



Revista Información Científica

ISSN: 1028-9933

Universidad de Ciencias Médicas Guantánamo

Cobo-Álvarez, Daniela Abigail; Veloz-Pico, Ana
Cristina; Samaniego-Vargas, Alejandro Sebastián.

Síndrome de Angelman

Revista Información Científica, vol. 101, núm. 5, e4047, 2022, Septiembre-Octubre

Universidad de Ciencias Médicas Guantánamo

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=551773979013>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org



Sistema de Información Científica Redalyc

Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso
abierto

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Síndrome de Angelman

Angelman Syndrome

Síndrome de Angelman

Daniela Abigail Cobo-Álvarez^{1*} , Ana Cristina Veloz-Pico¹ , Alejandro Sebastián. Samaniego-Vargas¹ 

¹ Universidad Regional Autónoma de los Andes. Ecuador.

*Autora para la correspondencia: ua.danielacobo@uniandes.edu.ec

Recibido: 15 de octubre de 2022

Aprobado: 1 de diciembre de 2022

RESUMEN

Introducción: el síndrome de Angelman es un trastorno del neurodesarrollo hereditario poco frecuente que afecta a 1 de cada 10 mil a 24 mil nacimientos. Esta condición incluye retraso del desarrollo, discapacidad intelectual, discapacidad severa para hablar, problemas con el movimiento y el equilibrio (ataxia), epilepsia y cabeza muy pequeña. Las personas con síndrome de Angelman parecen estar siempre de buen humor y sonríen mucho. **Objetivo:** sistematizar los conocimientos sobre las características del síndrome de Angelman, los aspectos clínicos y genéticos de la enfermedad y las estrategias de tratamientos actuales. **Método:** se realizó una revisión bibliográfica en la Universidad Regional Autónoma de los Andes, mediante la búsqueda en bases de datos tanto nacionales como internacionales, como PubMed, Scopus, SciELO, Web of Science y Google Scholar. Para la investigación se

empleó una estrategia de búsqueda. Se encontraron 45 artículos, de los cuales 15 fueron seleccionados para esta revisión. **Resultados:** se elaboró un texto sintetizado donde se abordaron aspectos tales como: etiología, diagnóstico, principales síntomas clínicos y tratamiento de este trastorno genético. **Conclusiones:** por su naturaleza de necesidades clínicas que no son satisfechas en cuanto al área motora, la comunicación, el sueño y el comportamiento, el síndrome de Angelman hace necesario que los profesionales de enfermería desarrollen un plan de acción que permita un diagnóstico precoz y desarrollen un plan de cuidados específico para el individuo y el entorno íntimo de actuación para responder a las necesidades a demanda.

Palabras clave: síndrome de Angelman; tratamiento; epigenética

ABSTRACT

Introduction: Angelman Syndrome is a rare inherited neurodevelopmental disorder that affects 1 in 10,000 to 24,000 newborns. This condition includes developmental disability, intellectual disability, severe speech disability, movement and balance problems (ataxia), seizures and very small head. People with Angelman Syndrome always seem to be in a good mood and smile a lot. **Objective:** to systematize knowledge about the characteristics of Angelman Syndrome, clinical and genetic aspects of the disease and current treatment strategies. **Method:** a bibliographic review was carried out at the Universidad Regional Autónoma de los Andes, by searching in national and international databases such as PubMed, Scopus, SciELO, Web of Science and Google Scholar. For the investigation a search strategy was used. Forty-five articles were found, of which 15 were selected for this review. **Results:** a synthesized text was elaborated where aspects such as etiology, diagnosis, main clinical symptoms and treatment of this genetic disorder were addressed. **Conclusions:** due to its nature of clinical needs that are not met in terms of the motor area, communication, sleep and behavior, Angelman syndrome makes it necessary for nursing professionals to develop an action plan that allows an early diagnosis and develop a plan specific care for the individual and the intimate environment of action to respond to the needs on demand.

Keywords: Angelman Syndrome; treatment; epigenetics

RESUMO

Introdução: a síndrome de Angelman é um distúrbio hereditário raro do neurodesenvolvimento que afeta 1 em 10.000 a 24.000 nascimentos. Essa condição inclui atraso no desenvolvimento, deficiência intelectual, deficiência grave da fala, problemas de movimento e equilíbrio (ataxia), epilepsia e cabeça muito pequena. Pessoas com síndrome de Angelman parecem estar sempre de bom humor e sorrir muito. **Objetivo:** sistematizar o conhecimento sobre as características da síndrome de Angelman, os aspectos clínicos e genéticos da doença e as estratégias atuais de tratamento. **Método:** foi realizada revisão bibliográfica na Universidad Regional Autónoma de los Andes, por meio de busca em bases de dados nacionais e internacionais, como PubMed, Scopus, SciELO, Web of Science e Google Acadêmico. Para a investigação, foi utilizada uma estratégia de busca. Foram encontrados 45 artigos, dos quais 15 foram selecionados para esta revisão. **Resultados:** foi elaborado um texto sintetizado onde foram abordados aspectos como: etiologia, diagnóstico, principais sintomas clínicos e tratamento desta doença genética. **Conclusões:** devido à sua natureza de necessidades clínicas não satisfeitas ao nível da área motora, comunicação, sono e comportamento, a síndrome de Angelman torna necessário que os profissionais de enfermagem desenvolvam um plano de ação que permita o diagnóstico precoce e desenvolvam um plano de cuidados específico para o indivíduo e o ambiente íntimo de ação para responder às necessidades sob demanda.

Palavras-chave: síndrome de Angelman; tratamento; epigenética

Cómo citar este artículo:

Cobo-Álvarez DA, Veloz-Pico AC, Samaniego-Vargas AS. Síndrome de Angelman. Rev Inf Cient [Internet]. 2022 [citado día mes año]; 101(5):e4047. Disponible en: <http://www.revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/4047>



INTRODUCCIÓN

El síndrome de Angelman (SA) es un trastorno del neurodesarrollo hereditario poco frecuente que afecta a 1 de cada 10 000 a 24 000 nacimientos y es caracterizado por rasgos faciales típicos, microcefalia posparto, retraso grave en el desarrollo, falta de habla, discinesia, rasgos conductuales característicos, alta incidencia de epilepsia e insomnio.

El síndrome de Angelman se debe a la falta de expresión de la copia materna de UBE3A en la región del cromosoma 15q11-13. En individuos sanos, la copia paterna de UBE3A se silencia en las neuronas mediante la impresión genómica. En SA, la expresión de UBE3A se ve afectada por deleciones que incluyen la copia materna de UBE3A, o por uno de varios otros mecanismos: variantes patogénicas en la copia materna de UBE3A (Mut), defectos de impronta (DI) y cromosoma de disomía uniparental paterna (UPD).^(1,2)

Las deleciones representan aproximadamente el 70 % de todos los diagnósticos de SA; variantes patogénicas UBE3A, DI y UPD representan aproximadamente el 10 % cada uno. Algunos pacientes con síntomas similares a SA no tienen anomalías genéticas o no están claras y, por lo tanto, no se investigan aquí.

El objetivo del presente estudio es sistematizar los conocimientos sobre las características del síndrome de Angelman, los aspectos clínicos y genéticos de la enfermedad y las estrategias de tratamientos actuales.

MÉTODO

En la presente investigación se realizaron búsquedas bibliográficas en bases de datos médicas electrónicas nacionales e internacionales, tales como: PubMed, Scopus, SciELO, Web of Science y Google Scholar. Además, se revisaron los artículos clave para identificar otros artículos relevantes apropiados para su inclusión con el propósito de recabar más información de estudios que trataran sobre el síndrome de Angelman. Para esta se utilizaron diversos términos para su búsqueda: “gen UBE3A”, “deleción 15q11.2- q13”, “mutaciones en el gen UBE3A”, “disomía uniparental paterna” y “defectos de impresión genómica”.

La revisión fue realizada en los idiomas español e inglés. Se encontraron 45 artículos y varios sitios web, de los cuales 15 artículos fueron seleccionados para esta revisión, escogidos según su relevancia de información en base al propósito de la investigación.

Se priorizaron artículos centrados en la motricidad, la comunicación, el comportamiento y el sueño, junto con los relacionados con la epidemiología, los procesos de diagnóstico, el tratamiento y la utilización de recursos.



DESARROLLO

Los pacientes con SA se ven afectados por una discapacidad intelectual grave con ausencia de habla, rasgos craneofaciales dismórficos distintivos, ataxia y un fenotipo conductual característico. Este síndrome está causado por la falta de expresión en las neuronas del gen UBE3A, que se encuentra en la región impresa 15q11.2-q13. La pérdida funcional de UBE3A se debe a la delección 15q11.2-q13, mutaciones en el gen UBE3A, disomía uniparental paterna y defectos de impresión genómica.⁽¹⁾

Este síndrome fue considerado durante más de 20 años como enfermedad rara, desconociéndose la causa exacta, aunque en principio se sugirió una causa genética por la aparición de familias con miembros afectados por el síndrome. El reconocimiento del SA como un síndrome que causa importantes daños neurológicos en la infancia ha supuesto la implicación de neurólogos y pediatras.^(2,3)

El SA afecta por igual a hombres y mujeres y se da en todas las razas humanas. La prevalencia de este síndrome se sitúa entre 1/10 000 y 1/20 000 nacidos. No hay conocimiento de estudios de prevalencia que hayan incluido a niños recién nacidos para detectar la tasa del SA, ya que es una enfermedad difícil de detectar antes de los tres años, y es a esa edad donde el problema se hace evidente por la falta de coordinación en los movimientos, hiperactividad, problemas para andar, dificultad para comunicarse y rasgos físicos diferenciales. Respecto a la esperanza de vida no se han encontrado datos que permitan establecer una modificación asociada al SA.⁽¹⁾

Etiología

El síndrome de Angelman se expresa con la pérdida y falta de expresión de genes maternos (ver Figura 1), que no pueden ser completados por los alelos silenciados en el cromosoma paterno. En la región 15q11-q13 se producen mutaciones en el gen UBE3A, el cual solo se expresa a partir del alelo materno en el cerebro, siendo el primer responsable del SA.⁽¹⁾

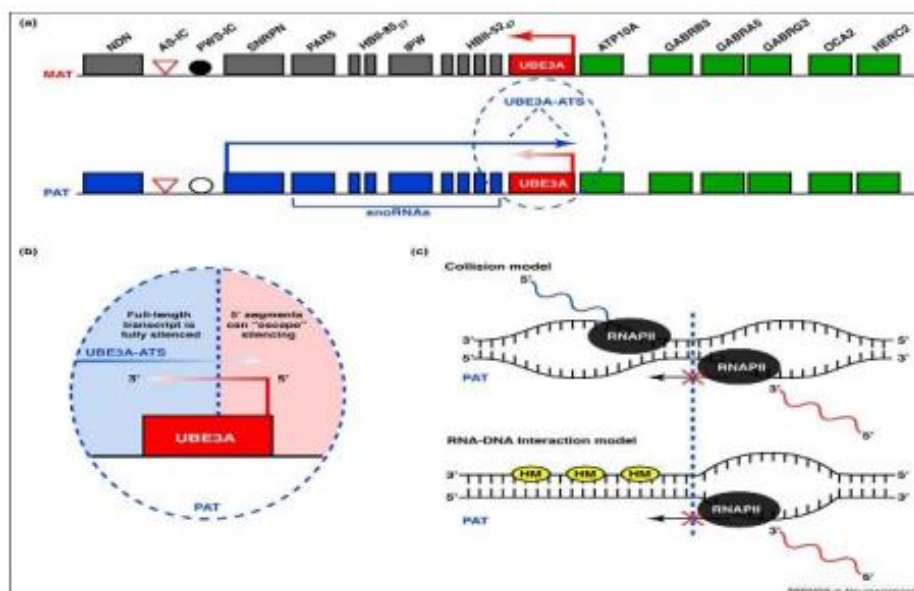


Fig. 1. Mecanismos causantes de la ausencia de expresión de los alelos maternos.
 Tomado de: Wheeler AC, Sacco P, Cabo R. Unmet clinical needs and burden in Angelman syndrome: a review of the literature. Orphanet J Rare Dis.

Delección intersticial de novo 15q11-q13: se da entre el 70 % - 75 % de los casos. Es producido por la falta de un fragmento cromosómico en el cual se encuentra la región crítica del SA en el cromosoma materno. Se crea por entrecruzamiento desigual entre secuencias duplicadas, donde el niño con SA muestra microcefalia, convulsiones, hipopigmentación, ataxia, dificultades en la alimentación, retraso cognitivo y discapacidad en el habla.⁽⁴⁾

Mutaciones intragénicas en el gen UBE3A: se encuentra presente en un 10 % de los afectados. Son producidos cambios en la secuencia del gen UBE3A y se impide la síntesis de una proteína que implica que la mutación del alelo materno no presenta dicha proteína y ésta no se expresa en el cerebro, el cual es el principal órgano afectado en el SA y su función es degradar estas proteínas cerebrales.⁽⁶⁾

Etiología desconocida: presentado en un 10 % de los pacientes, donde no se ha observado ninguna de las irregularidades genéticas anteriores y se desconoce la causa.⁽⁶⁾

Un resumen de todas las alteraciones moleculares puede apreciarse en la Figura 2 que le sigue a continuación:

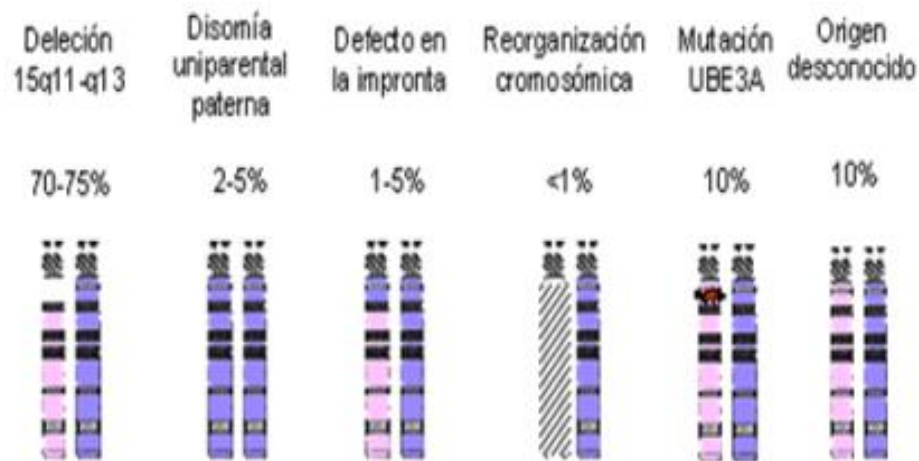


Fig. 2. Alteraciones moleculares que causan el síndrome de Angelman.

Tomado de Artigas-Pallarés J, Brun-Gasca C, Gabau-Vila E, Guitart-Feliubadaló M, Camprubí-Sánchez C. Medical and behavioural aspects of Angelman syndrome. Revista Neurol.

Diagnóstico

Actualmente existe un protocolo para diagnosticar el SA aceptado por la red europea de calidad genética humana (EMQN). Cuando se sospecha la existencia de este síndrome, se realiza un cariotipo, ya que con esta prueba se pueden estudiar posibles modificaciones cromosómicas que dañan a la región 15q11-q13. Además de esta técnica, se realiza una prueba de metilación (MS-MLPA), que consiste en la toma de una muestra de ADN del paciente para diagnosticar el SA.⁽¹⁾

Teniendo en cuenta los resultados de la prueba, se puede obtener:

- Si el patrón de metilación es anormal, el diagnóstico de SA se confirma, pero hay que aplicar otro tipo de técnicas para diferenciar entre disomía uniparental, delección, y defecto de impronta.⁽⁷⁾
- Si el patrón es normal, no se puede descartar aún el diagnóstico de SA, porque puede haber un 10 % de pacientes que presentan mutación en el gen UBE3A sin que se afecte el patrón de metilación.⁽¹⁾

Una vez confirmado el diagnóstico de SA mediante el test de metilación, se emplearán otras técnicas para encontrar una causa genética.

Entre las técnicas para detectar el SA se encontraron las siguientes:

- a) Análisis de dosis del patrón de metilación: permite revelar las delecciones tipo I y tipo II que son las más frecuentes, delección intersticial de novo 15q11-q13 y mutaciones intragénicas en el gen UBE3A, como se ha explicado anteriormente, así como las atípicas de diferente tamaño y las que afectan a la región reguladora del centro de la impronta, pudiéndose diagnosticar los casos de SA cuya causa es por defecto de la impronta por delección.⁽⁷⁾
- b) FISH (Hibridación *in situ* fluorescente): esta técnica es fiable para diagnosticar el SA por delección en la región 15q11- q13 mediante muestra de sangre del paciente, algunos hospitales la utilizan como primera opción para diagnosticar esta alteración.
- c) Análisis de microsatélites (PCR): es necesaria una muestra de ADN tanto de los padres como del paciente para realizar esta prueba. Se conoce como microsatélites a segmentos de ADN repetitivos, que varían en tamaño en la población general, utilizándose como marcadores moleculares. La técnica amplía ocho de estos segmentos de ADN, que se sitúan en el cromosoma 15, tanto en los padres como en el paciente. Si se compara el tamaño de los ocho microsatélites del paciente con sus progenitores, se determinará de donde proceden los dos cromosomas 15: si ambos son originarios por parte del padre es una disomía uniparental paternal; en cambio si uno procede del padre y otro de la madre nos encontraríamos ante un defecto de impronta epigenético.⁽⁷⁾

Cuando la prueba de metilación detecta un patrón normal, se realiza una última prueba: el estudio molecular del gen UBE3A, para diagnosticar casos de SA que están causados por mutaciones en el gen UBE3A. Si los resultados de todos los test son negativos, sigue existiendo una probabilidad del 10 % - 15 % de alta sospecha de casos con SA sin hallazgo de causa genética (síndrome de Angelman clínico).

El diagnóstico es poco frecuente a edad temprana (primeros 18 meses), depende del tipo de alteración molecular. La detección temprana es imprescindible para establecer las estrategias terapéuticas más adecuadas y previsión de respuesta.^(1,7)

El trastorno del sueño es uno de los motivos de consulta que favorece el diagnóstico de SA, asociado tanto a la dificultad que tienen estos pacientes para conciliar el sueño como a las pocas horas que duermen, lo que constituye un síntoma de referencia para el médico especialista.

Otro dato curioso para tener en cuenta en el diagnóstico de SA es el del perímetro craneal, que suele estancarse en cuanto al crecimiento en comparación con la curva de normalidad, por lo cual el niño que presenta megacefalia, no sería candidato para el diagnóstico de SA.⁽⁷⁾

Principales características

La mayor parte de los niños no presentan signos al nacer, sin embargo, a lo largo del primer año de vida muestran un retraso en las habilidades motoras gruesas y finas, así como en el lenguaje y en las habilidades sociales.

En cuanto al habla, el desarrollo del lenguaje está gravemente afectado, algunos hablan pocas palabras, otros algunas frases y otros son completamente no verbales. La comunicación receptiva es superior a la expresiva.⁽⁸⁾

La epilepsia también es una afección del SA que suele ocurrir en 80 % a 95 % de los casos. El inicio es antes de los 3 años, siendo más grave en la primera infancia y mejora en la pubertad, el riesgo persiste hasta la edad adulta. La epilepsia es más grave cuando hay delección materna, al igual que la enfermedad en general.⁽⁸⁾

Su comportamiento es característico de felicidad, con risas frecuentes e inapropiadas y se excitan con facilidad, además, se acompaña de hiperactividad y actividad hipermotora, lo que dificulta la medición de la capacidad cognitiva. Su interés social comienza en la infancia.⁽⁸⁾

Los rasgos faciales más característicos son: piel, cabello y ojos ligeramente pigmentados, estrabismo, protuberancia de la lengua, prognatismo o dientes muy espaciados.⁽⁸⁾

Con frecuencia se suele ver un retraso en el crecimiento de la cabeza, con microcefalia no muy pronunciada. En el SA también encontramos problemas en la alimentación, al presentar dificultad para succionar y tragar, provocado por una incoordinación motora, por lo que puede presentar reflujo gastroesofágico e intolerancia a cualquier alimento.

En la Tabla 1 se exponen los principales síntomas clínicos para el SA.

Tabla 1. Principales síntomas clínicos para el síndrome de Angelman

100 %	Mayor 80 %	20 % - 80 %
- Grave retraso del desarrollo. - No existe lenguaje oral, algunas palabras. - Mejor comprensión que expresión. - Ataxia y/o temblores en las extremidades, trastorno del movimiento. - Conducta característica: déficit de atención y aleteo de manos, risas frecuentes, personalidad excitable.	- Microcefalia relativa. - Epilepsia antes de los 3 años. - ECG característico.	- Occipucio plano. - Protrusión lingual con trastorno de succión-deglución por movimientos anómalos de la lengua. - Problemas de nutrición durante la lactancia. - Hipotonía truncular. - Prognatismo. - Boca amplia con dientes separados. - Babeo. - Excesivos movimientos masticatorios. - Estrabismo. - Hipopigmentación. - Hiperreflexia. - Aumento de la base de sustentación, pies en pronación - Brazos levantados, con flexión de los codos en la marcha. - Incremento de sensibilidad al calor. - Trastorno del sueño. - Conductas anómalas con la comida. - Obesidad. - Escoliosis. - Estreñimiento.

Tomado de Ramírez de la Fuente R. Síndrome de Angelman. Una enfermedad incapacitante de la infancia.

Tratamiento

Actualmente no hay un tratamiento que cure el SA, sin embargo, existe la posibilidad de poder intervenir y tratar al paciente para mejorar su calidad de vida favoreciendo su desarrollo. La intervención de un equipo multidisciplinar compuesto por psicólogos, fisioterapeutas, pediatras, terapeutas ocupacionales, enfermeras, pediatras o logopedas es primordial.

Los mejores resultados de los tratamientos se consiguen cuando el tratamiento se inicia en las primeras etapas de la vida de la persona estando el tratamiento compuesto por:

- Terapias para paliar retrasos en la motricidad fina y gruesa.
- Potenciación de la comunicación con el uso de dispositivos como: tarjetas de intercambio de imágenes y lenguaje de señas modificado.
- Intervención para el Trastorno del Espectro Autista (TEA) cuando esté presente. El resto de tratamiento está enfocado a manejar las alteraciones relacionadas con el SA: reflujo gastroesofágico y estreñimiento: mediante medidas dietéticas y tratamiento farmacológico, cuando sea necesario; insomnio: a través de la administración de fármacos y el uso de terapias conductuales; crisis convulsivas: la principal medida para el tratamiento será la administración de fármacos anticonvulsivos (ácido valproico, clonazepam, y levetiracetam). Esta medida

terapéutica es una de las más eficaces, aunque en algunas ocasiones puede ser necesario la combinación mediante una dieta cetogénica y la estimulación del nervio vago para las convulsiones refractarias a la intervención farmacológica.⁽¹⁾

- d) Protección para la piel y los ojos, cuando existe hipopigmentación sustancial.
- e) Programas de modificación del comportamiento frente a la agresividad, con ayuda farmacológica.
- f) Control de escoliosis y obesidad.
- g) Uso de dispositivos ortopédicos a edad temprana cuando se presenta hipotonía muscular.
- h) Evaluación oftalmológica periódica para tratar el estrabismo y la hipermetropía.
- i) Empleo de toxina botulínica para eliminar el babeo, a través de su inyección a nivel de las glándulas salivares con aplicación local y cuyo efecto dura alrededor de 9 meses, este experimento ha sido probado en pocos casos recientemente.⁽¹⁾
- j) Interacción con delfines y el medio del agua, permite que disminuya el dolor y que mejore la circulación sanguínea debido a un cambio en las ondas del cerebro que armoniza los dos hemisferios, produciendo bienestar y relajación.
- k) Musicoterapia, muy beneficiosa para la atención a los pacientes con SA, mejorando el estado emocional y calmando el sistema nervioso, controlando los movimientos de las extremidades y las relaciones con los demás.^(8,9)

Las características del SA, a pesar de ser un trastorno poco común, son graves y duraderas, lo que supone una carga familiar e individual importante, además de una carga social y económica.

En esta revisión se destaca que una vez diagnosticada la enfermedad, se carece de tratamientos estandarizados protocolizados y terapias aprobadas que, además, se combinan con la afección grave que supone esta enfermedad, dando lugar a necesidades clínicas que no son satisfechas en cuanto al área motora, la comunicación, el sueño y el comportamiento.⁽¹⁰⁾

La mayor parte de los pacientes con SA no llegan a obtener habilidades que les permitan manejar las actividades de la vida diaria de modo que puedan ser independientes, con lo cual necesitan un apoyo permanente de por vida para poder pasar el día, como ir al baño o alimentarse. La afección motora significativa, junto con los ataques epilépticos puede empeorar a medida que el individuo envejece. Estas limitaciones conducen a la pérdida de habilidades que ya habían sido adquiridas. También hay una falta de acuerdo en cuanto a la evaluación sobre que es recomendable para medir los diferentes aspectos de habilidad motora en los pacientes diagnosticados con este síndrome.^(1,8,9,11)

Para mejorar la conducta y el comportamiento, los estudios sugieren la búsqueda de participación social y la ayuda con medicamentos para tratar problemas de conducta específicos (hiperactividad, agresión con risperidona y metilfenidato), lo que resulta beneficioso pero, a su vez, producen efectos secundarios como aumento de peso y letargo.

Por otro lado, se sabe que los pacientes con SA suelen tener niveles de melatonina bajos; el insomnio la consecuencia de esta carencia. El tratamiento eficaz en este caso es la minociclina, aunque los familiares manifiestan que es eficaz en un 25 % de los casos.^(1,3,10,12,13) La higiene del sueño es otra alternativa que ha demostrado su eficacia, por lo que hay que reforzar conductas para regular el sueño.

Los estudios que analizan las habilidades funcionales informan que estos individuos no logran habilidades más allá de lo que lograría un niño de tres años, requiriendo atención, supervisión y asistencia de las tareas diarias durante toda su vida.^(13,14,15)

CONSIDERACIONES FINALES

Por su naturaleza de necesidades clínicas que no son satisfechas en cuanto al área motora, la comunicación, el sueño y el comportamiento, el síndrome de Angelman hace necesario que los profesionales de enfermería desarrollen un plan de acción que permita un diagnóstico precoz y desarrollen un plan de cuidados específico para el individuo y el entorno íntimo de actuación para responder a las necesidades a demanda.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ramírez de la Fuente R. Síndrome de Angelman. Una enfermedad incapacitante de la infancia. tauja.ujaen.es. 2022 [citado 29 Ago 2022]; Disponible en: <http://tauja.ujaen.es/jspui/handle/10953.1/17588>
2. Añorga Goitia A, Darretxe Urrutxi L, Berasategi Santxo N. Historias de vida de familias con hijos e hijas con síndrome de Angelman. Siglo Cero: Rev Esp Discap Intelec [Internet]. 2019 [citado 23 Ago 2022]; 50(4):23-37. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7277062>
3. Ruiz-Antoran B, Sancho-López A, Cazorla-Calleja R, López-Pájaro LF, Leiva Á, Iglesias-Escalera G, *et al.* A randomized placebo controlled clinical trial to evaluate the efficacy and safety of minocycline in patients with Angelman syndrome (A-MANECE study). Orphanet J Rare Dis [Internet]. 2018 Ago [citado 27 Ago 2022]; 13(1):144. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0891-6>
4. ASA-angelman. Diagnóstico. angelman-asa.org. [citado 27 Ago 2022]. Disponible en: <https://angelman-asa.org/diagnostico>
5. Wheeler AC, Sacco P, Cabo R. Unmet clinical needs and burden in Angelman syndrome: a review of the literature. Orphanet J Rare Dis [Internet]. 2017 Oct [citado 27 de agosto de 2022]; 12(1):164. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0716-z>
6. Artigas-Pallarés J, Brun-Gasca C, Gabau-Vila E, Guitart-Feliubadaló M, Camprubí-Sánchez C. Medical and behavioural aspects of Angelman syndrome. Rev Neurol [Internet]. 2005 Dic [citado 23 Ago 2022]; 41(11):649-56. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16317633/>
7. ASA-angelman. INICIO. <https://angelman-asa.org>. [citado 23 Ago 2022]. Disponible en: <https://angelman-asa.org/>
8. Faife Abril LC, Mayo Chirino IV. Síndrome de Angelman. Rev Cubana Med Gen Int [Internet]. 2012 sep. [citado 23 Ago 2022]; 28(3):331-9. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0864-21252012000300013&lng=es&nrm=iso&tlng=es
9. Herber DL, Weeber EJ, D'Agostino DP, Duis J. Evaluation of the safety and tolerability of a



nutritional Formulation in patients with Angelman Syndrome (FANS): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* [Internet]. 2020 Ene [citado 23 Ago 2022]; 21:60. DOI:

<https://doi.org/10.1186%2Fs13063-019-3996-x>

10. Khan N, Cabo R, Tan WH, Tayag R, Bird LM. An observational study of pediatric healthcare burden in Angelman syndrome: results from a real-world study. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2019 Nov [citado 27 Ago 2022]; 14(1):239. DOI:

<https://doi.org/10.1186/s13023-019-1210-6>

11. Laan LA, den Boer AT, Hennekam RC, Renier WO, Brouwer OF. Angelman syndrome in adulthood. *Am J Med Genet* [Internet]. 1996 Dic [citado 27 Ago 2022]; 66(3):356-60. DOI: [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-8628\(19961218\)66:3%3C356::aid-ajmg21%3E3.0.co;2-k](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-8628(19961218)66:3%3C356::aid-ajmg21%3E3.0.co;2-k)

12. Willgoss T, Cassater D, Connor S, Krishnan ML, Miller MT, Dias-Barbosa C, *et al.* Measuring What Matters to Individuals with Angelman Syndrome and Their Families: Development of a Patient-Centered Disease

Concept Model. *Child Psych Hum Dev* [Internet]. 2021 Ago [citado 23 Ago 2022]; 52(4):654-68. DOI:

<https://doi.org/10.1007/s10578-020-01051-z>

13. National Center for Advancing Translational Sciences. Síndrome de Angelman. *rarediseases.info.nih.gov*. [citado 23 Ago 2022]. Disponible en:

<https://rarediseases.info.nih.gov/espanol/12714/sindrome-de-angelman>

14. Margolis SS, Sell GL, Zbinden MA, Bird LM. Angelman Syndrome. *Neurotherapeutics* [Internet]. 2015 Jul [citado 21 Ago 2022]; 12(3):641-50. DOI:

<https://doi.org/10.1007/s13311-015-0361-y>

15. Keute M, Miller MT, Krishnan ML, Sadhwani A, Chamberlain S, Thibert RL, *et al.* Angelman syndrome genotypes manifest varying degrees of clinical severity and developmental impairment. *Mol Psych* [Internet]. 2021 Jul [citado 21 Ago 2022]; 26(7):3625-33. Disponible en:

<https://www.nature.com/articles/s41380-020-0858-6>

Declaración de conflicto de intereses:

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses respecto a esta investigación.

Contribución de los autores:

Todos los autores participaron en la conceptualización, investigación, recursos, supervisión, redacción del borrador original, revisión y edición de la versión final.

Financiación:

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

