UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS

VICERRECTORÍA ACADÉMICA

ESCUELA DE FARMACIA

COMPARACIÓN DE LA EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD ENTRE EL X-TROCOMIR (ÁCIDO ASCÓRBICO Y TOCOFEROL) Y LOS FÁRMACOS METILFENIDATO Y SERTRALINA EN LA PATOLOGÍA DEL SÍNDROME DEL X FRÁGIL

MODALIDAD DE TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE LICENCIATURA EN FARMACIA

ESTUDIANTE

JESSICA TREMINIO CHACÓN

TUTOR

HONORIO PÉREZ MARTÍNEZ

SEDE ARANJUEZ

ABRIL, 2021

Contenido

RESUMEN *13*

ABSTRACT *14*

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN *15*

Planteamiento del problema *15*

Objetivos *17*

Objetivo General **17**

Objetivos Específicos **17**

Justificación *18*

Antecedentes *20*

Proyecciones *26*

CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL *27*

Aspectos generales de los trastornos del neurodesarrollo de origen genético **27**

Tipos de neurodesarrollo 28

Técnicas de investigación genética **29**

Citogenética 30

Genética molecular 31

Variantes genéticas 31

Aspectos clínicos generales del SXF **32**

Fisiopatología del síndrome del X frágil 32

Anomalías anatómicas más frecuentes del SXF 34

Epidemiología 37

Patrón de herencia del SXF 41

Etiología 45

Características del fenotipo físico y cognitivo-conductual en el SXF 47

Trastornos de premutación **52**

Insuficiencia ovárica primaria asociada al cromosoma X frágil (FXPOI) 53
Síndrome de temblor/ataxia asociado al cromosoma X frágil (FXTAS) 54

Otros trastornos asociados al SXF 58

Trastornos del espectro autista (TEA) 58
Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) 60
Trastorno del habla en el síndrome de X frágil 60

Mecanismos bioquímicos, genéticos y anatómicos que generan el síndrome del X frágil 62

Mecanismo mutacional del síndrome de X frágil 62
El gen FMR1 64
La proteína FMRP 66
Estrés oxidativo 70
Estrés oxidativo en el SXF 74
Biomarcadores moleculares candidatos para FXS más frecuentes 76
Compuestos reguladores del estrés oxidativo 79

Diagnóstico 80

Análisis por Southern blot 80
Determinación del número de repeticiones mediante la reacción en la cadena de la polimerasa (PCR) 82
Diagnóstico diferencial 86

Tratamiento 88

Tratamiento farmacológico 89
Tratamiento no farmacológico 89

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO 91

Enfoque de la investigación 91

Diseño de la investigación 91

Fuentes de información 92

Muestra 93

Criterios de inclusión 93

Criterios de exclusión 94

Categoría de Análisis 94

Instrumento de Recolección de Información..... 97

Procedimiento de Recolección y Análisis de datos.....98

Procedimiento de Recolección de Datos..... 98

Procedimiento de Análisis de Datos 98

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS 99

Categoría 1. Eficacia y seguridad del x-trocomir (ácido ascórbico y tocoferol)..... 99

Categoría 2. Eficacia de fármacos psicoestimulantes y antidepresivos. 117

Categoría 3. Eficacia y seguridad entre el x-trocomir y los fármacos metilfenidato y sertralina. 132

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIÓN.....136

Conclusiones 136

Recomendaciones 137

REFERENCIAS 139

Tablas

Tabla 1. Indicaciones para la realización de estudios genéticos en trastornos del neurodesarrollo 30
Tabla 2. Manifestaciones clínicas más frecuentes en el SXF 37
Tabla 3. Prevalencia de problemas de salud comunes en portadores de la premutación.....38
Tabla 4. Riesgo de transmitir la mutación a la descendencia.....43
Tabla 5. Características fenotípicas propias de SXF.....50
Tabla 6. Características clínicas de los individuos con la mutación completa (MC) y el síndrome del gen X frágil.....52
Tabla 7. Criterios diagnósticos de FXTAS 57
Tabla 8. Diferencias fenotípicas entre el trastorno del espectro autista (TEA) y el síndrome del X frágil (SXF) 59
Tabla 9. Variación del número CGG en el gen FRM1.....64
Tabla 10. Clasificación de los tipos de alelos en el gen FMR1 según su número de repeticiones CGG 65
Tabla 11. Tipos de mutaciones en FMR1 y manifestaciones clínicas asociadas 69
Tabla 12. FXTAS criterios diagnósticos.....86
Tabla 13. Manifestaciones clínicas de los síndromes y su similitud con las características del síndrome de X frágil (FXS).....87
Tabla 14. Diagnósticos diferenciales del Síndrome de X Frágil.....88
Tabla 15. Matriz de codificación: Investigaciones con Enfoque Cualitativo 94
Tabla 16. Muestra demográfica en el ensayo fase II de antioxidantes para pacientes con Síndrome X frágil entre 6 y 8 años de edad.....101
Tabla 17. Características de los pacientes y tasas de respuesta en subgrupos tras 12 semanas de tratamientos con una combinación de antioxidantes (vitaminas C y E) o placebo 102
Tabla 18. Datos sociodemográficos de la muestra analizada, puntuación en la escala de Conners y condiciones médicas asociadas 112
Tabla 19. Efectos adversos recogidos en ambas series 114
Tabla 20. Resultados de los niveles de Vit C en plasma en estado basal y tras completar el tratamiento o placebo durante 12 semanas.....115

Tabla 21. Resultados de Vit E en plasma en estado basal y tras completar 12 semanas en tratamiento o placebo 116
Tabla 22. Efectos adversos asociados a los fármacos ISRS.....120
Tabla 23. Edad del participante, tiempo total de observación (seguimiento) en meses y tiempo hasta el primer seguimiento por grupo de estudio (sertralina ON/OFF).....126
Tabla 24. Participantes MSEL, de base receptiva, lenguajes expresivos y puntaje compuesto de aprendizaje temprano 127
Tabla 25. Cambio en las puntuaciones MSEL del lenguaje expresivo y receptivo (crudo) 128

Figuras

Figura 1. A) Polimorfismo de un solo nucleótido; b) Variación en el número de copias.....32
Figura 2. Genes con mutaciones identificados que causan la discapacidad ligada al X con la ubicación de banda cromosómica 33
Figura 3. Manifestaciones clínicas más frecuentes en el SXF 35
Figura 4. Varón de 18 años con síndrome de X frágil 36
Figura 5. Descendencia de individuos premutados.....42
Figura 6. Ejemplo de herencia del SXF. En la figura se aprecia la conocida como "paradoja de Sherman", fenómeno de anticipación por el que las manifestaciones clínicas pueden ser más severas en las siguientes generaciones y varones sanos (VTN) pueden trasmitir el gen mutado a todas sus hijas que serán portadoras.....44
Figura 7. Herencia en síndrome X frágil.....45
Figura 8. Tipos de alelos en el síndrome del X frágil. Con premutación (PM) la producción de ARNm está aumentada, la proteína está disminuida. En la mutación completa (MC), casi no se produce el ARNm y poco la cantidad o ausencia de la proteína FMRP 46
Figura 9. (a) Los alelos normales (<55 repeticiones) permiten la transcripción fisiológicamente apropiada de FMR1 y la traducción de FMRP. (b)Premutación. Los alelos (55-200 repeticiones) provocan un aumento significativo de la trascripción de FMR1. Sin embargo, los niveles de FMRP son en realidad más bajos que en los individuos. Los niveles más altos de ARN mensajero (ARNm) de FMR1 causan el síndrome de temblor/ataxia asociado a X frágil (FXTAS) y la insuficiencia ovárica primaria relacionada con el X frágil (FXPOI), probablemente debido a las repeticiones CGG expandidas en el ARNm que secuestran ciertas proteínas de unión a ARNm. (c) Los alelos de mutación completa (>200 repeticiones) conducen a cambios epigenéticos en las repeticiones CGG y en el promotor de FMR1, así como silenciamiento transcripcional del gen. Los síntomas de X frágil (FXS) son causados por la falta de FMRP.....47
Figura 10. Fenotipo cognitivo conductual.....51
Figura 11. VEGF, MAPK y PI3K / AKT vías de señalización desreguladas en mujeres portadoras de premutación FMR1 con FXPOI. El gráfico representa la expresión relativa de los genes VEGF, PI3K3R, AKT2 y FMR1 y su eje correspondiente a los resultados normalizados de microarrays de expresión génica.....54

Figura 12. Inclusiones intranucleares positivas para la ubiquitina en la corteza cerebral (a), el hipocampo (b) y el cerebelo (c). Las flechas señalan inclusiones en neuronas (a, b) e inclusión en una neurona de Purkinje (c). La punta de flecha indica una inclusión en un astrocito. Barra: 25 mm. 55
Figura 13. Imágenes de resonancia magnética considerados criterios radiológicos para el diagnóstico de FXTAS. En la ilustración 1A se observa hiperintensidad del pedúnculo cerebelar medio, mientras que en la 1B se aprecia hiperintensidad de la ínsula 58
Figura 14. Comparación de las puntaciones directas obtenidas por los sujetos en las distintas pruebas que evalúan el lenguaje.....61
Figura 15. Procesos moleculares en tres rangos de repetición de tripletas CGG en el gen FMR1. En el recuadro del rango normal e intermedio puede observarse la función normal del gen FMR1; nótese la cantidad adecuada tanto de mRNA como de proteína FMRP. En este mismo rango, dada la adecuada función de las proteínas DGCR8 y DROSHA, la producción de miRNA no se ve afectada. En el rango de la premutación, en el que se da el FXTAS, hay una producción excesiva de mRNA que tiene una repetición de tripletas suficiente para formar horquillas de RNA, las cuales son reconocidas por la proteína DGCR8 y por tanto esta es secuestrada en una inclusión intranuclear. En el rango de mutación completa hay un silenciamiento del gen FMR1, no se produce mRNA y tampoco FMRP.....63
Figura 16. Estructura del gen FMR1, sitios de interacción con proteínas y ubicación de los dominios. Se distinguen los dominios KH1 y KH2, con el ayuntamiento de los exones 11 y 12. La caja RGG entre los exones 15 y 16, así como los dominios de localización nuclear (NLS) y exportación (NES).....66
Figura 17. Interacción de la proteína FMRP con otras proteínas y el ARNm, en complejos ribonucleoproteicos que funcionan en el transporte del ARNm del núcleo al citoplasma, así como regulando su traducción 67
Figura 18. Mutación de la FMR1. 68
Figura 19. Esquema estructura proteica de FMRP y la secuencia conceso de la señal de localización (NLS) y de exportación nuclear (NES). 70
Figura 20. Resumen de la producción de ROS en las neuronas. Las fuentes de ROS son muy diversas en las neuronas, y su sobreproducción puede tener un efecto negativo sobre las células 71

Figura 21. El desequilibrio REDOX celular causa patologías del sistema nervioso central. Un exceso de las especies reactivas de oxígeno/nitrógeno y unos bajos niveles de antioxidantes en la célula causan estrés oxidativo y alteran la fisiología de la célula; a largo plazo el tejido se verá afectado, fenómeno que participa en diversas enfermedades 72
Figura 22. Esquema de la generación exógena de radicales libres y efectos adversos desestrés oxidativo en la patogénesis de enfermedades 73
Figura 23. El estrés oxidativo puede medirse por distintos marcadores que afectan a distintas moléculas de la célula. Los más empleados en la bibliografía están marcados en recuadros anaranjados.....75
Figura 24. Los biomarcadores moleculares candidatos para FXS incluyen una serie de dianas y sustratos de varias vías de señalización, además de las medidas moleculares del retraso mental 1 frágil X (FMR1) y metabolitos, cuyos niveles de expresión o actividad se han encontrado desregulados en modelos animales con FXS y en tejidos humanos de FXS. El ARNm de fmr1 y proteína 1 del retraso mental de X frágil (FMRP), síntesis de proteínas de novo, receptores del ácido γ-aminobutírico (GABA) (GABAA y GABAB), fosfoinositido 3-quinasa (PI3K), quinasa regulada extracelular (ERK), metaloproteinasa de matriz-9 (MMP-9), factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR), p70quinasa ribosómica S6 (S6K1), canales iónicos (KNa, BKCa, CaV, Kv, HCN1), proteína morfogenética ósea, receptor tipo 2 (BMPR2), diacilglicerol quinasa Kappa (Dgkκ), sistema endocannabinoide (eCS), precursor de la proteína amiloide-β (APP), microARN (miARN), proteína tirosina enriquecida en el cuerpo estriado, fosfatasa (STEP), glucógeno sintasa quinasa-3 (GSK-3) citocinas y perfiles de quimiocinas, receptor de glutamato metabotrópico (mGluR).....78
Figura 25. Análisis de Southern blot. Se ilustra una estimación del tamaño de las bandas en el análisis de Southern blot para cada tipo de alelo del gen FMR1 (normal, premutado, mutación completa) en hombre y mujeres 81
Figura 26. Visualización de la región polimórfica CGG del gen FMR1 amplificado mediante el kit Amplidex FMR1 PCR (Asuragen). Se indica el tamaño de la expansión y la presencia de interrupciones AGG. A) Perfil de un varón portador de un alelo normal y dos interrupciones; B) Perfil de un varón portador de un alelo con mutación completa; C) Perfil de una mujer portadora de un alelo con la premutación y un alelo normal; D) Perfil de un varón portador de la premutación. 82

Figura 27. Análisis de metilación por PCR. 85
Figura 28. Distancia recorrida en 15 min en el primer día de la prueba del campo abierto 105
Figura 29. Tiempo de exploración de nuevos objetos. Se muestra un efecto positivo del tratamiento con la combinación de ácido ascórbico con α- tocoferol (50 mg/kg/día) en la normalización de la exploración del objeto nuevo en la prueba de reconocimiento de objeto 106
Figura 30. Distancia recorrida en el segundo día (habituación) de la prueba del laberinto en cruz (plus maze). Se muestra un efecto positivo de la combinación de ácido ascórbico y α-tocoferol en la normalización del porcentaje de permanencia por cada grupo de ratones y tratamiento ± SEM 108
Figura 31. Medida de la oxidación de proteínas en cerebro tras los tratamientos crónicos. La aplicación de un tratamiento crónico con los antioxidantes ácido ascórbico y α-tocoferol reducen la producción de grupos carbonilos en ratones Fmr1-KO. Contenido relativo de grupos carbonilos (nmol/mg de proteínas totales) en homogeneizado total de cerebro de ratones control (WT) y Fmr1-KO 109
Figura 32. Concentración de TBARs (nmol/mg proteínas). La aplicación de dos tratamientos distintos con la Vitamina C, su combinación con Vitamina E reduce la producción de TBARs. Contenido relativo de grupos TBARs (nmol/mg proteínas totales) en homogeneizado total del cerebro (WT) y Fmr1-nulos 110
Figura 33. Diagrama de flujo del ensayo piloto. 113
Figura 34. Efectos neuroquímicos de la terapia con sertralina en FXS 123
Figura 35. Trayectorias del lenguaje expresivo (a) y receptivo (b) a lo largo del tiempo para los niños que recibieron sertralina después del inicio y los niños que no recibieron sertralina durante el período de observación..... 130

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por darme la fuerza y fe necesarias para poder culminar mi carrera de la mejor manera.

Agradezco a mis padres y a mi hermana Carolina, por su apoyo incondicional y por impulsarme a no darme por vencida durante toda mi carrera universitaria.

A mi tutor, el Dr. Honorio Pérez Martínez, por su gran labor como profesional en salud, por haber aceptado ser mi lector, y por sus observaciones que fueron fundamentales para el desarrollo de mi tesis.

Por último, a todos mis profesores, que me brindaron los mejores conocimientos académicos y de quienes aprendí demasiado en el periodo de mi carrera universitaria, y por impulsarnos a ser investigadores de temas novedosos sobre el ámbito de la salud.

DEDICATORIA

A Dios, primeramente, por ser mi guía y por estar junto a mí en todo momento, por siempre demostrarme que todo se da en su tiempo, y por no dejarme caer en los momentos más difíciles durante todos estos años.

A mi abuela Trina Campos Chacón, quien, a pesar de que no se encuentra físicamente conmigo, siempre ha sido mi inspiración, fortaleza y me ha protegido desde el cielo.

A mis padres, hermana Carolina, novio y mi tío Gabriel, por ser el pilar fundamental de mi vida y acompañarme en todo el proceso de mi carrera. Y a mis amigos Noelia, Karla, Arelis y José David, por motivarme y apoyarme en los momentos más frustrantes durante mi carrera.

A mis compañeras Daniela Solano y Camila Vargas, por todos sus acompañamientos académicos, consejos brindados y amistad que creamos en mis años de universidad.

RESUMEN

El Síndrome X frágil (SXF) es una enfermedad genética rara, que es heredada a través del cromosoma X. Se describe como la causa principal de déficit cognitivo hereditario. El SXF es producido comúnmente por la metilación y el silenciamiento del gen FMR1. También, es denominada como la patología del neurodesarrollo hereditaria más usual, y clasificada a nivel internacional como la segunda causa de déficits intelectual y mental después del síndrome de Down. En la actualidad, los tratamientos farmacológicos suelen ser efectivos en ciertos síntomas. Sin embargo, desencadenan una serie de reacciones adversas de leve a severas en los pacientes, por lo que ha conllevado a realizar investigaciones para el desarrollo de nuevos fármacos o alternativas para su tratamiento, como es el caso de la terapia farmacológica con una combinación de antioxidantes como el x-trocomir (ácido ascórbico y tocoferol).

Por lo mencionado anteriormente, se llevó a cabo una revisión bibliográfica, donde se tomaron en cuenta artículos publicados en los últimos diez años, en el que se menciona información relacionada con la eficacia y seguridad del x-trocomir (ácido ascórbico y tocoferol) y de los fármacos metilfenidato y sertralina para poder seleccionar la mejor terapia farmacológica en individuos con el SXF. Con la información recopilada de los artículos y tesis se pudo concluir que la administración de manera crónica durante 12 semanas del fármaco x-trocomir mostró mayor eficacia y seguridad en personas con edad de los 6 a los 19 años en comparación al metilfenidato y sertralina y, además, menos efectos adversos, generando una mejor calidad de vida a los pacientes con la patología del SXF.

Palabras claves: x-trocomir, SXF, FMR1, FMRP, eficacia y seguridad.

ABSTRACT

Fragile X Syndrome (FXS) is a rare genetic disease, which is inherited through the X chromosome. It is described as the main cause of inherited cognitive deficits. SXF is commonly produced by methylation and silencing of the FMR1 gene. It is also known as the most common hereditary neurodevelopmental pathology, and classified internationally as the second cause of intellectual and mental deficits after Down syndrome. Currently, drug treatments are often effective for certain symptoms. However, they trigger a series of mild to severe adverse reactions in patients, which has led to research for the development of new drugs or alternatives for their treatment, such as drug therapy with a combination of antioxidants such as x-trocomir (ascorbic acid and tocopherol).

Due to the aforementioned, a bibliographic review was carried out, where articles published in the last ten years were taken into account, in which information related to the efficacy and safety of x-trocomir (ascorbic acid and tocopherol) and of the drugs methylphenidate and sertraline to be able to select the best drug therapy in individuals with FXS. With the information collected from the articles and theses, it was possible to conclude that the chronic administration of the drug x-trocomir for 12 weeks showed greater efficacy and safety in people aged 6 to 19 years compared to methylphenidate and sertraline and, in addition, fewer adverse effects, generating a better quality of life for patients with FXS pathology.

Keywords: x-trocomir, SXF, FMR1, FMRP, efficacy and safety.

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

Planteamiento del problema

El síndrome X frágil, o también conocido como el Síndrome di Martín Bell, es denominado como la patología del neurodesarrollo hereditaria más usual, y clasificada a nivel internacional como la segunda causa de déficits intelectual y mental después del síndrome de Down. Esa patología es llamada así debido a que presenta una falla en el cromosoma X de los afectados, en el cual el ADN sufre de una metilación, generando afectación en el gen FMR1 que se encuentra en el brazo largo cromosoma X. A su vez esta patología presenta un complicado diagnóstico, debido a que aproximadamente un 30% de la población afectada no presenta las características físicas o tienden a ser muy leves. Por otra parte, un rasgo que lo puede llevar a un diagnóstico más certero es el fenotipo cognitivo y conductual que esos pacientes presentan (Medina, 2014).

Esta patología del síndrome de X frágil (FXS) afecta a ambos sexos, pero las manifestaciones físicas y los principales síntomas clínicos tienden a ser menores en las mujeres; su prevalencia es más elevada en los hombres, debido que se presenta en 1: 3200-4000 y en mujeres 1: 6000, dejando claro que es una enfermedad que afecta en mayor magnitud a los individuos del género masculino (García, 2017).

Con respecto al tratamiento para el síndrome del X frágil, son utilizados para atenuar o aliviar los síntomas más comunes que afecta a esa población, ya que no existe una cura para la patología, por ser una enfermedad hereditaria que afecta en específico su genética; dentro de los fármacos más utilizados se puede mencionar a los estimulantes como el metilfenidato, que ayudan a disminuir las conductas psiquiátricas, y a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) como lo es el fármaco sertralina, que posee efectos positivos en el lenguaje, actividades motoras, sociales y visuales en el síndrome del X frágil (Salcedo, Hagerman y Martínez, 2019a).

En la actualidad, se utiliza como tratamiento, más que todo un abordaje multidiciplinar integrado como terapias de lenguaje, ayudas psicológicas y actividades motoras. Sin embargo, se utiliza el tratamiento farmacológico cuando se da la aparición de los síntomas, que son más marcados y no controlables, pero no se conoce a profundidad cuáles podrían revertir específica y gradualmente los principales síntomas que atacan a los pacientes con la enfermedad del síndrome del X frágil; es por ello que en los últimos años comenzaron con el desarrollo de diversos fármacos,

con una combinación de antioxidantes, como lo es el ácido ascórbico (vitamina C) y el alfa-tocoferol (vitamina E) y se ha logrado comprobar mediante diversos estudios que regulan el estrés oxidativo, mejorando así los síntomas más comunes como el comportamiento y aprendizaje, y al mismo tiempo generan una buena tolerabilidad y seguridad, ya que no presentaron efectos secundarios (Calvo, 2016).

Al considerar lo anterior, nace la idea de investigar el siguiente problema: ¿Se puede realizar una comparación de la efectividad y seguridad entre el X-trocomir (ácido ascórbico y tocoferol) y los fármacos metilfenidato y sertralina en la patología del síndrome del X frágil?

Objetivos

Objetivo General

Analizar la eficacia y seguridad entre el fármaco X-trocomir (ácido ascórbico y tocoferol) y los fármacos metilfenidato y sertralina, en busca de la mejor opción que permita ofrecer mejoría en la calidad de vida a las personas que padecen el síndrome del X frágil.

Objetivos Específicos

Comprobar la eficacia y seguridad de la terapia farmacológica con antioxidantes como X-trocomir (ácido ascórbico y tocoferol) en la patología del síndrome del X frágil.

Identificar la eficacia de la combinación de fármacos psicoestimulantes y antidepresivos más utilizados, que permita un respaldo de uso terapéutico como primera línea en función de la calidad de vida en la patología del síndrome de X frágil.

Comparar los niveles de efectividad y seguridad entre X-trocomir y los fármacos metilfenidato y sertralina, basándose en la disminución de los principales síntomas, con el fin de una mejora en la selección del tratamiento farmacológico en el **sí**ndrome del X frágil.

Justificación

En la actualidad, el síndrome del X frágil (SXF) es una patología catalogada como la causa más abundante de discapacidad intelectual hereditaria después del síndrome de Down, por lo que ha incrementado la búsqueda de diagnósticos más eficaces y certeros, para poder dar un abordaje terapéutico temprano en los pacientes que presentan ciertas características físicas y mentales que se asocian al síndrome antes mencionado. A su vez, se han encontrado dos subfenotipos relacionados, como aparición tardía en la enfermedad, llamado síndrome de temblor-ataxia asociado al SXF (FXTAS), y el otro es la insuficiencia ovárica primaria (FXPOI), que se da en mujeres portadoras de la premutación (Mingarro, Ejarque, García y Aras, 2016).

Las estadísticas más actualizadas sobre la prevalencia de personas con el síndrome del X frágil, muestra datos de las frecuencias estimadas de pacientes que tienen el alelo con la mutación completa (FM) y los que presentan el alelo con la premutación (PM). Se dice que 1: 7,000 para hombres y 1: 11, 000 para mujeres es la población total aproximadamente que tiene presente el alelo FM. Con respecto a las cifras que presentan en el alelo PM es de 1: 850 para hombres y 1: 300 para mujeres. Asimismo, alrededor de 1: 300 es la prevalencia de hembras portadoras del alelo PM en la población normal (Hunter *et al*., 2014).

Según los estudios sobre los tratamientos utilizados en los últimos años en SXF, se encuentra el manejo no farmacológico, que es más utilizado en pacientes que no presentan síntomas neuropsiquiátricos, se ha logrado evidenciar que, mediante terapias fonoaudiológica, psicológicas y motoras en el hogar y en los centros educativos donde los asisten, se ha conseguido tener efectos positivos en cuanto a la conducta, comportamiento y características de autismo. En cuanto al tratamiento farmacológico, en la actualidad los tratamientos no son muy conocidos, debido al número reducido de personas portadoras o que tienen el síndrome del X frágil, al poco tiempo que reciben el tratamiento y el diagnóstico que muchas veces resulta difícil, por presentar síntomas o manifestaciones clínicas asociadas a otras patologías (Pugin *et al*. 2014).

El manejo farmacológico de los principales síntomas y trastornos que presentan estas personas, como son el trastorno de déficit atencional, la hiperactividad, los trastornos de conducta y ansiedad, que son tratados con fármacos psicoestimulantes, inhibidores de la recaptación de serotonina y algunos antipsicóticos para tratar la irritabilidad que en algunas ocasiones aparece.Sin embargo, según estos investigadores, la terapia arroja efectos más positivos y ventajosos sobre los

principales síntomas cuando se utiliza una combinación de los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos (Pugin *et al*., 2014).

Asimismo, en el abordaje en cuanto al diagnóstico más utilizado en los últimos años en la patología del SXF, es mediante la prueba de PCR, para poder comprobar con exactitud las repeticiones presentes de CGG, que se complementa con otra prueba que lleva un poco más de tiempo para revelar si existen premutaciones o mutaciones y si existe metilación, llamada técnica por Southern blot. También, cabe la posibilidad de realizar un diagnóstico prenatal, que se efectúa mediante el ADN fetal, y en cuanto a pruebas moleculares, estas se hacen en pacientes que presenten problemas intelectuales o características asociadas al autismo; todo esto con el fin de poder brindar un tratamiento oportuno e informar preventivamente la transmisibilidad de las personas portadoras (Mingarro *et al*., 2016).

Otra de las nuevas alternativas en estudio como tratamiento en el síndrome del X frágil es el uso de una combinación de antioxidantes, como el ácido ascórbico, que se encuentra reducido en esta enfermedad más tocoferol, que se ha logrado evidenciar mediante ensayos clínicos que, al someterse al tratamiento con las dos vitaminas, se reduce el estrés oxidativo, el cual está presente en el SXF, mejorando sus comportamientos de conducta, hiperactividad, aprendizajes y problemas cognitivos, siendo un gran avance en la medicina, ya que disminuye los principales síntomas que atacan a los pacientes, y brindan eficacia y seguridad al ser utilizados (Calvo, 2016).

Por último, utilizando como estudio un modelo de ratones Fmr1-KO, con el fin de detectar alteraciones genéticas y de conducta, que se generan bajo un estrés ambiental, se encontró que bajo el uso de un antioxidante como el tocoferol como tratamiento, se logró revertir los principales problemas que presenta el SXF, existiendo otra prueba de que los antioxidantes pueden ser una buena elección y alternativa como tratamiento en dicha patología (de Diego *et al*., 2009).

De igual forma, esta investigación bibliográfica tiene como fin brindarles a los profesionales en salud, encargados de la población que es afectada por el SXF, una alternativa viable sobre los antioxidantes (ácido ascórbico y tocoferol) en forma combinada como terapia para que pueda ser utilizada en el tratamiento del SXF, y así puedan tener una mejor calidad de vida.

Antecedentes

Al principio de las investigaciones, uno que aportó un gran información en la patología fue Lubs, H. (1969), quien realizó en estudio llamado A Marker X Chromosome, en el que buscó observar el comportamiento y la identificación del cromosoma X, mediante estudios cuantitativos; en su investigación logró evidenciar que existía una anomalía cromosómica en cuatro hombres en tres generaciones, y que presentaban una discapacidad mental de leve a severa, lo cual dio como resultado un estrechamiento al final del brazo largo del cromosoma X, por lo que se denominó marcador X, permitiendo la identificación del cromosoma marcador X, por primera vez, en hombres y mujeres que pueden tener un alta probabilidad de retraso.

Otros autores que contribuyeron con estudios fueron Castro, I. y Cuenca (1996), quienes hicieron una investigación titulada Frecuencia del síndrome del cromosoma X frágil en la escuela de enseñanza especial Fernando Centeno Güell, donde pretendían detectar por primera vez en Costa Rica, la presencia de personas con el síndrome del X frágil que presentaran alguna discapacidad mental, en el cual se utilizó como método un medio carente de folatos para realizar el análisis correspondiente, que dio como resultado que cuatro varones y una niña presentaban el síndrome con discapacidades mentales de leves a severas, siendo los varones los que presentaban mayor retraso mental; por lo que esta patología afecta a ambos sexos, y que en su mayoría no son diagnosticados por falta de información de los profesionales, o debido a que no todos presentan las mismas manifestaciones clínicas.

De acuerdo con Gómez (2017-2018), realizó un programa de intervención educativa en un caso de síndrome de X frágil, con el fin de describir los principales síntomas que las personas presentan con dicha patología, mediante la aplicación del programa de intervención a los niños en educación infantil, y en esta se recopilaron datos históricos de las primeras investigaciones sobre la patología antes mencionada. Fue en el año 1943, gracias a los doctores Martin y Bell, quienes estudiaron a cuatro individuos que eran hermanos, y que al mismo tiempo presentaban un fenotipo característico del síndrome, sumado a problemas intelectuales. Es por ello que se nombra como síndrome de Martín-Bell, por ser los primeros investigadores en la enfermedad.

Menciona Medina (2014), en su investigación El Síndrome X frágil: identificación del fenotipo y propuestas educativas, donde trata de proporcionar información detallada y facilitar herramientas, mediante orientaciones e intervenciones adecuadas para el tratamiento de esa patología, con base en la recopilación sobre los tratamientos farmacológicos, pues esa patología no tiene cura, solo se utilizan fármacos para tratar de disminuir o atenuar algunos de los síntomas más relevantes que ellos presentan. Dentro de ellos se utilizan fármacos estimulantes, antipsicóticos que han logrado mejorar las conductas de agresividad, hiperactividad, hasta cambios en el estado de ánimo. Con un acompañamiento multidisciplinar integrado, los afectados pueden disminuir en gran proporción sus dificultades intelectuales y mentales mediante una estimulación temprana y adecuada.

Yrigollen *et al*. (2014): su investigación se titula Distribución de los patrones de interrupción de AGG en nueve poblaciones mundiales. En este estudio, se caracterizan los patrones de interrupción AGG dentro de 3.065 alelos de repetición CGG normales de nueve poblaciones mundiales; dentro de ellos se encuentran Australia, Chile, Emiratos Árabes Unidos, Guatemala, Indonesia, Italia, México, España y Estados Unidos de América. Asimismo, se comparan sus semejanzas y discrepancias de las poblaciones mencionadas anteriormente.

También, se presta atención a las diferencias significativas en los patrones de interrupción de AGG, dando como resultado que las frecuencias de los alelos más largos, los segmentos repetidos de CGG y los alelos con más de dos interrupciones de AGG, presentan variabilidad. De esta manera, se entiende que la prevalencia del síndrome de X frágil y los trastornos asociados con FMR1 en distintas poblaciones se ven afectados por la longitud total de la repetición de CGG, y que al mismo tiempo puede estar afectado por el patrón de distribución de AGG (Yrigollen *et al*., 2014).

Kidd *et al*. (2014) realizaron un estudio acerca del Síndrome de X frágil: una revisión de los problemas médicos asociados. Su objetivo es informar la frecuencia con la que se presentan los problemas médicos en pacientes con SXF. Se logró, mediante la comparación de los resultados obtenidos por medio de la revisión entre una base de datos FXCRC, donde se incluían visitas de niños y adultos con FXS, registradas en nueve clínicas especializadas de X frágil en todo Estados Unidos entre el 2005 y el 2011. Dentro de los padecimientos más frecuentes que esos individuos presentaron fueron: otitis media, convulsiones y problemas gastrointestinales. Es por ello, que los profesionales en salud deben conocer los problemas de los pacientes, para poder solventarlos de

manera rápida, con un diagnóstico certero y adecuado tratamiento, y así ofrecer una mejor calidad de vida.

Calvo (2016) realiza un estudio llamado Síndrome X frágil: eficacia en el ensayo experimental con antioxidantes de un trastorno genético del neurodesarrollo infantil, con el fin de valorar el estrés oxidativo y brindar un tratamiento terapéutico en personas con el síndrome, mediante un estudio analítico y experimental en personas sanas y enfermas con dicha patología. Gracias a esos estudios se logró, como dato relevante, el aumento exponencial de dos vitaminas, como lo son las vitaminas C y E, lo que evidencia una alta biodisponibilidad, llegando a obtener números dentro del rango normal durante las 12 semanas de tratamiento; por lo que se obtuvo que esas dos vitaminas demuestran que son pruebas eficaces en el control de la hiperactividad obtenida por medio de la escala Conners.

También, García (2017), en su investigación titulada Síndrome X frágil: fisiopatología y posibilidades actuales de diagnóstico y tratamiento, tiene como objetivo investigar sobre diagnósticos y tratamientos actuales para dicho síndrome, con la ayuda de artículos científicos y sitios web encargados de brindar información sobre la patología. Con base en los resultados obtenidos, se encontró con que el fármaco estimulante metilfenidato o sales mezcladas de anfetaminas es una buena elección para tratar los síntomas más relevantes de TDAH en síndrome del X frágil; otro medicamento utilizado es la sertralina, que ayuda en el desarrollo del lenguaje en pacientes de 2 a 6 años. Por último, se pudo determinar que existen distintos tratamientos farmacológicos para tratar los síntomas que más afectan al paciente, y otra alternativa es llevar un abordaje multidisciplinar integrado para reforzar sus habilidades sociales.

Por su parte, del Hoyo, John, Jenine, Ted y Abbeduto (2018), en su estudio llamado Predictores genéticos y maternos de trayectorias cognitivas y conductuales en mujeres con síndrome de X frágil, realizado para investigar la genética potencial (nivel de FMRP y proporción de afectados a los cromosomas totales), factores ambientales que intervienen en lo cognitivo y en el comportamiento del fenotipo de mujeres con SXF. El método utilizado fue por medio de un estudio longitudinal prospectivo de 3 años de 16 mujeres con SXF utilizando un diseño longitudinal acelerado. En cuanto a los resultados obtenidos, a nivel transversal, solo se predijo inteligencia fluida por una menor proporción de cromosomas afectados respecto al total. La ansiedad y la abstinencia fueron predichas por una mayor proporción de afectados, al total de cromosomas.

Además, a nivel longitudinal, se evidenciaron ganancias de inteligencia en líquido y cristalizado. Por otra parte, las ganancias en inteligencia fluida fueron predichas exclusivamente por los biomarcadores FXS, y las ganancias en inteligencia cristalizada no fueron predichas por ninguna de las variables biológicas y ambientales. Como dato final, la información obtenida muestra que los biomarcadores FXS y las variables maternas contribuyen de manera significativa a las manifestaciones de comportamiento de la mujer adolescente con FXS, por lo que en el estudio puede enriquecer para buscar alternativas del tratamiento, basado en beneficiar las capacidades cognitivas y conductuales en la población con FXS (del Hoyo *et al*., 2018).

Según Salcedo, Hagerman y Martínez (2019b), en su estudio de Síndrome de temblor y ataxia asociado al X frágil: presentación clínica, patología y tratamiento, buscan dar a conocer el mecanismo molecular, los hallazgos y tratamientos efectivos sobre la patología. Con respecto a los cambios que tiene que ejercer una persona con el síndrome, inicia desde aumentar la actividad física y hábitos alimenticios saludables, hasta incluir en gran porcentaje, en su dieta, alimentos ricos en antioxidantes y vitamínicos, ya que se ha encontrado en varios estudios que ayudan a mejorar en la neurogénesis y a disminuir el estrés oxidativo que se genera en el síndrome del X frágil. Se debe tomar en cuenta que la patología es de difícil diagnóstico y tratamiento, ya que la mayoría de los pacientes presenten enfermedades con síntomas muy similares a los desencadenados en el síndrome del X frágil.

Por otra parte, Salcedo *et al*. (2019a) brindaron información necesaria sobre la patología en su estudio de síndrome X frágil: presentación clínica, patología y tratamiento, tratando de brindar una recomendación adecuada para realizar un diagnóstico en personas con rasgos físicos e intelectuales, y así poder dar un tratamiento eficaz para el síndrome. Según el diagnóstico, en países hispanos tratan de efectuar pruebas como procesos de tamizajes, manifestaciones fenotípicas con base en un respaldo por un profesional en salud, encargado de tratar a la población en estudio. En algunas ocasiones, la ausencia de esas pruebas se debe a problemas económicos, ya que tienen un valor elevado y no cuentan con un servicio de salud pública que los respalde.

Además, en los estudios basados en los tratamientos, se encontró que la sertralina es un fármaco que mejora el lenguaje, habilidades motoras y sociales. Asimismo, otros medicamentos que dieron efectos positivos en las conductas psiquiátricas de los pacientes con la patología del síndrome del X frágil, son los fármacos estimulantes como el metilfenidato y anfetaminas. En síntesis, existe la recomendación de que se implementen las pruebas diagnósticas en personas con

discapacidades antes mencionadas, en todos los países hispanos que carecen de ellos, para poder ofrecer información preventiva y tratamientos para la enfermedad (Salcedo *et al.*2019a).

Ormazábala, Solaria, Espechea, Castroa y Buzzalinoa (2019), en su investigación Fragilidad del X y otras entidades asociadas al gen FMR1: estudio de 28 familias afectadas, tienen como objetivo analizar el modo de presentación, la segregación familiar y la correlación genotipo-fenotipo de los pacientes que consultaron en el Centro Nacional de Genética Médica (CeNaGeM) a personas que se encontraron con mutaciones en el gen FMR1, comparando la información recolectada con los datos bibliográficos a nivel internacional. El método utilizado fue revisar las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de desórdenes asociados con el gen FMR1 desde enero de 2011 hasta noviembre de 2015, que consultaron en el CeNaGeM. Posteriormente, se analizó cada hallazgo fenotípico, para la sospecha diagnóstica de SFX.

Por consiguiente, se hallaron 55 sujetos con resultado patológico, con edades entre 3 y 74 años. En su mayoría los individuos que asistieron a la consulta fueron personas con discapacidad intelectual (DI) y con trastornos del espectro autista (TEA) en el 75 % de los casos, y un 21,4% personas con antecedentes familiares de SFX y, por último, un 7,1% fue por IOP. Se concluye que, de acuerdo con los hallazgos, se visualizó la variabilidad de expresión de las mutaciones del gen FMR1 dentro de un mismo grupo familiar: DI, TEA, IOP y personas asintomáticas. Al tener en cuenta que las características fenotípicas comunes de los individuos con SFX orientan al diagnóstico, este no debe ser el único procedimiento definitivo para confirmarlo por estudios moleculares (Ormazábala *et al*. 2019).

Campos, Marín y Fernández (2019), en su revisión bibliográfica basada en Trastornos del habla en el Síndrome X frágil, tienen como objetivo analizar el grado de afectación lingüística y la efectividad de su evaluación o intervención, con el fin de establecer futuras pautas con base en la evidencia científica, esto a partir de criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos.

Se utilizaron 19 artículos, que posteriormente fueron analizados en cada uno de los resultados, los cuales manifestaron una variabilidad dependiente de los instrumentos utilizados, existiendo los más eficaces, los que se basan en el lenguaje guiado. Por esto es importante ejecutar evaluaciones, para estar al tanto de la línea base de la que inician en los distintos parámetros del lenguaje y la comunicación y, por otra parte, la efectividad de actuar en edades tempranas para minimizar las dificultades del lenguaje (Campos *et al.* 2019).

Según Brenes, F., Castro, I., Cuenca, P. y Vindas, R. (2011), en un estudio de Tamizaje mediante inmunohistoquímica del síndrome del cromosoma X frágil en una población de niños y adolescentes costarricenses, tuvo como objetivo efectuar el tamizaje inmunohistoquímico para detectar la proteína FMRP, en personas que presentaran alguna discapacidad intelectual o mental. Se estudiaron 118 niños y adolescentes que presentaban alguna característica o manifestación clínica de la patología en estudio, y se procedió a tomar la muestra de sangre y cabello de cada participante. Posteriormente, se obtuvo como resultado que no se encontraron personas positivas en la mutación de la proteína FMRP, por lo que se puede determinar que esa técnica para diagnosticar la presencia de la proteína para el síndrome es bastante confiable, rápida de realizar en pacientes con las diversas discapacidades asociadas a la patología.

Proyecciones

- Se pretende brindar una nueva alternativa eficaz y segura de tratamiento con antioxidantes, como ácido ascórbico y tocoferol en el síndrome del X frágil, y así poder dar un abordaje terapéutico adecuado a la población afectada.

- Se desea identificar la combinación de tratamiento más eficaz para el síndrome del X frágil, con el fin de disminuir considerablemente los síntomas y efectos adversos que presentan los pacientes con otros tratamientos farmacológicos utilizados.

- Se desea alcanzar, en el trabajo de investigación, un conocimiento teórico y científico que respalde la comparación de los fármacos seleccionados en función de la eficacia y seguridad en los pacientes con la patología del síndrome del X frágil. Asimismo, se pretende que, con los resultados obtenidos en la investigación, se les pueda brindar, a los profesionales en salud, una herramienta o aporte para la aplicación de tratamientos en el SXF.

CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL

Aspectos generales de los trastornos del neurodesarrollo de origen genético

Los trastornos del neurodesarrollo (TND) son alteraciones que obstaculizan un adecuado desarrollo o maduración y funcionamiento del cerebro, que se presentan desde la hora del nacimiento o en sus primeros años de vida. Dichas alteraciones pueden generar problemas motrices, de lenguaje, de aprendizaje o conductuales. Por otra parte, el desarrollo de estos trastornos implica una causa neurobiológica, por lo que se han puntualizado algunos factores de riesgo que invaden el correcto desarrollo del sistema nervioso (Galán, Lascarez, Gómez y Galicia, 2017).

Entre ellos se encuentran los factores de riesgo pre y perinatales asociados con el estado de la madre, por lo que se relacionan con la presencia de trastornos en el neurodesarrollo. Asimismo, otro factor de riesgo descrito es la edad de la madre en el embarazo, el empleo de sustancias, carencia de una alimentación nutricional, así como patologías infectocontagiosas e incidentes durante el periodo de gestación (Galán *et al*., 2017).

De acuerdo con Fernández *et al*. (2014), un dato de suma importancia sobre las características del trastorno del neurodesarrollo es:

> Entre las características básicas de los TND debemos señalar la ausencia de biomarcadores, la presencia de síntomas comunes o similares entre diferentes TND, la frecuente comorbilidad en todos los TND y la compleja limitación entre el TND y la normalidad (p. 65).

La etiología de la Discapacidad Intelectual (DI) se considera en gran medida multifactorial, y la mezcla de las diversas causas condiciona la gran diversidad de manifestaciones clínicas. Dentro de los principales factores etiológicos se distribuyen de la siguiente manera: aproximadamente en un 50 % se detectan factores hereditarios, en un 30 % alteraciones tempranas del desarrollo gestacional. También, están los desórdenes genéticos que se manifiestan con DI que presentan muchas características clínicas y patológicas. Dentro de ellos se encuentra una clasificación en cuatro grupos: monogénicos, cromosómicos, multifactoriales y mitocondriales. Un 50 % de retraso

mental grave tiene causas genéticas y del 10 % al 12 % de los varones afectados desarrollan daños de genes ligados al cromosoma X (Lardoeyt *et al*., 2011).

No obstante, tanto la organización como el funcionamiento cerebral, fuera del dominio de las causas ambientales, están codificados en la estructura genética de cada persona. Errores genéticos como: deleciones o duplicaciones, mutaciones o premutaciones, puede ser que afecten el funcionamiento correcto de los genes del sistema nervioso central, y estos al mismo tiempo pueden desencadenarse en diferentes TND. Además, el complemento de diversos factores ambientales y la mezcla de diferencias genéticas normales en la población, pueden inducir a la persona a sufrir estos trastornos que son denominados formas idiopáticas, posiblemente poligénicas (Fernández *et al*., 2014).

Tipos de neurodesarrollo

Estos trastornos de neurodesarrollo se diferencian según las clasificaciones a las que pertenecen, ya sea por una afectación neurológica, disfunción cognitiva o psiquiátrica. Dentro de esas clasificaciones se pueden encontrar tres grupos de TND que serán mencionados a continuación:

Trastornos de neurodesarrollo sindrómicos

Este trastorno tiene una clínica que se logra diferenciar por ciertos síntomas característicos, que no se comportan de la misma manera en otros trastornos. Además, concuerdan con un modelo hereditario de tipo mendeliano. Conjuntamente, este tipo TND en la mayoría del tiempo puede presentar un fenotipo dismórfico, señalaciones sistémicas, sintomatologías neurológicas y un fenotipo conductual muy específico. Generalmente, en todos ellos se ha logrado localizar la región genética responsable que genera el TND (Artigas, Guitart, y Gabau, 2013).

Trastornos de neurodesarrollo vinculados a una causa ambiental conocida

El más representativo, por su elevada frecuencia, es el espectro de efectos fetales del alcohol. De todos modos, aunque existe una causa ambiental evidente, no se excluye una multifactorialidad con intervención de efectos genéticos (Artigas *et al*., 2013). Al respecto, Pimentel y Córdova (2019) mencionan que: “Son de los más frecuentes que el primero se encuentran

asociados a efectos fetales asociados al espectro de efectos fetales del alcohol o consumo de sustancias nocivas por parte de la madre durante el embarazo" (p. 46).

Trastornos de neurodesarrollo sin causa específica identificada

De acuerdo con Pimentel y Córdova (2019), basados en este tipo de TND, señalan que:

> Es la más frecuente dentro de las instituciones educativas y con la que más se enfrentaran los docentes en esta clasificación podemos encontrar trastornos como: el trastorno del aspectro [sic] autista, el trastorno de déficit de atención con hiperactividad, así como el asperger (p. 46).

Técnicas de investigación genética

En los TND, la utilidad de los estudios genéticos estará sujeta a la historia clínica y al diagnóstico determinado, a la presencia en el historial personal que posee anomalías sistémicas o antecedentes familiares (abortos de repetición, padre/hermano con alteración cromosómica, discapacidad intelectual o autismo, entre otros). Un examen físico puede ser determinante, ya que en él se pueden encontrar signos específicos o característicos, que son relacionados con alteraciones genéticas que se deberán abordar de manera especial: dismorfias o defectos congénitos menores, talla patológica, alteraciones marcadas de crecimiento craneal, genitales ambiguos o ginecomastia. El motivo por el cual se indican estos estudios también está sujeto al tipo de trastorno. Es por ello, que la mayoría de las guías recomienda la ejecución de estudios genéticos en pacientes con discapacidad intelectual (DI) o TEA (Calleja *et al*., 2020).

Asimismo, en otros TND se deberá examinar la necesidad de estudios genéticos según la presencia de otras variables que a continuación serán indicadas (véase la tabla 1).

Tabla 1. Indicaciones para la realización de estudios genéticos en trastornos del neurodesarrollo

Discapacidad intelectual o cociente intelectual menor de 75
Autismo
Trastorno grave del lenguaje
Trastorno grave de la coordinación motora
Regresión cognitiva
Aparición de sintomatología psicótica
Macro o microcefalia (± 2DS)
Dismorfias
Talla patológica (± 2DS)
Ginecomastia o genitales ambiguos
Antecedente personal de:
– Malformaciones sistémicas
– Epilepsia, ataxia, neuropatía o alteración sensorial (pérdida visual o auditiva)
Antecedente familiar de:
– Abortos de repetición
– Antecedente de primer grado con alteración genética conocida
– Antecedente de primer grado con esquizofrenia, discapacidad intelectual o autismo

Nota: Tomado de Calleja *et al*. (2020).

Citogenética

Gracias a la utilización del microscopio óptico, que se utilizó en los inicios de la investigación genética, se lograba observar la estructura de cada cromosoma, lo que facilitaba detectar no solo variaciones en un cromosoma entero (trisomías, monosomías, entre otras), sino que, además, se detectaban cambios estructurales de gran tamaño conocidos como: deleciones, duplicaciones, traslocaciones, entre otros, que se pueden estar asociados con alguna enfermedad. Como ejemplos de TND reconocidos primeramente con el microscopio óptico son, entre otros, el síndrome de Down y el síndrome X frágil. La restricción que tiene el microscopio óptico radica en

que exclusivamente permite reconocer una región relativamente grande del ADN (Calleja *et al*., 2020).

Genética molecular

La genética molecular se desarrolla a partir de la secuencia de ADN/ARN, el estudio de la estructura y la función de los genes. Igualmente, la genética molecular consigue tener una resolución desde cientos de miles de nucleótidos hasta un nucleótido. Puede ser utilizada de diversas técnicas, pero las más manejadas son la hibridación *in situ* y la reacción en cadena de la polimerasa (Calleja *et al*. 2020).

De acuerdo con Calleja *et al*. (2020), mencionan que: la hibridación *in situ* es "La primera se basa en la capacidad de los ácidos nucleicos para unirse (hibridarse) entre sí. Si en una enfermedad se conoce la secuencia de nucleótidos alterada -deleción, duplicación, inversión, etc." (p. 26). Dentro de la segunda técnica más utilizada se encuentra la reacción en cadena de la polimerasa, que: "tiene como objetivo obtener un gran número de copias de un fragmento de ADN, lo cual permite identificar genes específicos en una región del ADN" (p. 26).

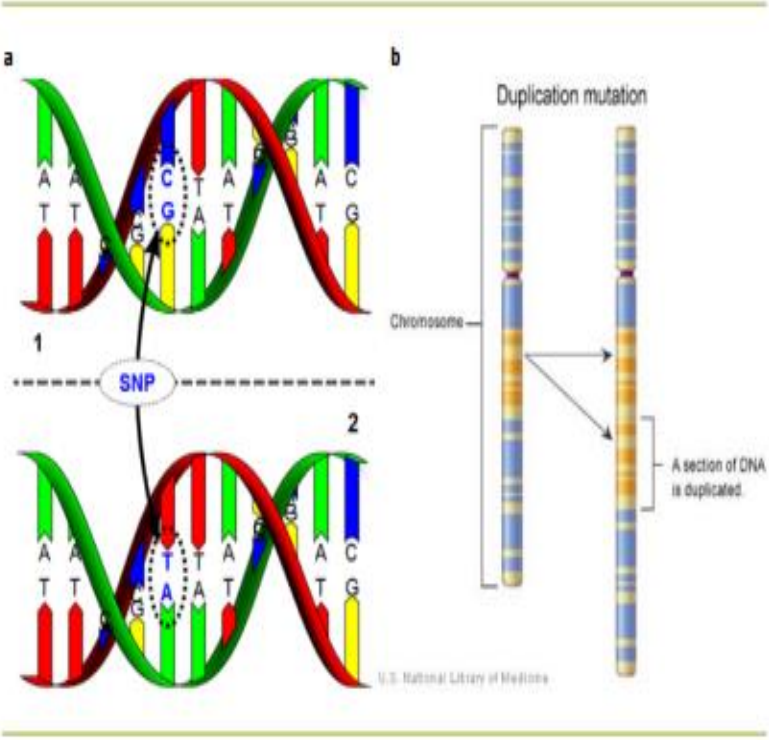
Variantes genéticas

Acorde con Calleja *et al*. (2020), un dato de suma importancia sobre las variantes genéticas en TND es:

> Entre las que se incluyen los TND, tienen que ver con el 1% de los genes. Determinada variante genética puede estar presente en una parte importante de la población o, por el contrario, hallarse en una proporción ínfima de individuos. En el primer caso, se denomina variante frecuente o polimorfismo, admitiendo que su frecuencia es superior al 1%. La variante rara es aquélla [sic] cuya frecuencia poblacional no alcanza el 1%. Tanto las variantes frecuentes como las variantes raras pueden ser de secuencia o estructurales (p. 26).

Las variantes de secuencia alteran al orden en que los nucleótidos se ubican en la cadena de ADN. La investigación genética de los TND se enfoca en las variaciones de secuencia de un solo nucleótido (SNP), debido a que unos SNP se ubican en regiones del genoma que dan lugar a variaciones en la proteína codificada, para realizar una búsqueda más específica en los TND. Las llamadas variantes en el número de copia (VNC) son las más usuales, que tienden a afectar a una zona de la cadena de ADN de más de 1 kb donde se ha producido una deleción o duplicación (Calleja *et al*. 2020).

Figura 1. A) Polimorfismo de un solo nucleótido; b) Variación en el número de copias



Nota: Tomado de Calleja *et al*. (2020).

Aspectos clínicos generales del SXF

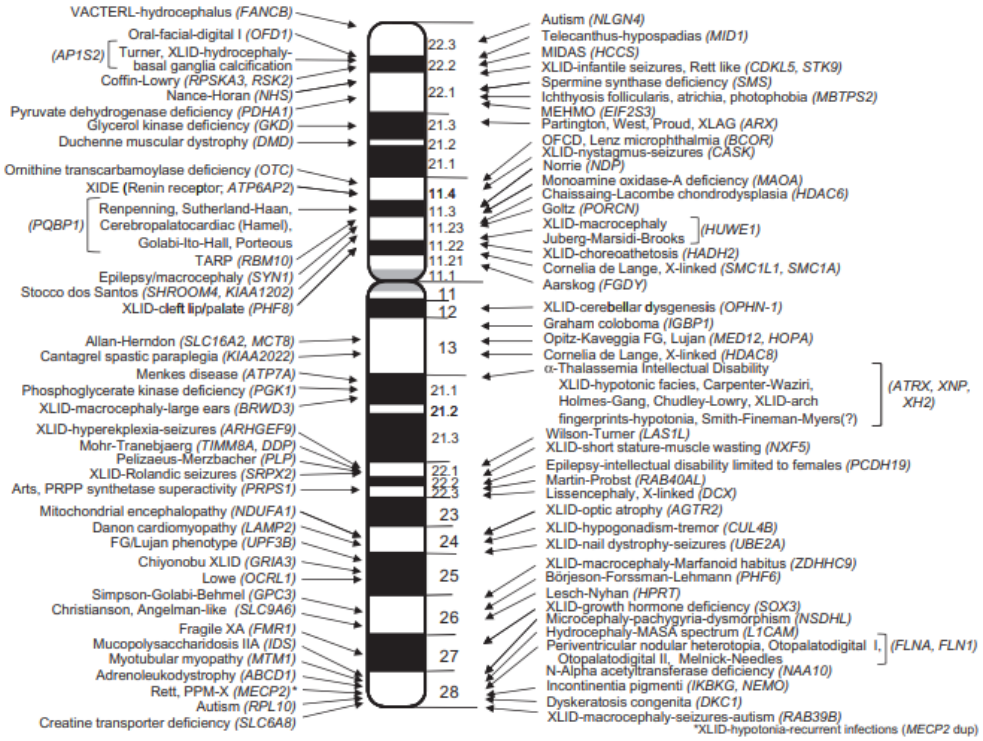
Fisiopatología del síndrome del X frágil

El Síndrome de X Frágil (SXF) es una enfermedad genética rara, que es heredada a través del cromosoma X. Se describe como la causa principal de déficit cognitivo hereditario. El SXF es

producido comúnmente por la metilación y el silenciamiento del gen, que van relacionados con la mutación completa. No obstante, existen deleciones o premutaciones de la zona codificante del gen, que pueden desencadenar la desaparición o carencia funcional de la proteína FMRP, generando así una serie de fenotipos clínicos característicos de la patología. Asimismo, "El SXF es causado por una expansión anormal en el número de tripletas CGG ubicadas en la región 5´ UTR corriente abajo del promotor del gen FMR1 (Fragile X Mental Retardation 1 gene), con locus Xq27.3" (Saldarriaga *et al.*, 2014, p. 191).

El SXF es una enfermedad que puede desarrollarse tanto en hombres como en mujeres, pero su mayor prevalencia se da en hombres, ya que las mujeres pueden ayudar a remediar el desperfecto producido por el cromosoma X que ha sufrido una mutación con el otro cromosoma X. Caso contrario ocurre en los hombres, ya que solo poseen un único cromosoma. Otro dato importante sobre el SXF es que las características conductuales se van a modificar con respecto al sexo, edad y de si posee el alelo con la premutación o la mutación completa (Grau, Fernández, y Cuesta, 2015).

Figura 2. Genes con mutaciones identificados que causan la discapacidad ligada al X con la ubicación de banda cromosómica



Nota: Tomado de Lubs, Stevenson y Schwartzl (2012).

Anomalías anatómicas más frecuentes del SXF

Las personas con este padecimiento se caracterizan por tener discapacidades mentales de moderado a severo, y los hombres se caracterizan por presentar niveles altos de expresión de FMRP en neuronas del cerebro; la ausencia o deficiencia de la proteína se asocia a una morfología anormal de las espinas dendríticas. También, muestran rasgos como orejas grandes, cara alargada, testículos agrandados, mandíbula sobresaliente y macroorquidismo postpuberal. Asimismo, la mayoría desarrolla macroencefalia, macrotia, problemas cardiovasculares (prolapso de la válvula mitral), fallos en las huellas dactilares y defectos en el tejido conectivo, con una hiperlaxitud articular, principalmente en las articulaciones de los dedos (Salgado, Durán y De la Teja, 2014).

Figura 3. Manifestaciones clínicas más frecuentes en el SXF

Nota: Tomado de Ribate, Pié y Ramos (2010).

Figura 4. Varón de 18 años con síndrome de X frágil

Nota: Tomado de Santoro, Bray y Warren (2012).

Tabla 2. Manifestaciones clínicas más frecuentes en el SXF

Físicas	• Pabellones auriculares grandes y salientes • Hiperlaxitud de articulaciones • Testículos grandes (macroorquidismo) tras la pubertad • Estrabismo • Pies planos • Soplo cardiaco (prolapso mitral) • Piel fina
Inteligencia y comportamiento	• Discapacidad intelectual (leve-moderada) • Retraso en la aparición del lenguaje • Hiperactividad con déficit de atención • Evitación de la mirada • Comportamiento pseudoautista

Nota: Tomado de Ribate *et al*. (2010).

Epidemiología

La prevalencia actual del SXF está determinada a través de pruebas moleculares; se estima en uno de cada 5,000 hombres y en una de cada 4,000 a 6,000 mujeres a nivel mundial. Por otra parte, existen síndromes y condiciones médicas asociados al SXF, que se manifiestan en portadores de la premutación, entre los cuales se encuentran la depresión, ansiedad, cefalea migrañosa, hipertensión, apnea del sueño, enfermedades mediadas por el sistema inmune, incluyendo hipotiroidismo y fibromialgia, FXTAS y FXPOI, que se han descrito en los últimos diez años.La prevalencia de la premutación en la población general es de 1 en 130-200 mujeres y 1 en 250

hombres 12,13. La ataxia asociado al frágil X ocurre en aproximadamente el 40% de los hombres con la premutación y el 16 % de las mujeres, mientras que FXPOI ocurre en 16-20% de las mujeres con la premutación (Saldarriaga *et al*.. 2014).

Tabla 3. Prevalencia de problemas de salud comunes en portadores de la premutación

Déficit de memoria de trabajo		**ND**
Autismo		19%
Problemas de atención	Hombres	45-90%
	Mujeres	20%
Discapacidad del desarrollo		33%
Convulsiones	Hombres	11%
	Mujeres sin FXTAS	1%
	Mujeres con FXTAS	22%

Trastornos de ansiedad	Fobia social	70%
	Trastorno de ansiedad generalizada	
	Trastorno obsesivo-compulsivo	
Trastorno de depresión mayor	Sin FXTAS	40%
	Con FXTAS	65%
Neuropatía periférica	Hombres con FXTAS	88%
	Mujeres con FXTAS	53%
Problemas autoinmunes	Sin FXTAS	45-50%
	Con FXTAS	72%
		8%

Fibriomialgia	Mujeres sin FXTAS	
	Mujeres con FXTAS	43%
Insuficiencia ovárica prematura asociada al X frágil (mujeres)		20%
Dolor crónico	Mujeres sin FXTAS	25%
	Mujeres con FXTAS	76%
Apnea del sueño	Sin FXTAS	9%
	Con FXTAS	31%
Cefalea migrañosa	Hombres	27%
	Mujeres	54%
Hipertensión	Sin FXTAS	16-42%

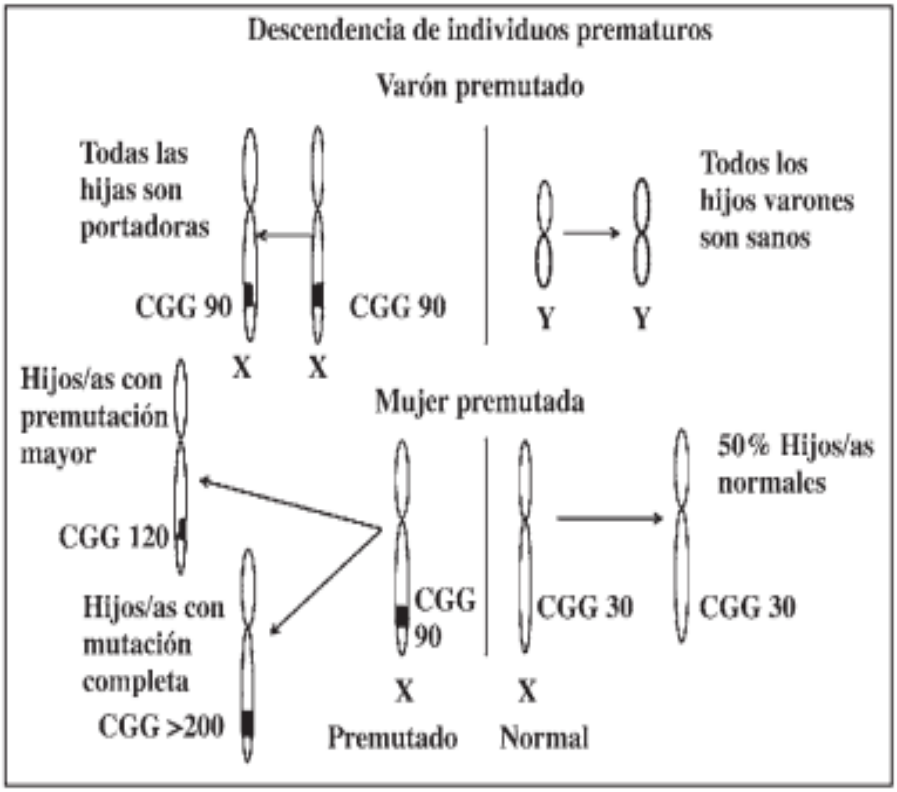
	Con FXTAS	65%
Déficit olfativo		ND
FXTAS: síndrome de temblir y ataxia asociado al X frágil; ND: No determinado		

Nota: Tomado de Salcedo *et al.* (2019b).

Patrón de herencia del SXF

En cuanto a la herencia del SXF, se desencadena por medio de la cantidad que ha sido repetida la tripleta de CGG que se encuentra en el gen FMR1. El movimiento de alelos PM a CM es producido por cambios expansivos en el tiempo de la transmisión materna del cromosoma X, que genera la PM a los hijos. De manera contraria ocurre cuando la trasmisión del cromosoma X con PM está presente en el hombre: el cambio expansivo no se desarrolla a los hijos, ya que todas las hijas de hombres que presenten el alelo PM, tenderán a ser portadoras de la PM. Al mismo tiempo, corren con la posibilidad de un 50% de trasmitir a sus hijos el SXF (Saldarriaga *et al*., 2014).

Figura 5. Descendencia de individuos premutados



Nota: Tomado de Cafiero y Williams (2013).

Igualmente, existe un riesgo de herencia y de recurrencia en hombres; en el caso de los individuos hombres que desarrollan la MC prácticamente no se reproducen, y están propensos a tener un 100% de probabilidad de trasmitir la PM a las hijas, haciéndolas portadoras de la patología, con la ventaja de que la mayoría no muestra discapacidad mental: un porcentaje muy bajo es el que se reproduce, con exactitud, un 1% de esos pacientes. De igual importancia, se da una pérdida de la MC en la creación de los espermatozoides, y únicamente se puede heredar en los individuos que tienen la PM (Saldarriaga *et al*.2014).

Tabla 4. Riesgo de transmitir la mutación a la descendencia

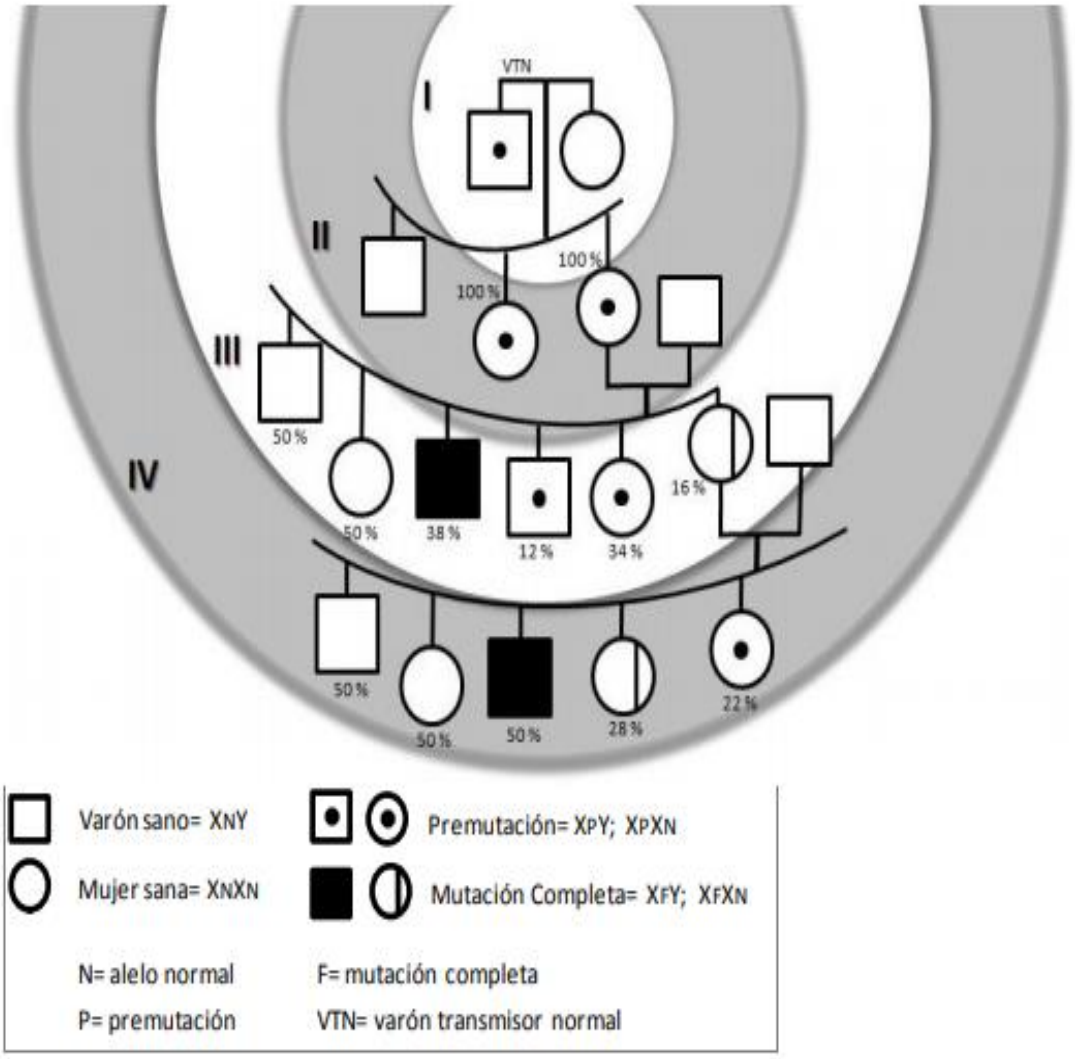
Progenitor	Tipo de mutación	Riesgo de hijo hombre afectado	Riesgo de hija mujer afectada
Hombre	Premutación	0%	100% premutación
Mujer	Premutación	50% mutación completa o premutación*	50% mutación completa o premutación*
Hombre	Mutación completa	0%	100% mutación completa
Mujer	Mutación completa	50% mutación completa	50% mutación completa

*

El riesgo de que una premutación se amplifique a mutación completa dependerá del tamaño de la premutación.

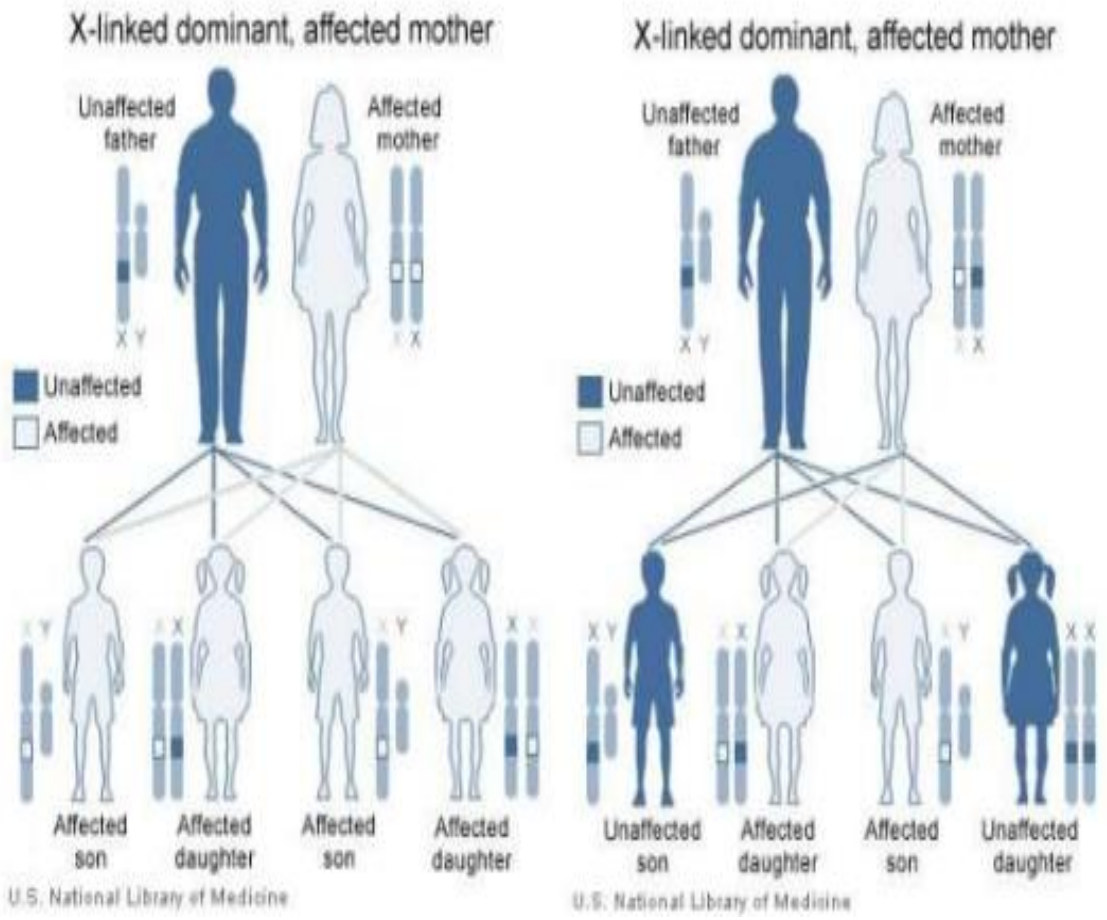
Nota: Tomado de Pugin *et al*. (2017).

Figura 6. Ejemplo de herencia del SXF. En la figura se aprecia la conocida como “paradoja de Sherman”, fenómeno de anticipación por el que las manifestaciones clínicas pueden ser más severas en las siguientes generaciones y varones sanos (VTN) pueden trasmitir el gen mutado a todas sus hijas que serán portadoras



Nota: Tomado de Calvo (2016).

Figura 7. Herencia en síndrome X frágil



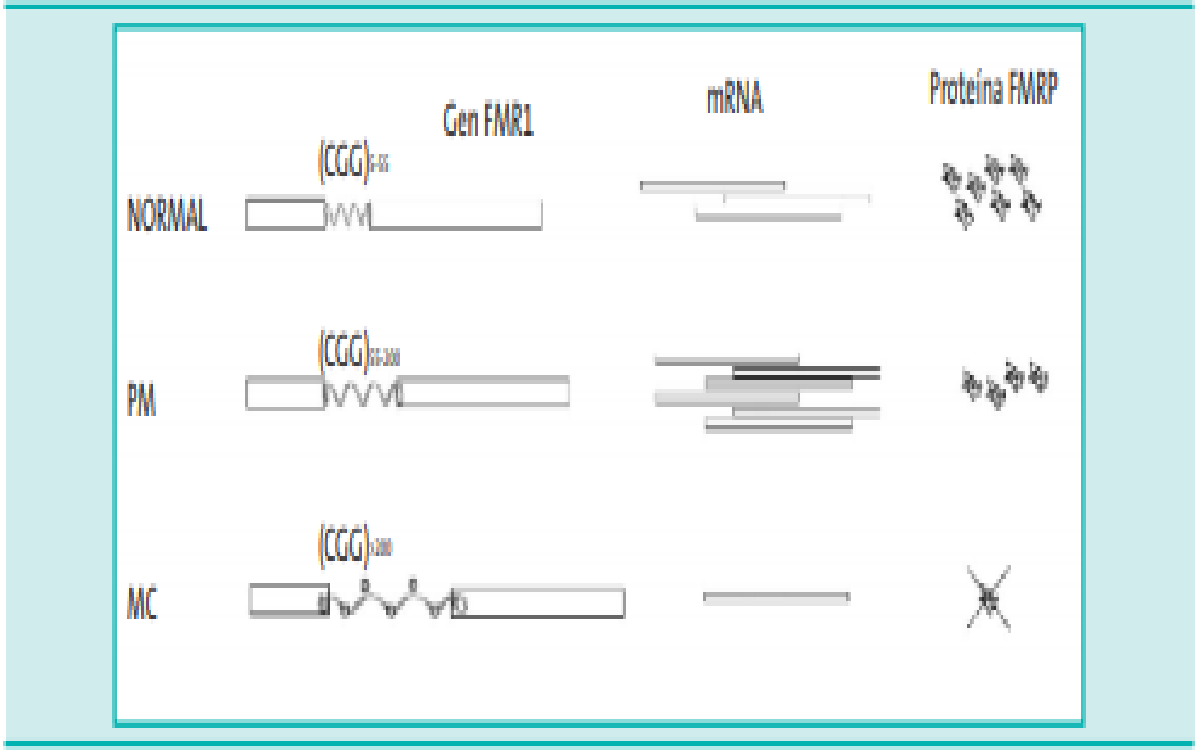
Nota: Tomado de García (2017).

Etiología

En la patología del SXF en la mayor parte se muestran casos que producen una expansión errónea en la que se repite la tripleta citosina-guanina-guanina (CGG), en un lugar no codificante que se encuentra en el gen FMR1 en su extremo 5'. Las personas que tienen la totalidad de tripletas repetidas entre un rango de 6 y 55 repeticiones, son denominadas como individuos normales. También, en las personas que presentan la mutación completa, las repeticiones son mayores a 200, por lo que su gen posee una metilación total (inactivo), provocando la desaparición de la proteína FMRP. La carencia de esa proteína es lo que desencadena las características típicas del SXF. Los individuos que presentan la premutación, tienen un número de entre 55 y 200 repeticiones del

triplete de CGG; en esta ocasión el gen FMR1 no se encuentra competentemente afectado (no metilado) como para originar un fenotipo típico de la enfermedad (Ribate *et al.* 2010).

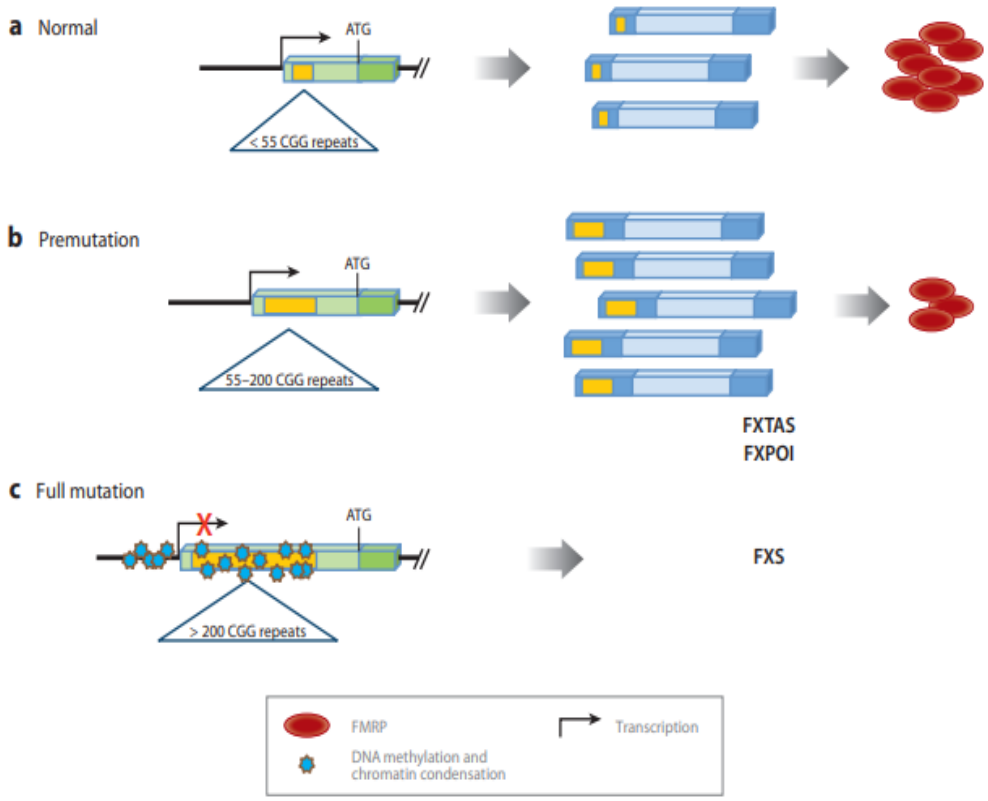
Figura 8. Tipos de alelos en el síndrome del X frágil. Con premutación (PM) la producción de ARNm está aumentada, la proteína está disminuida. En la mutación completa (MC), casi no se produce el ARNm y poco la cantidad o ausencia de la proteína FMRP



Nota: Tomado de Ribate *et al.* (2010).

Además, aunque la proteína FMRP se encuentre disminuida en comparación con su cantidad normal, puede tener un trabajo normal de las neuronas. Existe una cierta cantidad de personas con SXF con mosaicos entre un 20-40%, que originan una cantidad de FMRP (gen FMR1 no metilado). Asimismo, se genera en pocas ocasiones; se han encontrado individuos de SXF que muestran mutaciones puntuales o deleciones parciales o completas del gen, y que llegan a generar una carencia o pérdida de la proteína (Ribate *et al.*, 2010).

Figura 9. (a) Los alelos normales (<55 repeticiones) permiten la transcripción fisiológicamente apropiada de FMR1 y la traducción de FMRP. (b)Premutación. Los alelos (55-200 repeticiones) provocan un aumento significativo de la trascripción de FMR1. Sin embargo, los niveles de FMRP son en realidad más bajos que en los individuos. Los niveles más altos de ARN mensajero (ARNm) de FMR1 causan el síndrome de temblor/ataxia asociado a X frágil (FXTAS) y la insuficiencia ovárica primaria relacionada con el X frágil (FXPOI), probablemente debido a las repeticiones CGG expandidas en el ARNm que secuestran ciertas proteínas de unión a ARNm. (c) Los alelos de mutación completa (>200 repeticiones) conducen a cambios epigenéticos en las repeticiones CGG y en el promotor de FMR1, así como silenciamiento transcripcional del gen. Los síntomas de X frágil (FXS) son causados por la falta de FMRP



Nota: Tomado de Santoro *et al.* (2012).

Características del fenotipo físico y cognitivo-conductual en el SXF

En un síndrome que en la mayoría del tiempo no todas las características fenotípicas tienen que desarrollarse en todos los individuos afectados, ni tienen una misma secuencia de sus apariciones físicas, debido a que cada persona diagnosticada cumple con una variación genética

específica, que no necesariamente va a presentar las mismas características que otra persona que se clasifica con otra alteración genética, aunque se asocie a la misma patología. El fenotipo clínico se refiere a las características más abundantes y específicas que tienden a desarrollarse en la patología estudiada. También, se debe tomar en cuenta que las conductas en los TND pueden variar en cada paciente, que pueden presentar dos o más rasgos específicos de otros síndromes: pueden ser cualidades físicas, cognitivas o hasta conductuales (Medina, 2014).

Conforme con Cafiero y Williams (2013), los trastornos cognitivo-conductuales son primordiales para la decisión de interconsulta y las posibles pruebas genéticas para corroborar el diagnóstico, por lo que es importante tomar en cuenta la siguiente información:

> El grado de afectación varía desde el retraso mental leve al retraso mental grave con autismo asociado, o trastornos del aprendizaje y problemas de la esfera emocional (SFX con funcionamiento elevado). La mayoría de los varones afectados suelen estar en el rango de retardo leve a moderado en los años pre-escolares, mientras que en la adolescencia y adultez en el rango de retardo moderado a severo. Las pacientes mujeres con la mutación completa, aproximadamente 50% tienen déficits cognitivos con Coeficiente Intelectual (CI) limítrofe o retardo mental y 50% tienen funcionamiento cognitivo normal (p. 337).

> En las que se observa cognición normal, 60 a 80% tienen déficits significativos en la función frontal o ejecutiva, con discurso tangencial, tendencia a la perseveración, problemas de atención y concentración, labilidad emocional y dificultades en la interacción social. Un tercio de los pacientes con SFX muestran una declinación significante en su CI, siendo menos severo en pacientes mujeres. Las mayores alteraciones se ven en el razonamiento abstracto y las habilidades lingüísticas. Esta declinación no es vista en pacientes con metilación incompleta (pp.337-338).

Fenotipo físico y manifestaciones clínicas

Las características específicas que detallan el fenotipo físico de los individuos masculinos con la CM son rasgos faciales relevantes, dificultades oftalmológicas, otitis media repetidamente,

displasias del tejido conjuntivo, escoliosis, alteraciones cardiocirculatorias, macroorquidismo, convulsiones y variaciones del sueño. En el caso de los hombres que presentan la PM, no tienden a desarrollar cambios morfológicos tan relevantes; en personas adultas mayores lo que llega a causar es el síndrome de temblor y ataxia (FXTAS). Todas las revelaciones clínicas y físicas mencionadas anteriormente en los hombres, se originan de igual manera o de una forma más leve en las mujeres con la CM, y en las mujeres con PM lo que llegan a desencadenar en un 16-30% es la insuficiencia ovárica primaria (FXPOI) (Medina, 2014).

Una de las características presentadas inicialmente del síndrome de X frágil es la hipotonía, tono muscular disminuido. Posteriormente, aparecen el déficit de lenguaje y problemas en la marcha. La anticipación de esas características hace que el diagnóstico del SXF sea más rápido aproximadamente a los dos años y la edad promedio para el diagnóstico usualmente es a los tres años, por lo que se considera en ese caso un diagnóstico temprano (Ramírez, 2014).

Tabla 5. Características fenotípicas propias de SXF

CARACTERÍSTICAS FÍSICAS	Cara alargada, macrocefalia Frente amplia y ancha Boca grande, labios gruesos Paladar ojival con mala oclusión dentaria Orejas grandes, prominentes y revertidas Mandíbula prominente Macroorquidismo (generalmente tras la pubertad).
ALTERACIÓN OFTALMOLÓGICA	Estrabismo 25-50% Defectos de refracción
ALTERACIÓN DEL TEJIDO CONECTIVO	Hiperlaxitud articular, sobretodo distal Luxaciones Hernias Peptum excavatum Pies planos valgos Hiperelasticidad cutánea
ALTERACIONES ENDOCRINAS	En mutación completa: - Obesidad en fenotipo Prader-Willi - Pubertad precoz En premutados: - Fallo ovárico precoz - Hipotiroidismo
ALTERACIÓN CARDIOLÓGICA	Dilatación aórtica y Prolapso válvula mitral Asociados a alteración del tejido conectivo
ALTERACIÓN ORL	Otitis de repetición en la infancia Apneas obstructivas por adenoides

Nota: Tomado de Calvo (2016).

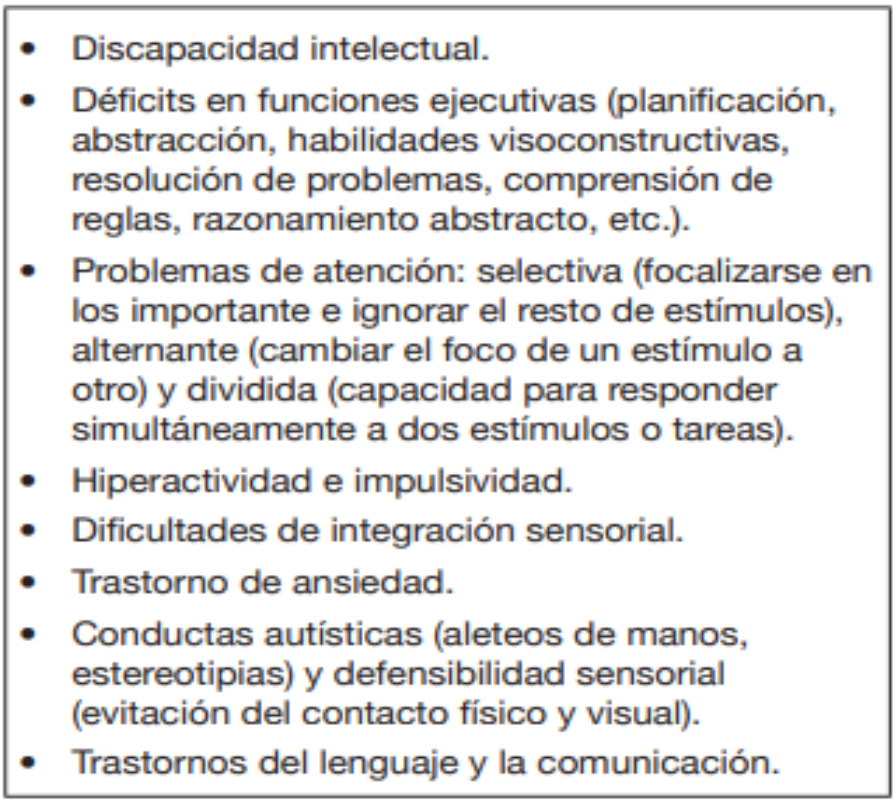
Fenotipo cognitivo-conductual

El origen de las manifestaciones del fenotipo conductual y cognitivo permite dudar del diagnóstico, debido a que es algo muy característico del SXF, ya que esto se asocia más al problema genético. Un alto porcentaje (80-90%) de los individuos masculinos desarrollan problemas intelectuales de un rango de moderado a severo. Conjuntamente, esa discapacidad que presentan se asocia directamente con el número de repeticiones de las tripletas de CGG. La mayoría de los individuos con esta patología presentan problema para reconocer estímulos definidos, ya que se les

dificulta enfocarse en brindar atención, por lo que no pueden concentrase de la mejor manera en sus trabajos aplicados (Medina, 2014).

Existen distintos factores o comportamientos que median en la conformación del esquema de la conducta, que muchas veces afectan a las personas con el síndrome de X frágil, tales como problemas de integración sensorial, ansiedad, disfunción ejecutiva, trastorno del lenguaje y trastorno de atención, que pueden ser abordadas de manera tanto farmacológicamente como no farmacológica, y así reducir esos déficits que se presentan, y que muchas veces son poco controlables (Ramírez, 2014).

Figura 10. Fenotipo cognitivo conductual



Nota: Tomado de Medina (2014).

Tabla 6. Características clínicas de los individuos con la mutación completa (MC) y el síndrome del gen X frágil

Características	Sexo	
	Hombre	Mujer*
Facial	Orejas grandes y prominentes (75-78%)	Orejas grandes y prominentes (75-78%)
	Cara alargada	Cara larga
	Prognatismo mandibular (80% hombres adultos)	Prognatismo mandibular
	Paladar hendido	Frente prominente
	Cabeza grande	
Oftalmológico	Estrabismo (8%)	Estrabismo (8%)
	Errores refractivos	Errores refractivos
Oido	Sordera debida a alta recurrencia de infección en oídos	
Neurológico	Convulsiones (23%)	Convulsiones (23%)
	Hipotonia (niños)	Hipotonia (niños)
	Clonus (adultos)	Clonus (adultos)
	Reflejo positivo palmomental	Reflejo positivo palmomental
Psiquiátrico	Contacto visual pobre	Contacto visual pobre
	Desordenes, déficit de atención, hiperactividad	
	Ansiedad	
	Comportamiento motor repetitivo	
	Características autistas	
	Agresión y crisis de angustia	
Desarrollo	Retardo mental	Retardo mental
	Déficit Cognitivo y del lenguaje (repetitivo al final)	Déficit Cognitivo y del lenguaje (repetitivo al final)
Ortopédico	Pie plano	
	Hiperextensibilidad articular metacarpofalángica	
	Escoliosis	
	Doble articulación en el primer dedo	
Tórax	Pectus excavatum	
Genitourinarias	Macro orquidismo (95% hombres adultos)	
Cardiovasculares	Anormalidades cardiacas (prolapso de la válvula mitral)	
Otros	Obesidad, dientes apiñados, talla alta o baja	

* La mayoría de las características fenotípicas se han descrito en pacientes hombres con SXF, las mujeres generalmente presentan características similares aunque en la mayoría de casos menos severas.

Nota: Tomado de Saldarriaga *et al*. (2014).

Trastornos de premutación

Según los diagnósticos realizados, en los últimos años se conceptuaba que la población que era portadora de la premutación no trasmitía el desequilibrio hereditario del gen FMR1, y que no presentaba síntomas; ahora, con la ayuda de estudios clínicos y moleculares, se ha logrado detectar que esos individuos pueden presentar otras afecciones, tales como temblor y ataxias asociados a X frágil (FXTAS), que ocurren en un 30% de los hombres con la premutación, y con una menor

prevalencia en las mujeres, y la insuficiencia ovárica primaria asociada al cromosoma X frágil (FXPOI), que se desarrolla en un 16 al 20% de las mujeres portadoras de la premutación (Pi, 2017).

Insuficiencia ovárica primaria asociada al cromosoma X frágil (FXPOI)

La insuficiencia ovárica relacionada con los alelos premutados se desencadena debido a la desregulación generalizada de vías de señalización necesarias para la adecuada maduración de los oocitos (Álvarez, 2016). Existe información que indica que tener repeticiones CGG que sobrepasen el rango normal (de 35 a 54), se puede considerar que está más propenso, o que existe una alta posibilidad de desarrollar FXPOI. Sin embargo, es algo que no se encuentra muy claro en el padecimiento (Esperón *et al.*, 2015).

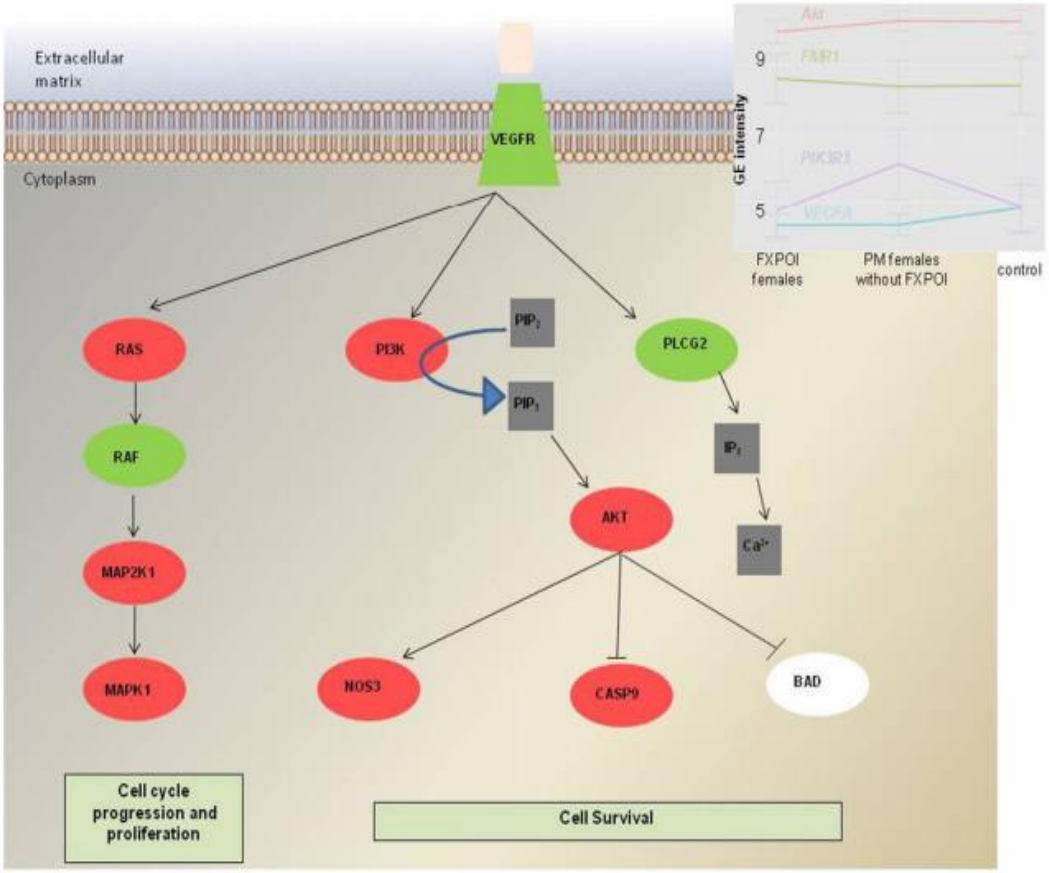
Álvarez *et al.* (2015), citando a Sullivan *et al*. (2005), mencionan que "La causa genética conocida más común de la POI, XX es la expansión de una repetición CGG ubicada en la región 5 ′ UTR del gen FMR1, referido como PDI asociado al X frágil (FXPOI)" (p. 2). Al mismo tiempo, las repeticiones de CGG pueden ser inestables, por lo que pueden ampliarse o disminuirse en las siguientes generaciones; por ejemplo, alelos que poseen mutación completa (CGGN 200 repeticiones) se ocultan transcripcionalmente a través del mecanismo de metilación, que lleva al déficit de la proteína FMR1 (Álvarez *et al.* 2015). En personas normales, una diferenciación de 6 a 54 repeticiones, ya puede desarrollarse durante la transmisión a la otra generación (Benvegnu *et al*. 2019).

Alrededor de un 23% de portadoras de la PM del género femenino llegan a desencadenar el IOP, y con base en el número de repeticiones que el individuo posea, así va a ser la disfunción ovárica del paciente. "El mecanismo molecular de la causa de IOP en estas mujeres no está dilucidado, aunque se especula que la premutación del FMR1 puede dar lugar a un RNA con ganancia de función que resulta perjudicial para la dinámica folicular" (Benvegnu *et al*., 2019, p.36).

Según Cuadrado (2016), existen cuatro factores que influyen en la deficiencia del FOP, tales como "la longitud de las repeticiones CGG, el sesgo en la inactivación del cromosoma X, el tabaquismo y otros genes" (p.10). Como primer factor, existe una importante relación no lineal para comprender el número de repeticiones (los individuos, en este caso las mujeres que presentan un rango de la premutación (80 – 100 repeticiones) están más propensas de sufrir de FOP). El tercer

factor, en el que se relaciona con el tabaquismo, ha dado como resultado que disminuye los años en que inicia la menopausia, y que al mismo tiempo involucra al género femenino que tiene permutación (Cuadrado, 2016, citando a Spath *et al*., 2011).

Figura 11. VEGF, MAPK y PI3K / AKT vías de señalización desreguladas en mujeres portadoras de premutación FMR1 con FXPOI. El gráfico representa la expresión relativa de los genes VEGF, PI3K3R, AKT2 y FMR1 y su eje correspondiente a los resultados normalizados de microarrays de expresión génica



Nota: Tomado de Álvarez *et al*. (2015).

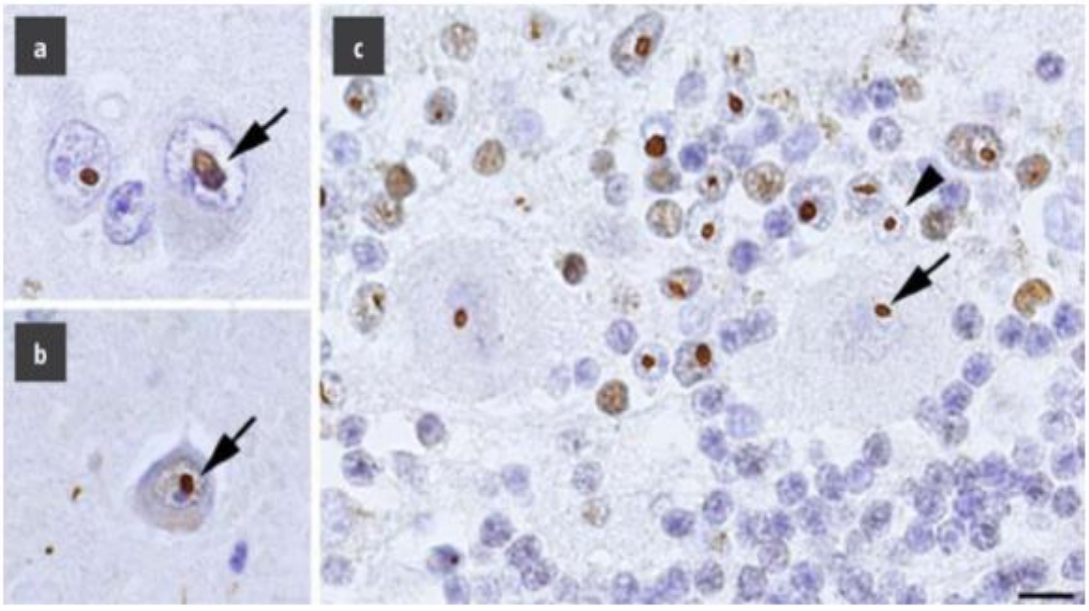
Síndrome de temblor/ataxia asociado al cromosoma X frágil (FXTAS)

FXTAS es una patología neurodegenerativa progresiva, donde se presenta una sintomatología como temblor intencional, ataxia cerebelar, pérdida de memoria, demencia y

ansiedad. Este síndrome se halla entre el 20 y el 40% de los hombres con PM y en el 8% de las mujeres portadoras de alelos premutados con edades por encima de los 50 años (Esperón *et al.* 2015). Según Ormazábala *et al*. (2019), este síndrome: "es más frecuente en el 40 % de los varones con premutación. Los alelos intermedios o zona gris presentan entre 45 y 54 de repeticiones CGG, con riesgo de expansión para futuras generaciones" (p. 258).

El síndrome de temblor/ ataxia (FXTAS) aparece de forma pausada o muy silenciosamente en los portadores del género masculino y, en el caso de los premutados, se desarrolla en el género femenino. La manera de poder diagnosticar el FXTAS es mediante hallazgos radiológicos, pruebas moleculares o exámenes neuropatológicos. Las manifestaciones que desarrollan con menos relevancia o poco llamativo es el déficit cognitivo, la neuropatía periférica, los síntomas parkinsonianos y los fallos en el sistema urinario o a nivel de colon. Los resultados "de la resonancia magnética incluyen señales aumentadas en el pedúnculo cerebeloso medio y la sustancia blanca profunda del cerebelo. El FXTAS no es completamente penetrante en los hombres mayores portadores de la premutación, y muchos individuos permanecen asintomáticos" (Jacquemont, Birnbaum, Redler, Steinbach y Biancalana, 2011, p. 1).

Figura 12. Inclusiones intranucleares positivas para la ubiquitina en la corteza cerebral (a), el hipocampo (b) y el cerebelo (c). Las flechas señalan inclusiones en neuronas (a, b) e inclusión en una neurona de Purkinje (c). La punta de flecha indica una inclusión en un astrocito. Barra: 25 mm.



Nota: Tomado de Salcedo *et al.* (2019).

Presentación clínica del FXTAS

La clínica que presenta el FXTAS es inestable y puede presentar temblor de intención, parkinsonismo, debilidad en las extremidades inferiores, déficit cognitivo y neuropatía periférica. Se relaciona la aparición de la pérdida cognitiva y el número de repeticiones de tripletes CGG con las manifestaciones que se presentan en dicha patología, aunque no está claro cuáles son los factores que influyen de manera negativa para que se desarrolle este tipo de sintomatología (Salcedo *et al.* 2019b, citando a Tassone *et al.* (2000), Jacquemont *et al.* (2003), Grigsby *et al. (*2006), Seritan *et al.* (2008), Seritan *et al*. (2016) y Tassone (2016)).

Adicionalmente, se da a conocer una hipótesis que cree que el TND es ocasionado por una toxicidad provocada por altos niveles del ARN, mensajero del gen *FMR1*. Subsiguientemente, informaron acerca de algunos casos, en los que trazan los criterios mayores y menores de manera inicial para el diagnóstico de FXTAS. Para poder corroborar con el diagnóstico, se solicita que el individuo presente premutación en *FMR1*, añadiendo la zona gris, un descubrimiento anómalo a nivel radiológico, o que presente una sintomatología muy marcada (Salcedo *et al.* 2019b, citando a Tassone *et al.* (2000), Jacquemont *et al.* (2003), Grigsby *et al. (*2006), Seritan *et al.* (2008), Seritan *et al*. (2016) y Tassone (2016)).

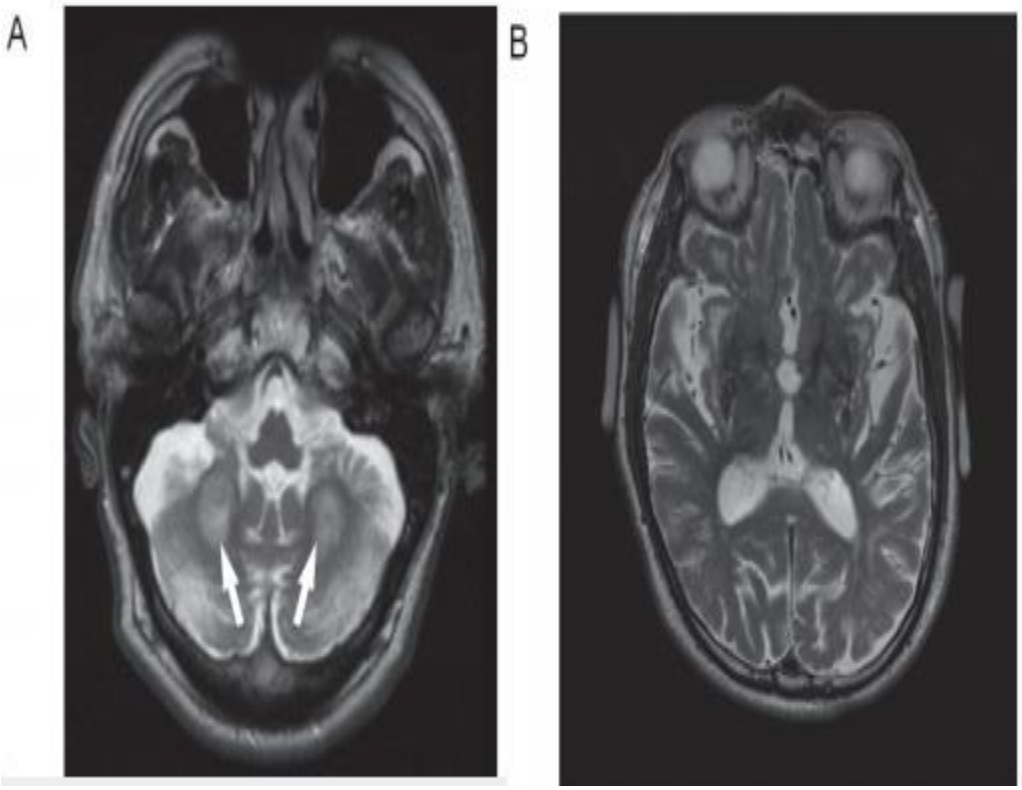
Tabla 7. Criterios diagnósticos de FXTAS

Signos clínicos	Mayores	Temblor de intención
		Ataxia cerebelosa
	Menores	Parkinsonismo
		Neuropatía
		Déficit de memoria (moderado a grave)
		Déficit ejecutivo de la función cognitiva
Hallazgos radiológicos (resonancia magnética)	Mayores	Lesiones de la sustancia blanca en los pedúnculos cerebelosos medios o en el tallo cerebral (signo 'MCP')
	Menores	Lesiones de la sustancia blanca cerebral
		Lesiones de la sustancia blanca en el esplenio del cuerpo calloso
		Atrofia cerebral de moderada a generalizada
Molecular	Requerido	Mutación del gen *FMR1*, incluyendo la zona gris
Neuropatológico	Mayor	Inclusiones intranucleares positivas para la ubiquitina

Nota: Tomado de Salcedo *et al.* (2019b), citando a Jacquemont *et al.* (2003) y Tassone (2016).

Los hallazgos radiológicos específicos son de suma importancia para tener un diagnóstico más completo; dentro de ellos se pueden mencionar la hiperintensidad del pedúnculo cerebelar medio (MCP) (véase la figura A). La presencia de MCP se logra encontrar en el 60% de los hombres y el 13% de las mujeres con FXTAS; estos individuos muestran un déficit cognitivo más fuerte y una manifestación de síntomas más extensa de declinación neurológica que los pacientes con FXTAS sin él. Asimismo, otro descubrimiento neurológico, que se incorpora a los criterios radiológicos menores, es la hiperintensidad de la materia blanca en otras zonas del sistema nervioso central, como los núcleos pontinos, la ínsula (Figura B), el esplenio del cuerpo calloso y la región periventricular (Saldarriaga, Forero, González y Hagerman, 2015).

Figura 13. Imágenes de resonancia magnética considerados criterios radiológicos para el diagnóstico de FXTAS. En la ilustración 1A se observa hiperintensidad del pedúnculo cerebelar medio, mientras que en la 1B se aprecia hiperintensidad de la ínsula



Nota: Tomado de Saldarriaga *et al*. (2015).

Otros trastornos asociados al SXF

Trastornos del espectro autista (TEA)

Los Trastornos del Espectro Autista (TEA) engloban un grupo de enfermedades que tienen como características en común la afectación de la interacción social, poca actividad imaginativa, modificación de la comunicación verbal y no verbal. Este trastorno presenta una prevalencia de 10 personas por cada 1000 personas entre los 3 y 17 años; se ha evidenciado un aumento en los casos de los TEA en los últimos años, que podría desencadenarse por cambios en la evaluación de los diagnósticos (Fariña, Lazo, Mattei y Raggio, 2015).

Se puede señalar, según García (2017), como dato relevante, que el autismo en el síndrome X frágil es:

Es muy común una extrema sensibilidad a los estímulos sensoriales, la evitación de la mirada, el rechazo al contacto físico y las rabietas en entornos con exceso de estimulación. Suelen manifestar angustia ante situaciones nuevas. El lenguaje, cuya adquisición está retrasada, es repetitivo, estereotipado y con dificultades pragmáticas. Son extremadamente tímidos y muestran frecuentes estereotipias (aleteo y morderse la mano), que aumentan en situaciones de ansiedad. Su conducta es obsesiva. Por el contrario, tienen una buena capacidad de imitación, una buena comprensión del lenguaje y una buena memoria visual. Además, son capaces de adquirir nuevos aprendizajes si el material se presenta con un soporte visual y de una forma estructurada. Incluso son muy sensibles a las reacciones emocionales de los otros (p. 10).

Tabla 8. Diferencias fenotípicas entre el trastorno del espectro autista (TEA) y el síndrome del X frágil (SXF)

	FXS (con y sin ASD)	TEA
Cognición	• El 90% tiene un coeficiente intelectual que califica como una discapacidad intelectual • Por lo general, una disminución en el coeficiente intelectual con la edad en la adolescencia y la edad adulta temprana secundaria a un desarrollo lento en comparación con los compañeros típicos	• <50% califican para una discapacidad intelectual • Los puntajes de CI son relativamente estables a lo largo del tiempo
Lenguaje y comunicación	• Lenguaje expresivo peor que receptivo • Lenguaje más perseverante • Menos deterioro en habilidades sociales como sonrisas sociales, atención conjunta y participación	• Lenguaje receptivo peor que expresivo • Más ecolalia • Mayor deterioro de las habilidades sociales
Comportamiento	• Tasas más altas de ansiedad • Tasas más altas de déficit de atención / hiperactividad • Tasas más altas de comportamiento perseverante	• Tasas más altas de comportamiento obsesivo / compulsivo complejo
Motor	• Retrasos significativos en la motricidad fina y gruesa	• El desarrollo motor temprano generalmente no se ve afectado, aunque pueden surgir dificultades motoras leves más adelante.

Nota: Tomado de Gross, Hoffmann, Bassell y Berry (2015).

Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH)

El Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH), se encuentra como uno de los trastornos del neurodesarrollo más comúnmente diagnosticado en la niñez. Este trastorno es de carácter severo y produce problemas del comportamiento, que afecta a procesos de enseñanza, aprendizaje y en la comunicación familiar, escolar y social. Además, el TDAH presenta dificultades de conducta y deficiencia de atención en los individuos. Dentro de las manifestaciones principales que presentan los individuos con SXF es la tríada de inatención, exceso de actividad e impulsividad severa y persistente (Martín, 2015).

Trastorno del habla en el síndrome de X frágil

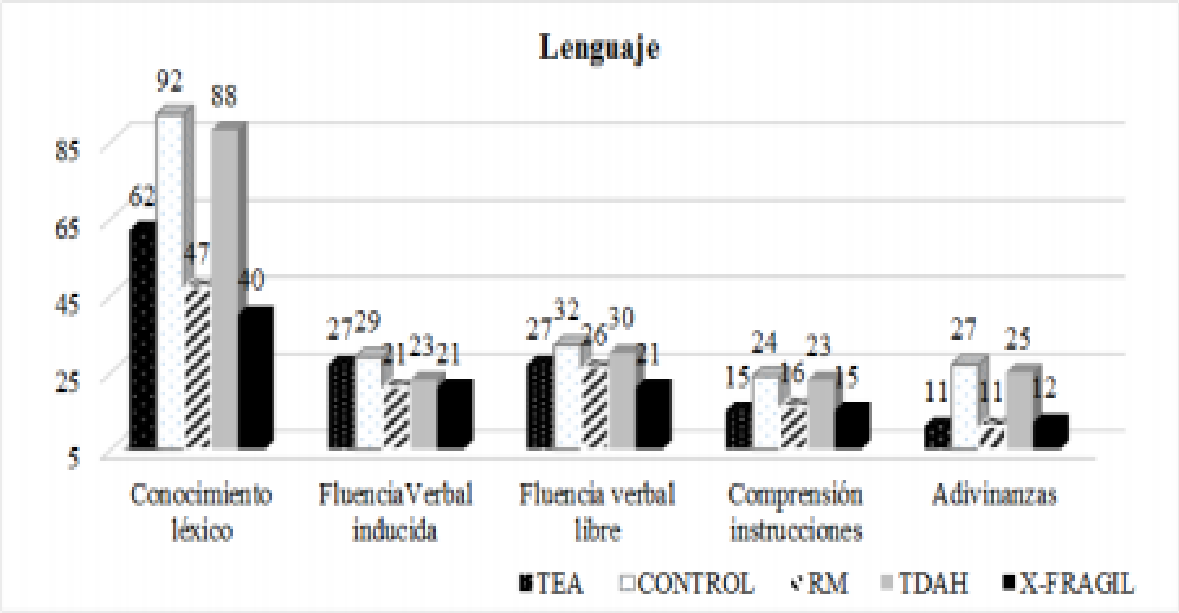
El trastorno lingüístico es un déficit que afecta al SXF, ha presentado en los individuos un atraso en cuanto a las destrezas lingüísticas. Los componentes que se encuentran afectados son el fonológico, sintáctico, semántico, pragmático y el comprensivo, teniendo una mayor dificultad en el ámbito de la expresión. Dentro de las características que estos pacientes desarrollan durante su crecimiento está "la aparición de las primeras palabras es tardía, generalmente hasta los 3 años o más, sin embargo, su comprensión es buena y una vez adquirido tienen cierta facilidad para ampliarlo con vocabulario nuevo, aunque suele ser repetitivo y con abuso de ecolalias" (Campos *et al*., 2019, pp. 44-45).

Según Campos *et al*. (2019), citando a Fürgang (2001), señalan que los componentes fonéticos y fonológicos presentan problemas en:

> Ordenar y secuenciar los sonidos, y por tanto en su producción, convirtiendo su lenguaje en palabras aisladas e ininteligible en ocasiones ya que les resulta difícil la emisión de palabras con un número elevado de sílabas. Sin embargo, tienen memoria auditiva a largo plazo y buena capacidad de imitación, favoreciéndoles la estructuración correcta de las frases en el discurso, aunque a veces su habla sea rápida o entrecortada o con volumen insuficiente para hacerse oír (p. 45).

Así mismo, el componente pragmático es el más frágil y menos avanzado en las personas con el síndrome de X frágil. Además, Campos *et al*. (2019), citando a Brun y Artigas (2001), indican que los individuos no esperan el espacio cuando les corresponde la palabra, y se les dificulta armar una conversación abierta, "dándose frecuentemente el lenguaje tangencial, tampoco realizan inferencias previas, por lo que, entienden todo de manera literal, costándoles comprender los dobles sentidos o las frases hechas" (p. 45). También, Campos *et al. (*2019), citando a Klusek, McGrath, Abbeduto y Roberts (2016), han demostrado que otra falla acerca del componente antes mencionado en las mamás con la patología del SXF, es que puede llegar a afectar el progreso del lenguaje en sus descendencias con el SXF, llevándolos a un ambiente más sensible por su atracción genética.

Figura 14. Comparación de las puntaciones directas obtenidas por los sujetos en las distintas pruebas que evalúan el lenguaje



Nota: Tomado de Herraiz, Fernández, Pastor, Puchol y Sáenz (2014).

Mecanismos bioquímicos, genéticos y anatómicos que generan el síndrome del X frágil

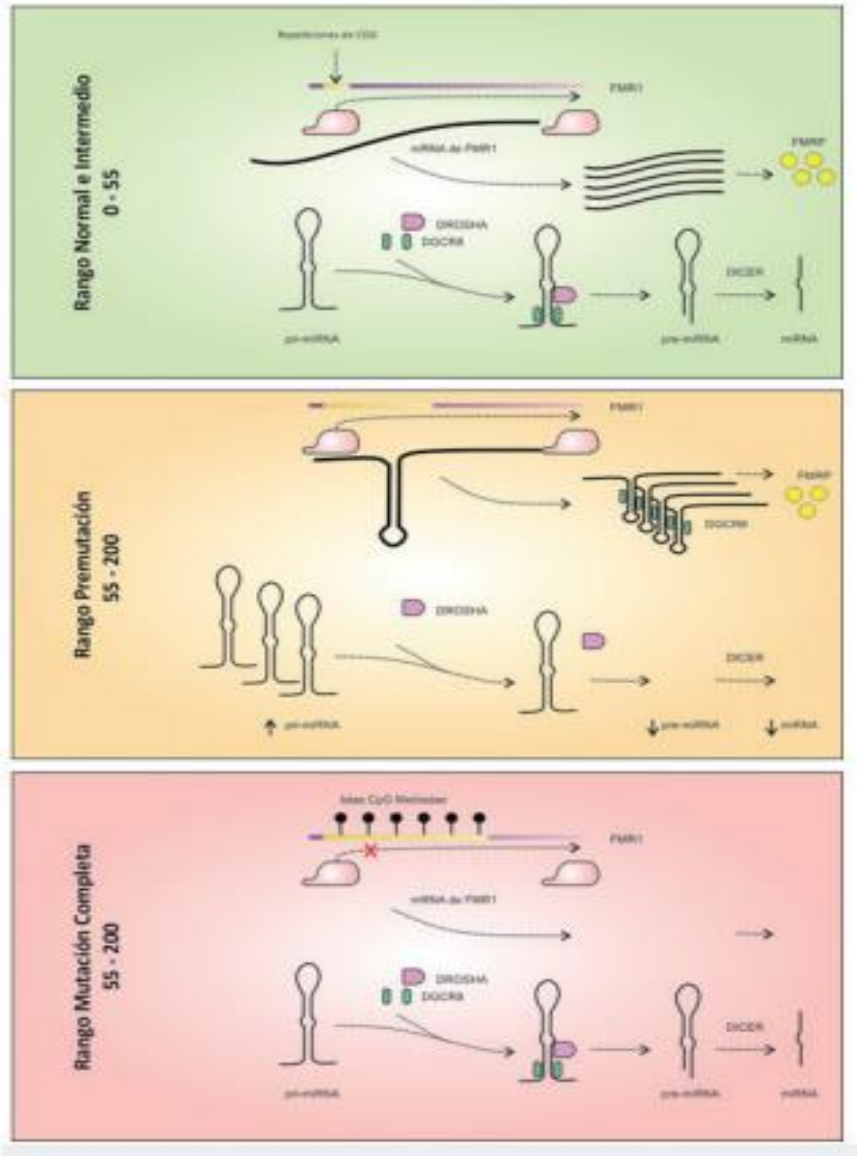
Mecanismo mutacional del síndrome de X frágil

De acuerdo con Forero *et al*. (2011), datos relevantes sobre el mecanismo mutacional del síndrome de X frágil son:

> La razón por la cual el sexo del individuo afectado influye en el fenotipo del síndrome de X frágil es que, en las mujeres afectadas (que generalmente son heterocigotas para la mutación FRAXA), la variabilidad de la expresión de los síntomas se origina por el proceso de lionización que ocurre en uno de los cromosomas X. Si el cromosoma que lleva el gen normal fuera siempre el lionizado en todas las células, la mujer expresaría el fenotipo del síndrome en igual grado que el hombre; como esto no ocurre, sino que hay un "mosaicismo" en la lionización de los cromosomas X, se observa dicha variabilidad de los síntomas (p. 7).

> Se ha notado que la proporción de cromosomas X no lionizados con el gen FMR 1 normal (llamada "índice de inactivación") respecto del X con mutación completa, es directamente proporcional a la levedad de los síntomas en mujeres heterocigotas para esta mutación completa, lo cual es muestra del efecto "protector" de la lionización. El mecanismo de inactivación del gen FMR 1 aún no tiene una explicación concreta, pero una de las más fundamentadas se sustenta en el bloqueo de la interacción entre factores de transcripción y la región promotora del gen. Esto se debe a la hipermetilación de las citosinas, distribuidas en la región repetitiva CGG y en la isla CpG de la zona promotora, por lo cual se impide su interacción con factores de transcripción y así mismo la expresión de gen FMR 1 (pp.7-8).

Figura 15. Procesos moleculares en tres rangos de repetición de tripletas CGG en el gen FMR1. En el recuadro del rango normal e intermedio puede observarse la función normal del gen FMR1; nótese la cantidad adecuada tanto de mRNA como de proteína FMRP. En este mismo rango, dada la adecuada función de las proteínas DGCR8 y DROSHA, la producción de miRNA no se ve afectada. En el rango de la premutación, en el que se da el FXTAS, hay una producción excesiva de mRNA que tiene una repetición de tripletas suficiente para formar horquillas de RNA, las cuales son reconocidas por la proteína DGCR8 y por tanto esta es secuestrada en una inclusión intranuclear. En el rango de mutación completa hay un silenciamiento del gen FMR1, no se produce mRNA y tampoco FMRP



Nota: Tomado de Saldarriaga *et al*. (2015).

El gen FMR1

El gen FMR1 es el causante del síndrome del X frágil, la expansión de los tripletes provoca que se dé una metilación e inactivación en la región 5' no traducida del gen FMR1, haciendo que haya una ausencia del producto proteico que codifica, la proteína FMRP, en el interior de las células de los individuos afectados. (FXTAS) (Pugin *et al*. 2014). Este se encuentra "en la región de la fragilidad FRAXA situada al final de brazo largo del cromosoma X en la banda q27.3" (Calvo, 2016, p. 19).

Tabla 9. Variación del número CGG en el gen FRM1

(CGG)n	ISLA CpG	FMRP	ESTATUS	FENOTIPO
6-54	NO METILADA	Positivo	Normal	Normal
55-200	NO METILADA	Positivo	Premutación	FXPOI/FXTAS/otros Penetrancia reducida
> 200	HIPERMETILADA	Negativo	Mutación Completa	Afectado varón 50 % Afectado Mujer

Nota: Tomado de Milá (2014-2015).

Aunado a lo anterior, el gen FMR1 se encuentra conformado por "17 exones y su pre-mRNA está sujeto a splicing alternativos que suele ocurrir preferencialmente a nivel de los exones 12, 14, 15 y 17. Esto provoca que se genere 12 diferentes isoformas, que varían principalmente en

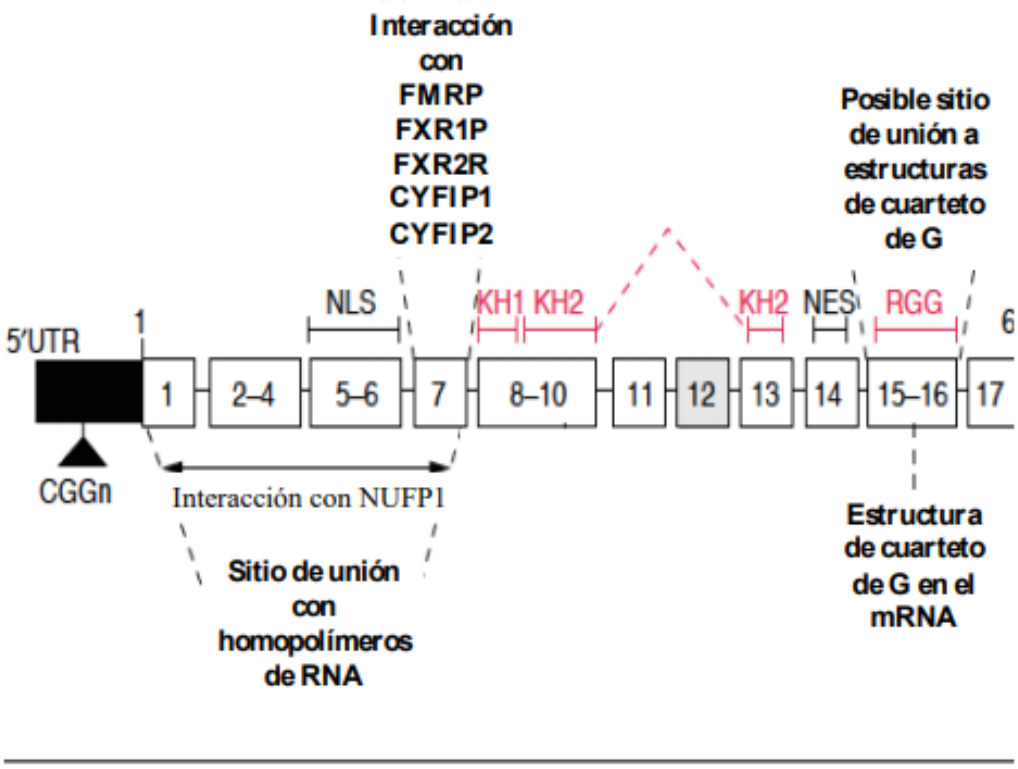
su zona C-terminal", con un aumento tanto de isoformas como de su dimensión (García, 2015, citando a Verkerk y col., 1993; Brackett y col., 2013, p. 15).

Tabla 10. Clasificación de los tipos de alelos en el gen FMR1 según su número de repeticiones CGG

Nº repeticiones CGG	Carácter de los alelos
6 – 44	Rango normal (sano)
45 – 54	Zona gris - intermedio
55 – 200	Premutación (PM)
>200	Mutación completa (MC)

Nota: Tomado de Cuadrado (2016).

Figura 16. Estructura del gen FMR1, sitios de interacción con proteínas y ubicación de los dominios. Se distinguen los dominios KH1 y KH2, con el ayuntamiento de los exones 11 y 12. La caja RGG entre los exones 15 y 16, así como los dominios de localización nuclear (NLS) y exportación (NES)

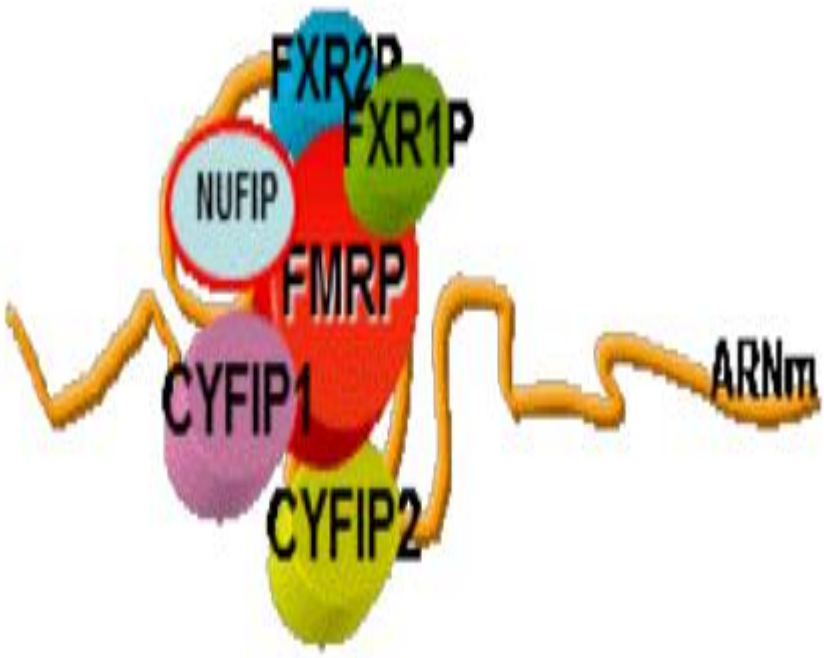


Nota: Tomado de Calvo (2016).

La proteína FMRP

La proteína FMRP es una proteína que se une al ARN y regula la traducción de algunos genes, que son necesarios en la plasticidad sináptica y en la maduración dendrítica. Las expansiones de las repeticiones CGG forman un aumento de mRNA de *FMR1*, lo que induciría una toxicidad neuronal, lo que desarrolla otras patologías o en trastornos del desarrollo, como autismo y problemas de aprendizaje. Además, se puede desencadenar en patologías neurodegenerativas, como el síndrome de temblor/ataxia asociado al X frágil (Pugin *et al*.. 2014).

Figura 17. Interacción de la proteína FMRP con otras proteínas y el ARNm, en complejos ribonucleoproteicos que funcionan en el transporte del ARNm del núcleo al citoplasma, así como regulando su traducción

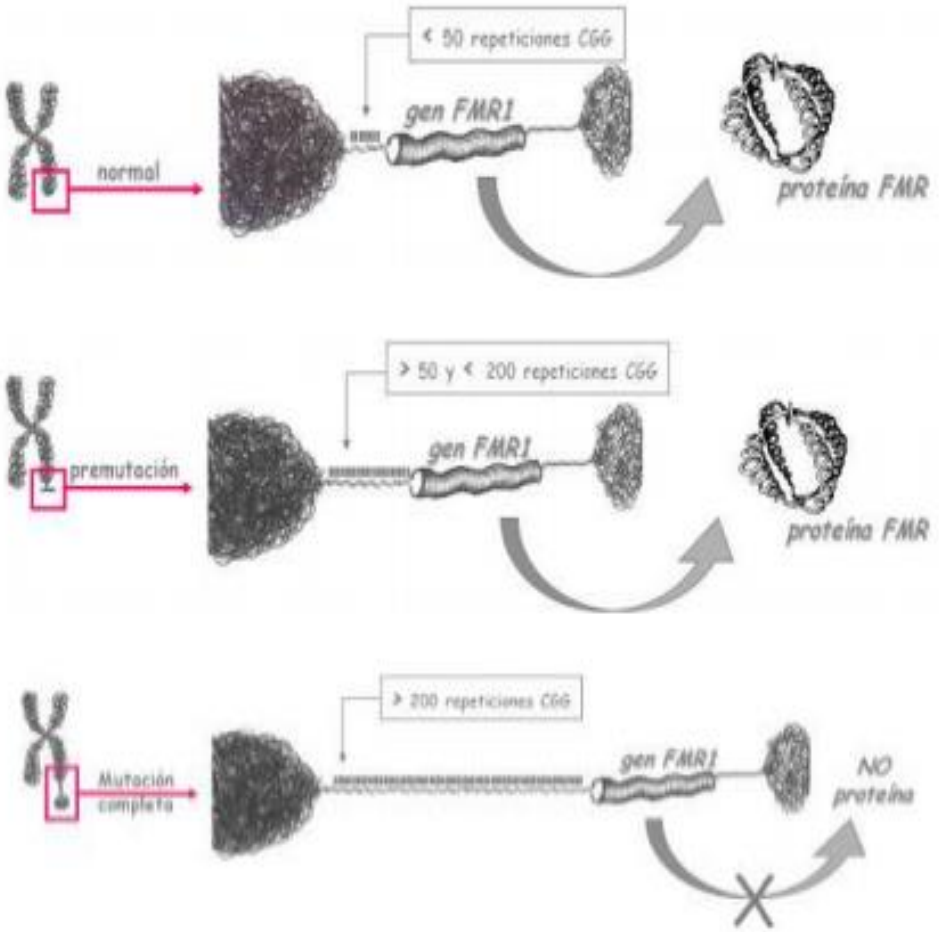


Nota: Tomado de García (2015).

La deficiencia de la proteína FMRP regulada por el gen FMR1 es la encargada de las expresiones clínicas que muestran los pacientes afectados. Esta proteína se basa en un factor de transcripción que se pega al mRNA, que es sintetizada en la organela llamada citoplasma. Desempeña una labor importante en la sinapsis y en el desarrollo de las dendritas. Esa labor como componente de transcripción revelaría la falla fenotípica del síndrome. “Por mecanismos todavía no bien conocidos, los alelos con MC se acompañan de hipermetilación de los propios CGG y del promotor, ocasionando el silenciamiento transcripcional del gen FMR1 y el subsiguiente descenso o ausencia de la producción de FMRP” (Cuadrado, 2016, p. 5).

Cabe mencionar que la proteína FMRP se puede encontrar en distintos tejidos, mayormente en el área del cerebro y en los testículos. En etapas iniciales del desarrollo embrionario, la transcripción es propagada; en el caso de fetos de 20 semanas, la expresión es más predominante “en cerebros, ojos, hígado, músculo esquelético, médula espinal y pulmones, manteniéndose la expresión en el adulto, sobre todo en cerebro, linfocitos y gónadas” (Forero, Vergara y Moreno, 2011, p. 5).

Figura 18. Mutación de la FMR1.



Nota: Tomado de Ramírez (2014).

Tabla 11. Tipos de mutaciones en *FMR1* y manifestaciones clínicas asociadas

Tipo de mutación	Número de repeticiones CGG	Estado de metilación de *FMR1*	Manifestaciones clínicas	
			Hombre	Mujer
Zona gris	45-54	No metilado	En riesgo de FXTAS	En riesgo de FXPOI y FXTAS
Premutación (PM)	55-200	No metilado	En riesgo de FXTAS	En riesgo de FXPOI y FXTAS
Mutación completa (MC)	> 200	Completamente metilado	100% con discapacidad intelectual (DI) y fenotipo físico clásico	~ 50% con DI y fenotipo físico clásico pero más leve, ~ 50% con intelecto normal
Mosaicismo del tamaño del alelo	Varía entre PM y MC en distintas líneas celulares	Parcial: desmetilado en células con PM, metilado en células con MC	~ 100% con DI aunque con mayor funcionamiento que en hombres con MC. El fenotipo físico suele ser más sutil	Altamente variable: desde intelecto normal a DI con fenotipo físico leve
Mosaicismo de metilación	> 200	Parcial: mezcla de líneas celulares metiladas y no metiladas		
Mutación completa no metilada	> 200	No metilado	Con intelecto que varía entre DI leve a intelecto normal bajo, fenotipo físico leve	

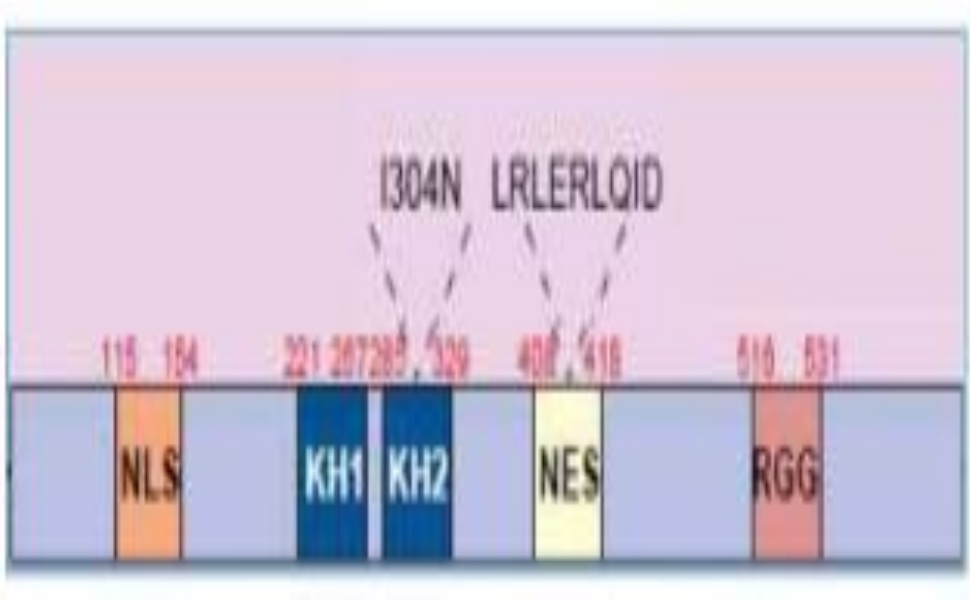
Nota: Tomado de Pugin *et al.* (2017).

Características de FMRP

La proteína FMRP posee en su parte céntrica dos dominios de semejanza hnRNP K (dominiosKH), y en el extremo C-terminal una región rica en aminoácidos arginina y lisina distinguido como RGG. Los dos tipos tienen un trabajo fundamental, ya que originan la interacción

con la vía de los microARNs (miRNAs) y le facilitan la capacidad de frenar la transcripción génica por medio de una conexión de estructuras no codificantes de sus ARNm dianas. Conjuntamente, esa proteína "FMRP contiene señales de localización (NLS) y de exportación nuclear (NES) que le permiten actuar como lanzadera entre el núcleo y el citoplasma de la célula" (Álvarez,2016, p.12).

Figura 19. Esquema estructura proteica de FMRP y la secuencia conceso de la señal de localización (NLS) y de exportación nuclear (NES).

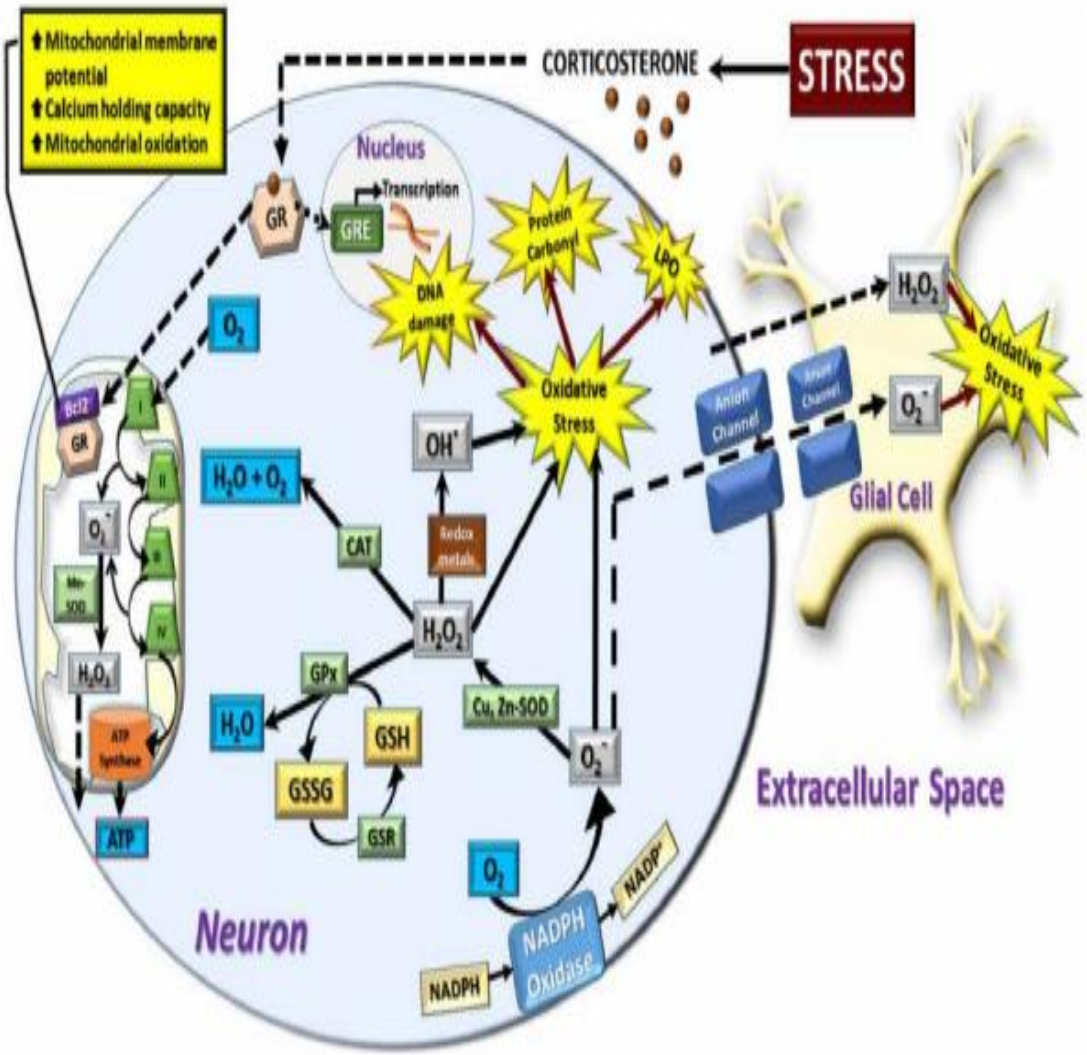


Nota: Tomado de Álvarez (2016).

Estrés oxidativo

El estrés oxidativo se define como un desequilibrio entre la generación de especies reactivas tales como ROS Y RNS y la defensa antioxidante, la cual es la encargada de la eliminación de dichas especies. En el estrés oxidativo la inestabilidad se da a favor de un aumento indicador en la concentración de las sustancias o especies oxidantes reactivas. Los ROS pueden llegar a actuar como segundos mensajeros. Asimismo, la ausencia de cargas les permite pasar de manera libre a través de las membranas celulares. Sin embargo, un aumento excesivo de peróxido de hidrógeno ocasiona una sobreoxidación de los grupos tiol de las proteínas, y así reaccionan con metales libres formando OH, lo que provocaría la peroxidación lipídica y favorecer al estrés oxidativo celular (Carvajal, 2019).

Figura 20. Resumen de la producción de ROS en las neuronas. Las fuentes de ROS son muy diversas en las neuronas, y su sobreproducción puede tener un efecto negativo sobre las células

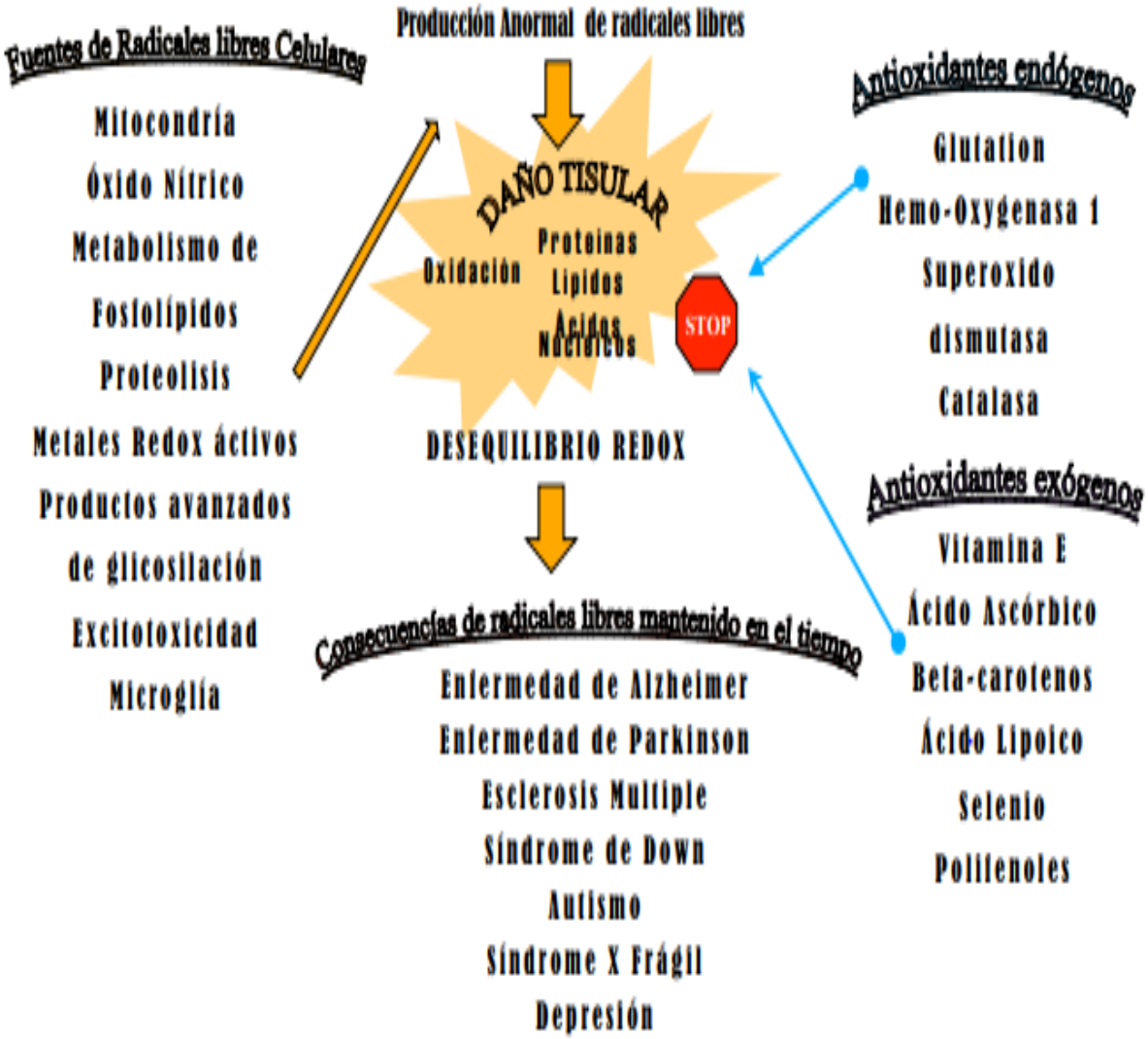


Nota: Tomado de García (2015).

La regulación o control de los niveles de estrés oxidativo, es una línea importante para investigaciones de nuevos tratamientos basados en controlar las enfermedades que causan, en gran medida, una elevación de radicales libres. Calvo (2016), citando a Sultana y cols. (2006), indica que "El estrés oxidativo como factor patogénico se ha encontrado en múltiples trastornos

neurológicos, incluyendo epilepsia, enfermedad de Parkinson, síndrome de Down, síndrome de Rett, autismo y la enfermedad de Alzheimer" (p. 37).

Figura 21. El desequilibrio REDOX celular causa patologías del sistema nervioso central. Un exceso de las especies reactivas de oxígeno/nitrógeno y unos bajos niveles de antioxidantes en la célula causan estrés oxidativo y alteran la fisiología de la célula; a largo plazo el tejido se verá afectado, fenómeno que participa en diversas enfermedades

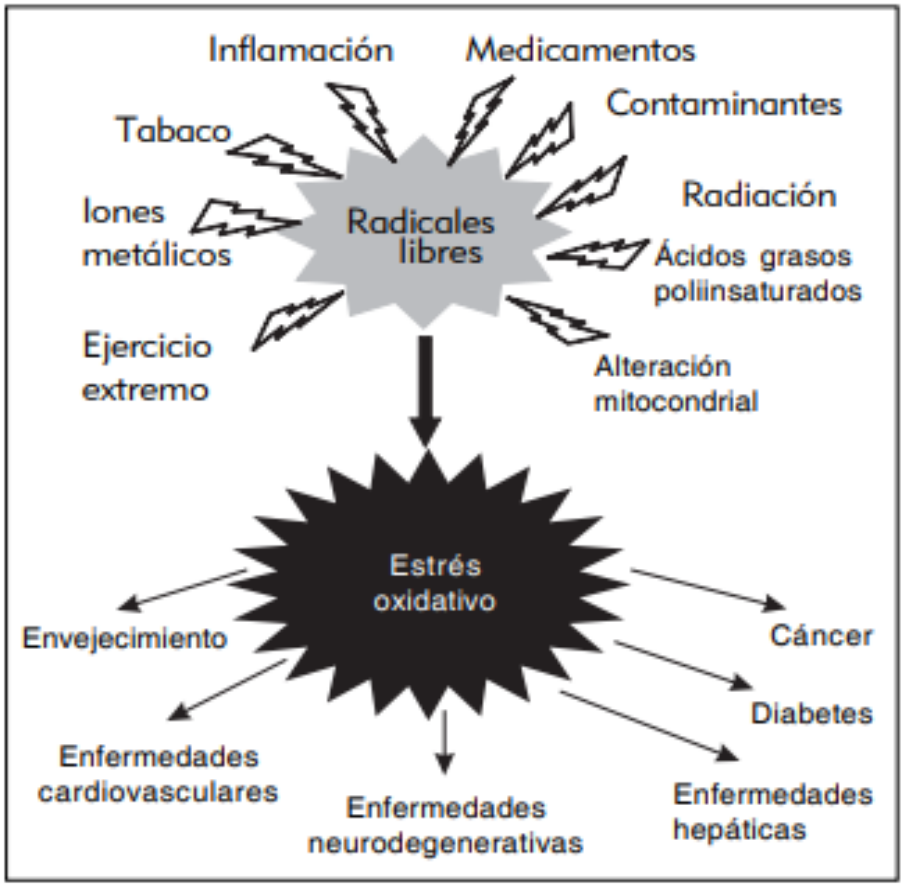


Nota: Tomado de García (2015).

Al respecto, Calvo (2016), citando a Sano y cols. (1997); Di Matteo y cols. (2003) mencionan en sus investigaciones de ensayos clínicos que:

> En ensayos clínicos se ha demostrado que el daño neuronal debido a estrés oxidativo y/o estados hiperadrenérgicos se puede prevenir mediante el tratamiento con compuestos que capten radicales libres o prevengan su producción. Esta terapia neuroprotectora impide daño neuronal en enfermedades neurodegenerativas. En otros procesos como el déficit de atención con hiperactividad (TDHA) o el trastorno del espectro autista (TEA) se han evidenciado déficits de ciertos nutrientes que tienen una función antioxidante (p. 38).

Figura 22. Esquema de la generación exógena de radicales libres y efectos adversos del estrés oxidativo en la patogénesis de enfermedades



Nota: Tomado de Sánchez y Méndez (2013).

Estrés oxidativo en el SXF

De acuerdo con las revisiones realizadas, se utilizan a nivel exploratorio ratones, en este caso el ratón Fmr1-KO, donde se ha evidenciado que presenta variaciones en los distintos lugares, como en las cifras de proteínas, que tienen un papel fundamental en el sistema redox de las células nerviosas; dentro de ellas se puede encontrar la superóxido dismutasa SOD, la transferasa del glutatión y, por último, la estearoil coenzima A desaturasa (Calvo, 2016, citando a Miyashiro y cols., 2003).

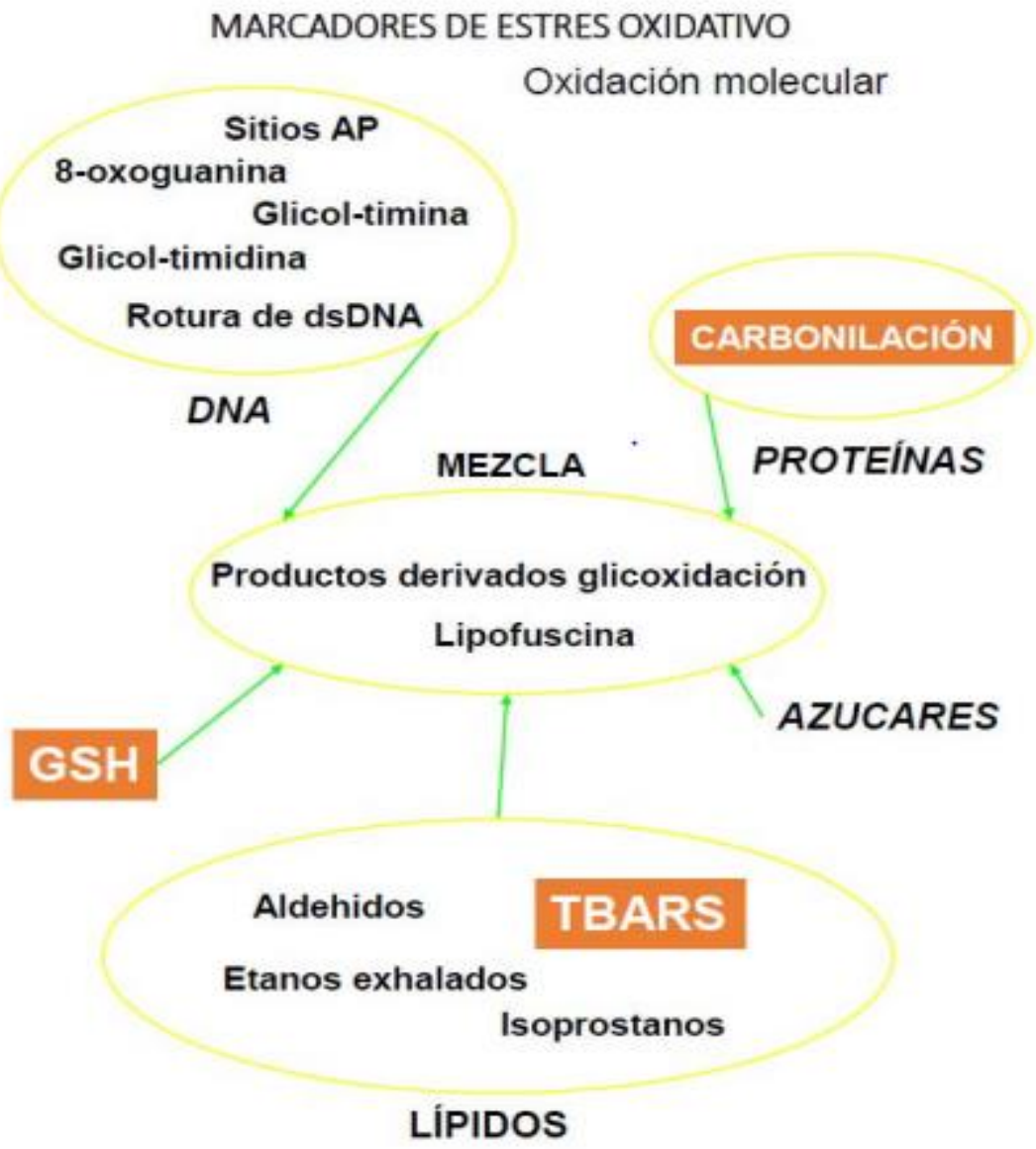
A consecuencia de las variaciones mencionadas en los sitios anteriormente, esto puede llevar a que el desarrollo del mecanismo Redox se vea influenciado, dando como resultado datos fuera del rango normal del gasto del glutatión. Un elevado gasto de antioxidantes, radicales libres y proteínas oxidadas en los ratones Fmr1-KO, revelaría que estos presentan un alto estrés oxidativo. Además, en los individuos que presentan la patología del Síndrome X frágil, revelan una mayor actividad adrenocortical, generando desórdenes en el eje HPA. Al estar elevada la activación del eje HPA, y al existir un número mayor de hormonas adrenales, esto provocaría que las personas estén más propensas a iniciar un estrés cerebral, que incitaría a desarrollar una oxidación de moléculas y gasto de antioxidante como el glutatión (Calvo, 2016).

Al existir un descontrol en el desarrollo y neutralización de ROS, ocasiona una alteración en la fisiología celular, llevando un mayor estrés oxidativo, que posiblemente está involucrado en la patogénesis de la enfermedad. El nivel de glutatión (GSH) también se encuentra reducido en el cerebro del ratón. La alteración en el sistema Redox a nivel, que se lleva a cabo en el SNC, ocasiona desorganizaciones en las conductas asociadas con la emoción. Es por ello que, al tener una disminución importante de GSH, puede generar problemas a la integridad y la sincronía neuronal en un sitio o lugar por un tiempo determinado, originando fenotipos conductuales afines con los trastornos psiquiátricos (Calvo, 2016).

Los ratones Fmr1-KO, ante la presencia de un estrés de manera constante, pueden provocar déficit o graves problemas a nivel de la función cognitiva y el aprendizaje en los modelos animales, evidenciándose cambios en la plasticidad sináptica a nivel del hipocampo, que es principalmente sensible al efecto del estrés. Mediante estudios preclínicos realizados, se han utilizado antioxidantes como α-tocoferol o melatonina, y se ha logrado observar que, al suministrar esos

antioxidantes de manera permanente, da como resultado restitución de unas cuantas manifestaciones fenotípicas del ratón con la patología del SXF (Calvo, 2016).

Figura 23. El estrés oxidativo puede medirse por distintos marcadores que afectan a distintas moléculas de la célula. Los más empleados en la bibliografía están marcados en recuadros anaranjados



Nota: Tomado de García (2015).

Mediante un mecanismo de defensa antioxidante endógena, las células regulan las cantidades de variedades reactivas compuestas por oxígeno, que están en presencia de homeostasis. La regulación es por medio de los antioxidantes o enzimas que se encargan de eliminar a los ROS. Dentro de ellos se puede localizar a los antioxidantes, que no están compuestos por enzimas tales como, "vitamina E (α- tocoferol), vitamina C (ácido ascórbico), vitamina A, carotenoides (ß-caroteno y licopeno), flavonoides, metales de transición (Se, Zn, Mn, Cu, Fe), glucosa, urato, glutatión reducido, bilirrubina y proteínas como albúmina, ceruloplasmina, ferritina y lactoferrina" (García, 2015, pp.49-50). De la misma manera, si se desencadena una inestabilidad entre los ROS y antioxidantes que actúan como barrera de protección, se origina el estrés oxidativo, el cual es un factor por el cual se puede determinar la presencia de la enfermedad del síndrome de X frágil. Los individuos con el SXF manifiestan una elevada actividad adrenocortical, lo que provoca que se desequilibre el eje hipotálamo-pituitaria-glándulas adrenal, originando estrés oxidativo en la zona del cerebro (García, 2015).

Biomarcadores moleculares candidatos para FXS más frecuentes

Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF)

Ese factor está implicado en el ordenamiento de distintos procesos de función y crecimiento del circuito neural. Los niveles anormales se dan debido a la "sensibilidad a la señalización de BDNF-TrkB, compensando la actividad postsináptica". Los niveles del BDNF se encuentran disminuidos en trastornos de aprendizaje, de comportamiento, conductuales e hiperactividad. Conjuntamente, "un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) en el gen BDNF humano, que conduce a una metionina (Met) a la sustitución de valina (Val) en el aminoácido 66" originando retraso en el trabajo de BDNF localizadas en las neuronas corticales (Zafarullah y Tassone, 2019).

Medidas moleculares FMR1

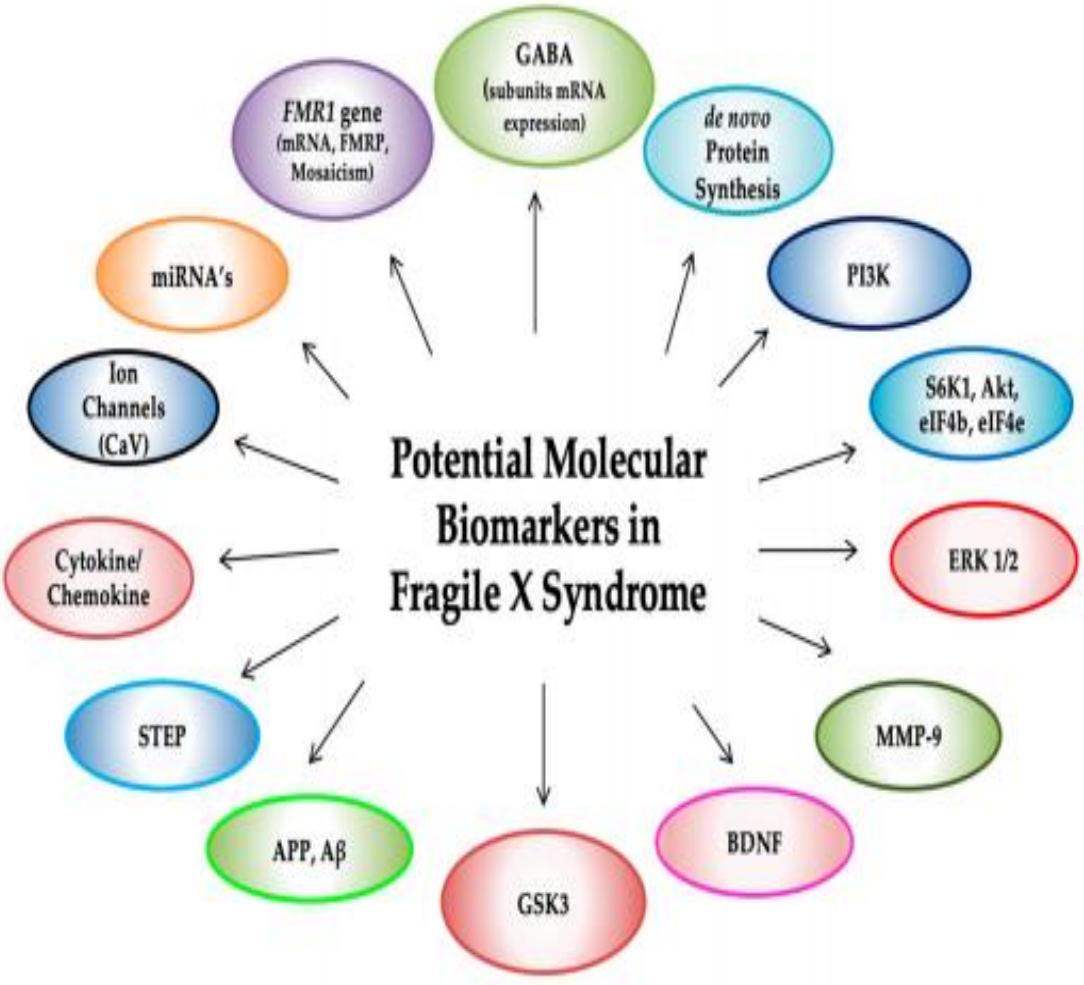
Los individuos con la patología del síndrome de X frágil involucran la relación con "número de repeticiones de CGG, porcentaje de metilación, ARNm de FMR1 y los niveles de expresión de FMRP se han correlacionado con el funcionamiento neurocognitivo y socio-afectivo evaluaciones y problemas de salud mental en personas con FXS". El cambio en la dimensión de la repetición CGG y la metilación, puede funcionar como biomarcador fundamental de diferentes

afectaciones que pueden incluir a las personas con el FXS (Zafarullah y Tassone, 2019 citando a De Caro, Domínguez y Sherman, 2008 y Napoli *et al.*, 2018, p. 4).

Según, Zafarullah y Tassone (2019), dentro del biomarcador molecular FMR1, el mosaicismo se contextualiza de la siguiente forma:

> El mosaicismo define las diferencias en los genes expresión entre los que tienen alelos FMR1 completamente hipermetilados y los que llevan alelos y, en última instancia, refleja los niveles de expresión de ARNm de FMR1 y FMRP. En general, mosaicismo se refiere a la presencia de un alelo (s) de mutación completa y un alelo de premutación (mosaicismo de tamaño) o la presencia de un alelo (s) completo (s) metilado (s) y alelos no metilados (mosaicismo de metilación), en todo el rango de tamaño de repetición CGG (p. 4).

Figura 24. Los biomarcadores moleculares candidatos para FXS incluyen una serie de dianas y sustratos de varias vías de señalización, además de las medidas moleculares del retraso mental 1 frágil X (FMR1) y metabolitos, cuyos niveles de expresión o actividad se han encontrado desregulados en modelos animales con FXS y en tejidos humanos de FXS. El ARNm de fmr1 y proteína 1 del retraso mental de X frágil (FMRP), síntesis de proteínas de novo, receptores del ácido γ-aminobutírico (GABA) (GABAA y GABAB), fosfoinositido 3-quinasa (PI3K), quinasa regulada extracelular (ERK), metaloproteinasa de matriz-9 (MMP-9), factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR), p70quinasa ribosómica S6 (S6K1), canales iónicos (KNa, BKCa, CaV, Kv, HCN1), proteína morfogenética ósea, receptor tipo 2 (BMPR2), diacilglicerol quinasa Kappa (Dgkκ), sistema endocannabinoide (eCS), precursor de la proteína amiloide-β (APP), microARN (miARN), proteína tirosina enriquecida en el cuerpo estriado, fosfatasa (STEP), glucógeno sintasa quinasa-3 (GSK-3) citocinas y perfiles de quimiocinas, receptor de glutamato metabotrópico (mGluR)



Nota: Tomado de Zafarullah y Tassone (2019).

Compuestos reguladores del estrés oxidativo

Vitamina E

De acuerdo con Calvo (2016), citando a Kontush y cols. (2004): "La Vitamina E (α-Tocoferol) es un antioxidante liposoluble no enzimático, que puede funcionar como un indicador del estado oxidativo celular" (p. 42). Restringe la expansión de la reacción en cadena de la peroxidación de lípidos. Se encuentra situada en las membranas biológicas, exactamente en la porción lipídica. También, resguarda los fosfolípidos de la agresión de los radicales libres. "Su acción consiste en secuestrar los radicales libres reduciéndolos a metabolitos menos activos. Es el antioxidante lipofílico principal del cerebro, donde los niveles de lípidos son elevados" (Calvo, 2016, citando a Osakada y cols., 2003, p. 42).

La vitamina E es parte fundamental de la defensa antioxidante celular; se puede utilizar como tratamiento farmacológico de padecimientos neurodegenerativos asociados con el estrés oxidativo; por ejemplo, en la patología de Alzheimer y de Parkinson ha manifestado que es idóneo para atrasar el daño mental con el que se relaciona. Asimismo, juega un papel importante en el cargo inmunológico, transmisión intracelular de señales y la regulación de la expresión de los genes. Igualmente, el α-tocoferol inhabilita la función de la proteína kinasa C. De igual forma, eleva la expresión de dos enzimas que prohíben la síntesis del ácido araquidónico, dando como resultado una mayor liberación de prostaciclina del endotelio. La vitamina E, como tratamiento, es muy segura en la población infantil (Calvo, 2016).

Vitamina C

Según la revisión de Calvo (2016), la "Vitamina C (Ácido Ascórbico) La vitamina C (vit C) es una vitamina soluble en agua que contribuye como donador de electrones en importantes reacciones biológicas en el organismo. La forma activa de la vit C es el ácido Ascórbico" (p. 44). Se asocia con un porcentaje alto de procesos metabólicos del sistema nervioso central (SNC). La vitamina C es esencial en el desarrollo cerebral, ya que ha demostrado ser un poderoso antioxidante, eliminador de ROS, y ayuda en el reutilizamiento de los antioxidantes del cerebro (Calvo, 2016, citando a Burns y cols., 2009).

Al respecto, con la teoría fundamentada en esta investigación, se encuentra que una dosis oral de 2000 mg/m2/día de ácido ascórbico puede llegar a modular la generación de ROS y elevar la apoptosis de los neutrófilos, haciendo que no se formen procesos inflamatorios. También, existen datos sobre información de tratamientos farmacológicos que se han utilizado como prueba con dosis de ácido ascórbico (30mg/kg/día), vía oral, por etapas de tiempo extensas (hasta 12 meses) que presentan buena seguridad y tolerabilidad en niños de 2 a 16 años (Calvo, 2016, citando a Burns y cols., 2009). Otro dato relevante es que, si se hace de manera combinada con el tocoferol, es porque beneficia la recreación de la vitamina E oxidada (Calvo, 2016, citando a Chan y cols., 1993).

Diagnóstico

El diagnóstico se ejecuta por medio de pruebas genéticas moleculares de ADN, para poder detectar la expansión de los tripletes CGG, y el estado de metilación del promotor y las complicaciones AGG que se intercalan entre los tripletes CGG. Se utilizan actualmente dos técnicas, la del análisis de fragmentos polimórficos (Southern-blot) o por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Estas pruebas son fundamentales en un estado temprano de la enfermedad, para que los afectados puedan recibir los tratamientos adecuados a su sintomatología, y así poder revertir en su mayoría efectos no deseados, y que a largo plazo pueden ser no controlables, y al mismo tiempo, poder brindar información de manera preventiva, consejos genéticos a la familia con riesgo de trasmitirle la enfermedad a su familia (de Diego *et al*., 2017).

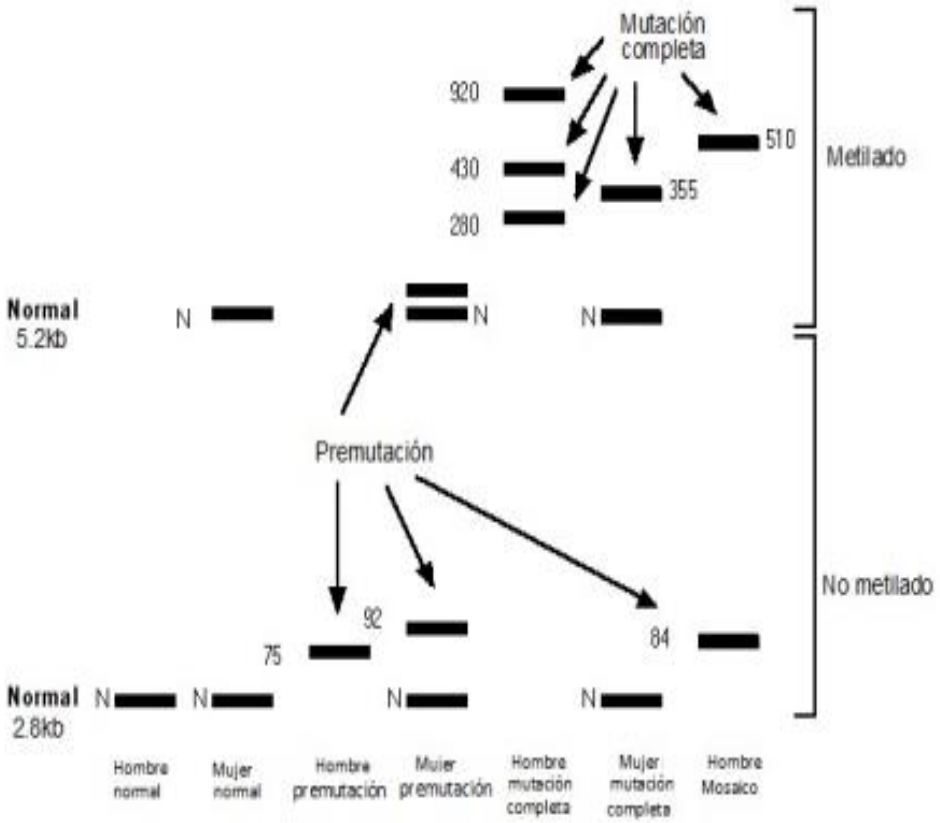
Análisis por Southern blot

Es una prueba que se utiliza para calcular el número de repeticiones CGG y averiguar el grado de metilación del gen FMR1, por medio de la doble digestión del ADN; donde se hace uso de enzimas susceptible a la metilación como BstZI, EagI, NruI, o BssHII, que poseen un lugar de corte en las islas CpG corriente arriba del segmento de repeticiones. Igualmente, se utiliza una digestión más con enzimas como EcoRI o HindIII, con el fin de conseguir el tamaño conveniente del fragmento; subsiguientemente, el ADN digerido hibrida mediante sondas de DNA que fueron

alejadas del gen FMR1, tales como StB12.3, pfxa3 (Gutiérrez, 2014, citando a Saul y Tarleton,1998; Monaghan, Lyon y Spector, 2013 y Potter, 2003).

Dato importante es que los alelos que se encuentran metilados son cortados solo por una enzima para dar un fragmento de 5.2 kb, mientras que los alelos no metilados son seccionados por las dos enzimas para poder obtener un fragmento de 2.8kb. La obtención de bandas con una dimensión mayor a 5.2kb o 2.8kb muestra resultados afirmativos de alelos premutados o con mutación completa, realizando una comparación con el control de la figura 25. "El análisis por Southern blot aún es considerado el gold standard para el análisis del gen FMR1" (Gutiérrez, 2014, citando a Saul y Tarleton,1998; Monaghan, Lyon y Spector, 2013 y Potter, 2003, p. 30).

Figura 25. Análisis de Southern blot. Se ilustra una estimación del tamaño de las bandas en el análisis de Southern blot para cada tipo de alelo del gen FMR1 (normal, premutado, mutación completa) en hombre y mujeres



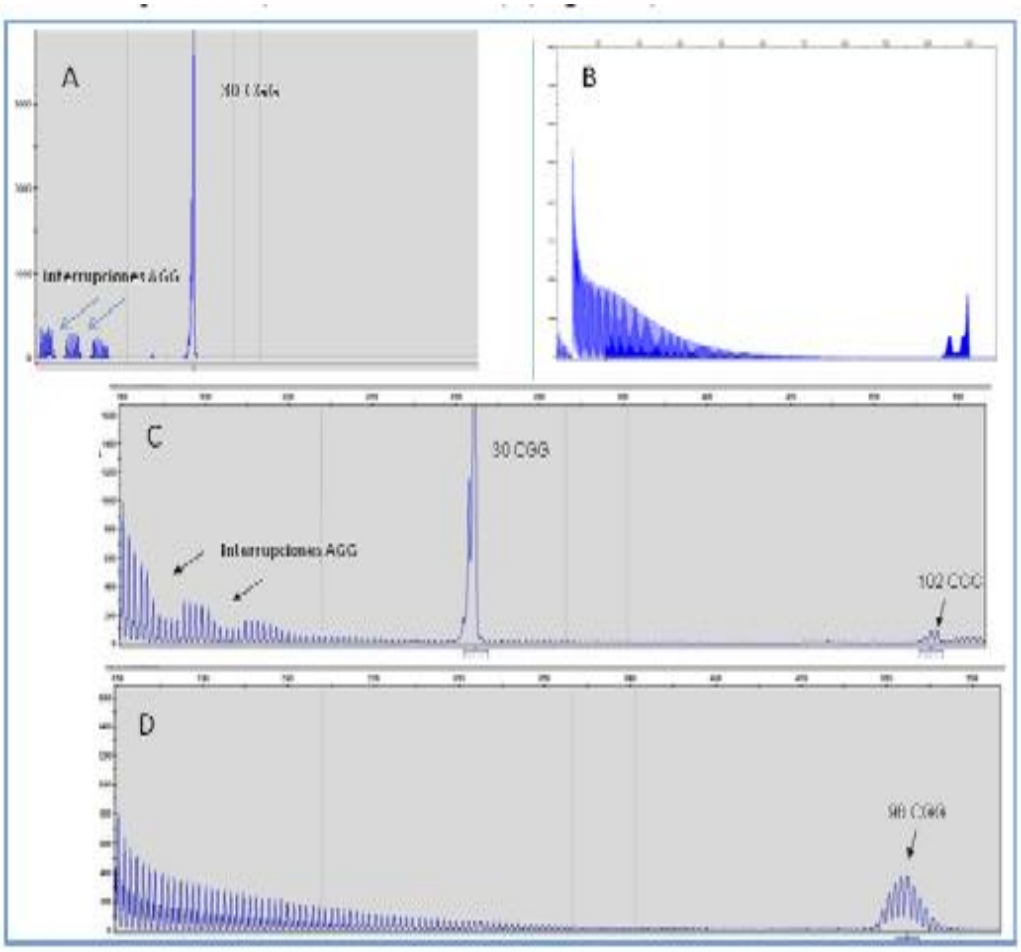
Nota: Tomado de Gutiérrez (2014).

Determinación del número de repeticiones mediante la reacción en la cadena de la polimerasa (PCR)

La prueba diagnóstica de PCR se maneja para indagar el número de repeticiones CGG en el gen FMR1 de los pacientes. En él se estudian algunas variables con las que se procura encontrar el número de repeticiones CGG en el gen FMR1, como la llamada long PCR, que usa enzimas de alto nivel, para extender las secuencias de nucleótidos. El problema que existe en extender la secuencia de nucleótidos del gen FMR1, está en que los componentes de repetición de CGG son de tamaños muy grandes, "como en el caso de mutaciones completas, y el proceso de amplificación es ineficiente, en la etapa de denaturación del DNA, ya que se pueden generar estructuras como hairpins de alta complejidad" (Gutiérrez, 2014, p. 31).

Figura 26. Visualización de la región polimórfica CGG del gen FMR1 amplificado mediante el kit Amplidex FMR1 PCR (Asuragen). Se indica el tamaño de la expansión y la presencia de interrupciones AGG. A) Perfil de un varón portador de un alelo normal y dos interrupciones; B) Perfil de un varón

portador de un alelo con mutación completa; C) Perfil de una mujer portadora de un alelo con la premutación y un alelo normal; D) Perfil de un varón portador de la premutación.



Nota: Tomado de Álvarez (2016).

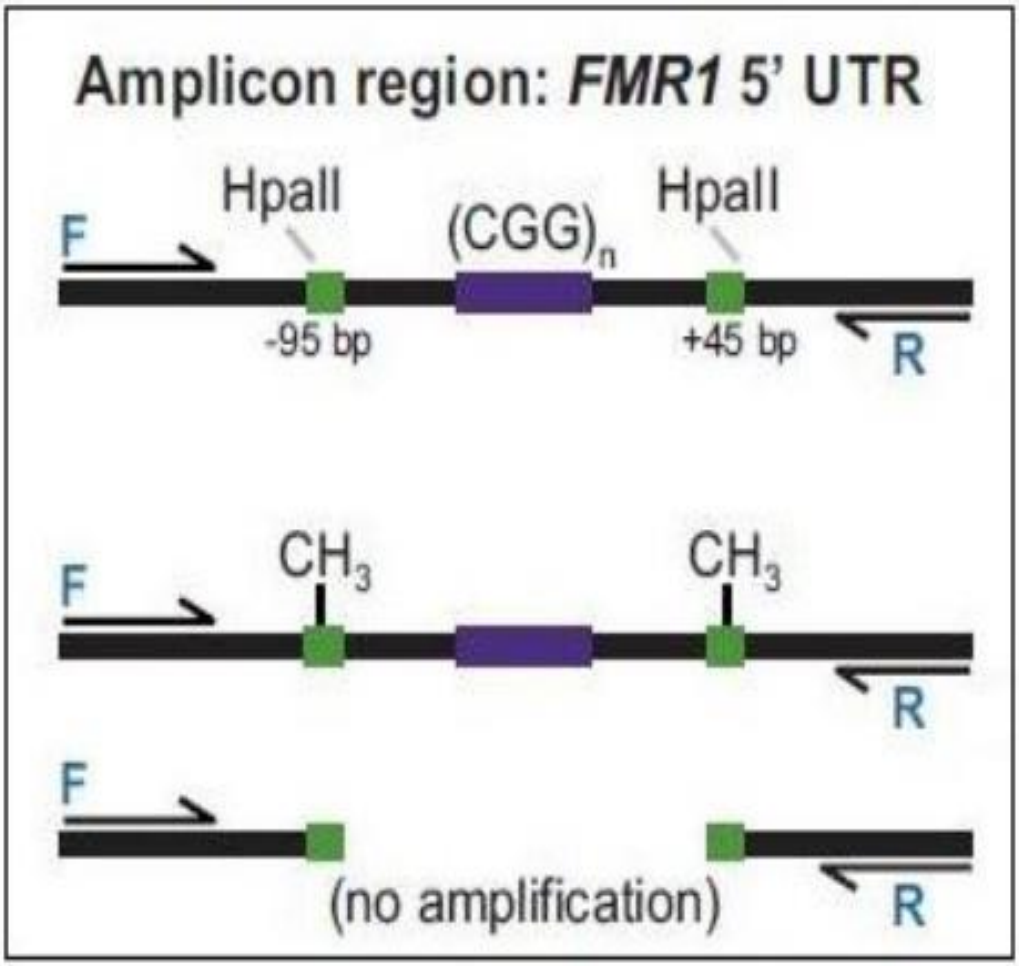
Conforme con Gutiérrez (2014), citando a Monaghan, Lyon y Spector (2013), se puede adicionar información acerca de este tipo de diagnóstico, como que:

> Generalmente se emplean, coadyuvantes en el proceso de amplificado ya que estos estabilizan la polimerasa, evitan la formación de estructuras y algunos estabilizan el DNA también. También, existen nuevos métodos de PCR capaces de identificar los diferentes tipos de alelos en el gen FMR1 como la PCR que incorpora un tercer primer que alinea en el tracto de repeticiones CGG. Estas técnicas utilizan un conjunto de primers que flanquean la región de repeticiones y otro primer adicional que se sobrepone con la región de repeticiones CGG y la secuencia adyacente. Esto

incrementa la cantidad de productos de tamaño completo incluyendo los alelos más extensos de repeticiones CGG. Este método seguido por electroforesis capilar tiene

una alta sensibilidad analítica y especificidad para detectar alelos expandidos (p. 31).

Figura 27. Análisis de metilación por PCR.



Nota: Tomado de Gutiérrez (2014).

Tabla 12. FXTAS criterios diagnósticos

Signos Clínicos	**Hallazgos Radiológicos (MRI)**
Mayores: • Temblor de intención • Ataxia cerebelosa *Menores:* • Parkinsonismo • Neuropatia • Déficit de memoria (moderado a severo) • Déficit ejecutivo de la función cognitiva	*Mayores:* • Lesiones de la sustancia blanca en los pedunculos cerebelares medios y/o en el tallo cerebral (signo MCP) *Menores:* • Lesiones de la sustancia blanca cerebral • Lesiones de la sustancia blanca en el esplenio del cuerpo calloso • Atrofia cerebral de moderada a generalizada
Molecular	**Neuropatológico**
Requerido: • Mutación del gen *FMR1* incluyendo la zona gris	*Mayor:* • Inclusiones intranucleares positivas para ubicuitina

Nota: Tomado de Salcedo *et al.,* (2019b).

Diagnóstico diferencial

Los síndromes asociados al diagnóstico diferencial del síndrome de X frágil (FXS) encierran a los síndromes de Sotos, Prader-Willi y Klinefelter; debido a que poseen síntomas o manifestaciones similares. Para poder descartar que sea SXF, se deben realizar exámenes moleculares definidos para cada patología, a partir de características físicas y estudio clínico realizado con antelación por un profesional en salud, con el fin de poder corroborar el diagnóstico.

Las manifestaciones clínicas más usuales en esas patologías, y que al mismo tiempo presentan similitud con las características en el SXF, serán mencionadas en la tabla.

Tabla 13. Manifestaciones clínicas de los síndromes y su similitud con las características del síndrome de X frágil (FXS)

Síndrome	**Manifestaciones clínicas**
Síndrome de Sotos	• Retraso mental • Talla elevada • Macrocefalia • Epilepsia
Síndrome de Prader-Willi	• Retraso mental • Obesidad • Baja talla • Hipogenitalismo
Síndrome de Klinefelter	• Talla alta • Hipogenitalismo • Deficiencia mental (20%)

Nota: Elaboración propia, de acuerdo con datos de Saldarriaga *et al.* (2014).

Tabla 14. Diagnósticos diferenciales del Síndrome de X Frágil

Síndromes	Retardo Mental	Talla*	Perímetro Cefálico*	Tamaño testicular*	Peso*	Pruebas diagnósticas
Síndrome de X Frágil	Leve a moderado	+++	++	+++	++/+++	PCR, Southern Blot
Síndrome de Sotos	Leve a problemas en el aprendizaje	+++	+++	++	++	Secuenciación y/o FISH gen NSD1
Síndrome de Prader-Willi	Leve a moderado	+	++	+	+++	FISH 15q11.2-q13
Síndrome de Klinefelter	Ausente o leve	+++	++	+	++/+++	Cariotipo

* Se utilizan las siguientes convenciones: + menor que en la población general; ++ similar que en la población general; +++ mayor que en la población general.

Nota: Tomado de Saldarriaga *et al.* (2014).

Tratamiento

En la patología del síndrome del X frágil, en la actualidad no existe un tratamiento curativo; lo que se busca es disminuir los síntomas más recurrentes en la enfermedad, tales como las afectaciones cardíacas, esqueléticos, oculares, otitis, convulsiones y, mayormente los problemas psicológicos, con medidas psicopedagógicas, como terapias de lenguaje y aprendizaje, con la ayuda de tratamientos farmacológicos para los síntomas poco controlables en los pacientes con el SXF (Milá, 2015).

También, a esos individuos, aparte del tratamiento farmacológico, se les brinda apoyo para mejorar su rendimiento intelectual, y se contribuirá con una terapia sensorial, lecciones de apoyo o educación especializada, que se denomina terapia multidisciplinar, la que se da en conjunto con

especialistas en la población. Asimismo, existe un tratamiento farmacológico para personas con hiperactividad y crisis epilépticas, entre otros padecimientos asociados al SXF (Milá, 2015).

Tratamiento farmacológico

Tratamiento farmacológico del TDAH en SXF

Los fármacos estimulantes se encuentran dentro de la clasificación de los psicofármacos simpaticomiméticos que, al mostrar una organización y mecanismo de acción parecido a las catecolaminas, dopamina (DA) o noradrenalina (NA), hacen que desarrollen la actividad del sistema nervioso central. El tratamiento tiene una administración tipo oral, con un inicio de efecto ligero, el cual posee, al mismo tiempo, información sobre seguridad bien evidenciado, dando como reacciones adversas las poco agresivas y reversibles. Es por ello, que el tratamiento es descrito como seguro y eficaz. Según la FDA, existen dos psicoestimulantes autorizados para este trastorno, como lo son el metilfenidato y las anfetaminas. Aunque el mecanismo de acción de los fármacos estimulantes no se conoce del todo, se sabe que producen un incremento de noradrenalina y dopamina en el espacio sináptico (García, Blasco, Huete y Sabaté, 2015).

Tratamiento farmacológico del Trastorno ansioso social

El abordaje farmacológico más utilizado que se da en este caso, y que beneficia en otros ámbitos; por ejemplo, el lenguaje en pacientes con SXF o portadores de la PM, es el de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), como lo es el fármaco sertralina (García, 2017). Los ISRS se tienen que manejar como primera elección en niños y adolescentes que presenten un trastorno de ansiedad; por lo que los profesionales en salud optan por prescribir este tipo de fármaco; además, por ser autorizados para el TOC pediátrico (Sánchez y Hervías, 2018).

Tratamiento no farmacológico

Primeramente, lo que se debe hacer es diagnosticar el síndrome del X frágil. Seguidamente, lo más recomendable es brindar información de carácter genético y psicoeducativo, tanto al paciente como a los familiares encargados de él, en relación con las posibles manifestaciones que

pueda presentar cada individuo, dependiendo del fenotipo cognitivo-conductual que presente. Consecutivamente, se debe someter a una valoración total, en cuanto a habilidades y competencias cognitivas, conductuales y lingüísticas de cada persona con el SXF, para poder determinar cuáles son los principales defectos y limitantes que este presenta, para poder proponer un tratamiento no farmacológico más apropiado, basado en sus afectaciones (Medina, 2014).

El abordaje que se les ofrecerá a los individuos con los distintos padecimientos: serán asistidos por profesionales de salud encargados de la población en estudio. Muchas veces, gracias a este tratamiento, muchos individuos tienden a ser mejorados casi en su totalidad, reducidos o nivelados, y por ende esos pacientes van a tener una mejor calidad de vida e intervención social, que en su mayoría es uno de los síntomas que más los afecta: el trastorno ansioso social. Seguidamente, se presentan, rápidamente, algunas propuestas de intervención que han sido planteadas, como lo son: terapias motoras, terapias de lenguaje, actividades sociales, actividades visuales y auditivas (para reducir la distracción), actividades relajantes, deportes, entre otras (Medina, 2014).

Según Arteaga (2013), menciona que uno de los tratamientos no farmacológicos que se deben realizar es brindar consejería genética en pacientes con autismo y síndrome de X frágil, que será expuesto a continuación:

> Los aspectos genéticos y moleculares de los desórdenes del espectro autista (ASD) y los asociados al síndrome de X frágil (FXD) pueden ser difíciles de transmitir a un paciente o a sus familiares. La consejería genética puede incrementar el papel del médico, obteniendo la historia clínica y familiar, determinando el riesgo de ser heredado y construyendo una relación con el paciente y la familia de tal manera que la comunicación sea efectivamente facilitada entre ellos y el médico. El consejero genético puede también identificar emociones así como cuestiones culturales y sociales que el médico deba tener en cuenta para su trabajo con el paciente (p. 66).

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

Este apartado se compone por la explicación del enfoque, el diseño de la investigación y las fuentes de información, por medio de las cuales se recopilarán los datos, entre otras metodologías que sean necesarias para poder abarcar toda la información que conlleva esta investigación.

Enfoque de la investigación

De acuerdo con Hernández, Fernández y Baptista (2014), una información sobre la historia de los enfoques que se presentan en una investigación es:

> A lo largo de la historia de la ciencia han surgido diversas corrientes de pensamiento (como el empirismo, el materialismo dialéctico, el positivismo, la fenomenología, el estructuralismo) y diversos marcos interpretativos, como el realismo y el constructivismo, que han abierto diferentes rutas en la búsqueda del conocimiento. Sin embargo, y debido a las diferentes premisas que las sustentan, desde el siglo pasado tales corrientes se "polarizaron" en dos aproximaciones principales de la investigación: el enfoque cuantitativo y el enfoque cualitativo (p. 4).

La investigación presenta un enfoque cualitativo, ya que se basa en métodos de recolección y análisis de datos sin medición numérica, como las descripciones y las observaciones. Por lo regular, las preguntas e hipótesis nacen como parte del proceso de investigación, y se mueven entre los eventos y su interpretación, entre las respuestas y el desarrollo de la teoría. Al ser de carácter cualitativo, este en su mayoría es utilizado primero para manifestar y clarificar las interrogantes más relevantes que surgen en la investigación, y seguidamente se da respuesta a cada una de ellas durante el proceso del desarrollo (Hernández *et al*., 2014).

Diseño de la investigación

El trabajo a desarrollar según el enfoque en que se basa, presenta un diseño de investigación principalmente con características del diseño de investigación-acción, el cual tiene como objetivo entender y solucionar el problema encontrado en una determinada población o grupo de individuos asociados a una situación en específico. Igualmente, se basa en contribuir con datos teóricos que los dirija en las decisiones durante el proceso o desarrollo de la investigación sobre la patología seleccionada (Hernández *et al*. 2014).

La información encontrada servirá como guía por medio de estudios científicos, ya que en ellos se realizaron procesos secuenciales de tratamientos en el síndrome del X frágil, y que al mismo tiempo poseen relación directa con la patología en estudio, tanto a nivel nacional como internacional.

Fuentes de información

En este apartado, ya conocido el tipo de investigación se procede a recolectar las fuentes de información necesarios para llevar a cabo el desarrollo de la investigación, el cual consta de datos proporcionados por bases bibliográficas, documentos de interés o repositorios. Además, el medio de recolección de dichos datos se define por medio de la elección del método más adecuado con el fin de que este sea confiable, permitido y objetivo (Hernández *et al*., 2014).

Las fuentes de información son de tipo terciario, de carácter bibliográfico; para la investigación que se llevará a cabo, se tomarán en cuenta artículos científicos, tesis, estudios de eficacia y seguridad sobre los fármacos seleccionados sobre la patología a estudiar, como lo es el síndrome del X frágil (SXF) y otros trabajos de investigación asociados a la enfermedad, que se basan principalmente en temas que abarquen información sobre el SXF, como sus manifestaciones, diagnósticos y tratamientos farmacológicos, principalmente como los fármacos psicoestimulantes, antidepresivos y antioxidantes utilizados en la patología antes mencionada, u otra información que sea de suma importancia para desarrollar, de una manera más completa, el tema a estudiar e investigar.

Muestra

La presente investigación se clasifica en muestras teóricas o conceptuales, que se encuentran dentro de las muestras orientadas a la investigación cualitativa, ya que, tal y como lo mencionan Hernández *et al*. (2014), citando a Draucker, Martsolf, Ross y Rusk (2007), este tipo de muestra se utiliza: "cuando el investigador necesita entender un concepto o teoría, puede muestrear casos que le sirvan para este fin. Es decir, se eligen las unidades porque poseen uno o varios atributos que contribuyen a formular la teoría" (p. 389).

Este trabajo es meramente teórico y conceptual, ya que toda la información para desarrollar la investigación solo se obtendrá por medio de revisiones bibliográficas, como: tesis, artículos científicos y de revisión, libros, estudios y ensayos basados en la patología del síndrome del X frágil y de los fármacos seleccionados para la comparación de eficacia y seguridad en el trabajo; se utilizará de quince a veinte (15-20) artículos o ensayos para realizar el análisis de resultados, y de cincuenta a cien (50-100) artículos para desarrollar los demás capítulos basados en el tema de investigación; por lo que esto se establecería como la muestra; no se realizarán ningún tipo de entrevistas ni encuestas a profesionales, ni tampoco se trabajarán ni manipularán datos con personas.

Criterios de inclusión

En esta investigación, el estudio se realizará a nivel internacional; se utilizarán artículos menores a los últimos diez años de publicación, en los cuales se hace referencia al ácido ascórbico (vitamina C) y tocoferol (vitamina E), de manera combinada e individual. Asimismo, de los fármacos metilfenidato y sertralina en el tratamiento del síndrome del X frágil sobre la eficacia y seguridad en su administración, así como su patología, síntomas y temas relevantes asociados al SXF, tomando como referencia de los artículos ambos géneros, con un rango de edad de 1 a 19 años.

Criterios de exclusión

En la investigación se excluyeron artículos en los cuales presentaban información del uso de la vitamina C, vitamina E, metilfenidato y sertralina en patologías no relacionadas con el síndrome del X frágil, y que además se utilizaran fármacos no estudiados; por último, se excluyeron los artículos con una antigüedad mayor a los últimos diez años y todos aquellos que no pertenecían a los idiomas español e inglés.

Categoría de Análisis

El presente apartado corresponde a la categoría de análisis planteadas en esta investigación.

Tabla 15. Matriz de codificación: Investigaciones con Enfoque Cualitativo

Objetivo	Categoría de Análisis	Subcategoría	Definición Conceptual	Instrumento	Ítem
Comprobar la eficacia y seguridad de la terapia farmacológica con antioxidantes como X-trocomir (ácido ascórbico y tocoferol) en la patología del síndrome del X frágil,	Eficacia y seguridad del tratamiento con antioxidantes en el SXF.	Tratamiento con antioxidantes en el SXF.	La combinación de antioxidantes, como lo son el ácido ascórbico y el alfa. Tocoferol: se ha logrado comprobar, mediante diversos	Análisis de contenido de artículos.	-Dosis terapéutica. -Vía de Administra-ción. -Alteraciones farmacocinéticas. -Tolerancia al tratamiento.

obteniendo la información básica para la comparación con los fármacos metilfenidato y sertralina.			estudios, que regula el estrés oxidativo, mejorando así los síntomas más comunes, y al mismo tiempo genera una buena tolerabilidad y seguridad, ya que no presentó efectos secundarios (Calvo, 2016).		-Efectos adversos. -Toxicidad. -Posibles interacciones. -Edad para usar el fármaco.
Identificar la eficacia de la combinación de fármacos psicoestimulantes, antidepresivos y antioxidantes más utilizados,	Eficacia de la combinación de fármacos psicoestimulantes y antidepresivos.	Combinación de fármacos psicoestimulantes y antidepresivos.	Dentro de los fármacos más utilizados se pueden mencionar a los estimulante	Análisis de contenido de artículo.	-Dosis terapéutica. -Vía de Administración.

que permita un respaldo de uso terapéutico como primera línea en función de la calidad de vida en la patología del síndrome de X frágil.			s como el metilfenidato, que ayudan a disminuir las conductas psiquiátricas, y a los (ISRS) como lo es el fármaco sertralina, que posee efectos positivos en el lenguaje (Salcedo, Hagerman, y Martínez, 2019a).		-Alteraciones farmacocinéticas. -Tolerancia al tratamiento.
Comparar los niveles de efectividad y seguridad entre X-trocomir y los fármacos metilfenidato y sertralina basándose en la	Eficacia y seguridad entre los fármacos seleccionados para el SXF.	Tratamiento X-trocomir versus los fármacos metilfenidato y sertralina.	Tratamiento con las dos vitaminas: se reduce el estrés oxidativo, el cual disminuye	Análisis de contenido de artículo.	-Dosis terapéutica. -Vía de Administración.

disminución de los principales síntomas, para poder seleccionar el mejor tratamiento farmacológico en el síndrome del X frágil.			los principales síntomas que atacan a los pacientes. Las dos vitaminas brindan eficacia y seguridad al ser utilizadas (Calvo, 2016).		-Alteraciones farmacocinéticas. -Tolerancia al tratamiento.

Nota: Elaboración propia (2020).

Instrumento de Recolección de Información

El instrumento a utilizar es mediante un análisis de contenido, se realizará una revisión de artículos científicos, que traten de la patología de síndrome de X frágil, artículos o estudios enfocados en la eficacia y seguridad en los tratamientos farmacológicos compuestos por Vitamina C, Vitamina E, metilfenidato y sertralina en la enfermedad de SXF. Asimismo, es una técnica que se podrá aplicar para la elección de los artículos deseados, con el fin de obtener de ellos la información más exacta y certera para la investigación, y así se evidenciarán los parámetros que se requieren en cada categoría planteada en los objetivos.

Procedimiento de Recolección y Análisis de datos

Procedimiento de Recolección de Datos

El proceso de recolección de datos, que se llevará a cabo en esta investigación, es mediante una revisión bibliográfica con artículos que no poseen más de diez años de antigüedad, basados en estudios de eficacia y seguridad de los fármacos establecidos en el tema de investigación, y en datos de información básica sobre la patología del síndrome del X frágil, obtenidos por medio del análisis de contenido de artículos. El presente trabajo se llevará a cabo con información tanto a nivel nacional como internacional, para poder realizar la comparación entre los fármacos.

Procedimiento de Análisis de Datos

Con respecto al procedimiento de análisis de datos, en el que se basará el trabajo, es por medio de los artículos que presentan las principales características de cada objetivo, seleccionados con el análisis de contenido, para realizar el correspondiente análisis de eficacia y seguridad planteado sobre los fármacos utilizados en la patología del síndrome del X frágil. Por otro parte, los datos obtenidos se analizarán con la implementación de programas informáticos como Microsoft Excel, con lo que se podrán crear tablas, y analizar datos que se obtengan por medio de la revisión bibliográfica, para poder realizar la comparación, y así elegir el mejor tratamiento.

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS

Categoría 1. Eficacia y seguridad del x-trocomir (ácido ascórbico y tocoferol)

En un estudio basado en la efectividad de la combinación de antioxidantes, ácido ascórbico y alfa-tocoferol, en los problemas cognitivos y de comportamiento asociados al síndrome X-frágil, realizado por de Diego *et al.* (2017) en España, mostró que el tratamiento fue tolerado por los individuos y que, además, no se encontraron evidencias de efectos adversos mayores. Por parte de los problemas cognitivos, se obtuvo un mejor rendimiento de potencia de un 65%, y en cuanto a los pacientes que presentaban déficit de lenguaje, se logró mejoras en un 45%, posterior a las 12 semanas de recibir tratamiento con características antioxidantes como el x-trocomir (ascórbico y alfa-tocoferol). Pese a esos resultados, no se ha comprobado eficacia en niños menores a seis años con la patología del SXF.

En relación con los resultados reportados, se puede fundamentar el uso del x-trocomir (ácido ascórbico y tocoferol), porque posee alta efectividad, ya que cuando este fármaco es aplicado, los pacientes muestran una respuesta positiva al medicamento y una buena tolerancia al tratamiento, y no se reportan efectos adversos de alto riesgo durante el periodo de las 12 semanas en que fue aplicado el tratamiento. Asimismo, se toman como aspectos positivos de eficacia, los progresos en cuanto a potencia de un 55% en los síntomas cognitivos característicos en los individuos en tratamiento, que es una combinación de vitaminas, catalogadas como antioxidantes ricos en ácido ascórbico y alfa-tocoferol, generándoles, así, a los pacientes, la posibilidad de conseguir una mejor calidad de vida. Sin embargo, no se tiene suficiente información, ni se ha comprobado eficacia en niños menores a seis años con dicho padecimiento (de Diego *et al.* 2017).

Por otra parte, en otro estudio de una combinación de ácido ascórbico y α-tocoferol para probar la efectividad y seguridad en el síndrome del X frágil: protocolo de estudio para un ensayo de fase II, aleatorizado y controlado con placebo, tuvo como objetivo evidenciar si el tratamiento de manera combinada de ácido ascórbico (vitamina C) 10 mg / kg / día y α-tocoferol (vitamina E) 10 mg / kg/ día, disminuye los principales síntomas del FXS, y si presenta seguridad en individuos del género masculino con un rango de edad de 6 a 18 años, en comparación con el placebo. El estudio fue medido al inicio del tratamiento y después de 12 y 24 semanas de tratamiento, mediante las escalas de evaluación estandarizadas. Finalmente, la seguridad de los fármacos suministrados

fue valorada con el formulario corto de la lista de verificación del comportamiento del desarrollo (DBC-P24) y la escala de inteligencia de Wechsler para Niños (de Diego *et al.* 2014).

De igual importancia, se encontró un estudio acerca del uso de antioxidantes para el tratamiento de los trastornos cognitivos y de comportamiento en individuos con el síndrome X frágil, donde se tomaron en cuenta los antioxidantes como el ácido ascórbico (Vitamina C) y tocoferol (Vitamina E), ya que estas vitaminas liposolubles intervienen reduciendo el estrés oxidativo, el cual es un factor relevante que se presenta en la patología del SXF. Además, una característica importante es que su eliminación se da por medio del riñón de manera muy eficaz, debido a su liposolubilidad (de Diego, Pérez y Herrera, 2012).

Durante este estudio, se administraron dos dosis diarias de la combinación de Vitamina E de 10 mg/kg/día (Máximo de 60mg/día) más Vitamina C (Ácido Ascórbico) de 10mg//kg/día (Máximo de 800mg/día); suministrada a la hora del desayuno y durante la cena. El grupo de placebo de igual manera recibió la dosis de placebo en el horario indicado anteriormente. Este tratamiento fue administrado en los pacientes del estudio, de la siguiente manera: vitaminas E+C o placebo en el periodo de la fase l; luego a todos los participantes se les suministraron las vitaminas E+C durante la fase ll (de Diego *et al.* 2012).

En efecto, este ensayo tuvo una duración de 28 semanas de tratamiento; la primera semana consistió en realizar examinación inicial, la fase l fue de 12 semanas y el tratamiento fue administrado por el Hospital Carlos Haya. Posteriormente, se utilizó otra semana para ejecutar el segundo chequeo; la fase ll tuvo una duración de 12 semanas y, por último, se tomó una semana para efectuar la tercera valoración de seguimiento de los participantes. También, se recopilaron datos e informes por medio de los familiares, encargados de los individuos de la familia y por los educadores en el periodo del estudio (de Diego *et al.* 2012).

Como consecuencia, los resultados de nivel de estrés oxidativo tuvieron la debida eficacia y seguridad, ya que fue valorado durante tres semanas a los 0, 3 y 6 meses mediante los distintos exámenes tales como el nivel de glutatión, los rangos de oxidación de lípidos y proteínas, la función hormonal suprarrenal. Igualmente, se efectuaron estudios para examinar el progreso en el comportamiento de los participantes por medio de inventarios de conductas en el desarrollo (DBC-P y DBC-T) y cuestionario de Conners para padres y educadores (de Diego *et al.,* 2012).

También se utilizó la Escala de inteligencia revisada para niños de Wechsler, para evaluar el aprendizaje. Gracias al tratamiento farmacológico administrado de la manera adecuada y al abordaje no farmacológico utilizado, se espera que llegue a la mayoría de los tejidos del organismo, con el fin de eliminar el exceso de radicales libres encontrados en las células, y así reducir el estrés oxidativo desarrollado por la enfermedad del SXF, y obtener mejoras en los déficits cognitivos y de conducta (de Diego *et al.* 2012).

Tabla 16. Muestra demográfica en el ensayo fase II de antioxidantes para pacientes con Síndrome X frágil entre 6 y 8 años de edad

Características de los pacientes	Activo (n = 15)	Placebo(n = 15)	Total(n = 30)
Edad, años, M(SD)	12.1(3.4)	11.7(4.8)	11.6(4.2)
Grupos de edad, *n* (%)			
6–12 años	7(56)	8(44)	15 (50)
13–18 años	8(37)	7(63)	15 (50)
Género, *n* (%)			
Varón	15(50)	15(50)	30(100)
Peso M(SD)	53.2(6.6)	50,9(6.6)	52,1(4.6)
Tratamiento psicofarmacológico (%)	11(36,66)	7(23.3)	18 (60)
Cuestionario de Conners revisado para padres M(SD)			
DSM-IV Hiperactivo/impulsivo	67.8(12.1	64.2(12.0)	66,0(12.0)
DSM-IV Inatento	60.3(8.8)	62.2(9.3)	61.3(9.0)
Cuestionario de Conners revisado para profesores, M(SD)			
DSM-IV Hiperactivo/impulsivo	62.8(10.3)	64.7(14.4)	63.7(12.3)
DSM-IV Inatento	64.6(6.7)	67.6(8.1)	66.1(7.5)
Condiciones asociadas, *n* (%)			
Epilepsia	1(3.3)	0(0)	1(3.3)
Asma	2(6.6)	0(0)	2(6.6)
Síntomas Autistas	2(6.6)	2(6.6)	4(13.2)
Desordenes obsesivos compulsivos	0(0)	1(3.3)	1(3.3)

Note: DSM-IV = **Manual de diagnóstico de trastornos mentales,** 4th Edición; M =Media; SD =Desviación estándar; n =número de pacientes; p = significado estadístico; % = porcentaje.

Nota: Tomado de de Diego *et al.* (2012).

Tabla 17. Características de los pacientes y tasas de respuesta en subgrupos tras 12 semanas de tratamientos con una combinación de antioxidantes (vitaminas C y E) o placebo

		(Número.de pacientes respondedores tras 12 semanas de tratamiento / pacientes con síntomas)		
Patient Characteristics	n (inicial)	Antioxidante	Placebo	*p*
Pacientes	30	(11/15)	(4/15)	.04
Grupos de edad				
6-12 años	15	(7/8)	(1/8)	*.04*
13-18 años	15	(4/7)	(3/7)	ns
Cuestionario de Conners revisado para padres				
DSM-IV Hiperactivo/impulsivo	22	(7/10)	(2/12)	*.04*
DSM-rV Inatento	21	(5/9)	(4/12)	*ns*
Cuestionario de Conners revisado para profesores)				
DSM-IV Hiperactivo/impulsivo	23	(5/12)	(2/11)	*ns*
DSM-IV Inatento	26	(8/13)	(2/13)	*ns*

Note: DSM-IV = **Manual de diagnóstico de trastornos mentales,** 4th Edición; M =Media; SD =Desviación estándar; n =número de pacientes; *p* = significado estadístico; % = porcentaje.

Nota: Tomado de de Diego *et al.* (2012).

Se puede agregar otro dato de suma importancia sobre estudios de la combinación con antioxidantes como ácido ascórbico y tocoferol. Este estudio clínico se llevó a cabo por medio de "los investigadores de la Unidad de Gestión Clínica (UGC) de Salud Mental del Hospital Regional Universitario de Málaga, integrados en el grupo de investigación del Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA)"; se incluyeron 36 participantes con un rango de edad entre 1 y 8

años. que presentaron manifestaciones como hiperactividad, conductas ansiosas y déficit de lenguaje a edades tempranas del síndrome X frágil (ConSalud.es, 2016).

Algunos de los ensayos han obtenidos resultados efectivos hasta con un 60% de éxito después de suministrar el tratamiento de combinación de vitaminas antioxidantes en alrededor de 100 participantes. De esta manera, estos investigadores han completado cuantiosos estudios de investigación preclínica para verificar la incorporación de una nueva terapia farmacológica, que radica en un tratamiento a base de una composición de vitaminas liposolubles antioxidantes, tales como ácido ascórbico (vitamina C) y tocoferol (vitamina E), la cual fue administrada a 29 pacientes del ensayo, con el fin de cambiar las manifestaciones que afectan al individuo y, al mismo tiempo, brindar seguridad y eficacia del tratamiento (ConSalud.es, 2016).

En cuanto a otro ensayo clínico fase III, doble ciego, de una vía cruzada, para evaluar la seguridad y la eficacia de la combinación de ácido ascórbico (vitamina C) y tocoferol (vitamina E) versus placebo para el tratamiento de los trastornos cognitivos y de comportamiento en población infantil con Síndrome X frágil, debido a que previamente en otros ensayos se manifiesta estrés oxidativo en el sistema nervioso del modelo animal del SXF. Actualmente, se ha encontrado que la administración de un tratamiento crónico con antioxidantes regula la actividad de NADPH-oxidasa, y mejora el estrés oxidativo, además de las conductas del comportamiento y el aprendizaje (Pérez y Gil, 2015).

Este estudio se realizó en 64 pacientes con edades desde los 6 a los 18 años, como producto de esos ensayos clínicos controlados con placebo, mostraron un progreso evidente en la sintomatología tras la administración del tratamiento de 12 semanas, de una dosis terapéutica de la combinación de vitaminas antioxidantes, con el propósito de establecer efectividad y seguridad de la combinación de las dos vitaminas en población pediátrica con SXF, debido a la ausencia de terapias farmacológicas alternativas en los últimos años, y así poder ofrecerle a esta población afectada una mejor calidad de vida (Pérez y Gil, 2015).

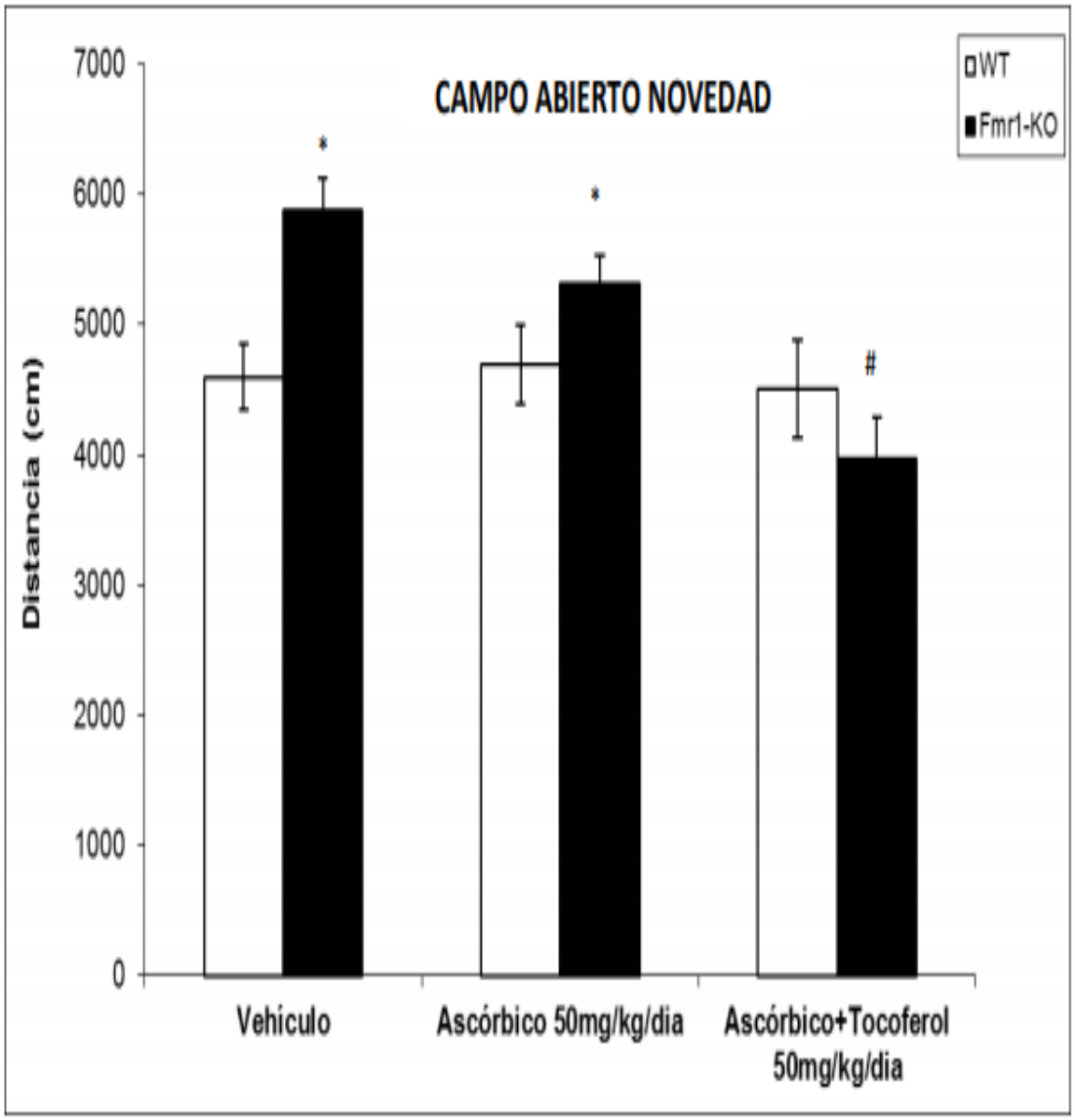
En un estudio sobre el estrés oxidativo como diana de tratamiento en el síndrome del X frágil, realizado en ratones Fmr1-KO que presentaban manifestaciones anormales a estímulos que pueden desencadenar ansiedad, fueron sometidos a un tratamiento crónico con antioxidantes, como lo fue la combinación de ácido ascórbico (vitamina C) + α-tocoferol (vitamina E), en comparación con otros métodos de tratamiento, con el fin de averiguar cuál es el más eficaz ante distintos

comportamientos anormales como hiperactividad, aprendizaje, ansiedad y oxidación de proteínas y lípidos en estos individuos que poseen la patología del SXF (García, 2015).

En cuanto a la mejora en la hiperactividad con antioxidantes, se utilizó como tratamiento farmacológico en los ratones una serie de fármacos vía oral con ácido ascórbico (vitamina C) y, además, la combinación de ácido ascórbico (vitamina C) + α-tocoferol (vitamina E), para valorar las manifestaciones en la ansiedad y en el aprendizaje; este estudio primeramente fue sometido a ciertas pruebas antes y después del tratamiento con la vitamina E y la vitamina C, basadas en el comportamiento, arrojando como resultados, en estos ratones Fmr1-KO, que presentan características fuera de lo normal en cuanto a provocaciones que pueden desencadenar un estado de ansiedad (García, 2015).

Después de recibir el tratamiento crónico de manera combinada con las vitaminas C y E, se logró evidenciar que regula el trayecto recorrido por los ratones con la patología en relación con otros ratones sanos en la prueba, que fueron sometidos en el campo abierto; gracias a eso se alcanzó observar que este modelo de ratón, en lo que es la hiperactividad, también se normaliza, por lo que se le atribuye cierta conducta al estrés oxidativo definido en el ratón Fmr1-KO (véase la figura 28) (García, 2015).

Figura 28. Distancia recorrida en 15 min en el primer día de la prueba del campo abierto



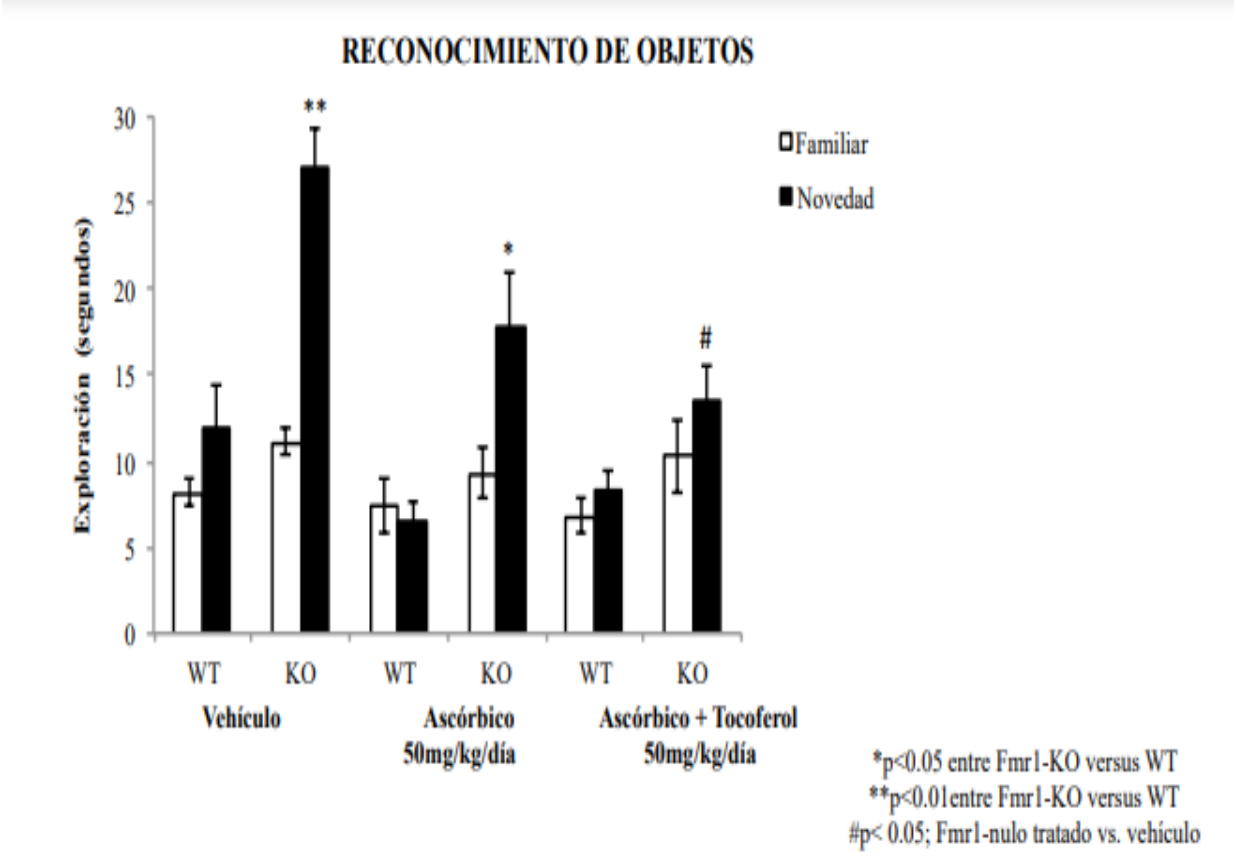
Nota: Tomado de García (2015).

Con base en la figura 28, en la distancia recorrida en 15 minutos en el primer día de prueba del campo abierto, se muestra un efecto positivo del tratamiento con una combinación de vitaminas antioxidantes, como el ácido ascórbico más tocoferol en una dosis de 50 mg/kg/día en la

normalización de la distancia recorrida en el campo abierto, donde $p<0.05$ es el nivel de significancia, por lo que Fmr1-KO es significativamente mayor que WT (García, 2015).

Por otra parte, este estudio presenta resultados positivos, basados en la mejora del aprendizaje por medio de la combinación de antioxidantes como la vitamina C y la vitamina E, ya que los pacientes que recibieron el tratamiento antes mencionado, revirtieron las anormalidades previamente encontradas, dando como resultado la regulación del comportamiento del Fmr1-KO frente a los sanos. Asimismo, existe diferencia indicadora en el grupo práctico Fmr1-KO en vehículo, lo que mostraría una recuperación en el aprendizaje (García, 2015).

Figura 29. Tiempo de exploración de nuevos objetos. Se muestra un efecto positivo del tratamiento con la combinación de ácido ascórbico con α- tocoferol (50 mg/kg/día) en la normalización de la exploración del objeto nuevo en la prueba de reconocimiento de objeto



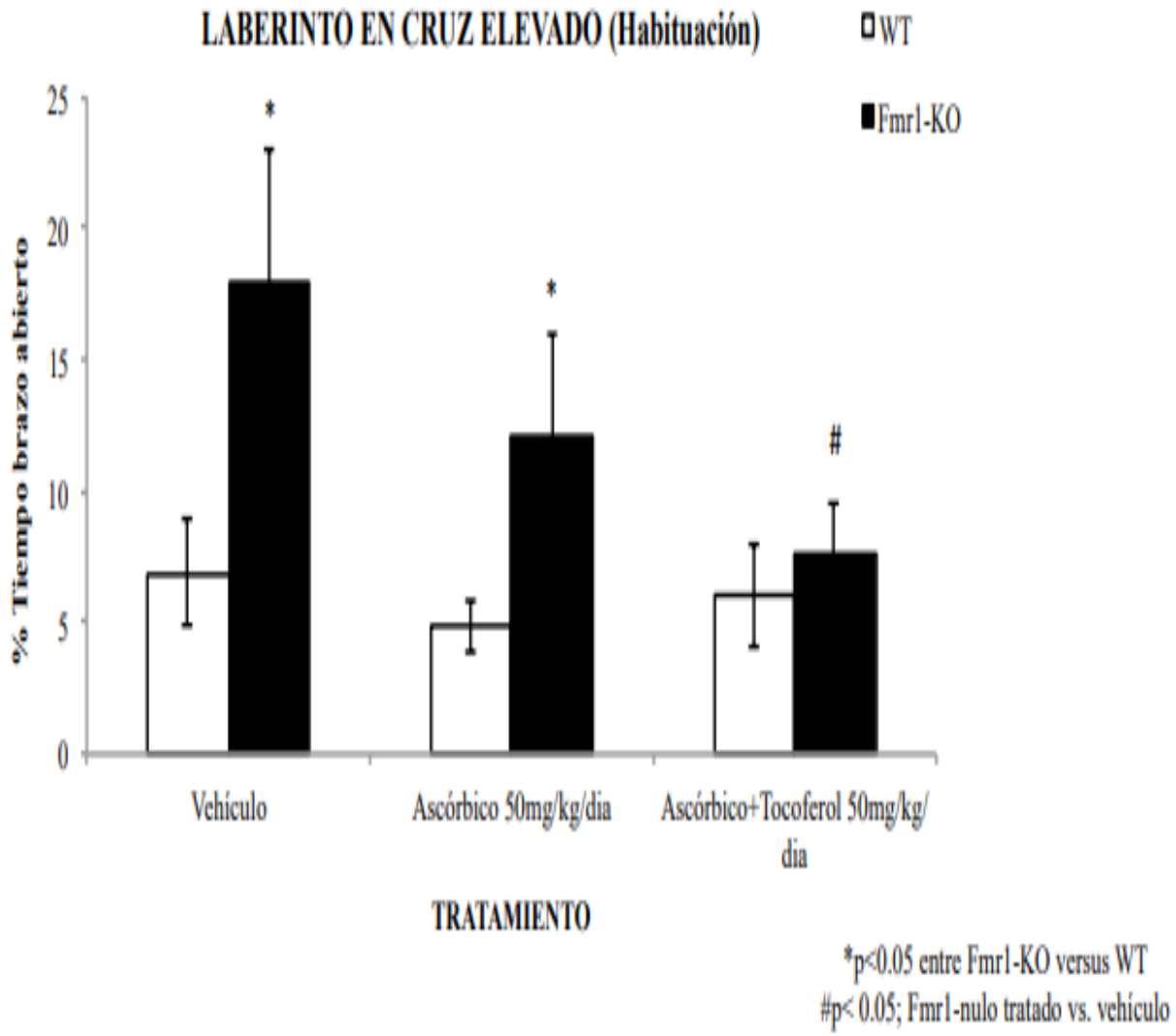
Nota: Tomado de García (2015).

Como se puede observar en la figura 29, trata del tiempo de exploración de nuevos objetos; aquí se puede visualizar un efecto positivo del tratamiento con la combinación con vitaminas antioxidantes de ácido ascórbico con α- tocoferol (50 mg/kg/día) en la normalización de la exploración del objeto nuevo en la prueba de reconocimiento de objeto, comparando el modelo animal Fmr1-KO versus WT (García, 2015).

Se puede adicionar la normalización de la respuesta ansiosa con la combinación de vitaminas antioxidantes, donde se utiliza como herramienta de prueba el modelo del laberinto en cruz elevado (plus maze), en el que un índice de la ansiedad revelada es igual al tiempo que el animal dura en el brazo cerrado del laberinto (García, 2015 citando a Lister, 1987). Para comprobar las discrepancias entre genotipos en el comportamiento ansioso y cómo se ven involucrados los tratamientos en este caso, el ensayo se realizó de la siguiente manera: midiendo el porcentaje de tiempo en el que el ratón persiste en el brazo abierto (García, 2015).

En la siguiente figura 30 se ejemplifica el porcentaje del tiempo que los ratones, tanto WT como Fmr1-KO, se encuentran en el brazo abierto del laberinto para cada tratamiento. Ahora bien, se consiguió distinguir que el tratamiento combinado de las vitaminas C y E regulariza la proporción de tiempo en que los ratones Fmr1-KO residen en el brazo abierto a niveles equivalentes descubiertos en los ratones WT control-sano (García, 2015).

Figura 30. Distancia recorrida en el segundo día (habituación) de la prueba del laberinto en cruz (plus maze). Se muestra un efecto positivo de la combinación de ácido ascórbico y α-tocoferol en la normalización del porcentaje de permanencia por cada grupo de ratones y tratamiento ± SEM

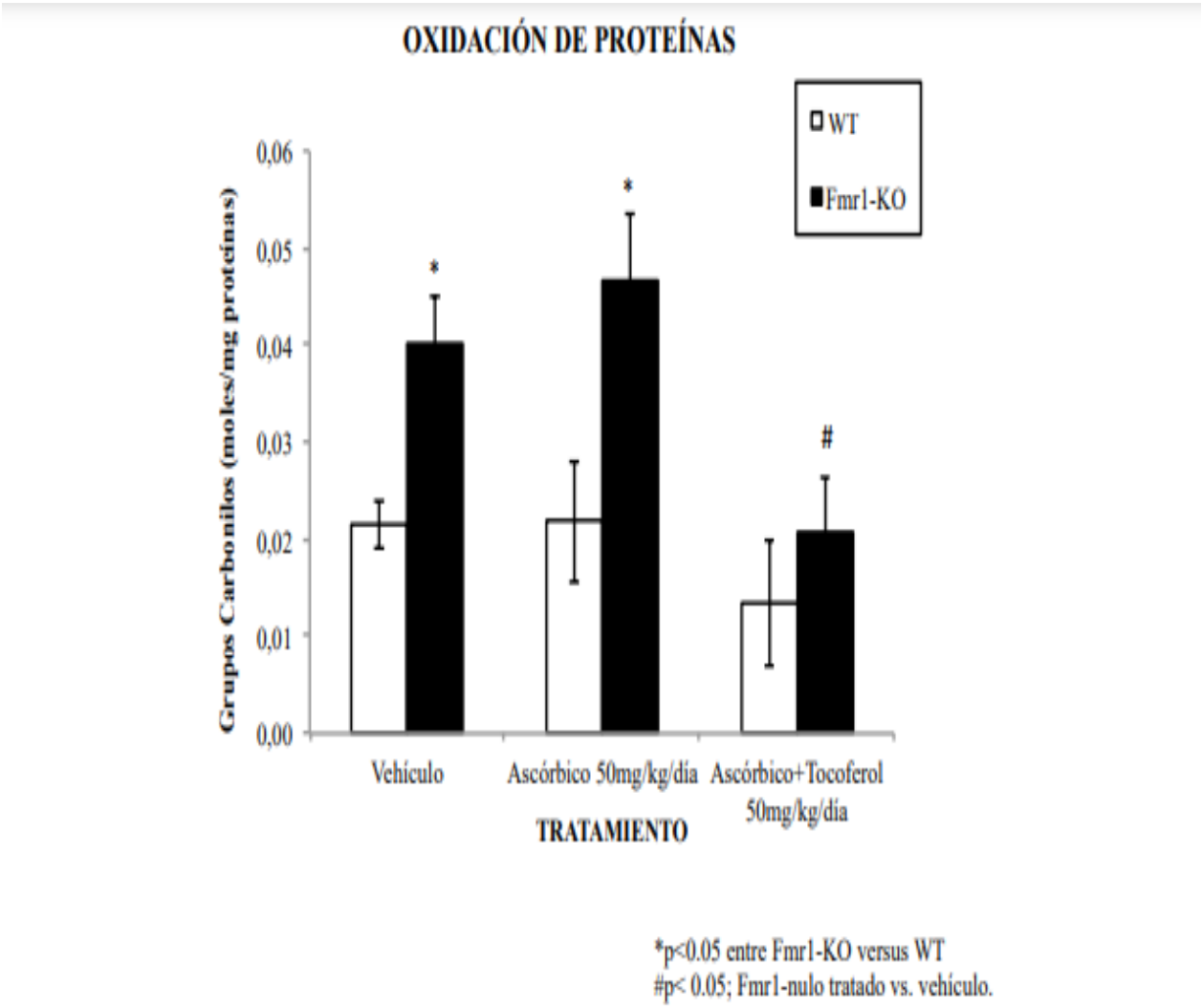


Nota: Tomado de García (2015).

Como resultado de mejoras en la oxidación de proteínas y lípidos después de estar sometidos a los tratamientos con antioxidantes, en este ensayo se estudiaron los grupos carbonilos. En la figura 31 se muestra cómo la aplicación del tratamiento con ácido ascórbico mantiene las diferencias significativas entre Fmr1-KO y WT-control (*p< 0.05; Fmr1-nulo tratado versus vehículo), mientras el uso del tratamiento crónico con los antioxidantes ácido ascórbico y α-

tocoferol reduce la producción de grupos carbonilos en ratones Fmr1-KO versus WT (García, 2015).

Figura 31. Medida de la oxidación de proteínas en cerebro tras los tratamientos crónicos. La aplicación de un tratamiento crónico con los antioxidantes ácido ascórbico y α-tocoferol reducen la producción de grupos carbonilos en ratones Fmr1-KO. Contenido relativo de grupos carbonilos (nmol/mg de proteínas totales) en homogeneizado total de cerebro de ratones control (WT) y Fmr1-KO

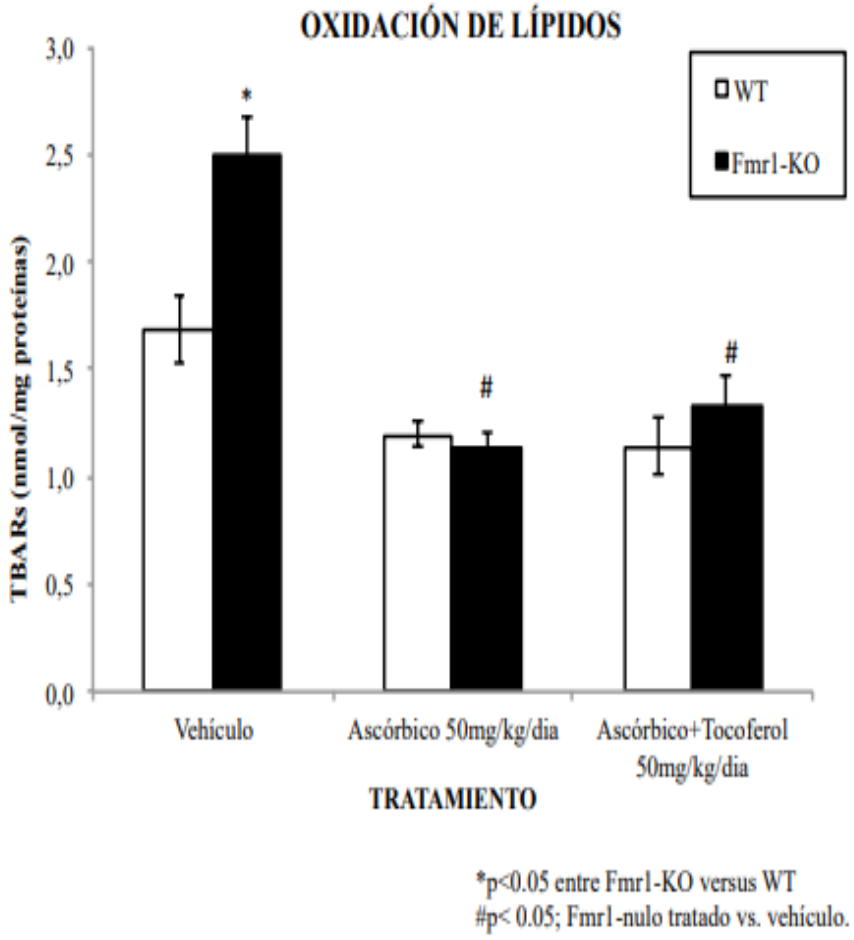


Nota: Tomado de García (2015).

En concordancia con los niveles de TBARs, se puede decir que son un factor importante para medir la peroxidación de lípidos. Según lo evidenciado después del tratamiento crónico con el antioxidante Vitamina C de manera individual o combinado con vitamina E, genera una

normalización de los niveles de TBARs; caso contrario se muestra en los ratones Fmr1- KO tratados y los ratones Fmr1-KO del vehículo, ya que existen disconformidades mayores. Por ende, se encuentra que el tratamiento con antioxidantes tiene eficacia, ya sea administrada de manera individual la Vitamina C o de manera combinada con vitamina E en la regulación del biomarcador celular de oxidación; este comportamiento se puedo apreciar en la figura 32 (García, 2015).

Figura 32. Concentración de TBARs (nmol/mg proteínas). La aplicación de dos tratamientos distintos con la Vitamina C, su combinación con Vitamina E reduce la producción de TBARs. Contenido relativo de grupos TBARs (nmol/mg proteínas totales) en homogeneizado total del cerebro (WT) y Fmr1-nulos



Nota: Tomado de García (2015).

En otro ensayo basado en el estudio de la eficacia experimental con antioxidantes de un trastorno genético del neurodesarrollo infantil (SXF) en España, se tomaron en cuenta dos grupos: el grupo A estaba compuesto por niños con edades de 6 a 13 años y el grupo B eran individuos con edades de 13 hasta el 18 años. A estos se les realizó un estudio clínico acreditado para comprobar la eficacia del tratamiento con antioxidantes como la Vitamina C y la Vitamina E, en 30 pacientes que portaban la patología del SXF. Los participantes de este estudio presentaban características de hiperactividad basado con los criterios de DSM-IV, esto con la ayuda del test de Conners (Calvo, 2016).

Dentro de ellos, el 80% de los controles y el 75% de los pacientes son tratados. Existe otro grupo al que se le administra placebo y en un 45% de ellos poseen hiperactividad de grado grave; por otra parte, se encuentra un 35% que corresponde a la condición grave de hiperactividad, y son los pacientes que reciben el tratamiento con antioxidantes. A continuación, se mostrarán las características específicas de la población en estudio. Además, algunos de los individuos mostraban enfermedades como trastorno obsesivo compulsivo, trastorno del espectro autista y asma, que fueron tomados en cuenta para dicho ensayo (Calvo, 2016).

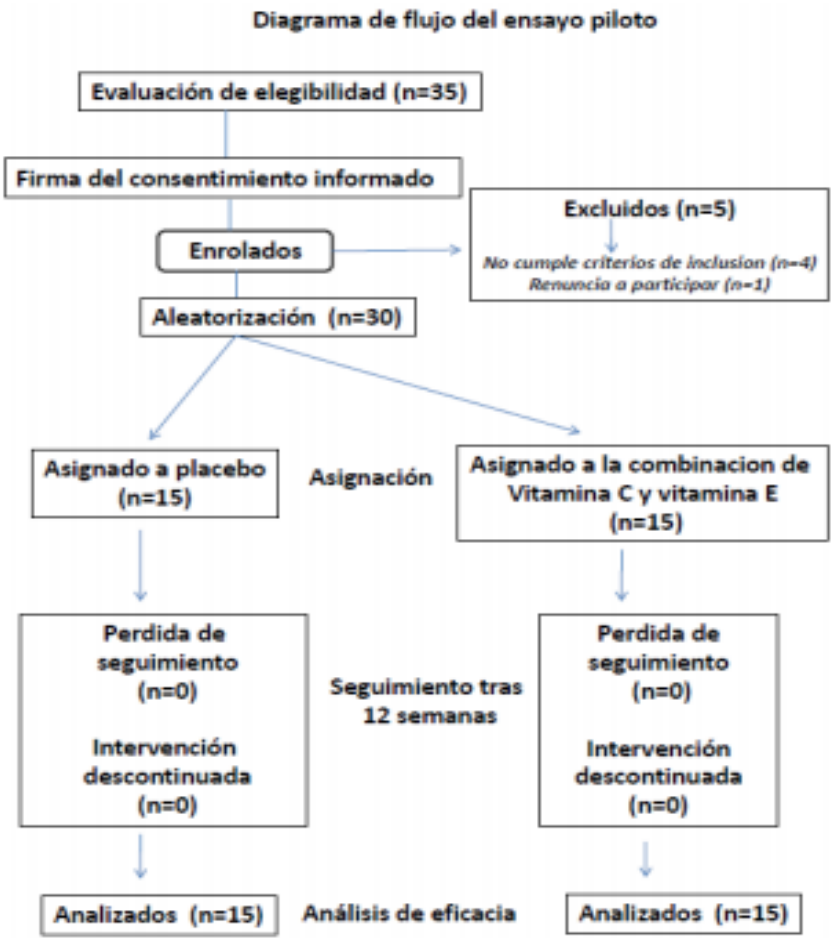
Tabla 18. Datos sociodemográficos de la muestra analizada, puntuación en la escala de Conners y condiciones médicas asociadas

CARACTERISTICAS DE LOS PARTICIPANTES	TRATADOS (N =15)	PLACEBO (N =15)	TOTAL (N =30)
Edad (años) (M / SD)	12,1 (3,4)	11,7 (4,8)	11,6 (4,2)
Grupos de edad. N (%)			
6-13 años	8 (53,3)	8 (53,3)	16 (50)
>13-18 años	7 (46,6)	7 (46,6)	14 (50)
Sexo. n (%)			
Varón	15 (50)	15 (50)	30 (100)
Peso (M / SD)	53.2 (6.6)	50.9 (6.6)	52.1 (4.6)
Tratamiento psicofármacos. N (%)	9 (56.25)	7 (43.75)	16 (55)
Escala de Conners para padres (M / SD)			
• Hiperactividad/ impulsividad (DSMIV)	67.8 (12.1)	64.2 (12)	66 (12)
• Inatención (DSMIV)	63 (8.8)	62.2 (9.3)	61.3 (9)
Escala de Conners para profesores (M / SD)			
• Hiperactividad/ impulsividad (DSMIV)	62.8 (10.3)	64.7 (14.4)	63.7 (12.3)
• Inatención (DSMIV)	64.6 (6.7)	67.6 (8,1)	66.1 (7.5)
Condiciones asociadas. N (%)			
EPILEPSIA	1 (3,3)	0 (0)	1 (3,3)
ASMA	2 (6.6)	0 (0)	2 (6,6)
TEA	2 (6.6)	2 (6.6)	4 (13,2)
TOC	0 (0)	1 (3,3)	1 (3.3)

Nota: Tomado de Calvo (2016).

Con respecto a la tabla 18, se muestran los datos sociodemográficos de la muestra analizada, así como las características de los participantes de este estudio, la puntuación en la escala de Conners realizada para los padres, y condiciones médicas asociadas encontradas más frecuentemente en la población con el síndrome del X frágil (SXF), como la epilepsia, el asma, los trastornos del espectro autista (TEA) y el trastorno obsesivo compulsivo (TOC) (Calvo, 2016).

Figura 33. Diagrama de flujo del ensayo piloto.



Nota: Tomado de Calvo (2016).

En el diagrama de flujo del estudio mencionado anteriormente, presentado en la figura 33, consta desde un inicio con 35 participantes, en el cual cinco participantes fueron excluidos, cuatro de ellos porque no cumplían con los requisitos establecidos por los criterios de inclusión y uno porque renunció a participar en dicho estudio. Seguidamente con los 30 individuos, estos se dividen en dos grupos de 15 personas (n=15) de manera aleatorizada; uno de ellos es el que recibe el placebo y el otro grupo es al que se le administra el tratamiento con la combinación de Vitamina C y Vitamina E, durante un periodo de 12 semanas, con el fin de analizar la eficacia del tratamiento asignado (Calvo, 2016).

A este estudio se le dio el debido seguimiento a cada uno de los pacientes participantes, para estudiar posibles efectos adversos que podían desarrollar durante el periodo de tratamiento

administrado con antioxidantes (Vitamina C y Vitamina E). En el periodo del estudio se notificaron reacciones adversas ligeras y por poco tiempo (8 en el grupo placebo y 5 en el grupo de tratamiento). También, existieron dos casos en que los individuos mostraron una reacción interrumpida, y los otros participantes manifestaron síntomas únicos (véase la tabla 19) (Calvo, 2016).

Todas las manifestaciones, tanto notificadas como no notificadas fueron abordadas de manera oportuna y con su debido control; las que presentaron una serie de síntomas indicativos de reacción se atendieron vía telefónica, y con la asistencia de profesionales en salud encargados de velar por esta población en estudio. Sin embargo, no se presentó abandono ni paralización del tratamiento en ninguno de los casos que manifestaron reacciones durante el ensayo (Calvo, 2016).

Tabla 19. Efectos adversos recogidos en ambas series

	PLACEBO (n = 15)	TRATADOS (n = 15)
Diarrea	2	2
Nerviosismo	2	2
Vómitos	1	1
agresividad	1	0
irritabilidad	1	0
Erupción cutanea	1	0

Nota: Tomado de Calvo (2016).

En cuanto a seguridad en el estudio antes mencionado, se encontró como dato relevante que los niveles de antioxidantes en sangre se encuentran aumentados, tanto la Vitamina C como la Vitamina E, lo que indica que posee una biodisponibilidad muy buena por parte de las dosis utilizadas durante las 12 semanas de tratamiento en el ensayo; tomando esos datos en sangre como niveles normales y que al mismo tiempo no son mayores a los basales durante el periodo en que fue administrado el tratamiento, catalogando así a los antioxidantes como seguros y tolerables en los participantes con el síndrome del X frágil (Calvo, 2016).

Tabla 20. Resultados de los niveles de Vit C en plasma en estado basal y tras completar el tratamiento o placebo durante 12 semanas

Grupo tratamiento	Tiempo	Media Vit C (mg/l)	Error estándar de la media	Intervalo confianza 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Placebo (N=15)	T0	8,48	0,81	6,81	10,15
	T1	9,53	0,91	7,66	11,40
Tratamiento (N=14)	T0	8,80	0,81	7,13	10,48
	T1	**13,06***	0,91	11,19	14,93

*p< 0,05 ANOVA medidas repetidas comparando T0 versus T1 en tratamiento

Nota: Tomado de Calvo (2016).

Al realizar una comparación basada con los datos de la tabla 20, de los resultados de los niveles de Vitamina C obtenidos en plasma en estado basal después de haber culminado con el tratamiento o placebo durante las 12 semanas, se puede observar un cambio mayor en cuanto a la media de Vit C (mg/L) en los pacientes que recibieron el tratamiento, ya que hubo un mayor cambio comparando con el tiempo T0 y el T1; caso contrario sucedió con los que se les administró placebo, pues entre el tiempo T0 y el T1 no mostró un cambio muy significativo (Calvo, 2016).

Tabla 21. Resultados de Vit E en plasma en estado basal y tras completar 12 semanas en tratamiento o placebo

Grupo tratamiento	Evaluación	Media Vit E (mg/L)	Error estándar de la media	Intervalo de confianza 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Placebo (n=15)	T0	10,63	0,51	9,57	11,68
	T1	10,39	1,01	8,30	12,47
Tratamiento (n= 14)	T0	10,15	0,53	9,06	11,24
	T1	**13,59***	1,05	11,43	15,75

*p< 0,05 ANOVA medidas repetidas comparando T0 versus T1 en tratamiento

Nota: Tomado de Calvo (2016).

Al tomar en cuenta los resultados obtenidos en la tabla 21, de Vitamina E en plasma en estado basal, y tras finalizar el tratamiento o placebo durante un periodo de 12 semanas,

comparando al grupo que recibió placebo con el grupo que se le administró el tratamiento, se logra observar cómo la media de Vit E (mg/L) no tuvo mayor cambio entre tiempo T0 y T1; caso opuesto del resultado de Vit E (mg/L) de los que recibieron tratamiento, ya que aquí sí se notó un cambió mayor entre el tiempo T0 y T1 (Calvo, 2016).

Categoría 2. Eficacia de fármacos psicoestimulantes y antidepresivos.

En relación con la eficacia de los psicoestimulantes, se encuentra un estudio basado en la evaluación de la efectividad y seguridad del metilfenidato para déficit atencional en una población entre 6 y 19 años; se toma en cuenta este estudio, debido a que es uno de los trastornos que se encuentra en alta frecuencia en el síndrome del X frágil, además de ser el metilfenidato uno de los psicoestimulantes más utilizados como tratamiento farmacológico en esta patología (Calleja y Uribarri, 2012a).

Con respecto a los resultados, los estudios que fueron tomados en cuenta en esta revisión fueron de pequeña duración. Se encontró que se cuenta con variedad de dosis y presentación de metilfenidato. En casi toda su totalidad de los resultados de los ensayos, son valorados los síntomas del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDHA) aplicando la escala de Conners, donde el medicamento metilfenidato manifiesta predominio relevante, en comparación con el placebo (Calleja y Uribarri, 2012a).

Al mismo tiempo, un efecto medido en los estudios utilizados es la calidad de vida y la eficacia del sueño, el cual tiene como resultado positivo al metilfenidato; sin embargo, no es estadísticamente relevante. Dentro de las reacciones adversas de mayor relevancia encontradas frecuentemente en las revisiones fueron reducción del apetito, falta de sueño y cefalea. Según varias guías clínicas de Pediatría, recomiendan al metilfenidato como uno de los fármacos más efectivos y con un alto nivel de evidencia en el abordaje farmacológico del TDHA (Calleja y Uribarri, 2012a).

Por otra parte, se tomaron en cuenta diferentes presentaciones del psicoestimulante metilfenidato, para consultar si existe discrepancia entre ellas, y si se ve involucrada la eficacia y seguridad del tratamiento en la patología del síndrome del X frágil. Es por ello, que se tomó en cuenta el estudio de la evaluación de la efectividad y seguridad del metilfenidato de acción larga versus acción corta en el déficit atencional en población entre 6 y 19 años. Como resultados, se

consigue demostrar en el estudio que no existen desigualdades estadísticamente relevantes entre las dos presentaciones de metilfenidato (MPH) (Calleja y Uribarri, 2012b).

Ahora bien, los síntomas principales que presentan estos individuos son la hiperactividad, la desatención y las conductas bruscas. En cuanto a los efectos adversos, fueron pérdida de apetito, vigilia, cefalea, entre otros. A pesar de esas reacciones, no se obtienen cambios entre las dos presentaciones de metilfenidato. Igualmente, según las guías clínicas que se mencionan en la revisión, igualmente concuerdan con que no existen cambios mayores en cuanto a las distintas presentaciones; ellos mismo sugieren que la elección se basa según su comodidad, y adherencia a la presentación de metilfenidato, considerando al metilfenidato como tratamiento eficaz y seguro en el déficit atencional (Calleja y Uribarri, 2012b).

Por su parte, el metilfenidato presenta una gran diversidad de formulaciones que contribuyen a significativos beneficios a pacientes y clínicos, ya que admite ajustar el tratamiento farmacológico a las complicaciones individuales de cada persona, en cuanto a: “La dosis eficaz de metilfenidato oscilan entre 0,7 y 2 mg/kg/día, con un máximo de 60 mg al día de metilfenidato de liberación inmediata. La titulación se realizará según la eficacia y la tolerancia del paciente” (García *et al*. 2015, p. 76).

El metilfenidato posee una eficacia de un 60-75% en las personas que son diagnosticadas de una manera adecuada con TDAH, dando como resultado respuestas beneficiosas con el tratamiento con dicho medicamento; lo más apropiado es realizar un examen terapéutico antes de empezar a administrar el tratamiento. Este medicamento tiene la capacidad de reducir la sintomatología nuclear del déficit atencional, pero del mismo modo refuerza las aspectos sociales, cognitivos y conductuales, con un margen de efecto de 0,91 y 0,95 para el MPH de liberación inmediata y prolongada, proporcionalmente (García *et al.* 2015).

Un dato de suma relevancia del fármaco metilfenidato es que posee una desventaja: muestra una semivida corta (alrededor de dos horas), lo que amerita administrar, no una dosis, sino varias dosis al día para lograr un apropiado control de la sintomatología, lo que puede conllevar a no cumplir con el tratamiento terapéutico y conjuntamente, se puede estar propenso a excederse con la dosis requerida. Además, el fármaco metilfenidato de liberación inmediata también se ha involucrado con el llamado fenómeno de “tolerancia aguda”, que hace que la sensibilidad a un

fármaco se reduzca considerablemente después de una administración, haciendo que se pueda ver afectada su eficacia (García *et al.* 2015).

Según una investigación del SXF, basada en la fisiopatología y posibilidades actuales de diagnóstico y tratamiento, mencionan, dentro del abordaje farmacológico para tratar las manifestaciones sintomáticas del TDAH, que se encuentra como uno de los principales fármacos seguros y eficaces en la patología del SXF a los psicoestimulantes como el metilfenidato. Como observación, se debe tomar en cuenta que no se recomienda prescribir en infantes con una edad menor a los cinco años, debido a que corren el riesgo de producir irritabilidad (García, 2017).

En esta misma investigación se informa acerca del tratamiento utilizado en el síndrome del X frágil y sus portadores de la PM, cuando se presentan en estos individuos trastornos del afecto, ansiedad y desórdenes del comportamiento, ya que son bastantes frecuentes en esta población; los fármacos manipulados son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS); estos se encargan de beneficiar de manera específica y segura las manifestaciones de agresión, ansiedad, y depresión en algunos casos. El fármaco sertralina en el síndrome del X frágil es uno de los temas de la actualidad que sigue siendo investigado, ya que en algunas revisiones se ha conseguido tener efectividad en cuanto a la mejora del lenguaje en niños con edades que van desde los 2 a 6 años con la enfermedad del SXF (García, 2017).

A pesar de esos resultados positivos, se ha revelado un cierto porcentaje de los individuos que desarrollan una serie de síntomas que aumentan la agresividad en un 20% de los que recibieron fármacos ISRS, que puede ser ocasionado por administrar dosis muy elevadas fuera del rango terapéutico. Por esto, lo más recomendable en estos casos es reducir la dosis o suspenderla, y si la situación empeora, lo ideal es cambiarlos por un tratamiento con fármacos antipsicóticos atípicos (García, 2017).

Los pacientes con la patología del SXF que presentan TDAH, también desencadenan cuadro de ansiedad. Sin embargo, no existen fármacos ISRS autorizados por la FDA para ser administrados en los niños. Por la ausencia de autorización, los ISRS se tienen que manejar como primera elección en niños y adolescentes que presenten un trastorno de ansiedad, debido a diversas revisiones basadas en psicofármacos, que indican ser de los fármacos más seguros, efectivos, y presentan buena tolerabilidad en los pacientes, por lo que muchos profesionales en salud, encargados de la

población de pediatría, se inclinan por prescribir los ISRS admitidos para el TOC pediátrico (Sánchez y Hervías, 2018).

No obstante, este tipo de fármacos como los ISRS tienen ciertas desventajas en los pacientes, ya que se han encontrado varios casos, según la FDA, en los que se han incrementado los pensamientos suicidas en la población infantil y en adolescentes, cuando dejaban de consumir los fármacos, ya que cuando se realizaba la investigación de esas manifestaciones en ese momento, no estaban con el tratamiento antidepresivo. De otro modo, este tipo de antidepresivo puede desarrollar una serie de reacciones adversas que se asocian a los ISRS; dentro de los más usuales o leves son molestias gastrointestinales, insomnio, intranquilidad, dolor de cabeza, inquietud mental y variaciones en la alimentación (Sánchez y Hervías, 2018).

Según se observa en la tabla 22, los efectos adversos con mayor gravedad encontrados más frecuentemente, y que se relacionan con los fármacos que pertenecen a los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS) son: ansiedad, síntomas obsesivo-compulsivos, labilidad emocional, agresividad y fobia social, siendo esto una gran desventaja en los pacientes consumidores de este tipo de medicamentos, ya que genera desestabilidad en cuanto a comportamientos (Sánchez y Hervías, 2018).

Tabla 22. Efectos adversos asociados a los fármacos ISRS

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)
Ansiedad
Síntomas obsesivo-compulsivos
Labilidad emocional
Agresividad
Fobia social

Nota: Tomado de Sánchez y Hervías (2018).

De la misma forma, existe un estudio retrospectivo con 45 pacientes con SXF, basado en el tratamiento de los problemas psiquiátricos asociados con el síndrome de X frágil, el cual se llevó a cabo con el fármaco sertralina, como tratamiento en los niños con un rango de edad de 18 meses a 6 años con la patología del síndrome del X frágil, con el propósito de corregir la ansiedad, la hiperactividad sensorial y los problemas del lenguaje. Como resultado, los pacientes tuvieron efecto positivo significativo en la línea del lenguaje, tanto en la parte receptiva como expresiva, evaluada por medio de las Escalas de Mullen de Aprendizaje Temprano, en comparación con los pacientes que no se les administraba sertralina. Gracias a esa información obtenida, se realizó un estudio controlado con el mismo fármaco en dosis de 2.5 a 5.0 mg al día; en esta ocasión se utilizaron niños con el SXF con un rango de edad de 24 meses a 68 meses en el MIND (Hagerman y Polussa, 2015).

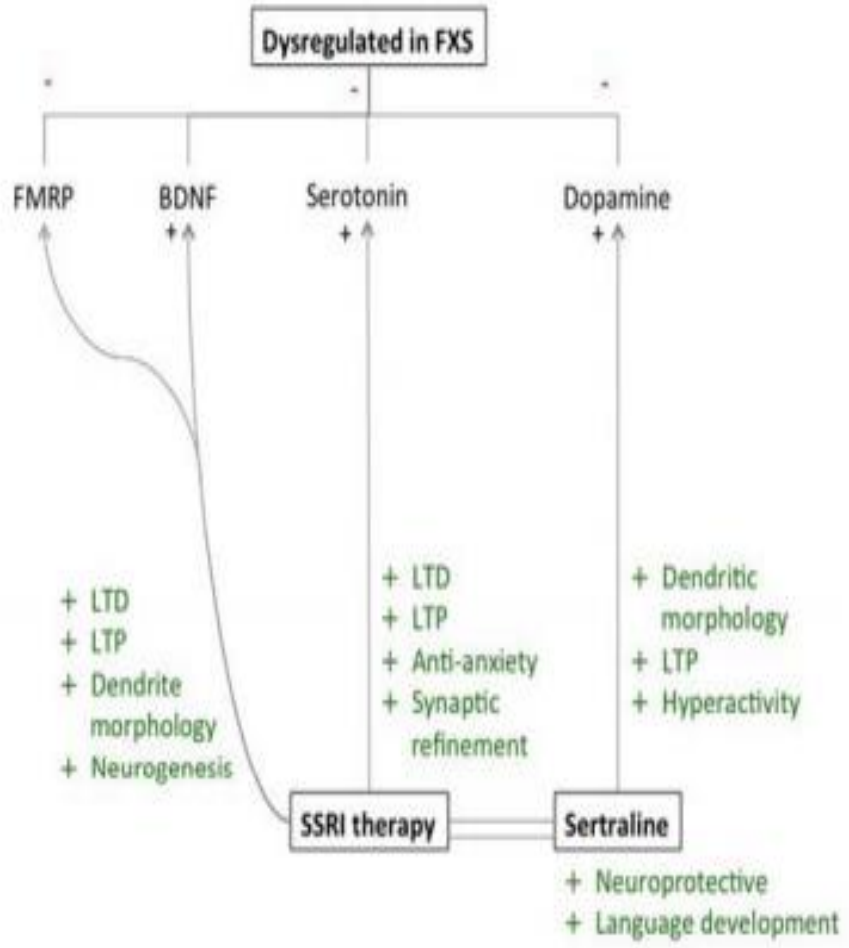
Los resultados conseguidos luego de que los 30 individuos terminaran el ensayo, revelaron un progreso significativo en el CGI-I a los que se les suministró sertralina. Como es de conocimiento teórico, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) incitan la neurogénesis y aumentan el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), que se encuentra en niveles reducidos en FXS. Conjuntamente, este mismo fármaco mejora concretamente los niveles de dopamina, y posee características neuroprotectoras y procognitivas en ratones jóvenes, siendo esto factores importantes en pacientes que tienen la enfermedad del SXF, que presentan estrés oxidativo (Hagerman y Polussa, 2015).

En la actualidad existen tratamientos establecidos en ciertos síntomas que contienen estimulantes, antidepresivos tales como los fármacos inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS); muchas veces estos fármacos son utilizados por profesionales en salud para tratar personas con la patología del FXS, con el fin de calmar los síntomas de ansiedad, ya que es una manifestación característica en estos pacientes. Según estudios en los últimos años, al tratamiento con ISRS se le pueden otorgar efectos no característicos para los pacientes con FXS. Las personas con SXF tienen dentro de los síntomas principales el déficit del lenguaje y comunicación social. Es por ello, que uno de los tratamientos que más se maneja para estos casos es el de los ISRS, que tienen la ventaja de contribuir de manera positiva con los problemas mencionados anteriormente en estos individuos con dicha enfermedad (Hanson y Hagerman, 2014).

También, en este artículo se encuentra información acerca de una revisión retrospectiva basada en historias clínicas de 45 niños con un rango de edad de 12 meses a 50 meses con la enfermedad del SXF. De acuerdo con el análisis realizado en esta revisión, se halló que los individuos con FXS, a los que se les administró tratamiento con ISRS como sertralina, tuvieron resultados de los aspectos receptivos y expresivos considerablemente efectivos en cuanto al progreso del lenguaje, comparándolo con niños que no fueron sometidos al tratamiento con sertralina (Hanson y Hagerman, 2014 citando a Winarni et *al*., 2011).

Al comparar la sertralina con otros ISRS, tiende a ser uno de los fármacos más eficaces para niños con SXF. Este medicamento, sertralina, fue autorizado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) como terapia farmacológica para personas que desarrollan el TOC en niños que poseen una edad de 6 a 17 años. Sin embargo, como todo fármaco, en algunas ocasiones puede llegar a desencadenar una serie de reacciones adversas, tales como: cambio del estado de ánimo, irritabilidad, agresividad y hasta ideas suicidas. Al mismo tiempo, puede presentar somnolencia y mareos (Hanson y Hagerman, 2014).

Figura 34. Efectos neuroquímicos de la terapia con sertralina en FXS



Nota: Tomado de Hanson y Hagerman (2014).

Según los efectos neuroquímicos de la terapia con sertralina en FXS, mostrados en la figura 34, la proteína de retraso mental X frágil (FMRP), y el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), serotonina y dopamina se encuentran con niveles alterados en pacientes con FXS, ocasionando morfología dendrítica atípica, LTD, LTP y neurogénesis. Sin embargo, se he encontrado que, mediante terapias farmacológicas con sertralina, estos factores pueden llegar a regular sus niveles. Este fármaco es una herramienta positiva como tratamiento en este tipo de pacientes, ya que cumple funciones neuroprotectoras y ayuda con el déficit del lenguaje que se puede desarrollar en los individuos con el SXF. Conjuntamente, este fármaco previene la

recaptación de dopamina, beneficiando en el progreso en comportamientos de la hiperactividad y anomalías en la LTP y la conformación dendrítica (Hanson y Hagerman, 2014).

De acuerdo con estrategias terapéuticas con psicofármacos en el síndrome de X frágil, estos tratamientos son bastantes empleados en cuadros de hiperactividad y déficit de atención, así como para tratar de controlar la ansiedad en estos pacientes; en este caso se utilizan estimulantes e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Según una encuesta realizada a nivel nacional sobre la patología del SXF, dio como resultado que la población que recibió la encuesta especulaba que el uso de esos fármacos no funcionaba de manera correcta en cuanto a las dificultades de conducta que los pacientes presentaban, esto en un porcentaje de un 10% a un 20% de los encuestados, así como un porcentaje del 40% de la población mencionaba que el tratamiento con psicofármacos era efectivo y los beneficiaba en gran medida; por lo que queda un espacio de descontento con los tratamientos, ya que no observan una alta afinidad y efectividad en las complicaciones que estos pacientes desarrollan con SXF. Por eso, una nueva alternativa de terapia farmacológica sería una buena opción en estos individuos (Gross *et al*. 2015).

En relación con la problemática expuesta, se encontró una revisión titulada: La sertralina puede mejorar la trayectoria del desarrollo del lenguaje en niños pequeños con síndrome de X frágil. En este estudio se realizó un análisis observacional tipo retrospectivo, mediante los cambios alargados “en las puntuaciones de las Escalas de Mullen de Aprendizaje Temprano (MSEL) a lo largo del tiempo en 45 niños pequeños con SXF de 12 a 50 meses (42 hombres, 3 mujeres), vistos entre los años 2004 y 2011”. Los colaboradores fueron niños con FXS, quienes fueron sometidos a varias pruebas para llevar a cabo el estudio; algunos de los niños participantes fueron diagnosticados a la hora del nacimiento; otros mediante pruebas prenatales en un portador conocido, y por último individuos que a temprana edad presentaron retraso en el desarrollo, y que posteriormente fueron catalogados con la patología del FXS (Indah *et al*., 2012, p. 2).

Por consiguiente, los encargados de cada participante aprobaron realizar todos los estudios pertinentes para llevar a cabo la investigación, tales como evaluación genética de *RMF1* y estudios de desarrollo en el pasado. Asimismo, todos los niños llevaron un control de seguimiento clínico “a través del Centro de Investigación y Tratamiento del X Frágil en el Instituto MIND de la Universidad de California en el Centro Médico Davis”, se corroboró que la totalidad de los niños presentaban la mutación completa con o sin mosaicismo, por medio de las pruebas moleculares. Los que fueron encontrados con retraso del lenguaje y los TEA comórbidos fueron

atendidos e informados por el Programa de observación diagnóstica del autismo (ADOS); las entrevistas propuestas para los niños con autismo fueron inspeccionadas con (ADI-R) y el Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales (DSM- IV) (Indah *et al*., 2012, p. 2).

Durante el estudio de la historia clínica, el fármaco a utilizar es la sertralina, y se va a administrar a los 18 meses; localizaron 11 niños que fueron valorados al inicio del ensayo y luego se les realizaron valoraciones de seguimiento posteriormente de haber recibido el tratamiento con sertralina, el cual fue administrado con el fin de controlar la ansiedad y las conductas sociales. Al mismo tiempo, 34 niños que no recibieron tratamiento con sertralina, fueron estudiados de la misma forma durante la revisión (Indah *et al*., 2012).

En este estudio se utilizó como grupo control a niños con SXF, que no se les administró el fármaco sertralina (OFF); fueron equilibrados al comenzar el estudio con los siguientes aspectos: edad, déficit del lenguaje, composición de aprendizaje temprano y TEA. A este grupo no se le administró la sertralina por motivos tales como; que fueron asistidos anteriormente, padres no autorizaron el tratamiento por ser una edad temprana y por posibles efectos adversos. La sertralina se administró en una dosis entre 2,5 mg y 12,5 mg / día durante tres meses. Se inició con una dosis de 2,5 mg / día y se aumentó según la tolerancia de los participantes. Si la dosis se aumenta, en gran medida puede inducir a hiperactivación, irritabilidad o conductas más agresivas; los pacientes fueron asistidos entre una o dos veces a la semana, hasta iniciar estudios en la escuela, donde se les brindaba educación especial de terapia del lenguaje y ocupacional (Indah *et al*. 2012).

Tabla 23. Edad del participante, tiempo total de observación (seguimiento) en meses y tiempo hasta el primer seguimiento por grupo de estudio (sertralina ON/OFF)

Variable (month)	Group	Number	Mean	SD	Min	Median	Max
Age in months at baseline among all subjects	ON sertraline	11	26.91	7.99	18.0	23	44
	OFF sertraline	34	29.94	8.64	12.0	29.5	50
Age at baseline among subjects with at least 1 follow-up	ON sertraline	11	26.91	7.99	18.0	23	44
	OFF sertraline	17	25.41	7.23	12.0	25	37
Time to first followup visit	ON sertraline	11	11.73	6.97	4.1	9	24
	OFF sertraline	17	19.41	9.15	2.0	22	34
Total length of followup time	ON sertraline	11	18.55	8.61	4.1	17	34
	OFF sertraline	17	24.65	6.24	14.0	24	37

Nota: Tomado de Indah *et al*. (2012).

El instrumento utilizado para evaluar el estado de desarrollo de los individuos participantes fue mediante el MSEL desde que el niño nace hasta los 69 meses de edad. Este método se utiliza, ya que contiene áreas que abarcan desde "motricidad gruesa (GM), motricidad fina (FM), recepción visual (VR), lenguaje receptivo (RL) y lenguaje expresivo (EL) para lograr una visión completa y diferenciada del desarrollo en los niños pequeños". Se crearon puntajes semejantes a la edad de cada área estudiada. Igualmente, se obtuvo mediante un cálculo, el puntaje estándar compuesto de aprendizaje temprano (ELC), tomando como guía los puntajes brutos de cada una de las áreas; apoyado de la ADOS, ADI-R y DSM-IV para poder identificar el TEA en los participantes (Indah *et al*., 2012, p. 3).

Como método de análisis de resultados para valorar si existe mejora en el MSEL, fue a través de modelos lineales de efectos mixtos con grupo (ON u OFF de sertralina), "edad/el tiempo

de medición e interacción grupo por tiempo con los resultados primarios como puntuación de lenguaje expresivo y receptivo", se empleó un nivel de significancia de 0.05. Las evaluaciones de lenguaje expresivo y receptivo se facilitan a los 20 meses y a los 40 meses (Indah *et al*., 2012, p. 3).

Tabla 24. Participantes MSEL, de base receptiva, lenguajes expresivos y puntaje compuesto de aprendizaje temprano

Group		Receptive raw	Expressive raw	Receptive T score	Expressive T score	Receptive age equivalent (mo.)	Expressive age equivalent (mo.)	ELC
ON sertraline	Mean	14.4	11.9	20.2	20.1	10.9	10.2	50.0
	STD	5.5	4.5	4.9	5.6	5.1	4.6	14.2
OFF sertraline	Mean	13.9	11.5	20.7	20.6	12.1	10.8	50.4
	STD	4.6	5.0	4.1	4.4	4.8	5.6	10.4

MSEL: Mullen Scale of Early Learning; STD: standard deviation; ELC: early learning composite.

Nota: Tomado de Indah *et al*. (2012).

Tabla 25. Cambio en las puntuaciones MSEL del lenguaje expresivo y receptivo (crudo)

					Average score at age 20 months				Average score, age at 40 months			
					ON sertraline		OFF sertraline		ON sertraline		OFF sertraline	
Outcome	Variable	Coefficient	SE[1]	*P* value	Estimate[2]	SE	Estimate	SE	Estimate	SE	Estimate	SE
	Intercept	4.594	1.9994	0.0265	9.72	1.89	9.09	1.20	22.36	1.49	13.59	0.91
Expressive language	Group (sertraline)	−7.5049	3.7628	0.0525								
	Age	0.2249	0.04961	<.0001								
	Age × group	0.4067	0.0948	<.0001								
	Intercept	6.4653	1.837	0.001	15.32	1.81	11.47	1.13	25.14	1.45	16.48	0.89
Receptive language	Group (sertraline)	−0.9751	3.4644	0.7797								
	Age	0.2504	0.04488	<.0001								
	Age × group	0.2408	0.08528	0.0071								

[1] SE : etandard error.

[2] Model-based estimate of mean expressive/receptive language score.

Nota: Tomado de Indah *et al*. (2012).

De acuerdo con Indah *et al*. (2012), los resultados más relevantes obtenidos durante el estudio en los niños con SXF fueron:

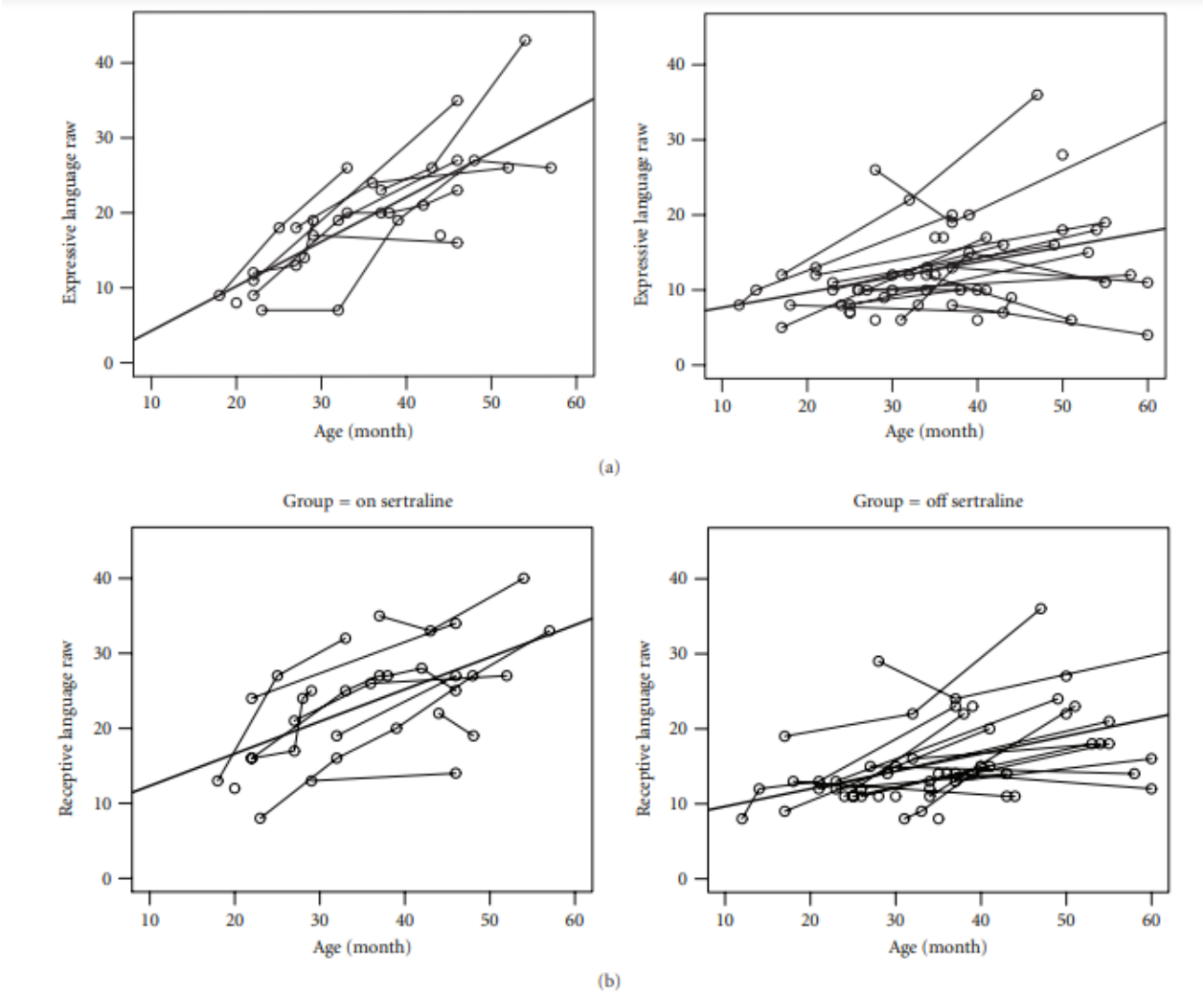
> La incidencia de TEA fue similar en ambos grupos (72,7%, o 8/11, y 79% o 27/34, respectivamente). El tiempo desde el inicio hasta el primer seguimiento para el grupo de sertralina ON (media 11,7 meses, DE 7,0 meses) fue significativamente más corto que el del grupo de sertralina OFF (media 19,4 meses, DE 9,2 meses). La duración total del tiempo de seguimiento para el grupo de sertralina ON (media 18,6, DE 8,61) fue significativamente más corta que la del grupo de sertralina OFF (media

24,7 meses, DE 6,2 meses,). Para los 11 niños en el grupo de sertralina ON, cinco tuvieron una visita de seguimiento, tres tuvieron tres visitas de seguimiento y los tres restantes tuvieron cada uno cuatro, cinco y seis visitas de seguimiento (p. 3).

Entre los 34 niños que no tomaban sertralina, 12 tuvieron una visita de seguimiento, tres tuvieron 3 visitas de seguimiento y dos tuvieron 4 visitas de seguimiento; 17 tenían solo mediciones de línea de base. Como era de esperar, se observó una mejora del lenguaje en todos los niños a lo largo del tiempo. Sin embargo, la tasa de mejora del lenguaje fue significativamente mayor para los niños que tomaron sertralina después del inicio del estudio en comparación con los niños que no tomaron sertralina durante el período de observación con respecto tanto al lenguaje expresivo como al receptivo (p. 3).

Para el lenguaje expresivo, la puntuación media de MSEL basada en el modelo a la edad de 20 meses (sobre la línea de base) fue similar para el grupo de sertralina ON (media 9,72, SE 1,89) y el grupo de sertralina OFF (media 9,09, SE 1,20), pero puntuaciones medias a la edad 40 meses entre los grupos fueron significativamente diferentes: media 22,36 (SE 1,49) en comparación con la media 13,59 (SE 0,91), respectivamente. Este patrón similar de mejora también se observó para el lenguaje receptivo (p. 3).

Figura 35. Trayectorias del lenguaje expresivo (a) y receptivo (b) a lo largo del tiempo para los niños que recibieron sertralina después del inicio y los niños que no recibieron sertralina durante el período de observación



Nota: Tomado de Indah *et al*. (2012).

De este modo, se observó en la figura 35 el progreso del lenguaje en todos los individuos participantes a través del tiempo. Pese a eso, el déficit de lenguaje presentó un avance significativo superior en los niños que fueron tratados con sertralina (grupo ON) versus con los niños que no se les administró sertralina (grupo OFF) en la fase de observación, tanto en el lenguaje expresivo como en el lenguaje receptivo. Con respecto al lenguaje expresivo basado en la puntuación media mediante el MSEL, se puede observar que, a los 20 meses, en comparación con la línea base, que

el resultado fue similar, ya que en el grupo ON con sertralina fue de 9.72 y en el grupo OFF con sertralina es de 9.09 (véase la tabla 25) (Indah *et al*. 2012).

Sin embargo, las puntuaciones obtenidas a los 40 meses entre el grupo ON fue de 26.36 y en el grupo OFF es de 13.59, por lo que sí presentaron un cambio significativo. Asimismo, en el lenguaje receptivo, sí hubo un cambio mayor en cuanto a las puntuaciones conseguidas por medio del MSEL, tanto en el grupo ON como en el grupo OFF con sertralina a los 20 meses y a los 40 meses, dando como resultado una tendencia de progreso en el lenguaje; estas cifras y comportamientos mencionados anteriormente se pueden visualizar en los gráficos y tablas de puntuaciones MSEL (figura 35 y tabla 25, respectivamente) (Indah *et al*. 2012).

Según una revisión de tratamientos dirigidos en el síndrome de X frágil, se encuentra el déficit de serotonina, que se asocia con alguna de la sintomatología que afecta en gran parte a los pacientes con el SXF; se encontró que, al tener los niveles bajos de serotonina, los pacientes presentan altos comportamientos de agresividad y destructivos. De la misma manera, se halló reducción de los niveles de serotonina en individuos que padecen de TEA, presentando fallos en la parte del lóbulo frontal en estos niños, el cual se relaciona con déficit de lenguaje; estos hallazgos se dieron en niños menores a los cinco años de edad. Es por ello que en esta revisión se estudiaron los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS), en especial el fármaco de sertralina, que no solo benefician el potencial en la parte del lenguaje, sino que también agrandan el potencial a largo plazo (LTP), lo que generaría progresos en cuanto al aprendizaje y aspectos cognitivos (Ligsay y Hagerman, 2016).

En relación con la revisión antes mencionada, es un ensayo de tipo retrospectivo, el cual se llevó a cabo con niños con edades entre 12 a 50 meses con la patología del FXS, a los que se les administró una dosis de sertralina de 2,5 a 5 mg / día, dando como resultados beneficiosos en la trayectoria de progreso de lenguaje expresivo y receptivo evaluado con las escalas de Mullen de aprendizaje temprano (MSEL) a los pacientes que no recibieron el tratamiento con sertralina. Con base en esos resultados, se promovió a realizar un estudio de manera aleatoria y controlado con placebo por un periodo de seis meses con el fármaco de sertralina en dosis pequeñas, que oscilan de 2,5 a 5,0 mg / día, que fueron administradas a los participantes con edades de 2 a 6 años, con FXS (Ligsay y Hagerman, 2016).

Por su parte, Ligsay y Hagerman (2016) mencionan información como parte fundamental en los resultados obtenidos en el estudio:

> Cincuenta y siete participantes fueron asignados al azar en el estudio: 27 a sertralina y 30 a placebo. Cincuenta y dos participantes Completó el estudio. Medidas de resultado primarias incluyendo el CGI-I y el receptivo y expresivo Las escalas de lenguaje en el MSEL no fueron significativamente mejor en comparación con el placebo; sin embargo, las áreas de multa motora, percepción visual y la puntuación T cognitiva suma mostró una mejora. Un subconjunto de pacientes con ASD también demostró mejoras significativas en lenguaje expresivo en el MSEL cuando se trata con sertralina (p. 162).

> Las dosis utilizadas en este estudio fueron seguras. y bien tolerado, y todas las familias optaron por continuar sertralina después de la conclusión del estudio. Este ensayo de sertralina en dosis bajas en niños pequeños con FXS reveló beneficios significativos en áreas de cognición y comportamiento, y fue especialmente notable debido a al efecto positivo de la sertralina en el lenguaje (p. 162).

Categoría 3. Eficacia y seguridad entre el x-trocomir y los fármacos metilfenidato y sertralina.

Con base en la información recopilada en las categorías abarcadas anteriormente, basadas en la eficacia y seguridad de los fármacos seleccionados para esta investigación, se evidenció, mediante los datos reportados en estudios en los que se utilizó el fármaco x-trocomir (ácido ascórbico y tocoferol), que al recibir un tratamiento crónico con la combinación de las dos vitaminas antioxidantes en dosis de 10 mg/kg/día con una dosis máxima de 60 mg/kg/día, presenta una alta eficacia, tolerancia y seguridad según lo reportado en los estudios en los que se utilizó este fármaco para tratar a los participantes con la patología del síndrome del X frágil. Además, en los estudios analizados asociados al SXF no se desarrollan efectos adversos de alto riesgo durante el tratamiento; una de las desventajas de este tratamiento es que no se ha comprobado eficacia en niños menores de seis años en el SXF.

Los efectos adversos fueron reportados como casos únicos, y los más sobresalientes en el estudio realizado por Calvo (2016), fueron la diarrea y el nerviosismo; dos personas por cada caso presentaron esa reacción de los 15 pacientes a los que se les administró el tratamiento con antioxidantes, por lo que se determinó que este fármaco es bien tolerado por la población, y no corre el riesgo de sufrir efectos graves durante el tratamiento.

Según el estudio realizado por de Diego *et al*. (2017), el uso de la combinación de las dos vitaminas antioxidantes, como la Vitamina C y la Vitamina E, presenta mejoras del lenguaje hasta en un 45%, y progresos cognitivos y de comportamiento después de las 12 semanas con el tratamiento crónico en los participantes que padecen del SXF. También, la combinación del tratamiento farmacológico con antioxidantes, administrado de la manera adecuada, más un abordaje no farmacológico, resulta ser aún más eficaz para tratar los principales síntomas.

Asimismo, García (2015) revela que esta terapia farmacológica con antioxidantes es una buena alternativa, ya que sirve como barrera protectora y, mediante el mecanismo de defensa antioxidante endógeno, las células regulan las cantidades reactivas, haciendo que se elimine la producción excesiva de la ROS, y que los niveles de estrés oxidativo se reduzcan, al igual que los marcadores de estrés oxidativo como la carbonilación en la oxidación de proteínas y el TBAs en la oxidación de lípidos, ya que si existe una producción anormal de los radicales libres mencionados anteriormente, generan una daño tisular, y como consecuencia se da el desarrollo de la enfermedad neurodegenerativa, como el SXF.

Para corroborar la eficacia y seguridad de las personas con síndrome de X frágil, que participaron en el estudio realizado por el investigador de Diego *et al.* (2012), los niveles de estrés oxidativo se valoraron a los 0, 3 y 6 meses durante una semana, donde se tomaron en cuenta los niveles de glutatión, la oxidación de lípidos, oxidación de proteínas y función hormonal suprarrenal. Para compactar que el tratamiento sí es eficaz, se realizaron estudios para ver el progreso en el comportamiento de los participantes por medio de listas de verificación de conductas en el desarrollo (DBC-P y DBC-T), y por medio del cuestionario de Conners para padres y educadores se dio seguimiento durante el periodo del tratamiento, y se tomaron en cuenta todas las observaciones en cuanto a los resultados de los participantes. Con la ayuda de la Escala de inteligencia de Wechsler se evaluó el aprendizaje.

Los beneficios observados en los síntomas cognitivos, tales como trastorno por déficit de la atención e hiperactividad (TDHA), el déficit de lenguaje, problemas de aprendizaje y el estrés oxidativo desarrollado por esta enfermedad, respaldan la eficacia del fármacos x-trocomir en los individuos, ya que actúo revirtiendo en un alto porcentaje los principales síntomas que afectan a la población que posee el SXF; los estudios revelaron estos resultados en personas con edades con un rango de 6 a los 19 años, quienes fueron expuestas a tratamientos crónicos con periodos de duración de 12 meses hasta 24 semanas. En este tratamiento con la combinación de las dos vitaminas se ha encontrado que presenta alrededor de un 60% de eficacia y seguridad en edades tempranas.

Con respecto a los psicoestimulantes más utilizados en primera línea para tratar el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDHA), es el fármaco metilfenidato; este es un síntoma que afecta en gran medida a las personas con el síndrome del X frágil. Este es uno de los tratamientos más efectivos, y con un alto nivel de evidencia, según las guías clínicas de pediatría. Posee una eficacia de un 60% a un 75% en el TDHA, reforzando los aspectos sociales, cognitivos y conductuales, según los estudios realizados en pacientes con el SXF. Según la FDA, está autorizado para ser administrado en niños y adolescentes con edades desde los 6 años hasta los 19 años, en dosis con un rango de 0,7 a 2 mg/kg/día, con un máximo de 60 mg/día.

Otra desventaja reportada acerca del fármaco metilfenidato es su semivida de dos horas, y al ser una semivida corta, la concentración del fármaco en sangre va estar poco tiempo, lo que explica el por qué este medicamento se necesita administrar en varias dosis al día, para lograr un control adecuado en este tipo de pacientes. Otra de las fallas que presenta si se utiliza el metilfenidato de liberación inmediata es la llamada “tolerancia aguda”, que hace que la sensibilidad a un fármaco se reduzca grandemente luego de una administración, generando afectación en cuanto a su eficacia. Por último, unos de los efectos adversos encontrados más frecuentemente son la disminución del apetito, cefalea y vigilia. Este medicamento no se puede administrar en niños menores de cinco años, por riesgo de irritabilidad en los individuos.

Finalmente, la sertralina en una dosis de 2.5 a 5.0 mg/ día, es considerada como el principal fármaco enfocado en la sintomatología de conductas ansiosas, desórdenes del comportamiento y déficit de lenguaje de las personas con el síndrome de X frágil; este se clasifica como un antidepresivo que pertenece a los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS). Es el único de los fármacos antidepresivos que puede ser utilizado en la población infantil, y que al

mismo tiempo presenta más eficacia y seguridad en esta población. Según las revisiones utilizadas acerca del medicamento sertralina que se relacionan con el SXF, posee mejoras en el déficit de lenguaje en niños de 2 a 6 años. Conjuntamente, se reporta en estos estudios que este fármaco aumenta el BDNF, es neuroprotector y mejora los niveles de dopamina que usualmente se encuentra reducida en esta patología.

Los efectos adversos que se han reportado con la sertralina, es que en algunos casos los pacientes a los que se les administra este fármaco han presentado agresividad e ideas suicidas. Los que son catalogados como leves son problemas gastrointestinales, insomnio, intranquilidad, cefalea y pérdida de apetito; los graves son ansiedad, síntomas obsesivo-compulsivos y fobia social. Es importante recalcar que los estudios realizados se basaron en la población infantil y los fármacos como la sertralina, y el metilfenidato está contraindicado en niños con edades menores a los cinco años, por lo que es otra limitante.

Si se comparan los tres tratamientos analizados, todos muestran seguridad y eficacia, pero, efectivamente, la terapia farmacológica que posee más aspectos positivos, en cuanto al retraso de los principales síntomas que aquejan a los pacientes con el síndrome del X frágil, es el x-trocomir (ácido ascórbico y tocoferol), debido a que reúne características bastante beneficiosas en el ámbito de los comportamientos cognitivos, conductuales y mejoras en lenguaje en un 45%.

Con respecto a las reacciones adversas, estas son poco significativas, y los pacientes presentan una alta tolerancia al fármaco. Aunado a lo anterior, el tratamiento con vitaminas antioxidantes como el x-trocomir es considerado una nueva alternativa en el ámbito de la salud, debido a que en años atrás había una falta de terapias farmacológicas enfocadas en los principales síntomas, por lo que se recurría a utilizar varios fármacos para tratar los síntomas de manera individualizada, lo que resultaba más difícil de administra, ya que, en su mayoría, los pacientes son niños pequeños.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIÓN

Conclusiones

Se logró comprobar, con base en los datos recopilados en los estudios del fármaco x-trocomir (ácido ascórbico y tocoferol), que a una dosis de 10mg/kg/ día, con una dosis máxima de 60mg/kg/día, la terapia farmacológica con vitaminas antioxidantes, como el ácido ascórbico (Vitamina C) y el tocoferol (Vitamina E), es eficaz y segura en pacientes con edades de 6 a 19 años en la patología del síndrome de X frágil. Sin embargo, en niños menores de cinco años no se ha comprobado la eficacia actualmente.

Se identificó la eficacia de un 60-75% en el uso de psicoestimulantes como el metilfenidato en personas que son diagnosticadas con el TDAH. Además, refuerza los aspectos sociales, cognitivos y conductuales relacionados con el síndrome de X frágil. Este fármaco se necesita administrar en varias dosis al día, para obtener un control adecuado de la sintomatología principal del síndrome del X frágil.

También, se logró identificar que los antidepresivos pertenecientes a los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS), como sertralina, presentan una eficacia y seguridad, debido a que ejercen efectos terapéuticos positivos en el lenguaje expresivo y receptivo y en la reducción de los niveles de serotonina en el trastorno de espectro autista (TEA), entre otros, sobre la población con el síndrome del X frágil.

El único antidepresivo de los que pertenecen a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), autorizado por la Food and Drug Administration (FDA), para ser administrado en la población pediátrica con edades mayores a los 5 años, es el fármaco sertralina.

Además, el uso del metilfenidato y sertralina como tratamiento farmacológico a largo plazo pueden generar efectos adversos, con un nivel de moderado a grave, dependiendo de la condición en que se encuentre el paciente con el síndrome del X frágil. Su uso está contraindicado en niños menores de cinco años, ya que pueden causar irritabilidad.

Se evidenció, mediante los estudios analizados, la relevancia en cuanto a eficacia y seguridad en el tratamiento con el fármaco x-trocomir (ácido ascórbico y tocoferol), como una nueva alternativa de terapia farmacológica esperanzadora para las personas que sufren la

enfermedad del síndrome de X frágil, ya que revierten los principales síntomas, en comparación con los fármacos metilfenidato y sertralina.

El uso de terapias farmacológicas, a base de antioxidantes como x-trocomir (ácido ascórbico y tocoferol), es una nueva alternativa para enfermedades raras, debido a que regula los biomarcadores celulares de oxidación, evitando la producción anormal de los radicales libres que pueden terminar en daño tisular, originando enfermedades neurodegenerativas, como el síndrome de X frágil.

Por consiguiente, la combinación de tratamiento farmacológico más el tratamiento no farmacológico, es un gran complemento para obtener mejores resultados en cuanto a las principales manifestaciones y déficit que desarrollan los pacientes con el síndrome del X frágil.

Por último, se insta a los diferentes centros universitarios a realizar más investigaciones sobre enfermedades poco comunes, donde pueden realizar aportes que permitan tener mayor conocimiento, y así desarrollen nuevos métodos de tratamientos farmacológicos a futuro, con el fin brindarles una mejor calidad de vida a las personas que padecen este tipo de enfermedades.

Recomendaciones

A los futuros investigadores, se les recomiendan seguir realizando investigaciones que se basen en nuevas alternativas de tratamientos, basadas en la eficacia y seguridad en niños menores de cinco años, ya que en esta población no existen en la actualidad tratamientos autorizados para el uso en esas edades.

Seguir investigando la combinación de vitaminas antioxidantes como el ácido ascórbico y tocoferol en enfermedades raras o poco conocidas, para saber si existen otros usos o beneficios terapéuticos que ayuden a tratar síntomas poco controlables en pacientes con este tipo de patologías.

A los profesionales en salud, se les recomienda evitar el uso concomitante de los fármacos psicoestimulantes como el metilfenidato y los antidepresivos como la sertralina; hacer uso en caso de que los síntomas sean muy marcados o poco controlables, debido a que pueden generar efectos adversos no deseados que, pueden ir de un nivel de moderado a grave si se administran en dosis no adecuadas para la patología a tratar.

Se les recomienda, a los profesionales en salud, la búsqueda de nuevas estrategias para que todos los encargados de la población infantil y de adolescentes estén informados de enfermedades raras que se encuentran, tanto a nivel nacional como internacional, ya que en el país la información sobre tratamientos farmacológicos acerca de esta patología es un poco desactualizada y escasa.

A los centros de salud del país, se les recomienda actualizarse en cuanto a diagnósticos de enfermedades raras como el síndrome de X frágil, para poder detectarlo de una manera más eficaz y temprana, y así poder brindarles todo el consejo genético que necesitan los familiares.

Así mismo, se le recomienda al sector salud informarse acerca de las nuevas terapias farmacológicos en el síndrome d X frágil, que van surgiendo en la actualidad, ya que pueden beneficiar en gran medida la calidad de vida de muchos pacientes.

REFERENCIAS

Álvarez, M. (2016). *Patologías asociadas a la premutación del gen FMR1*. [Tesis doctoral]. Universitat de Barcelona, España. https://www.tdx.cat/handle/10803/386437#page=24

Álvarez, M., Rodríguez, L., Madrigal, I., García, F., Durán, M., Dopazo, J. ... y Mila, M. (2015). Desregulación de las vías de señalización clave implicadas en la maduración de los ovocitos en portadoras de la premutación de FMR1 con insuficiencia ovárica primaria asociada al cromosoma X frágil. *Gene, 571* (1), 52-57.

Artigas, J., Guitart, M. y Gabau, E. (2013). Bases genéticas de los trastornos del neurodesarrollo. *Revista de Neurología, 56*(1), 23-34.

Arteaga, C. (2013). Primer simposio internacional sobre actualizaciones en el manejo de alteraciones del neurodesarrollo-autismo y síndrome de xfrágil. *Morfolia*.https://repositorio.unal.edu.co/bitstream/handle/unal/74169/41653-189307-1-PB.pdf?sequence=1

Benvegnu, C., Paz, V., Singh, L., Torres, F., Otero, P. y Kozak, A. (2019). insuficiencia ovárica prematura. *Rev. Argent. Endocrinol. Metab.*, *56*, 1.

Brenes, F., Castro, I., Cuenca, P. y Vindas, R. (2011). Tamizaje mediante inmunohistoquímica del síndrome del cromosoma X frágil en una población de niños y adolescentes costarricenses, *Acta Médica Costarricense*, 53(2), 94-97.

Cafiero, P. y Williams, M. (2013). Fragilidad del cromosoma X: diagnóstico y tratamiento en el primer nivel de atención: a propósito de un caso. *Med. Infant.*, 337-338.

Calvo, R. (2016). S*índrome X frágil: eficacia en el ensayo experimental con antioxidantes de un trastorno genético del neurodesarrollo infantil*. [Tesis doctoral]. Instituto de Investigación Biomédica de Málaga, España. http://orcid.org/0000-0003-3322-4265.

Calleja, J., y Uribarri, J. (2012a). Evaluación de la efectividad y seguridad del metilfenidato para déficit atencional en población entre 6 y 19 años: revisión sistemática. *Medwave*, *12*(08). doi: 10.5867/medwave.2012.08.5472

Calleja, J., y Uribarri, J. (2012b). Evaluación de la efectividad y seguridad de los antidepresivos para déficit atencional en población entre 6 y 19 años: revisión sistemática. *Medwave*, *12*(08). doi: 10.5867/medwave.2012.08.5474

Calleja, J., y Uribarri, J. (2012c). Evaluación de la efectividad y seguridad del metilfenidato de acción larga versus acción corta en el déficit atencional en población entre 6 y 19 años: revisión sistemática. *Medwave*, *12*(08). doi: 10.5867/medwave.2012.08.5476

Campos, M., Marín, D. y Fernández, M. (2019). Trastornos del habla en el síndrome X frágil. Una revisión bibliográfica. *Revista Electrónica de Investigación y Docencia Creativa*, *8, 43-54*. https://www.ugr.es/~reidocrea/8-6.pdf

ConSalud.es. (04 de agosto del 2016). Vitaminas C y E para mitigar los síntomas del síndrome del X frágil. https://www.consalud.es/profesionales/vitaminas-c-y-e-para-mitigar-los-sintomas-del-sindrome-x-fragil_28912_102.html

Carvajal, C. (2019). Especies reactivas del oxígeno: formación, función y estrés oxidativo. *Medicina Legal de Costa Rica*, *36* (1), 91-100. Obtenido el 11 de noviembre de 2020 de http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152019000100091&lng=en&tlng=es.

Castro, R., Estupiñán, E. y Granados. (2012). Bases genéticas y biológicas del síndrome de X frágil. (Genetic and biological basis of fragile x syndrome). *Ciencia en Desarrollo*, *4*(1), 9-32. https://revistas.uptc.edu.co/index.php/ciencia_en_desarrollo/article/view/11/11

Castro, I., y Cuenca, P. (1996). Frecuencia del síndrome del cromosoma X frágil en la Escuela de Enseñanza Especial Fernando Centeno Güell. *Acta Pediátrica Costarricense*, 10 (02), 100-104.

Cuadrado, N. (2016). *Estudio retrospectivo de la premutación en el gen FMR1 en población residente en Aragón. Posibilidades de repercusión en el estudio retrospectivo de la premutación en el gen FMR1 en población residente en Aragón. Posibilidades de repercusión en la clínica*. [Tesis de maestría]. Universidad Zaragoza. España. https://zaguan.unizar.es/record/58286/files/TAZ-TFM-2016-186.pdf

de Diego, Y., Pérez, L. y Arco, I. (2012). Uso de antioxidantes para el tratamiento de los trastornos cognitivos y de comportamiento en individuos con el síndrome X frágil. WO2012080554A1 OMPI (PCT).

de Diego, Y., Calvo-Medina, R., Quintero-Navarro, C., Sánchez-Salido, L., García-Guirado, F., del Arco-Herrera, I., ... y Pérez- Costillas, L. (2014). Una combinación de ácido ascórbico y α-tocoferol para probar la efectividad y seguridad en el síndrome del X frágil: protocolo de estudio para un ensayo de fase II, aleatorizado y controlado con placebo. Ensayos. *TRIALS, 15* (1), 345. https://doi.org/10.1186/1745-6215-15-345

de Diego, Y., Pérez, L., Calvo, R., M., Quintero, C., del Pino, I., Casado, Y. y Nogueira, C. (2017). Avances en investigación de la discapacidad intelectual de origen genético: tratamientos experimentales en el Síndrome X frágil.*Revista Española de Discapacidad*, 5 (I), 217-227. http://dx.doi.org/10.5569/2340-5104.05.01.12

de Diego, Y., Pérez, L., Calvo, R., M., Quintero, C. y Fernández, M. (2017). Efectividad de la combinación de antioxidantes, el ácido ascórbico y el alfa-tocoferol, en los problemas cognitivos y de comportamiento asociados al síndrome del X-frágil. *CSIC,* http://hdl.handle.net/10261/158259

de Diego, Y., Romero, Y., el Bekay, R., Decara, J., Sánchez, L., Rodríguez, F. y Arco, I. (2009). a-tocopherol protects against oxidative stress in the fragile x knockout mouse: an experimental therapeutic approach for the fmr1 deficiency. *Neuropsychopharmacology, 34*, 1013-1014. doi:10.1038/npp.2008.152

Fariña, L., Galli, E., Lazo, M., Mattei, L. y Raggio, V. (2015). Genética molecular y trastornos del espectro autista. *Anales de La Facultad de Medicina, Universidad de La República, Uruguay, 2*, 10-11. http://www.anfamed.edu.uy/index.php/rev/article/view/154

Fernández, A., Cigudosa, J., Fernández, D., Suela, J., Fernández, A., Calleja, B. y López, S. (2014). Genética aplicada a la práctica clínica en trastornos del neurodesarrollo. *Revista de Neurología, 58*(1), 65-70.

Galán, G., Lascarez, S., Gómez, M. y Galicia, M. (2017). Abordaje integral en los trastornos del neurodesarrollo. *Rev Hosp Jua Mex, 84*(1), 19-20.

García, F. (2015). E*strés oxidativo como diana de tratamiento experimental del síndrome X frágil*. [Tesis doctoral]. Instituto de Investigación Biomédica de Málaga, España. http://orcid.org/0000-0003-1662-2691

García, A., Blasco, H., Huete, B. H. y Sabaté, J. (2015). Tratamiento farmacológico estimulante del TDAH. *Revista Española de Pediatría*, *71*(2), 75-81.

García, L. (2017). S*índrome X frágil: fisiopatología y posibilidades actuales de diagnóstico y tratamiento.* [Tesis doctoral], Universidad Complutense, España. Biblioteca UCM. https://biblioteca.ucm.es/.

Gómez, G. (2017-2018). *Programa de intervención educativa en un caso de síndrome de X frágil.* [Tesis grado en educación primaria], Universidad de Valladolid, España. Biblioteca de la UVA, https://biblioteca.uva.es/export/sites/biblioteca/.

Grau, C., Fernández, M. y Cuesta, J. (2015). El síndrome del cromosoma X frágil: fenotipo conductual y dificultades de aprendizaje. *Siglo Cero, 46*(4), 27-39.doi: http://dx.doi.org/10.14201/scero20154642544

Gross, C., Hoffmann, A., Bassell, G. y Berry, E. (2015). Therapeutic Strategies in Fragile X Syndrome: From Bench to Bedside and Back. *Neurotherapeutics* 12**,** 586–587. https://doi.org/10.1007/s13311-015-0355-9

Gutiérrez, D. (2014). *Relación entre la expresión citogenética del sitio fraxa (xq 27.3) con la expresión clínica, y el número de repeticiones cgg del gen fmr1 por dos técnicas moleculares, en familias colombianas con miembros afectados con el síndrome del X frágil*. [Tesis de maestría]. Universidad Nacional de Colombia. Departamento de Morfología, Colombia.https://repositorio.unal.edu.co/bitstream/handle/unal/50135/52964189.2014.pdf ?sequence=1&isAllowed=y

Hagerman, R. y Polussa, J. (2015). Tratamiento de los problemas psiquiátricos asociados al síndrome de X frágil. *Opinión Actual en Psiquiatría*, *28* (2), 107-112. https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000131

Hanson, A. y Hagerman, R. J. (2014). Desregulación de la serotonina en el síndrome de X frágil: implicaciones para el tratamiento. *Investigación de enfermedades intratables y raras, 3 (4), 110-117.* doi: 10.5582 / irdr.2014.01027

Hernández, N. (2014). E*studio multimodal de la funcionalidad cortical en ratones transgénicos con síndrome X frágil y la modulación del dolor*. [Tesis doctoral]. Universidad Politécnica de Madrid, España.

Hernández, R., Fernández, C. y Baptista, L. (2014). *Metodología de la investigación.* McGraw-Hill.

Hunter, J., Rivero, O., Angelov, A., Kim, E., Fotheringham, I. y Leal, J. (2014). Epidemiology of fragile X syndrome: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Medical Genetics*, 164 (7), 6-9. doi: 10.1002 / ajmg.a.36511

Indah, T., Chonchaiya, W., Adams, E., Au, J., Mu, Y., Rivera, S. M. ... y Hagerman, R. J. (2012). Sertraline may improve language developmental trajectory in young children with fragile x syndrome: a retrospective chart review. *Autism research and treatment*, *2012*. https://doi.org/10.1155/2012/104317

Jacquemont, S., Birnbaum, S., Redler, S., Steinbach, P. y Biancalana, V. (2011). Tarjeta de genes de utilidad clínica para: síndrome de retraso mental del cromosoma X frágil, síndrome de ataxia / temblor asociado al cromosoma X frágil e insuficiencia ovárica primaria asociada al cromosoma X frágil. *Revista Europea de Genética Humana19 (9)*, *1*. doi: 10.1038 / ejhg.2011.55

Lardoeyt, R., Rodríguez, H., Pérez, O., Jijón, M., Rodríguez, R., Hernández, H. . . . Gómez, M. (2011). Etiología genética en el origen de la discapacidad intelectual en la República del Ecuador. *Revista Cubana de Genética Comunitaria, 5*(2-3), 45.

Ligsay, A. y Hagerman, R (2016). Revisión de tratamientos dirigidos en el síndrome de X frágil. *Investigación de enfermedades raras e intratables.* 5(3):161-162 DOI: 10.5582/irdr.2016.01045

Llongo, E., Andrés, M., Cerezuela, G., Fraile, I. y Cervera, P. (2014). Estudio sobre el lenguaje y las funciones ejecutivas de un caso de síndrome de x-frágil. *International Journal of Developmental and Educational Psychology*, *3*(1), 219.

Lubs, H. (1969). A marker X chromosome. *Departments of Medicine and Pediatrics, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut 06520*, 2 (3), 231-243.

Lubs, H., Stevenson, R. y Schwartzl, C. (2012). Fragile X and X-linked intellectual disability: four decades of discovery. *The American Journal of Human Genetics, 90*(4), 580.doi: 10.1016 / j.ajhg.2012.02.018.

Martín, N. (2015). Descripción del patrón de conductas de un alumno con síndrome X frágil: un estudio observacional. Universidad de Granada. España.https://digibug.ugr.es/bitstream/handle/10481/40957/Mart%c3%adn_Ruiz_Noelia_TFG_%281%29.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Medina, B. (2014). El síndrome X frágil: identificación del fenotipo y propuestas educativas. *Revista Española de Discapacidad, 2*(2), 47-57. https://dx.doi.org/ 10.5569/ 2340-5104.02.02.03

Mingarro, M., Ejarque , I., García, A. y Aras, L. (2016). Síndrome del cromosoma X frágil. *Rev Clín Med Fam, 101*, 55.

Milá, M. (2015). El síndrome X frágil. *SEQC,* 20, 36-37. https://www.seqc.es/download/tema/3/2765/1052057875/626325/cms/tema-4-el-sindrome-x-fragil.pdf/

Pérez, L y Gil, M. (2015). Ensayo clínico fase III, doble ciego, de una vía cruzada, para evaluar la seguridad y la eficacia de la combinación de ácido ascórbico (vitamina C) y tocoferol (vitamina E) versus placebo para el tratamiento de los trastornos cognitivos y de comportamiento en población infantil con síndrome X frágil. *FIMABIS.* https://personasxpeciales.es/portfolio_page/estudio-seguridad-vitaminas-c-y-e/

Pi Denis, N. (2017). Fenotipos de trastornos asociados a premutaciones del gen FMR1.Departamento de Genética. *Facultad de Medicina Udelar*. Uruguay. https://www.colibri.udelar.edu.uy/jspui/bitstream/20.500.12008/10238/1/uy24-18560.pdf.

Pugin, A., Faundes, V., Santa María, L., Curotto, B., Aliaga, S., Salas, I., Soto, P., Bravo, P., Peña, M. y Alliende, M. (2014). Aspectos clínicos, moleculares y farmacológicos en los trastornos asociados a gen 1 del retraso mental del X. *Elsevier, 32*(4), 247. http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2014.10.009

Ribate, M., Pié, J. y Ramos, F. (2010). Síndrome de X frágil. *Asociación Española de Pediatría, 1*, 85-90.

Salcedo, M., Hagerman, R., y Martínez, V. (2019a). Síndrome X frágil: presentación clínica, patología y tratamiento. *Gaceta Médica de México, 156*, 63-64. doi: 10.24875/GMM.19005275

Salcedo, M., Hagerman, R. y Martínez, V. (2019b). Síndrome de temblor y ataxia asociado al X frágil: presentación clínica, patología y tratamiento. *Rev Neurol, 68*(5), 199-203. https://doi.org/10.3358/rn.6805.2018457

Saldarriaga, W., Forero, J., González, L. y Hagerman, R. (2015). Síndrome de temblor y ataxia asociado a frágil X (FXTAS): revisión de la literatura. *Acta Neurol. Colomb*, 335-341.

Saldarriaga, W., Tassone, F., González, L., Forero, J., Ayala, S. y Hagerman, R. (2014). Síndrome de X frágil. *Colombia Médica*, *45*(4), 191-196.

Salgado, I., Durán, A. y De la Teja, E. (2014). Aspectos estomatológicos en el síndrome del X frágil. Revisión de la literatura y presentación de un caso clínico. *Revista Odontológica Mexicana, 18*(4), 237-238.

Sánchez, V. y Méndez, N. (2018). Estrés oxidativo, antioxidantes y enfermedad. *Revista de Investigación Médica Sur, 20*(3), 161-168. https://www.medigraphic.com/pdfs/medsur/ms-2013/ms133e.pdf

Santoro, M. Bray, S. y Warren, S. (2012). Mecanismos moleculares del síndrome de X frágil: una perspectiva de veinte años, 7 (1), 219–245. doi: 10.1146 / annurev-pathol-011811-132457

Spath, M., Feuth, T., Smits, A., Yntema, H., Braat, D., Thomas, C. ... y Allen, E. (2011). Predictors and risk model development for menopausal age in fragile X premutation carriers. *Genetics in Medicine, 13*(7), 643-650.

Zafarullah y Tassone. (2019). Biomarcadores moleculares en el síndrome de X frágil. *Ciencias del Cerebro*, 9 (5), 3. doi: 10.3390 / brainsci9050096