47 (4): 752-753.
8. Leroux C, Grasland M, Turmel N, et al. Urinary disorders of Wolfram syndrome. Clinical and urodynamic analysis from 6 observations. *Prog Urol* 2020; 30(4): 205-208.
9. Thanos A, Farmakis A, Sami Z, et al. Three cases of didmoad or Wolfram's syndrome: urological aspects. *J Urol* 1992; 148: 150-2.
10. Hasan MA, Hazza I, Najada A. Wolfram's (DIDMOAD) syndrome and chronic renal failure. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2000; 11:53.
11. EURO-WABB Management of Wolfram Syndrome. A Clinical Guideline. Wolfram Syndrome Guideline Development Group. V 14 2014.
12. Rove KO, Vricella GJ, Hershey T, et al. Lower urinary tract dysfunction and associated voiding volume in patients with Wolfram syndrome. *J Urol*, 2018;200 (5) 1107-1113.
13. Aboseif S, Gasparini, Schmidt R, et al. Wolfram's (DIDMOAD) syndrome and its urological manifestation. *Br J Urol*, 1993; 72 (1): 106-111.

10

SÍNTOMAS NEUROLÓGICOS

10.1 INTRODUCCIÓN

- *¿Son frecuentes los síntomas neurológicos en el Síndrome de Wolfram?*
- *¿Porque aparecen síntomas neurológicos en el Síndrome de Wolfram?*

En el síndrome de Wolfram (SW), además de los síntomas de su acrónimo DIDMOAD (diabetes insípida, diabetes mellitus, atrofia óptica y sordera), son frecuentes las manifestaciones clínicas derivadas de alteraciones en el sistema nervioso, de gran importancia porque constituyen una de las principales causas de fallecimiento. En las primeras publicaciones de Barret y colaboradores hace más de 20 años (1) (**Calidad de la evidencia: baja**) ya se describían síntomas como ataxia, hiporreflexia, nistagmo, disartria, apneas, e hiposmia.

Los síntomas neurológicos comienzan habitualmente alrededor de la tercera década de la vida, aunque algunos autores describen un inicio más precoz (2) (**Calidad de la evidencia: evidencia moderada**). Es importante destacar la dificultad que existe en ocasiones para diferenciar si algunos de los síntomas son

secundarios a una disfunción neurológica, o son propios de las complicaciones de otras enfermedades presentes en este síndrome, en especial la DM. Los síntomas neurológicos derivan principalmente de la afectación del cerebelo, y del tronco del encéfalo. Estas dos estructuras tienen una gran correlación neurobiológica con el desarrollo en los humanos, por lo que son más vulnerables y susceptibles de ser afectadas en enfermedades que afectan al neurodesarrollo. En el SW las anomalías derivadas de la disfunción de la proteína *wolframina* podrían incidir en el proceso evolutivo, pero se piensa que la afectación en el cerebro también es el resultado de un proceso neurodegenerativo (3) (**Calidad de la evidencia: baja**).

»»» *Resumen de la evidencia*

Moderada	Los síntomas neurológicos son frecuentes desde la tercera década de la vida
Baja	La afectación del sistema nervioso podría ser consecuencia de un proceso neurobiológico, pero también con un posible componente neurodegenerativo

»»» *Recomendaciones*

Fuerte	Importancia de considerar los síntomas neurológicos dentro del espectro sindrómico del SW
---------------	---

10.2 SÍNTOMAS NEUROLÓGICOS

- *¿Cuáles son los síntomas neurológicos más frecuentes en el SW? ¿A qué síntoma tenemos que prestar especial atención?*

Los síntomas neurológicos son indicativos de una afectación de diferentes áreas del sistema nervioso responsables de funciones vitales como el mantenimiento de la marcha, la capacidad deglutoria, y respiratoria. No existe tratamiento específico para esta sintomatología, por lo que resulta especialmente importante un diagnóstico precoz por las potenciales complicaciones secundarias que pueden comprometer el pronóstico del paciente y llevar a su fallecimiento. La hiporreflexia probablemente sea el signo clínico más frecuente y precoz, pero la sintomatología predominante es la derivada de la afectación de tronco-cerebelo.

Sistema nervioso central:

1. *Tronco cerebral- cerebelo:* Uno de los signos más habituales por la afectación a este nivel es la **alteración de la marcha** (4) (**Calidad de la evidencia: moderada**) principalmente de tipo atáxico, que genera un importante riesgo de caídas porque afecta especialmente a los reflejos posturales, y de enderezamiento anticipatorio. En ocasiones resulta difícil de diferenciar de la propia inestabilidad relacionada con el déficit sensorial, visual, y auditivo-vestibular también presentes en el SW. Otros signos a tener en cuenta son la **disartria y disfagia**, que con frecuencia se presentan unidas, y asociadas a una mayor producción de saliva (**hipersialorrea**). Es importante la detección precoz de estos signos por el alto riesgo de atragantamientos, y el consiguiente riesgo de aspiraciones e infecciones respiratorias. Los pacientes con SW pueden tener **apneas** durante el sueño que se manifiestan por una mayor hipersomnía diurna, y en ocasiones van asociadas a importantes ronquidos nocturnos.
2. *Corteza cerebral:* La afectación cortical cerebral se describen en la evolución de la enfermedad con diferentes grados de **deterioro cognitivo**, sobretodo de perfil cortical, con alteraciones en memoria, capacidad atencional, y déficits en la función ejecutiva. La disfunción cognitiva no es una condición obligada, y se mantienen íntegras las capacidades en un porcentaje importante de casos, incluso en situaciones con gran afectación de otros órganos.
3. *Otros síntomas:* Aunque de manera más aislada, también se han descrito **crisis epilépticas y parkinsonismo** en el contexto de la enfermedad.

Sistema nervioso periférico:

Se deben tener en cuenta también los síntomas y signos de afectación del sistema nervioso periférico como son las parestesias en piernas, y la **hiporreflexia**. Esta última presente en la exploración en un gran número de casos desde etapas muy precoces, pero en la mayoría de casos de forma subclínica, sin correlación clara con síntomas indicativos de polineuropatía (parestesias, o déficit motor distal en extremidades), ni con anomalías en los estudios neurofisiológicos (electromiografía, y estudio de velocidad de conducción nerviosa). El SW comparte mucha similitud sindrómica con

las enfermedades mitocondriales en las que son frecuentes signos de miopatía, que sin embargo no se aprecian en esta entidad.

Sistema nervioso autónomo:

También se describen signos de **fallo autonómico**, que se manifiesta por síntomas como hipotensión ortostática, incontinencia urinaria, o impotencia, que también están presentes en los pacientes con DM, por lo que puede resultar difícil de definir si se trata de un déficit primario del SW, o secundario a la propia DM.

»»» ***Resumen de la evidencia***

Moderada	La hiporreflexia, aunque subclínica, es el signo clínico más habitual, pero los síntomas de disfunción de tronco-cerebelos son los más importantes
Moderada	El trastorno de la marcha, la disartria, la sialorrea y la disfagia son los síntomas que deben ser vigilados con mayor intensidad
Moderada	También es posible presentar deterioro cognitivo, crisis epilépticas, o disfunción autonómica

»»» ***Recomendaciones***

Fuerte	Importancia de detectar precozmente los síntomas de disfunción de tronco-cerebelo
---------------	---

10.3 DIAGNÓSTICO Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- *¿Cuál es la prueba complementaria más adecuada para la detección de síntomas neurológicos en el SW?*

La mayoría de los síntomas neurológicos en el SW pueden ser detectados mediante una buena anamnesis y exploración física, pero la gran afectación sensorial que asocia esta enfermedad hace en ocasiones difícil filiar su origen, en especial en el trastorno de la marcha y el equilibrio.

En este sentido, la **resonancia magnética nuclear** (RMN) es la prueba de imagen más rentable para detectar las alteraciones cerebrales asociadas al SW. En el cerebro de los pacientes se aprecia atrofia generalizada, en especial en cerebelo, médula y tronco cerebral (5) (**Calidad de la evidencia: moderada**). Los cambios afectan más a los tractos pontocerebelosos que a la corteza cerebelosa, de manera similar a como ocurre en otras enfermedades neurodegenerativas como la atrofia multisistémica (AMS), o en las degeneraciones espinocerebelosas (SCA). Esto podría justificar que la sintomatología cerebelosa sea menos predominante que la derivada de la afectación de tronco, pero no existe una correlación clínico-radiológica precisa, y son frecuentes los casos con marcada alteración cerebral en la RMN, y sin embargo con poca sintomatología neurológica (6) (**Calidad de la evidencia: moderada**).

Otras pruebas complementarias comunes en neurología como los estudios neurofisiológicos, y la electroncefalografía, no muestran hallazgos que sugieran específicamente una afectación neurológica relacionada con el SW, pero en determinadas ocasiones deberán realizarse para ayudar en el diagnóstico diferencial de parestesias o cuadros sincopales. La valoración neuropsicológica en casos de sospecha de deterioro cognitivo siempre es recomendable.

»»» *Resumen de la evidencia*

Moderada	La anamnesis y exploración son fundamentales para el diagnóstico de síntomas neurológicos en el SW
Moderada	La RMN es la prueba complementaria de mayor utilidad para ayudar en el diagnóstico precoz de estos síntomas

»»» *Recomendaciones*

Fuerte	Debe realizarse una completa anamnesis dirigida principalmente a los síntomas de disfunción en tronco-cerebelo
---------------	--

EXPERIENCIA DE LA COHORTE ESPAÑOLA*

En la cohorte española que hemos podido seguir en los últimos 20 años (1997-2017), se describen síntomas neurológicos en el 68,9% de los pacientes.

Destaca por orden de frecuencia: hiporreflexia 91%, ataxia 60%, dismetría 50%, sialorrea 47%, hiposmia 45%, disfagia 39%, y disfunción cognitiva 37%. En la RMN cerebral el 33% presenta atrofia cerebelosa a los 26 años, y el 25% atrofia cortical

**Resultados comunicados en LXVIII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología, en Valencia el 18 de noviembre de 2016*
(Calidad de la evidencia: moderada)

RECOMENDACIONES GENERALES

Fuerte	No atribuir exclusivamente a la DM síntomas que podría tener un origen primario en el sistema nervioso: alteración de la marcha, parestesias, hipotensión ortostática
Fuerte	Importancia de la anamnesis dirigida a posible disfunción neurológica, en especial de tronco-cerebelo
Fuerte	Vigilancia y seguimiento de síntomas de disfunción de tronco-cerebelo: ataxia, disartria, disfagia, hipersialorrea, apneas
Fuerte	Especial vigilancia de disfagia por el alto riesgo de atragantamientos: - Aconsejable ampliar estudio de disfagia - Adaptar dieta con textura puré, y emplear espesantes alimenticios
Fuerte	La RMN es la prueba complementaria más recomendable para ayudar en el diagnóstico de las principales alteraciones neurológicas asociadas al SW

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barrett TG, Bunday SE, Macleod AF (1995) Neurodegeneration and diabetes:UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *Lancet* 346:1458–1463
2. Chaussenot A, Bannwarth S, Rouzier C, Vialettes B, Mkaem SA, et al. (2011) Neurologic features and genotype-phenotype correlation in wolfram syndrome. *Ann Neurol* 69: 501–508.
3. Hershey T, Lugar HM, Shimony JS, Rutlin J, Koller JM, Perantie DC, Paciorkowski AR, Eisenstein SA, Permutt MA: Early brain vulnerability in Wolfram syndrome. *PLoS One* 2012, 7:e40604.
4. Pickett KA, Duncan RP, Paciorkowski AR, Permutt MA, Marshall B, Hershey T, Earhart GM: Balance impairment in individuals with Wolfram syndrome. *Gait Posture* 2012, 36:619–624.
5. Barrett TG, Bunday SE: Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *J Med Genet* 1997, 34:838–841.
6. Ito S, Sakakibara R, Hattori T. Wolfram syndrome presentin marked brain MR imaging abnormalities with few neurologi abnormalities. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28:305–306.

11

ASPECTOS PSICOLÓGICOS

11.1 INTRODUCCIÓN

- *¿Cómo es el proceso psicológico por el que pasa un paciente que ha sido diagnosticado con SW?*
- *¿Las familias de los pacientes con SW pasan por el mismo proceso?*

Las repercusiones psicológicas de recibir el diagnóstico de Síndrome de Wolfram pueden ser muy variadas, y por lo general generan un alto nivel de malestar que afectará las diferentes áreas de ajuste del paciente y su familia. Como se ha comentado anteriormente, el SW es una enfermedad muy poco frecuente en la que el paciente se verá sometido a una serie de limitaciones que irán aumentando a medida que se hace adulto. Entre las principales repercusiones de padecer el síndrome tanto en el paciente como en la familia, se encuentran la amenaza a la vida y el temor a la muerte, los cambios físicos permanentes, la incertidumbre sobre el curso de la enfermedad y el futuro, la pérdida de la autonomía y la discapacidad (1) (**Calidad de la evidencia: baja**). Como suele ocurrir en las enfermedades poco frecuentes, la falta de información acerca de la enfermedad y sus consecuencias, desencadenara en los afectados sentimientos de incertidumbre, aislamiento, desamparo, pérdida de la autoestima, ansiedad, miedo, tristeza, entre otras, que variarán en intensidad y duración en función de

las estrategias de afrontamiento y el soporte social que tengan (2) (**Calidad de la evidencia: baja**).

Es muy escasa la investigación que se ha realizado acerca de los aspectos psicológicos en los afectados por el SW, por esta razón, la evaluación e intervención de ésta área se ha adaptado de estudios realizados con otro tipo de enfermedades crónicas y/o poco frecuentes.

El proceso de *adaptación psicológica* ante la aparición de una enfermedad crónica y poco frecuente, atravesará distintas fases en donde se harán presentes diversas reacciones emocionales; dichas fases no suelen aparecer en un orden previamente establecido, sino que suelen aparecer en cualquier momento del proceso de enfermedad (3) (**Calidad de la evidencia: baja**). La enfermedad se considera como un evento que genera un alto nivel de estrés tanto para la persona que lo padece como para la familia, así, el individuo se verá forzado a poner en marcha todos sus recursos cognitivos y conductuales para hacer frente a esas nuevas demandas internas y/o externas. En este sentido, se ha encontrado (4) (**Calidad de la evidencia: baja**) que las estrategias de *afrontamiento* tienen dos funciones principales que pueden presentarse en conjunto o por separado, según la situación: una dirigida al problema, generando algún tipo de cambio en la situación generadora de estrés, y la segunda dirigida a la emoción, en donde la persona busca controlar la respuesta emocional que se produce durante la situación estresante. Ambos tipos de afrontamiento se relacionan mutuamente, potenciándose o interfiriendo entre sí.

En cuanto a las estrategias dirigidas al problema, ante un evento estresante (como lo puede ser el diagnóstico), la persona realiza una *evaluación primaria* en donde determinará las consecuencias que traerá la enfermedad: la posible discapacidad, las dificultades de adaptación en el futuro, el daño en la autoestima, la pérdida social, el desafío que supondrá teniendo en cuenta los recursos personales con los que cuenta, etc. En la *evaluación secundaria*, la persona evalúa lo que puede hacer para enfrentar la situación, si ciertos comportamientos lo llevarán a obtener los resultados que desea y si tendrá la capacidad para realizarlos. Finalmente en la última fase o *reevaluación*, la persona evalúa de nuevo la situación de acuerdo a la nueva información que ha adquirido durante el proceso y a sus características y reacciones personales, en esta fase la tensión del individuo puede aumentar o disminuir (5) (**Calidad de la evidencia: baja**). En cuanto a las estrategias de afrontamiento centradas más en la emoción,

se encuentran la evitación o escape, la minimización, el distanciamiento y en algunos casos el surgimiento de trastornos emocionales; también es frecuente que con el tiempo la persona tenga mayor apertura a hacer comparaciones positivas y extraer valores positivos de la situación vivida.

En el SW, sobre todo en los últimos años donde el conocimiento de la enfermedad ha avanzado, las familias suelen recibir el diagnóstico cuando el paciente aún se encuentra en la etapa infantil.

La noticia para el niño y/o adolescente supondrá una ruptura con su rutina diaria y la adaptación a una nueva situación, con ingresos frecuentes al hospital (bien sea para realizarse las pruebas médicas o porque se sienta mal), el no poder asistir a sus actividades escolares y sociales con la misma frecuencia, la toma de medicamentos, y la discapacidad que poco a poco le irán generando los distintos síntomas. Asimismo, la enfermedad generará estigma social y alienación, dependencia del sistema sanitario, entre otros (6) (**Calidad de la evidencia: baja**). El momento de dar la noticia al niño/adolescente genera una gran preocupación a los padres, sin embargo, son quienes mejor conocen a sus hijos y serán las personas que mejor podrán orientar al menor; para este proceso, pueden contar con la asesoría de un profesional. La información que den a sus hijos se recomienda que sea honesta, calmada y ajustada a la edad del niño; es recomendable prepararlos para los cambios físicos que sucederán (a nivel de su sintomatología y el tratamiento que deberán llevar) así como para los cambios a nivel de la organización familiar (las visitas al hospital, el acompañamiento que recibirán, visitas, cuidado de hermanos etc), la información que den al resto de hijos debe tener las mismas características que la información dada al niño enfermo; es importante no hacer promesas a los niños que luego no puedan ser cumplidas (7,8) (**Calidad de la evidencia: baja**). Es importante resaltar a los menores que siempre pueden comunicar sus dudas y emociones a los adultos, fomentar la comunicación con los profesionales de la salud les permitirá resolver sus inquietudes y fomentará el bienestar del niño así como la unión familiar.

En pacientes pediátricos las emociones más frecuentes suelen ser: *Ansiedad*: producida por los cambios en su ritmo de vida, el requerir cuidados constantes, pueden incluso verse alterados sus patrones de sueño, o sentir mayor apego hacia sus padres/cuidadores. *Miedo a la muerte*: a causa de la nueva realidad que debe enfrentar, en algunos pacientes suele ser un sentimiento recurrente. *Culpa*: en ocasiones pueden culparse a sí mismos al considerar la enfermedad

como un castigo a sus comportamientos. *Ira*: Suele ocurrir en la fase inicial de la enfermedad, en ocasiones pueden no querer colaborar con su tratamiento con el fin de revelarse de alguna forma contra la enfermedad. *Impotencia*: Por no poder llevar a cabo su rutina diaria o actividades que fuesen placenteras para el/ella (9, 10) (**Calidad de la evidencia: baja**). Cuando hablamos de adolescentes el diagnóstico puede ser especialmente duro ya que el proceso de independencia que se da normalmente durante esta etapa se ve truncado. Esto puede generar conflictos que obligarán a los padres y al menor a negociar el grado de autonomía que puede tener sin descuidar su tratamiento médico, o los cuidados particulares que debe seguir debido a su enfermedad. La orientación que se da a los padres en estas ocasiones debe ir dirigida a reconocer el esfuerzo de su hijo por superar sus dificultades diarias, y a establecer responsabilidades de acuerdo a su capacidad -tanto física como mental-, y a la posibilidad que tiene de llevarlas a cabo; en algunas ocasiones puede ser más fácil para el adolescente hablar de la enfermedad con sus iguales que con sus padres (8,11,12) (**Calidad de la evidencia: baja**).

En la siguiente tabla se muestran las principales reacciones de los niños y adolescentes frente al diagnóstico y tratamiento de una enfermedad crónica según la etapa del desarrollo en que se encuentren. Asimismo, se dan las pautas y acciones que pueden ser más adecuadas para prevenir o disminuir las dificultades en el proceso de adaptación.

ETAPA DEL DESARROLLO	HECHOS POTENCIALES	ACTUACIONES RECOMENDADAS
Lactantes	<ul style="list-style-type: none"> *La carga del diagnóstico recae fundamentalmente sobre los cuidadores. *Retraso en el crecimiento y desarrollo del bebé 	<ul style="list-style-type: none"> *Facilitar la unión de los padres con el bebé. *Proveer apoyo en el cuidado del bebé
Preescolares	<ul style="list-style-type: none"> *Elevada ansiedad y depresión relacionada con: rechazo al centro hospitalario y al personal que no les resulta familiar, separación de los padres cambio en las rutinas diarias, percepción de la enfermedad como un castigo. * Estresores físicos * Posible regresión en habilidades adquiridas 	<ul style="list-style-type: none"> *Tratar a los niños de manera apropiada a su edad para no promover las conductas regresivas *Repetir si es necesario para asegurar la comprensión de la enfermedad y el tratamiento

Tabla 7. *Tomada de Wiener et al., (2006) y Torrado et al. (2015).8,13.

ETAPA DEL DESARROLLO	HECHOS POTENCIALES	ACTUACIONES RECOMENDADAS
		<ul style="list-style-type: none"> * El personal sanitario debe informar al niño de forma honesta y apropiada a su edad acerca de los tratamientos y sus expectativas. . Esto ayuda al niño a familiarizarse con el equipo médico *Incentivar positivamente la valentía y la cooperación. *Enseñar técnicas de relajación y distracción *No castigar los comportamientos regresivos, sino ayudar al niño a elaborar estrategias de afrontamiento.
Edad escolar	<ul style="list-style-type: none"> *Elevada ansiedad y depresión relacionada con: rechazo al centro hospitalario y al personal que no les resulta familiar, separación de los padres, cambio en las rutinas diarias *Estresores físicos *Quejas psicósomáticas *Absentismo escolar 	<ul style="list-style-type: none"> *Educación respecto a la enfermedad y su tratamiento. *Hacer partícipe al niño en conversaciones con el equipo médico y personal sanitario *Facilitar el desarrollo de habilidades de autorregulación *Enseñar técnicas de relajación y distracción *Hacer uso de las aulas hospitalaria, facilitar la vuelta al colegio.
Adolescencia	<ul style="list-style-type: none"> *Preocupaciones relacionadas con la independencia, la apariencia, la aceptación, la sexualidad *Dificultades por pérdida de control y la gestión de su dependencia forzada *Absentismo escolar *Ruptura de planes de futuro 	<ul style="list-style-type: none"> *Facilitar la independencia, especialmente el autocuidado. *Permitir el control en aquellos aspectos que sea posible y apropiado *Incluir al adolescente en los encuentros con la familia sobre decisiones del tratamiento. *Proveer un entorno seguro para expresar su preocupaciones y hacer preguntas *Dar consejo que facilite el afrontamiento *Facilitar asistencia académica y la vuelta al centro educativo ordinario

Tabla 7 (Cont.). *Tomada de Wiener et al., (2006) y Torrado et al. (2015).8,13.

A nivel del entorno del paciente, cada familia reacciona y vive la enfermedad de una manera diferente y particular, aunque las fases de afrontamiento pueden ser similares, el cómo reaccionan y las soluciones que encuentran a los desafíos del día a día para intentar ajustar su nueva realidad, dependerán en gran medida de las expectativas, las experiencias previas y las creencias que tenga la familia hacia la enfermedad. Cuando el que enferma es un menor, los padres suelen ser quienes asumen la responsabilidad del cuidado, teniéndose que adaptar a las características de la enfermedad en cada fase (diagnóstico, tratamientos, aparición de nuevos síntomas, recaídas...) generando cambios estructurales y emocionales. La respuesta de los padres ante la enfermedad depende de múltiples factores: grado de resiliencia (capacidad de adaptarse y superar circunstancias difíciles), su propia experiencia en momentos de crisis y ante problemas médicos, nivel socio-económico, nivel cultural, el apoyo brindado por el sistema sanitario y educativo, y el apoyo social en general (8,12) **(Calidad de la evidencia: baja)**.

Cambios a nivel estructural en la familia: Estos cambios hacen referencia a los roles y las funciones de cada miembro de la familia. Se tendrá que tomar la decisión de quien será el cuidador primario (en la mayoría de casos suele ser la madre), a quien es recomendable prepararle para el cuidado del enfermo y para atender a las posibles situaciones de crisis que se pudiesen presentar. Asimismo, los periodos de descanso y cuidado para el cuidador primario son fundamentales para evitar el desgaste y posibles problemas físicos y emocionales a futuro.

Por otra parte, el tener relaciones familiares muy rígidas puede dificultar la transición hacia los nuevos roles; suele surgir una nueva dinámica entre el cuidador primario y el enfermo debido a una relación más estrecha que puede por una parte, generar conflictos en el resto de miembros de la familia por sentirse excluidos, especialmente los hermanos; y por otra, llevar a conductas de sobreprotección hacia el menor enfermo. Estas conductas de sobreprotección pueden generar dificultades en la relación cuidador-paciente, por lo que se recomienda reestablecer los nuevos límites y responsabilidades que tendrá el paciente de acuerdo a su condición, para evitar la sensación de fragilidad y ansiedad que puede llegar a sentir el menor al sentirse sobreprotegido (12,14,15) **(Calidad de la evidencia: baja)**.

Alteraciones emocionales en la familia: La respuesta emocional de una familia donde uno de sus miembros enferma puede ser muy compleja, en donde sentimientos positivos y negativos se irán mezclando. Pueden aparecer sentimientos de pena, impotencia, agresividad, ambivalencia (deseos de ayudar a enfermo pero también sentirlo como una carga), injusticia, temor al futuro etc. Estas emociones van a depender de la etapa de la enfermedad por la cual estén atravesando. En muchos casos, la negación como primera reacción es frecuente y necesaria, ya que permite minimizar la intensidad de las emociones negativas, reduce la posibilidad de que las familias se abrumen y les ayuda a realizar las tareas o actividades que serán imprescindibles para afrontar la enfermedad (16) (**Calidad de la evidencia: baja**).

Una vez han recibido el diagnóstico las reacciones suelen ser de shock y pánico, y poco a poco irán entrando en la *primera fase o Ajuste*, suelen aparecer sentimientos de cólera, culpa, angustia, conflictos internos y síntomas de depresión, los padres hacen pocos cambios e intentan afrontar la enfermedad con los recursos y estrategias que suelen tener para problemas del día a día. Si esto no es suficiente y la familia vive una crisis (entendida como un estado de desorganización y necesidad de cambio) pasaran a la *segunda fase o adaptación*. En esta fase tendrán que introducir cambios en la forma de funcionar en el día a día, buscarán información que les permita tener diferentes perspectivas y recursos para buscar soluciones, empezarán a animarse e ir acomodándose emocionalmente, irán enfrentándose a su medio social buscando apoyo (en algunos momentos dando explicaciones de lo ocurrido) y nuevos recursos, generando nuevas estrategias de afrontamiento que les permitan modificar las creencias, metas y valores que tenían como familia (15,17) (**Calidad de la evidencia: baja**).

»»» *Recomendaciones*

Calidad Baja	Los estudios observacionales muestran el fuerte impacto psicológico que tiene para el paciente y la familia recibir el diagnóstico de una enfermedad crónica y poco frecuente
Calidad Baja	La persona que recibe el diagnóstico pasará por una serie de fases en donde evaluará sus recursos (psicológicos, físicos, sociales, económicos, etc) vs las demandas que tendrá que afrontar a raíz de la enfermedad, esto generará una serie de emociones y reacciones en la persona –por lo general negativas- que requerirán de un proceso de adaptación y afrontamiento

11.2 SINTOMATOLOGÍA CLÍNICA

- *En los pacientes con Síndrome de Wolfram ¿Cuáles son los principales síntomas psicológicos, clínicamente significativos que se presentan?*

Las reacciones antes descritas tanto en la familia como en el paciente son comunes y normales, especialmente cuando el diagnóstico es reciente. Lo habitual es que estas emociones y comportamientos vayan disminuyendo a medida que el proceso de adaptación y afrontamiento se va desarrollando, aunque en algunos momentos puntuales, puedan volver a atravesar por una crisis. Sin embargo, cuando algunos de estos comportamientos o emociones negativas se cronifican y empiezan a interferir significativamente en la calidad de vida del paciente, en el seguimiento del tratamiento, o en las interacciones con el resto de la familia y el personal médico, el profesional deberá hacer una evaluación psicológica más profunda y determinar si existen síntomas psicológicos que nos lleven a pensar en la aparición de un posible trastorno.

Por otra parte, el propio curso del síndrome está asociado al desarrollo de trastornos psicológicos tal y como se reporta en la literatura, en concreto, Swift y colaboradores en su cohorte de 68 pacientes con SW encontraron que el 60% presentó episodios de depresión severa, impulsividad verbal y física, y psicosis; el 25% de ellos requirió hospitalización psiquiátrica y en algunos casos se presentaron intentos de suicidio (18) (**Calidad de la evidencia: baja**). También se han reportado estudios de caso en pacientes con SW que presentaban trastornos del estado de ánimo (depresión) (19) (**Calidad de la evidencia: baja**), anorexia nerviosa (20) (**Calidad de la evidencia: baja**), ansiedad, comportamientos agresivos (a veces también consigo mismo) y cambios de humor severos (21) (**Calidad de la evidencia: baja**), así como trastorno bipolar (22) (**Calidad de la evidencia: baja**) y trastorno obsesivo-compulsivo (23) (**Calidad de la evidencia: baja**). Aunque se han reportado casos de pacientes con dificultades cognitivas (problemas en la planificación, dificultades de aprendizaje y memoria) (24) (**Calidad de la evidencia: moderada**), los estudios sobre el deterioro cognitivo no son concluyentes (25) (**Calidad de la evidencia: moderada**). Por otra parte, se reporta como un síntoma recurrente las alteraciones del sueño (25).

»»» *Resumen de la evidencia*

Calidad Baja	En su gran mayoría la literatura reporta estudios de caso, en donde los síntomas clínicos más prevalentes están relacionados con trastornos del estado de ánimo (ansiedad, depresión y cambios de humor), así como con impulsividad y comportamientos agresivos
Calidad Baja	Los problemas de sueño y el deterioro cognitivo también aparecen como síntomas recurrentes, aunque este último aún requiere mayores estudios ya que no se reportan resultados concluyentes

11.3 EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO

- *En los pacientes con Síndrome de Wolfram, ¿son válidos los criterios psicológicos utilizados para evaluar a la población general?*

En la actualidad no existen protocolos validados para evaluar a nivel psicológico a los pacientes con SW. Principalmente en los estudios existentes, se evalúan los síntomas emocionales (ansiedad y depresión), conflictos familiares y/o de pareja, comportamientos que reduzcan significativamente la calidad de vida del paciente (discapacidad, problemas con la adherencia al tratamiento médico), deterioro cognitivo y los patrones de sueño. La presencia de otro tipo de trastornos (por ejemplo trastorno bipolar, trastorno obsesivo compulsivo), es evaluada en casos donde las entrevistas realizadas a pacientes y familiares, indiquen síntomas de un posible trastorno que requiera intervención y/o medicación.

Para evaluar la presencia dichos síntomas y trastornos en pacientes con SW, se recomienda seguir los criterios universales para determinar si el comportamiento del paciente entraría en el rango de trastorno, o por el contrario, se encuentra dentro del rango normal. Dichos criterios se encuentran en los sistemas de clasificación de trastornos mentales (o psicopatológicos) más importantes (26) (**Calidad de la evidencia: alta**):

- DSM – 5: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (27) (**Calidad de la evidencia: alta**).

- CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades (28) (**Calidad de la evidencia: alta**).

Por otra parte, existen escalas que aunque no determinan un diagnóstico por sí mismas, si permiten seleccionar a los pacientes que presentan puntuaciones altas; y en los que, por tanto, podría sospecharse la presencia de psicopatología, requiriendo una evaluación más profunda (26).

En lo referente a los trastornos emocionales (ansiedad y depresión), se encuentra la *Escala de Ansiedad y Depresión de Goldber* (EADG) que puede ser utilizada como una guía para realizar la entrevista, y como indicador de la prevalencia, gravedad y evolución de dichos trastornos (26), su adaptación en población española mostró una sensibilidad de 83.1, especificidad (81.8) y valor predictivo positivo de 95.3% (29) (**Calidad de la evidencia: moderada**). Otra escala recomendada a nivel de atención primaria (26) es el *Hospital, Ansiedad y Depresión* (HAD) que es una medida de estado que contiene dos escalas, una para la ansiedad y otra para la depresión, una de sus fortalezas es que suprime los síntomas somáticos para poder realizar la evaluación independientemente de que exista una enfermedad subyacente. Ha mostrado rangos de sensibilidad entre 0,74 y 0,84, especificidad de 0,78 a 0,80, consistencia interna (alfas entre 0,83 y 0,85), y validez convergente ($p < 0,05$) (30) (**Calidad de la evidencia: baja**).

En cuanto a las escalas para medir Calidad de Vida, se encuentra el *Perfil de calidad de vida para enfermos crónicos* (PECVEC) consta de un módulo central genérico de 40 ítems que abarca 6 dimensiones relevantes de la calidad de vida relacionada con la salud: capacidad física, función psicológica, estado de ánimo positivo y negativo, funcionamiento social y bienestar social. Se completa con un módulo específico de 18 ítems que evalúa los síntomas (Bienestar Físico) de la enfermedad que se investiga; los coeficientes alfa Cronbach (mayores de 0,76), muestran suficiente consistencia interna (31) (**Calidad de la evidencia: baja**). Con el PECVEC también se puede obtener una medida de los posibles problemas de sueño que esté presentado el paciente.

Específicamente en pacientes con SW (32) (**Calidad de la evidencia: baja**) se ha utilizado el *Cuestionario de calidad de vida* (33) (**Calidad de la evidencia: baja**) tiene una versión para adultos, y otra para niños y adolescentes. Mide cuatro áreas: soporte social, satisfacción general, bienestar físico/psicológico, ausencia de sobrecarga laboral y tiempo libre. Cuenta con un

alfa de Cronbach de 0,94 general y valores que oscilan entre 0,82 y 0,91 en las distintas subescalas (33) (**Calidad de la evidencia: baja**).

En cuanto a la evaluación del deterioro cognitivo, los estudios realizados en la cohorte española con SW (34) (**Calidad de la evidencia: baja**) utilizaron el cuestionario Disejecutivo DEX (35) (**Calidad de la evidencia: baja**), esta prueba permite estimar la disfunción ejecutiva, por medio de cinco factores: inhibición, intencionalidad, memoria ejecutiva, afecto positivo y afecto negativo, tiene una versión para el paciente y otra para el familiar. Cuenta con un alfa de Cronbach de 0,91. En estudios realizados (36) (**Calidad de la evidencia: baja**) con otras enfermedades crónicas (por ejemplo esclerosis múltiple) que cursan con deterioro cognitivo, se utilizó una batería de instrumentos de evaluación neuropsicológica que han demostrado ser eficaces en la detección de las alteraciones cognitivas, la batería incluyó pruebas de memoria, velocidad de procesamiento cognitivo, atención, funciones ejecutivas, lenguaje y habilidad visoespacial.

- *¿Cuáles son las pautas para el tratamiento psicológico de los principales síntomas en los pacientes con SW?*

Aunque es normal que la familia y el paciente atraviesen por las fases de afrontamiento antes descritas durante la enfermedad, hay que tener en cuenta que el acompañamiento por parte de un profesional puede ser muy beneficioso para ir orientando a los miembros de la familia sobre las posibles complicaciones emocionales y los conflictos que pudiesen presentarse. Los padres afrontaran la situación no solo en función de la enfermedad y los posibles tratamientos que puedan tener para los síntomas que van apareciendo, sino también según sus propios sentimientos y problemas personales, las reacciones del niño, etc; por tanto, las reacciones del niño y de sus padres son interdependientes.

Diversos estudios en psicología clínica (9,17,37-41) (**Calidad de la evidencia: baja**) que han investigado las intervenciones más eficaces para orientar el proceso de afrontamiento de la enfermedad en pacientes crónicos, siguen la línea del fomento de la resiliencia (capacidad que tienen las personas de recuperarse y adaptarse de manera positiva tras haber vivido –o estar viviendo– una situación estresante o de riesgo, como podría ser la enfermedad) y de las competencias emocionales.

Entre los aspectos principales a tener en cuenta por parte del profesional para guiar el proceso de afrontamiento de la enfermedad, se encuentran (9,17) **(Calidad de la evidencia: baja)**.

- Conocer en qué fase del proceso de afrontamiento se encuentra la familia y dar un nuevo significado a las crisis producidas por la enfermedad. Se busca que la desorganización y la necesidad de cambio se conviertan en el motor para trazar nuevos objetivos.
- Determinar los factores protectores con los que cuenta la familia: por ejemplo recursos psicológicos, personales, a nivel de organización o funcionamiento y socioeconómicos. Esto permitirá gestionar de manera más adecuada el cuidado del enfermo a largo plazo buscando el fortalecimiento como individuos y como familia.
- Clarificar con la familia los objetivos que se buscan con la intervención, teniendo en cuenta el sistema de creencias de la familia, el tipo de comunicación y la resolución de problemas que utilizan, los patrones de organización, el contexto familiar y el contexto en el que se desarrollan las actividades de cada uno de sus miembros.
- En el caso del SW, se recomienda a los profesionales de salud mental que tengan presente el factor tiempo, debido a la progresión de la enfermedad y en algunos casos, a la baja esperanza de vida.
- Conocer cómo está afectando el síndrome el desarrollo individual del niño y el de la familia.
- Evaluar el sistema de creencias de la familia con respecto a la salud/enfermedad, cómo han afrontado otras enfermedades familiares anteriormente, y el significado que dan a las condiciones del niño/adolescente enfermo.
- Promover la expresión de emociones y vivencias tanto en el niño/adolescente como en el resto de la familia. El objetivo será poco a poco ir reconduciendo y reduciendo aquellas emociones que pueden ser más perjudiciales para la recuperación, y a su vez, ir promoviendo aquellas que puedan serles más útiles para afrontar la situación particular que están viviendo.
- En el caso de los pacientes que están escolarizados, coordinar con el sistema educativo las necesidades especiales que podría tener el niño/a con el fin de reducir el absentismo y normalizar su vida.

- Conocer cómo son las relaciones entre el sistema sanitario, los profesionales, el paciente y la familia.
- Motivar y animar para no rendirse, y aceptar que deben aprender a centrarse en el momento presente y en las pautas que deben seguir según su situación médica particular.
- Promover la búsqueda de ayudas sociales, servicios centrados en la familia y en sus necesidades, respetando siempre la singularidad de cada familia.

Para el tratamiento de los trastornos emocionales, que son los más frecuentes en el SW, se recomienda seguir los lineamientos de las guías de práctica clínica y tratamientos basados en la evidencia (26,42,43,44) (**Calidad de la evidencia: alta**).

A nivel de deterioro cognitivo, la intervención debe establecerse según el perfil neuropsicológico que se obtenga en cada paciente.

En los pacientes con trastornos mentales crónicos, se recomienda la derivación a psiquiatría para valorar la necesidad de suministrar medicación específica para el tratamiento de los síntomas, a la vez que se realiza la intervención psicológica por parte de su psicólogo clínico de referencia.

»»» *Resumen de la evidencia*

Calidad Alta	Para evaluar la presencia de síntomas de trastornos emocionales y otro tipo de trastornos psicológicos (por ejemplo trastorno bipolar, trastorno obsesivo compulsivo) en pacientes con SW, se recomienda seguir los criterios universales para determinar si el comportamiento del paciente entraría en el rango de trastorno, o por el contrario, se encuentra dentro del rango normal; según los lineamientos del DSM-5 y/o el CIE-10.
Calidad Baja	La evaluación de Calidad de Vida del paciente y sus familiares, permitirá determinar otros objetivos terapéuticos de alta relevancia para el paciente, por ejemplo bienestar físico, calidad del sueño, bienestar social, entre otros
Calidad Baja	La evaluación del deterioro cognitivo puede realizarse con instrumentos y baterías validadas, en otras enfermedades crónicas que cursan con deterioro cognitivo

Calidad Baja	El proceso de afrontamiento de la enfermedad suele ser distinto cuando se trata de un niño o un adolescente. Asimismo la familia y en especial los padres del menor también viven su propio proceso de afrontamiento, teniendo que adaptar su estilo de vida a todos los niveles, para hacer frente a la enfermedad de su hijo
Calidad Baja	Las intervenciones psicológicas más eficaces reportadas en la literatura, apuntan como principal objetivo en el proceso de afrontamiento de la enfermedad al fomento de la resiliencia y de las competencias emocionales en los miembros de la familia

»»» *Recomendaciones*

Fuerte	Se recomienda hacer una evaluación global de los principales aspectos que podrían verse afectados en los pacientes con SW, principalmente trastornos emocionales (ansiedad y depresión), calidad de vida (incluyendo problemas de sueño) y deterioro cognitivo
Fuerte	En pacientes con SW se recomienda recibir la orientación de un profesional en salud mental para gestionar el proceso de afrontamiento de la enfermedad
Condiciona	En las familias en las que el profesional detecte que cuentan con pocos factores de protección (escasa cohesión familiar, baja resiliencia, estilos parentales poco funcionales, baja regulación emocional, escaso apoyo social, pocos recursos económicos, entre otros), se recomienda un acompañamiento más continuo intentando potenciar todos aquellos recursos con los que cuenta la familia o desarrollando los que aún no tiene
Condiciona	En el caso de pacientes que estén en la etapa infantil o adolescente, se recomienda evaluar y potenciar los recursos psicológicos con los que cuenta el menor, e intentar abrir canales de comunicación donde puedan expresar sus miedos e inquietudes
Fuerte	Para el tratamiento de los trastornos emocionales, que son los más frecuentes en el SW, se recomienda seguir los lineamientos de las guías de práctica clínica y tratamientos basados en la evidencia
Condiciona	A nivel de deterioro cognitivo la intervención debe establecerse según el perfil neuropsicológico que se obtenga en cada paciente
Condiciona	En los pacientes con trastornos mentales crónicos, se recomienda la derivación a psiquiatría para valorar la necesidad de suministrar medicación específica para el tratamiento de los síntomas, a la vez que se realiza la intervención psicológica por parte de su psicólogo clínico de referencia

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Esteban B, Ruano M, Motero I. Calidad de vida en familiares de pacientes con Síndrome de Wolfram. *Eur J Investig Heal*. 2015;5(1):89-97.
2. Ruiz B, Delgado C, Cruz J, et al. *Guía de Apoyo Psicológico Para Enfermedades Raras*. (FEDER, ed.). Sevilla, España; 2009.
3. Vinaccia V, Orozco L. Aspectos psicosociales asociados con la calidad de vida de personas con enfermedades crónicas. *Divers Perspect en Psicol*. 2005;1(2):125-137.
4. Gaviria A, Vinaccia S, Riveros M, Quinceno J. Calidad de vida relacionada con la salud, afrontamiento del estrés y emociones negativas en pacientes con cáncer en tratamiento quimioterapéutico. *Psicol desde el Caribe*. 2007;20:50-57.
5. Botero P. Discapacidad y estilos de afrontamiento: una revisión teórica. *Rev Vanguard Psicológica*. 2013;3(2):196-214.
6. Orbuch T, Parry C, Chesler M, Fritz M, Repetto P. Parent-child relationships and quality of life: resilience among childhood cancer survivors. *Fam Relat*. 2005;54(2):171-183.
7. Kaplan L, Kaal K, Bradley L, Alderfer M. Cancer-related traumatic stress reactions in siblings of children with cancer. *Fam Syst Heal*. 2013;31(2):205-217.
8. Torrado E. *Familias con un hijo con cáncer en tratamiento: ajuste, crianza parental y calidad de vida*. 2015.
9. Quesada A, Justicia M, Romero M, Garcia M. La enfermedad crónica infantil. Repercusiones emocionales en el paciente y en la familia. *Int J Dev Educ Psychol*. 2014;1(4):569-576.
10. Rodríguez L, Pardos T. *Actividades de Ocio En Niños/as de Hospitalización Prolongada*. VI Congreso Mundial de Ocio "Ocio Y Desarrollo Humano. Bilbao; 2000.
11. Eiser C. *Growing with a Chronic disease. The Impact on Children and Their Families*. Jessica Ki. London; 1993.
12. Grau C, Fernández H. Familia y enfermedad crónica pediátrica. *An Sist Sanit Navar*. 2010;33(2):203-212.
13. Wiener L, Hersh S, Kazak A. Psychiatric and psychosocial support for the child and family. In: Pizzo P, Poplack D, eds. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Wolters KL. Philadelphia; 2006:1414-1445.

14. Alderfer M. Use of Family Management Styles in Family Intervention Research. *J Pediatr Oncol Nurs.* 2009;23(1):32-35.
15. McCubbin M, Balling K, Possin P, Friedrich S, Bryne B. Family resilience in childhood cancer. *Fam Relat.* 2002;51(2):103-111.
16. Rolland J. Familias, Enfermedad Y Discapacidad: Una Propuesta Desde La Terapia Sistémica. Gedisa. Madrid, España; 2000.
17. Grau C. Fomentar la resiliencia en familias con enfermedades crónicas pediátricas. *Rev Española Discapac.* 2013;1(1):195-212.
18. Swift R, Sadler D, Swift M. Psychiatric findings in Wolfram syndrome homozygotes. *Lancet.* 1990:667-669.
19. Waschbisch A, Volbers B, Struffert T, Hoyer J, Schwab S, Bardutzky J. Primary diagnosis of Wolfram syndrome in an adult patient — Case report and description of a novel pathogenic mutation. *J Neurol Sci.* 2011;300(1-2):191-193. doi:10.1016/j.jns.2010.08.044.
20. Ferreira M, Geijo M, Roncero I, Sotelo E, Vñasquez E. Síndrome de Wolfram y trastornos psiquiátricos: A propósito de un caso. *Rev Psiquiatr Infanto-Juvenil.* 2014;4(47-51).
21. Nickl-Jockschat T, Kunert HJ, Herpertz-Dahlmann B, Grözinger M. Psychiatric symptoms in a patient with Wolfram syndrome caused by a combination of thalamic deficit and endocrinological pathologies. *Neurocase.* 2008; 15(1):47-52. doi:10.1080/13554790802613009.
22. Xavier J, Bourvis N, Tanet A, et al. Bipolar Disorder Type 1 in a 17-Year-Old Girl with Wolfram Syndrome. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2015:1-6.
23. Çamtosun E, Şıklar Z, Kocaay P, et al. Three cases of Wolfram syndrome with different clinical aspects. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2014;0(0). doi:10.1515/jpem-2014-0139.
24. Chaussebot A, Bannwarth S, Rouzier C, et al. Neurologic features and genotype-phenotype correlation in Wolfram syndrome. *Ann Neurol.* 2011;69(3):501-508. doi:10.1002/ana.22160.
25. Bischoff A, Reiersen A, Buttlair A, et al. Selective cognitive and psychiatric manifestations in Wolfram Syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10(1):66. doi:10.1186/s13023-015-0282-1.
26. Grupo de Trabajo de la G de PC. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Trastornos de Ansiedad en Atención Primaria. 2008.

https://portal.guiasalud.es/wpcontent/uploads/2018/12/GPC_430_Ansiedad_Lain_Entr_compl.pdf.

27. American Psychiatric Association. Manual Diagnóstico Y Estadístico de Los Trastornos Mentales (DSM-5). 5a Ed. (Panamericana EM, ed.). Madrid, España; 2014.
28. Organización Mundial de la Salud O. Clasificación Internacional de Enfermedades Décima Revisión (CIE-10). Edición Es.; 2020.
https://eciemaps.mscbs.gob.es/ecieMaps/browser/index_10_mc.html.
29. Montón C, Pérez-Echevarría M, Campos R. Escalas de ansiedad y depresión de Goldberg: una guía de entrevista eficaz para la detección del malestar psíquico. *Atención Primaria*. 1993;12:345-349.
30. Galindo O, Meneses A, Herrera A, Caballero M, Aguilar J. ESCALA HOSPITALARIA DE ANSIEDAD Y DEPRESIÓN (HADS) EN CUIDADORES PRIMARIOS INFORMALES DE PACIENTES CON CÁNCER: PROPIEDADES PSICOMÉTRICAS. *Psicooncología*. 2015;12(2-3).
31. Fernández J, Rancaño I, Hernández R. PROPIEDADES PSICOMÉTRICAS DE LA VERSIÓN ESPAÑOLA DEL CUESTIONARIO PECVEC DE PERFIL DE CALIDAD DE VIDA EN ENFERMOS CRÓNICOS. *Psicothema*. 1998;11(2):293-303.
32. Esteban G, Ruano M, Duran S. Analizan la calidad de vida de los padres de enfermos con síndrome de Wolfram. *Salud Cienc*. 2010;17(5):444-448.
33. Ruíz M, Baca E. Design and validation of the “Quality of Life Questionnaire” (“Cuestionario de Calidad de Vida”, CCV): A generic health-related perceived quality of life instrument. *Eur J Psychol Assess*. 1993. <http://psycnet.apa.org/psycinfo/1994-35850-001>. Accessed August 9, 2017.
34. Esteban G, Ruiz D, Ruiz P, Vilches A, Martín L. Evaluación del Funcionamiento Ejecutivo en pacientes con el Síndrome de Wolfram y su relación con la calidad de vida. Comunicación presentada en el II Congreso Iberoamericano de Neuropsicología y XIV Congreso de la Sociedad Andaluza de Neuropsicología. Cl. 2018.
35. Pérez E, De León J, Mota G, et al. Versión española del Cuestionario Disejecutivo (DEX-Sp): propiedades psicométricas en adictos y población no clínica. *Adicciones*. 2009;21(2):155-166.
36. Arango-Lasprilla J, DeLuca J, Chiaravalloti N. El perfil neuropsicológico en la esclerosis múltiple. *Psicothema*. 2007;19(1):1-6.

37. Castro E, Moreno-Jimenez B. Resiliencia en niños enfermos crónicos: aspectos teóricos. *Psicol em Estud.* 2007;12(81-86).
38. Baños R, Espinoza M, Garcia-Palacios A, et al. A positive psychological intervention using virtual reality for patients with advanced cancer in a hospital setting: A pilot study to assess feasibility. *Support Care Cancer.* 2013;21:263-270.
39. Botella C. *Tratamientos Psicológicos Y Salud Mental.* Publicacio. Castellon, España; 2014.
40. Fluja-Contreras J, Ruiz-Castañeda D, Botella C, Gómez I. Un programa de bienestar emocional basado en Realidad Virtual y Terapia Online para enfermedades crónicas en infancia y adolescencia: La Academia Espacial. *Rev Psicol Clínica con Niños y Adolesc.* 2017;4(3):17-25.
41. Gómez I, Fluja-Contreras J, Ruiz-Castañeda D, Castilla D. A virtual reality-based psychological treatment in long-term hospitalization. A case study. *Clin Case Stud.* 2018:1-15.
42. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica. *Clínica Sobre El Manejo de La Depresión En El Adulto.* Guía de Práctica Clínica Sobre El Manejo de La Depresión En El Adulto. (Ministerio de Sanidad SS e IA de E de TS de G, ed.); 2014.
43. Y G de trabajo de la actualización de la G de PC sobre la DM en la I, la Adolescencia. *Guía de Práctica Clínica Sobre La Depresión Mayor En La Infancia Y La Adolescencia.* Actualización. (Ministerio de Sanidad SS e IU de AC, ed.); 2018.
44. Cordero-André P, González-Blanch C, Umaran-Alfageme O, et al. Tratamiento psicológico de los trastornos emocionales en atención primaria: fundamentos teóricos y empíricos del estudio PsicAP. *Ansiedad y Estrés.* 2017;23:91-98.

12

ATENCIÓN DESDE PEDIATRÍA

12.1 INTRODUCCIÓN

- *¿A qué edad comienzan las primeras manifestaciones clínicas del Síndrome de Wolfram?*

La edad media en el diagnóstico de SW está en torno a los 20 años, sin embargo, sus primeras manifestaciones clínicas comienzan en la edad pediátrica, alrededor de los 6 años, por lo que los profesionales que atienden al niño deben conocerlas, lo que permitirá realizar un diagnóstico precoz y evitar muchas de las comorbilidades asociadas (1) (**Calidad de la evidencia: baja**).

»»» *Resumen de evidencia*

Calidad Baja

Las primeras manifestaciones clínicas del SW se dan en edad pediátrica aunque la edad media del diagnóstico es a los 20 años

»»» *Recomendaciones*

Fuerte

Identificar las manifestaciones clínicas en edad pediátrica permite un diagnóstico precoz de SW y evitar comorbilidad asociada

12.2 CLÍNICA

- *¿Cuándo debemos sospechar la presencia de SW en un niño?*
- *¿Qué características de los niños con DM, nos deben poner en alerta de estar ante un posible SW?*
- *¿Cuáles son los criterios que permitirán al pediatra la confirmación diagnóstica de SW en niños?*

Deberemos sospechar SW ante un paciente con DM de inicio en la edad pediátrica, a la que se le asocie Atrofia Óptica (AO), tras descartar otras patologías que pueden incluir estas dos entidades tales como: *Síndrome de la rubéola congénita, Neuropatía óptica hereditaria de Leber, Síndrome anémico tiamina dependiente, y Ataxia de Friedreich.* (2) **(Calidad de evidencia: baja).**

También en el caso de tener un hermano afectado por este síndrome, la sola presentación de DM en otro hermano, justificaría una alta sospecha de SW.

La DM observada en el síndrome de Wolfram (SW) se encuentra dentro de los síndromes genéticos que pueden asociarse a diabetes según American Diabetes Association (ADA)

La DM parece deberse a un trastorno degenerativo primario de la célula beta y suele ser la primera manifestación del SW, apareciendo en la primera década de la vida, precisando para su control de tratamiento Insulínico (3) **(Calidad de evidencia: moderada).**

Dado que la Diabetes suele ser el síntoma inicial, deberemos sospechar el diagnóstico de SW en niños y jóvenes diabéticos, que presenten deficiencias visuales no atribuibles a retinopatía diabética, junto con otra serie de características de su diabetes, que se comentan a continuación (4) **(Calidad de evidencia: moderada).**

Características de la DM que nos hacen sospechar el SW:

Hay tres características que no pueden hacer sospechar en es una DM en el contexto de un SW que son; el inicio de la primera infancia (edad 4-6 años), la presentación de forma lenta y sin cetoacidosis y el estudio de autoinmunidad negativo (Ac Anti GAD, ICA, IA2) (5) **(Calidad de evidencia: moderada).**

Se han establecido los siguientes criterios diagnósticos que ya ha sido explicados en el capítulo de introducción y que nos posibilitan hacer un diagnóstico correcto y precoz (2) (**Calidad de evidencia. baja**).

»»» *Resumen de la evidencia*

Baja	Deberemos sospechar SW ante un paciente con DM de inicio en la edad pediátrica, a la que se le asocie Atrofia Óptica (AO), tras descartar otras patologías
Moderada	Deberemos sospechar el diagnóstico de SW en niños y jóvenes diabéticos, que presenten deficiencias visuales no atribuibles a retinopatía diabética

»»» *Recomendaciones*

Fuerte	Sospechar la existencia de SW, en edad pediátrica, si aparece DM asociada a atrofia óptica, tras descartar otras patologías y retinopatía diabética, atendiendo a criterios mayores y menores
---------------	---

12.3 ROL DEL PEDIATRA

- *¿Cuál es el rol del pediatra, en la atención de los niños con SW?*

No se ha identificado ningún estudio que explore el rol del pediatra de atención primaria en el seguimiento y control de los niños con SW.

Seguimiento

El pediatra que atiende a pacientes con SW debe estar involucrado tanto en procesos generales, como la anamnesis y la exploración física, como en otros más específicos como los estudios analíticos, pruebas funcionales o la gestión del acceso a pruebas especiales, así como la identificación de familiares susceptibles de ser referidos para estudio genético.

Deberá realizar una labor de seguimiento y coordinación, con el apoyo de un equipo multidisciplinar que incluya a los siguientes especialistas: Oftalmología, Otorrinolaringología, Neuropediatra, Endocrinología pediátrica, Cardiología pediátrica, Urología, Psiquiatra infantil y Psicología.

Control del tratamiento

Por otro lado, debe conocer los signos de alerta de las posibles complicaciones, y realizar un Seguimiento de tratamientos farmacológicos y no farmacológicos adaptados a los condicionantes físicos y fisiológicos del paciente. Otro grupo de procedimientos, que podrían ser de interés para los pacientes y familiares serían las terapias de apoyo y técnicas de consejo sanitario estructurado.

»»» *Recomendaciones*

Fuerte	Seguir y controlar el tratamiento de niños con SW, coordinado con equipo multidisciplinar
---------------	---

12.4 PATOLOGÍAS QUE LOS PACIENTES PUEDEN PRESENTAR A LO LARGO DE SU DESARROLLO

12.4.1 DIABETES MELLITUS

- *¿Qué aspectos en el seguimiento de la DM del paciente con SW, debe contemplar el pediatra?*

La diabetes mellitus ha sido ampliamente descrita en el capítulo 5.1 **DIABETES MELLITUS**, por lo que se remite al lector a revisar dicho tema.

Suele ser la primera manifestación clínica del SW y aparece en la primera década de la vida, precisando para su control de tratamiento Insulínico, aunque a dosis más bajas que las requeridas en pacientes con diabetes tipo 1, siendo la prevalencia de complicaciones microvasculares baja, aunque la DM supere 10 años de evolución (6) (**Calidad de evidencia: baja**).

-El tratamiento Insulínico será similar al estándar y estará basado en el régimen basal-bolo, y al igual que en otros niños con DM, podremos usar una combinación de Insulina Lenta y Análogos de acción rápida (7) (**Calidad de evidencia: moderada**).

- Se les realizará educación diabetológica, teniendo en cuenta que sus limitaciones visuales pueden afectar a su capacidad de ejercicio físico y de auto-tratamiento.
- Los pacientes deberán tener establecido y conocer, su Factor de sensibilidad a la insulina y así como el Índice insulina /ración.
- Se debe tener en cuenta que algunos de los síntomas debidos clásicamente a hiperglucemia, como la Poliuria, pueden deberse a otras complicaciones de SW como la Diabetes insípida, Vejiga neurógena, etc.
- Se realizará determinación de HbA1c al menos cada 3-6 meses, así como control anual (al igual que está protocolizado en otros niños con DM) de, Microalbuminuria, Neuropatía, retinopatía diabética y tensión arterial, y perfil lipídico cada 5 años (anual si LDH > 100 mg/dl).
- Las posibles complicaciones de la DM serán tratadas de forma estándar.
- El objetivo de buen control glucémico será HbA1c < 7,5 %
- Es aconsejable el uso de un sistema de monitorización continua de glucosa (8) (Calidad de evidencia: fuerte).

»»» *Resumen de la evidencia*

Moderada	Tratamiento insulínico combinando insulina lenta y análogos de acción rápida
Fuerte	Educación diabetológica considerando las limitaciones visuales
Baja	Dosis más bajas de insulina

»»» *Recomendaciones*

Fuerte	Tratar la diabetes en niños con SW de forma estándar
Fuerte	Usar sistema de monitorización continua de glucosa

12.4.2 NEUROPATIA OPTICA

- ¿Qué intervenciones deberá realizar el pediatra a sus pacientes con SW desde el punto de vista oftalmológico?

Las manifestaciones ópticas han sido ampliamente descritas en el **capítulo 7 AFECTACIÓN DE LA VISIÓN**, por lo que se remite al lector a revisar dicho tema.

La atrofia del nervio óptico con la consiguiente pérdida de agudeza visual, suele ser la siguiente manifestación clínica en estos pacientes, presentándose alrededor de los 11 años (9) (**Calidad de evidencia: moderada**).

Dicha atrofia del nervio óptico, se va a manifestar por pérdida de la visión del color y de la visión periférica, síntomas que también podrán ser explorados por el pediatra y alertarle de la necesidad de una rápida derivación al Oftalmólogo.

- Todos los pacientes deberán ser evaluados por un oftalmólogo, con una periodicidad anual (9), siendo el pediatra, el encargado de su derivación y coordinación (**Calidad de evidencia: moderada**).
- La Valoración clínica del pediatra, incluirá dentro de la anamnesis, un interrogatorio sobre la presencia de alteraciones visuales, discromatopsias, etc. Y en la exploración:
 - la realización del test de Ishihara/Stilling y una valoración de campimetría de confrontación, en la exploración de los pacientes colaboradores (8) (**Calidad de evidencia: fuerte**).

»»» Resumen de la evidencia

Moderada	La pérdida de agudeza visual suele diagnosticarse a los 11 años
Fuerte	La valoración incluye test Ishihara y campimetría

»»» Recomendaciones

Fuerte	Derivar a oftalmología a todos los pacientes con SW de forma anual
---------------	--

12.4.3 MANIFESTACIONES AUDITIVAS

- ¿Qué intervenciones deberá realizar el pediatra a sus pacientes con SW dentro de su valoración auditiva?

Las manifestaciones auditivas han sido ampliamente descritas en el **capítulo 8 AFECTACIÓN DE LA AUDICIÓN**, por lo que se remite al lector a revisar dicho tema.

En este capítulo, al tratarse de un apartado pediátrico cabe recordar que la hipoacusia es neurosensorial, bilateral y simétrica (entre el 62 y el 75% de los pacientes presentan hipoacusia), con mayor afectación en frecuencias agudas al principio y que suele aparecer en la *infancia tardía* (es más frecuente en la segunda década de la vida) (*bibliografía 14-15 del capítulo de ORL*). No obstante, puede ocurrir en cualquier edad, habiendo pacientes que lo presentan en los primeros años de vida. Hay estudios que sugieren que cuanto antes comience la pérdida más rápidamente evoluciona (*bibliografía 15 del capítulo de ORL*).F

Una vez detectado el síndrome de Wolfram en el niño, además de una buena historia clínica y una otoscopia, es fundamental o bien derivar al otorrinolaringólogo o a un pediatra con suficiente experiencia para realizar una exploración auditiva adecuada. Como ocurre siempre que se deban realizar pruebas audiológicas a pacientes en la primera década de la vida, se debe elegir entre audiometría o Potenciales. Según la edad del paciente, la madurez del niño, la pericia y experiencia del audiometrista con pacientes en edad pediátrica, la adaptación del equipo para explorar a menores (audiómetro principalmente), etc., se deberá optar por una audiometría tonal o por PEACT. En términos generales, podemos aceptar que los niños mayores de 6 años, siempre y cuando tenga una madurez adecuada, se elija la audiometría tonal y en los menores se escoja PEACT. No obstante, se debe evaluar cada caso individualmente atendiendo a todo lo mencionado previamente.

Otras pruebas como la impedanciometría se deben hacer a todos los niños. La audiometría de alta frecuencia y las pruebas de inteligibilidad son recomendables en niños mayores y en casos seleccionados.

Como ya se ha mencionado en el capítulo de audición, cuando aparece hipoacusia, los tratamientos disponibles son la *prótesis auditivas y el implante*

coclear, este último cuando exista una hipoacusia severa/profunda y no sea posible una buena adaptación al audífono. Es recomendable que la adaptación de la prótesis auditiva se realice en centros especializados o con suficiente experiencia en niños, ya que el ajuste del audífono en un menor es más complicado que en un adulto.

Cabe destacar que el diagnóstico precoz y seguimiento son fundamentales en pacientes con Wolfram, y más en niños. Un retraso en el diagnóstico puede dar lugar a un retraso del lenguaje, un aislamiento del niño, confusiones en el diagnóstico y a multitud de problemas derivados de no detectar la sordera en pacientes pediátricos.

»»» *Resumen de la evidencia*

Baja	La hipoacusia más frecuente en el síndrome de Wolfram es una Hipoacusia neurosensorial, bilateral y simétrica. Comienza en frecuencias agudas y va progresando. Afecta entre el 62 y el 75% de los pacientes y aparece con más frecuencia en la <i>infancia tardía</i> (en la segunda década de la vida).
-------------	---

»»» *Recomendaciones*

Las recomendaciones vienen más ampliamente detalladas en el capítulo 8 y son aplicables tanto en niños como en adultos, a excepción de la elección entre PEACT y audiometría tonal (en el adulto se recomienda audiometría).

Fuerte	Dada la prevalencia y la clínica de estos pacientes, ante niño con síndrome de Wolfram se recomienda la realización de pruebas de audición (audiometría o PEACT) en el momento del diagnóstico y un seguimiento anual para detectar posibles cambios
Fuerte	Derivar a otorrinolaringólogo anualmente
Fuerte	El pediatra debe interrogar por pérdida de audición en cada valoración para una detección precoz
Fuerte	Se recomienda prótesis auditiva a aquellos niños con una hipoacusia en frecuencias conversacionales demostrada en la audiometría tonal
Fuerte	Se recomienda implante coclear a aquellos pacientes con hipoacusia muy severas que no se adaptan a prótesis auditivas convencionales

12.4.4 MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS

- *¿Qué intervenciones deberá realizar el pediatra a sus pacientes con SW dentro de su valoración neurológica?*

Las manifestaciones neurológicas han sido ampliamente descritas en el **capítulo 10 SÍNTOMAS NEUROLÓGICOS**, por lo que se remite al lector a revisar dicho tema.

Más del 60% de los pacientes con síndrome de Wólfram desarrollan manifestaciones neurológicas, que suelen presentarse como problemas de equilibrio y coordinación (Ataxia) a partir de la edad adulta temprana (10) (**Calidad de evidencia: baja**).

Las alteraciones neurológicas se verán en un capítulo concreto y aunque no suelen presentarse en la edad pediatría, el pediatra deberá estar atento al posible inicio de estos problemas, y detectarlos precozmente mediante una exploración neurológica rigurosa.

- Realizar exploración neurológica completa, incluyendo exploración de la marcha y coordinación con periodicidad anual si están asintomáticos y semestral si presentan algún síntoma neurológico.
- Se deberá realizar valoración del área cognitiva, mediante el uso de pruebas adaptadas a la edad del niño (VISC-IV). En caso de sospecha de deterioro, se remitirá al Psicólogo, coordinando la rehabilitación y educación especial.
- Se deberá valorar la realización de estudios de imagen, en casos de alteraciones en la valoración neurológica (RM cerebral).
- Uso de escalas para valoración de la Ataxia (Escala SARA).
- Interrogar sobre dificultades en el habla o en la deglución e indicar Terapia de deglución la cual será realizada por el terapeuta del habla, donde debería remitirse en caso de presentarlas.
- Preguntar a los padres sobre el descaso nocturno, y posibles pausas de apnea, valorando la necesidad de derivar para: Polisomnografía u Oximetría nocturna.

- Despiñaje neuropatía autónoma: Valorar Arreflexia, hormigueos, ardor (11) (**Calidad de evidencia: baja**).
- Realización de EEG ante la sospecha de crisis comiciales (8) (**Calidad de la evidencia: evidencia fuerte**).

»»» *Resumen de la evidencia*

Baja	El 60% de pacientes con SW desarrollan manifestaciones neurológicas
Baja	Ataxia aparece a partir de edad adulta temprana
Baja	Valorar arreflexia, hormigueos, ardor para despiñaje neuropatía autónoma

»»» *Recomendaciones*

Fuerte	Realizar exploración neurológica completa
Fuerte	Valorar realizar RM cerebral si hay alteración neurológica
Fuerte	Usar escalas adaptadas a la edad del niño
Fuerte	Realizar EEG si hay se sospechan crisis comiciales

12.4.5 ALTERACIONES PSIQUIÁTRICAS

- *¿Qué evaluación Psiquiátrica debe realizar el pediatra a los pacientes con SW?*

La enfermedad psiquiátrica y los trastornos del comportamiento, se presentan en el 60% de pacientes. La alta incidencia de estos trastornos, junto con la gravedad de algunos de ellos, como el comportamiento suicida, hacen de la valoración psiquiátrica y el seguimiento, una parte esencial del tratamiento en estos niños (5) (**Calidad de evidencia: moderada**).

- El pediatra valorará: apariencia, comportamiento, estado de ánimo, pensamientos anormales, etc.
- Dada la alta prevalencia de trastornos psiquiátricos, la presencia de síntomas ansiosos-depresivos, serán indicación de valoración por Psiquiatría.

- El pediatra deberá familiarizarse con el uso de escalas para la detección de ansiedad y depresión en Atención primaria
- Los pacientes serán derivados al Psiquiatra-Psicólogo, con periodicidad anual, como parte del seguimiento, para la detección precoz y tratamiento de este tipo de problemas (12) (**Calidad de evidencia: moderada**).

»»» *Resumen de la evidencia*

Moderada	El 60% de los pacientes presentan enfermedad psiquiátrica y trastornos del comportamiento
Moderada	La presencia de síntomas ansioso depresivos serán indicación de valoración por psiquiatra

»»» *Recomendaciones*

Moderada	Se recomienda derivación anual a psiquiatra-psicólogo
Moderada	Se recomienda valorar apariencia, comportamiento, estado de ánimo, pensamientos anormales
Moderada	Se recomienda usar escalas de detección ansiedad depresión

12.4.6 ALTERACIONES UROLOGICAS

- *¿Qué intervenciones debe realizar el pediatra, para el diagnóstico precoz y seguimiento de los problemas nefro-urológicos en los niños con SW?*

Las alteraciones urológicas han sido ampliamente descritas en el **capítulo 9 SISTEMA UROLÓGICO**, por lo que se remite al lector a revisar dicho tema.

La afectación urológica se va a presentar en mas del 50% de los pacientes (13) (**Calidad de evidencia: moderada**)

Las anomalías urológicas, aunque suelen manifestarse en la tercera década de la vida, ya han sido descritas en la primera y segunda década y consisten en dilatación del tracto urinario sin obstrucción y alteraciones de la contractibilidad del detrusor, habiéndose descrito tanto hiperreflexia como hiporreflexia.

También han sido descritas alteraciones en la función esfinteriana (14) (**Calidad de evidencia: moderada**).

Los problemas urológicos se deben sospechar y detectar de forma precoz, para permitir el tratamiento de la disfunción de la vejiga. La falta de reconocimiento de este aspecto de la enfermedad, puede precipitar una insuficiencia renal aguda (15) o causar una insuficiencia renal crónica (**Calidad de evidencia: moderada**).

Entre las intervenciones que debe realizar el pediatra se encuentran:

- Prevención y tratamiento precoz de las Infecciones urinarias, que se presenten.
- Realizar aclaramiento de creatinina, en las analíticas de control usando Formula de Schwartz con periodicidad anual.
- Determinación anual de electrolitos y niveles de creatinina en sangre, con valoración de los resultados ajustados por edad.
- Eco renal y de vías urinarias con periodicidad anual.
- Si el paciente presenta clínica o alteraciones en la valoración urológica, se deberá remitir al urólogo o cirujano infantil para estudio Urodinámico (8). (**Calidad de evidencia: fuerte**)
- De forma programada todos los pacientes con SW deber ser valorados por Urología para Estudio urodinámico no invasivo, pese a estar asintomáticos (16) (**Calidad de la evidencia: moderada**).
- Apoyo y entrenamiento en el auto-sondaje, cuando esté indicado, teniendo siempre presente el aumento del riesgo de infección de tracto urinario, que presentan estos pacientes.

»»» *Resumen de la evidencia*

Moderada	El 50% de los pacientes presentan afectaciones urológicas
Moderada	Las anomalías urológicas consisten en dilatación del tracto urinario, alteraciones contractibilidad del detrusor y alteraciones de la función esfinteriana
Moderada	La falta de reconocimiento de este aspecto de la enfermedad puede precipitar insuficiencia renal aguda o crónica

»»» *Recomendaciones*

Fuerte	Sospechar y tratar de forma precoz los problemas urológicos
Fuerte	Se recomienda solicitar de forma anual pruebas complementarias: analítica y ecografía
Fuerte	Se recomienda derivar a urólogo de forma programada

12.4.7 DIABETES INSÍPIDA

- *¿Qué intervenciones debe realizar el pediatra, para el correcto manejo de la Diabetes Insípida en el SW?*

La diabetes insípida ha sido ampliamente descrita en el **capítulo 5.2 DIABETES INSÍPIDA** por lo que se remite al lector a revisar dicho tema.

La diabetes insípida (DI), más comúnmente del tipo central, se cree que puede deberse a anomalías en el lóbulo posterior de la hipófisis o a una atrofia del hipotálamo, como se ha puesto en evidencia por los estudios neuro-radiológicos.

Suele ser un hallazgo tardío, presentándose en 73% de los pacientes, y haciéndose evidente en la segunda década de la vida, con una edad promedio de 14 años. Su primer síntoma va a ser la poliuria, la cual no debe ser justificada por la hiperglucemia o las alteraciones urológicas, que pueden presentar estos pacientes (17) (**Calidad de la evidencia moderada**).

El tratamiento se basa en la administración de Vasopresina.

En este sentido, las intervenciones que debe realizar el pediatra son:

- Interrogar sobre aumento del número de micciones, volumen de las mismas, necesidad de levantarse por la noche a orinar, o presencia de episodios de enuresis nocturna.
- Si hay síntomas de Poliuria: Deberemos determinar el Volumen de orina en 24 horas, expresándolo en cc/ k / hora. (Considerar Poliuria > 2 cc / k / h) (18) (**Calidad de evidencia: alta**).

- Si existe poliuria evidenciada y no justificada por la hiperglucemia, se remitirá a Endocrinología infantil, para realizar test de Miller (prueba de la sed), la cual es recomendable realizar en el contexto hospitalario
- El pediatra deberá realizar un control periódico de la natremia, sobre todo en casos de aumento de la dosis de Vasopresina.

»»» *Resumen de la evidencia*

Calidad Moderada	El 73% presenta diabetes insípida siendo poliuria el primer síntoma
Calidad Alta	Determinar el volumen de orina en 24h. Considerar poliuria >2cc/k/h

»»» *Recomendaciones*

Fuerte	Se recomienda realizar controles periódicos de natremia
Fuerte	Se recomienda interrogar sobre síntomas de poliuria
Fuerte	Se recomienda derivar a endocrinología para test Miller

12.4.8 HIPOGONADISMO

- *¿Qué aspectos del desarrollo sexual debemos vigilar en preadolescentes con SW?*

El hipogonadismo ha sido descrito en el **capítulo 5.3 HIPOGONADISMO** por lo que se remite al lector a revisar dicho tema.

Esta patología ha sido descrita en un importante número de pacientes con SW. El hipogonadismo (hiper o hipogonadotrófico), aunque generalmente primario, ha sido notificado con una frecuencia de hasta el 34% en pacientes con SW masculinos, manifestándose como retraso en el inicio puberal, disfunción eréctil y disminución de la fertilidad. En las mujeres se han comunicado retraso o detención puberal y anomalías menstruales, incluso amenorrea.

El pediatra deberá estar atento al retraso en el inicio de la pubertad o a la detención de su desarrollo.

-Valorar los signos de inicio puberal:

- * En niños: Aumento del volumen testicular > 4 cc
- * En niñas. Inicio del desarrollo mamario

-Seguimiento del desarrollo puberal: Estadio de TANNER en todas las visitas de control.

-En caso de retraso o alteración del desarrollo puberal, realizaremos interconsulta a Endocrinología infantil , realizando previamente:

- * Testosterona, FSF y LH e Inhibina B (en niños)
- * FSH, LH, Estradiol e Inhibina B (en niñas)
- * TSH y T4 L
- * Edad ósea

- El tratamiento del hipogonadismo será el estándar: testosterona (varones) y Estrogenos-gestagenos (hembras) (8) (**Calidad de la evidencia: fuerte**).

»»» *Resumen de la evidencia*

Fuerte	El 34% de los niños con SW manifiestan retraso en el inicio puberal
Fuerte	En las niñas anomalías menstruales incluso amenorrea
Fuerte	El tratamiento del hipogonadismo será el estándar

»»» *Recomendaciones*

Fuerte	Se recomienda valorar el inicio de la pubertad para detectar un posible retraso
Fuerte	Se recomienda realizar el estadio de TANNER en todas las visitas de control
Fuerte	Se recomienda realizar interconsulta a endocrinología infantil

12.4.9 ALTERACIONES CARDIACAS

- *¿Qué valoración cardiovascular debe hacer el pediatra ante un niño con SW?*

Se han notificado un numero inusualmente alto de trastornos cardiacos congénitos y arritmias, en pacientes con SW, destacando entre las mas frecuentes: Estenosis pulmonar, Comunicación Interventricular y Tetralogía de Fallot (19) **(Calidad de la evidencia: moderada)**.

No hay descrito cual es control que debe de realizar un pediatra en el SW, pero dado que son frecuentes las patologías cardiacas deberá realizar un despistaje de dichas patologías en los pacientes con SW.

Los aspectos que debe valorar el pediatra son:

- Valoración completa cardiovascular que incluya:
 - o Anamnesis sobre disnea, dolor torácico, palpitaciones, etc
 - o Auscultación cardíaca y palpación de pulsos.
 - o Determinación de Tensión arterial y valoración ajustadas para talla y sexo
- EKG al menos 1 vez si está asintomático, y repetir si tiene síntomas cardiovasculares
- Derivación al menos una vez al cardiólogo infantil para Ecocardiografía doppler color (ya que algunas de las cardiopatías congénitas, pueden ser clínicamente asintomáticas durante la infancia) (20) **(Calidad de la evidencia: moderada)**.

»»» *Resumen de la evidencia*

Moderada	Las patologías cardiacas más frecuentes son estenosis pulmonar, comunicación interventricular y tetralogía de Fallot
Moderada	Algunas cardiopatías congénitas pueden ser clínicamente asintomáticas durante la infancia

»»» *Recomendaciones*

Moderada	Se recomienda realizar una valoración completa cardiovascular
Moderada	Se recomienda derivar al cardiólogo infantil para ecocardiografia doppler color

12.4.10 AFECTACION GASTROINTESTINAL

- *¿Cuál debe ser la actitud del pediatra ante un paciente pediátrico con SW y clínica digestiva?*

Pese a presentarse en un elevado número de pacientes, los síntomas gastrointestinales, siguen ocupando un lugar secundario en la clínica del SW. Sin embargo, en la literatura se ha informado de trastornos de la motilidad intestinal, gastroparesia e incontinencia intestinal en este tipo de pacientes (21) (**Calidad de la evidencia: baja**).

Se han detectado un importante número de pacientes con SW, que presentaban úlceras pépticas e infección por *Helicobacter Pylori*. Dado que la sintomatología ulcerosa en el niño no presenta una clínica tan característica como en el adulto, en los niños con sintomatología intestinal persistente, se debería valorar la investigación de dicha infección (13) (**Calidad de la evidencia: moderada**).

Los aspectos digestivos a valorar son la persistencia en la duración de los síntomas, la afectación del descanso nocturno, la localización de los mismos y los síntomas asociados como fallo pondoestatural, otros síntomas digestivos, etc. Solo se realizará investigación de *Helicobacter pylori* (HP) en pacientes que persisten sintomáticos. En ese caso, el test del aliento con 17C sería la primera prueba diagnóstica en mayores de 6 años para el diagnóstico de la infección por poseer una alta sensibilidad (>96%) y especificidad (>97%). En menores de 6 años se optaría por la determinación de antígeno HP en heces. El tratamiento sólo está indicado en pacientes infectados con HP que estén sintomáticos (23) (**Calidad de la evidencia: moderada**).

El resto de patologías digestivas se deberán manejar de una forma estándar (23) (**Calidad de la evidencia: moderada**).

»»» *Resumen de la evidencia*

Baja	Se ha informado de trastornos de la motilidad intestinal, gastroparesia e incontinencia intestinal
Moderada	En mayores de 6 años, para realizar el diagnóstico de infección por HP, usaremos el test del aliento por poseer una alta sensibilidad y especificidad
Moderada	En menores de 6 años, para realizar el diagnóstico de infección por HP, usaremos la determinación de antígeno HP pylori en heces

»»» *Recomendaciones*

Fuerte	Se recomienda investigar en niños con sintomatología intestinal persistente la infección de HP
Moderada	Si persisten síntomas de infección por HP. Solicitar el test del aliento en mayores de 6 años y determinación antígeno helicobacter en heces a menores de 6 años
Moderada	Manejar de forma estándar el resto de patologías digestivas

12.4.11 OTRAS ALTERACIONES A VIGILAR

- *¿Qué otras alteraciones hay que vigilar en niños con SW?*

- **Talla baja:** Los pacientes afectados de SW suelen presentar talla baja, en ocasiones relacionada con un defecto en la secreción de GH y en otra por causa multifactorial (retraso en el inicio puberal, enfermedades crónicas, etc)(23) (**Calidad de la evidencia: moderada**).

Estos pacientes precisan de:

- Seguimiento longitudinal de su crecimiento, relacionándolo siempre con su estadio de TANNER dada el frecuente retraso puberal que suelen presentar.
- En casos de desviaciones de su talla diana, se realizará edad ósea y valoración completa de talla baja, incluyendo: GH, IGF-I e IGFBP3.
- **Alteraciones Oseas:** Sobre todo limitación de la movilidad articular en las articulaciones interfalángicas, presencia de espina bífida y malformaciones de extremidades. Dichas patologías, deberán ser valoradas en las exploraciones de seguimiento de estos pacientes (24) (**Calidad de la evidencia: moderada**).

»»» *Resumen de la evidencia*

Moderada	Los niños con SW suelen tener talla baja y alteraciones óseas
Moderada	Las alteraciones óseas son limitación de la movilidad articular interfalángica, espina bífida y malformaciones de extremidades

»»» *Recomendaciones*

Condicional	Incluir en la exploración de niños con SW seguimiento longitudinal del crecimiento según estadio TANNER
Condicional	Realizar edad ósea y valoración completa de talla baja
Condicional	Valorar en las exploraciones de seguimiento las alteraciones óseas

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Esteban Bueno G, Gómez Trujillo FM. Manifestaciones clínicas y retraso diagnóstico en el síndrome de Wolfram. *Rev Clin Esp.* 2006;206(7):332-5.
2. Gema Esteban Bueno, Mónica Ruano García, Sonia Grandes Velasco, Karina Villar Gómez de las Heras: Una familia con Síndrome de Wolfram. *EV CLÍN MED FAM* 2013; 6 (1): 54-57
3. Lou Frances G, Soto de Ruiz S, López Madrazo Hernández MJ, Macipe Costa R, Rodríguez Rigual M. Síndrome de Wolfram. Estudio clínico y genético en dos familias. *An Pediatr .Barcelona.* 2008;68 (1):54-57.
4. Kinsley BT, Swify M, Dumont RH, Swift RG. Morbidity and mortality in Wolfram syndrome. *Diabetes Care.* 1995;18(12):1566-70
5. Rivas Gómez B, Reza Albarrán AA. Diabetes mellitas y atrofia óptica: estudio del síndrome de Wolfram. *Gac Med Mex.* 2017;153:468.474.
6. Silva P, Cedres L, Vomen A, Tapie A, Rodriguez S, Raggio V y cols. Syndrome de Wolfram. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.*2019;10(2):74-80
7. Barrio Castellanos R, Ros Pérez P. Diabetes tipo 1 en la edad pediátrica:insulinoterapia. *Protoc diagn ter pediatr.* 2019;1:77-89.
8. Wolfram Syndrome Guideline. Development Group Management of wolfram syndrome a clinical guideline EURO-WABB is supported by The European Commission under the Health. 28-04.2014.
9. Fumihiko Urano. Wolfram Syndrome: Diagnosis, Management, and Treatment *Curr Diab Rep* (2016) 16: 6
10. Zmyslowska A, Malkowski B, Fendler W, et al. Central nervous system PET-CT imaging reveals regional impairments in pediatric patients with Wolfram syndrome. *PLoS One.* 2014;9(12):e115605. doi:10.1371/journal.pone.0115605.
11. Chaussebot A, Bannwarth S, Rouzier C, Vialettes B, Mkaem SA, Chabrol B, Cano A, Labauge P, Paquis-Flucklinger V. Neurologic features and genotype-phenotype correlation in Wolfram syndrome. *Ann Neurol.* 2011; 69:501-508
12. Hamel C and al. Protocolo Nacional de Diagnostico et de Soins (PNDS-Syndrome de Wolfram). Centre de référence des maladies rares en ophtalmologie (OPHTARA). Octubre 2019.

13. Kumar S. Wolfram syndrome : important implications for pediatricians and pediatric endocrinologists. *Pediatr Diabetes*. 2010 ;11(1) :28-37.
14. Hasan Ma, HazzaI, Najada A. Wolfram's (DIDMOAD).syndrome and chronic renal failure Saudi J.Kidney Dis Transpl 2000: 11: 53–58.
15. Piccoli Gb, Mezza E, Jeantet A, Segoloni Gp. An uncommon genetic syndrome with acute renal. Failure in a 30-year-old diabetic patient *Nephrol Dial. Transplant* 2003: 18: 206–208
16. R. Wragg R, McCarty L, Diaz RP, Barret T. Bladder dysfunction in Wolfram Syndrome is highf prevalent and progresses to megayestis. *Journal of Pediatric* febrero 2018. 53 (2): 321–325.
17. Boutzios G, Lavadas S, Marinakis E, et al. Endocrine and metabolic. Aspects of the Wolfram syndrome. *Endocrine*. 2011; 40: 10-3.
18. Lumbereras Fernández J, Amil Pérez B. Poliuria y polidipsia. *Protoc diagn ter pediatr*. 2014; 1: 81-9
19. Hüseyin A. Korkmaz y col. Asociación entre el síndrome de Wolfram y la tetralogía de Fallot en una niña. *Arch Argent Pediatr* 2016; 114(3): e163-e166.
20. Sociedad Española de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas. *Protocolos de cardiología pediátrica*. Barcelona. 2015. 3ª Edición.
21. Liu Z, Sakakibara R, Uchiyama T, et al. Bowel dysfunction in Wolfram syndrome *Diabetes Care* 2006: 29: 472–473.
22. E. Ramos Boluda. Gastritis y enfermedad ulcerosa péptica. *Pediatr Integral* 2015; XIX (2): 83-91
23. Medlej R, Wasson J, Baz P el al. Diabetes mellitus and optic atrophy: a study of Wolfram syndrome in the Lebanese population *J Clin Endocrinol Metab* 2004: 89: 1656–1661.
24. Gil Collado M. Diabetes Mellitus y atrofia óptica: La clave del diagnóstico del Síndrome de Wolfram. *Rev Med Cos Cen*. 2015;72(614):167-173.

13

ASPECTOS GENÉTICOS

- *¿Cuáles son las bases genéticas que determinan la aparición del Síndrome de Wolfram (SW)?*

El Síndrome de Wolfram (SW) se define genéticamente como una enfermedad autosómica recesiva. El gen causante de la mayoría de los casos sindrómicos es el gen WFS1, descubierto y caracterizado en 1998 como causante de la enfermedad, situado en el cromosoma 4: 4p16.1 (1) (**Calidad de la evidencia alta**). Además del gen WFS1, en el año 2000, se localizó un segundo locus en el cromosoma 4: 4q22-q24, siendo CISD2 el gen mutado tras análisis de 4 familias Jordanas consanguíneas, esta mutación ha sido encontrada en más casos con SW y ha le atribuya como responsable del SW tipo 2, (2,3) (**Calidad de la evidencia: alta**). Existen diferencias fenotípicas entre ambos tipos de Wolfram. Mientras que en el tipo 1 existe la diabetes insípida, en el tipo 2 los pacientes no la padecen, pero sufren de ulceraciones y sangrados en la parte alta del tracto gastrointestinal (3,4). (**Calidad de evidencia moderada**)

En algunos casos mutaciones de WFS1 en heterozigosis han sido asociados con formas autosómicas dominantes para algunos síntomas del SW, como la pérdida auditiva neurosensorial no sindrómica de baja frecuencia DFNA6 / 14/38 (LFSNHL relacionada con WFS1; (5) (**Calidad de la evidencia:**

baja). También se pueden presentar otros síntomas asociados a la presencia de WFS 1 en heterocigosis como son atrofia óptica autosómica dominante, la disminución auditiva (6), diabetes tipo 2 (7) y problemas psiquiátricos (6,8) (**Calidad de la evidencia: moderada**).

En la mayoría de los casos, los padres de un niño afectado por Síndrome de Wolfram son normalmente heterocigotos y portarán un alelo mutado para *WFS1*. Sólo en casos excepcionales, uno de los dos padres será heterocigoto y el otro no, en esos casos la mutación del segundo alelo en el hijo afectado ocurre “de novo” (9) (**Calidad de evidencia moderada**).

El gen *WFS1* abarca más de 33,4 kb de ADN, tiene 8 exones, que se transcriben en un ARN mensajero de 3640 nucleótidos, de los cuales 2673 pb son codificantes, siendo el primer exón no codificante. El exón más grande es el 8 de 1812 pb. Se han descrito más de 150 mutaciones distintas en diferentes poblaciones, la mayoría de ellas localizadas en el exón 8. (10) (**Calidad de la evidencia: alta**).

La proteína codificada es la wolframina, de 890 aminoácidos y unos 400 KDa de peso molecular, que se sitúa en la membrana del retículo endoplásmico, atravesándola con 9 dominios transmembrana, y actuando como un canal de calcio. La wolframina se expresa de manera ubicua en todas las células, pero tiene una alta expresión en las células beta de los islotes pancreáticos, y en las neuronas cerebrales (10) (**Calidad de la evidencia: alta**).

Las mutaciones en *WFS1* suelen ser deletéreas para la expresión proteica, conduciendo a una falta de función de la misma y a alto nivel de estrés de retículo endoplásmico, por pérdida de calcio hacia el citoplasma lo que activa una respuesta de estrés en el citoplasma y apoptosis.

El gen *CISD2*, que codifica la proteína 2 CDGSH que contiene un dominio sulfuro de hierro, se encuentra también en el retículo endoplásmico pero no interacciona directamente con Wolframina. (11) (**Calidad de la evidencia: alta**).

»»» *Resumen de la evidencia*

Alta	<p>Existe un consenso general en los artículos indexados de alto impacto en que el síndrome de Wolfram está en su mayoría causado por mutaciones en el gen <i>WFS1</i>.</p> <p>El síndrome de Wolfram se define genéticamente como una enfermedad autosómica recesiva. El gen causante de la mayoría de los casos sindrómicos es el gen <i>WFS1</i></p>
-------------	---

Alta	Hay otros artículos que prueban la existencia del segundo tipo de Wolfram por mutaciones en CISD1
Moderada	Existen diferencias fenotípicas WS tipo 1 y WS tipo 2
Baja	En algunos casos mutaciones de WFS1 en heterocigosis han sido asociados con formas autosómicas dominantes para algunos síntomas del SW, como la pérdida auditiva neurosensorial
Alta	Habitualmente los progenitores son heterocigotos y portarán un alelo mutado para WFS1. <i>Excepcionalmente solo uno de los progenitores es heterocigoto produciéndose la mutación “de novo” en el afectado</i>
Alta	En el gen WFS1 se han descrito más de 150 mutaciones, la mayoría de ellas localizadas en el exón 8
Alta	La proteína codificada es la wolframina, de 890 aminoácidos y unos 400kDa de peso molecular, que se sitúa en la membrana del retículo endoplásmico, atravesándola con 9 dominios transmembrana, y actuando como un canal de calcio. La wolframina se expresa de manera ubicua en todas las células, pero tiene una alta expresión en las células beta de los islotes pancreáticos, y en las neuronas cerebrales
Baja-Moderada	Se ha estudiado la correlación entre ciertas mutaciones y la aparición de la clínica y se conoce la frecuencia y distribución de las mutaciones descritas en los pacientes de Wolfram

13.1 ALGORITMO GENÉTICO ANTE CLÍNICA COMPATIBLE CON SÍNDROME DE WOLFRAM

- *¿Cuál es la secuencia de pasos que debemos seguir ante una sospecha clínica de Síndrome de Wolfram, para encontrar la(s) mutacione(s) causante(s) de la clínica?*

El análisis genético de acuerdo en lo establecido en el artículo 3 de la Ley 14/2007 es el procedimiento destinado a detectar la presencia, ausencia o variantes de uno o varios segmentos de material genético (12)

De acuerdo a lo que señala el artículo 9 de la ley 14/2007 :

- En la realización de análisis genéticos se asegurará la protección de los derechos de las personas y del tratamiento de los datos genéticos de carácter personal.
- Los análisis genéticos se llevarán a cabo con criterios de pertinencia, calidad, equidad y accesibilidad.
- Solo podrán hacerse pruebas predictivas de enfermedades genéticas o que permitan identificar al sujeto como portador de un gen responsable de una enfermedad, o detectar una predisposición o una susceptibilidad genética a una enfermedad, con fines médicos o de investigación médica.

Los análisis genéticos deben cumplir los siguientes requisitos:

- Tener validez analítica y clínica: Existir evidencia científica sobre la efectividad de la prueba.
- Ser de utilidad clínica: Elemento esencial para el diagnóstico, pronóstico, selección y seguimiento de tratamientos, así como para tomar decisiones reproductivas, siempre que el balance beneficio / riesgo sea favorable.
- Valoración previa en relación a las implicaciones éticas, sociales, legales, organizativas y económicas.

Además, según el Real Decreto 1030/ 2006 de 15 de Septiembre (12) se indican los criterios para la realización de análisis genéticos:

1. Análisis genéticos diagnósticos: Se realizan en personas con signos o síntomas de enfermedad y sirven para confirmar o descartar una enfermedad o trastorno de base genética determinado:

- a. La persona presenta signos sugestivos de enfermedad o trastorno genético que puede ser diagnosticado mediante el análisis genético.
- b. Al menos uno de los requisitos siguientes:
 - i. El diagnóstico genético de la enfermedad implicará un claro beneficio en el manejo clínico del enfermo o de sus familiares.
 - ii. El diagnóstico genético de la enfermedad evitará la realización de otros procedimientos diagnósticos o terapéuticos inapropiados.
 - iii. El diagnóstico genético de la enfermedad proporcionará información clave para la toma de decisiones reproductivas del

individuo o de sus familiares que pueden comprometer a su descendencia.

2. Análisis genéticos presintomáticos: Se realizan en personas asintomáticas y sirven para determinar si presentan un riesgo elevado de desarrollar una enfermedad:

a. La persona pertenece a una familia o grupo poblacional de alto riesgo en los que se ha identificado la presencia de una enfermedad o trastorno genético cuya alteración genética ha sido previamente caracterizada y puede ser identificada mediante análisis genético.

b. Al menos uno de los siguientes requisitos:

- i. El análisis genético permite un diagnóstico precoz y un tratamiento más temprano que se traduce en una disminución de la morbimortalidad de la enfermedad, en la previsión de una mejor respuesta terapéutica o en evitar toxicidades por efectos secundarios.
- ii. El diagnóstico genético de la enfermedad permitirá la toma de decisiones reproductivas del individuo o de sus familiares que pueden comprometer a su descendencia.
- iii. El estudio genético presintomático en menores en enfermedades que aparecen en la edad adulta se deben diferir hasta que la persona tenga la madurez y competencia para comprender las implicaciones de su decisión, salvo que existan medidas preventivas eficaces aplicables en la infancia. En enfermedades que aparecen en la infancia y que pueden ser prevenidas o tratadas adecuadamente se debe realizar lo más cercano posible a la fecha en la que se deben de iniciar dichas medidas preventivas y/o terapéuticas.

3. Análisis genéticos de portadores: Se realizan en personas con alto riesgo de transmisión de enfermedad a su descendencia, sin consecuencias para esta persona pero sirven para determinar si es portadora de una alteración genética hereditaria:

a. La persona debido a sus antecedentes personales o familiares presenta un riesgo elevado de ser portador de una determinada enfermedad o trastorno

genético cuya alteración genética se conoce y que puede ser identificada mediante análisis genético.

b. El diagnóstico genético permitirá la toma de decisiones reproductivas del individuo o de sus familiares que pueden comprometer a su descendencia.

c. El estudio genético de portadores en menores no se realizara hasta que el menor alcance la madurez y competencia necesarias para comprender la naturaleza de su decisión y sus implicaciones y sea capaz de dar su consentimiento.

4. Análisis genéticos para diagnóstico prenatal: Se realizan en el feto con alto riesgo de sufrir una determinada enfermedad o trastorno genético relacionado con su salud: anomalía cromosómica o molecular. Deben cumplir los siguientes requisitos:

a. El feto tiene alto riesgo de padecer una enfermedad o trastorno genético graves, o pertenece a una familia en la que se ha descrito la presencia de una enfermedad o trastorno genético graves.

b. Enfermedad o trastorno genético cuya alteración genética se conoce y puede ser identificada mediante el correspondiente análisis genético.

c. El análisis genético deberá contribuir al manejo clínico de la gestación o del recién nacido o la toma de decisiones reproductivas.

5. Análisis para el diagnóstico genético Preimplantacional (DGP): Se realiza en preembriones con alto riesgo de padecer enfermedades o trastornos de base genética grave, de aparición precoz y no susceptibles de tratamiento curativo con arreglo a los conocimientos científicos actuales y servirá para identificar a los preembriones no afectados que serán transferidos mediante técnicas de reproducción asistida humana.

6. Análisis de farmacogenética y farmacogenómica: Se realizan en personas que necesitan ser tratadas con determinados medicamentos incluidos en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud y sirve para determinar la estrategia terapéutica, valorar la respuesta al tratamiento o evitar posibles efectos adversos en un individuo determinado.

Los estudios genéticos en caso de Síndrome de Wolfram irán destinados principalmente al diagnóstico del paciente, pero también a partir de dicho diagnóstico se realizarán estudio de portadores a familiares de primer grado; en caso de deseo reproductivo de una pareja portadora también se realizarán análisis para diagnóstico genético Preimplantacional y/o análisis para diagnóstico prenatal.

Todo ello siempre tras Consejo Genético pre y postanalítico por personal cualificado.

Clásicamente, en caso de sospecha clínica de Síndrome de Wolfram, se hace un diagnóstico genético del caso índice familiar a partir de la purificación de ADN genómico de 5-10 ml de sangre periférica. Como en más del 90% de los casos, el gen causante de la clínica es el *WFS1*, es empezaría por el análisis por amplificación y secuenciación de Sanger, de los 8 exones del *gen WFS1*, incluyendo los bordes intrónicos / exónicos. En caso de no encontrar por secuenciación de los exones amplificados ninguna mutación, se procedería a hacer el análisis de MLPA (Multiple Ligation PCR Analysis) para la detección de grandes deleciones o duplicaciones que pudieran afectar a uno o más exones incluso al *gen WFS1*. De no encontrar ninguna alteración genética, una vez descartada la mutación en el *gen WFS1*, a continuación se haría el análisis del *gen CISD2*, siguiendo el mismo protocolo, primero secuenciación de exones y bordes intrónicos / exónicos y luego hacer MLPA para descartar o confirmar la presencia de deleciones o duplicaciones de exón o exones completos.

Si se encuentran mutaciones en 1 o en los 2 alelos de *WFS1/CISD2* del caso índice, se recomienda hacer el análisis de mutaciones en los padres del caso índice. Por supuesto, todos estos análisis genéticos se harán con el consentimiento informado de los pacientes (o padres en caso de ser menor de edad) y de los familiares a los que se someta a análisis genético.

Puede suceder que alguno de los padres no sea portador, aunque el hijo tenga los dos alelos mutados, en este caso sería posible que la mutación en el segundo alelo se hubiera producido de novo en el hijo, aunque la probabilidad es baja.

También sería posible no encontrar la mutación en las zonas estudiadas por secuenciación y MLPA. En estos casos, existiría la posibilidad de que la mutación/(es) se encontrasen en una zona intrónica o bien en una zona

reguladora de los genes candidatos (*WFS1/CISD2*) (13) (**Calidad de la evidencia: baja**).

Recientemente, con la puesta en marcha de los procedimientos de NGS (Next Generation Sequencing), en los grandes hospitales, o laboratorios dedicados a diagnóstico genético se recurre a la realización de exomas completos y analizar los cambios encontrados en el exoma. En el caso de encontrar mutaciones en *WFS1*, se debe confirmar por una secuenciación Sanger tras amplificación y secuenciación del exón afectado.

»»» *Resumen de la evidencia*

Calidad Baja	La presencia de antecedentes familiares apoya el diagnóstico pero su ausencia no lo descarta
Calidad Baja	El hecho de no encontrarse las mutaciones en los genes candidatos <i>WFS1</i> , <i>CISD2</i> , no implica diagnóstico negativo de SW. Los criterios clínicos prevalecen siempre sobre los genéticos que son confirmatorios

»»» *Recomendaciones*

Fuerte	Se recomienda considerar los criterios clínicos básicos con relación al inicio de la aparición de la sintomatología, la caracterización del cuadro clínico actual y la historia familiar y general del paciente. La orientación diagnóstica se hará según los criterios clínicos y la genética sólo será una herramienta confirmatoria
Fuerte	Se recomienda que el informe genético sea informado de manera comprensiva para los padres, familiares del paciente y para el propio paciente. Por tanto, se recomienda que los informes sean explicados por especialistas en Genética
Calidad Baja	Ante una clínica sugestiva de Wolfram, debe hacerse el análisis genético
Calidad Baja	Ante la aparición de cambios en la secuencia del gen <i>WFS1</i> ó <i>CISD2</i> del afectado, se hará un análisis del gen que presente los cambios en los padres, para ver estudios de segregación

13.2 CONSEJO GENÉTICO

- *Una vez obtenido el resultado del análisis genético en una familia afectada por Síndrome de Wolfram, ¿cómo se informa del resultado a la familia?*

Ante la aparición de un caso de síndrome de Wolfram en una familia, con diagnóstico clínico y genética conocida, se debe hablar con la familia y dar consejo genético. Al tratarse de una enfermedad de herencia autosómica recesiva se requiere el estudio de portadores. Por tanto, se habrá recomendado previamente un análisis genético de ambos progenitores, para confirmar que el afectado ha heredado los alelos mutados de los padres, los cuales son portadores en heterocigosis y por tanto normales fenotípicamente.

Los portadores son heterocigotos de una enfermedad autosómica recesiva y no tienen riesgo de desarrollar la enfermedad.

Hay que explicar a los padres, una vez confirmado que ambos son portadores en heterocigosis, del riesgo de tener otro hijo con síndrome de Wolfram.

La probabilidad de que una pareja de portadores del síndrome de Wolfram (SWF1), fenotípicamente sanos, en la forma más clásica, tengan un hijo afectado con SW, es en cada embarazo de un 25%, cuando se hereda el alelo mutado de cada progenitor, un 25% serán sanos no portadores por haber heredado ambos alelos normales y el 50% de los hijos serán sanos portadores, con un alelo normal y un alelo mutado, genotípicamente heterocigotos y fenotípicamente sanos para el Wolfram.

Siempre que se conozcan las mutaciones en el paciente y se haya hecho estudio de portadores a los progenitores, se deberá realizar un adecuado Consejo Genético informando del riesgo de transmisión que será de un 25%.

Posteriormente se explicarán las técnicas de Diagnóstico Genético Preimplantacional (DGP), que se basa en realizar el estudio genético de las mutaciones que presentan los portadores (progenitores) a embriones obtenidos por medio de técnicas de Reproducción Asistida (ICSI/FIV) y que los embriones libres de enfermedad son los que posteriormente se implantaran a la madre. También se les informa a los progenitores que si existe riesgo familiar también se puede realizar estudio genético en líquido amniótico o vellosidad corial mediante Amniocentesis y/o biopsia corial que nos indicaran si el feto presenta o no la enfermedad las mutaciones familiares.

»»» *Recomendaciones*

Fuerte	El consejo genético debe realizarse mediante una entrevista personal con la familia y en términos que sean comprensibles para el paciente, y/o la familia
Fuerte	Ante los resultados genéticos en una familia de Wolfram, se debe realizar consejo genético
Fuerte	El consejo genético se hará por un especialista en Genética, preferiblemente del departamento de Genética Clínica del Centro donde se ha realizado la prueba. En caso de que en el laboratorio de diagnóstico no se haga el consejo genético, el médico de atención primaria, un especialista en Genética, un médico especialista o pediatra, si tiene los debidos conocimientos genéticos puede realizar el consejo genético
Fuerte	Ante la presencia de un paciente con sintomatología de SW se recomienda proceder al estudio genético de los genes candidatos WFS1 y CISD2. Si se encuentran las mutaciones, se requiere un estudio familiar para comprobar si los progenitores son portadores de las mutaciones, con la consiguiente posibilidad de recurrencia en la aparición del SW en otro miembro de la descendencia. Si existen además hermanos se recomienda el estudio genético de todos ellos para comprobar la condición de portador de alguna de las mutaciones, sano, o afectado por SW
Fuerte	Ante la aparición de un caso de SW en una familia, se precisa consejo genético, una vez se tenga el informe de los resultados genéticos

13.3 TERAPIA GÉNICA Y CELULAR: SITUACIÓN ACTUAL DE TERAPIAS CÉLULO-GÉNICAS

- *¿En qué consiste las terapias génicas y celulares y cuál es la situación actual de dichas terapias avanzadas en el caso del síndrome de Wolfram?*

Durante décadas los científicos han estado buscando maneras de modificar genes o de substituir genes defectuosos con genes saludables para tratar, curar o prevenir una enfermedad o afección médica. Los programas más recientemente aprobados tienden a tratar una enfermedad ocasionada por mutaciones en un gen específico.

Mediante la **terapia genética**, la investigación puede plantearse de modos diferentes dependiendo del problema existente. Se puede substituir un gen mutado que esté ocasionando un trastorno de salud por la variante sana; agregar genes que le ayuden al cuerpo a combatir o a tratar la enfermedad, o desactivar los genes que están ocasionando problemas.

Para insertar genes nuevos directamente dentro de las células, los científicos utilizan un vehículo que lleve el gen hasta las células, conocido como “vector” que ha sido diseñado genéticamente para administrar el gen. Normalmente se usan virus atenuados, por su capacidad de infección e inserción en las células de manera estable, y porque pueden transportar tamaños de ADN grandes, como el de los genes a tratar. Suelen ser adenovirus asociados, o lentivirus, que carecen de secuencias que puedan originar daño a la célula, y que son como meros recipientes y transportadores de los genes de interés dentro de la célula.

Antes de que una compañía pueda lanzar un producto de terapia genética al mercado para uso en humanos, dicho producto debe ser puesto a prueba para garantizar su seguridad y efectividad tanto en células in vitro, en el laboratorio, como en modelos animales de experimentación, normalmente ratones. Esto se

hace de modo que se pueda evaluar el riesgo frente al beneficio de la terapia (14, 15) (**Calidad de evidencia: alta**).

En el caso concreto del Síndrome de Wolfram se necesita diseñar algún modo de reemplazar los tejidos dañados, tales como las células de las células β de los islotes pancreáticos y las células de la retina. Esto se puede hacer mediante lentivirus o adenovirus asociados portadores del gen WFS1 a introducir, e infectando las células correspondientes. De hecho, una estrategia de este tipo se pensó para infectar células de la retina en un modelo murino de SW, para detener la apoptosis de los conos y bastones de la retina (15) (**Calidad de evidencia: baja**). Sin embargo, el problema fue que el ratón KO para WFS1 no expresaba un fenotipo de deficiencia visual como en los pacientes. La terapia se encuentra en plena expansión actual mediante expresión del producto génico que falta en las células de la retina, a través de vectores virales (lentivirales y adenovirus asociados) que puedan infectar las células receptoras de la retina y restaurar al menos la expresión parcial del gen deficiente. Se ha realizado ya en algún tipo de retinosis pigmentaria y se está planificando en Wolfram. El balance entre beneficios y riesgos solo se puede evaluar tras la realización de un ensayo clínico. El coste es presumiblemente alto, dados los precedentes con la terapia empleada en retinosis pigmentaria, Luxturna que se aproxima a 800.000 € por año (15) (**Calidad de evidencia: moderada**).

Por eso se ha pensado en la alternativa de aislar fibroblastos de los pacientes, reparar el gen mutado y transformarlos en células desdiferenciadas pluripotentes a partir de los mismos (14) (**Calidad de la evidencia: baja**). En este artículo se revisan modelos de enfermedades raras a partir de fibroblastos de pacientes transformados en células pluripotentes iPSCs y su valor como posibles células terapéuticas una vez corregidas genéticamente y diferenciadas a los tipos celulares deseados.

La desdiferenciación se induce por transfección de una mezcla de genes troncales o de expresión en células madre. Estas células así desdiferenciadas, pluripotentes son las llamadas iPS, a partir de las cuales se puede diferenciar en los tipos celulares que necesitemos transplantar tales como células productoras de insulina de los islotes pancreáticos, células de la retina y neuronas. Las iPSCs derivadas de células beta pancreáticas de pacientes de Wolfram son piedras angulares en la búsqueda de nuevas modalidades terapéuticas para el síndrome de Wolfram (14) (**Calidad de evidencia: baja**).

En la terapia génica tiene un papel muy importante CRISPR CAS 9 para trabajar hacia una cura para el síndrome de Wolfram, la causa raíz de la enfermedad, la pérdida de la función debido a la mutación del gen WFS-1 debe ser un objetivo. Usando la tecnología CRISPR/CAS9, el grupo del Dr. Urano está tratando de reemplazar un gen Wolfram patogénico con un gen WFS-1 no patogénico. Actualmente, este trabajo se realiza utilizando células madre pluripotenciales inducidas (iPSC) generadas para el estudio de tratamientos para WS (4) **(Calidad de evidencia baja)**.

Respecto a la terapia farmacológica en el SW, existe la posibilidad de identificar fármacos para el tratamiento de pacientes con Síndrome de Wolfram, especialmente en relación a la diabetes. La idea de estas terapias se basa en disminuir los síntomas de estrés de retículo endoplásmico en las células de Wolfram (4,16,17) **(Calidad de la evidencia: moderada)**. Se utilizarían fármacos de reposicionamiento o segundo uso, que ya existen en el mercado para otros usos terapéuticos. La reutilización de medicamentos ya en uso y que están actualmente aprobados por agencias reguladoras, como la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) y la Comisión Europea y la Agencia Europea de Medicamento (EMA), para encontrar terapias para otras enfermedades. Esta es una opción terapéutica atractiva porque el desarrollo de nuevos compuestos de tratamiento lleva mucho tiempo y dinero, que se puede evitar mediante el uso de estos medicamentos disponibles aprobados por la FDA/EMA (4,18) **(Calidad de evidencia: moderada)**

En el tratamiento del Síndrome de Wolfram, las drogas pueden dirigirse a varias áreas de Disfunción de ER que incluye moduladores del estrés de ER, homeostasis del calcio del ER y proteostasis celular (4,16,18). Diversos fármacos ya conocidos están en estudios de ensayos clínicos se están desarrollando para valorar su eficacia en el SW. Destacamos el ensayo del dantroleno sodio que coordina el Dr. Urano (4), el ensayo del ac. Valproico coordinado por el Dr. Timothy Barrett (*A pivotal, randomised, efficacy and safety trial of sodium valproate, in paediatric and adult patients with wolfram syndrome*. N° EudraCT 2017-001215-37) siendo nuestro Equipo Multidisciplinar un Grupo de investigación asociado. El balance entre beneficios y riesgos solo se puede evaluar tras la realización de un ensayo clínico. En el caso de las terapias farmacológicas, el coste puede ser asequible porque se trata de reposicionamiento o segundo uso de fármacos que ya existen en el mercado para otros usos terapéuticos.

Por otro lado, aunque de mayor coste existe la posibilidad de desarrollar medicamentos dirigidas a la protección del RE. Los medicamentos disponibles actualmente no están diseñados específicamente para atacar el estrés de ER o la disfunción de ER por lo que debemos crear nuevas moléculas pequeñas para controlar la homeostasis ER en Síndrome de Wolfram además de usar aprobado por la FDA drogas. Hay tres pilares principales que sostienen ER homeostasis: homeostasis de calcio, regulación redox, y plegamiento de proteínas. La evidencia acumulada sugiere que la proteína WFS1 juega un papel en el mantenimiento del calcio ER homeostasis, elevando la posibilidad de que pequeñas moléculas que puede regular los niveles de calcio ER puede prevenir la célula muerte en el síndrome de Wolfram (4, 18) (**calidad alta**).

»»» *Resumen de la evidencia*

Alta	Antes de que una compañía pueda lanzar un producto de terapia genética al mercado para uso en humanos, dicho producto debe ser puesto a prueba para garantizar su seguridad y efectividad tanto en células in vitro, en el laboratorio, como en modelos animales de experimentación, normalmente ratones
Baja	Un modelo de terapia génica el SW es el uso de lentivirus o adenovirus portadores del gen WFS1 a introducir en las células a tratar. Se ha usado en la retina de un modelo murino de SW
Moderada	La terapia génica basada en lentivirales y adenovirus asociados tiene un coste/beneficio muy elevado
Moderada	La técnica CRISPR CAS 9 puede ayudar a lograr una cura en el SW
Baja	Revisión de los modelos de enfermedades raras a partir de fibroblastos de pacientes transformados en células pluripotentes iPSCs y su valor como posibles células terapéuticas una vez corregidas genéticamente y diferenciadas a los tipos celulares deseados
Baja	iPSCs derivados de células beta pancreáticas de pacientes de Wolfram son piedras angulares en la búsqueda de nuevas modalidades terapéuticas para el síndrome de Wolfram. Se pueden usar estas células como modelo para la búsqueda e identificación de fármacos para el tratamiento de pacientes con Síndrome de Wolfram, especialmente en relación a la diabetes
Moderada	En la terapia farmacológica del SW existe la posibilidad de identificar fármacos para el tratamiento de pacientes con Síndrome de Wolfram, especialmente en relación a la diabetes. La idea de esta terapia se basa en disminuir los síntomas de estrés de retículo endoplásmico en las células de Wolfram

Moderada	Los fármacos de reposicionamiento o segundo uso son una opción coste/beneficio muy adecuada en el SW
Alta	En el tratamiento de Wolfram síndrome, los fármacos pueden dirigirse a varias áreas de Disfunción de ER que incluye moduladores del estrés de ER, homeostasis del calcio den el ER y proteostasis celular
Alta	Hay tres pilares principales que sostienen ER homeostasis: homeostasis de calcio, regulación redox, y plegamiento de proteínas. La evidencia acumulada sugiere que La proteína WFS1 juega un papel en el mantenimiento del calcio ER homeostasis, elevando la posibilidad de que pequeñas moléculas que puede regular los niveles de calcio ER puede prevenir la célula muerte en el síndrome de Wolfram

»»» *Recomendación*

Condicional	Las nuevas terapias en el SW que aún no han sido comercializadas para ese uso, han de administrarse en el contexto de un ensayo clínico que permita el control clínico y seguridad de los pacientes
--------------------	---

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Inoue H, Tanizawa Y, Wasson J, et al. A gene encoding a transmembrane protein is mutated in patients with diabetes mellitus and optic atrophy (Wolfram syndrome). *Nat Genet* 1998;20:143–148.
2. ElShanti H, Lidral AC, Jarrah N, Druhan L, Ajlouni K (2000) Homozygosity mapping identifies an additional locus for Wolfram syndrome on chromosome 4q. *Am J Hum Genet* 66: 1229–1236.
3. Rigoli L, Di Bella C. Wolfram Syndrome 1 and Wolfram Syndrome 2 *Curr Opin Pediatr* 2012 Aug;24(4):512-7. doi: 10.1097/MOP.0b013e328354ccdf.
4. Urano F. Wolfram Syndrome: Diagnosis, Management, and Treatment. *Curr Diab Rep*. 2016; 16: 6. Published online 2016 Jan 7. doi: 10.1007/s11892-015-0702-6).
5. Young TL, Ives E, Lynch E, et al. Non-syndromic progressive hearing loss DFNA38 is caused by heterozygous missense mutation in the Wolfram syndrome gene WFS1. *Hum Mol Genet* 2001;10:2509–2514.
6. Rendtorff ND, Lodahl M, Boulahbel H, et al. Identification of p.A684V missense mutation in the WFS1 gene as a frequent cause of autosomal dominant optic atrophy and hearing impairment. *Am J Med Genet A* 2011;155A:1298–1313.
7. Wasson J, Permutt MA. Candidate gene studies reveal that the WFS1 gene joins the expanding list of novel type 2 diabetes genes. *Diabetologia* 2008;51:391–393.
8. Khanim F, Kirk J, Latif F, Barrett TG. WFS1/wolframin mutations, Wolfram syndrome, and associated diseases. *Hum Mutat* 2001;17:357–367.
9. De Franco E, Flanagan SE, Yagi T, Abreu D, Mahadevan J, Johnson MB, Jones G, Acosta F, Mulaudzi M, Lek N, Oh V, Petz O, Caswell R, Ellard S, Urano F, Hattersley AT. Dominant ER Stress-Inducing WFS1 Mutations Underlie a Genetic Syndrome of Neonatal/Infancy-Onset Diabetes, Congenital Sensorineural Deafness, and Congenital Cataracts. *Diabetes*. 2017 66:2044-2053.
10. De Heredia ML, Clèries R, Nunes V. Genotypic classification of patients with Wolfram syndrome: insights into the natural history of the disease and correlation with phenotype. *Genet Med*. 2013; 15:497-506.
11. Amr S, Heisey C, Zhang M, et al. A homozygous mutation in a novel zinc-finger protein, ERIS, is responsible for Wolfram syndrome 2. *Am J Hum Genet* 2007;81:673–683.

12. Consejo Genético. Regulación. Documento BOE-A-2006-16212
13. Ricketts C, Zatyka M, Barrett T. The characterisation of the human Wolfram syndrome gene promoter demonstrating regulation by Sp1 and Sp3 transcription factors. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1759:367-377.
14. Tabar V, Studer L. Pluripotent stem cells in regenerative medicine: challenges and recent progress. *Nat Rev Genet*. 2014;15(2):82–92.
15. Keeler AM, Flotte TR. Recombinant Adeno-Associated Virus Gene Therapy in Light of Luxturna (and Zolgensma and Glybera): Where Are We, and How Did We Get Here?. *Annu Rev Virol*. 2019;6(1):601-621. doi:10.1146/annurev-virology-092818-015530
16. Urano F. Wolfram syndrome iPS cells: the first human cell model of endoplasmic reticulum disease. *Diabetes*. 2014;63(3):844–6.
17. S.I. Stone, D. Abreu, J.B.McGill, et al., Monogenic and syndromic diabetes due to endoplasmic reticulum stress, *Journal of Diabetes and Its Complications*, <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2020.107618>
18. Abreu D, Urano F. Current Landscape of Treatments for Wolfram Syndrome. *Trends in Pharmacological Sciences*, Month 2019, Vol. xx, No. Xx (ARTICLE IN PRESS)

14

ABORDAJE DESDE ATENCIÓN PRIMARIA

- *¿Qué funciones debe de desarrollar el profesional de Atención Primaria en la atención de un paciente con Síndrome de Wolfram?*

Atención Primaria (AP) es el eslabón más accesible de la asistencia sanitaria siendo generalmente la puerta de entrada de los pacientes con enfermedades raras al sistema sanitario. Este nivel básico e inicial de la asistencia sanitaria garantiza la globalidad y continuidad de la atención a lo largo de toda la vida del paciente actuando como gestor y coordinador de casos y regulador de flujos (1, 2) (**Calidad de la evidencia: baja**).

El médico de familia desempeña un papel muy importante en todo el proceso socio-sanitario de estas enfermedades minoritarias, incluyendo cada una de sus fases: sospecha diagnóstica, derivación a especialista hospitalario y seguimiento de la enfermedad sin olvidar el acompañamiento del paciente y su familia (3,4) (**Calidad de la evidencia: baja**).

El profesional de primaria es el “especialista en las familias” y esto cobra gran importancia en las enfermedades raras y en especial en el SW debido a que por sus características de elevada morbimortalidad, inicio con frecuencia en la

infancia, carácter hereditario y carácter degenerativo y progresivo originará un importante desajuste en el sistema familiar.

Este primer nivel de la asistencia es el más accesible al afectado y deben de cuidarse todas las facetas de la atención sanitaria integral y personalizada que precisan estos pacientes. Es necesario asumir una perspectiva biopsicosocial tanto de la salud como de la enfermedad, circunstancias propias del primer nivel que aportan un bagaje y un abanico de posibilidades aplicables en la mejora de la atención sanitaria (5) (**Calidad de la evidencia: baja**).

La AP abarca un amplio catálogo de actividades asistenciales para atender adecuadamente al individuo que padece físicamente la enfermedad pero también tiene muy presente a la familia. La intervención de estos profesionales comprende todas las fases por lo que implica actuaciones tanto diagnósticas como de seguimiento y terapéuticas de procesos agudos o crónicos. La AP además aporta actuaciones de promoción de la salud, educación sanitaria y prevención de la enfermedad.

No se ha identificado ningún estudio que explore el papel de la AP en el seguimiento y control del SW. Para responder a las preguntas planteadas nos hemos basado en la cartera de servicios comunes de AP que se ofrece en el sistema sanitario público en España y en los trabajos publicados sobre el manejo de los profesionales de primaria del SW y otras enfermedades minoritarias.

El papel de la AP en el cuidado y seguimiento de los pacientes con enfermedades poco frecuentes aunque es de gran importancia ha sido poco valorado hasta relativamente hace poco tiempo. La primera referencia que se ha localizado al respecto del destacado papel del médico de familia en la atención a estas enfermedades se encuentra en un trabajo publicado en 1993 (6) (**Calidad de la evidencia: baja**) en el que se destaca el papel de estos profesionales ante la posibilidad de ver casos “extraordinarios” recomendando estar atentos en pacientes con una enfermedad de apariencia común pero que presenta síntomas no habituales o que sigue un curso atípico. En los últimos 20 años ha empezado a reconocerse poco a poco el importante papel de estos profesionales. Destacamos un trabajo publicado en 2004 que analiza la experiencia acumulada de 50 años de un centro de AP, siendo el médico de familia el primero en identificar/sospechar una enfermedad de las denominadas «raras» en 9 de cada 10 casos y también es capaz de establecer el diagnóstico definitivo y el seguimiento completo en más de la mitad de ellos. (7) (**Calidad de la evidencia: baja**).

En la actualidad hay grupos específicos de trabajo de médicos de familia que abordan como mejorar la atención adecuada a las familias afectadas por enfermedades minoritarias e incluso desarrollan protocolos para mejorar esta asistencia como por ejemplo el protocolo DICE-APER (8,9) (**Calidad de la evidencia: baja**).

El grupo elaborador de esta guía ha seleccionado aquellos servicios que se pueden ofrecer desde AP para el adecuado seguimiento y control de los pacientes con SW, además de los cuidados recomendados para la población general.

14.1 FASE DIAGNÓSTICA

La presencia de una serie de signos o síntomas que no acaban de encajar con las afecciones más prevalentes y una clínica anodina debe mantener al profesional de AP alerta para sospechar que no son los síntomas de una de las entidades que habitualmente se atienden sino que puede existir una enfermedad o en este caso un Síndrome de los denominados “raros” e iniciar los cauces para lograr un diagnóstico precoz que propiciará unos cuidados precoces que permitan mejorar la calidad de vida de estos pacientes, disminuir las complicaciones y aumentar su supervivencia (10) (**Calidad de la evidencia: baja**). El médico de AP está en una posición única para proporcionar una continuidad en la atención de los pacientes y la familiar, de esta forma en el caso del SW un niño con diabetes mellitus en el que se asocien manifestaciones inusuales de su proceso endocrinológico como por ejemplo disminución rápida de la visión o disminución de la audición entre otros, debe de ponernos en alerta sobre la posible existencia de éste síndrome (11) (**Calidad de la evidencia: baja**).

Al hablar de “mejorar la calidad de vida” debemos de contemplar no sólo aspectos meramente físicos de la enfermedad también es muy importante cómo se aborda desde una perspectiva biopsicosocial esta enfermedad y atender a la familia en conjunto (12) (**Calidad de la evidencia: baja**).

Es frecuente que al ser un niño, los padres también comentarán sus dudas, inquietudes y miedos a su médico de AP. El nivel asistencial de AP posee unas características que propicia la interconexión de todos los profesionales de este nivel (enfermería, medicina de familia, pediatría de familia, fisioterapia y

trabajo social). Interconexión en las fases de diagnóstico y en todos los procesos evolutivos de la enfermedad en los que además se debe valorar la repercusión que ocasiona la enfermedad en su entorno para que los profesionales puedan orientar a la familia para que afronte esta etapa y las siguientes.

Se hace especialmente interesante la fluidez de información y el trabajo en equipo de los profesionales de primaria en el paso del niño afectado por la enfermedad a adulto. Estos profesionales objetivarán y serán partícipes de primera línea de esta transición que sin lugar a dudas se facilitará si ha existido conexión interprofesional.

La percepción por parte de la familia de este trabajo del equipo es también muy importante dado que facilitará una confianza y adecuada relación entre familia y equipo de primaria.

Los profesionales de AP son por tanto frecuentemente el primer escalón de la atención sanitaria a estas familias siendo una pieza clave que orienta y toma las primeras decisiones de medidas diagnósticas y terapéuticas procediendo a derivar al paciente al dispositivo más adecuado para realizar el diagnóstico específico y su caracterización genética y molecular. Finalmente, cursará la interconsulta al especialista hospitalario más indicado que permitirá lograr cerrar el proceso diagnóstico (13) (**Calidad de la evidencia: baja**).

Esta fase de diagnóstico tiene sus peculiaridades debido a que suele ser prolongada en el tiempo debido al difícil diagnóstico de estas entidades. Se estima una media de 10 a 15 años de retraso diagnóstico en enfermedades poco frecuentes. Es este periodo de búsqueda de diagnóstico, las familias por lo general, demandan a su profesional de AP una mayor escucha activa y capacidad de empatizar con el fin de transmitir sus dudas, incertidumbres, angustias y miedos (12,14) (**Calidad de la evidencia: baja**).

El profesional para abordar esta etapa no precisa de grandes recursos técnicos o de elevados conocimientos sobre la enfermedad sin embargo es importante tener conciencia de la realidad del día a día de estos enfermos y de sus familias, ofrecerles acompañamiento y guía en este periodo de búsqueda de diagnóstico que puede durar varios años (12,15) (**Calidad de la evidencia: baja**).

Es necesario que se ofrezca cercanía al paciente y a su entorno más cercano así como un seguimiento continuado e inmediato, una práctica basada en la prevención y en la dispensa de cuidados y habilidades de comunicación. Las

familias afectadas por enfermedades minoritarias pueden tener problemas de comunicación con el médico por eso es especialmente importante que el profesional de primaria como dispensador de cuidados potencie las habilidades de comunicación de los pacientes/familias.

14.2 FASE SEGUIMIENTO

El diagnóstico de una enfermedad poco frecuente no significa pasar al ámbito de la atención hospitalaria finalizando la atención por parte de los profesionales de la AP.

En estos pacientes/familias es especialmente importante la coordinación interniveles con la finalidad de ofrecer una atención centrada en el paciente/familia. En las enfermedades minoritarias y concretamente en el SW que es una entidad crónica, degenerativa, progresiva y que carece de tratamiento eficaz es necesario proporcionar cuidados y acciones encaminadas a ofrecer un soporte en la esfera doméstica y social, proporcionando al paciente las ayudas que sean precisas para hacer más llevaderas las consecuencias de estos trastornos.

Tal y como se ha indicado en el apartado del diagnóstico, la AP posee un equipo integrado por médicos, personal de enfermería, trabajadores sociales y fisioterapeutas, todos ellos enfocados en torno a las necesidades del paciente y coordinados por su médico de primaria (pediatra/médico de familia). Este equipo dispone de los mecanismos para poder contemplar la enfermedad desde una esfera biopsicosocial y abordar los requerimientos del paciente/familia en esta fase información inicialmente de tipo médico pero posteriormente, conforme van siendo conscientes de la problemática a la que se enfrentan, solicitarán información sobre recursos sociales existentes para estas enfermedades y precisarán de atención en el ámbito psicológico. De esta forma el profesional aunque debe imprescindiblemente abordar los aspectos físicos (el control de síntomas) también ha de ofertar apoyo psicológico y social (12,16) (**Calidad de la evidencia: baja**).

En la esfera psicológica hay que saber cómo responder a los miedos, incertidumbres y duelos que irán apareciendo a medida que el afectado vaya perdiendo sus capacidades (pérdida de visión, audición, desequilibrio en la marcha...) procurando la asistencia psico-emocional en cada fase, con el fin de

minimizar el impacto emocional que supone ser dependiente. No debemos de descuidar ofrecer formación y apoyo a la familia y al cuidador, precisando pautas para poder enfrentarse a una enfermedad tan compleja y discapacitante como el SW en todas sus fases y especialmente en fases más avanzadas(12) (**Calidad de la evidencia: baja**).

A continuación se van a indicar las actuaciones que el médico de familia debe de realizar para el seguimiento de las manifestaciones físicas de la enfermedad entre las que se incluyen procesos comunes a todas las enfermedades como la anamnesis y la exploración física y otros específicos como son la medición de la agudeza visual (AV) y/o el fondo de ojo (FO) o como las exploraciones otorrinolaringológicas (acumetría cualitativa) y la identificación de familiares susceptibles de ser referidos para estudio genético. Asimismo, el médico de AP puede tener un papel activo en la gestión del acceso a diferentes procedimientos diagnósticos, como pruebas de laboratorio , estudios de imagen o pruebas genéticas (17) (**Calidad de la evidencia: baja**).

El médico de AP realiza actividades de información y vigilancia en la protección de la salud y tiene un papel muy importante en la detección de problemas de salud que puedan beneficiarse de una detección temprana como son la diabetes, los problemas urinarios, los problemas de visión, la hipoacusia, problemas en deglución o la ataxia.

Es muy importante en cada valoración del paciente, realizar una correcta y detallada anamnesis. El profesional de primaria, conociendo las peculiaridades de este Síndrome puede guiar su exploración y buscar de posibles síntomas o signos que puedan haber pasado desapercibidos en principio por el profesional e incluso por el paciente y la familia.

14.3 CONTROL DEL TRATAMIENTO

El médico de familia debe ser parte activa en el proceso terapéutico dado que como se ha indicado, se encuentra involucrado en múltiples procesos de la enfermedad. Es necesaria su participación no sólo en la indicación de los tratamientos sino también en la prescripción y seguimiento.

Los pacientes con SW poseen una enfermedad multiorgánica donde se suman tratamientos para distintas entidades y órganos lo que hace prioritario la

evaluación en conjunto de los diversos tratamientos. Es posible que lo que sirve para una entidad puede descompensar otra y además es necesario tener muy presente los condicionantes físicos y fisiológicos del paciente. El profesional de AP está capacitado y debe de realizar este ejercicio integrador de las diversas entidades que padece el paciente, los distintos tratamientos que precisa y las peculiaridades psicosociales del afectado y su entorno. Es importante tener presente que no sólo debemos valorar las terapias medicamentosas y tal como hemos señalado en otros apartados, es necesario tener en cuenta que debe darse un soporte psicosocial al paciente y a la familia.

Se debe contemplar como terapias de seguimiento todo el apoyo psicosocial, terapias de apoyo y técnicas de consejo sanitario estructurado que desde AP se puede aportar a los pacientes y familiares.

Desde AP además se puede ayudar a la familia y paciente elaborando informes que tengan en cuenta toda la patología que presenta cada paciente y las limitaciones que le origina en sus actividades de la vida diaria para facilitar la solicitud de discapacidad o minusvalía en el IMSERSO.

14.4 SEGUIMIENTO AL FINAL DE LA VIDA

En el SW también es importante estar con el paciente y la familia al final del proceso y ofrecerles una adecuada atención. El profesional AP conocedor de la gravedad de esta enfermedad debe ayudar al paciente a que planifique los cuidados al final de su vida. Esto supone decidir de forma autónoma y consciente la atención que quiere que le preste el servicio médico y para ello debe de realizar sus voluntades anticipadas para que quede constancia de la actitud a seguir (18) (**Calidad de la evidencia: baja**). En esta difícil fase debemos de cubrir todas las necesidades tanto en el plano físico como social y emocional siendo muy importante la comunicación entre familia, paciente y profesionales de AP. Es frecuente que en esta fase el paciente se vea obligado a delegar incluso por completo sus cuidados en la familia por ello es de suma importancia que haya realizado sus voluntades anticipadas previamente y la existencia de una coordinación completa entre todos los agentes implicados que se ha hecho en gran medida posible por el trabajo previo en otras fases.

Acompañamiento tras desaparición del afectado por Síndrome de Wolfram

En las especialidades hospitalarias frecuentemente se cierra el proceso al fallecimiento del afectado por el SW sin embargo sigue existiendo una familia y unos cuidadores que precisan de atención por los profesionales.

La familia/el cuidador que lleva años cuidando de su ser querido precisa de una atención adecuada para adaptarse a la nueva situación de falta de esa “persona a quién cuidar”. El equipo de AP que lleva años en contacto con esta familia/cuidador en las otras fases de la enfermedad no debe de descuidar ahora los cuidados debiendo encauzar las diversas manifestaciones emocionales que pueden producirse por la familia/cuidador con la finalidad de prevenir psicopatologías.

»»» *Resumen de la evidencia*

Calidad Baja*	La AP garantiza la globalidad y continuidad de la atención sanitaria a lo largo de toda la vida del paciente
Calidad Baja	La AP desarrolla un papel importante en la sospecha y confirmación diagnóstica de las enfermedades raras
Calidad Baja	La AP ejerce un papel importante en la coordinación de la atención médica y cuidados de los enfermos con enfermedades raras
Calidad Baja	La AP ejerce un papel importante en la continuidad de cuidados y abordaje biopsicosocial de las enfermedades raras
Calidad Baja	La AP tiene la capacidad de diagnóstico de enfermedades raras mediante la observación de casos extraordinarios, o síntomas atípicos en enfermedades comunes
Calidad Baja	La utilización por parte del médico de AP de protocolos como DICE-APER puede mejorar el diagnóstico de las enfermedades raras y su coordinación con otros niveles asistenciales
Calidad Baja	La utilización en AP de mapas conceptuales puede mejorar el diagnóstico de las enfermedades raras
Calidad Baja	La utilización en AP de guías clínicas mejora la calidad en el cuidado del SW aportando pautas para el diagnóstico y tratamiento
Calidad Baja	El médico de AP desarrolla un papel importante en la fase final de la vida mediante el acompañamiento y la información sobre las voluntades vitales y el Registro Nacional de Instrucciones Previas

*Las evidencias que relacionan el rol del médico de AP en el seguimiento y control del tratamiento de las personas con SW, son de consensos de expertos y estudios observacionales, hay poca investigación en la literatura y otro tipo de estudios son difíciles por la baja prevalencia de la enfermedad

»»» *Resumen de recomendaciones*

Fuerte	Se recomienda que el médico de AP esté atento ante casos extraordinarios o evolución atípica de enfermedades habituales para mejorar el diagnóstico de enfermedades raras
Fuerte	Se recomienda que el médico de AP consulte los protocolos y bases de datos diagnósticas como DICE-APER para mejorar el diagnóstico y la atención en las enfermedades raras
Fuerte	Se recomienda que el médico de AP utilice mapas conceptuales como herramienta que mejore el diagnóstico de las enfermedades raras
Fuerte	Se recomienda que el médico de AP mantenga un enfoque biopsicosocial a lo largo de la atención del paciente con SW y su familia
Fuerte	Se recomienda que en la primera visita de un caso diagnosticado de SW se realice una anamnesis registrando la información en una historia clínica estructurada con la finalidad de valorar el estado general del paciente e identificar posibles factores de riesgo familiar
Fuerte	En pacientes diagnosticados con SW se recomienda registrar toda la información en una historia clínica informatizada y compartida que facilite la integración de todos los niveles de atención (primaria y especializada)
Fuerte	En pacientes diagnosticados con SW se recomienda estar especialmente atento a la aparición de otros signos o síntomas que puedan sugerir la presencia de las diversas entidades que se asocian a este Síndrome
Condiciona	En pacientes diagnosticados con SW se sugiere solicitar exploraciones otorrinolaringológicas, así como la medición de la AV y FO, personalizando la frecuencia a cada caso e informando de su utilidad
Fuerte	Se recomienda que el médico de AP se asegure de que el paciente diagnosticado con SW y su familia han recibido el asesoramiento genético adecuado y el diagnóstico genético si está indicado
Fuerte	Se recomienda que los médicos de AP ofrezcan el “acompañamiento” adecuado a los diagnosticados con SW y refuercen la adquisición de los conocimientos y habilidades relacionados con su problema de salud, al mismo tiempo que actualizan sus propios conocimientos, manteniendo el adecuado contacto e intercambio de información con los especialistas hospitalarios

Condicional	Se sugiere que los médicos de AP aconsejen a los pacientes acudir organismos que puedan ofrecerle ayuda socio sanitaria: entidades locales, nacionales como la ONCE (pueden registrarse como ciegos si cumplen los criterios de ceguera legal (AV < 20/200 y/o CV < 10° incluso tras una corrección con gafas o lentes) al Instituto de Mayores y Servicios Sociales (IMSERSO), y a la Asociación Española para la investigación y ayuda al SW
Fuerte	Se recomienda que el médico de AP haga un seguimiento de los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos adaptados a los condicionantes físicos y fisiológicos del paciente diagnosticado con SW
Fuerte	Se recomienda seguimiento al final de la vida, así como explorar y gestionar las voluntades vitales o instrucciones previas
Fuerte	Se recomienda acompañamiento de la familia tras la desaparición del afectado por SW

* AV: agudeza visual, FO: fondo de ojo. CV: campo visual

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cartera de servicios de Atención primaria 2008-Junta de Andalucía.
<https://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/profesionales/cartera-de-servicios/atencion-primaria>
2. Ministerio de Sanidad y Política Social. Cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y procedimiento para su actualización. 2009.
<https://www.msbs.gob.es/profesionales/prestacionesSanitarias/publicaciones/docs/carteraServicios.pdf>
3. Esteban Bueno Gema, Ruano García Mónica, García Luna Patricia, Motero Vázquez Isabel. El médico de familia ante la Esclerosis Lateral Amiotrófica. Rev Clin Med Fam [Internet]. 2016 Feb [citado 2020 Jun 17] ; 9(1): 46-49. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2016000100008&lng=es..
4. A powerful team: The family physician advocating for patients with a rare disease. T Dudding-Byth - Australian family physician 2015; 634-638.
https://www.racgp.org.au/download/Documents/AFP/2015/September/September_Focus_Dudding-Byth.pdf
5. Esteban Bueno G, Ruano García M, Motero Vázquez I, Soler Pérez MA, Balaguer Villegas I. Las enfermedades Raras desde una perspectiva bio-psico-social. En: Pérez MC, Molero NM, Mercader I. Acercamiento multidisciplinar a la salud en el envejecimiento. Ed. Almería: AsocUniv de Educación y Psicología (ASUNIVEP), pp.199-204, 2013.
6. McIntyre FL. One in a million: when extraordinary cases occur in an ordinary practice. J FamPract 1993; 36:17-8.
7. Phillips WR. Zebras on the commons: rare conditions in family practice. J Am Board FamPract. 2004;17:283-286. <http://www.jabfm.org/content/17/4/283.long>
8. García Ribes M, Blanco Marengo M, EjarqueDomenech I, SorliGuerola JV, de Celada R, GarrellLluis I, et al. El protocolo DICE-APER: Una nueva herramienta online para la atención a pacientes con ER desde la Atención Primaria. Gaceta Sanitaria. 2011;25:186.
9. García Ribes Miguel. El diagnóstico de las enfermedades raras desde la consulta de atención primaria: desmontando el mito. Aten Primaria 45(7):338-340, 2013.

10. Ortega Calvo M, Gómez Chaparro Moreno JI, González-Meneses López A, Guillén Enríquez J, Varo Baena A, Fernández de la Mota E. Mapas conceptuales para el diagnóstico de enfermedades raras en atención primaria. *Aten Primaria* 2011; 44 (1): 43-50.
<http://www.elsevier.es/pt-revista-atencion-primaria-27-articulo-mapas-conceptuales-el-diagnostico-enfermedades-S0212656711002162>
11. “Management of Wolfram Syndrome A Clinical Guideline” Wolfram Syndrome Guideline Deelopment Group. Versión 12 april 28th 2014. www.euro-wabb.org
12. Esteban Bueno G. Ruiz Castañeda D. Una perspectiva biopsicosocial de las enfermedades raras. El síndrome de Wolfram como modelo. Soria. CEASGA-Publishing. 2020.
13. Evans W, Rafi I. Rare diseases in general practice: recognising the zebras among the horse. *Br J Gen Pract* 2016; 66 (652): 550-551. DOI: <https://doi.org/10.3399/bjgp16X687625>
<http://bjgp.org/content/66/652/550>
14. Federación Española de Enfermedades Raras. Por un modelo sanitario para la atención a las personas con enfermedades raras en las comunidades autónomas. Estudio ENSERio2. FEDER, Madrid, 2013.
https://www.enfermedadesraras.org/images/stories/documentos/Estudio_ENSERio2_FEDER_DEF.pdf
15. García Ribes M, Verde González MP, Suerio Juste J, Rosado Bartolo A, Sorlí Guerola JV. Abordando las enfermedades raras en la consulta de atención primaria: si se quiere, se puede. *Rev Clin Med Fam* 2013; 6 (1): 32-36.
http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1699-695X2013000100006&script=sci_arttext&tlng=pt
16. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan. Birnkrant DJ et al. *Lancet Neurol*. 2018 May;17(5):445-455. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30026-7.
17. Urano F. Wolfram Syndrome: Diagnosis, Management, and Treatment. *Curr Diab Rep*. 2016 Jan;16(1):6. doi: 10.1007/s11892-015-0702-6.
18. Registro Nacional de Instrucciones Previas
<https://www.msbs.gob.es/ciudadanos/rnip/home.htm>

15

EL PAPEL DEL TRABAJADOR SOCIAL, DISCAPACIDAD Y DEPENDENCIA: RECURSOS EXISTENTES

Los recursos y prestaciones para las personas con discapacidad o en situación de dependencia tienen su última fundamentación en la Constitución Española de 1978, Ley 26/2011 de 1 de agosto de adaptación normativa a la conservación internacional sobre los derechos de las personas con discapacidad, Real Decreto legislativo 1/2013 de 29 de noviembre por el que se aprueba el Texto Refundido de la Ley General de derechos de las personas con discapacidad y de su inclusión social, Ley 39/2006 de 14 de diciembre de promoción de la autonomía personal y atención a las personas en situación de dependencia y en el Estatuto de Autonomía de Andalucía.

En este apartado se pretende facilitar tanto a los familiares como a los propios pacientes de Síndrome de Wolfram toda información accesible a los recursos y prestaciones en pro de una calidad de vida y bienestar social.

15.1 RECURSOS Y PRESTACIONES PARA LAS PERSONAS CON DISCAPACIDAD

- **Pensiones no Contributivas de Invalidez**, cuyos objetivos son garantizar una prestación económica a las personas con un grado de discapacidad igual o superior al 65% que carezcan de recursos suficientes, aunque éstos no hayan cotizado nunca o haya sido muy poco el tiempo de su cotización; facilitar a estas personas asistencia sanitaria por parte de la Seguridad Social, médico-farmacéutica gratuita, en la que se incluye en su caso a los familiares de estas personas que convivan en su domicilio según las condiciones establecidas reglamentariamente.
- **Movilidad y Compensación por Gastos de Transporte (M.G.T)**, cubriendo los gastos por desplazamientos, por razón de la discapacidad ya que existen graves dificultades para estas personas para utilizar los transportes colectivos.
- **Prestación de servicios médico-sanitarios y farmacéuticos**, para garantizar asistencia sanitaria y farmacéutica a personas con discapacidad con un grado superior al 33% que no se incluyen en el campo de la Seguridad Social al no desarrollar actividad laboral.
- **Asesoramiento en materia de accesibilidad universal**, ofreciendo información y asesoramiento en materia de accesibilidad arquitectónica, urbanística y en el transporte en Andalucía.
- **Tarjeta de aparcamiento de vehículos para personas con movilidad reducida**, cuyo objetivo es la orientación para ejercer los derechos que sobre estacionamiento y aparcamiento existen a favor de la autonomía y movilidad de las personas con discapacidad.
- **Tarjeta Dorada RENFE**, cuyo objetivo es la autonomía y movilidad de las personas con discapacidad en todo el territorio español.
- **Servicio de interpretación de Lengua de Signos Española (LSE)**, pretende posibilitar el acceso a la comunicación de personas con discapacidad auditiva.
- **Prestaciones económicas individuales**, para facilitar así la mayor autonomía posible a las personas con discapacidad, a través de la financiación de algunos de los siguientes conceptos, en los términos previstos en las bases reguladoras: adaptación de vehículos a motor; adquisición, renovación y reparación de

prótesis y órtesis, así como la adquisición, renovación y reparación de productos de apoyo para las personas con discapacidad; los gastos de desplazamientos de personas con discapacidad al centro residencial o de día al que deban asistir.

- **Servicio de Protección jurídica y social de personas con capacidad limitada**, apoyando la autonomía personal cuando la tutela de una persona con capacidad jurídica modificada judicialmente es ejercida por una fundación o entidad tutelar.
- **Servicios de apoyo social para personas con enfermedad mental**, ofreciendo durante un periodo amplio del día atención específica y apoyo en la recuperación y la vida en la comunidad; contrarrestar las dificultades de inclusión social, trabajando en coordinación con los servicios sanitarios públicos de salud mental y combinando para ello actividad ocupacional y resocializadora, dentro y fuera del espacio físico del centro, así como provisión de manutención y transporte cuando sea necesario.
- **Prestación por hijo a cargo**, su objetivo es la asignación económica por cada hijo menor de 18 años o mayor de dicha edad que esté afectado por una discapacidad en grado igual o superior al 65%, a cargo del beneficiario, cualquiera que sea la naturaleza legal de la afiliación.
- **Medidas para la conciliación entre la vida laboral y familiar**², cuyo fin es contemplar diversas medidas de apoyo para favorecer la conciliación de la vida laboral y la vida familiar cuando hay un miembro con discapacidad en la misma. Destacan las siguientes medidas:
 - **Reducción de la jornada de trabajo por cuidado de personas con discapacidad** (pueden solicitarlo trabajadores que tengan a su cargo menores de 6 años con discapacidad).
 - **Suspensión del contrato de trabajo con reserva del puesto en los supuestos de adopción y acogimiento de menores con discapacidad mayores de 6 años** (el trabajador tiene derecho a 16 semanas ininterrumpidas de descanso y reincorporación a su puesto).

² Fundamentado en el Estatuto de los Trabajadores y la Ley General, aunque puede haber alguna medida adicional en normas autonómicas.

- o **Excedencia de trabajadores por cuidado de familiar con discapacidad** (pueden solicitarlo trabajadores que tengan que cuidar de un familiar hasta segundo grado de consanguinidad, que por discapacidad no pueda valerse por sí mismo y no desempeñe actividad laboral, duración máxima de un año y reserva del puesto de trabajo).

15.2 RECURSOS Y PRESTACIONES PARA PERSONAS EN SITUACIÓN DE DEPENDENCIA

- **Servicio de promoción de la autonomía personal y prevención de la situación de dependencia**, para prevenir o reducir una limitación en la actividad o alteración de la función física, intelectual, sensorial o mental; mantener o mejorar habilidades ya adquiridas en relación a la capacidad para realizar las actividades básicas de la vida diaria, además de conseguir el mayor grado posible de autonomía personal y prevenir situaciones de dependencia; desarrollar y mantener la capacidad personal del controlar, afrontar y tomar decisiones acerca de cómo vivir de acuerdo con las normas y preferencias propias; facilitar la ejecución de las actividades básicas de la vida diaria, así como las orientadas a evitar el agravamiento de la situación de dependencia; potenciar el desarrollo personal y la integración social, fomentando y desarrollando las capacidades comunicativas y de interrelación personal, generación de grupos y otras habilidades sociales.
- **Teleasistencia**, para facilitar la permanencia de las personas en situación de dependencia en el entorno en el que desarrollan su vida; mantener la autonomía personal; ofrecer atención directa y personalizada ante situaciones de emergencia, inseguridad, soledad o aislamiento; proporcionar los apoyos necesarios para poder resolver situaciones de diversa naturaleza, movilizandolos recursos más adecuados a cada caso.
- **Servicio de ayuda a domicilio**, proporcionando actuaciones preventivas, educativas, rehabilitadoras y de atención a las personas y unidades de convivencia con dificultades para permanecer o desenvolverse en su medio habitual y atender de forma personal en la realización de las actividades básicas de la vida diaria y la cobertura de las necesidades domésticas.

- **Servicio de centro de día con terapia ocupacional**, para atender a aquellas personas que debido a su discapacidad no pueden integrarse, transitoria o permanentemente, en un medio laboral especial o normalizado, facilitando la integración social y, en su caso, laboral de las personas dependientes, a su vez pretende mejorar la adaptación personal y social de las personas con discapacidad y normalizar las condiciones de vida y, cuando sea posible, habilitar a las personas con discapacidad laboralmente, garantizando su igualdad de oportunidades.
- **Servicio de atención residencial**, ofreciendo desde un enfoque biopsicosocial, servicios continuados de carácter personal y sanitario (alojamiento, convivencia y atención integral).
- **Servicio de Formación y apoyo a las personas cuidadoras**, para adquirir y mejorar conocimientos, actitudes y habilidades de cuidados y autocuidados, y así, favorecer una mejora de la calidad de los cuidados ofrecidos por las personas cuidadoras.
- **Servicio de atención diurna y nocturna para personas en situación de dependencia** para cubrir, desde un enfoque biopsicosocial, las necesidades de asesoramiento, prevención, rehabilitación, orientación para la promoción de la autonomía, habilitación o atención asistencial y personal y garantizar el cuidado de aquellas personas que, por su gravedad y necesidad de atención continuada, no pueden ser atendidas por su entorno familiar durante el día.
- **Servicio residencial para mayores de forma temporal**, para atender durante estancias temporales de convalecencia o durante vacaciones, fines de semana y enfermedades o períodos de descanso de las personas cuidadoras no profesionales.
- **Prestación económica vinculada al servicio para la atención de personas en situación de dependencia**, contribuyendo a la financiación del coste de los servicios establecidos en el catálogo, únicamente cuando en el correspondiente ámbito territorial no sea posible la atención a través de los servicios públicos o concertados de la res del sistema para la Autonomía y atención a la Dependencia en Andalucía.
- **Prestación económica para cuidados en el entorno familiar y apoyo a cuidadores no profesionales**, pretende reconocer el papel de la persona

cuidadora, además de proporcionar ayuda a la persona dependiente en las actividades básicas de la vida diaria que por sí misma no puede realizar.

- **Prestación económica de asistencia personal**, para contribuir a la contratación de una asistencia personal, durante un número de horas, que facilite al beneficiario el acceso a la educación y al trabajo, así como una vida más autónoma en el ejercicio de las actividades básicas de la vida diaria.

16

PLAN DE CUIDADOS DE ENFERMERÍA

- *¿Cuáles son las necesidades de salud de las personas afectadas por el Síndrome de Wolfram que requieren actuaciones enfermeras concretas en un plan de cuidados?*

La valoración enfermera inicial se realizará a través de una entrevista con el paciente y su familia. En ella se podrá evaluar el estado de salud del paciente y recoger las necesidades alteradas que presenta (1) (**Calidad de la evidencia moderada**). Dichas necesidades pueden ser enunciadas como diagnósticos enfermeros utilizando la terminología NANDA, esta formulación permitirá definir objetivos de salud junto al paciente y su familia, planificar las intervenciones prioritarias para el mantenimiento de su estado de salud e identificar las actividades que debe seguir para autogestionar su salud de manera satisfactoria. Es importante destacar que el seguimiento de esas actividades las puede realizar el personal de Enfermería junto al equipo multidisciplinar que atiende al paciente con síndrome de Wolfram, pues un plan de cuidados es más efectivo para mejorar la salud y el bienestar de los afectados con esta implicación interdisciplinar

16.1 VALORACIÓN DE LAS NECESIDADES Y REQUERIMIENTOS DE CUIDADOS

El modelo de Virginia Herdenson (1) (**Calidad de la evidencia moderada**) se fundamenta en determinar las necesidades humanas alteradas en una situación de salud concreta, prestando especial atención al concepto de autonomía, así como a los obstáculos y limitaciones (tanto personales como del entorno) que modifican la capacidad de la persona con SW para dar respuesta a los cambios producidos tanto a nivel físico como psíquico, espiritual y social (2) (**Calidad de la evidencia moderada-baja**).

La estructura de un Plan de Cuidados siguiendo este modelo, contiene en su diseño la valoración y recogida de información de necesidades básicas englobadas en 14 grupos (3) (**Calidad de la evidencia baja**).

1. Respirar normalmente.
2. Comer y beber adecuadamente.
3. Eliminar por todas las vías corporales.
4. Moverse y mantener posturas adecuadas.
5. Dormir y descansar.
6. Usar ropas adecuadas, vestirse y desvestirse.
7. Mantener la temperatura corporal dentro de los límites normales.
8. Mantener la higiene corporal y la integridad de la piel.
9. Evitar los peligros ambientales y lesionar a otras personas.
10. Comunicarse con los demás expresando emociones.
11. Vivir de acuerdo con sus propias creencias y valores.
12. Ocuparse en algo para realizarse.
13. Participar en actividades recreativas.
14. Aprender, descubrir y satisfacer la curiosidad.

El SW se caracteriza por una diabetes insípida, una diabetes mellitus tipo I, una sordera neurosensorial, una atrofia óptica bilateral y otras alteraciones neurológicas, por lo que también es conocido por su acrónimo que hace referencia a sus principales síntomas: DIDMOAD (diabetes insípida, diabetes mellitus tipo I, atrofia óptica y sordera: deafness) (4) (**Calidad de la evidencia baja**). Las necesidades de salud alteradas o los requerimientos susceptibles de ser

atendidos en el Síndrome de Wolfram, teniendo en cuenta sus principales manifestaciones, son:

- Respiración
- Alimentación
- Eliminación
- Movilización
- Reposo-sueño
- Seguridad
- Comunicación
- Creencias – Valores
- Trabajar – realizarse
- Ocio
- Aprender

En el Plan de Cuidados concedemos especial importancia a dos requerimientos terapéuticos vinculados a las complicaciones del Síndrome de Wolfram, en concreto, a las necesidades de alimentación y eliminación que se cristalizan en las alteraciones digestivas y el seguimiento de la dieta diabética, además de las alteraciones del tracto urinario que desembocan en infecciones recurrentes, estos dos aspectos se consideran importantes para mantener la calidad de vida de estos pacientes a lo largo del tiempo.

Con independencia de estos dos grandes ejes de cuidados, es importante valorar los problemas colaborativos derivados de la presentación de alteraciones digestivas como disfagia, megacolon y dismotilidad intestinal, incluyendo estreñimiento con impactación fecal y diarrea crónica. En este caso, se debe explicar el uso de espesantes en las comidas y enseñar a los padres y a los propios pacientes a llevar a cabo la maniobra de Heimlich y auto-Heimlich ante el riesgo de atragantamientos (5) (**Calidad de la evidencia baja**).

La infección recurrente del tracto urinario (ITU) es uno de los desafíos clínicos más comunes en pacientes con síndrome de Wolfram. Hay estudios que indican que la disfunción de la vejiga causada por la disfunción neurológica central y periférica es la causa subyacente de la ITU (6) (**Calidad de la evidencia baja**).

Esta complicación resulta frecuente y el papel de Enfermería en la enseñanza del auto-sondaje intermitente es crucial (7) (**Calidad de la evidencia**

moderada-baja). En primer lugar, es necesario llevar a cabo una valoración preliminar de la capacidad de auto-sondaje teniendo en cuenta la ataxia, la afectación visual, o la deficiencia cognitiva. Además, es muy importante explicar a los pacientes la importancia de una correcta higiene y lavado de manos, ya que la implantación de la sonda urinaria es un factor de riesgo para infecciones.

16.2 FORMULACIÓN DE PROBLEMAS Y DIAGNÓSTICOS ENFERMEROS

El PAE no solo contempla las necesidades alteradas y los principales problemas de salud para el abordaje enfermero, también abarca como elementos fundamentales el seguimiento adecuado de la dieta diabetológica, la realización correcta del autosondaje intermitente y la importancia de contemplar tanto al paciente como a la familia como sujetos de cuidados, ya que la enfermedad puede ser diagnosticada en edades tempranas y por ello, el entorno familiar es fundamental para la seguridad del paciente y su adecuado desarrollo emocional.

Para realizar el Plan de Atención en Enfermería no solo se debe realizar una valoración enfermera, también hay que definir problemas de salud, problemas colaborativos y riesgos vinculados a la cronicidad y la dependencia que genera el padecimiento de este síndrome.

Para ello, se deben enunciar los diagnósticos enfermeros, los criterios de resultados, las intervenciones y las actividades de cuidados, para ello se puede utilizar la herramienta on-line NNNConsult ⁽⁸⁾ (**Calidad de la evidencia moderada**), que favorece la consulta de los lenguajes enfermeros estandarizados de los diagnósticos desarrollados por la North American Nursing Diagnosis Association (NANDA) -red mundial de enfermeras cuyo propósito es definir, promover y seguir trabajando para que se implemente la terminología que refleja los juicios clínicos de las enfermeras-, los resultados de la Nursing Outcomes Classification (NOC), las intervenciones de la Nursing Interventions Classification (NIC) y los vínculos entre estas herramientas. Es importante señalar que la terminología NANDA-NOC-NIC es de uso obligatorio en el Sistema Nacional de Salud español tras la aplicación del Real Decreto 1093/2010 del 3 de septiembre ⁽⁹⁾, que implicó la recogida de estos datos como parte del conjunto mínimo de datos de los Informes Clínicos de dicho sistema de salud.

Como sujetos receptores de los cuidados, los pacientes tienen otras necesidades además de las fisiológicas, y precisamente es el aislamiento social uno de los riesgos que corren los pacientes y familiares de SW. Esto se debe a lo incapacitante que resulta la variada sintomatología de esta enfermedad y a los cambios que pacientes y familiares se ven obligados a llevar a cabo para adaptarse a ella, como desplazamientos forzosos para conseguir tratamiento o el tener que dejar de trabajar para cuidar de un familiar afectado (7) (**Calidad de la evidencia baja**). También algunos pacientes se ven obligados a dejar los estudios por dificultades a la hora del estudio (principalmente por problemas visuales y auditivos). Por otro lado, los pacientes de SW presentan una función diaria deteriorada en comparación con individuos sanos o individuos con diabetes tipo 1 (10) (**Calidad de la evidencia baja**). Por ello, es necesario incidir en la necesidad de articular un plan de cuidados que recoja estos complejos elementos en la atención enfermera.

»»» *Resumen de la evidencia*

Calidad Baja	El diagnóstico del SW puede conllevar una gran carga emocional poco visible para el paciente y, sobre todo, para la familia al tratarse de una enfermedad degenerativa de origen genético que suele debutar en la infancia
Calidad Baja	En el SW, al tratarse de una enfermedad genética y neurodegenerativa, no solo el paciente es sujeto de cuidados, también lo es la familia porque se producirán una serie de cambios en las relaciones familiares tanto por parte del niño como de los padres
Calidad Baja	Los pacientes de SW presentan una función diaria deteriorada en comparación con individuos sanos o individuos con diabetes tipo I, este aspecto requiere ser estudiado con mayor profundidad a través de evaluaciones que midan la continuidad de los cuidados planificados

»»» *Recomendaciones*

Fuerte	Se recomienda valorar las necesidades de cuidados derivadas de problemas colaborativos basados en diagnósticos biomédicos secundarios, en concreto, los relacionados con el sueño, la dieta y problemas de salud del tracto urinario, pues se encuentran relacionadas con una menor calidad de vida por parte de los pacientes
---------------	--

Condicional	Ante un familiar de una persona diagnosticada de SW, se sugiere la elaboración de un plan de cuidados integral, encaminado a fomentar la aceptación del diagnóstico para evitar la sobrecarga emocional de los miembros de la familia como cuidadores
Fuerte	Se indica la necesidad de utilizar lenguaje enfermero estandarizado a través de la clasificación diagnóstica NANDA, fijando los criterios de resultados con la herramienta <i>Nursing Outcomes Classification</i> (NOC), añadiendo las intervenciones prioritarias basadas en la <i>Nursing Interventions Classification</i> (NIC) o Listado de Intervenciones Enfermeras NIC. Para ello, se recomienda la herramienta NNNConsult para el diseño de planes de cuidados enfermeros con lenguajes y herramientas estandarizadas
Condicional	Se sugiere la elaboración de un Plan de Atención de Enfermería integral que refleje las las necesidades alteradas del paciente, para ello se recomienda el modelo de valoración de Virginia Henderson

16.3 DIETA DIABETOLÓGICA EN EL SÍNDROME DE WOLFRAM

- *¿En los pacientes con Síndrome de Wolfram mejorará el control de las cifras de glucemia a través de las pautas nutricionales de la dieta diabética?*

El SW es un trastorno neurodegenerativo típicamente caracterizado por la aparición de atrofia óptica y diabetes en la infancia, con frecuencia con síntomas adicionales (11) (**Calidad de la evidencia moderada**), por lo que la dieta diabética constituye un pilar fundamental en el abordaje enfermero de estos pacientes.

La ausencia de wolframina debida a la mutación genética, es la responsable de la apoptosis de las células Beta páncreaticas encargadas de secretar insulina produciendo DM (12) (**Calidad de la evidencia baja**). Desde el abordaje del plan de cuidados, el seguimiento y tratamiento de esta afectación en el DIDMOAD no difiere al tratamiento de un paciente con DM tipo 1, consistiendo en una rutina diaria de controles de perfiles glucémicos, inyecciones de insulina y control de la dieta y el ejercicio, sabiendo detectar una hipoglucemia y la actuación a realizar en este supuesto (6) (**Calidad de la evidencia moderada**), (12) (**Calidad de la evidencia baja**).

Por otro lado, este síndrome cursa con una diabetes insípida simultánea a la diabetes mellitus. Esta diabetes se produce por la existencia de un fallo en la síntesis y secreción de la hormona antidiurética por parte de la hipófisis posterior. Este defecto provoca que se produzca un fallo en la en la concentración renal de la orina, ocasionando grandes pérdidas de orina diluida (12) (Calidad de la evidencia baja).

»»» *Resumen de la evidencia*

Calidad Moderada	La ausencia de wolframina debida a la mutación genética es la responsable de una destrucción espontánea de las células del páncreas, encargadas de secretar insulina
Calidad Moderada-Baja	El seguimiento de la DM en el SW no difiere al tratamiento de un paciente con DM tipo 1
Calidad Moderada	Algunos pacientes con SW presentan diabetes insípida por un fallo en la eliminación de la hormona antidiurética

»»» *Recomendaciones*

Fuerte	En pacientes con SW, se recomienda la enseñanza del contaje de carbohidratos por parte de Enfermería, puesto que permite un cálculo adecuado de las dosis de insulina prandial, mejora el control glucémico y contribuye a reducir la concentración de HbA1c
Fuerte	Se recomienda el abordaje multidisciplinario de los pacientes con SW en materia de dieta diabetológica, con la gestión de autocuidado como objetivo principal, en el que el paciente desempeña un papel importante para garantizar un enfoque colaborativo individualizado
Fuerte	Se recomienda que la formación nutricional en el SW se lleve a cabo por los grupos de enfermeras de Atención Primaria encargadas de la educación diabetológica de los pacientes
Condicional	En pacientes con DM, se sugiere la monitorización de la glucosa en sangre pues está recomendada para facilitar la selección y el ajuste de las dosis de insulina
Condicional	Se sugiere la reducción de la ingesta de grasas saturadas, colesterol, azúcar y sal, y el aumento de la ingesta de carbohidratos complejos y fibra en los pacientes afectados por DM

Condicional	Debido a que el SW suele diagnosticarse en la primera década de la vida, se sugiere la implicación de los padres y su formación en contaje de carbohidratos está recomendada puesto que mejora significativamente las cifras de HbA1c
Condicional	Se sugiere un patrón dietético saludable “tipo dieta mediterránea”, al igual que en la población general

Las recomendaciones son declaraciones de buenas prácticas en el seguimiento de la diabetes tipo I. Las razones para elaborarlas se basan en el interés de realizar una declaración general sobre buenas prácticas para la mejora de la atención en pacientes con Síndrome de Wolfram.

16.4 ESTRATEGIAS PARA EL SEGUIMIENTO DE LA EDUCACIÓN DIABETOLÓGICA

A continuación, se describen pautas basadas en declaraciones de buenas prácticas para proporcionar una guía en el diseño de cuidados para la valoración, seguimiento y control de la diabetes insípida y diabetes mellitus en el SW, así como de los hábitos de vida precisos para un seguimiento adecuado de la dieta diabética. Las decisiones de cuidados se basan en guías de buenas prácticas, disminuyendo la confianza en los resultados por ausencia de evidencia directa.

Alimentación

La recomendación de una dieta una alimentación normal y equilibrada para favorecer la adherencia a la misma en pacientes con DM se encuentra publicada (13) (**Calidad de la evidencia muy baja**) Igualmente, es posible aprender a manejar las dosis de insulina en función de las raciones de hidratos de carbono que se van a consumir durante las comidas. Aunque no existan alimentos explícitamente prohibidos deben evitarse los dulces, pasteles y bebidas azucaradas, especialmente si se toman fuera de las comidas.

Control de los perfiles glucémicos

El paciente o familia, debe controlar sus niveles de glucemia tan frecuentemente como indique su facultativo mediante determinaciones de

glucemia capilar o mediante monitorización continua de glucosa (14) (**Calidad de la evidencia baja**).

Sobre todo, en población pediátrica, es fundamental que el niño y sus padres conozcan los síntomas de la hipoglucemia (sudoración, temblores, nerviosismo, cefalea, palpitaciones, visión borrosa, cansancio o debilidad, insomnio, irritabilidad) y cómo actuar ante ella (ingesta de hidratos de carbono de absorción rápida o inyección de glucagón) (6) (**Calidad de la evidencia baja**).

Administración de insulina

Las guías de buenas prácticas recomiendan que la administración de insulina se realice a través de un bolígrafo con agujas ultrafinas que no suelen provocar dolor (5) (**Calidad de la evidencia baja**). Estas inyecciones pueden ser sustituidas por una bomba de insulina externa que libera de manera regular y totalmente indolora las dosis de insulina necesarias, por ello se recomienda sobre todo en niños.

Del mismo modo, indica que es necesario revisar los perfiles glucémicos de los pacientes para así ajustar la dosis de insulina rápida que debe administrarse antes de las comidas.

Ejercicio físico

Se recomienda que los niños con síndrome de Wolfram realicen ejercicio físico moderado con la precaución de llevar consigo carbohidratos de absorción rápida y reducir la dosis de insulina a administrar según indicación médica y en función del tiempo e intensidad del ejercicio físico (5) (**Calidad de la evidencia baja**).

Es importante tener en cuenta que el avance de la enfermedad puede provocar atrofia óptica y pérdida de audición, todo ello va a suponer una barrera importante en el desplazamiento de los pacientes y un importante factor de riesgo de caídas en la realización de la actividad física.

Por ello, es imprescindible que tanto la familia como los educadores conozcan las dificultades y limitaciones de los pacientes para evitar los posibles obstáculos del entorno que puedan ocasionar caídas. Es necesario llevar a cabo una valoración de la vivienda para adaptarla, en medida de las posibilidades

económicas y estructurales, a las necesidades del paciente, especialmente cuando se desarrollen los déficits cognitivos propios de la enfermedad (6) (**Calidad de la evidencia baja**).

Cuidado de los pies

El cuidado de los pies es fundamental en cualquier paciente diabético, pero especialmente durante el transcurso del DIDMOAD. La enfermera que lleva a cabo las visitas domiciliarias puede ser la encargada de examinar los pies de los pacientes de forma regular, valorando la presencia de pulsos distales y la sensibilidad de los mismos (6) (**Calidad de la evidencia baja**).

La educación sanitaria debe abarcar a paciente y familia para informar sobre las precauciones más importantes en las acciones de autocuidado:

- Higiene diaria de los pies, se recomienda realizar con agua templada, jabón neutro y secando con cuidado los espacios interdigitales. Evitar aplicar crema hidratante entre los dedos.
- Utilizar calzado de piel, transpirable y con suela de goma para evitar caídas.
- Comprobar el calzado diariamente para evitar que contenga arena o cualquier cuerpo extraño que pueda producir heridas o pequeños microtraumatismos.
- Evitar el uso de tijeras, cortaúñas y objetos punzantes para la higiene diaria. Tampoco es recomendable utilizar para los pies bolsas de agua caliente, estufas o instrumentos similares que pueden provocar quemaduras.
- Derivar al podólogo cuando sea necesario para el control y seguimiento (6) (**Calidad de la evidencia baja**).

»»» *Recomendaciones*

Condiciona

Se sugiere conocer los síntomas de la hipoglucemia y dar educación sanitaria a los pacientes sobre las principales medidas a adoptar ante esa situación de salud

Condicional	Se sugiere la dieta basada en una alimentación normal equilibrada, así como el manejo de las dosis de insulina en función de las raciones de hidratos de carbono que se van a consumir. Deben evitarse los dulces, pasteles y bebidas azucaradas
Condicional	Se sugiere que la enfermera referente en su visita programada, revise el estado de los pies de los pacientes con SW, valorando la presencia de pulsos y la sensibilidad, además de dar educación sanitaria para que el paciente y su familia conozcan las principales medidas de higiene y cuidado de los pies
Condicional	La sintomatología asociada al pronóstico de evolución del SW puede dificultar la movilidad aumentando el riesgo de caídas, por ello se sugiere diseñar el entorno cotidiano del paciente para que sea seguro y fomente su capacidad de movilidad autónoma

Las recomendaciones son declaraciones de buenas prácticas por tanto, no están calificadas. Las razones para elaborarlas se basan en el interés de realizar una declaración general sobre buenas prácticas para la mejora de la atención en pacientes con Síndrome de Wolfram, por ello se considera como una declaración de hechos que no encaja en la disyuntiva fuerte-débil. Las recomendaciones son débiles por estar extraídas de la bibliografía y evaluadas como declaraciones de práctica o de buena práctica.

16.5 AUTOSONDAJE INTERMITENTE ANTE VEJIGA NEURÓGENA

- *Los pacientes con SW que posean infecciones recurrentes del tracto urinario ¿cómo pueden ser entrenados para realizar el autosondaje no permanente de forma autónoma?*

Con frecuencia se observan anomalías estructurales y funcionales del tracto urinario en pacientes con síndrome de Wolfram (15) (**Calidad de la evidencia muy baja**), (16) (**Calidad de la evidencia baja**), afectando esta sintomatología a la calidad de vida de forma significativa. Ello indica la importancia del entrenamiento adecuado en el autosondaje no permanente en adultos con SW para mejorar de forma sensible su calidad de vida, y evitar un

problema de salud como las infecciones del tracto urinario, muy frecuentes en estos pacientes.

El autosondaje intermitente cuenta con amplia difusión en otras patologías como lesiones medulares que deterioran la función urinaria de manera considerable (17) (**Calidad de la evidencia muy baja**), por ello sus recomendaciones son el referente de experiencia de buenas prácticas para desarrollar un programa de educación sanitaria en pacientes con SW basado en el aprendizaje de la técnica y el entrenamiento. No existen investigaciones que estudien de forma directa el autosondaje intermitente en el SW, tampoco que hayan comparado la utilidad de esta técnica frente a otras alternativas terapéuticas, por tanto, las decisiones de cuidados se basan en guías de buenas prácticas ante vejiga neurógena, disminuyendo la confianza en los resultados por ausencia de evidencia directa.

Los programas de educación para la salud ofrecen a los pacientes la posibilidad de adquirir habilidades para proceder al autosondaje vesical disminuyendo las posibles complicaciones de salud (17) (**Calidad de la evidencia muy baja**). El objetivo de esta estrategia se basa en conseguir que los pacientes con vejiga neurógena adquieran conocimientos técnico-científicos sobre la ejecución del procedimiento a través del desarrollo de habilidades técnicas adecuadas, de la comprensión de las complicaciones y el entrenamiento eficaz en la técnica de autosondaje vesical intermitente, cubriendo de esta manera la amplia variedad de necesidades y prioridades que pueden presentarse en cada fase del programa.

Es importante mantener actualizada una valoración del estado clínico del paciente, así como el registro adecuado de la evolución que se observa en él mientras se adapta de forma progresiva a la ejecución adecuada de la técnica, evitando complicaciones (17, 18) (**Calidad de la evidencia muy baja**), así mismo es importante dotar a los pacientes de los conocimientos precisos junto con las estrategias de simulación y entrenamiento adecuadas (18) (**Calidad de la evidencia muy baja**).

Podemos distinguir tres fases que constituyen la hoja de ruta fundamental de la estrategia de educación sanitaria para el aprendizaje del procedimiento de autosondaje no permanente (18) (**Calidad de la evidencia muy baja**):

Fase 1 (Proceso de educación):

Consiste en el aprendizaje de habilidades sociales, basadas en las alternativas de manejo de la vejiga y los conocimientos básicos de la anatomía humana. Para ello se deben emplear diferentes modalidades de aprendizaje con ayudas audiodescritas y material escrito para sus familiares.

Fase 2 (Formación en el autosondaje):

Se basa en garantizar una educación sanitaria individualizada, adaptada a las necesidades de vida de cada paciente mediante la creación y uso de un plan de lecciones elaborado para las sesiones, basado en aumentar la destreza técnica y la formación del paciente y su familia. Se pueden utilizar herramientas creadas para el intercambio de información con profesionales de la salud que posean buenas habilidades interpersonales. Es importante mantener una actitud positiva y empática ante las dificultades de aprendizaje de la técnica por parte de los pacientes.

Fase 3 (Seguimiento y apoyo):

Es muy importante proporcionar el espacio de confianza necesario para solventar dificultades, para ello entendemos que se debe fomentar un entorno seguro entre el paciente y el enfermero, con fácil acceso a la información y a los profesionales adecuados por parte del enfermo y su familia, así como al seguimiento del plan de rutina por parte del enfermero para valorar el mantenimiento, el cumplimiento y confianza con el objetivo de desbloquear los miedos y las rutinas de autocuidados inadecuadas.

Este seguimiento se recomienda como mínimo a través sesiones mensuales durante los primeros 6 meses. En todo el proceso es esencial la adaptación a los diferentes factores que dificultarán o mejorarán la adherencia al autosondaje intermitente (18) **(Calidad de la evidencia muy baja)**

Las distintas estrategias que se pueden ofrecer para el seguimiento del procedimiento establecido se condensan en las siguiente acciones (19) **(Calidad de la evidencia muy baja):**

- Se recomienda elaborar protocolos para el autosondaje vesical intermitente adaptados a cada paciente.

- Es conveniente llevar un diario de rutina urinaria para mejorar el entrenamiento vesical y evaluar el seguimiento del plan de rutina.
- Son de gran ayuda los grupos de trabajo entre pacientes y cuidadores para intercambiar experiencias, guías de acción y estrategias válidas para mejorar en el entrenamiento en la técnica (19,20) (**Calidad de la evidencia muy baja**).
- Uno de los grandes recursos de apoyo es la teleasistencia en Enfermería o Teleenfermería, donde profesionales formados pueden atender a los pacientes ante cualquier miedo, duda o necesidad en la ejecución de la técnica. Estos profesionales enfermeros serán los responsables de la gestión eficaz del autocuidado en cada paciente, de su formación sanitaria para realizarlo sin complicaciones, sin olvidar la necesaria investigación para avanzar en la asistencia a estos pacientes (21) (**Calidad de la evidencia muy baja**).

A estas estrategias (22,23) (**Calidad de la evidencia muy baja**) que se llevarán a cabo según las necesidades y habilidades de los pacientes, hay que añadir en la rutina diaria el aprendizaje del vaciado de vejiga (de 4 a 6 veces al día mediante sondaje intermitente) llevando un diario miccional que recoja la cantidad de orina y permita reflejar los síntomas de infección como dolor al orinar, fiebre, dolor de espalda unilateral y necesidad frecuente de orinar (20) (**Calidad de la evidencia muy baja**).

Recomendaciones

Condicional	Se sugiere que la cateterización intermitente mediante técnica limpia persigue mantener la continencia, asegurando una baja presión vesical para evitar el daño renal y minimizar las posibles infecciones del tracto urinario
Condicional	Se sugiere estimular el apoyo emocional, familiar y social percibido por el paciente ante el autosondaje vesical intermitente, pues será clave para lograr la prevención de las complicaciones urinarias, promoviendo la calidad de vida e inclusión social

Condicional	Se sugiere fomentar la promoción, prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación dirigidos al uso diario del catéter, la aceptación de la rutina, la adaptación de la vida social y el ambiente de trabajo que posibilita el equipo sanitario mediante la esfera educativa, gerencial, clínica, de rehabilitación y en la implementación de planes de cuidados acordes a la realidad que vive el paciente
Condicional	Se sugiere consultar con el equipo médico y/o enfermero para establecer el tratamiento adecuado en caso de aparecer síntomas de infección como fiebre, dolor en la zona renal, dolor durante la micción, orina de olor fuerte, orina de color turbio, aumento de la incontinencia, aumento de la espasticidad, malestar general y alteraciones en las frecuencias miccionales

Las recomendaciones son declaraciones de buenas prácticas por tanto, no están calificadas. Las razones para elaborarlas se basan en el interés de realizar una declaración general sobre buenas prácticas para la mejora de la atención en pacientes con Síndrome de Wolfram, por ello, se consideran como una declaración de hechos que no encaja en la disyuntiva fuerte-débil. Las recomendaciones son débiles por estar extraídas de la bibliografía y evaluadas como declaraciones de práctica o de buena práctica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marriner A, Raile M. Modelos y Teorías de Enfermería: características generales de los Modelos y principales Teorías. En: Modelos y Teorías de Enfermería. Madrid: Elsevier-Mosby; 2007.p. 1-14.
2. Bellido JC, Lendínez J. Proceso enfermero desde el modelo de cuidados de Virginia Henderson y los lenguajes NNN. Jaén: Ilustre Colegio Oficial de Enfermería de Jaén; 2010.
3. Correa E, Verde EE, Rivas JG. Valoración de Enfermería basada en la Filosofía de Virginia Henderson. Méjico: Universidad Autónoma Metropolitana; 2016.
4. Karzon R, Hullar T. Audiologic and Vestibular Findings in Wolfram Syndrome. Ear And Hearing. 2013; 34(6): 809-812.
5. Nunes V, López de Heredia M. Le syndrome de Wolfram. En: Encyclopédie Orphanet pour professionnels. Inserm: Orphanet; 2014.
6. Orphanet. El Síndrome de Wolfram. En: Enciclopedia Orphanet de la Discapacidad. Orphanet; 2017. Recuperado de : https://www.orpha.net/data/patho/Han/Int/es/SindromeWolfram_Es_es_HAN_ORPHA3463.pdf
7. Esteban G, Ruano M, Motero I. Calidad de vida en familiares de pacientes con Síndrome de Wolfram. European Journal Of Investigation In Health, Psychology And Education. 2015; 5(1): 89.
8. Herramienta para la consulta, formación y creación de planes de cuidado con NANDA, NOC, NIC [Internet]. Elsevier. 2018. Recuperado a partir de: <https://www.nnnconsult.com/>
9. Abreu D, Urano F. Current landscape of treatments for wolfram syndrome. Trends in Pharmacological Sciences, 2019; 40(10), 711–714.
10. Doty T, Foster E, Marshall B, Ranck S, Hershey T. The effects of disease-related symptoms on daily function in Wolfram Syndrome. Translational Science Of Rare Diseases. 2017; 2(1-2): 89-100.
11. La Morgia C, Maresca A, Amore G, Gramegna L, Carbonelli M, Scimonelli E, Carelli, V. Calcium mishandling in absence of primary mitochondrial dysfunction drives cellular pathology in Wolfram syndrome. Scientific Reports, 2020; 10(1), 1–15.

12. Astuti D, Sabir A, Fulton P, Zatyka M, Williams D, Hardy C, Barrett TG. Monogenic diabetes syndromes: Locus-specific databases for Alström, Wolfram, and Thiamine-responsive megaloblastic anemia. *Human Mutation*. 2017; 38(7): 764–777.
13. Zmyslowska A, Malkowski B, Fendler W, Borowiec M, Antosik K, Gnys P. et al. Central Nervous System PET-CT Imaging Reveals Regional Impairments in Pediatric Patients with Wolfram Syndrome. *Plos ONE*. 2014; 9(12).
14. Esteban G, Botella L, Barrett T. Manejo del Síndrome de Wolfram. *El Ejido: Círculo Rojo*; 2015.
15. Fukuma M, Ariyasu D, Hatano M, Yagi H, Hasegawa Y. Early-onset urological disorders due to Wolfram syndrome: A case of neonatal onset. *Clinical Pediatric Endocrinology*. 2016; 25(2): 67-69.
16. Marshall B, Permutt M, Paciorkowski A, Hoekel J, Karzon R, Wasson, J. et al. Phenotypic characteristics of early Wolfram syndrome. *Orphanet Journal Of Rare Diseases*. 2013; 8(1): 64.
17. Bastos MA, Chaves F, De Aguiar AL, Da Costa PN, Leitão MV, Cunha NF. Revisão integrativa de estudos sobre ações educativas para portadores de bexiga neurogénica. *Rev. Enferm. UERJ*. 2012; 20 (2):819-824.
18. Watts R, Adams J, Yearword M, Watts A, Hartshorn C, Simpson S, Allingham K, Denison S, Hardcastle B. Estrategias para promover el auto-sondaje intermitente en adultos con vejiga neurógena. *Best Practice*. 2011; 15 (7).
19. Mazzo A, Duarte V, Jorge BM, Fumincelli L, Trevizan MA, Arena CA, Costa IA. Quality and safety of nursing care for patients using intermittent urinary catheterization. *Esc. Anna Nery*. 2017; 21 (2)
20. Roncero R, Jiménez AB. Estrategias para promover el autosondaje intermitente en adultos con vejiga neurógena. *Revista de Enfermería ene*. 2017; 11(3).
21. Duarte V, Costa IA, Mazoo A, Alves C, Leite EM. De Godoy S. Telenursing manual for providing care to patients using clean intermittent urinary catheterization. *Esc Anna Nery*. 2017; 21 (4).
22. Girotti ME, MacCronick S, Perissé H, Batezini NS, Almeida FG. (2011). Determining the variables associated to clean intermittent selfcatheterization adherence rate: one-year follow-up Study. *International Braz J Urol*. 2011; 37 (6): 766-772.
23. Soriano BA, Soriano P, Fernández V. Protocolo de autosondaje vesical intermitente limpio en hombres con sondas hidrofílicas. *Enf. Docente*. 2010; 92: 17-19.

17

ESPECIALISTAS DE REFERENCIA EN ESPAÑA: ORGANIZACIÓN DE LAS CONSULTAS MULTIDISCIPLINARES DEL PACIENTE CON SÍNDROME DE WOLFRAM

La Dra. Gema Esteban Bueno realiza seguimiento a las familias españolas con Síndrome de Wolfram desde el año 1997. En el año 2011 constituye y empieza la coordinación del *Equipo Multidisciplinar Español para el Síndrome de Wolfram*, éste equipo está constituido por médicos de atención primaria, endocrinólogos, internistas, neurólogos, urólogos, ginecólogos, oftalmólogos, otorrinolaringólogos, pediatras, especialistas en genética, psicológicos, enfermeros y trabajadores sociales.

Con el fin de realizar un seguimiento integral a estos pacientes y sus familias, en el cual puedan ser valorados por todos los profesionales del Equipo en un corto periodo de tiempo, teniendo en cuenta las pruebas, análisis y tratamientos del último año, se crean las Valoraciones Multidisciplinares del Síndrome de Wolfram en el Área de Gestión Sanitaria Norte de Almería (Hospital La Inmaculada; Huércal-Overa, Almería) y Distrito Sanitario de AP Almería.

A continuación se describe el proceso que se lleva a cabo cada año para realizar dichas valoraciones:

Planeación: Dos meses antes de las valoraciones el equipo de trabajo pide a los pacientes que rellenen un documento de seguimiento sobre los últimos análisis y pruebas específicas que se han realizado en el último año en sus respectivos centros sanitarios tanto de atención primaria como especializada, estos datos serán incluidos en las bases de datos de cada especialidad. A continuación, la coordinadora del equipo (médico de familia) realiza un informe en donde se incluyen todos los datos recibidos de cada paciente y envía esta información a los especialistas con el fin de no repetir procedimientos o pruebas a los pacientes. Después, se empieza la creación de un cronograma en donde se planea el horario en que cada especialista atenderá a los pacientes. Se organiza también el alojamiento, desplazamiento, y las comidas que se ofrecerán a los pacientes durante el tiempo de las valoraciones. Así mismo, se organiza el grupo de voluntarios que colaborara a lo largo de todas las jornadas, y se convoca a los expertos que participaran en las conferencias de actualización que se realizan el día de cierre de las valoraciones.

Desarrollo: Una vez se ha confirmado la cantidad de pacientes que asistirán a las valoraciones, se organizan grupos de entre 15 y 17 pacientes más sus familiares/cuidadores de toda España, se citan para asistir a las jornadas de valoraciones que tendrán una duración de entre 3 y 4 días. Entre el primer y segundo día, la coordinadora del Equipo tiene una sesión con cada paciente en donde lleva a cabo una revisión de la historia clínica, así como de los tests diagnósticos, tratamientos recibidos, resultados de las pruebas analíticas, resultados de las pruebas radiológicas, pruebas complementarias de oftalmología, audiología, así como las intervenciones de soporte que hayan tenido, con el fin de resolver posibles dudas y aportar la mayor cantidad de información a cada especialista antes de su respectiva valoración. El protocolo de valoración incluye una revisión por parte de los siguientes especialistas: Endocrino, Neurólogo, Otorrino, Oftalmólogo, Urólogo, Pediatra, Psicólogo, Trabajador Social, médico de familia y genetista.

Además de las revisiones del Equipo Multidisciplinar, los pacientes deben contestar una serie de cuestionarios que permitirán evaluar otras áreas

importantes de su vida y como éstas se han visto afectadas a raíz de la enfermedad. Entre los aspectos que se evalúan se encuentran la calidad de vida, aspectos neuropsicológicos, ajuste psicosocial a nivel educativo y laboral, adherencia a los diferentes tratamientos que el paciente debe llevar, aspectos de la convivencia familiar, recursos disponibles, aspectos de su relación de pareja (si la tienen), autoconcepto, dependencia, apoyo social, entre otros. Dado que el tiempo que tienen los profesionales durante las valoraciones es muy limitado, estos cuestionarios son administrados por voluntarios (estudiantes de psicología y enfermería) que se entrenan previamente, para pasar los cuestionarios anteriormente mencionados.

Cierre: El último día de las valoraciones se realiza una jornada de medio día, en la cual se realizan charlas de actualización e información para los pacientes, sus familias y la comunidad en general que esté interesada en los avances en la investigación sobre el SW. Finalmente para el cierre de las valoraciones se realiza una jornada de convivencia en la que la Coordinadora del Equipo y el grupo de voluntarios, ofrecen una comida a los pacientes, familiares, profesionales del equipo y los ponentes invitados, con el fin de que pueden compartir sus inquietudes y experiencias.

Actualización de la Base de Datos de los aspectos clínicos más relevantes de estos pacientes recogidos durante las valoraciones

Una vez se terminan las valoraciones, los especialistas envían sus informes médicos a la coordinadora del Equipo Multidisciplinar quién junto con otro miembro del grupo de trabajo, actualiza la base de datos de cada paciente; así mismo, se incluyen los datos que se han registrado en los cuestionarios.

Finalmente, una vez se termina este proceso, se crean los informes que serán enviados a cada paciente con su estado actual, la evolución de las distintas entidades de la enfermedad en el último año, y las recomendaciones de cada especialista. Gracias a este seguimiento continuo, metódico y sistematizado de los pacientes, se ha producido una mejora en el descenso de la mortalidad por insuficiencia renal, siendo actualmente el fallo del sistema nervioso central la principal causa de fallecimiento.

Es importante resaltar, que entre los objetivos de éste equipo se encuentra el abordar no sólo los aspectos físicos y médicos de las patologías

asociadas al SW, sino también investigar sobre uno de los factores más importantes que influyen en el proceso de afrontar la enfermedad: *el buen desarrollo psicosocial y la mejora en la calidad de vida de los pacientes*, no solo en Andalucía, si no también actuar como centro referente especializado a nivel nacional, ya que al ser una enfermedad ultra rara el Equipo Multidisciplinar Español del Síndrome de Wolfram atiende a todo el territorio nacional acudiendo personas afectadas de sitios tan diversos y distantes como Asturias, Navarra, Castilla León entre otras.

En la actualidad, la investigación en ésta enfermedad se lleva a cabo por medio de tres líneas que nos permiten ampliar el ámbito de acción con nuestros pacientes:

Ámbito Clínico: Se llevan a cabo investigaciones (algunas de ellas financiadas por entidades privadas y públicas, como por ejemplo la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía) para determinar el fenotipo clínico y curso evolutivo de los pacientes españoles con Síndrome de Wolfram. El objetivo de ésta línea de investigación es estudiar el fenotipo clínico y curso evolutivo de la enfermedad, abordando tanto los aspectos físicos como psíquicos, sociales, culturales y de cuidado. Por medio de una revisión retrospectiva de los datos clínicos obtenidos de las valoraciones multidisciplinares realizadas a los pacientes hasta la fecha, se pretende definir los elementos más destacados a tener en cuenta en el seguimiento de la progresión de la enfermedad. Es en ésta línea donde se enmarcan las valoraciones multidisciplinares que se llevan a cabo cada año.

Ámbito Biopsicosocial: Una de las áreas en las que hemos querido investigar y trabajar con mayor profundidad, es en cómo el padecer una enfermedad rara puede afectar al paciente a nivel psicológico y social. Por este motivo, en la actualidad estamos realizando nuevos estudios así como análisis exhaustivos de los datos que se han venido recogiendo tanto a lo largo de la trayectoria del trabajo de la Dra. Esteban en el Síndrome de Wolfram, como del Equipo Multidisciplinar en sí mismo, con el fin de ver las repercusiones que pueden tener dichos aspectos en la calidad de vida de los pacientes. Es de gran interés tanto para nosotros como investigadores, como para los pacientes quienes sufren las consecuencias de la enfermedad, poder determinar qué aspectos psicosociales se ven más afectados y cómo podemos intervenir en ellos.

Ensayo Clínico: El equipo de investigación de la Universidad de Birmingham (Reino Unido) dirigido por el Dr Timothy Barret, desarrolló un modelo celular del síndrome de Wolfram con el objetivo de hallar medicamentos que pudieran tratar la enfermedad, siendo uno de éstos el ácido valproico que reduce la muerte celular del modelo con síndrome de Wolfram. Con el fin de demostrar la seguridad del ácido valproico y su efectividad en los pacientes con dicho síndrome, se ha puesto en marcha el primer ensayo clínico aleatorio controlado y de eficacia de un medicamento que permita prevenir o retrasar el progreso de la enfermedad, el cual tendrá una duración de 36 meses.

Este ensayo será pionero en Europa, y que se tenga conocimiento en el mundo. Cuenta con la participación de investigadores del consorcio europeo del Síndrome de Wolfram, específicamente en países como Francia, Polonia y por supuesto España; en España se llevará a cabo en la ciudad de Almería a cargo de la Dra. Gema Estaban. El ensayo clínico denominado “a pivotal, randomised, efficacy and safety trial of sodium valproate, in paediatric and adult patients with wolfram syndrome” es una gran esperanza para estos pacientes ya que actualmente, no existe un tratamiento farmacológico. Se realizará una monitorización exhaustiva de cualquier efecto adverso, mediante mediciones meticulosas de la visión, volumen cerebral y otros aspectos contemplados en el protocolo clínico del ensayo. En la actualidad estamos desarrollando la primera fase del protocolo del ensayo, en donde los pacientes deben realizarse diversas pruebas clínicas (analíticas, pruebas de ADN entre otros), con el fin de confirmar que cumplen los criterios de inclusión para participar en el ensayo.

La participación en el Ensayo Clínico es para nosotros como investigadores un privilegio, ya que nos ha permitido trabajar con un equipo de profesionales de alto nivel en el ámbito Europeo, a la vez que una gran noticia para nuestros pacientes el poder contar con una posibilidad de tratamiento para una enfermedad tan compleja. Desafortunadamente no todos nuestros pacientes podrán contar –por ahora- con los beneficios que este ensayo clínico pueda tener, ya que para ser candidatos al mismo, los pacientes deberán cumplir unos criterios de inclusión (un mínimo de agudeza visual por ejemplo) que pueden ser difíciles de cumplir para algunos, dado el rápido avance de la enfermedad. No obstante los pacientes que quedan fuera del ensayo lo han visto como una puerta que se abre a la esperanza de un tratamiento que podría ralentizar la enfermedad.

18

ANEXOS

18.1 ANEXO 1. DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Un conflicto de intereses se produce en aquellas circunstancias en que el juicio profesional sobre un interés primario, como la seguridad de los pacientes o la validez de la investigación, puede estar influenciado en exceso por otro interés secundario, sea éste un beneficio financiero, de prestigio y promoción personal o profesional. En las relaciones de los profesionales con la industria de la salud (farmacéutica, tecnología sanitaria, etc.) se pueden considerar seis tipos de interacciones financieras:

- Recibir apoyo para acudir a reuniones y congresos (inscripciones, becas de viaje, etc.).
- Cobrar honorarios como ponente en una reunión organizada por la industria.
- Recibir financiación de programas educativos o actividades de formación.
- Recibir apoyo y financiación para una investigación.
- Estar empleado como consultor para una compañía farmacéutica.
- Ser accionista o tener intereses económicos en una compañía farmacéutica.

A su vez estos potenciales conflictos de intereses en la elaboración de las GPC se consideran de dos tipos:

- Intereses personales: implican honorarios o beneficios personales a un miembro del grupo.
- Intereses no personales: implica una financiación que beneficia al departamento o unidad bajo responsabilidad directiva de un miembro del grupo, sin que éste lo reciba personalmente. Pueden considerarse como tales las ayudas económicas para crear una unidad o departamento, el apoyo financiero para la contratación de personal en dichas unidades, o la financiación de la investigación en la unidad. El potencial conflicto de intereses existe con independencia de que el profesional considere que dichas relaciones tengan o no influencia sobre su criterio científico. A continuación se presenta un formulario sobre la declaración de conflictos de interés diseñado con el fin de recoger los aspectos señalados anteriormente. Se declararán los conflictos de intereses actuales y los de los tres últimos años

Participación en la guía como:

1. Autor/a ____
2. Colaborador/a experto/a ____
3. Revisor/a externo/a ____

Tras haber y leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente proyecto de elaboración de GPC, formulo la siguiente declaración:

Intereses personales:

Si ____
No__

En caso afirmativo especificar:

	ACTIVIDAD	INSTITUCIÓN	FECHA
Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento...)			
Honorarios como ponente (conferencias, cursos...)			
Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones...)Honorarios como ponente (conferencias, cursos...)			
Financiación por participar en una investigación			
Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías			
Accionistas o con intereses comerciales en una compañía (patentes...)			
Intereses económicos en una empresa provada relacionada con la salud (como propietario, empleado, accionista, consulta privada...) que, puede ser significativo en relación a la utoría de la guía			
Conflictos de intereses de índole no económica que pueden ser sigificativos en relación a la autoría en la guía			

Intereses no personales:

No__

Si__

En caso afirmativo especificar:

	ACTIVIDAD	INSTITUCIÓN	FECHA
Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio			
Dotación significativa de material a la unidad o servicio			
Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio			
Ayuda económica para la financiación de una investigación			
Financiación de programas educativos o cursos para la unidad			

C. Otros posibles conflictos de intereses no señalados en los apartados anteriores (especificar)

18.2 ANEXO 2. CUESTIONARIO Y ENTREVISTA PARA PERSONAS AFECTADAS POR SÍNDROME DE WOLFRAM Y SUS FAMILIAS

CUESTIONARIO	EDADES	OBJETIVO	EXPLICACIÓN PARA EL PACIENTE/FAMILIA
Calidad de vida CCV (CCV Ruíz & Baca, 1993)	Existe versión para niños y adultos	Mide cuatro áreas por medio de las cuales se valora la calidad de vida de las personas: Soporte social, Satisfacción general, Bienestar físico/psicológico, Ausencia de sobrecarga laboral/tiempo libre	La misma que objetivo
Entrevista estructurada (Dra. Gema Esteban Bueno)	La puede contestar el afectado si su edad lo permite. En caso necesario puede ser ayudado por su padres/tutores. Las dos última hojas son para los padres	Recoge información de diversos aspectos: datos sociodemográficos y socioeconómicos, datos educativos y/o laborales, aspectos de su tratamiento médico, relaciones familiares y de pareja (si la tienen), autoconcepto, dependencia, apoyo social, y un apartado específico para los padres para conocer reacciones que manifestaron al saber el tipo de enfermedad de su hijo.	Entrevista que recoge información sobre la vida del paciente con el fin de evaluar diversos aspectos socio-económicos, medicos etc, para conocer las necesidades del paciente
Recursos educativos	La puede contestar el afectado si su edad lo permite. En caso necesario puede ser ayudado por su padres/tutores	Primero nos permite evaluar los recursos de los que dispone/necesitaría el paciente en algunas actividades cotidianas y en su periodo escolar. En la segunda parte se realizan preguntas sobre la calidad de vida	La misma que objetivo
Salud General de Goldberg	A partir de los 7 años	Mide la evaluación que hace el individuo de su estado de bienestar general, especialmente en lo que se refiere a la presencia de ciertos estados emocionales y la autovaloración del individuo en el establecimiento y alcance de sus metas y propósitos en la vida	Nos permite saber si tiene algún problema con su estado de salud en general, durante las últimas semanas. Viene escrito en el cuestionarios
Educativo Clínico: Ansiedad y Depresión (CECAD)s	A partir de los 7 años	Evalúa los trastornos internalizantes o trastornos de la emoción, como la ansiedad y la depresión. Nos permite obtener puntuaciones adicionales de Inutilidad, Irritabilidad, Problemas de pensamiento y Síntomas psicofisiológicos. Pretende la evaluación de algunas de sus funciones intelectuales y fisiológicas	Cuestionario que nos permite evaluar si el paciente presenta alguna dificultad emocional, por ejemplo la tristeza o el estar muy nerviosismo etc

(Cont.)

CUESTIONARIO	EDADES	OBJETIVO	EXPLICACIÓN PARA EL PACIENTE/FAMILIA
Minimental (Nota: las preguntas en las que hay que escribir o dibujar no se pasan a las personas invidentes, posteriormente se adaptan a los baremos)	A partir de los 18 años	Nos permite detectar problemas a nivel cognitivo en los pacientes, y como va evolucionando	Nos permite detectar el deterioro cognitivo de los pacientes y vigilar su evolución. Evalúa orientación espacio temporal, capacidad de atención, concentración y memoria, capacidad de abstracción (cálculo), lenguaje y percepción visoespacial, y seguimiento de instrucciones
Escala de Comportamiento del Sistema Frontal (FrSB) Tiene una versión para el paciente y otra la debe completar el cuidador	A partir de los 18 años	Diseñado para evaluar cambios no cognitivos en la conducta, proporcionando una medida de tres síndromes comportamentales de origen frontal: apatía, desinhibición y disfunción ejecutiva. Además permite establecer una dimensión temporal al incluir línea base (retrospectiva) y conducta actual	Nos permite medir los cambios de comportamiento en diferentes contextos, que pueden determinar si hay algún problema a nivel ocupacional y social, además nos permite ver si hay algún aspecto que perciba el cuidador y el paciente no
Cuestionario Disejecutivo (DEX) Tiene una versión para el paciente y otra la debe completar el cuidador	A partir de los 18 años	Permite evaluar los problemas en el pensamiento abstracto, la planificación, el insight, la secuenciación temporal, el control de impulsos, la inhibición de respuestas, la toma de decisiones, así como la presencia de impulsividad, apatía, agresividad, inquietud motora, respuestas afectivas superficiales y despreocupación por reglas sociales. Este cuestionario también nos da una medida temporal de antes y después de la enfermedad o lesión	Nos permite evaluar si hay cambios relevantes en algunos comportamientos de los pacientes tales como la toma de decisiones, el control de impulsos, la agresividad, etc. Y ver si hay algún aspecto que percibe el cuidador y el paciente no
Escala de Resiliencia Connor-Davison (CD-RISC)(adaptación al castellano de Crespo, Fernández-Lansac y Soberon, 2014).	Existe versión de niños y adultos	Versión niños y adultos. Mide la capacidad o habilidad que tiene la persona para afrontar el estrés. Es una característica conformada por una serie de cualidades personales que permiten al individuo prosperar frente a la adversidad	Viene en las instrucciones del cuestionario
Cuestionario Socio-educativo	Existe versión de niños y adultos	Cuestionario que evalúa distintos aspectos del sistema socio-educativo	Viene en las instrucciones del cuestionario
Cuestionario de Satisfacción (Se realiza al finalizar las valoraciones multidisciplinares)	Puede contestar cualquier miembro de la familia	Medir el grado de satisfacción de los pacientes en las valoraciones, los aspectos que se deben mejorar y las fortalezas o aspectos positivos	La misma que objetivo. Es la manera que tenemos para poder mejorar año tras año

18.3 ANEXO 3. PREGUNTAS PICO Y APARTADO METODOLÓGICO DE CADA CAPÍTULO

A continuación se describe de cada capítulo expuesto, el análisis de preguntas PICO, las bases de datos con los criterios utilizados para la búsqueda bibliográfica y el listado de referencias.

18.3.1 DESCRIPCIÓN DEL SÍNDROME DE WOLFRAM

1. Preguntas sobre las que se buscó información.

DIABETES MELLITUS			
Preguntas - ¿Cuáles son los criterios diagnósticos del Síndrome de Wolfram?			
<i>Paciente/ problema</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultados</i>
Persona con sospecha clínica de Síndrome de Wolfram	Criterios menores y mayores de Síndrome de Wolfram		Diagnóstico de certeza de Síndrome de Wolfram
Preguntas - ¿Tiene las personas con Síndrome de Wolfram una esperanza similar a la población general?			
<i>Paciente/ problema</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultados</i>
Personas afectadas por Síndrome de Wolfram		Persona no afectada de Síndrome de Wolfram	Esperanza de vida
Preguntas - ¿Cómo deben monitorizar los pacientes con SW sus niveles de glucosa?			

2. Bases de datos utilizadas.

Medline (Pubmed).

3. Periodo temporal que ha comprendido la búsqueda para cada una de las bases de datos.

- "Wolfram Syndrome"; 1977- 2020
- "Wolfram Syndrome"[Mesh] AND "Diabetes Mellitus"[Mesh] (1984-2020).
- "Diabetic Retinopathy"[Mesh] AND "Wolfram syndrome "[Mesh] (1984-2020)

- “optic atrophy” [Mesh] AND “Wolfram syndrome” [Mesh] (1984-2020)
- "Wolfram Syndrome"[Mesh] AND "Diabetes Insipidus"[Mesh] (1984-2018).
- "Hypogonadism"[Mesh] AND "Wolfram Syndrome"[Mesh] (1987-2018)
- "Diabetic Nephropathies"[Mesh] AND "Wolfram Syndrome"[Mesh] (1997-2020)
- Wolfram Syndrome [Mesh] AND Psychological symptoms [Mesh] (2000 - 2020).
- “Wolfram Syndrome” [Mesh] AND Anxiety (2000 - 2020)
- "Wolfram Syndrome"[Mesh] AND "psychiatric disorders"[Mesh] (2000 - 2020).
- "Wolfram Syndrome"[Mesh] AND “ Mitochondria” [Mesh] (1992-2020)
- "Wolfram Syndrome"[Mesh] AND "wolframin protein" [Supplementary Concept] (1998 - 2020).

4. Fecha de realización de la búsqueda.

Diciembre 2018 – Mayo 2020.

18.3.2 SISTEMA ENDOCRINO

1. Preguntas sobre las que se buscó información.

DIABETES MELLITUS

Preguntas

- ¿Cuál es la edad de aparición habitual de la DM en las personas con SW?
- ¿Por qué aparece la DM en el SW?
- ¿La diabetes mellitus se manifiesta de manera diferente en los pacientes con Síndrome de Wolfram?
- ¿La prevalencia de complicaciones agudas y crónicas es similar al resto de pacientes con DM 1?
- ¿El tratamiento farmacológico de la DM en el SW debe ser similar al resto de pacientes con DM 1?
- ¿Los objetivos de control glucémico en los pacientes con SW son similares al resto de pacientes con DM?
- ¿Existe riesgo de aparición de pie diabético en personas con DM afectas de SW?

Paciente/problema	Intervención	Comparación	Resultados
Personas con DM afectas de SW	Tratamiento con insulina con el objetivo de alcanzar HbA1c menores de 7%	Personas con DM tipo 1 no afectas de SW	Edad de aparición de la enfermedad Patogenia de la DM Manifestaciones clínicas en el momento del diagnóstico, complicaciones agudas y crónicas de la DM. Niveles de HbA1c, complicaciones agudas (hipoglucemias) y crónicas asociadas a la diabetes mellitus. Objetivo de control glucémico (HbA1c). Riesgo de aparición de pie diabético

Preguntas			
<ul style="list-style-type: none"> - ¿Qué formación deben recibir las personas con SW para el manejo de la DM? - ¿Deben llevar un tipo específico de dieta? ¿Es recomendable el ejercicio físico? 			
<i>Paciente/ problema</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultados</i>
Personas con SW afecta de DM	<p>Educación diabetológica estructurada</p> <p>Terapia nutricional individualizada prescrita por enfermería o nutricionista. Realización de ejercicio físico de manera regular</p>	No estructurada	<p>Mejoría de conocimientos y autocuidado, nivel de HbA1c, peso corporal, calidad de vida, riesgo cardiovascular y costes sanitarios.</p> <p>Control glucémico (niveles de HbA1c), efecto sobre otros factores de riesgo cardiovascular, peso, bienestar y calidad de vida de la persona.</p>
Preguntas			
<ul style="list-style-type: none"> - ¿Cómo deben monitorizar los pacientes con SW sus niveles de glucosa? 			
<i>Paciente/ problema</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultados</i>
Personas con DM afectas de SW	Monitorización de los niveles de glucosa mediante monitorización continua o a demanda ("flash")	Monitorización mediante glucemia capilar	Control glucémico (nivel de HbA1c). Número de episodios o tiempo en hipoglucemia
Preguntas			
<ul style="list-style-type: none"> - ¿El control glucémico intensivo (HbA1c<7%) aporta beneficios sobre la aparición de complicaciones asociadas a la diabetes y la mortalidad? ¿Se asocia a una mayor frecuencia de hipoglucemias? - ¿El control glucémico intensivo previene o retrasa la aparición de la neuropatía diabética? 			
<i>Paciente/ problema</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultados</i>
Personas con DM afectas de SW	Control glucémico intensivo (HbA1c<7%)	Control glucémico menos estricto (HbA1c>8-9%)	<p>Complicaciones micro y macrovasculares, mortalidad total y cardiovascular.</p> <p>Frecuencia de hipoglucemias.</p> <p>Aparición de neuropatía diabética</p>
Preguntas			
<ul style="list-style-type: none"> - ¿Cómo diagnosticar la nefropatía diabética en personas con SW? - ¿Cómo reducir el riesgo de aparición y progresión de esta complicación? - ¿Cómo se deben manejar los niveles de PA y lípidos en personas con SW? - ¿Es beneficioso el tratamiento con AAS en personas con SW? 			
<i>Paciente/ problema</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultados</i>
Persona con DM afecta de SW	<p>Determinación anual de albuminuria</p> <p>Control glucémico intensivo (HbA1c<7%) y adecuado control de la presión arterial</p> <p>Control estricto de la presión arterial (cifras menores de 140/90 o 130/80 mmHg).</p>	<p>No realización</p> <p>Control glucémico no intensivo.</p> <p>Presión arterial mal controlada.</p> <p>Control no estricto de la presión arterial.</p>	<p>Diagnóstico de nefropatía diabética</p> <p>Riesgo de aparición y progresión de la nefropatía diabética</p> <p>Complicaciones microvasculares, eventos cardiovasculares y mortalidad</p>
Personas con nefropatía diabética	Tratamiento con iECA's o ARAL.	Tratamiento con fármacos de otras familias terapéuticas	Progresión de la nefropatía diabética
Personas con DM afectas de SW	<p>Control estricto de los niveles de lípidos (LDL<100 o <70 en prevención 1ª o 2ª, respectivamente).</p> <p>Tratamiento con ácido acetilsalicílico (AAS) en prevención primaria y secundaria.</p>	<p>Control menos estricto de los niveles de lípidos.</p> <p>No tratamiento.</p>	<p>Riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad cardiovascular</p> <p>Morbimortalidad cardiovascular y riesgo de hemorragia.</p>

DIABETES INSÍPIDA			
Preguntas			
- ¿Con qué frecuencia y a qué edad aparece la diabetes insípida en personas con SW? - ¿Qué pruebas complementarias están indicadas para el diagnóstico de la diabetes insípida? - ¿Cuál es el tratamiento de elección de la diabetes insípida?			
<i>Paciente/ problema)</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultados</i>
Personas afectas de SW		Personas no afectas de SW	Frecuencia y edad de aparición de la diabetes insípida.
Personas con SW y sospecha de diabetes insípida.	Osmolalidad urinaria determinada durante el test de deshidratación y tras administración de desmopresina.	Osmolalidad urinaria basal	Confirmación del diagnóstico de diabetes insípida
Personas diagnosticadas de diabetes insípida	Tratamiento con desmopresina	No tratamiento	Diuresis diaria

HIPOGONADISMO			
Preguntas			
- En pacientes con SW, ¿es una entidad frecuente el hipogonadismo? - ¿Existen diferencias según el sexo? - ¿Cuáles son los criterios diagnósticos del hipogonadismo? - ¿Se debe tratar el hipogonadismo en las personas con SW? ¿Qué beneficios y riesgo lleva asociados?			
<i>Paciente/ problema)</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultados</i>
Varones con SW		Mujeres con SW	Frecuencia, edad de aparición y manifestaciones clínicas del hipogonadismo.
Personas con SW	Determinación de gonadotropinas (FSH/LH) y esteroides sexuales (estradiol en mujeres y testosterona en hombres)	No determinación	Diagnóstico de hipogonadismo
Varones con SW e hipogonadismo	Tratamiento con testosterona.	No tratar	Inducción de pubertad en pacientes sin desarrollo puberal previo. Cambios en libido, función eréctil, actividad sexual, densidad mineral ósea, composición corporal. Efectos secundarios asociados al tratamiento

2. Bases de datos utilizadas.

Medline (Pubmed)

3. Periodo temporal que ha comprendido la búsqueda para cada una de las bases de datos.

- "Wolfram Syndrome"[Mesh] AND "Diabetes Mellitus"[Mesh] (1984-2020).
- "Diabetic Retinopathy"[Mesh] AND Wolfram syndrome (1985-2020)
- "Diabetic Nephropathies"[Mesh] AND "Wolfram Syndrome"[Mesh] (1997-2020)

- No se han encontrado entradas en pubmed con las combinaciones Síndrome de Wolfram e HTA, dislipidemia, enfermedad cardiovascular o cerebrovascular. (1985-2020)
- "Wolfram Syndrome"[Mesh] AND "Diabetes Insipidus"[Mesh] (1984-2020).
- "Hypogonadism"[Mesh] AND "Wolfram Syndrome"[Mesh] (1987-2020)

4. Fecha de realización de la búsqueda.
Diciembre 2018 – Mayo 2020.

18.3.3 SISTEMA CARDIORESPIRATORIO

1. Preguntas sobre las que se buscó información

APNEA – HIPOPNEA DEL SUEÑO			
Preguntas			
-¿En qué pacientes con SW deberemos sospechar la presencia de apneas hipopneas relacionadas con el sueño?			
-En los pacientes con SW y sospecha de apneas hipopneas del sueño, ¿Qué intervenciones debemos llevar a cabo?			
<i>Paciente/ problema</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultados</i>
Personas con SW afectadas de SAHOS	Sospecha de SAHOS	No intervención	Síntomas de sospecha.
	Diagnóstico de SAHOS	No intervención	Cuestionarios de calidad.
	Tratamiento SAHOS	No intervención	Procedimientos diagnósticos de elección Procedimientos terapéuticos de elección.

INFECCIONES RESPIRATORIAS BRONCOASPIRATIVAS			
Preguntas			
- En pacientes con SW, ¿cuándo deberemos sospechar que una infección respiratoria es de origen aspirativo?			
- En pacientes con WS con sospecha de infección respiratoria de origen aspirativo, ¿Qué intervenciones deberemos llevar a cabo?			
<i>Paciente/ problema</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultados</i>
Personas con SW con sospecha de infección respiratoria aspirativa	Sospecha de Infección aspirativa	No intervención	Factores de riesgo y síntomas de sospecha
	Diagnóstico de infección aspirativa	No intervención	Procedimientos diagnósticos de elección
	Tratamiento de infección aspirativa	No intervención	Procedimientos terapéuticos de elección.

DISFAGIA OROFARINGEA			
Preguntas			
- En un paciente con SW, ¿cuándo deberemos sospechar un cuadro de disfagia orofaríngea? - En un paciente con SW con sospecha de disfagia orofaríngea, ¿Qué test diagnósticos deberemos realizar? - Ante un paciente con SW y disfagia orofaríngea, ¿Qué medidas terapéuticas deberemos adoptar?			
<i>Paciente/ problema</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultados</i>
Personas con SW con sospecha de disfagia	Sospecha de disfagia	No intervención	Factores de riesgo y síntomas de sospecha
	Diagnóstico de disfagia	No intervención	Procedimientos diagnósticos de elección
	Tratamiento de disfagia	No intervención	Procedimientos terapéuticos de elección.
EVALUACIÓN CARDIOLÓGICA			
Preguntas			
En los pacientes con SW, ¿cuándo se debe realizar una evaluación cardiológica?			
<i>Paciente/ problema</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultados</i>
Personas con SW con sospecha de cardiopatía	Valoración cardiológica	No intervención	Síntomas de sospecha, procedimientos diagnósticos básicos.

2. Bases de datos utilizadas.

Medline (Pubmed).

3. Periodo temporal que ha comprendido la búsqueda para cada una de las bases de datos.

- “Wolfram syndrome” [MESH] AND “sleep” OR “apnea” [MESH] (1995-2020)
- “Wolfram syndrome” [MESH] AND “dysphagia” OR “pneumonia” OR “aspiration”[MESH] (1983-2020)
- “Wolfram syndrome” [MESH] AND “cardiac” OR “arrhythmia” OR “heart”[MESH] (2004-2020)

4. Fecha de realización de la búsqueda.

Diciembre 2018 – Mayo 2020.

18.3.4 AFECTACIÓN DE LA VISIÓN

1. Preguntas sobre las que se buscó información

CLÍNICA			
Preguntas			
<ul style="list-style-type: none"> - ¿Cuáles son las principales manifestaciones oftalmológicas del Síndrome de Wolfram? - ¿Cuándo y con qué frecuencia aparecen éstas en el transcurso de la enfermedad? 			
<i>Paciente/problema</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultados</i>
Personas afectas de SW.		Personas no afectas de SW.	Principales manifestaciones oftalmológicas.
Personas afectas de SW.		Personas no afectas de SW.	Frecuencia y edad de aparición de las manifestaciones oftalmológicas.
Preguntas			
<ul style="list-style-type: none"> - ¿Cuándo sospecharemos síndrome de Wolfram? - ¿Qué otras alteraciones podemos encontrar a nivel ocular en el SW? - ¿Cuándo debemos enviar a un niño o adolescente al oftalmólogo? 			
<i>Paciente/problema</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultados</i>
Niño o adolescente con deficiencia visual .	Valoración en consulta de oftalmología	No valoración	Diagnóstico de certeza de las manifestaciones oftalmológicas clásicamente asociadas con SW.
Niño o adolescente con diagnóstico de SW.	Valoración en consulta de Oftalmología.	No valoración.	Diagnóstico de las manifestaciones oftalmológicas.
DIAGNÓSTICO			
Preguntas			
<ul style="list-style-type: none"> - ¿Cuándo sospecharemos Síndrome de Wolfram? - ¿Cuáles son los criterios diagnósticos del Síndrome de Wolfram? - ¿Cuál es la exploración oftalmológica básica ante una sospecha de síndrome de Wolfram 			
<i>Paciente/problema</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultados</i>
Persona con manifestaciones oftalmológicas y alta sospecha de SW.	Criterios diagnósticos de SW.	Persona con manifestaciones oftalmológicas y baja sospecha de SW	Diagnóstico de certeza del SW.
Persona afectada de SW.	Exploración oftalmológica básica.		Diagnóstico de las manifestaciones oftalmológicas asociadas a SW.
AGUDEZA VISUAL			
Preguntas			
<ul style="list-style-type: none"> - ¿Qué test de medida de agudeza visual usaremos? - ¿Qué se considera visión normal en el niño? - ¿Cuándo hablamos de deficiencia visual? - ¿Qué es baja visión? ¿Qué es discapacidad visual? 			
<i>Paciente/problema</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultados</i>
Personas afectas de SW	Toma de la AV monoocular y binocular con la mejor corrección óptica posible	Toma de la AV sin corrección óptica	Estimación de la agudeza visual
Preguntas			
<ul style="list-style-type: none"> - ¿Cuál es la agudeza visual en el síndrome de Wolfram? - ¿Se asocia a un determinado defecto refractivo el síndrome de Wolfram? 			
<i>Paciente/problema</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultados</i>
Personas afectas de SW		Personas no afectas de SW.	Agudeza visual Defectos de refracción

VISIÓN CROMÁTICA

Preguntas

- ¿Cuándo se produce la alteración en la percepción del color en el síndrome de Wolfram?
- ¿Con qué frecuencia aparece?
- ¿Cuándo realizamos el test de colores? ¿Es preferible el uso de alguna prueba sobre los demás?
- ¿Cuáles son las limitaciones de su uso? ¿Qué ejes son los más frecuentemente afectados en la alteración de la percepción cromática del SW?

<i>Paciente/problema</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultados</i>
Personas afectas de SW	Test de Ishihara de 24 láminas	Otro test diferente	Diagnóstico de alteraciones de la visión cromática

MOTILIDAD OCULAR INTRÍNSECA (MOI)

Preguntas

- ¿Se produce alteración en la MOE en todos los casos de SW?
- ¿Qué trastornos del movimiento ocular aparece en el SW?

<i>Paciente/problema</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultados</i>
Personas afectas de SW.	Exploración de los reflejos pupilares	No exploración	Diagnóstico de alteraciones de los reflejos pupilares

MOTILIDAD OCULAR EXTRÍNSECA (MOE)

Preguntas

- ¿Se produce alteración en la MOE en todos los casos de SW? ¿Qué trastornos del movimiento ocular aparece en el SW?
- ¿Están relacionados los trastornos en la MOE con la gravedad del cuadro en los pacientes con SW?

<i>Paciente/problema</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultados</i>
Personas afectas de SW.	Exploración de la motilidad ocular extrínseca (MOE).	No exploración	Diagnóstico de alteraciones en la MOE.

BIOMICROSCOPIA DE POLO ANTERIOR

Preguntas

- ¿Qué estructuras del polo anterior se afectan habitualmente en el SW?
- ¿La opacidad cristalina aparece en todos los casos? ¿Se asocia a un tipo de catarata en concreto?
- ¿Su presencia es siempre indicación de cirugía?
- ¿Se asocia SW a otras alteraciones del cristalino?

<i>Paciente/problema</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultados</i>
Personas afectas de SW.	Exploración con lámpara de hendidura.	No exploración	Diagnóstico de cataratas y otras alteraciones del polo anterior del ojo.

TONOMETRÍA

Preguntas

- ¿Cuál es el porcentaje de glaucomas entre los pacientes con SW?
- ¿Es importante el control de la Presión Intraocular en los pacientes con SW?
- ¿Cuál es su utilidad?

<i>Paciente/problema</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultados</i>
Personas afectas de SW	Medición de la presión intraocular	No mediación	Diagnóstico de glaucoma

FONDO DE OJO-PAPILA			
Preguntas			
<ul style="list-style-type: none"> - ¿Cuándo aparecen las alteraciones papilares en el transcurso de la enfermedad de Wolfram? - ¿En qué porcentaje de pacientes? ¿Qué alteraciones aparecen en la papila óptica en el SW? - ¿Cuál es la magnitud de la palidez y de la excavación en el SW? 			
<i>Paciente/problema</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultados</i>
Personas afectas de SW.	Exploración de FO con midriasis.	Exploración de FO sin midriasis	Diagnóstico de retinopatía diabética.
OTRAS ALTERACIONES DEL FONDO DE OJO - ALTERACIONES PIGMENTARIAS			
Preguntas			
<ul style="list-style-type: none"> - ¿Aparecen alteraciones en la coloración de la retina en pacientes con SW? - ¿Qué trastornos de la pigmentación podemos encontrar? - ¿Es una manifestación frecuente? - ¿A qué es debida la discrepancia en la alteración de la pigmentación en el SW? 			
<i>Paciente/problema</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultados</i>
Personas afectas de SW.		Personas no afectas de SW	Alteraciones pigmentarias de la retina
CAMPO VISUAL (CV)			
Preguntas			
<ul style="list-style-type: none"> - Aparece siempre afectación campimétrica en el SW? - ¿Existe un patrón de afectación típico del SW? - ¿Cuándo realizamos un campo visual en el estudio del SW? - ¿Presenta alguna limitación en el SW? - ¿Qué protocolo de estudio realizaremos? - ¿Qué datos del campo visual valoraremos? - ¿Existe un patrón de afectación típico del SW? 			
<i>Paciente/problema</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultados</i>
Personas afectas de SW.	Estrategia SITA (analizador Humphrey).	Estrategia TOP (analizador Octopus)	Diagnóstico de afectación del campo visual.
TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA (OCT)			
Preguntas			
<ul style="list-style-type: none"> - ¿Cuándo aparecen las alteraciones de la OCT en el transcurso del SW? - ¿Tiene utilidad en el diagnóstico precoz? - ¿Existe relación entre las alteraciones detectadas con OCT y la diabetes en los pacientes con SW? - ¿Existe un patrón de progresión de las lesiones de OCT característico? - ¿Tiene utilidad la OCT como marcador de progresión? - ¿Existe un patrón de afectación de OCT típico en SW? 			
<i>Paciente/problema</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultados</i>
Persona con sospecha de SW.	Realización de tomografía de coherencia óptica (OCT). Evaluación del grosor de CFNR mediante OCT.	No realización.	Diagnóstico clínico del SW. Progresión del SW.
Persona afecta de SW.	Evaluación del grosor macular mediante OCT	No evaluación.	Progresión de las afectaciones oftalmológicas asociadas a SW.

NEUROMIMAGEN			
Preguntas			
<ul style="list-style-type: none"> - ¿Qué alteraciones encontraremos en TAC en pacientes con SW? - ¿Qué alteraciones encontraremos en la RMN? - ¿Existe relación entre las alteraciones de la visión y los hallazgos en RMN? - ¿Existe relación entre las alteraciones de la OCT y los hallazgos en RMN en el SW? 			
<i>Paciente/problema</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultados</i>
Persona afectada de SW	RMN cerebral, orbitaria, vías y n. óptico	TAC cerebral	Evaluación de alteraciones radiológicas cerebrales, de vías y nervio óptico.
Personas afectadas de SW incluidos en ensayos clínicos terapéuticos.	Realización de RMN cerebral, orbitaria, vías y n. óptico (redactar mejor).	No realización.	Efectividad de la terapia a la que son sometidas estas personas.
PRUEBAS DE ELECTROFISIOLOGÍA OCULAR			
Preguntas			
<ul style="list-style-type: none"> - ¿Qué pruebas de electrofisiología ocular realizaremos para el diagnóstico de SW? - ¿Están siempre alterados los PEV en el SW? ¿Qué alteración de los PEV encontraremos? - ¿Es siempre normal el ERG en el SW? - ¿Serían de utilidad otras pruebas de electrofisiología ocular en el diagnóstico y seguimiento del SW? - ¿Tiene utilidad la monitorización de los PEV en el SW? 			
<i>Paciente/problema</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultados</i>
Personas afectadas de SW	Realización de pruebas de electrofisiología ocular (PEV y ERG).	No realización.	Diagnóstico precoz de alteraciones funcionales asociadas a SW
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL			
Preguntas			
<ul style="list-style-type: none"> - ¿Qué patologías podemos confundir con un SW en algún momento de su evolución? 			
<i>Paciente/problema</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultados</i>
Personas afectadas de SW	Evaluación oftalmológica	Personas no afectadas de SW con alteraciones oftalmológicas similares	Diagnóstico diferencial del SW con otras enfermedades oftalmológicas
SEGUIMIENTO			
Preguntas			
<ul style="list-style-type: none"> - ¿Es preciso hacer seguimiento oftalmológico de los pacientes con SW? - ¿Con qué frecuencia? ¿Qué estudios realizaremos? 			
<i>Paciente/problema</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultados</i>
Personas afectadas de SW	Pruebas diagnósticas periódicas en consulta de Oftalmología	No realización	Diagnóstico de las manifestaciones oftalmológicas asociadas a SW.
ESTUDIO DE LOS FAMILIARES			
Preguntas			
<ul style="list-style-type: none"> - ¿Es preciso hacer estudio oftalmológico a los familiares de los pacientes afectados de SW? - ¿Hasta qué grado de parentesco es preciso realizar estudio? - ¿Qué pruebas realizaremos? 			
<i>Paciente/problema</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultados</i>
Familiares de personas afectadas de SW	Valoración oftalmológica básica	No realización	Diagnóstico de manifestaciones oftalmológicas asociadas de SW

TRATAMIENTO			
Preguntas			
<ul style="list-style-type: none"> • ¿Existe tratamiento para el SW? • ¿Existe tratamiento que frene la neuropatía óptica asociada al SW? • ¿Tienen utilidad los suplementos nutricionales? • ¿Qué nuevas terapias se están ensayando para el tratamiento del SW? • ¿Es posible la terapia génica? 			
<i>Paciente/problema</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultados</i>
Personas afectas de SW	Uso de fármacos o suplementos nutricionales.	No uso.	Frenar o enlentecer la progresión de las manifestaciones oftalmológicas asociadas con SW
REHABILITACIÓN DE LA BAJA VISIÓN			
Preguntas			
- ¿Cuáles son los beneficios de la rehabilitación de la baja visión para las personas con SW? ¿En qué casos es útil?			
<i>Paciente/problema</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultados</i>
Personas afectas de SW	Uso de corrección óptica e iluminación adecuada.	No uso.	Rehabilitación de la baja visión

2. Nombre de las bases de datos utilizadas.

Medline (Pubmed)

3. Periodo temporal que ha comprendido la búsqueda para cada una de las bases de datos.

Optic coherence tomography[MeSH Major Topic] AND (wolfram syndrome[MeSH Major Topic]) 2019 – 2020.

Funduscopy AND (wolfram syndrome[MeSH Major Topic]) 1999 – 2020.
wolframin AND (retina[MeSH Major Topic]) 2006-2020.

Visual evoked potential AND (wolfram syndrome[MeSH Major Topic]) 1986-2020.

Optic atrophy[MeSH Major Topic] AND (wolfram syndrome[MeSH Major Topic]) 1986-2020

Blindness[MeSH Major Topic] AND (wolfram syndrome[MeSH Major Topic]) 1986-2000

4. Fecha de realización (aproximada) de la búsqueda, incluyendo mes y año como mínimo).

Diciembre 2018 – Mayo 2020

18.3.5 AFECTACIÓN DE LA AUDICIÓN

1. ¿Cuál fue la pregunta sobre la que se buscó información?:

SISTEMA DE LOS SENTIDOS: AFECTACIÓN DE LA AUDICIÓN			
Preguntas			
- ¿Tienen mayor probabilidad de desarrollar hipoacusia los pacientes con síndrome de Wolfram que la población general? - ¿Tienen mayor probabilidad de desarrollar hipoacusia que la población general aquellas personas que tengan mutaciones del gen WFS1 homo o heterocigóticas?			
<i>Paciente/problema</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultados</i>
Pacientes con síndrome de Wolfram o pacientes con mutaciones homo o heterocigotas del WFS1	Factor pronóstico: se pretende saber si tiene mayor probabilidad de presentar hipoacusia que la población general	Población general	Grado de hipoacusia
Preguntas			
- ¿Qué tipo de hipoacusia tienen los pacientes con Síndrome de Wolfram? - ¿Cómo evoluciona dicha hipoacusia?			
<i>Paciente/problema</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultados</i>
Personas con síndrome de Wolfram que están afectados de hipoacusia	Control anual de la audición mediante audiometría tonal liminal	Reevaluación de los mismos sujetos años más tarde.	Tipo de hipoacusia y evolución de la misma a lo largo de los años
Preguntas			
-¿Qué pruebas diagnósticas se deben de realizar por parte del otorrinolaringólogo en pacientes con Síndrome de Wolfram?			
<i>Paciente/problema</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultados</i>
Pacientes con síndrome de Wolfram (estén o no diagnosticados de hipoacusia)	Historia clínica Otoscoopia Audiometría tonal Impedanciometría Audiometría de altas frecuencias Pruebas de inteligibilidad PEACT	Población general	Establecimiento del diagnóstico de hipoacusia, en sus distintos tipos y grados
Pregunta			
- ¿Qué tratamiento se les puede ofrecer en cuanto a la audición a pacientes con síndrome de Wolfram?			
<i>Paciente/problema</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultados</i>
Pacientes con síndrome de Wolfram que estén afectados de hipoacusia	Protección ante ruidos y evitar fármacos ototóxicos Tratamiento con prótesis auditiva Tratamiento con implante coclear (solo casos seleccionados)	No tratados	Establecimiento del tratamiento óptimo para estos pacientes

2. Nombre de las bases de datos utilizadas.

Medline (Pubmed)

3. Periodo temporal que ha comprendido la búsqueda para cada una de las bases de datos.

“Wolfram Syndrome” [Mesh] AND “hearing loss” [Mesh] (1998-2014)

“WFS1” [Mesh] AND “Hearing loss” [Mesh] (1998-2014)

4. Fecha de realización (aproximada) de la búsqueda, incluyendo mes y año como mínimo).

Diciembre 2018 – mayo 2020

18.3.6 SISTEMA UROLÓGICO

1. ¿Cuál fue la pregunta sobre la que se buscó información?:

AFECCIÓN UROLÓGICA			
Preguntas			
- ¿Se debe vigilar la aparición de síntomas de afectación genitourinaria en los pacientes con SW?			
- ¿Pueden presentar alteraciones urológicas aunque estén “asintomáticos”?			
<i>Paciente/ problema</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultados</i>
Personas afectas de SW con o sin síntomas urológicos	Revisión Urológica	No realizar estudio urológico	Afectación urológica > 60%. Evitar complicaciones de la progresión de la disfunción vesical con la edad. Diagnóstico alteraciones miccionales frecuentes, mayoría asintomáticos por capacidad de compensar.
Etiología			
Preguntas			
- ¿Tiene una causa clara las alteraciones del tracto urinario y miccionales que aparecen en SW?			
<i>Paciente/ problema</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultados</i>
Personas con SW con afectación urológica	Investigar y tratar los factores etiopatogénicos (poliuria, D. insípida, D. mellitus, neuropatía periférica).	No realización	Corregir las causas, mejora la evolución de la enfermedad.
Pruebas diagnósticas			
Preguntas			
- ¿Es necesaria una valoración completa y periódica desde el punto de vista Urológico?			
- ¿Son invasivas las pruebas que se deben realizar?			
<i>Paciente/ problema</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultados</i>
Personas con SW	Valoración basal, seguimiento anual.	No valoración	Diagnóstico de afectación en pacientes asintomáticos y evitar progresión de la enfermedad.
	Realizar pruebas no invasivas.	No realización	Mayoría de las exploraciones no son invasivas, y pueden cambiar evolución de la enfermedad.
Preguntas sobre tratamiento			
Preguntas			
- ¿Existen tratamientos para las alteraciones miccionales y del tracto urinario en el SW?			
<i>Paciente/ problema</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultados</i>
Pacientes con SW y afectación urológica	Tratamiento de las alteraciones urológicas (hiperreflexia vesical, obstrucción, megavejigas, arreflexia vesical, infecciones urinarias).	No tratamiento	Mejorar la calidad de vida, controlando los síntomas. Evitar la progresión y complicaciones de la enfermedad (fallo renal,...).

2. Bases de datos utilizadas.

Medline/Pubmed

3. Periodo temporal que ha comprendido la búsqueda para cada una de las bases de datos.

- Wolfram Syndrome AND Urology (1992-2020)
- Wolfram Syndrome AND Urological (1988-2020)
- Wolfram Syndrome AND Bladder (1977-2020)

4. Fecha de realización de la búsqueda

Diciembre 2018 – Enero 2020

18.3.7 ASPECTOS NEUROLÓGICOS

1. ¿Cuál fue la pregunta sobre la que se buscó información?:

Preguntas			
- ¿Son frecuentes los síntomas neurológicos en el Síndrome de Wolfram? - ¿Por qué aparecen síntomas neurológicos en el Síndrome de Wolfram?			
<i>Paciente/problema</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultados</i>
Personas con síntomas neurológicos afectas de Síndrome de Wolfram	Identificación de síntomas neurológicos	Personas con síntomas neurológicos no afectas de Síndrome de Wolfram	Inicio habitualmente en la tercera década de la vida. Diagnóstico diferencial complicaciones diabetes Proceso neurobiológico y componente neurodegenerativo
Preguntas			
- ¿Cuáles son los síntomas neurológicos más frecuentes en el síndrome de Wolfram? - ¿A qué síntoma tenemos que prestar especial atención?			
<i>Paciente/problema</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultados</i>
Personas con síntomas neurológicos afectas de Síndrome de Wolfram	Diagnóstico precoz Alteración marcha Disartria y disfagia Hipersialorrea Apnea sueño Deterioro cognitivo Crisis epilépticas Parkinsonismo Hiporreflexia	No realización	Riesgo de caídas Riesgo de atragantamiento Hipersomnia diurna Alteración memoria y capacidad atencional Déficit en función ejecutiva
Preguntas			
- ¿Cuál es la prueba complementaria más adecuada para la detección de síntomas neurológicos en el Síndrome de Wolfram?			
<i>Paciente/problema</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultados</i>
Personas con síntomas neurológicos afectas de Síndrome de Wolfram	Anamnesis Exploración física Resonancia magnética nuclear Estudios neurofisiológicos y electroencefalografía Valoración neurofisiológica	Personas con síntomas neurológicos no afectas de Síndrome de Wolfram	Detección mayoría síntomas neurológicos Detección de atrofia en cerebelo, médula y tronco cerebral Diagnóstico diferencial de parestesias o síncope Deterioro cognitivo

2. Nombre de las bases de datos utilizadas.

Medline (Pubmed)

3. Periodo temporal que ha comprendido la búsqueda para cada una de las bases de datos.

- “Wolfram Syndrome” [Mesh] AND “Neurologic Features” [Mesh] (1986-2020)
- “Wolfram Syndrome” [Mesh] AND “Neurodegenerative disorder” [Mesh] (1985-2020)
- “Wolfram Syndrome” [Mesh] AND “Magnetic resonance” [Mesh] (1995-2020).

4. Fecha de realización (aproximada) de la búsqueda, incluyendo mes y año como mínimo).

Junio 2018-mayo 2020

18.3.8 AFECTACIÓN PSICOLÓGICA

Preguntas PICO - ¿Cómo es el proceso psicológico por el que pasa un paciente que ha sido diagnosticado con SW? ¿Las familias de los pacientes con SW pasan por el mismo proceso?			
<i>Paciente/problema</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultados</i>
Personas diagnosticadas con SW	Acompañamiento para afrontar cada una de las fases del proceso de adaptación a la enfermedad del paciente	En comparación con pacientes con SW que no reciben ningún tipo de asesoría profesional	Los pacientes podrán disminuir la incertidumbre y angustia de recibir el diagnóstico de SW, y podrán tener pautas para afrontar el proceso inicial de la enfermedad.
Familias de personas diagnosticadas con SW	Acompañamiento para afrontar cada una de las fases del proceso de adaptación a la enfermedad del paciente	En comparación con familiares de pacientes con SW que no reciben ningún tipo de asesoría profesional	La familia podrá disminuir la incertidumbre y angustia de recibir el diagnóstico de su familiar, así como tener pautas para los cambios en el funcionamiento familiar y la elección del que será el cuidador primario.
Preguntas - En los pacientes con Síndrome de Wolfram, ¿cuáles son los principales síntomas psicológicos, clínicamente significativos que se presentan?			
<i>Paciente/problema</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultados</i>
Personas diagnosticadas con SW, que presenten síntomas clínicamente significativos que interfieran con su calidad de vida.		Pacientes con SW que no presentan síntomas clínicamente significativos	Los síntomas más recurrentes reportados en los estudios con estos pacientes son: síntomas emocionales (ansiedad y depresión), conflictos familiares y/o de pareja, deterioro cognitivo y los patrones de sueño. En algunos estudios de caso se reportan trastorno bipolar y trastorno obsesivo compulsivo.

Preguntas - En los pacientes con Síndrome de Wolfram, ¿son válidos los criterios psicológicos utilizados para evaluar a la población general?			
<i>Paciente/problema</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultados</i>
Personas diagnosticadas con SW, que presenten síntomas clínicamente significativos que interfieran con su calidad de vida.		Con pacientes que no son evaluados siguiendo los criterios diagnósticos mundialmente validados para los principales trastornos psicológicos, ni con pruebas validadas.	Una evaluación profunda de los principales trastornos o problemas psicológicos de los pacientes, siguiendo los criterios diagnósticos del DSM V, el CIE 10, y las escalas validadas, permitirá trazar los objetivos terapéuticos que podrán beneficiar más profundamente a los pacientes

Preguntas - ¿Cuáles son las pautas para el tratamiento psicológico de los principales síntomas en los pacientes con SW?			
<i>Paciente/problema</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultados</i>
Personas diagnosticadas con SW, que presenten síntomas clínicamente significativos que interfieran con su calidad de vida.	Tratamientos basados en la evidencia, así como las recomendaciones de las guías de práctica clínica para los síntomas emocionales (ansiedad y depresión) y para mejorar sus niveles de calidad de vida. Para el deterioro cognitivo, la intervención debe establecerse según el perfil neuropsicológico que se obtenga en cada paciente.	Otro tipo de tratamientos al uso .	Mejoran los síntomas de ansiedad, depresión y otros síntomas que decrementan la calidad de vida de los pacientes. Se rehabilitan las principales funciones cognitivas que se han visto deterioradas por el curso de la enfermedad

1. Nombre de las bases de datos utilizadas.

Medline (Pubmed)

2. Periodo temporal que ha comprendido la búsqueda para cada una de las bases de datos.

- Wolfram Syndrome [Mesh] AND Psychological symptoms [Mesh] (2000 - 2020).
- “Wolfram Syndrome” [Mesh] AND Anxiety (2000 - 2020)
- "Wolfram Syndrome"[Mesh]) AND "psychiatric disorders"[Mesh] (2000 - 2020).
- No se han encontrado entradas en pubmed con las combinaciones Wolfram Syndrome AND emotional disorders

3.Fecha de realización (aproximada) de la búsqueda, incluyendo mes y año como mínimo).

Enero 2020

18.3.9 ATENCIÓN DESDE PEDIATRÍA

1. ¿Cuáles fueron las preguntas sobre las que se buscó información?:

Preguntas - ¿A qué edad comienzan las primeras manifestaciones clínicas del Síndrome de Wolfram?			
<i>Paciente/problema</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultados</i>
Niños afectados de Síndrome de Wolfram	Identificación de las primeras manifestaciones clínicas del SW	Niños no afectados de Síndrome de Wolfram	Identificar las manifestaciones clínicas en edad pediátrica permite un diagnóstico precoz de SW y evitar comorbilidad asociada.

Preguntas - ¿Cuándo debemos sospechar la presencia de SW en un niño? - ¿Qué características de los niños con DM, nos deben poner en alerta de estar ante un posible SW? - ¿Cuáles son los criterios que permitirán al pediatra la confirmación diagnóstica de SW en niños?			
<i>Paciente/problema</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultados</i>
Niños afectados de Síndrome de Wolfram	<p>Sospechar SW ante un paciente con DM de inicio en la edad pediátrica, a la que se le asocie Atrofia Óptica (AO), tras descartar otras patologías</p> <p>Deberemos sospechar el diagnóstico de SW en niños y jóvenes diabéticos, que presenten deficiencias visuales no atribuibles a retinopatía diabética</p> <p>Evitar un sobrediagnóstico de SW, atendiendo a criterios diagnósticos mayores y menores.</p>	Niños diabéticos no afectados de SW	Sospechar la existencia de SW, en edad pediátrica, si aparece DM asociada a atrofia óptica, tras descartar otras patologías y retinopatía diabética, atendiendo a criterios mayores y menores

Preguntas - ¿Cuál es el rol del pediatra, en la atención de los niños con SW?			
<i>Paciente/problema</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultados</i>
Niños afectados de Síndrome de Wolfram	Seguir y controlar el tratamiento de niños con SW, coordinado con equipo multidisciplinar.	Niños no afectados de Síndrome de Wolfram	<p>Exploración física y anamnesis.</p> <p>Signos de alerta de posibles complicaciones</p> <p>Seguimiento tratamiento farmacológico</p> <p>Terapias de apoyo y consejo sanitario estructurado</p>

Preguntas - ¿Qué aspectos en el seguimiento de la DM del paciente con SW, debe contemplar el pediatra?			
<i>Paciente/problema</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultados</i>
Niños afectados de Síndrome de Wolfram	Tratar la diabetes en niños con SW de forma estándar.	Niños no afectados de Síndrome de Wolfram	<p>Tratamiento insulínico combinando insulina lenta y análogos de acción rápida</p> <p>Educación diabetológica considerando las limitaciones visuales</p>

Preguntas - ¿Qué intervenciones deberá realizar el pediatra a sus pacientes con SW desde el punto de vista oftalmológico?			
<i>Paciente/problema</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultados</i>
Niños afectados de Síndrome de Wolfram	Derivar a oftalmología a todos los pacientes con SW.	Niños no afectados de Síndrome de Wolfram	La pérdida de agudeza visual suele ser a los 11 años. Se recomienda revisión anual por oftalmólogo.

Preguntas - ¿Qué intervenciones deberá realizar el pediatra a sus pacientes con SW dentro de su valoración auditiva?			
<i>Paciente/problema</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultados</i>
Niños afectados de Síndrome de Wolfram	Realizar audiometría y potenciales avocados en el momento de diagnóstico de SW. Derivar a otorrinolaringólogo anualmente. Interrogar por pérdida de audición en cada valoración	Niños no afectados de Síndrome de Wolfram	El 70% de los pacientes con SW presentan pérdida auditiva neurosensorial, afectando primero a altas frecuencias y avanza de forma lentamente progresiva.

Preguntas - ¿Qué intervenciones deberá realizar el pediatra a sus pacientes con SW dentro de su valoración neurológica?			
<i>Paciente/problema</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultados</i>
Niños afectados de Síndrome de Wolfram	Realizar exploración neurológica completa Valorar realizar RM cerebral si hay alteración neurológica Usar escalas adaptadas a la edad del niño.	Niños no afectados de Síndrome de Wolfram	El 60% de pacientes con SW desarrollan manifestaciones neurológicas. Ataxia aparece a partir de edad adulta temprana Valorar arreflexia, hormigueos, ardor para despistaje neuropatía autónoma.

Preguntas - ¿Qué evaluación Psiquiátrica debe realizar el pediatra a los pacientes con SW?			
<i>Paciente/problema</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultados</i>
Niños afectados de Síndrome de Wolfram	Valorar apariencia, comportamiento, estado de ánimo, pensamientos anormales. Usar escalas de detección ansiedad depresión. Derivar al psiquiatra-psicólogo anualmente.	Niños no afectados de Síndrome de Wolfram	El 60% de los pacientes presentan enfermedad psiquiátrica y trastornos del comportamiento

Preguntas
- ¿Qué intervenciones debe realizar el pediatra, para el diagnóstico precoz y seguimiento de los problemas nefro-urológicos en los niños con SW?

<i>Paciente/problema</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultados</i>
Niños afectados de Síndrome de Wolfram	Sospechar y tratar de forma precoz los problemas urológicos. Solicitud anual de pruebas complementarias: analítica y ecografía. Derivar a urólogo de forma programada	Niños no afectados de Síndrome de Wolfram	El 50% de los pacientes presentan afectaciones urológicas Las anomalías urológicas consisten en dilatación del tracto urinario, alteraciones contractibilidad del detrusor y alteraciones de la función esfinteriana La falta de reconocimiento de este aspecto de la enfermedad puede precipitar insuficiencia renal aguda o crónica.

Preguntas
- ¿Qué intervenciones debe realizar el pediatra, para el correcto manejo de la Diabetes Insípida en el SW?

<i>Paciente/problema</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultados</i>
Niños afectados de Síndrome de Wolfram	Determinar el volumen de orina en 24h Realizar controles periódicos de natremia. Interrogar sobre síntomas de poliuria. Derivar a endocrinología para test Miller	Niños no afectados de Síndrome de Wolfram	El 73% presenta diabetes insípida siendo poliuria el primer síntoma

Preguntas
- ¿Qué aspectos del desarrollo sexual debemos vigilar en preadolescentes con SW?

<i>Paciente/problema</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultados</i>
Niños afectados de Síndrome de Wolfram	Detectar el retraso en el inicio de la pubertad. Estadio de TANNER en todas las visitas de control. Interconsulta a endocrinología infantil	Niños no afectados de Síndrome de Wolfram	El 34% de los niños con SW manifiestan retraso en el inicio puberal. En las niñas anomalías menstruales El tratamiento del hipogonadismo será el estándar

Preguntas
- ¿Qué valoración cardiovascular debe hacer el pediatra ante un niño con SW?

<i>Paciente/problema</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultados</i>
Niños afectados de Síndrome de Wolfram	Realizar una valoración completa cardiovascular Derivar al cardiólogo infantil para ecocardiografía doppler color	Niños no afectados de Síndrome de Wolfram	Las patologías cardíacas más frecuentes son estenosis pulmonar, comunicación interventricular y tetralogía de Fallot

Preguntas - ¿Cuál debe ser la actitud del pediatra ante un paciente pediátrico con SW y clínica digestiva?			
<i>Paciente/problema</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultados</i>
Niños afectados de Síndrome de Wolfram	<p>Investigar en niños con sintomatología intestinal persistente la infección de helicobacter</p> <p>Solicitar el test del aliento en mayores de 6 años y determinación antígeno helicobacter en heces a menores de 6 años</p> <p>Manejar de forma estándar el resto de patologías digestivas</p>	Niños no afectados de Síndrome de Wolfram	<p>Se ha informado de trastornos de la motilidad intestinal, gastroparesia e incontinencia intestinal</p> <p>En mayores de 6 años, el test del aliento posee una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la infección por helicobacter</p> <p>En menores de 6 años la determinación de antígeno <i>Helicobacter pylori</i> en heces</p>
Preguntas - ¿Qué otras alteraciones hay que vigilar en niños con SW?			
<i>Paciente/problema</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultados</i>
Niños afectados de Síndrome de Wolfram	<p>Incluir en la exploración de niños con SW seguimiento longitudinal del crecimiento según estadio TANNER</p> <p>Incluir en la exploración de niños con SW seguimiento longitudinal del crecimiento según estadio TANNER</p>	Niños no afectados de Síndrome de Wolfram	Los niños con SW suelen tener talla baja y alteraciones óseas.

2. Nombre de las bases de datos utilizadas.

Medline (Pubmed)

3. Periodo temporal que ha comprendido la búsqueda para cada una de las bases de datos.

- “Wolfram Syndrome” [Mesh] AND “Neurologic Features” [Mesh] (1986-2020)
- “Wolfram Syndrome” [Mesh] AND “Neurodegenerative disorder” [Mesh] (1985-2020)
- “Wolfram Syndrome” [Mesh] AND “Magnetic resonance” [Mesh] (1995-2020).

4. Fecha de realización (aproximada) de la búsqueda, incluyendo mes y año como mínimo).

Junio 2018-mayo 2020

18.3.10 ASPECTOS GENÉTICOS

1. ¿Cuál fue la pregunta sobre la que se buscó información?:

Pregunta 1 - ¿Cuáles son las bases genéticas que determinan la aparición del Síndrome de Wolfram (SW)?			
<i>Paciente/problema</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultados</i>
Ante síntomas clínicos de SW ¿solicitaremos análisis genéticos?	Si, acudir a Genética Clínica referido por un médico experto	Descartar -sólo DM tipo1- sólo problema visual	Secuencia ADN <i>WFS1</i> y <i>CISD2</i>
Pregunta 2 - ¿Cuál es la secuencia de pasos que debemos seguir ante una sospecha clínica de Síndrome de Wolfram, para encontrar la(s) mutación(es) causante(s) de la clínica?			
<i>Paciente/problema</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultados</i>
Diagnóstico genético ADN	A partir sangre, Periférica o saliva	Secuencia normal Gen <i>WFS1</i>	Mutación en ambos alelos.
Mutaciones en ambos alelos <i>WFS1</i>	Análisis genético en el padre y la madre	Mutaciones encontradas en el paciente	Si corresponde OK Si no, caso de <i>novus</i>
Mutación sólo en un alelo	Análisis genético en el padre y la madre	Mutación de uno de los padres	Posibilidad de mutación con fenotipo dominante
No mutación <i>WFS1</i>	Análisis de <i>CISD2</i>	Seguir misma pausa que para <i>WFS1</i>	Posibilidad de fenotipo <i>CISD2</i>
Pregunta 3 - Una vez obtenido el resultado del análisis genético en una familia afectada por Síndrome de Wolfram, ¿cómo se informa del resultado a la familia?			
<i>Paciente/problema</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultados</i>
Informe al paciente/familia	Consejo genético explicación genética en términos sencillos	Análisis de los portadores (padres)	Explicar probabilidad de tener otro hijo con WS
Los padres quieren tener un hijo sano	Derivación a la unidad de referencia para DGP		FIV+DGP (sano 99%)
DGP: Diagnóstico Genético Preimplantacional *FIV : Fecundación <i>in vitro</i>			
Pregunta 4 - ¿En qué consisten las terapias génicas y celulares y cuál es la situación actual de dichas terapias avanzadas en el caso del síndrome de Wolfram?			
<i>Paciente/problema</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultados</i>
Terapia génica en SW	Introducción del gen <i>WFS1</i> con adenovirus o lentivirus	Inyección localizada en retina, en páncreas	Fase experimental

2. Nombre de las bases de datos utilizadas.

Medline (Pub Med: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)

EUROWABB PROJECT: <http://euro-wabb.org/>

3. Periodo temporal que ha comprendido la búsqueda para cada una de las bases de datos.

- "Wolfram-Like Syndrome, Autosomal Dominant" [Supplementary Concept] (1985-2020)
- "Wolfram Syndrome"[Mesh]) AND "Wolfram Syndrome, Mitochondrial Form" [Supplementary Concept]) AND "wolframin protein" [Supplementary Concept] (1985-2020)
- "Wolfram Syndrome"[Mesh]) AND " Mitochondria" [Mesh] (1992-2020)
- "Wolfram Syndrome" [Mesh] AND "wolframin protein" [Supplementar y Concept] (1998 - 2020).

Desde 1998 hasta 2020

4. Fecha de realización (aproximada) de la búsqueda, incluyendo mes y año como mínimo).

Octubre 2018-mayo 2020

18.3.11 ABORDAJE DESDE ATENCIÓN PRIMARIA

1. Preguntas sobre las que se buscó información

Preguntas - ¿Qué funciones debe desarrollar el profesional de atención primaria en la asistencia de un paciente con SW?			
<i>Paciente/problema</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultados</i>
Personas diagnosticadas con SW	Historia Clínica estructurada y compartida		Calidad vida/Supervivencia
Personas diagnosticadas con SW	Control síntomas y signos de complicaciones		Calidad vida/Supervivencia
Personas diagnosticadas con SW	Diagnóstico y Consejo genético		Calidad vida/Supervivencia
Personas diagnosticadas con SW	Exploraciones ORL y AV y FO		Calidad vida/Supervivencia
Personas diagnosticadas con SW	Acompañamiento, educación, coordinación		Calidad vida/Supervivencia
Personas diagnosticadas con SW	Consejo contacto asociaciones específicas		Calidad vida/Supervivencia
Personas diagnosticadas con SW	Seguimiento tratamientos farmacológico y no farmacológicos		Calidad vida/Supervivencia
Personas diagnosticadas con SW	Voluntades vitales y seguimiento final de la vida.		Calidad vida/Supervivencia
Personas diagnosticadas con SW	Acompañamiento familiar tras pérdida		Calidad vida/Supervivencia

2. Bases de datos utilizadas.

SCIELO y Medline (mediante Pubmed)

3. Periodo temporal que ha comprendido la búsqueda para cada una de las bases de datos.

SCIELO:

Términos: medicina de familia AND enfermedades raras.

Todos los índices, todos los años. Filtro ciencias de la salud. 11 registros.
Búsqueda sept-2019

“El médico de familia ante la Esclerosis Lateral Amiotrófica”

“Abordando las Enfermedades Raras desde la consulta de Atención Primaria: si se quiere se puede ”

PUBMED

Términos: rare disease (Mesh term) AND family physician (Mesh term)

Filtros: humanos, últimos diez años.1 registro. Búsqueda sept-2019

“A powerful team: The family physician advocating for patients with a rare disease”

Términos: family practice AND rare disease, Mesh term

Filtro: humanos, todos los años. Realizada septiembre 2019. 15 Registros.

“Zebras on the Commons: Rare Conditions in Family Practice”

“Rare diseases in general practice: recognising the zebras among the horses.

Términos: rare disease AND family medicine AND primary care

Filtro: abstract, humanos, 10 últimos años, realizada septiembre 2019, 143 resultados.

“Mapas conceptuales para el diagnóstico de enfermedades raras en atención primaria”.

Términos: primary health care(Mesh term) AND rare disease

Filtros: humans, 10 últimos años. Resultados 290, búsqueda septiembre 2019

“Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: primay care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan”

Términos: Wolfram síndrome (Mesh term) AND Diagnosis

Filtros: Humanos, 10 últimos años, resultados 108. Búsqueda sep 2019
 Wolfram Syndrome: Diagnosis, Management, and Treatment

4. Fecha de realización de la búsqueda.

Septiembre de 2019-junio 2020

18.4 PLAN DE CUIDADOS DE ENFERMERÍA DEL SÍNDROME WOLFRAM

1. Preguntas sobre las que se buscó información

Plan de cuidados en el SW siguiendo el Modelo de valoración de Virginia Henderson			
Preguntas			
- En pacientes con SW, ¿Cuáles son las principales necesidades de cuidados para un abordaje integral del síndrome? - ¿Qué necesidades alteradas requieren un desarrollo específico de intervenciones enfermeras? - ¿Se debe contemplar a la familia y al entorno social como agentes activos de cuidados? - ¿Cuáles son las necesidades de salud de las personas afectadas por el Síndrome de Wolfram que requieren actuaciones enfermeras concretas en un plan de cuidados?			
<i>Paciente/problema</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultados</i>
Personas afectadas por el Síndrome de Wolfram.	Detectar las áreas deficitarias en salud (o analizarlas) para hacer recomendaciones que permitan desarrollar una atención enfermera eficaz y adecuada a la complejidad asistencial del SW.	Ausencia de plan de cuidados estandarizado basado en la autonomía del paciente frente al creciente conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad.	Hacer recomendaciones válidas para los cuidados que eviten la variabilidad asistencial ante los problemas de salud complejos como los presentados por los afectados por el SW.
Alimentación y dietética en el Síndrome de Wolfram			
Preguntas			
- En pacientes con SW, ¿se recomienda la enseñanza del conteo de carbohidratos por parte de Enfermería? - Los pacientes con ausencia de Wolframina ¿mejorarán el control de las cifras de glucemia a través de las pautas nutricionales de la dieta diabetológica?			
<i>Paciente/problema</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultados</i>
Personas que presentan los criterios diagnósticos DIDMOAD con destrucción de las células pancreáticas por la ausencia de Wolframina.	Recomendaciones nutricionales básicas basadas en el seguimiento de la dieta diabetológica para pacientes con diabetes mellitus tipo 1 que se comporta más bien como una diabetes mellitus tipo 2, y puede cursar con diabetes insípida.	Cuidados nutricionales en pacientes diagnosticados de SW frente a los cuidados propios de la DM tipo I.	Asesoramiento sobre una dieta equilibrada para pacientes con SW y sus familiares, con objeto de fomentar una mayor libertad en el manejo de las comidas por parte de los pacientes y mejorar sus actividades de vida diaria.

Gestión del autocuidado para fomentar hábitos de vida saludables que promuevan la adherencia a la dieta diabetológica

Preguntas

- ¿Es aconsejable un abordaje multidisciplinar de los pacientes con SW en materia de dieta diabetológica, teniendo en cuenta la gestión de autocuidado como objetivo principal?
- ¿Se recomienda la adquisición de hábitos de vida saludables para mejorar el autocontrol de la enfermedad en pacientes con SW?

<i>Paciente/problema</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultados</i>
Personas afectadas por el Síndrome de Wolfram y sus familias.	Recomendaciones básicas basadas en la educación sanitaria y la formación sobre hábitos de vida saludables para controlar niveles glucémicos.	Cuidados diarios habituales frente a la adquisición de rutinas de cuidados que evitan la aparición de complicaciones y previenen riesgos para la salud en los pacientes con SW.	Óptima autogestión de la salud y autocontrol de la enfermedad en los escenarios de vida cotidiana del paciente y su familia.

Educación sanitaria y cuidados del autosondaje intermitente por vejiga neurogénica

Preguntas

- Los pacientes con SW que posean infecciones recurrentes del tracto urinario ¿cómo pueden ser entrenados para realizar el autosondaje no permanente de forma autónoma?
- ¿Se puede diseñar una hoja de ruta para organizar las fases de la estrategia de educación sanitaria para el aprendizaje del procedimiento de autosondaje no permanente?
- ¿Cuáles son las fases a realizar para asegurar el autosondaje intermitente limpio?
- ¿Cuáles son las herramientas de formación más adecuadas que aseguren la realización correcta de la técnica en pacientes con SW?

<i>Paciente/problema</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultados</i>
Personas afectadas por el Síndrome de Wolfram con infecciones recurrentes del tracto urinario que deterioran su calidad de vida.	Diseño de secuencias y estrategias para el entrenamiento en el autosondaje intermitente limpio, derivadas del aprendizaje en entornos simulados de cuidados.	Técnicas aplicadas en pacientes con vejiga neurogénica de distinto origen etiológico al SW.	Adherencia a la técnica de autosondaje no permanente limpio, evitando las complicaciones derivadas de una técnica mal ejecutada.

2. Bases de datos y repositorios utilizados.

Medline (Pubmed)/Biblioteca Cochrane Plus/ Lilacs/ Scielo/ Google Scholar/ PMC: US National Library of Medicine

3. Periodo temporal que ha comprendido la búsqueda para cada una de las bases de datos y palabras clave.

- “Diet diabetic” [Mesh] AND “Wolfram syndrome”[Mesh] (2008-2020).
- “Diet” [Mesh] AND “AND diabetes mellitus/nursing”[Mesh] (2008-2020).
- “Wolfram syndrome” [Mesh] AND “Diabetes mellitus, type 1” AND “Diet” [Mesh] (2008-2020).

- “Vejiga urinaria neurogénica” AND “cateterismo uretral intermitente” (2009-2020)
- “Sondaje intermitente” AND “Vejiga urinaria neurogénica” AND “Cateterismo uretral intermitente” (2009-2020)
- “Wolfram Syndrome” [MeSH] AND “DIDMOAD Syndrome” "[Mesh] (2010-2020)
- “Wolfram family” AND “Wolfram patient” AND “Quality of life” (2010-2020)
- “Wolfram Syndrome” OR “DIDMOAD syndrome” AND “Life Quality” OR “Calidad de vida” (2010-2020)

4. Fecha de realización de la búsqueda.

Diciembre 2018 – mayo 2020.

