



**Universidad
Zaragoza**



Universidad de Zaragoza

Escuela de Enfermería de Huesca

Trabajo Fin de Grado

**Síndrome X Frágil:
Revisión Bibliográfica**

**Fragile X Syndrome:
Bibliographic Review**

Autor

Jaime Broseta Blanco

Directora

Emma Escartín Laplana

2022

La esperanza es el sueño del hombre despierto.

Aristóteles.

ÍNDICE

| | | |
|-----|------------------------------------|----|
| 1 | RESUMEN | 1 |
| 2 | ABSTRACT | 2 |
| 3 | INTRODUCCIÓN | 3 |
| 3.1 | JUSTIFICACIÓN..... | 4 |
| 4 | OBJETIVOS | 4 |
| 4.1 | OBJETIVO GENERAL..... | 4 |
| 4.2 | OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 4 |
| 5 | METODOLOGÍA | 5 |
| 5.1 | ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA..... | 5 |
| 6 | DESARROLLO | 9 |
| 6.1 | CAUSAS..... | 9 |
| 6.2 | SIGNOS Y SÍNTOMAS..... | 11 |
| 6.3 | TRASTORNOS DE LA PREMUTACIÓN | 12 |
| 6.4 | AUTISMO Y EL SXF | 13 |
| 6.5 | DIAGNÓSTICO | 14 |
| 6.6 | TRATAMIENTO | 15 |
| 6.7 | ENFERMERÍA Y EL SXF | 17 |
| 7 | CONCLUSIONES | 18 |
| 8 | BIBLIOGRAFÍA | 20 |
| 9 | ANEXOS | 25 |

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

- **SXF:** Síndrome X frágil
- **CGG:** Citosina-Guanina-Guanina
- **FMR1:** Fragile X Mental Retardation 1
- **FMRP:** Fragile X Mental Retardation Protein
- **DeCS:** Descriptores en Ciencias de la Salud
- **MeSH:** Medical Subject Headings
- **UCM:** Universidad Complutense de Madrid
- **FAPap:** Formación activa en pediatría de atención primaria
- **UAL:** Universidad de Almería
- **ARNm:** Ácido ribonucleico mensajero
- **PM:** Premutación
- **FXPOI:** Fragile X Premature Ovarian Insufficiency. Insuficiencia ovárica primaria asociada al X Frágil
- **FXTAS:** Fragile X Tremor Ataxia Syndrome. Síndrome de temblor-ataxia asociado al X Frágil.
- **TDAH:** Trastorno por déficit de atención e hiperactividad
- **POI:** Premature Ovarian Insufficiency. Insuficiencia ovárica primaria
- **TEA:** Trastorno del espectro autista
- **ADN:** Ácido desoxirribonucleico
- **AGG:** Adenina- Guanina -Guanina
- **PCR:** Polymerase Chain Reaction
- **ISRS:** Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina
- **ANA:** Anticuerpos antinucleares
- **mGluR5:** Antagonistas del receptor metabotrópico de glutamato 5

1 RESUMEN

Introducción: El síndrome X frágil o síndrome de Martin Bell se trata del segundo síndrome cromosómico más común después del síndrome de Down, y es la primera causa hereditaria de discapacidad intelectual y de autismo.

Objetivo principal: Elaborar una revisión bibliográfica con información científica acerca del síndrome X Frágil.

Metodología: Para la elaboración de esta revisión bibliográfica se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica en las bases de datos y páginas web: Pubmed, Dialnet, Elsevier, Scielo, Zaguán, repositorio de la biblioteca de la facultad de farmacia de la Universidad Complutense de Madrid, repositorio de la Universidad de Almería, asociación síndrome X frágil de Madrid y formación activa en pediatría de atención primaria, empleando los criterios de inclusión y exclusión y el operador booleano "AND".

Desarrollo: El síndrome X frágil es una enfermedad genética causada por una expansión en los tripletes de CGG en el gen FMR1 debido a la mutación que provoca una alteración en la proteína FMRP. Las personas con este síndrome presentan discapacidad intelectual, la premutación en el gen (55-200 repeticiones del triplete de CGG) se asocia a otras patologías, y los individuos con mutación completa (>200) tienen la cara alargada, orejas grandes y frente prominente. Actualmente no hay cura, solo hay tratamientos sintomáticos, pero están investigando nuevos fármacos y terapias.

Conclusiones: Enfermería tiene un papel importante asesorando a las familias y elaborando planes de cuidados individualizados, ofreciendo diversos recursos que con la ayuda de distintos profesionales permiten realizar un adecuado seguimiento de la enfermedad.

Palabras clave: Síndrome X Frágil, diagnóstico, signos y síntomas, proteína de retraso mental X frágil, mutación, discapacidad intelectual, enfermería.

2 ABSTRACT

Introduction: Fragile X syndrome or Martin Bell syndrome is the second most common chromosomal syndrome after Down syndrome, and it is the first hereditary cause of intellectual disability and autism.

Main objective: Develop a bibliographic review with scientific information about Fragile X Syndrome.

Methodology: For the development of this literature review a bibliographic search has been carried out in the databases and websites: Pubmed, Dialnet, Elsevier, Scielo, Zaguán, repositorio de la biblioteca de la facultad de farmacia de la Universidad Complutense de Madrid, repositorio de la Universidad de Almería, asociación síndrome X frágil de Madrid y formación activa en pediatría de atención primaria, using the inclusion and exclusion criteria and the boolean operator "AND".

Development: Fragile X Syndrome is a genetic caused by an expansión in the Cytosine-Guanine-Guanine triplets in the FMR1 gene due to a mutation that it causes an alteration in the FMRP protein. People with this syndrome have intelectual disability, the premutation in the gene (55-200 repeats of CGG) is associated with other pathologies. Furthermore, people with complete mutation (>200) have a long face, large ears and a prominent forehead. Nowadays there isn't a cure, there are only treatments for the symptoms, but they are development new drugs and therapies.

Conclusions: Nursing has an important role advising families and developing individualized care plans, offering many resources which, with the help of different professionals allow a proper disease monitoring.

Key words: Fragile X Syndrome, diagnostic, signs and symptoms, fragile X mental retardation protein, mutation, intelectual disability, nursing.

3 INTRODUCCIÓN

El síndrome X frágil (SXF), también conocido como Síndrome de Martin Bell es una enfermedad genética y hereditaria que se debe a una alteración por expansión anómala de tripletes de nucleótidos formados por citosina-guanina-guanina (CGG) en el gen Fragile X Mental Retardation 1 (FMR1), concretamente en el *locus* Xq27.3, que se encuentra en el extremo del brazo largo del cromosoma X^{1, 2}.

En condiciones normales el gen FMR1 produce una proteína, Fragile X Mental Retardation Protein (FMRP), esencial para el correcto desarrollo cerebral. Una mutación en este gen ocasiona que la proteína se produzca en menor cantidad o que no se produzca².

Este síndrome, representa la principal causa hereditaria de discapacidad intelectual y autismo, y es la segunda cromosomopatía más predominante después del Síndrome de Down^{1,3}. Se estima que el SXF afecta aproximadamente a 1 de cada 4.000 hombres y a 1 de cada 6.000 mujeres. La prevalencia de portadoras femeninas en la población es de 1:250, mientras que en los varones portadores la ratio es de 1:800, es decir, que la relación de la población femenina con respecto a la población masculina es de 3:1⁴.

Fue descrito por primera vez en 1943 James Purdon Martin y Julia Bell tras un estudio que presentaba a una familia de 11 varones con retraso mental. Como manifestaban características comunes, esta publicación fue el primer informe donde establece un patrón hereditario ligado al cromosoma X⁵.

Años después, en 1969, Hebert Lubs descubrió una anomalía en el cromosoma X en los hombres de tres generaciones de una misma familia. Identificó esta alteración como un adelgazamiento en la parte distal del cromosoma, lo cual llevó a denominarlo "sitio frágil", de ahí el nombre de la enfermedad X frágil⁵.

Posteriormente, en 1991 un grupo de científicos identificaron el gen FMR1, responsable de la expansión del triplete de CGG en 5' y de la mutación genética que causaba el SXF⁵.

3.1 JUSTIFICACIÓN

El SXF afecta tanto a la persona que la sufre como a su familia y entorno social, ya que en muchas ocasiones este tipo de trastornos resultan ajenos a la mayoría de la población. Está catalogada como una enfermedad rara, al igual que otras enfermedades de este tipo. Todas tienen en común su baja prevalencia y no existe un tratamiento que ofrezca una cura.

Hoy en día, esta patología es desconocida por gran parte de la población y de los profesionales sanitarios, a pesar de ser la primera causa hereditaria de discapacidad intelectual y la segunda alteración cromosómica después del síndrome de Down, síndrome más conocido por la colectividad.

Por estos motivos, se ha escogido este tema para llevar a cabo una revisión bibliográfica como manera de indagar y conocer más a fondo este trastorno que afecta a muchas personas, y poder así dar más visibilidad a este tipo de enfermedades.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

- Elaborar una revisión bibliográfica con información científica acerca del Síndrome X Frágil.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Conocer qué es el Síndrome X Frágil y el papel que ejerce enfermería.
- Describir los aspectos más básicos de este síndrome.
- Comprender la evolución de la enfermedad y enfermedades asociadas al FMR1.

5 METODOLOGÍA

Se ha elaborado una revisión bibliográfica realizando un análisis crítico de la información actual y se ha evaluado la información obtenida para poder proporcionar una visión sobre el Síndrome X Frágil.

El periodo de búsqueda bibliográfica tuvo lugar desde el 27 de diciembre del 2021 hasta el 3 de marzo de 2022.

5.1 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La estrategia de búsqueda se realizó usando los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y los Medical Subject Headings (MeSH), y de esta manera se obtuvieron las palabras claves reflejadas en la siguiente tabla.

Estas palabras fueron combinadas para realizar la búsqueda junto con el único operador booleano empleado: "AND".

Tabla 1: Palabras clave.

| TÉRMINOS DeCS | TÉRMINOS MeSH |
|-------------------------------------|--------------------------------------|
| Síndrome X Frágil | Fragile X Syndrome |
| Diagnóstico | Diagnostic |
| Signos y Síntomas | Signs and Symptoms |
| Proteína de retraso mental X Frágil | Fragile X Mental Retardation Protein |
| Mutación | Mutation |
| Discapacidad intelectual | Intellectual disability |
| Enfermería | Nursing |

Fuente: Elaboración propia

De esta forma, se realizó una revisión bibliográfica de la literatura científica a través de una búsqueda en las siguientes bases de datos: Pubmed, Dialnet, Elsevier, Scielo, Zaguán, el repositorio de la biblioteca de la facultad de farmacia de la Universidad Complutense de Madrid (UCM) y el repositorio de la Universidad de Almería (UAL).

Por otro lado, se revisaron páginas web como la Asociación Síndrome X Frágil de Madrid y en Formación activa en pediatría de atención primaria (FAPap).

Tabla 2: Artículos de la revisión bibliográfica (*Anexo I*).

| BASES DE DATOS | ARTÍCULOS ENCONTRADOS | ARTÍCULOS SELECCIONADOS |
|---|------------------------------|--------------------------------|
| PUBMED | 334 | 8* |
| DIALNET | 38 | 3 |
| ELSEVIER | 18 | 2 |
| SCIELO | 11 | 4 |
| ZAGUÁN | 6 | 2 |
| REPOSITORIO DE LA BIBLIOTECA DE LA FACULTAD DE FARMACIA DE LA UCM | 2 | 2 |
| REPOSITORIO DE LA UAL | 2 | 1 |
| PÁGINAS WEB | | |
| ASOCIACIÓN SÍNDROME X FRÁGIL DE MADRID | 1 | 1 |
| FAPap | 1 | 1 |

Fuente: Elaboración propia

Una vez escogidos los artículos, se llevó a cabo un cribado basado en los criterios de inclusión y exclusión. Se revisaron dichos artículos a través de una lectura de sus títulos y resúmenes, para seleccionar aquellos que cumpliesen con los criterios descritos sobre el tema del trabajo.

Los criterios de inclusión y exclusión para seleccionar los artículos más adecuados, justificados y actualizados aparecen descritos en la siguiente tabla:

Tabla 3: Criterios de inclusión y exclusión.

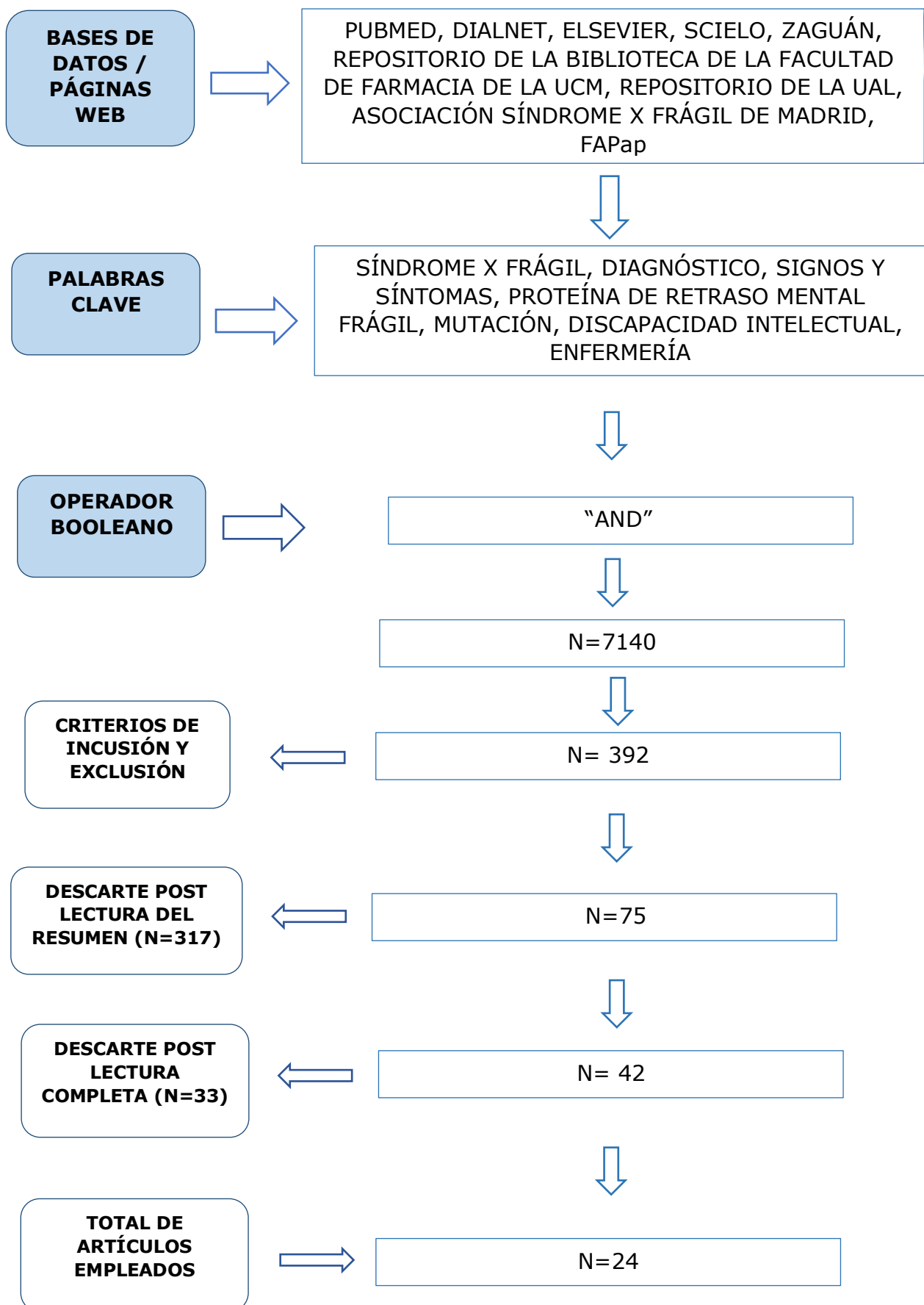
| CRITERIOS DE INCLUSIÓN | CRITERIOS DE EXCLUSIÓN |
|---|---|
| Artículos en español e inglés | Artículos que informen sobre otros tipos de síndromes cromosómicos similares al Síndrome X Frágil |
| Artículos con acceso a texto completo y resúmenes | Artículos que traten sobre el Síndrome X Frágil pero se centren en ensayos clínicos con animales |
| Artículos publicados a partir del 2014 | Artículos incompletos o que se repetían en las diferentes bases de datos |

Fuente: Elaboración propia

*La referencia bibliográfica 17 tiene una fecha de publicación anterior a la mencionada, pero debido a su interés se ha considerado incorporarla en la revisión.

En el siguiente flujograma, se representa la búsqueda realizada:

Figura 1. Diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica



6 DESARROLLO

6.1 CAUSAS

El SXF ocurre por una alteración en el gen FMR1, lo que da lugar a la ausencia o deficiencia de la proteína reguladora FMRP (*Anexo II*). Esta proteína se encuentra en diversos órganos siendo fundamental en la traducción de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) relacionados con la plasticidad neuronal, ocasionando deficiencias intelectuales si se ve alterada su producción normal^{6, 7}.

En esta patología las mutaciones en el gen FMR1 se transmiten de generación en generación, llegando incluso a producir una expansión de una premutación (PM) a una mutación completa⁸.

La enfermedad está caracterizada por la expansión de tripletes CGG en el gen FMR1. Dependiendo de la cantidad de repeticiones de este triplete, las personas con esta patología presentan distintas manifestaciones clínicas y se clasifican según la siguiente tabla^{3, 7}.

Tabla 4: Clasificación de alelos FMR1 según repeticiones de CGG.

| Alelo | Número de repeticiones |
|------------------------|------------------------|
| Normal | 5-44 |
| Zona gris o Intermedio | 45-54 |
| Premutación | 55-200 |
| Mutación completa | >200 |

Fuente: Elaboración propia

- Los alelos intermedios o zona gris son los precursores entre alelos normales y premutados. La estabilidad o inestabilidad de la transmisión genética depende de los tripletes de adenina-guanina-

guanina (AGG) que interrumpen a los tripletes de CGG cada 10 repeticiones y que se encuentran en los alelos normales³.

La transición de alelos intermedios a premutados se debe a procesos paternos y maternos de inestabilidad meiótica. Además, este rango de alelos puede producir la expansión a una mutación completa en dos generaciones^{3, 9, 10}.

- En la premutación los individuos no tienen SXF, aunque es la causa de dos enfermedades. Una es la insuficiencia ovárica primaria asociada al X Frágil (FXPOI) y la otra es el síndrome temblor-ataxia asociado al X Frágil (FXTAS)^{2, 11}.

En cuanto a la descendencia, las personas con premutación pueden tener hijos con la premutación o la mutación completa, es decir, con el SXF² (*Anexo III*).

Cuando los varones son portadores y las mujeres no, el 100% de sus hijas usualmente no manifiestan discapacidad intelectual y son también portadoras de la PM porque su cromosoma es XX. En cambio, los hijos no están afectados porque reciben el cromosoma Y del padre^{9, 12}. Si la mujer es portadora, en cada embarazo tiene un 50% de probabilidad de transmitir la PM o mutación completa a sus hijos, ya sean niños o niñas. Por tanto, puede tener descendencia sana, portadora o con la mutación completa^{2, 12}.

- En la mutación completa las personas sí que padecen el SXF².

Las mujeres en cada embarazo tienen una probabilidad del 50% de transmitir el SXF a la descendencia (niña o niño), los hijos varones que manifiesten la mutación completa presentarán deficiencia intelectual. Sin embargo, las hijas con SXF, un 30% tendrían un coeficiente intelectual normal y un 25% menor a 70^{2, 3}. En cambio, los hombres tienen la mutación completa solo el 1% han podido tener descendencia. Todas las hijas heredarían la PM, debido a que existe una pérdida de la mutación completa en los espermatozoides³.

6.2 SIGNOS Y SÍNTOMAS

El fenotipo del SXF presenta variaciones, ya sea porque se trate de personas con PM o mutación completa. Los más afectados son los individuos con mutación completa, especialmente los varones¹³.

La discapacidad intelectual es la manifestación más notable en este síndrome. Padecer esta enfermedad cromosómica determina en las personas características particulares como la cara alargada, orejas grandes, macrocefalia, ojos hundidos y frente prominente entre otros detallados en la siguiente tabla^{13, 14} (*Anexo IV*).

Tabla 5: Características clínicas del SXF^{3, 7, 9, 13, 14}.

| Características clínicas del SXF | |
|---|---|
| Faciales | <ul style="list-style-type: none">• Orejas prominentes• Cara alargada y frente amplia• Macrocefalia• Estrabismo• Mandíbula prominente (adultos)• Paladar hendido |
| Psiquiátricas | <ul style="list-style-type: none">• Ansiedad• Agresividad• Depresión• Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH)• Características autistas• Contacto ocular escaso• Hiperexcitabilidad a estímulos sensoriales• Labilidad en el estado de ánimo |
| Genitales | <ul style="list-style-type: none">• Macroorquidismo postpuberal |
| Otorrinolaringólogos | <ul style="list-style-type: none">• Otitis medias recurrentes• Sinusitis |
| Desarrollo | <ul style="list-style-type: none">• Discapacidad intelectual• Déficit en el lenguaje |
| Gastrointestinales | <ul style="list-style-type: none">• Reflujo gastroesofágico |
| Cardiovasculares | <ul style="list-style-type: none">• Prolapso de la válvula mitral |
| Otros | <ul style="list-style-type: none">• Obesidad• <i>Pectus excavatum</i>• Convulsiones• Trastornos del sueño• Escoliosis• Pie plano• Hipotonía• Hiperlaxitud articular• Problemas bucales |

6.3 TRASTORNOS DE LA PREMUTACIÓN

- **FXPOI**

Es una alteración que provoca una disfunción en los ovarios de las mujeres menores de cuarenta años, donde la característica principal es la irregularidad menstrual durante más de cuatro meses consecutivos^{7, 10}.

Este trastorno cursa a la vez con otros problemas relacionados con la menstruación como amenorrea, oligomenorrea y metrorragia entre otros. También presenta una deficiencia de las hormonas sexuales y niveles séricos elevados de gonadotropinas^{7, 10}.

La PM transmitida por vía paterna muestra un riesgo superior en comparación a la transmisión materna de presentar insuficiencia ovárica primaria (POI)⁷.

Las mujeres portadoras de la PM del gen FMR1 que manifiestan POI se le conocen como FXPOI, las cuales son más propensas de padecer este trastorno respecto al resto de la población general. Además, de presentar un mayor riesgo de tener hijos con retraso mental, estas mujeres comienzan la menopausia cinco años antes que las mujeres que no tienen la alteración^{7,10}. Aunque presenten una menopausia precoz, un 5-10% de las mujeres pueden procrear porque la función ovárica persiste intermitentemente⁷.

- **FXTAS**

Es un trastorno neurodegenerativo afectando especialmente a los varones con premutación a partir de los cincuenta años^{7, 10}. Esta patología está caracterizada por provocar temblores progresivos, ataxia cerebelosa o dificultad para andar, síntomas de parkinsonismo, neuropatías periféricas y alteraciones en la musculatura^{7, 10, 16}. Además, casi la mitad de las personas que padecen este trastorno manifiestan depresión y ansiedad, e incluso llegan a desarrollar demencia a medida que progresa la enfermedad¹⁶.

6.4 AUTISMO Y EL SXF

El trastorno del espectro autista (TEA) es una afección que se inicia en edades tempranas, dando lugar a una discapacidad neurológica provocando problemas en el lenguaje, en la forma de relacionarse y en la comunicación. Por tanto, se ve afectada la evolución de su desarrollo².

Se considera un “trastorno de espectro”, porque este trastorno repercute de forma distinta en cada individuo, habiendo variaciones en la gravedad de los signos y síntomas².

Entre el 2 y 6% de las personas con autismo presentan el SXF. Suelen mostrar alteraciones en el desarrollo del lenguaje, siendo la más distintiva la ecolalia^{16, 17}.

Tienen un temperamento tímido, con una extremada ansiedad social, y los cambios de rutina les afectan negativamente. Muchas personas con SXF muestran diversas conductas del autismo como la defensa táctil, morderse la mano y aleteo^{16, 17}.

Aunque el TEA y el SXF comparten características similares en lo relacionado con el patrón conductual, estos también presentan ciertas diferencias. En ambas patologías se evidencian dificultades a la hora de relacionarse. En el caso de los individuos con TEA, suelen mantener o evitar la mirada en función de si la persona que los mira es conocida o no ^{16, 17}.

Sin embargo, las personas con SXF presentan una mirada comunicativa, aunque a veces eviten el contacto ocular. Con las personas que conocen establecen mejor contacto visual, incluso lo buscan. La forma de evitar las miradas se debe más a la ansiedad desencadenada por las relaciones sociales^{16, 17}.

6.5 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de este síndrome se realiza mediante una serie de pruebas genéticas de ácido desoxirribonucleico (ADN) con el objetivo de poder detectar la expansión de los tripletes de CGG, el nivel de metilación del promotor y las interrupciones de AGG que se encuentran entre los tripletes de CGG⁹.

En ocasiones en niños pequeños, presentar rasgos físicos compatibles al SXF no es sinónimo de padecer este síndrome. Por lo que todas las personas con discapacidad intelectual o autismo deben someterse a pruebas de detección de fragilidad X³.

Actualmente, se emplean dos técnicas; la reacción en cadena polimerasa (PCR) y el Southern-blot^{7, 9} (*Anexo V*).

- **PCR:** Las técnicas basadas en la reacción en cadena de la polimerasa son estudios rápidos y con un coste menor respecto al método Southern-blot. Consiste en una amplificación del lugar donde está presente la repetición de CGG y el posterior análisis del fragmento para poder cuantificar su tamaño¹⁸⁻²⁰.

Esta prueba permite determinar el número de repeticiones (entre 100-120 repeticiones) del triplete CGG. Sin embargo, es una técnica con ciertas limitaciones debido a que no es capaz de detectar expansiones mayores de 200 repeticiones. Por tanto, no se emplea para determinar el diagnóstico de una mutación completa, solo para confirmar la normalidad de la persona y su ausencia de alteración genética^{7, 19}.

Hoy en día, se emplean nuevas variaciones de esta técnica, como es el caso de la transcripción inversa RT-PCR que puede detectar mutaciones completas⁷.

- **Southern blot:** Este método resulta más complejo, requiriendo un mayor tiempo para realizar el diagnóstico porque se emplea mayor cantidad de ADN de alta calidad^{7, 19}. Sin embargo, esta prueba permite

hallar permutaciones de mayor tamaño e incluso mutaciones completas, como es el caso de la metilación del gen FMR1⁷.

De este modo, el método Southern blot es capaz de llevar a cabo diagnósticos de individuos con genotipo normal, de portadores de la mutación o de personas con una mutación completa. Al ser una prueba costosa y lenta se cree que quedará en desuso con el desarrollo en las nuevas variantes técnicas de diagnóstico PCR¹⁹.

En el caso de las mujeres embarazadas que son portadoras de la mutación existe dos técnicas de diagnóstico prenatal son los estudios de células del líquido amniótico y los muestreos de las vellosidades coriónicas¹¹.

Además, en estos tipos de diagnósticos, especialmente con la técnica CGG PCR, se solicita a las madres un análisis del ADN para poder descartar un falso diagnóstico debido a la posible contaminación de las células maternas en la muestra fetal¹¹.

6.6 TRATAMIENTO

A día de hoy no existe un tratamiento o terapia que evite la aparición de la sintomatología y lograr una completa curación²².

Los tratamientos actualmente están dirigidos a frenar y reducir los síntomas de este síndrome como son los problemas de comportamiento y psiquiátricos, con el fin de mejorar la calidad de vida^{3, 9, 21}.

Los fármacos empleados son:

- **Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS): Sertralina:** Se emplea para tratar la ansiedad en individuos con SXF y con TEA asociado. Se puede comenzar entre el segundo o tercer año de vida, ya que entre el 70 y 80% de las personas con SXF sufren ansiedad y la sertralina presenta un papel muy efectivo ante este problema. Es un fármaco bien tolerado y ayuda a mejorar el lenguaje y el desarrollo de habilidades motoras^{7, 21, 22}.

Sin embargo, empleados a dosis altas los ISRS puede aumentar la agresividad de los pacientes. Ante esta coyuntura se recomendaría disminuir la dosis o reemplazarlo por antipsicóticos de segunda generación como el aripiprazol o la risperidona³.

- **Bupropión:** Es un antidepresivo indicado en casos donde el empleo de ISRS provoque efectos secundarios y está contraindicado en personas con convulsiones²¹.
- **Alfa-2- Agonistas Adrenérgicos: Clonidina y Guanfacina:** El uso de la clonidina y guanfacina van dirigidos a tratar la hiperactividad, comportamientos agresivos e impulsividad. También se emplean en situaciones cuando las personas no toleran los estimulantes, como es el caso de niños menores de 5 años, porque pueden provocar irritabilidad^{3, 21}.

Fármacos como la guanfacina han demostrado una buena respuesta por su efecto calmante en personas con SXF. La clonidina está enfocada a niños con problemas en el patrón del sueño, para estas alteraciones está recomendado el uso de melatonina^{3, 21}.

- **L-Acetilcarnitina:** Ha demostrado en estudios piloto controlados una mejoría en el comportamiento y en la hiperactividad^{19, 20}.
- **Antiepilépticos: Ácido valproico y Carbamazepina:** Destinados al tratamiento de convulsiones, también muestran mejoría en el déficit de atención y a la hiperactividad en individuos con SXF³.

La gabapentina, fenitoína y el fenobarbital están contraindicados porque provocan bastantes efectos secundarios en el comportamiento de las personas^{7, 20, 21}.

- **Minociclina:** Es un antibiótico derivado de las tetraciclinas. Se ha evidenciado que disminuye la ansiedad y las alteraciones en el estado

de ánimo, ofreciendo a la vez una mejoría en el comportamiento de las personas con SXF^{7, 21}. En ocasiones su uso puede provocar efectos adversos como diarrea, oscurecimiento en el color de los dientes, erupciones cutáneas, cefaleas severas, inflamación de articulaciones e incluso la elevación de los anticuerpos antinucleares (ANA)^{3, 21, 23}.

- **Antagonistas del receptor metabotrópico de glutamato 5 (mGluR5): Mavoglurant, Basimglurant y Fenobam:** Logran un resultado que favorece al comportamiento social y mejora la cognición. Y los estudios determinan que estos nuevos tratamientos fueron tolerados de forma correcta por los participantes manifestando aceptables perfiles de seguridad ^{19, 23}.

El gran desarrollo en el ámbito de la genética y en el estudio de la fisiopatología del SXF está permitiendo avanzar hacia un potencial hallazgo en futuros ensayos con medicamentos como lovastatina, acamprosato, arbaclofeno y cannabinoides^{7, 9}.

6.7 ENFERMERÍA Y EL SXF

Esta enfermedad no solo afecta a las personas que padecen la sintomatología, sino que también afecta directamente a sus familiares, los cuales sufren una gran carga psicológica al ser los encargados de los cuidados. Por tanto, desde enfermería a la hora de hacer el plan de cuidados no se debe olvidar este problema e instaurar medidas para reducir esa carga psicológica²⁴.

El papel de enfermería en esta patología es el de afianzar una relación de confianza enfermera-paciente y poder establecer una correcta atención sanitaria que cubra las necesidades de las personas que presentan este síndrome para asegurar que tengan una calidad de vida óptima²⁴.

Las necesidades que hay que tener en cuenta para los planes de cuidados son la de garantizar un ambiente familiar estable, fomentar autonomía en los pacientes en su día a día, control de la ansiedad para los individuos con SXF y evitar el síndrome del cuidador quemado en los familiares que se ocupen de sus cuidados ²⁴.

Es necesario un trabajo multidisciplinar para el tratamiento del SXF con la ayuda de otros profesionales especializados en otras áreas como logopedas, psicólogos o profesores²⁴.

El trabajo del personal de enfermería es fundamental porque es la que se encarga de la elaboración de planes de cuidados individualizados con el fin de llevar un correcto seguimiento tanto de los pacientes como de sus familiares y así poder intentar ayudarlos a conseguir una mayor autonomía para las actividades de la vida diaria²⁴.

7 CONCLUSIONES

El SXF está considerado como una enfermedad rara, siendo la primera causa de discapacidad intelectual hereditaria y de autismo. Afecta a ambos sexos, es más frecuente en hombres y las mujeres presentan sintomatología más leve.

La cantidad de proteína FMRP producida está relacionada con la gravedad de los síntomas, los individuos con la mutación completa se caracterizan por tener rasgos físicos particulares.

El diagnóstico precoz de la enfermedad es fundamental para utilizar los tratamientos específicos lo antes posible y así proporcionar consejo genético a los familiares con el fin de detectar las posibles alteraciones asociadas al X Frágil como son FXTAS y FXPOI. Hoy en día hay 2 técnicas diagnósticas para aquellos pacientes que presenten signos y síntomas relacionados con el SXF como son la PCR y el Southern Blot. También existen las pruebas de detección prenatal como son los estudios de células del líquido amniótico y el muestreo de las vellosidades coriónicas

Enfermería debe asesorar a las personas cercanas al paciente y elaborar planes de cuidados individualizados ofreciendo diversos recursos, a través de un trabajo conjunto con otro tipo profesionales para poder llevar a cabo un correcto seguimiento de la evolución de la enfermedad. La mayoría de las personas responsables de los cuidados extrahospitalarios carecen de

formación, sufren una gran carga física y emocional e incluso llegan a tener la sensación de soledad.

En la actualidad no existe una cura para el SXF, la farmacoterapia disponible solo va destinada a paliar los síntomas psiquiátricos y de comportamiento que padecen estos pacientes. Sin embargo, en los últimos años el avance y el aumento de conocimiento acerca de la fisiopatología de este síndrome están permitiendo desarrollar nuevas terapias y fármacos con el fin de mejorar la vida de los pacientes y ayudar en un futuro a la mejora del intelecto.

8 BIBLIOGRAFÍA

1. Navarro Vidaurri G, Domínguez Carrillo LG. Síndrome de X frágil. Acta Med. Grupo Ángeles [Internet]. 2019 [acceso 3 de enero de 2022]; 17(3): 259-262. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S1870-72032019000300259&script=sci_abstract
2. García Lorente L. Síndrome X frágil: fisiopatología y posibilidades actuales de diagnóstico y tratamiento [Trabajo de fin de grado en Internet]. Madrid: Universidad Complutense; 2017 [acceso el 29 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/54649/1/LARA%20GARCIA%20LORENTE.pdf>
3. Saldarriaga W, Tassone F, González-Teshima L, Forero-Forero J, Ayala-Zapata S, Hagerman R. Síndrome de X Frágil. Colomb Med [Internet]. 2014 [acceso 27 de diciembre de 2021]; 45(4): 190-198. Disponible en: http://www.scielo.org.co/pdf/cm/v45n4/es_v45n4a09.pdf
4. Mingarro Castillo M^aM, Ejarque Doménech I, García Moreno A, Aras Portilla LM. Un paciente con...Síndrome del cromosoma X frágil. Rev Clín Med Fam [Internet]. 2017 [acceso 27 de diciembre de 2021]; 10(1): 54-57. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/albacete/v10n1/paciente5.pdf>
5. Cano Galindo P. Síndrome X frágil: propuesta de intervención en el aula [Trabajo fin de grado en Internet]. Zaragoza: Universidad de Zaragoza; 2019 [acceso el 14 de enero de 2022]. Disponible en: <https://zaguan.unizar.es/record/84950/files/TAZ-TFG-2019-3573.pdf>
6. Lozano R, Azarang A, Wilaisakditipakorn T, Hagerman RJ. Fragile X syndrome: A review of clinical management. Intractable Rare Dis Res [Internet]. 2016 [acceso 20 de enero de 2022]; 5(3): 145-157. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4995426/pdf/irdr-5-145.pdf>

7. Castillo Juárez JC, Zapparoli de León MJ, Sánchez Díaz DJ, Blanco Alvarado CG, Sierra García DA, Silva Arévalo G. Síndrome X frágil y otras patologías asociadas al gen FMR1. Revistas Med [Internet]. 2021 [acceso 20 de enero de 2022]; 29(1): 37-55. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8208914>
8. Lozano R, Rosero CA, Hagerman RJ. Fragile X spectrum disorders. Intractable Rare Dis Res [Internet]. 2014 [acceso 22 de enero de 2022]; 3(4): 134-146. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4298643/pdf/irdr-3-134.pdf>
9. De Diego Otero Y, Pérez Costillas L, Calvo Medina R, Quintero Navarro C, Del Pino Benítez I, Casado Martín Y et al. Avances en investigación de la discapacidad intelectual de origen genético: tratamientos experimentales en el síndrome X frágil. REDIS [Internet]. 2017 [acceso 22 de enero de 2022]; 5(1): 217-227. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6023243>
10. Milá M, Ramos F, Tejeda MJ, Grupo AEGH/CIBERER. Guía clínica de las enfermedades asociadas al gen FMR1: síndrome X frágil, insuficiencia ovárica primaria y síndrome de temblor-ataxia. Med Clin (Barc) [Internet]. 2014 [acceso 23 de enero de 2022]; 142(5): 219-225. Disponible en: http://www.aegh.org/wp-content/uploads/2014/11/2014_Med-Clin-Barc_Guia-XFrag_Ayuso-MJTT.pdf
11. Biancalana V, Glaeser D, McQuaid S, Steinbach P. EMQN best practice guidelines for the molecular genetic testing and reporting of fragile X syndrome and other fragile X-associated disorders. Eur J Hum Genet [Internet]. 2015 [acceso 23 de enero de 2022]; 23(4): 417-425. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4666582/?report=reader>

12. ¿Qué es el Síndrome X Frágil? [Internet]. Madrid: Asociación Síndrome X Frágil de Madrid. [acceso 23 de enero de 2022]. Disponible en: <http://www.xfragil.net/x-fragil/>
13. Salcedo-Arellano MJ, Hagerman RJ, Martínez-Cerdeño V. Síndrome X frágil: presentación clínica, patología y tratamiento. Gac Méd Méx [Internet]. 2020 [acceso 24 de enero de 2022]; 156(1): 60-66. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/gmm/v156n1/0016-3813-gmm-156-1-60.pdf>
14. Juanes de Toledo B. Síndrome del cromosoma X frágil. Form Act Pediatr Aten Prim. [Internet]. 2014 [acceso 24 de enero de 2022]; 7(2): 84-87. Disponible en: https://fapap.es/files/639-1085-RUTA/05_FAPAP_02_2014.pdf
15. Salcedo-Arellano MJ, Hagerman RJ, Martínez-Cerdeño V. Fragile X associated tremor/ataxia syndrome: Clinical presentation, pathology, and treatment. Rev Neurol [Internet]. 2019 [acceso 30 de enero de 2022]; 68(5): 199-206. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7001878/pdf/nihms-1065971.pdf>
16. Medina Gómez B. El síndrome X frágil identificación del fenotipo y propuestas educativas. REDIS [Internet]. 2014 [acceso 1 de febrero de 2022]; 2(2): 45-62. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4904096>
17. García-Nonell C, Rigau-Ratera E, Artigas-Pallarés J. Autismo en el síndrome X frágil. Rev Neurol [Internet]. 2006 [acceso 5 de febrero de 2022]; 42(2): 95-98. Disponible en: <https://www.cnimaresme.com/publicaciones/Autismo%20en%20el%20sindrome%20X%20fragil.pdf>

18. Cuadrado Lasheras N. Estudio retrospectivo de la premutación en el gen FMR1 en población residente en Aragón. Posibilidades de repercusión en la clínica. [Trabajo de fin de máster en Internet]. Zaragoza: Universidad de Zaragoza; 2016 [acceso el 13 de febrero de 2022]. Disponible en:
<https://zaguan.unizar.es/record/58286/files/TAZ-TFM-2016-186.pdf>
19. Garcés Ortega A. Síndrome del cromosoma X frágil: Nuevos tratamientos. [Trabajo de fin de grado en Internet]. Madrid: Universidad Complutense; 2020 [acceso el 13 de febrero de 2022]. Disponible en:
<http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/ANA%20GARCES%20RTEGA.pdf>
20. Pugin A, Faundes V, Santa María L, Curotto B, Aliaga S, Salas I et al. Aspectos clínicos, moleculares y farmacológicos en trastornos asociados a gen 1 del retraso mental del frágil. Neurología [Internet]. 2017 [acceso 16 de febrero de 2022]; 32(4): 241-252. Disponible en:
<https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-articulo-aspectos-clinicos-moleculares-farmacologicos-trastornos-S0213485314002321>
21. Protic DD, Aishworiya R, Salcedo-Arellano MJ, Tang SJ, Milisavljevic J, Mitrovic F et al. Fragile X Syndrome: From molecular aspect to clinical treatment. Int J Mol Sci [Internet]. 2022 [acceso 20 de febrero de 2022]; 23(4): 1935. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8875233/pdf/ijms-23-01935.pdf>
22. Protic D, Salcedo-Arellano MJ, Dy JB, Potter LA, Hagerman RJ. New targeted treatments for fragile X syndrome. Curr Pediatr Rev [Internet]. 2019 [acceso 20 de febrero de 2022]; 15(4): 251-258. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6930353/pdf/CPR-15-251.pdf>

23. Ligsay A, Hagerman RJ. Review of targeted treatments in fragile X syndrome. *Intractable Rare Dis Res.* [Internet] 2016 [acceso 26 de febrero de 2022]; 5(3): 158-167. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4995416/pdf/irdr-5-158.pdf>
24. Martínez Mateo M. Actualización de los conocimientos sobre el Síndrome X Frágil para detectar necesidades de cuidados. Problema, Persona, Propuesta. [Trabajo de fin de grado en Internet]. Almería: Universidad de Almería; 2016 [acceso el 3 de marzo de 2022]. Disponible en: http://repositorio.ual.es/bitstream/handle/10835/6721/9865_Mart%C3%ADnez%20Mateo%2C%20Minerva.pdf?sequence=1&isAllowed=y

9 ANEXOS

ANEXO I. Resumen de los artículos seleccionados en la búsqueda bibliográfica.

| ARTÍCULO | AUTOR Y AÑO DE PUBLICACIÓN | TIPO DE ARTÍCULO | RESUMEN |
|--|---|----------------------|---|
| Síndrome de X frágil. | Navarro Vidaurri G, Domínguez Carrillo LG. 2019 | Caso clínico | <ul style="list-style-type: none"> • Las personas con SXF presentan retraso en el desarrollo del habla y el lenguaje. • La mayoría de niños y un 30% de niñas con SXF, padecerán una deficiencia intelectual cuando sean adultos. |
| Síndrome X frágil: fisiopatología y posibilidades actuales de diagnóstico y tratamiento. | García Lorente L. 2017 | Trabajo fin de grado | <ul style="list-style-type: none"> • El SXF afecta tanto a ambos sexos, pero las mujeres suelen tener síntomas más leves que los hombres. • La alteración en la proteína FMRP se producen los síntomas característicos. |

| | | | |
|--|--|----------------------|--|
| | | | <ul style="list-style-type: none"> • Para el diagnóstico se usan las técnicas PCR, Southern bot y pruebas prenatales. |
| Síndrome de X Frágil. | <p>Saldarriaga W, Tassone F, González-Teshima L, Forero-Forero J, Ayala-Zapata S, Hagerman R. 2014</p> | Artículo de revisión | <ul style="list-style-type: none"> • La transmisión hereditaria de este síndrome depende del número de repeticiones de CGG en el gen FMR1. • El macroorquidismo permite distinguir a los pacientes con SXF de los pacientes con otro tipo de retraso mental. • Fármacos como el ácido valpróico, sertralina y la minociclina, han aportado resultados satisfactorios en síntomas específicos. |
| Un paciente con...Síndrome del cromosoma X frágil. | <p>Mingarro Castillo MaM, Ejarque Doménech I, García Moreno A, Aras Portilla LM. 2017</p> | Caso clínico | <ul style="list-style-type: none"> • Paciente de 12 años con SXF, que durante el periodo postnatal presentó retraso en el desarrollo psicomotor. • Este síndrome debe sospecharse en pacientes con los siguientes rasgos físicos como tener la cara alargada, frente prominente, orejas grandes y |

| | | | |
|---|--|----------------------|--|
| | | | macroorquidismo entre otros. |
| Síndrome X frágil: propuesta de intervención en el aula. | Cano Galindo P. 2019 | Trabajo fin de grado | <ul style="list-style-type: none"> • En la primera parte del trabajo se centra en un análisis de la enfermedad, especificando las causas, las características y tratamientos actuales. • La segunda parte consiste de la elaboración de un programa de intervención educativa. |
| Fragile X syndrome: A review of clinical management. | Lozano R, Azarang A, Wilaisakditipakorn T, Hagerman RJ. 2016 | Artículo de revisión | <ul style="list-style-type: none"> • La otitis media es uno de los problemas más comunes en niños con SXF. • La complicación más grave del SXF son las convulsiones porque estas pueden empeorar la gravedad de la deficiencia intelectual y el TEA. |
| Síndrome X frágil y otras patologías asociadas al gen FMR1. | Castillo Juárez JC, Zapparoli de León MJ, Sánchez Díaz DJ, Blanco Alvarado CG, | Artículo de revisión | <ul style="list-style-type: none"> • El FXTAS es un trastorno ligado a la al gen FMR1. |

| | | | |
|--|---|---------------------|---|
| | Sierra García DA, Silva Arévalo G. 2021 | | <ul style="list-style-type: none"> La FXPOI está relacionado en mujeres que presenten síntomas menopaúsicos antes de los cuarenta años. |
| Fragile X spectrum disorders. | Lozano R, Rosero CA, Hagerman RJ. 2014 | Artículo de revista | <ul style="list-style-type: none"> En las mujeres con SXF el 25% tendrá un coeficiente intelectual inferior a 70. Los trastornos de premutación se identificaron por primera vez debido a una mayor incidencia de menopausia precoz. |
| Avances en investigación de la discapacidad intelectual de origen genético: tratamientos experimentales en el síndrome X frágil. | De Diego Otero Y, Pérez Costillas L, Calvo Medina R, Quintero Navarro C, Del Pino Benítez I, Casado Martín Y et al. 2017 | Artículo de revista | <ul style="list-style-type: none"> Estos pacientes necesitan un diagnostico precoz y un seguimiento continuado en el sistema sanitario. Hay investigaciones que relacionan la aparición de autismo y de alteraciones psiquiátricas en casos de premutación. |
| Guía clínica de las enfermedades asociadas al gen FMR1: síndrome X frágil, | Milá M, Ramos F, Tejeda MJ, Grupo AEGH/CIBERER. 2014 | Guía clínica | <ul style="list-style-type: none"> Un 30% de los pacientes en el primer año presenta reflujo gastroesofágico. El diagnostico precoz es importante para que los |

| | | | |
|---|--|----------------------|--|
| insuficiencia ovárica primaria y síndrome de temblor-ataxia. | | | <p>pacientes puedan seguir un programa de atención temprana.</p> <ul style="list-style-type: none"> • No existe aún terapias ni tratamientos que evite la aparición de los síntomas. |
| EMQN best practice guidelines for the molecular genetic testing and reporting of fragile X syndrome and other fragile X-associated disorders. | Biancalana V, Glaeser D, McQuaid S, Steinbach P. 2015 | Artículo de revista | <ul style="list-style-type: none"> • Las premutaciones son inestables y, cuando las transmite una mujer, corren el riesgo de expandirse a una mutación completa. • Se considera alelo normal hasta 44 CGG y alelos intermedios de 45 a 54. |
| ¿Qué es el Síndrome X Frágil? | Asociación Síndrome X Frágil. | Página web | <ul style="list-style-type: none"> • Aborda el SXF de forma general detallando las características, la transmisión genética y patologías asociadas. |
| Síndrome X frágil: presentación clínica, patología y tratamiento. | Salcedo-Arellano MJ, Hagerman RJ, Martínez-Cerdeño V. 2020 | Artículo de revisión | <ul style="list-style-type: none"> • Hay una relación entre el SXF, TEA Y TDAH. • El SXF es la primera causa genética de TEA. • En ensayos clínicos las personas con SXF y TEA no responden con la misma |

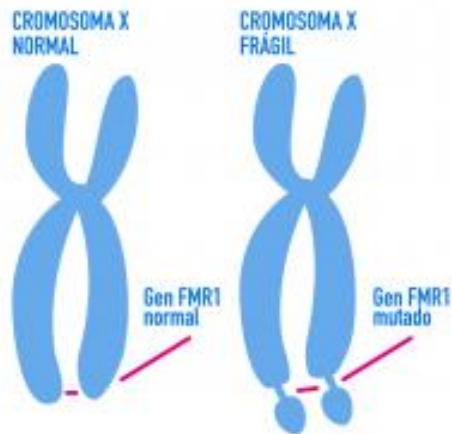
| | | | |
|---|--|---------------------|--|
| | | | eficacia a tratamientos específicos |
| Síndrome del cromosoma X frágil. | Juanes de Toledo B. 2014 | Artículo de revista | <ul style="list-style-type: none"> • Un diagnóstico precoz permite llevar a cabo un tratamiento multidisciplinar. • Las premutaciones se asocian a fenotipos como FXTAS y FXPOI. • El déficit de FMRP también afecta al tejido conectivo. |
| Fragile X associated tremor/ataxia syndrome: Clinical presentation, pathology, and treatment. | Salcedo-Arellano MJ, Hagerman RJ, Martínez-Cerdeño V. 2019 | Artículo de revista | <ul style="list-style-type: none"> • El FXTAS presenta temblores, ataxia cerebelosa, parkinsonismo, neuropatía periférica y deterioro cognitivo que puede dar lugar a la demencia. • Los cambios radiológicos en el FXTAS pueden ser detectados mucho antes de la aparición de los síntomas. |
| El síndrome X frágil identificación del fenotipo y propuestas educativas. | Medina Gómez B. 2014 | Artículo de revista | <ul style="list-style-type: none"> • La mayoría de los recién nacidos no presentan una apariencia física que haga sospechar de la existencia del síndrome. |

| | | | |
|--|--|-----------------------|--|
| | | | <ul style="list-style-type: none"> • Las personas con el SXF prefieren observar en lugar de participar en la realización de actividades. • El SXF es la causa genética específica más frecuente en el autismo. |
| Autismo en el síndrome X frágil. | García-Nonell C, Rigau-Ratera E, Artigas-Pallarés J. 2006 | Artículo de revista | <ul style="list-style-type: none"> • Las personas autistas con SXF han reflejado tener grandes dificultades para imitar y una elevada ansiedad. • Los niños con SXF y autismo tienen un factor genético o ambiental adicional que contribuye al desarrollo del autismo. • La relación entre el autismo y la premutación, podría relacionarse con el aumento del ARNm. |
| Estudio retrospectivo de la premutación en el gen FMR1 en población residente en Aragón. Posibilidades de repercusión en la clínica. | Cuadrado Lasheras N. 2016 | Trabajo fin de máster | <ul style="list-style-type: none"> • El objetivo es determinar la frecuencia de la premutación entre las muestras analizadas para X Frágil en Aragón. |

| | | | |
|--|---|----------------------|--|
| | | | <ul style="list-style-type: none"> Las interrupciones AGG tienen un papel protector. |
| Síndrome del cromosoma X frágil: Nuevos tratamientos. | Garcés Ortega A. 2020 | Trabajo fin de grado | <ul style="list-style-type: none"> Una alteración en el gen provoca que no haya proteína FMRP, proteína fundamental para un correcto desarrollo neuronal. Los inhibidores de mGluR5 permiten reducir la hiperexcitabilidad en los pacientes con SXF. |
| Aspectos clínicos, moleculares y farmacológicos en trastornos asociados a gen 1 del retraso mental del frágil. | Pugin A, Faundes V, Santa María L, Curotto B, Aliaga S, Salas I et al. 2017 | Artículo de revisión | <ul style="list-style-type: none"> El riesgo de transmitir la mutación a la descendencia depende del género y del número de repeticiones. Los síntomas psiquiátricos de los pacientes premutados pueden ser una manifestación primaria del estado de PM. |
| Fragile X Syndrome: From molecular aspect to clinical treatment. | Protic DD, Aishworiya R, Salcedo-Arellano MJ, Tang SJ, Milisavljevic J, Mitrovic F et al. 2022 | Artículo de revisión | <ul style="list-style-type: none"> Las intervenciones tempranas no farmacológicas junto a la farmacoterapia, son decisivos para la mayoría de los niños con SXF. |

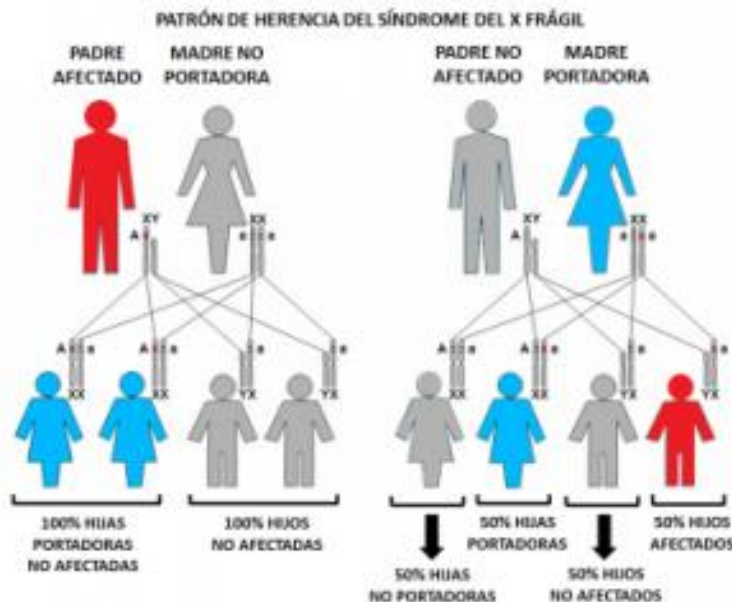
| | | | |
|--|---|----------------------|---|
| New targeted treatments for fragile X syndrome. | Protic D, Salcedo-Arellano MJ, Dy JB, Potter LA, Hagerman RJ. 2019 | Artículo de revisión | <ul style="list-style-type: none"> Los tratamientos dirigidos gracias a sus buenos resultados son considerados como la piedra angular en la farmacoterapia del SXF. |
| Review of targeted treatments in fragile X syndrome. | Ligsay A, Hagerman RJ. 2016 | Artículo de revisión | <ul style="list-style-type: none"> Las mejoras en el conocimiento del SXF ha dado lugar al desarrollo de nuevos tratamientos dirigidos, como son los antagonistas del receptor de glutamato metabotrópico. Los mGluR tienen un papel relevante en la fisiopatología del SXF. |
| Actualización de los conocimientos sobre el Síndrome X Frágil para detectar necesidades de cuidados. Problema, Persona, Propuesta. | Martínez Mateo M. 2016 | Trabajo fin de grado | <ul style="list-style-type: none"> Enfermería tiene un papel relevante en proporcionar cuidados a los pacientes con SXF y a sus familiares para evitar así el cansancio en el rol del cuidador. Las necesidades se deben complementar con intervenciones conductuales y cognitivas junto a terapias farmacológicas. |

ANEXO II. Comparativa cromosoma X normal con cromosoma X frágil.

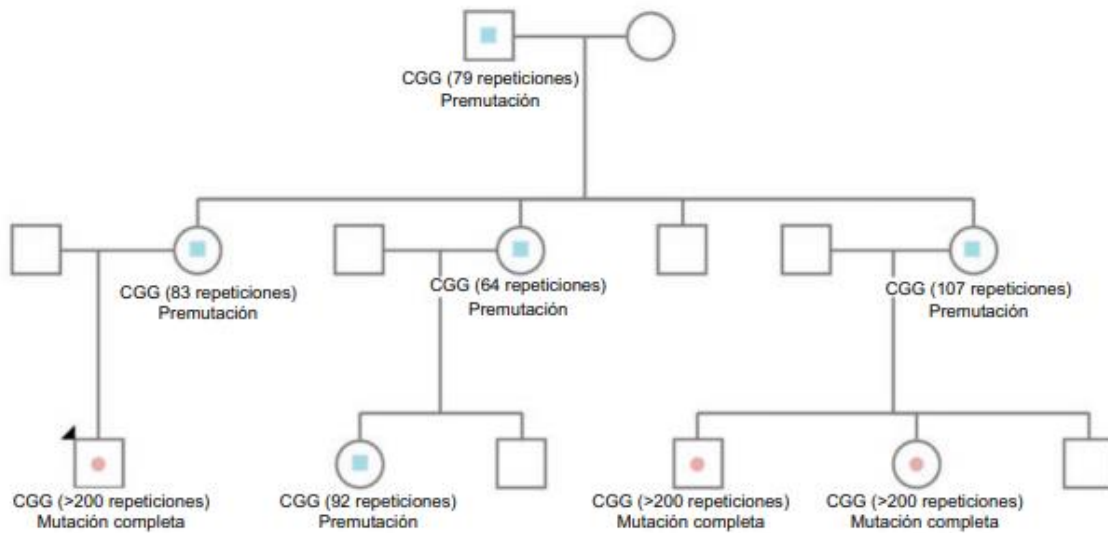


Fuente: ¿Qué es el Síndrome X Frágil? [Internet]. Madrid: Asociación Síndrome X Frágil de Madrid. [acceso 23 de enero de 2022]. Disponible en: <http://www.xfragil.net/x-fragil/>



ANEXO III. Patrón de herencia en la transmisión del Síndrome X Frágil.



Fuente: ¿Qué es el Síndrome X Frágil? [Internet]. Madrid: Asociación Síndrome X Frágil de Madrid. [acceso 23 de enero de 2022]. Disponible en: <http://www.xfragil.net/x-fragil/>



LEYENDA

- Hombre→ 
- Mujer→ 

Fuente: Elaboración propia

Fuente: Salcedo-Arellano MJ, Hagerman RJ, Martínez-Cerdeño V. Síndrome X frágil: presentación clínica, patología y tratamiento. Gac Méd Méx [Internet]. 2020 [acceso 24 de enero de 2022]; 156(1): 60-66. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/gmm/v156n1/0016-3813-gmm-156-1-60.pdf>

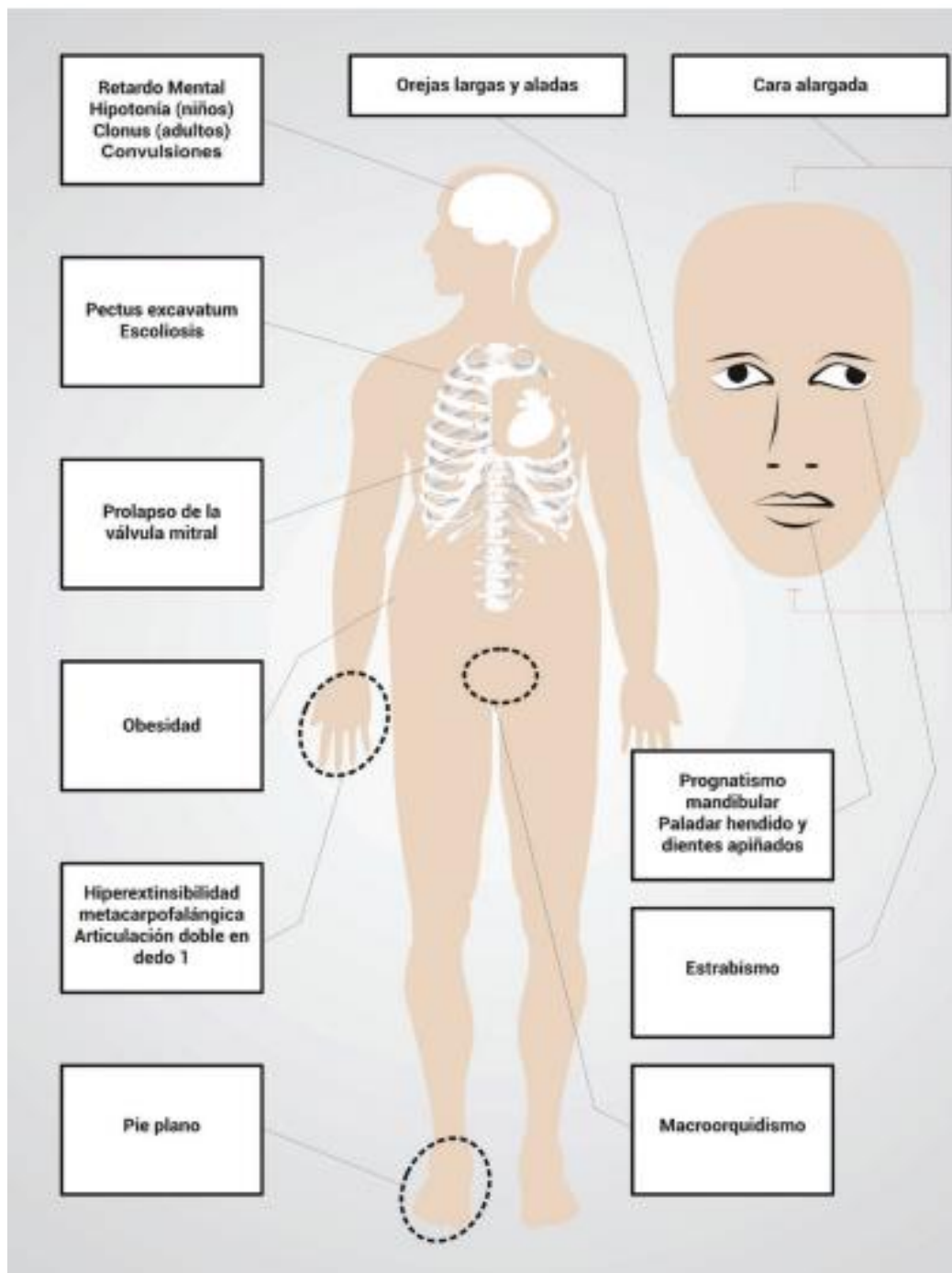
ANEXO IV. Imágenes de niños con características físicas del SXF.



Fuente: ¿Qué es el Síndrome X Frágil? [Internet]. Madrid: Asociación Síndrome X Frágil de Madrid. [acceso 23 de enero de 2022]. Disponible en: <http://www.xfragil.net/x-fragil/>

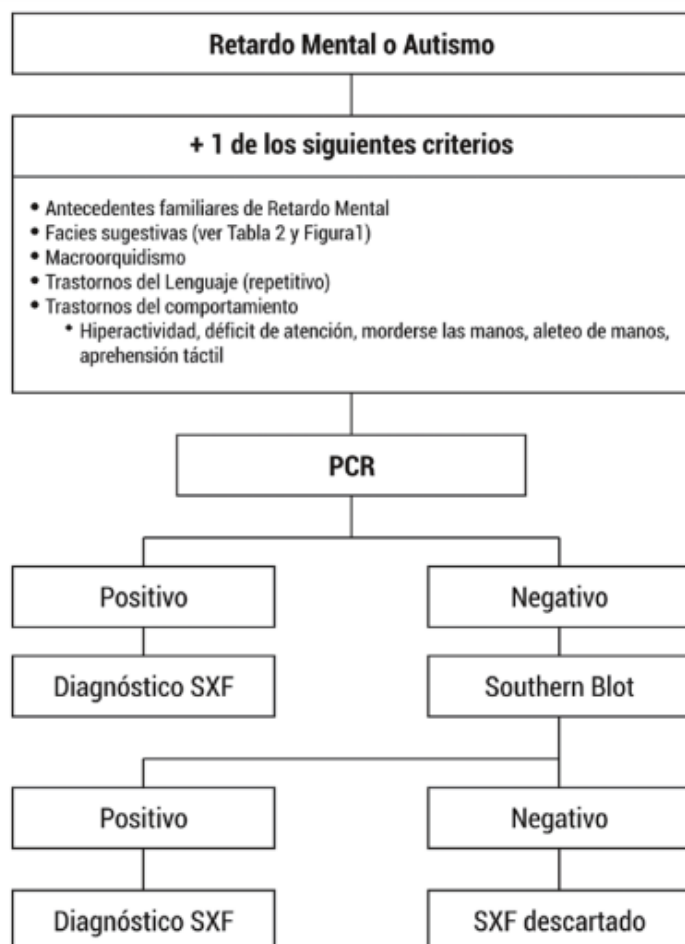


Fuente: Navarro Vidaurri G, Domínguez Carrillo LG. Síndrome de X frágil. Acta Med. Grupo Ángeles [Internet]. 2019 [acceso 3 de enero de 2022]; 17(3): 259-262. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S1870-72032019000300259&script=sci_abstract



Fuente: Saldarriaga W, Tassone F, González-Teshima L, Forero-Forero J, Ayala-Zapata S, Hagerman R. Síndrome de X Frágil. Colomb Med [Internet]. 2014 [acceso 27 de diciembre de 2021]; 45(4): 190-198. Disponible en: http://www.scielo.org.co/pdf/cm/v45n4/es_v45n4a09.pdf

ANEXO V. Flujograma de pruebas diagnósticas para el diagnóstico del SXF.



Fuente: Saldarriaga W, Tassone F, González-Teshima L, Forero-Forero J, Ayala-Zapata S, Hagerman R. Síndrome de X Frágil. Colomb Med [Internet]. 2014 [acceso 27 de diciembre de 2021]; 45(4): 190-198. Disponible en: http://www.scielo.org.co/pdf/cm/v45n4/es_v45n4a09.pdf

