



UNIVERSIDAD DE ALMERÍA

UNIVERSIDAD DE ALMERÍA

Facultad de Ciencias de la Salud



Trabajo Fin de Grado en Enfermería Convocatoria Junio 2015/2016

**Actualización de los conocimientos sobre el Síndrome X Frágil para
detectar necesidades de cuidados.**

Problema, Persona, Propuesta.

Autor/a: Minerva Martínez Mateo

Tutor/a: María Teresa Belmonte García

RESUMEN

Introducción: Los afectados por enfermedades raras se enfrentan a dificultades socioeconómicas y sanitarias que obstaculizan un tratamiento adecuado a sus patologías peculiares. Entre ellas se encuentra el síndrome X frágil, considerado la primera causa de discapacidad intelectual de tipo hereditario.

Objetivos: Consta de 3 objetivos generales. 1) Examinar las dificultades sociosanitarias de las enfermedades raras; 2) Determinar las necesidades específicas de los afectados por SXF en España desde la perspectiva de un/a enfermero/a generalista; 3) Fundamentar la necesidad de tener conocimientos genéticos y de pruebas diagnósticas por parte de Enfermería.

Métodos y datos: Revisión bibliográfica desde una perspectiva cualitativa, cuya búsqueda bibliográfica se ha realizado en 6 bases de datos (PubMed, Cochrane Library Plus, Scopus, Science Direct, Scielo y Dialnet Plus), un motor de búsqueda de artículos originales (TripDataBase) y un repositorio (ORPHANET) obteniendo 760 resultados de los cuales sólo 93 cumplieron los criterios de inclusión/exclusión y cualificados según el modelo PRISMA.

Desarrollo: En 1991 se halló la causa de esta enfermedad, que es la ausencia de la proteína FMRP debido a que el gen FMR1 se encuentra inactivo por la expansión de tripletes de trinucleótidos citosina-guanina-guanina y la metilación de los mismos. En base a ello se han desarrollado diferentes investigaciones sobre su tratamiento, estudios genéticos y sus necesidades.

Conclusiones: Enfermería debe conocer los aspectos genéticos y etiológicos para poder garantizar una asistencia de calidad enfocada a las necesidades reales de estos pacientes tales como garantizar un ambiente familiar estable y cálido y fomentar la autonomía del paciente en relación con las AVD. No obstante, es una enfermedad en la que aún queda por determinar un tratamiento definitivo que contribuya a mejorar la calidad de vida de los afectados por el síndrome X-frágil.

ÍNDICE

	PÁG.
RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	2
Justificación del tema escogido.....	2
Enfermedades raras: concepto, situación actual sociosanitaria.....	2
Síndrome de X frágil.....	7
OBJETIVOS	9
MÉTODOS Y DATOS	9
DESARROLLO	13
4.1. Antecedentes de investigación del SXF.....	13
4.2. Consejo genético en el SXF	18
4.3. Elementos básicos para el abordaje terapéutico multidisciplinar	22
4.4. Necesidades que deben ser cubiertas por Enfermería, revisado por la Asociación Nacional del Síndrome de X Frágil	26
CONCLUSIONES	28
BIBLIOGRAFÍA	29
ANEXOS	
ANEXO 1: Necesidades detectadas y propuestas en el ámbito socio-sanitario del Estudio ENSERio (2009).....	33
ANEXO 2: Protocolo DICE-APER.....	35
ANEXO 3: Desglose de la búsqueda bibliográfica en función de las bases de datos y términos de búsqueda empleados y número de documentos hallados e incluidos.....	36
ANEXO 4: Búsqueda y selección bibliográfica basada en el modelo PRISMA 2009 Diagrama de Flujo (Spanish versión – versión española).....	37
ANEXO 5: Características clínicas de los pacientes con SXF.	38
ANEXO 6: Representación gráfica de la sintomatología clínica de SXF	39
ANEXO 7: Algoritmo de sospecha para diagnóstico de SXF	40
ANEXO 8: Diferencias entre PCR y Southern Blot para determinar el diagnóstico de SXF..	41
ANEXO 9: Cuestionario realizado al presidente de la Asociación Nacional del Síndrome de X frágil	42

INTRODUCCIÓN

Justificación del tema escogido

El presente trabajo de investigación responde al interés por conocer las enfermedades raras debido a su baja prevalencia y, por ende, su escasa investigación e información sobre ellas. No obstante, existe un amplio abanico de las mismas, por lo que se optó por delimitar el objeto de estudio al síndrome de x frágil, una entre las miles de enfermedades raras que existen, porque se considera como un retraso mental cuando es una enfermedad compleja que requiere la intervención de un equipo multidisciplinar.

Enfermedades raras: concepto, situación actual sociosanitaria

Según el Reglamento (CE) nº 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 1999, sobre medicamentos huérfanos se considera a una enfermedad rara cuando afecta a menos de 5 personas cada 10.000 habitantes en la Comunidad Europea (p. 1). No obstante, no existe un acuerdo unánime a nivel mundial de lo que se considera enfermedad rara debido a que varía en función de la región en la que se halle la patología (ORPHANET, 2011). En términos generales, las enfermedades raras (a partir de ahora ER) representan aproximadamente entre el 6-8% de la población europea, es decir, alrededor de 30 millones de habitantes. Asimismo, la cifra de afectados por las ER se triplica si se tiene en cuenta tanto el núcleo familiar como las personas afectadas por estas enfermedades (Huete-García y Díaz-Velázquez, 2009).

Las enfermedades raras, también conocidas como **enfermedades huérfanas**, pueden definirse como un conjunto complejo de enfermedades con baja prevalencia que requieren unos cuidados específicos y que varían no sólo de una patología a otra, sino de un paciente a otro que padezca la misma patología (ORPHANET, 2011; EURORDIS, 2009; Nagore, Lacalle y Arteché, 2008).

Las **características de las ER** según la Organización Europea de Enfermedades Raras (a partir de ahora EURORDIS), avaladas por la investigación de Villar-Gómez (2013) y ORPHANET (2011), recogen particularidades comunes entre todas ellas con independencia de su origen y prevalencia:

- Suelen ser crónicas, progresivas, degenerativas y, en ocasiones, amenazantes para la vida.

- Incapacitantes, es decir, la calidad de vida de los pacientes suele estar comprometida por una escasez de autonomía.
- Altos niveles de sufrimiento y desplazamientos tanto del paciente como de su familia.
- No existe un tratamiento farmacéutico efectivo.
- Existe una alta cifra de estos problemas de salud, oscilando entre 6.000 y 8.000 enfermedades raras.
- El 75% de las ER afectan a niños.
- El 30% de dichos pacientes fallecen antes de los 5 años de edad.
- El 80% de tales patologías son de origen congénito, mientras que el resto son debidas a infecciones (bacterianas o virales), alergias o por un componente ambiental.

Debido a su complejidad tanto clínica como asistencial, se han realizado diferentes estudios con la participación de Federación Española de Enfermedades Raras (a partir de ahora FEDER), que definen la situación sociosanitaria de los afectados por las ER, entendiéndose por éstos tanto las familias como los pacientes que padezcan las patologías de baja prevalencia, siendo uno de los problemas más relevantes cómo diseñar un sistema sanitario que cubra sus necesidades específicas de la forma más eficiente posible.

La situación sociosanitaria expuesta en el estudio ENSERio I titulado “*Estudio sobre situación de Necesidades Sociosanitarias de las personas con Enfermedades Raras en España*”, realizado por Huete-García y Díaz-Velázquez (2009), agrupa las **necesidades** tanto de las familias como de los pacientes que padecen dichas patologías en 5 ámbitos: “diagnóstico, terapéutico, socio-personal, educativo y laboral” (p. 15) – ver ANEXO 1 - . Por lo que “el **apoyo psicológico y emocional** a los pacientes de enfermedades raras (...) y a los cuidadores (...) es clave para poder sobreponerse a las situaciones desfavorables” (p. 85). Por ello destacamos que estos pacientes luchan contra un entorno que se caracteriza por la deficiente respuesta sociosanitaria y su escasez de recursos, por el desconocimiento tanto de la población general como de los profesionales sanitarios y, en ocasiones, por la incomprensión de sus necesidades.

Asimismo, y como ya se ha mencionado en este trabajo fin de grado (a partir de ahora TFG), los afectados por una ER son una unidad constituida por pacientes y sus familiares, ya que estos últimos son los **responsables de los cuidados**. La atención en el ámbito familiar es asumida por los padres, hermanos, abuelos, esposos y entre otros, lo que repercute tanto en su vida social, como laboral y formativa. No obstante, las mujeres son las que suelen dispensar los cuidados que requieren su familiar afectado como muestra el estudio ENSERio 1.

Los pacientes y familiares con enfermedades de baja prevalencia afrontan numerosos problemas, uno de los más graves es la **demora diagnóstica**, es decir, “el tiempo que transcurre desde la aparición de los primeros síntomas hasta la consecución del diagnóstico”, ya que éste suele tener una media de 10 años (Huete-García y Díaz-Velázquez, 2009, p. 43 y 44), lo que supone el agravamiento de la enfermedad o que el tratamiento recibido sea inadecuado o, incluso, ausente – ver ANEXO 2 -.

Otro de los problemas a los que se enfrentan los afectados por ER es la frecuente **hospitalización**. Un tercio de los afectados ha sido hospitalizado en los últimos dos años por motivo de su enfermedad, ya sea por agravamiento de la patología, petición de pruebas diagnósticas o recibir un tratamiento hospitalario. Dicha hospitalización suele ser más frecuente en los pacientes con menor edad y que requieren más horas de apoyo para los cuidados. A su vez, esta situación está relacionada con los desplazamientos entre comunidades autónomas (a partir de ahora CCAA), ya que prácticamente la mitad de la muestra de los estudios en los que ha participado FEDER se ha visto con la **necesidad de desplazarse** para acceder a información específica sobre su problemas de salud o bien a su tratamiento, con una media de 500 km de desplazamiento.

A pesar de ello, existen otros factores que interfieren en la prestación de los cuidados necesarios para los afectados tales como la dificultad que supone el tratamiento farmacológico. Los **medicamentos huérfanos** (a partir de ahora MH) son la base del tratamiento de las enfermedades raras y reciben dicha denominación, ya que hay poco interés por parte de la industria farmacéutica debido a su escasa rentabilidad económica (Espín-Balbino, Brosa-Riestra, Oliva Moreno y Trapero-Bertran, 2015; Revista Atención Primaria, 2010). Prácticamente, la mayoría de los MH son medicamentos extranjeros no comercializados en España, mientras que otros se encuentran en fase de investigación clínica, que son los denominados **fármacos de usos compasivos**, que a

pesar de no estar comprobada su efectividad por la escasez de resultados clínicos (Espín-Balbino, Brosa-Riestra, Oliva Moreno y Trapero-Bertran, 2015) se procede a su uso en los pacientes con ER debido a la gravedad de su pronóstico o la inexistencia de un tratamiento alternativo eficaz. Estos tratamientos se caracterizan por ser “continuos, de larga duración o permanentes” (Huete-García y Díaz-Velázquez, 2009, p. 50) asociados a la incertidumbre de los beneficios y secuelas a largo plazo, por lo que se requiere un registro de los pacientes con ER para facilitar su identificación e inclusión en los diferentes estudios clínicos (Espín-Balbino, Brosa-Riestra, Oliva Moreno y Trapero-Bertran, 2015).

Esta situación se agrava si a dicho tratamiento se añade la necesidad de productos que no son considerados de primera necesidad para la población general, la financiación económica del tratamiento y la adaptación de la vivienda a sus necesidades (como se detallará más adelante). Los productos que no son considerados de primera necesidad para la población general, pueden ser el tratamiento en sí de las patologías raras dermatológicas y un apoyo esencial para las ER músculo-esqueléticas. Algunos de estos productos son material sanitario (gasas, jeringas, cremas, etc.), cosméticos, hidratantes, muletas, rodilleras y protectores solares entre otros. A la dificultad para acceder tanto a los MH como a los productos previamente citados en el anterior punto por motivos económicos (ya que no son cubiertos por la Seguridad Social, por tanto son los pacientes y las familias los responsables de aportar el precio de tales productos en su totalidad más su correspondiente porcentaje de impuesto al valor agregado), se añade la dificultad para tramitar dichos medicamentos procedentes del extranjero o del ámbito hospitalario y el desinterés por parte de la industria farmacéutica en comercializarlos. Y, finalmente, la adaptación de la vivienda a las necesidades de vida de los afectados para garantizar su seguridad como puede ser la eliminación de obstáculos para evitar caídas o facilitar el traslado del paciente mediante una grúa, también recae en parte económicamente en los afectados y en su entorno familiar (Huete-García y Díaz-Velázquez, 2009).

Conocer la situación sociosanitaria de las enfermedades raras permite planificar y desarrollar futuros modelos de atención sanitaria que cubra las necesidades de los afectados. El estudio ENSERio 2 titulado: “*Por un modelo sanitario para la atención a las personas con Enfermedades Raras en las Comunidades Autónomas*” (FEDER, 2013) propuso un **modelo de atención sanitaria** para poder abarcar las necesidades de

los afectados por ER y está constituido por elementos determinantes y/o complementarios que se detallan a continuación.

Dichos **elementos determinantes** parten de los recursos y los servicios ya existentes, sin embargo, deben adaptarse a las características de los servicios y al marco normativo de atención sanitaria a ER de cada CCAA para poder desarrollar estos elementos del modelo. Se organizan en tres niveles de actuación complementarios entre sí:

- Nivel de control, análisis y difusión, a cargo de la Unidad Coordinadora, que es la encargada de coordinar la atención sanitaria de los afectados por alguna ER ya sea en diferentes niveles asistenciales (Atención Primaria y/o Hospitalaria) o entre CCAA y cuya finalidad es compatibilizar las prioridades con el uso racional de los recursos disponibles ya que el Sistema Nacional de Salud (SNS) tiene los dispositivos tecnológicos necesarios para diagnosticar y tratar todo aquello nombrado en la evidencia científica actual.
- Nivel de diagnóstico, atención e intervención llevado a cabo en los diferentes centros y servicios ya sean de niveles básicos o especializados y donde se encuentran los profesionales sanitarios especializados. Estos centros reciben el nombre de Unidad de Referencia, por lo que requiere una formación específica de ER de los profesionales.
- Nivel de diseño, estrategia y evaluación, recogido en el Plan de Acción, cuyo propósito es diseñar actuaciones en un periodo determinado y las bases para una futura evaluación.

Los **elementos complementarios** son aquellos que refuerzan lo que se pretende conseguir en los diferentes niveles de actuación de los elementos determinantes. Entre ellos podemos encontrar la fundación de una Comisión Asesora, cuyo objetivo es fomentar la “implementación de políticas de salud específica a las personas por una enfermedad de baja prevalencia” (FEDER, 2013, p. 40) que establece colaboración entre los profesionales, asociaciones y centros sanitarios. Finalmente, otros elementos de interés serían plataformas de información de ER, campañas de concienciación, formación específica a profesionales, y considerar las ER como enfermedades crónicas, entre otros (FEDER, 2013).

Otro concepto destacable es el criterio de prevalencia, que permite situar el límite para considerar un problema de salud como patología rara. La prevalencia va unida a la

epidemiología, por lo que podemos encontrar variaciones en la bibliografía que se consulte, modificándose el número de ER (ORPHANET, 2011); para este TFG se ha seguido la cifra de prevalencia marcada por EURORDIS (2009) que contabiliza entre 6.000 y 8.000 enfermedades raras según criterio de prevalencia en Europa. Entre todas ellas se encuentra el síndrome de X frágil (a partir de ahora SXF).

Síndrome de X frágil

El SXF es una enfermedad rara neurológica catalogada por ORPHANET, cuyo código es ORPHA908, que constituye la primera causa de discapacidad intelectual de tipo hereditario (Medina-Gómez, 2014; Beltrán, Guerra, Crespo, López-Muñoz y Álamo, 2011) y la segunda causa genética más común de deficiencia mental, tras el síndrome de Down (Jewell, Windle, Rush, Descartes y Fasullo, 2014; Fernández, Puente, Barahona y Palafox, 2010). Presenta la peculiaridad de ser una enfermedad hereditaria tipo adquirido de carácter dominante ligada al cromosoma X, es decir, los progenitores con alelos premutados o incluso grises (Peprah, 2012; Beltrán, Guerra, Crespo, López-Muñoz y Álamo, 2011), principalmente las madres, presentan la mutación genética característica de este síndrome y la transfieren a su descendencia, pero sólo la manifestarán si ambos cromosomas X presentan tal mutación en el caso de las mujeres o si se ve afectado el único cromosoma X de los varones, por lo que la prevalencia de dicho síndrome es mayor en los hombres con una media de 20 por cada 100.000 individuos aunque esta cifra varía en función de si se incluye aquellos diagnosticados de SXF y/o presenten la mutación genética. En España, se ha estimado que la prevalencia del diagnóstico es de 1:5000-6800 en varones (Tejada et al., 2014). Sin embargo, el número real de individuos con una mutación completa sigue siendo desconocido, no sólo en España, sino también en otros países.

Esta ER se caracteriza por presentar un fenotipo clínico variable que difiere entre sexos (ORPHANET, 2011). No obstante, pueden presentar problemas cognitivos, conductuales, de autocuidado, músculo-esqueléticos, cardíacos, otorrinolaringológicos y emocionales, entre otros, siendo más frecuentes el hallazgo de síntomas físicos en los varones (Jewell, Windle, Rush, Descartes y Fasullo, 2014; ORPHANET, 2011; Fernández, Puente, Barahona y Palafox, 2010).

Como integrante de la categoría de ER, presenta las dificultades socio-sanitarias y económicas ya descritas en este trabajo - similares al resto de ER - debido a que suele

ser infradiagnosticada y/o recibir otros diagnósticos médicos tales como retraso mental, autismo o trastorno por déficit de atención e hiperactividad (a partir de ahora TDAH), por lo que no reciben el tratamiento adecuado a su patología o a su peculiar y compleja sintomatología (Brown y Standfield, 2015). Aun así, en la actualidad el SXF no tiene cura a pesar del alarmante gasto socio-sanitario a lo largo de la vida de un paciente con SXF que oscila entre 546.112€ y 980.057€, como mostró el proyecto BURQOL-RD (Angelis, Tordrup y Kanavos, 2014). Por ahora, el SXF ha estado expuesto a diferentes estudios clínicos de medicamentos, que en cierto modo puede considerarse con carácter de uso compasivo, pero se cuestionan su efectividad ya que sólo han sido empleados en modelos de ratones y/u otros animales tales como la mosca de la fruta o en el pez cebra.

Planteada la situación actual de las enfermedades raras, extrapolable a los pacientes que padezcan SXF y sus respectivas familias, surge la pregunta de investigación que ha guiado el diseño de este trabajo: ¿Cómo se puede mejorar la calidad de vida de los afectados por el síndrome de X frágil en España desde la perspectiva de un/a enfermero/a generalista?

Si desglosamos esta pregunta de investigación mediante el sistema PICO, tenemos que:

- P (Patient) corresponde a “afectados por el síndrome de X frágil en España”.
- I (Intervention) concierne a “qué se puede hacer”, que hace referencia a las diferentes áreas de necesidades.
- C (Comparison) no presenta la pregunta.
- O (Outcomes) hace referencia a “mejorar la calidad de vida de los afectados” teniendo en cuenta su sintomatología y situación sociosanitaria de las ER.

Para dar respuesta a esta pregunta y de forma más concreta, durante el transcurso de la revisión bibliográfica desde una perspectiva interpretativa, se ha establecido la hipótesis de este trabajo de investigación, la cual es inductiva (característica intrínseca de este tipo de investigación), simple y direccional (Salamanca Castro, 2013). Por tanto, podemos enunciar la hipótesis de investigación (H1) como aquélla que se espera que la identificación de las diferentes áreas de necesidades y/o cuidados expuestos en este TFG responda a la realidad que viven día a día los afectados por SXF con objeto de mejorar la calidad de vida de los mismos.

Una vez expuesta una introducción, pregunta de investigación e hipótesis del trabajo de investigación, se procede a redactar los objetivos generales y sus correspondientes objetivos específicos.

OBJETIVOS

Este TFG consta de tres objetivos generales y cada uno de ellos con objetivos específicos.

1. Examinar las dificultades sociosanitarias que presentan los pacientes que padecen enfermedades raras, entre ellas el SXF en España.
 - Considerar como afectados por la ER tanto al paciente que posea una enfermedad rara como a sus familiares, ya que todos ellos son sujetos de cuidados para Enfermería.
 - Establecer una perspectiva biopsicosocial para determinar dichas dificultades sociosanitarias en cuanto al tratamiento médico, interacción social y aspectos psicológicos.
2. Determinar las necesidades específicas de los afectados por SXF en España desde la perspectiva de un/a enfermero/a generalista que forme parte de un grupo multi e interdisciplinar para mejorar su calidad de vida.
 - Sintetizar la información existente acerca del SXF, previo a la identificación de las necesidades de estos individuos.
 - Analizar si existe una relación entre las necesidades propuestas y la realidad que presentan los pacientes con SXF y sus familiares.
3. Fundamentar la necesidad de poseer conocimientos genéticos y de pruebas diagnósticas por parte de Enfermería, con la finalidad de afianzar la relación terapéutica entre paciente-enfermero.
 - Detallar la etiología genética de SXF y el diagnóstico del mismo.

A continuación se desarrollará de forma precisa el modo en el que se ha llevado a cabo la búsqueda bibliográfica, selección de artículos, análisis y síntesis de la información.

MÉTODOS Y DATOS

En este epígrafe se detalla cómo se ha llevado a cabo el trabajo de investigación para que éste pueda ser reproducible y explícito. En primer lugar, esta investigación brota

desde la **perspectiva interpretativa-cualitativa** debido a que se pretende “examinar fenómenos de los que se sabe poco, o en ocasiones, incluso, fenómenos que no han sido identificados ni nombrados, o que se han definido y conceptualizado de manera diferente” (Salamanca-Castro, 2013). Dicho requisito lo cumple el objeto de estudio de esta investigación, que es el “síndrome de X frágil”. Sin embargo, no se ha tenido la oportunidad de entablar un encuentro con pacientes y/o familiares con estas peculiaridades debido a su baja prevalencia, por lo que la investigación como tal no presenta sujetos, sino una revisión de la bibliografía con la supervisión por parte del ane, al objeto de corroborar las necesidades detectada para diseñar un plan de cuidados enfermero realista.

De acuerdo con Cué, G. Díaz, A.G. Díaz y Valdés (2008) las etapas principales que hemos seguido en este trabajo de revisión bibliográfica son las siguientes:

- Definición correcta del tema debido a que se realizó una búsqueda bibliográfica *express* previa sobre artículos relacionados con SXF o el síndrome de Wolfram, con objeto de escoger el tema para la investigación.
- Elaboración de un plan de trabajo acordado con la tutora y su correspondiente entrega de diferentes apartados del trabajo de investigación de forma periódica.
- Búsqueda bibliográfica iniciada el 3 de enero de 2016 y finalizada el 20 de febrero de 2016 realizada con términos de búsqueda en diferentes bases de datos, un repositorio y un motor de búsqueda de artículos originales.
- Selección y acceso a los documentos gracias a unos criterios de inclusión y exclusión expuestos posteriormente.
- Enriquecimiento de la documentación mediante intercambios personales dada la aprobación de las necesidades reales que presentan los afectados por SXF por el presidente de la asociación madrileña del SXF.
- Análisis de la pertinencia de los documentos mediante el modelo PRISMA.
- Síntesis de la información relevante para el trabajo.

Una vez establecido nuestro tema u objeto de investigación y la perspectiva de trabajo, se realiza una **búsqueda bibliográfica** en 6 bases de datos (PubMed, Cochrane Library Plus, Scopus, Science Direct, Scielo y Dialnet Plus), un motor de búsqueda de artículos

originales (TripDataBase) y un repositorio (ORPHANET). Para poder afinar la búsqueda se han empleado los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

Los **criterios de inclusión** aplicados a este artículo de revisión serían todos aquellos artículos que:

- El grosor de la bibliografía haya sido publicada a partir del año 2010 hasta inicios de 2016.
- Hayan sido escritos en lengua anglosajona mayoritariamente y/o español.
- Tengan una población de estudio constituida por pacientes que padezcan enfermedades raras o grupos de estudios formados por pacientes con síndrome X frágil.

Seguidamente se enuncian los **criterios de exclusión** tenidos en cuenta:

- Que hayan sido escritos en portugués o francés debido al desconocimiento de estas lenguas por parte de la investigadora.
- Que los pacientes no presenten un diagnóstico certero de SXF con la finalidad de disminuir el sesgo en las conclusiones obtenidas.

Y, además, para poder facilitar la recopilación de documentos se han empleado los descriptores booleanos (AND, OR y NOT) junto al uso de tesauros, por ejemplo la terminología MeSH en *PubMed* y lenguaje libre o natural en el resto de bases de datos y repositorios.

Las diferentes búsquedas realizadas en las bases de datos y repositorios, teniendo en cuenta los criterios de inclusión/exclusión para seleccionar los documentos, se encuentran en ANEXO 3. Relacionado con la búsqueda bibliográfica, se ha empleado el **modelo PRISMA** para determinar el número total de documentos incluidos en el trabajo de investigación ya que éstos cumplen un nivel mínimo de calidad de evidencia que aportan los artículos. El motivo por el cual se ha empleado PRISMA en vez de su predecesor QUORUM se debe a que permite no sólo incluir ensayos clínicos aleatorios, sino también otros tipos de estudios que hayan sido útiles para la investigación (Urrútia y Bonfill, 2010). En el apartado de ANEXOS, en concreto el ANEXO 4, se recoge el algoritmo de este trabajo de investigación. Inicialmente se utilizó el programa *Mendeley* para la realización de fichas bibliográficas, posteriormente el programa de elección fue *RefWorks*.

En base al estudio y análisis de la información obtenida tras la revisión bibliográfica, se ha extraído la información más significativa para el tema de estudio. Para realizarlo adecuadamente nos hemos familiarizado con el Síndrome de X Frágil, su tratamiento, medios diagnósticos, origen de la enfermedad y problemas de salud asociados a su padecimiento (prevalencia, mutaciones completas y premutaciones).

De los documentos extraídos se hizo una primera evaluación sobre su pertinencia teniendo en cuenta el *abstract*, tras comprobar que respondían a los criterios de inclusión, se localizaron completos y se aplicaron los criterios PRISMA. Con ello se seleccionó el material más relevante y se eliminaron artículos que no aportaban información de calidad. En una segunda evaluación, se procedió a extraer los datos que podrían ser utilizados para la investigación del TFG, siendo un total de 93 artículos que han permitido enunciar las siguientes categorías teóricas de análisis:

- Antecedentes de investigación del SXF.
- Consejo genético en el SXF.
- Elementos básicos para el abordaje terapéutico multidisciplinar.
- Necesidades que deben ser cubiertas por Enfermería revisado por la Asociación Nacional del Síndrome de X Frágil.

En el apartado de desarrollo del trabajo se describirán con más detalle estas categorías de análisis en función del **modelo biopsicosocial** o **integrador**, propuesto por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en su Clasificación Internacional del Funcionamiento, la Discapacidad y la Salud (2001) en las que ER deben ser abarcadas desde un marco que conste con los siguientes planos:

- *Nivel biológico*, que hace referencia a la ER con su respectivo cuadro sintomatológico.
- *Nivel psicológico* en función de la vivencia de la patología en un contexto social y ambiental específico.
- *Nivel social*, esto es, el entorno que condiciona el desarrollo, génesis y tratamiento de la enfermedad en el sistema sociosanitario y la presencia de obstáculos y/o barreras a consecuencia de la patología.

DESARROLLO

A continuación expondremos las categorías de análisis teóricas en las que se basa el presente TFG.

4.1 Antecedentes de investigación del SXF

Los inicios de este singular síndrome se remontan al año 1943 en el que James Purdon Martin y Julia Bell publicaron un estudio de casos sobre una familia en la que los varones padecían retraso mental y aludía a una herencia ligada al sexo, en concreto, al cromosoma X. Además, los afectados tenían unos rasgos físicos característicos que actualmente concuerdan con el fenotipo de SXF. Este cuadro clínico fue denominado como síndrome de Martin-Bell en reconocimiento a su trabajo (Beltrán, Guerra, Crespo, López-Muñoz y Álamo, 2011; Hersh, Saul y Comité de Genética, 2011).

En 1969, Herbert Lubs describía una anomalía cromosómica, en concreto de un estrechamiento de la zona distal del brazo largo del cromosoma X el cual se denominó “sitio frágil”, en una familia con individuos con retraso mental. Hubo un acuerdo científico en el que tanto Martin-Bell como Lubs hablaban de la misma patología, por lo que, el nombre definitivo de esta enfermedad sería síndrome X frágil (Beltrán et al., 2011). Ocho años después, en 1977, el investigador Gray Sutherland demostraría que se requiere de un medio deficiente en ácido fólico para apreciar la fragilidad del cromosoma X y mediante técnicas de bandeo cromosómico, se confirmó que el sitio frágil se halla en q27.3, en la zona distal del brazo largo del cromosoma X (Beltrán et al., 2011; Hersh et al., 2011, Medina-Gómez; 2014).

Los hallazgos de la fragilidad del cromosoma X se complementaron en 1991 con el descubrimiento de *fragile X mental retardation gene* (FMR1), que se encuentra en la zona frágil denominada Xq27.3 (Gerhardt, 2015). Dicha fragilidad se debe a la expansión progresiva y subsecuente metilación de la secuencia de trinucleótidos CGG (citosina-guanina-guanina) en la 5' región no traducida (ORPHANET, 2011; Wijetunge, Chattarji, Wyllie y Kind, 2013). Los mecanismos de expansión de la repetición del triplete CGG dependen de la ausencia de elementos *cis* y *trans*, ya que contribuyen a la inestabilidad de la mutación y su incremento de repeticiones. Los elementos *cis* se encuentran en la propia molécula de ADN que regulan la transcripción, como la función del triplete AGG (adenonina-guanina-guanina), mientras que los elementos *trans* son

aquellos que participan en la reparación del ADN o la metabolización de proteínas (Xu, Rosales-Reynoso, Barros-Núñez y Peprah, 2013).

No obstante, se ha informado de un caso en la literatura científica de una mutación errónea que ha provocado SXF, caracterizada por el reemplazo de glicina 266 con ácido glutámico (p.(Gly266Glu)) por c797G4A (Myrick, Nakamoto-Kinoshita, Lindor, Kirmani, Cheng y Warren, 2014).

La metilación del alelo inactiva al gen FMR1, lo que ocasiona la ausencia de la proteína FMRP, responsable del fenotipo característico de este trastorno debido a las funciones que desempeña en el sistema nervioso central (Martín y Huntsman, 2012), ya que juega un papel importante en la plasticidad sináptica y, con ello, en el desarrollo y maduración de la red neuronal (Halevy, Czech y Benvenisty, 2015; Gerhardt, 2015; He y Portera-Cailliau, 2013), por lo que aumenta el número de dendritas inmaduras (Padmashri, Reiner, Suresh, Spartz y Dunaevsky, 2013). Esta afirmación se consolida con los estudios de Gerhardt (2015), en el que varones con SXF que presentan un alto funcionamiento, contienen un alelo hipometilado, así pues tienen una mayor expresión de la proteína FMRP a pesar de ser portadores de una mutación completa.

Sin embargo, Beltrán, Guerra, Crespo, López-Muñoz y Álamo (2011) concuerdan en que la ausencia de FMRP no tiene una gran repercusión clínica, debido a que se contrarresta con la presencia de otros genes similares a FMR1 tales como FXR1 y FXR2. Sin embargo, estos dos genes también están silenciados en el sistema nervioso central, por lo que fortalece la hipótesis de que uno de los principales sistemas afectados por SXF sería el sistema nervioso central.

Otro factor importante para el desarrollo apropiado del cerebro es el *repressor elemento 1 silencing transcription factor* (a partir de ahora REST) o factor de transcripción de silenciamiento del elemento represor. REST es considerado un regulador negativo de la neurogénesis, es decir, de la regulación del tamaño del grupo neuronal y del momento de la diferenciación de los diferentes linajes neuronales. En los pacientes con SXF existe un exceso de REST en las neuronas debido a la ausencia de FMRP, lo que supone una supresión de los genes neuronales importantes para el correcto desarrollo del axón (Halevy, Czech y Benvenisty, 2015). Este hallazgo parte de la hipótesis de que la pérdida de la proteína FMRP provoca una disfunción presináptica y una anomalía en

la neurogénesis de los ratones adultos con la mutación FMR1 (Wang, Bray y Warren, 2012).

Otras de las vertientes sobre la patogénesis del síndrome propuesto por Pastori, Peschansky, Barbouth, Mehta, Silva y Wahlestedt (2014), se basa en que no todo el genoma humano se transcribe, quedando ARN no codificados (a partir de ahora ncARN) responsables de una multitud de funciones en la regulación génica tales como la remodelación de la cromatina y que hasta ahora han sido considerados “ruido” de la transcripción. Se han hallado dos ncARNs relacionados con el gen FMR1: FMR5, que es promotora de FMR1, y FMR6, que ocupa los exones 15-17. A pesar de ello, existe poca investigación al respecto, por lo que es necesario ahondar si su presencia contribuye al fenotipo SXF.

También existe la presencia de mARN de FMR1 en los sistemas más afectados. Los investigadores Cook, Nuro y Murai (2013) continuaron con esta inclinación hallando que en la edad adulta sólo está presente en el cerebro y en los testículos, en estos últimos especialmente en la espermatogonia. Además, destacaron la presencia de la proteína FMRP en el hipocampo y en el cerebelo, responsables del aprendizaje, memoria y coordinación de los movimientos (Nuro y Murai, 2013; Akins, LeBlanc, Stackpole, Chyung y Fallon, 2012).

Finalmente, unos estudios recientes (Tang y Alger, 2015) describen la implicación que tiene la proteína Homer para el aprendizaje y la memoria, considerada el soporte estructural para el sistema de glutamato el cual está ausente en el SXF.

Hasta ahora hemos profundizado en las hipótesis e investigaciones sobre los posibles orígenes de la patología, que nos permiten explicar a través de ellos los síntomas característicos de esta enfermedad. Los diferentes estudios citados nos proporcionan un incremento de la comprensión de este síndrome, gracias a la contribución genética y el perfeccionamiento del fenotipo del SXF – ver ANEXOS 5 y 6 - dado que parten de diferentes contextos y evaluadores. Los hombres afectados presentan diferentes grados de síntomas que van desde leve a grave. Debido a la compensación por el cromosoma X afectado, sólo un tercio de las mujeres portadoras con una mutación completa tienen discapacidad mental (Bagni, Tassone, Neri y Hagerman, 2012). Este proceso de inactivación del cromosoma X se denomina lionización (Wijetunge, Chattarji, Wyllie y Kind, 2013).

Las **habilidades cognitivas** han sido relacionadas con la corteza prefrontal (a partir de ahora PFC, acrónimo en inglés). Los estudios anatómicos y de imagen de las personas con SXF tienen alteraciones estructurales identificadas en el PFC y en los niveles de proteínas sinápticas tales como NMDA (una proteína postsináptica), donde se encuentran disminuidos (Krueger, Osterweil, Chen, Tye y Bear, 2011). No obstante, existen pocos estudios que se refieran al papel del PFC y las funciones cognitivas. Por otro lado, los factores en el medio ambiente también pueden influir en las conductas adaptativas, las habilidades cognitivas y los síntomas conductuales de los pacientes con SXF (Hersh, Saul y Comité de Genética, 2011).

En cuanto al **fenotipo conductual**, encontramos síntomas tales como la timidez y el miedo. Los varones muestran altas tasas de aislamiento social y trastornos relacionados con la ansiedad tales como fobia social, trastorno de la ansiedad generalizada o trastorno obsesivo-compulsivo (Roberts, Tonnsen, Robinson, McQuillin y Hatton, 2014). Los factores de riesgo emergentes que pueden predecir los trastornos relacionados con la ansiedad, tales como la expresión facial de miedo, el aumento de la actividad cardíaca, desvío de la mirada y/o vocalizaciones de socorro, son fundamentales para determinar el fenotipo conductual del SXF (Tonnsen, Shinkareva, Deal, Hatton y Roberts, 2013). A medida que aumenta su edad, también lo hace su ansiedad, por lo que es fundamental desarrollar intervenciones para controlar su ansiedad (Heilman, Harden, Zageris, Berry-Kravis y Porges, 2011), a veces pueden presentar cierto comportamiento autista como aversión al contacto visual.

Otra característica es la discapacidad intelectual de tipo moderado o severo, lo que supone un déficit en las funciones ejecutivas como la resolución de problemas o razonamiento abstracto, problemas de atención tanto selectiva, alternante como dividida, impulsividad, dificultades en las habilidades sociales, trastornos del lenguaje y conductas autistas (Medina-Gómez, 2014). Aproximadamente un tercio de los afectados por SXF han sido diagnosticados de autismo por diferentes criterios (McCary y Roberts, 2013), ya sean los de DSM-IV-TR, basados en el comportamiento actual según una clasificación médica, u otros instrumentos tales como las entrevistas diagnósticas, que implican una continuidad en el tiempo con el cuidador (Hagerman y Harris, 2008). No obstante, otros consideran que su diagnóstico parte de la “hiperexpresión” del fenotipo conductual del SXF (Wolff, Bodfish, Hazlett, Lightbody, Reiss y Piven, 2012). Las repercusiones clínicas de este diagnóstico comórbido se hayan en un mayor deterioro de

las habilidades motoras finas y sociales que en aquellos que no presentan SXF (Zingerevich, Greiss-Hess, Lemons-Chitwood, Harris, Hessel, Cook y Hagerman, 2009) aunque también, aunque en menor medida, padecen deterioro de las habilidades motoras gruesas (Akins, LeBlanc, Stackpole, Chyung y Fallon, 2012).

Para Hagerman y Harris (2008) FMRP no tiene una relación significativa con la ausencia o presencia de autismo por lo que se sospecha que es debido a otros factores adicionales a la mutación genética. Sin embargo, Chonchaiya et al. (2010) consideran que el déficit de FMRP está vinculado con el autismo debido a su importante rol regulador de genes que podrían tener relación con el trastorno espectro autista.

Los cuatros **rasgos físicos** más característicos son una cara alargada con una frente despejada y mentón prominente, grandes orejas, hiperlaxitud articular y macroorquidismo tras la pubertad en varones (Gamsiz, Sciarra, Maguire, Pescosolido, Dycki y Morrow, 2015; Beltrán, Crespo, López-Muñoz y Álamo, 2011). Aun así, existen otros rasgos como el prolapso de la válvula mitral detectada mediante un soplo cardiaco aunque la mayoría no tienen repercusión clínica. También son frecuentes alteraciones oculares como el estrabismo provocado por hipotonía muscular de la fosa orbitaria. Otros llegan a desarrollar un fenotipo denominado Prader-Willi caracterizado por presentar rasgos de SXF más sobrepeso u obesidad. Referente a los problemas cardiacos y a la hiperextensión de las articulares, suponen un riesgo cuando se suponen a anestesia general ya que pueden ocasionar problemas en el posicionamiento de los pacientes (Muzzi, Santini, Romanini, Bartuli y Arcuri, 2010). Los dientes se dañan a consecuencia de los efectos secundarios de determinados medicamentos y por el reflujo gastro-esofágico, que expone los dientes al ácido gástrico (Muzzi, Santini, Romanini, Bartuli y Arcuri, 2010). No obstante, según Medina-Gómez (2014) y Salgado, Durán y Teja (2014) la sintomatología física más característica de los pacientes con SXF, a parte de la nombrada, consiste en otitis recurrente, sinusitis, hipotonía, torpeza motora, pies planos, línea de Sidney, macroorquidismo, apneas obstructivas del sueño, insomnio, escoliosis y dismorfias faciales como prognatismo, paladar ojival con maloclusión dental.

Por lo que la complejidad de síntomas característicos de este síndrome es más frecuente en los varones que en las mujeres, debido a la presencia de su factor protector genético, destacando principalmente un retraso mental leve-moderado, problemas relacionados

con la ansiedad y ésta a su vez con el inicio de relaciones sociales, escasa autonomía y problemas relacionados con odontología, como consecuencia tanto de los efectos adversos de los fármacos como a los síntomas físicos en sí mismos provocados por la enfermedad.

4.2 Consejo genético en el SXF

La variabilidad sintomatológica varía mucho en función del sexo y de la presencia de una mutación completa en un paciente con SXF. A ello, se añade uno de los objetivos de este trabajo que es tratar como una unidad tanto a los pacientes como a sus familiares ya que ambas partes son afectadas por esta ER y, por lo tanto, ambos son receptores de los cuidados de Enfermería. Debido a ello, son afectados por enfermedades de baja prevalencia, que apenas cuentan con apoyo sanitario y son ellos mismos los que se forman de todos los ámbitos de la patología como su etiología, la carga genética o posibles tratamientos. Por ello, Enfermería debe conocer no sólo la sintomatología explicada previamente en este TFG sino también la carga genética de los afectados ya que ellos conocen este tema.

Una vez expuesta la importancia de esta categoría teórica para Enfermería, podemos observar que existe una actividad de prevención desde diferentes niveles siendo el más efectivo el consejo genético (que veremos a continuación en este TFG). No obstante, otros niveles de prevención serían prevención secundaria, que corresponde a la postconcepción, sólo se realiza en países en los cuales es legal la interrupción del embarazo una vez escogida tal decisión, tras el resultado positivo en el diagnóstico precoz fetal o embrionario, y prevención terciaria para aquellos pacientes que hayan nacido y manifiesten el síndrome, lo que permite proponer intervenciones diagnósticas o terapéuticas con la finalidad de mejorar su calidad de vida (Fernández, Puente, Barahona y Palafor, 2010). Asimismo, las pruebas diagnósticas para detectar la mutación de la fragilidad ligada al cromosoma X son necesarias para una evaluación genética básica, tanto en varones como en mujeres que presenten retraso en el desarrollo, problemas conductuales y/o discapacidad mental (Biancalana, Glaeser, McQuaid y Steinbach, 2015).

El consejo genético y la prueba prenatal o neonatal dependerán del número de repeticiones que presenten los padres y/o familiares cercanos, ya que si no tienen un número mínimo de repeticiones no se recomienda su realización por el improbable

resultado positivo del test. Esta prueba también depende de las limitaciones éticas de detección condensadas en tres factores: el tiempo, la población diana y metodología de selección (Acharya y Friedman-Ross, 2009). Es decir, los individuos que presenten alelos con 45-54 repeticiones, que forman parte del rango de los denominados alelos grises, según Biancala, Glaeser, McQuaid y Steinbach (2015) no tienen riesgo de transmitir la mutación en la próxima generación aunque concuerda con Tassone (2014) que aquellos que se hallen en el rango de 50-54 repeticiones muestran una inestabilidad significativa, por lo que podría portar un pequeño porcentaje de células con alelos premutados. Por tanto, el diagnóstico prenatal debería realizarse en aquellas mujeres que presenten un mínimo de 55 repeticiones (Biancalana, Glaeser, McQuaid y Steinbach, 2015) respaldado por Hersh, Saul y Committee on Genetics (2011), ya que la repetición con el número más pequeño de expansión a una mutación completa en una sola generación es de 59. La madre de un niño que presente una mutación relacionada con el gen FMR1, en la mayoría de los casos es portadora de la mutación, mientras que un varón con esta mutación suele ser estéril debido a la afectación de la espermatogénesis. Sin embargo, se desconoce cuándo se inicia la expansión de las repeticiones del triple CGG (Lokanga, Entezam, Kumari, Yudkin, Qin, Smith y Usdin, 2013), aunque algunos estudios defienden la hipótesis que podría ocurrir durante la meiosis materna tras los resultados obtenidos en un modelo precigótico (Oostra y Willemsen, 2009).

Por lo que en función del **número de repeticiones del triplete CGG** podemos distinguir 4 tipos, algunos de ellos ya mencionados –ver ANEXO 7-. Se consideran normales aquellos que presenten entre 6 y 44 repeticiones, con una media de 30 repeticiones (Beltrán, Guerra, Crespo, López-Muñoz y Álamo, 2011). Los que se denominan intermedios o, más bien conocidos como “alelos grises” constan de 45-54 repeticiones. El intervalo de 55 a 200 repeticiones recibe el nombre de premutación (a partir de ahora PM), caracterizado por la presencia de metilación. Finalmente, aquellos que posean más de 200 repeticiones se consideran una mutación completa (a partir de ahora MC) (Tejada et al., 2014).

Esta mutación genética en el locus Xq27.3 es responsable de 3 síndromes. Dos de ellos son trastornos en adultos portadores de la premutación que reciben el nombre de insuficiencia ovárica primaria (a partir de ahora FXPOI) y síndrome de temblor-ataxia asociado al SXF (a partir de ahora FXTAS). El tercero hace referencia a aquellos

portadores de la mutación completa que manifiestan SXF (González-Pérez et al., 2015), cuya prevalencia estimada depende del área geográfica y del tamaño de la población con una media de 1 cada 2.500-8.000 mujeres y aproximadamente 1:5.000 en varones (Tassone, 2014). Las mujeres con PM a partir de 100 repeticiones, aunque luego se estabiliza dicho riesgo, tienen mayor probabilidad de presentar FXPOI, que es el cese de la menstruación antes de los 40 años mientras que el riesgo de FXTAS está relacionado con el aumento de la edad y ser varón (Biancalana, Glaeser, McQuaid y Steinbach, 2015). Además, ambos síndromes suelen ser confundidos con otros diagnósticos, especialmente FXTAS, debido a la similitud con otras entidades tales como enfermedad de Alzheimer o Parkinson (Brown y Standfield, 2015), o en el caso de FXPOI suele diagnosticarse como una regla irregular en el caso de FXPOI (Sorensen, Gane, Yarborough, Hagerman y Tassone, 2013).

A pesar de ello, existen factores de protección tales como la presencia de las interrupciones de AGG dentro de las repeticiones del triplete CGG que disminuye la probabilidad de la expansión de una mutación completa durante la transmisión materna, por lo que reduce el riesgo aunque su contribución no ha sido cuantificada. Mientras que los alelos normales tienen 2-3 interrupciones de AGG, los alelos premutados presentan entre 0-2 interrupciones. Por lo que la pérdida de las interrupciones de AGG incrementan la posibilidad de transmitir un alelo de mutación completa a partir del alelo materno premutado, y debe ser incorporado en el asesoramiento genético, para proporcionar una estimación más exacta de riesgo de transmitir una mutación completa (Yrigollen, Durbin-Johnson, Gane, Nelson, R. Hagerman, P.J. Hagerman y Tassone, 2012).

El **diagnóstico prenatal** emplea muestras de las vellosidades coriónicas, células del líquido amniótico y/o muestras de sangre dependiendo de las preferencias del profesional médico y del propio paciente. En este tipo de pruebas no se recomienda determinar la metilación del ADN debido a que no siempre está presente en las vellosidades coriónicas hasta que se establezca tras las 14 semanas de gestación (Acharya y Friedman-Ross, 2009).

Los futuros padres y profesionales sanitarios deben tener en cuenta el riesgo de las diferentes opciones reproductivas, por lo que, las pruebas preimplantacionales o la donación de óvulos deben ser revisadas mediante el análisis de los embriones

fecundados *in vitro* para evitar transmitir la mutación genética de este síndrome y, de este modo, aportar tranquilidad ya que no deben enfrentarse a la decisión de la interrupción voluntaria del embarazo (McConkie-Rosell, Melvin Heise y Spiridigliozzi, 2012).

Existen dos **pruebas diagnósticas** para SXF una vez que ha nacido el individuo: la denominada Southern Blot y la reacción en cadena de la polimerasa (a partir de ahora PCR) – ver ANEXO 8 -. En concreto, Southern Blot identifica las expansiones del triplete CGG y determina el estado de metilación combinado con una endonucleasa sensible a la metilación, mientras que la PCR determina el número de repeticiones de rango bajo, por lo que es crucial para evaluar el riesgo del portador (Sorensen, Gane, Yarborough, Hagerman y Tassone, 2013; Hersh, Saul y Comité de Genética, 2011). El impedimento para realizarlas es su alto valor económico, por lo que se requiere investigar para abaratar el coste unitario del test y garantizar que éste sea costo-efectivo (Cuckle y Maymon, 2016).

La detección precoz tanto de los portadores como de aquellos que presenten la mutación completa fortalece la iniciativa de intervenciones terapéuticas o preventivas, además de aliviar ansiedad y frustración por desconocer su patología, ya que tanto el paciente con SXF como sus familiares son afectados por la mutación genética de FMR1. Así pues, los tests en cascadas -que serían aquellos que se realizan a los familiares de los pacientes con mutaciones completas- (Clark, Berry-Kravis, Anderson y Laney, 2014) permiten la identificación de individuos con premutaciones (González-Pérez et al., 2015; Sorensen, Gane, Yarborough, Hagerman y Tassone, 2013).

Los diferentes métodos diagnósticos que en la actualidad se utilizan, proponen una delgada línea entre el diagnóstico y la investigación de nuevos tratamientos para la patología, ya que los modelos animales no muestran las características del silenciamiento del gen FMR1 como ocurre en los humanos, así que es necesario usar células humanas para su estudio (Bhattacharyya y Zhao, 2015). No obstante, hay connotaciones éticas al respecto y se opta por el empleo de células madre pluripotentes inducidas (a partir de ahora iPS, acrónimo en inglés), que pueden obtenerse a partir de células adultas ya diferenciadas en vez de células germinales obteniendo un embrión, esencial para las futuras investigaciones enfocadas a tratamientos como la reparación de la mutación genética (Gerhardt, 2015). Por lo que las líneas de investigación sobre el

tratamiento farmacológico pueden partir de las IPS aunque existen otro tipo de tratamientos tales como el cognitivo o el conductual que requieran muestras constituidas por individuos afectados por la patología como se muestra en la categoría de análisis siguiente de este TFG.

4.3 Elementos básicos para el abordaje terapéutico multidisciplinar

A pesar de que no existe un tratamiento definitivo para esta peculiar patología, los estudios etiológicos relacionados con la función de la proteína FMRP han propuesto diferentes líneas de investigación de tratamientos que podrían revertir cambios neurobiológicos en los pacientes con SXF, junto a otra serie de intervenciones conductuales o cognitivas, con objeto que su sinergia mejore la calidad de vida tanto de los familiares -por ser posibles portadores y cuidadores de los pacientes- como de los pacientes (Bagni, Tassone, Neri y Hagerman, 2012). Los tratamientos específicos para SXF parten de dos enfoques alternativos, a saber: uno de ellos sería la medicación que pretende reactivar el gen afectado y otro corresponde a la compensación de la falta de la proteína FMRP. Además, una vertiente más sería emplear fármacos existentes para nuevas indicaciones para abaratar el elevado coste de la investigación (Muthyala, 2011).

El papel que la enfermera representa ante los cuidados necesarios para abordar adecuadamente el SXF, le obliga a estar actualizada respecto a los novedosos tratamientos que se utilizan en este problema de salud ya que, en ocasiones, es la responsable de su administración ante afectados que tienen conocimientos avanzados al respecto; por este motivo, es indispensable que maneje conceptos fisiopatológicos complejos, para asegurar una relación de confianza con los afectados desde una perspectiva real de cuidado holístico, ya que las intervenciones necesarias no solo abarcan un nivel biológico, sino psicológico y también social.

Profundizando en el abordaje farmacológico del SXF, y teniendo en cuenta lo anteriormente dicho respecto a los conocimientos enfermeros en el SXF, podemos destacar los siguientes medicamentos como importantes para el manejo terapéutico del síndrome:

- Ácido fólico: Una de las hipótesis para la investigación de medicamentos parte de la necesidad de un medio carente de ácido fólico para mostrar la fragilidad del cromosoma X, siendo un déficit de tal sustancia lo que ocasiona el síndrome.

Los diferentes ensayos clínicos no han presentado efectos adversos pero tampoco efectividad del tratamiento (Rueda, Ballesteros, Guillen, Tejada y Solà, 2011; Rueda, Ballesteros y Tejada, 2009).

- Antioxidantes: Se están llevando a cabo diversos estudios con antioxidantes en afectados por SXF (de Diego, 2015) partiendo de la hipótesis que los pacientes con SXF muestran un nivel más bajo de ácido ascórbico en el plasma. Otro antioxidante a estudiar sería la melatonina, pero tendría que combinarse con otro enfoque farmacológico como el proporcionado por los agonistas melatonérgicos sintéticos, ya que tienen una vida media muy corta (Hagerman, Lauterborn, Au y Berry-Kravis, 2012).
- Grupo de receptores metabotrópicos de glutamato (a partir de ahora mGluR): Una de las funciones de la proteína FMRP es regular la estimulación de la síntesis de proteínas por el mGluR, ya que los individuos con SXF tienen una excesiva internalización del receptor AMPA (Garber, Visootsak y Warren, 2008). El uso de bloqueadores de mGluR supondría restaurar la conectividad cerebral apropiada (Hagerman, Lauterborn, Au y Berry-Kravis, 2012). Uno de los antagonistas de los receptores de mGluR, como el compuesto 2-metil-6-(feniletinil)-piridina, corrige parcialmente el macroorquidismo (Bagni, Tassone, Neri y Hagerman, 2012). El fenobam aporta efectos beneficiosos tanto para reducir la ansiedad e hiperactividad, y mejora la inhibición del impulso excitante además de favorecer una mayor capacidad de atención en tareas de larga duración. Existen otros compuestos como AFQ056, antagonista del receptor mGluR5, y STX107 que actúan de forma similar y podrían ser empleados en un futuro para ensayos clínicos (Bagni, Tassone, Neri y Hagerman, 2012).
- Melatonina: La melatonina o N-acetil-1-5-metoxitriptamina, es una hormona endógena secretada principalmente por la glándula pineal. La secreción de la melatonina transcurre en la noche alcanzado su mayor pico (aproximadamente de 60 pg/mL en jóvenes). En los humanos, una de sus principales funciones es la regulación del sueño mediante el ritmo circadiano (Wirojatanan, Jacquemont, Díaz, Bacalman, Anders, Hagerman y Goodlin-Jones (2009) y cada vez es más empleada para el tratamiento de trastornos del sueño en los niños con discapacidades. La administración oral de 0,3 mg aumenta los niveles de melatonina en suero, alcanzando el mayor nivel dentro de rango fisiológico durante la noche, mientras que la administración oral de melatonina en dosis de

1-5 mg puede elevar los niveles de melatonina en suero hasta 100 veces mayor que el pico nocturno fisiológico en el periodo de una hora. El nivel cae de nuevo a la línea de base dentro de 4 a 8 horas después de la administración a adultos. Sin embargo, se debe complementar con una buena higiene del sueño, pues si no es así el tratamiento no presenta efectos positivos claros.

- Estimulantes: En los pacientes con SXF con TDAH se recomienda un tratamiento mediante estimulantes tales como dextroanfetamina o metilfenidato (Rueda, Ballesteros y Tejada, 2009), pero no se aconseja en pacientes menores de 5 años debido a que ocasionan irritabilidad y problemas conductuales (Hagerman, Lauterborn, Au y Berry-Kravis, 2012). Por ello, en ellos se emplean no estimulantes tales como la clonidina (0.15 mg por día) y la guanfacina (1 mg por día), aunque esta última es menos sedativa (Hagerman, Berry-Kravis, Kaufmann, Ono, Tartaglia, Lachiewicz, Kronl, Delahunty, Hessel, Visootsak, Picker, Gane y Tranfaglia, 2009). Sin embargo, otros optan por L-acetilcarcinato, pero no ha mostrado diferencias significativas con un grupo placebo (Rueda, Ballesteros, Guillen, Tejada y Solà, 2011).
- Minociclina: Puede recuperar parte de la estructura anómala de la espina dendrítica y de la zona sináptica en los modelos de ratones con SXF, además de mejorar el área de comportamiento, siendo los efectos adversos más comunes los problemas gastrointestinales tales como la pérdida de apetito y la diarrea. Así mismo, puede producir manchas en los dientes y en la cavidad oral, pigmentación de la piel y fotosensibilidad (Utari, Chonchaiya, Rivera, Schneider, Hagerman, Faradz, Ethell y Nguyen, 2010).
- GABA: El sistema GABAérgico se considera el primer implicado en la patogénesis del SXF, ya que es el causante de la desestabilización de los ARNm que se codifican en sus subunidades, por lo que disminuye la transmisión GABAérgica en las diferentes regiones del cerebro, principalmente en amígdala, cuerpo estriado y corteza cerebral (Bagni, Tassone, Neri y Hagerman, 2012). Algunos de los fármacos propuestos para el SXF que están en fase de estudio son ganaxolona, riluzola, gaboxadol, tiagabine y vigabatrin (Paluszkiwicz, Martin Huntsman, 2011) e, incluso, se ha paralizado la investigación con arbaclafen por no aportar beneficios en los estudios realizados (Muthyala, 2011).

- Litio: Los estudios de Liu y Smith (2014) determinan que el litio se emplea principalmente para la estabilización del ánimo. Sin embargo, King y Jope (2013) y Bagni, Tassone, Neri y Hagerman (2012) aportaron estudios en los que el litio compensa la plasticidad sináptica y los déficits cognitivos en las moscas y animales de laboratorio, ya que disminuye los niveles de la enzima glucógeno sintetasa quinasa, cuyo acrónimo anglosajón es GSK. Por otro lado, en un estudio supuso la mejora de las habilidades sociales (Liu, Chuang y Smith, 2011; Mines, Yuskaitis, King, Beurel y Jope, 2010).
- Moduladores epigenéticos: Están dirigidos a la metilación del ADN y, por tanto, a la activación del gen FMR1. El primer compuesto probado en células derivadas de pacientes con SXF fue el fármaco 5-aza-desoxicitidina (5-asadC, un inhibidor de la metiltransferasa), que restaura la transcripción y la translación del gen FMR1. Además, el tratamiento con inhibidores de histonas deacetiladas potenció el efecto del 5-asadC, no sólo en la desmetilación del ADN sino también en cambios en el código epigenético de los histones H3 y H4. Sin embargo, 5-asadC no puede ser utilizado in vivo debido a cuestiones de seguridad (ya que favorece la inducción de la apoptosis y, además, es efectivo sólo en células en división). Otro compuesto es el ácido valproico, que ha mostrado mejoría en los síntomas de TDAH (Bagni, Tassone, Neri y Hagerman, 2012). Recientemente, unos estudios de Li (2016) han obtenido resultados efectivos en modelos de ratones con el fármaco antitumoral experimental nutilina-3, rompiendo la incapacidad de generar nuevos recuerdos.
- Otros tratamientos: Los estudios relacionados con el tratamiento con mavoglurant (AFQ056) no se finalizaron, ya que no aportó diferencias significativas con el grupo placebo (ORPHANET, 2014). Por otro lado, algunas investigaciones han mostrado que los canales de potasio (Slack, Kv3.1b y Kv4.2) en los modelos de ratones se encuentran alterados, por lo que se consideran dianas terapéuticas para el tratamiento de SXF (Young-Lee y Yeh-Jan, 2012).

A pesar de la justificación terapéutica de los estudios expuestos, la calidad de las pruebas disponibles es deficitaria según el Comité de Medicamentos y Productos Huérfanos (Stelios et al., 2014) para poder establecer conclusiones sobre los efectos de los medicamentos ya que se cometería el error tipo II, es decir, considerar que no exista

ninguna diferencia estadísticamente significativa cuando en realidad existe (debido a que las muestras están constituidas por un número pequeño de pacientes). No hay que obviar que estamos ante una enfermedad de poca prevalencia y que la muestra está formada en gran parte por varones, sometidos a la intervención terapéutica durante un corto periodo de tiempo. Se recomienda que los nuevos ensayos clínicos amplíen el tamaño de la muestra, con objeto de reducir ese tipo de error. También es conveniente no centrarse únicamente en las intervenciones farmacológicas, sino también en las no farmacológicas, ya que las modificaciones del ambiente social repercuten en la salud. Del mismo modo, es importante incluir mujeres e individuos de todas las edades en los estudios para poder generalizar los resultados que se obtengan (Bailey, Raspa, Wheeler, Edwards, Bishop, Bann, Borasky y Appelbaum, 2014).

Si bien el medio social y familiar que rodea a las personas con SXF es esencial, como enfermeros no debemos olvidar la gran carga psicológica que sufren los padres, principales cuidadores en la mayoría de los casos, ya que no sólo atienden a su hijo/a que padece esa mutación, sino que ellos mismos son y han sido portadores asintomáticos de la misma (McConkie-Rosell, Del Giorno y Melvin, 2011). Creemos que es fundamental trabajar la adaptación positiva en estas familias (Baker, Seltzer y Greenber, 2012), mediante el empleo del afecto como terapia profundamente humana, con independencia de las diferencias en el nivel de desarrollo que presenten los sujetos concretos con SXF (Sterling, Barnum, Skinner, Warren y Fleming, 2012). Desde la disciplina enfermera, abogamos por la necesidad de desempeñar un papel esencial en la promoción del desarrollo infantil de los individuos con esta ER, ya que la mejora en la capacidad del lenguaje y el desarrollo de las habilidades sociales básica, ayuda a intervenir en la familia para disminuir la carga emocional consecuente al cuidado diario (Seltzer, Baker, Smith, Warren, Brady y Hong, 2012).

4.4 Necesidades que deben ser cubiertas por Enfermería, revisado por la Asociación Nacional del Síndrome de X Frágil

En el transcurso de este TFG se han desarrollado diferentes epígrafes relacionados con SXF, con la finalidad de detectar cuáles son las necesidades de estos individuos para garantizar una mejor asistencia sanitaria que repercuta en la calidad de vida tanto de familiares como pacientes. Cabe mencionar que, para determinar las necesidades reales, se ha tenido en cuenta que las metas propuestas para la vida adulta en estos afectados

por SXF son obtener empleo, participar en actividades de ocio y vivir con la mayor independencia posible (Hartley, Seltzer, Raspa, Olmstead, Bishop y Bailey, 2011).

Si bien Enfermería requiere de una valoración para la posterior elaboración de un plan de cuidados para desempeñar su rol, en este caso no se puede llevar a cabo siguiendo la dinámica habitual de trabajo, ya que no contamos con un sujeto enfermo concreto sino que estamos ante una entidad compleja llamada SXF, caracterizada por su variabilidad sintomatológica. Por lo que, si se elabora un plan de cuidados sería desde una perspectiva general, rompiendo con la característica esencial del plan de cuidados, es decir, individualizado y adaptado al paciente; además de requerir una base de un modelo teórico enfermero como las 14 necesidades básicas de Virginia Henderson o los patrones funcionales de Marjory Gordon, relacionado con la finalidad de nuestros cuidados en función del individuo a atender.

Estimamos por ello que las necesidades imprescindibles de abarcar desde Enfermería, independientemente de las peculiaridades de cada individuo y aprobadas por el presidente de la asociación del SXF de Madrid – ver ANEXO 9 -, son cinco: garantizar un ambiente familiar estable y cálido, fomentar la autonomía del paciente en relación con las actividades de la vida diaria (a partir de ahora AVD), evitar el cansancio del cuidador principal, la correcta higiene bucal y el control de la ansiedad (factor que dificulta de forma directa entablar relaciones sociales).

Estas necesidades, si se abarcan adecuadamente y se planifican cuidados, garantizan una mejora en la calidad de vida de los afectados, ya que la unión familiar supone que todos los integrantes, sin importar el rol que ocupen, estén orientados en la misma meta que no es otra que es proporcionar cuidados tanto a ellos mismos como al paciente, evitando así el cansancio en su rol cuidador. Además, el ambiente cálido y afectivo es un medio idóneo para facilitar el desarrollo cognitivo y social del paciente. Por otro lado, una de las ambiciones de estos pacientes es ser independientes en la medida que sea posible a consecuencia de sus limitaciones ya sea en las AVD o, simplemente, en poder optar a un trabajo acorde a sus competencias. En cuanto a la sintomatología que puedan presentar, como se ha enunciado en numerosas ocasiones a lo largo de este TFG, varía en función de las variables biológicas, psicológicas y sociales. No obstante, destacan especialmente los problemas odontológicos a consecuencia de los fármacos que destiñen el esmalte de los dientes, y la prominencia de los mismos, además de los

problemas relacionados con la ansiedad (que ocasionan trastornos y suponen una barrera para desarrollar habilidades sociales). Como hándicap en aquellos individuos que presentan TEA, estimamos necesaria una correcta higiene bucal y una educación sanitaria que permita el control de la ansiedad -en la medida que sea posible- para que no incapacite realizar su vida social.

CONCLUSIONES

La Enfermería como disciplina debe conocer los aspectos genéticos y etiológicos de una ER para poder garantizar una asistencia de calidad, enfocada a las necesidades reales de estos pacientes, además de mantener una relación de confianza paciente-enfermero, ya que los afectados por el SXF manejan conocimientos técnicos elevados a causa de la rareza de su enfermedad. Las necesidades que mínimamente debe cubrir un plan de cuidados desde una perspectiva biopsicosocial son: garantizar un ambiente familiar estable y cálido, fomentar la autonomía del paciente en relación con las AVD, evitar el cansancio del cuidador principal, higiene bucal y controlar la ansiedad relacionada con las relaciones sociales. Así pues, éstas necesidades se deben complementar con las posibles intervenciones conductuales y cognitivas, además de un abordaje farmacológico a veces complejo, en experimentación o incompleto, que exige al/la enfermero/a conocimientos suplementarios para realizar una intervención cuidadora concreta, sin olvidar que forma parte de un equipo multidisciplinar y debe trabajar en estrecha colaboración con múltiples profesionales de diferentes áreas.

Si bien el enfermo es quien padece la patología, su familia también es receptora de cuidados de Enfermería ya que, en su mayoría, los padres del afectado son portadores asintomáticos de la ER y sus cuidadores principales, conllevando este hecho una gran carga psicológica para ellos.

No obstante, es una enfermedad en la que aún queda por determinar un tratamiento definitivo que contribuya a mejorar la calidad de vida de los afectados por el síndrome X frágil. Además, se requiere de un programa de screening para detectar de forma precoz a los individuos que sean portadores - y a los que presenten la mutación genética para poder recibir los cuidados pertinentes- para luchar, de este modo, con las barreras sociosanitarias que se encuentran en la actualidad. Por ello, avanzamos que las futuras líneas de investigación se centran en el diagnóstico y el tratamiento terapéutico, además

del manejo de la enfermedad en el domicilio, todos estos elementos son fundamentales para avanzar hacia la meta de una vida mejor para los afectados por el SXF.

BIBLIOGRAFÍA

- Acharya, K., & Ross, L. F. (febrero, 2009). Fragile X screening: Views of genetic health professionals. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 0(4), 626–632. doi:10.1002/ajmg.a.32725
- Akins, M. R., LeBlanc, H. F., Stackpole, E. E., Chyung, E., & Fallon, J. R. (noviembre, 2012). Systematic mapping of fragile X granules in the developing mouse brain reveals a potential role for presynaptic FMRP in sensorimotor functions. *The Journal of Comparative Neurology*, 520(16), 3687–3706. doi:10.1002/cne.23123
- Angelis, A., Tordrup, D., & Kanavos, P. (julio, 2015). Socio-economic burden of rare diseases: A systematic review of cost of illness evidence. *Health Policy*, 119(7), 964–979. doi:10.1016/j.healthpol.2014.12.016
- Bagni, C., Tassone, F., Neri, G., & Hagerman, R. (diciembre, 2012). Fragile X syndrome: causes, diagnosis, mechanisms, and therapeutics. *The Journal of Clinical Investigation*, 122(12), 4314–4322. doi:10.1172/JCI63141
- Bailey, D. B., Raspa, M., Wheeler, A. C., Edwards, A., Bishop, E., Bann, C., ... Appelbaum, P. S. (julio, 2014). Parent ratings of ability to consent for clinical trials in fragile X syndrome. *Journal of Empirical Research on Human Research Ethics: JERHRE*, 9(3), 18–28. doi:10.1177/1556264614540591
- Baker, J.K., Seltzer, M.M., & Greenberg, J.S. (octubre, 2012). Behaviour problems, maternal internalizing symptoms, and family relations in families of adolescents and adults with fragile X syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 56(10), 984–995. doi:10.1111/j.1365-2788.2012.01580.x
- Ballantyne, C. J., & Núñez, M. (2016). Developmental trajectories of hierarchical visuo-spatial processing in fragile X syndrome and ASD: Within- and cross-syndrome variability. *Research in Developmental Disabilities*, 51–52, 103–115. doi:10.1016/j.ridd.2015.12.016
- Beltrán, D.A., Guerra, J.A., Crespo, A.E., López-Muñoz, F., Álamo, C. (enero-febrero, 2011). Síndrome de cromosoma X frágil. *Toko-Ginecología Práctica*, 70(1), 7–20. Recuperado en <https://xfragilsindrome.files.wordpress.com/2012/01/art3adculo-completisimo2.pdf>
- Bhattacharyya, A., & Zhao, X. (2015). Human pluripotent stem cell models of fragile X syndrome. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 1–9. doi:10.1016/j.mcn.2015.11.011
- Biancalana, V., Glaeser, D., McQuaid, S., & Steinbach, P. (2015). EMQN best practice guidelines for the molecular genetic testing and reporting of fragile X syndrome and other fragile X-associated disorders. *European Journal of Human Genetics*, 23(4), 417–425. doi:10.1038/ejhg.2014.185
- Brown, S.S., & Standfield, A.C. (mayo, 2015). Fragile X premutation carriers: A systematic review of neuroimaging findings. *Journal of the Neurological Sciences*, 352(1–2), 19–28. doi:10.1016/j.jns.2015.03.031
- Cedillo, I. S., Gutiérrez, A. D., & Ángeles, E. d. I. T. (2014). Aspectos estomatológicos en el síndrome del X frágil: Revisión de la literatura y presentación de un caso clínico. *Revista Odontológica Mexicana*, 18(4), 236–240. doi:10.1016/S1870-199X(14)70310-6
- Chonchaiya, W., Tassone, F., Ashwood, P., Hessel, D., Schneider, A., Campos, L., ... Hagerman, R. J. (noviembre, 2010). Autoimmune disease in mothers with the FMR1 premutation is associated with seizures in their children with fragile X syndrome. *Human Genetics*, 128(5), 539–548. doi:10.1007/s00439-010-0882-8
- Cuckle, H., & Maymon, R. (febrero, 2016). Development of prenatal screening – A historical overview. *Seminars in Perinatology*, 40(1), 12–22. doi:10.1053/j.semperi.2015.11.003
- Cué-Brugueras, M., Díaz-Alonso, G., Díaz-Martínez, A. G., & Valdés-Abreu, M. D. L. C. (2008). El artículo de revisión. *Revista Cubana de Salud Pública*, 34(4), 1–11. doi:10.1590/S0864-34662008000400011
- de Diego-Otero, Y. (2015). Safety and efficacy study of antioxidants for the treatment of the fragile X syndrome (SXF-TRA152). *ClinicalTrials*.
- Denise, C., Erin, N., & Keith, K. M. (enero, 2014). Increasing our understanding of human cognition through the study of fragile X syndrome. *Developmental Neurobiology*, 74(2), 147–177. doi:10.1002/dneu.22096
- Espín Albino, J., Brosa Riestra, M., Oliva Moreno, J., & Trapero-Bertran, M. (2015). Cuestiones controvertidas en evaluación económica (III). Intervenciones sanitarias en tres situaciones especiales: Enfermedades raras, tratamientos al final de la vida y externalidades en las evaluaciones. *Revista Española De Salud Pública*, 89(3), 237–247. doi:10.4321/S1135-57272015000300002
- Eurordis.org. (2016). Sobre las enfermedades raras. Recuperado de: <http://www.eurordis.org>
- Federación Española de Enfermedades Raras. (2013). Por un modelo sanitario para la atención a las personas con Enfermedades Raras en las Comunidades Autónomas (Estudio ENSERio 2). Madrid, España: Obra Social de Caja Madrid.
- Fernández, M.P., Puente, A., Barahona, M. J., & Palafox, A. (2010). Rasgos conductuales y cognitivos de los síndromes Rett, Cri-Du-Chat, X-frágil y Williams. *Universidad de San Martín de Porres (Lima, Perú)*, 16(1), 39–50. Recuperado de: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-48272010000100005&lng=es&nrm=iso
- Fragile X Syndrome Clinical Presentation: History, Physical, Causes. (2016). *Medscape*. Recuperado de: <http://emedicine.medscape.com/article/943776-clinical>
- Gamsiz, E.D., Sciarra, L.N., Maquire, A.M., Pescosolido, M.F., van Dyck, L.I., & Morrow, E.M. (julio, 2015). Discovery of rare mutations in autism: Elucidating neurodevelopmental mechanisms. *Neurotherapeutics*, 12(3): 553–71. doi:10.1007/s13311-015-0363-9
- Garber, K.B., Visootsak, J., Warren, S.T. (abril, 2008). Fragile X syndrome. *European Journal of Human Genetics*, 16, 666–672. doi:10.1038/ejhg.2008.61

- Gerhardt, J. (octubre, 2015). Epigenetic modifications in human fragile X pluripotent stem cells: Implications in fragile X syndrome modelling. *Brain Research*, doi:10.1016/j.brainres.2015.10.004
- Godler, D. E., Inaba, Y., Shi, E. Z., Skinner, C., Bui, Q. M., Francis, D., ... Slater, H. R. (abril, 2013). Relationships between age and epigenotype of the FMR1 exon 1/intron 1 boundary are consistent with non-random X-chromosome inactivation in FM individuals, with the selection for the unmethylated state being most significant between birth and puberty. *Human Molecular Genetics*, 22(8), 1516–1524. doi:10.1093/hmg/ddt002
- González-Pérez, J., Izquierdo-Álvarez, S., Fuertes-Rodrigo, C., Monge-Galindo, L., Peña-Segura, J.L., & López-Pisón, F.J. (2016). Expansión del triplete citosina-guanina-guanina: 3 casos de síndrome OMIM en una misma familia. *Medicina Clínica*, 146(7), 311-315. doi: 10.1016/j.medcli.2015.11.022
- Greenberg, J. S., Seltzer, M. M., Baker, J. K., Smith, L. E., Warren, S.F., Brady, N., & Hong, J. (julio, 2012). Family environment and behavior problems in children, adolescents, and adults with fragile X syndrome. *American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities*, 117(4), 331-346. doi:10.1352/1944-7558-117.4.331
- Hagerman, R. J., & Harris, S. W. (noviembre, 2008). Autism Profiles of Males with Fragile X Syndrome. *American Journal of Mental Retardation: AJMR*, 113(6), 427–438. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2629645/>
- Hagerman, R. J., Berry-Kravis, E., Kaufmann, W. E., Ono, M. Y., Tartaglia, N., Lachiewicz, A., ... Tranfaglia, M. (enero, 2009). Advances in the Treatment of Fragile X Syndrome. *Pediatrics*, 123(1), 378–390. <http://doi.org/10.1542/peds.2008-0317>
- Hagerman, R., Lauterborn, J., Au, J., & Berry-Kravis, E. (2012). Fragile X syndrome and targeted treatment trials. *Results and Problems in Cell Differentiation*, 54, 297–335. doi:10.1007/978-3-642-21649-7_17
- Halevy, T., Czech, C., & Benvenisty, N. (2015). Molecular mechanisms regulating the defects in fragile X syndrome neurons derived from human pluripotent stem cells. *Stem Cell Reports*, 4(1), 37-46. doi:10.1016/j.stemcr.2014.10.015
- Hall, S. S., Dougherty, R. F., & Reiss, A. L. (2016). Profiles of aberrant white matter microstructure in fragile X syndrome. *NeuroImage: Clinical*, 11, 133–138. doi:10.1016/j.nicl.2016.01.013
- Hartley, S.L., Seltzer, M.M., Raspa, M., Olmstead, M., Bishop, E., & Bailey, D.B. (enero, 2011). Exploring the adult life of men and women with fragile X syndrome: Results from a national survey. *American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities*, 116(1), 16-35. doi:10.1352/1944-7558-116.1.16
- He, C. X., & Portera-Cailliau, C. (octubre, 2013). The trouble with spines in fragile X syndrome: density, maturity and plasticity. *Neuroscience*, 251, 120–128. doi:10.1016/j.neuroscience.2012.03.049
- Heilman, K.J., Harden, E.R., Zageris, D.M., Berry-Kravis, E., & Proges, S.W. (diciembre, 2011). Autonomic regulation in fragile X syndrome. *Developmental Psychobiology*, 53(8), 785-795. doi:10.1002/dev.20551
- Hersh, J.H., Saul, R. A., & Committee on Genetics (2011). Health supervision for children with fragile X syndrome. *American Academy of Pediatrics*, 127(5), 994-1006. doi:10.1542/peds.2010-3500
- Huete-García, A., & Díaz-Velázquez, E. (2009). Estudio sobre situación de Necesidades Sociosanitarias de las personas con Enfermedades Raras en España (Estudio ENSERio). Madrid, España: FEDER y Obra Social de Caja Madrid.
- King, M. K., & Jope, R. S. (agosto, 2013). Lithium treatment alleviates impaired cognition in a mouse model of fragile X syndrome. *Genes, Brain, and Behavior*, 12(7), 723–731. doi:10.1111/gbb.12071
- Krueger, D. D., Osterweil, E. K., Chen, S. P., Tye, L. D., & Bear, M. F. (2011). Cognitive dysfunction and prefrontal synaptic abnormalities in a mouse model of fragile X syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America - PNAS*, 108(6), 2587-2592. doi:10.1073/pnas.1013855108
- Lee, H. Y., & Jan, L. Y. (octubre, 2012). Fragile X syndrome: Mechanistic insights and therapeutic avenues regarding the role of potassium channels. *Current Opinion in Neurobiology*, 22(5), 887–894. doi:10.1016/j.conb.2012.03.010
- Li, Y., Stockton, M. E., Bhuiyan, I., Eisingher, B. E., Gao, Y., Miller, J. L., ... Zhao, X. (abril, 2016). MDM2 inhibition rescues neurogenic and cognitive deficits in a mouse model of fragile X syndrome. *Science Translational Medicine*, 8(336), 336-361. doi: 10.1126/scitranslmed.aad9370
- Liu, Z.-H., & Smith, C. B. (junio, 2014). Lithium: A promising treatment for fragile X syndrome. *ACS Chemical Neuroscience*, 5(6), 477–483. doi:10.1021/cn500077p
- Liu, Z.-H., Chuang, D.-M., & Smith, C. B. (junio, 2011). Lithium ameliorates phenotypic deficits in a mouse model of fragile X syndrome. *The International Journal of Neuropsychopharmacology / Official Scientific Journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*, 14(5), 618–630. doi:10.1017/S1461145710000520
- Lokanga, R. A., Entezam, A., Kumari, D., Yudkin, D., Qin, M., Smith, C. B., & Usdin, K. (enero, 2013). Somatic expansion in mouse and human carriers of Fragile X premutation alleles. *Human Mutation*, 34(1), 157–166. doi:10.1002/humu.22177
- Malow, B. A., Adkins, K. W., McGrew, S. G., Wang, L., Goldman, S. E., Fawkes, D., & Burnette, C. (2012). Melatonin for sleep in children with autism: A controlled trial examining dose, tolerability, and outcomes. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 42(8), 1729–1737. <http://doi.org/10.1007/s10803-011-1418-3>
- Martin, B. S., & Huntsman, M. M. (2012). Pathological plasticity in fragile X syndrome. *Neural Plasticity*, 2012, 1-12. doi:10.1155/2012/275630
- McCary, L. M., & Roberts, J. E. (septiembre, 2013). Early identification of autism in fragile X syndrome: a review. *Journal of Intellectual Disability Research: JIDR*, 57(9), 803–814. doi:10.1111/j.1365-2788.2012.01609.x
- McConkie-Rosell, A., Del Giorno, J., & Heise, E.M. (septiembre, 2011). Communication of genetic risk information to daughters in families with fragile X syndrome: The parent's perspective. *Journal of Genetic Counseling*, 20(1), 58-69. doi: 10.1007/s10897-010-9326-9
- McConkie-Rosell, A., Heise, E. M., & Spiridigliozzi, G. A. (febrero, 2012). Influence of genetic risk information on parental role identity in adolescent girls and young women from families with fragile X syndrome. *Journal of Genetic Counseling*, 21(1), 59–71. doi:10.1007/s10897-011-9391-8
- Medina-Gómez, M.B. (noviembre, 2014). El síndrome X frágil: Identificación del fenotipo y propuestas educativas. *Revista Española*

- de Discapacidad (REDIS), 2(2), 45-62. doi:10.5569/2340-5104.02.02.03
- Mines, M. A., Yuskaitis, C. J., King, M. K., Beurel, E., & Jope, R. S. (2010). GSK3 influences social preference and anxiety-related behaviors during social interaction in a mouse model of fragile x syndrome and autism. *PLoS ONE*, 5(3). doi:10.1371/journal.pone.0009706
- Moskowitz, L. J., & Jones, E. A. (2015). Uncovering the evidence for behavioral interventions with individuals with fragile X syndrome: A systematic review. *Research in Developmental Disabilities*, 38, 223-241. doi:10.1016/j.ridd.2014.12.011
- Muthyala, R. (2011). Orphan/rare drug discovery through drug repositioning. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies*, 8(3-4), 71-76. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.ddstr.2011.10.003
- Muzzi, F., Santini, F., Romanini, G., Bartuli, F. N., & Arcuri, C. (2010). Fragile-X syndrome: genetic aspects and stomatologic evaluations. *Oral & Implantology*, 3(3), 38-44. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3399189/>
- Myrick, L. K., Nakamoto-Kinoshita, M., Lindor, N. M., Kirmani, S., Cheng, X., & Warren, S. T. (octubre, 2014). Fragile X syndrome due to a missense mutation. *European Journal of Human Genetics*, 22(10), 1185-1189. doi:10.1038/ejhg.2013.311
- Nagore, C., Lacalle, E., & Arteché, L. (2008). El farmacéutico en el contexto de las enfermedades raras y los medicamentos huérfanos. *Anales Del Sistema Sanitario De Navarra*, 31. <http://dx.doi.org/10.4321/s1137-66272008000400009>
- Novartis Pharmaceuticals. (2016). Long-term, safety and tolerability study of afq056 in adolescent patients with fragile X syndrome (open-label). Berna. Recuperado de: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01433354>
- Oostra, B. A., & Willemsen, R. (junio, 2009). FMR1: A gene with three faces. *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 1790(6), 467-477. doi: 10.1016/j.bbagen.2009.02.007
- Padmashri, R., Reiner, B.C., Suresh, A., Spartz, E., & Dunaevsky, A. (diciembre, 2013). Altered structural and functional synaptic plasticity with motor skill learning in a mouse model of fragile X syndrome. *The Journal of Neuroscience*, 33(50), 19715-19723. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2514-13.2013
- Paluszkiewicz, S. M., Martin, B. S., & Huntsman, M. M. (noviembre, 2011). Fragile X syndrome: The GABAergic system and circuit dysfunction. *Developmental Neuroscience*, 33(5), 349-364. doi:10.1159/000329420
- Parlamento Europeo y Consejo de la Unión Europea. (enero, 2000). Reglamento (CE) n° 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 1999, sobre medicamentos huérfanos. (pp. 1-5). Bruselas: Autor.
- Pastori, C., Peschansky, V. J., Barbooth, D., Mehta, A., Silva, J. P., & Wahlestedt, C. (2014). Comprehensive analysis of the transcriptional landscape of the human FMR1 gene reveals two new long noncoding RNAs differentially expressed in Fragile X syndrome and Fragile X associated tremor/ataxia syndrome. *Human Genetics*, 133(1), 59-67. doi:10.1007/s00439-013-1356-6
- Peprah, E. (marzo, 2012). Fragile X syndrome: the FMR1 CGG repeat distribution among world populations. *Annals of Human Genetics*, 76(2), 178-191. doi:10.1111/j.1469-1809.2011.00694.x
- Rath, A., & Marpillat, N. (2014). Prevalence of rare diseases: Bibliographic data (pp. 1-30). Bruselas: ORHPANET. Recuperado de: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/ES/Prevalencia_de_las_enfermedades_raras_por_orden_alfabetico.pdf
- Rath, A., & Salamon, V. (2016). Listado de medicamentos para enfermedades raras en Europa (pp. 1-46). Bruselas: ORPHANET. Recuperado de: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/ES/listado_de_medicamentos_huerfanos_in_Europa.pdf
- Revista Atención Primaria. (2010). Documentación básica: Enfermedades raras. *Pediatría Atención Primaria*, 12(46), 198. Recuperado de: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322010000300002&lng=pt&tlng=es
- Roberts, J. E., Tonnsen, B. L., Robinson, M., McQuillin, S. D., & Hatton, D. D. (febrero, 2014). Temperament factor structure in fragile x syndrome: the children's behavior questionnaire. *Research in Developmental Disabilities*, 35(2), 563-571. doi:10.1016/j.ridd.2013.11.024
- Robles-Bello, M. A., & Sánchez-Teruel, D. (enero, 2013). Tratamiento del síndrome del cromosoma X frágil desde la atención infantil temprana en España. *Clínica y Salud*, 24(1), 19-26. doi:10.5093/cl2013a3
- Rueda, J.-R., Ballesteros, J., & Tejada, M.-I. (octubre, 2009). Systematic review of pharmacological treatments in fragile X syndrome. *BMC Neurology*, 9(53), 1-11. doi:10.1186/1471-2377-9-53
- Rueda, J.R., Ballesteros, J., Guillen, V., Tejada, M.I., & Solà, I. (mayo, 2011). Folic acid for fragile X syndrome. *The Cochrane Library*, 5, 1-27. doi: 10.1002/14651858.CD008476.pub2
- Rueda, J.R., Ballesteros, J., Guillen, V., Tejada, M.I., & Solà, I. (mayo, 2015). L-acetylcarnitine for treating fragile X syndrome. *The Cochrane Library*, 5, 1-32. doi: 10.1002/14651858.CD010012.pub2
- Salamanca Castro, A. B. (2013). El aeiou de la investigación en Enfermería (1ª ed.). Madrid, España: FUDEN
- Saldarriaga, W., Tassone, F., González-Teshima, L., Forero-Forero, J., Ayala-Zapata, S., & Hagerman, R. (2014). Fragile X Syndrome. *Colombia Médica*, 45(4), 190-198. Recuperado de: <http://colombiamedica.univalle.edu.co/index.php/comedica/article/view/1810>
- Sorensen, P. L., Gane, L. W., Yarborough, M., Hagerman, R., & Tassone, F. (enero, 2013). Newborn screening and cascade testing for FMR1 mutations. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 0(1), 59-69. doi:10.1002/ajmg.a.35680
- Sterling, A. M., Warren, S. F., Brady, N., & Fleming, K. (mayo, 2013). Influences on maternal responsivity in mothers of children with fragile X syndrome. *American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities*, 118(4), 310-326. doi:10.1352/1944-7558-118.4.310
- Sterling, A., Barnum, L., Skinner, D., Warren, S. F., & Fleming, K. (julio, 2012). Parenting young children with and without fragile X syndrome. *American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities*, 117(3), 194-206. doi:10.1352/1944-7558-117.3.194
- Tang, A.-H., & Alger, B. E. (marzo, 2015). Homer protein-metabotropic glutamate receptor binding regulates endocannabinoid signaling and affects hyperexcitability in a mouse model of fragile X syndrome. *The Journal of Neuroscience*, 35(9), 3938-3945. doi:10.1523/JNEUROSCI.4499-14.2015
- Tassone, F. (marzo, 2014). Newborn Screening for Fragile X. *JAMA Neurology*, 71(3), 355-359. doi:10.1001/jamaneurol.2013.4808

Tejada, M. I., Glover, G., Martínez, F., Guitart, M., de Diego-Otero, Y., Fernández-Carvajal, I., ... Milà, M. (2014). Molecular Testing for Fragile X: Analysis of 5062 Tests from 1105 Fragile X Families—Performed in 12 Clinical Laboratories in Spain. *BioMed Research International*, 2014, 1-8. doi: 10.1155/2014/195793

Tonnson, B. L., Shinkareva, S. V., Deal, S. C., Hatton, D. D., & Roberts, J. E. (noviembre, 2013). Biobehavioral indicators of social fear in young children with fragile X syndrome. *American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities*, 118(6), 447–459. doi:10.1352/1944-7558-118.6.447

Tsigkos, S., Mariz, S., Llinares, J., Fregonese, L., Aarum, S., Frauke, N.-W., ... Sepodes, B. (2014). Establishing medical plausibility in the context of orphan medicines designation in the European Union. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 9(175), 1-9. doi:10.1186/s13023-014-0175-8

Urrútia, G., & Bonfill, X. (marzo, 2010). Declaración PRISMA: Una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Medicina Clínica*, 135(11), 507-511. doi: 10.1016/j.medcli.2010.01.015

Utari, A., Chonchaiya, W., Rivera, S. M., Schneider, A., Hagerman, R. J., Faradz, S. M. H., ... Nguyen, D. V. (septiembre, 2010). Side effects of minocycline treatment in patients with fragile x syndrome and exploration of outcome measures. *American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities*, 115(5), 433–443. doi:10.1352/1944-7558-115.5.433

Villar-Gómez de las Heras, K. (2013). Realidad sanitaria y social de las enfermedades raras en España. *Revista Clínica De Medicina De Familia*, 6(1), 1-3. doi:10.4321/S1699-695X2013000100001

Visootsak, J., Hipp, H., Clark, H., Berry-Kravis, E., Anderson, T., & Laney, D. (junio, 2014). Climbing the Branches of a Family Tree: Diagnosis of Fragile X Syndrome. *The Journal of Pediatrics*, 164(6), 1292–1295. doi:10.1016/j.jpeds.2014.01.051

Wang, T., Bray, S. M., & Warren, S. T. (junio, 2012). New perspectives on the biology of fragile X syndrome. *Current Opinion in Genetics & Development*, 22(3), 256–263. doi:10.1016/j.gde.2012.02.002

Wijetunge, L. S., Chattarji, S., Wyllie, D. J. A., & Kind, P. C. (noviembre, 2013). Fragile X syndrome: From targets to treatments. *Neuropharmacology*, 68, 83-96. doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.11.028

Wolff, J. J., Bodfish, J. W., Hazlett, H. C., Lightbody, A. A., Reiss, A. L., & Piven, J. (diciembre, 2012). Evidence of a distinct behavioral phenotype in young boys with fragile X syndrome and autism. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 51(12), 1324–1332. doi:10.1016/j.jaac.2012.09.001

Xu, H., Rosales-Reynoso, M. A., Barros-Núñez, P., & Peprah, E. (2013). DNA repair/replication transcripts are down regulated in patients with fragile X syndrome. *BMC Research Notes*, 6, 90. doi:10.1186/1756-0500-6-90

Yrigollen, C. M., Durbin-Johnson, B., Gane, L., Nelson, D. L., Hagerman, R., Hagerman, P. J., & Tassone, F. (agosto, 2012). AGG interruptions within the maternal FMR1 gene reduce the risk of offspring with fragile X syndrome. *Genetics in Medicine : Official Journal of the American College of Medical Genetics*, 14(8), 729–736. doi:10.1038/gim.2012.34

Zingerevich, C., Greiss-Hess, L., Lemons-Chitwood, K., Harris, S. W., Hessel, D., Cook, K., & Hagerman, R. J. (enero, 2009). Motor abilities of children diagnosed with fragile X syndrome with and

without autism. *Journal of Intellectual Disability Research : JIDR*, 53(1), 11–18. doi:10.1111/j.1365-2788.2008.01107.x

ANEXOS

ANEXO 1: Necesidades detectadas y propuestas en el ámbito socio-sanitario del Estudio ENSERio (2009).

	NECESIDADES	PROPUESTAS
Detección y diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> - Demora en el proceso diagnóstico. 	<ul style="list-style-type: none"> - Avanzar en la detección y tratamiento precoz. - Avanzar en la investigación biomédica, genética y/o epidemiológica.
Especialización	<ul style="list-style-type: none"> - Necesidad de mayor especialización de determinados servicios o profesionales clave. - Falta de centros de atención o servicios de referencia especializados en entornos más cercanos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Facilitar el acceso a los recursos especializados. - Identificar servicios, centros y profesionales de referencia, estableciendo una red de recursos y profesionales especializados.
Comunicación y coordinación eficaz	<ul style="list-style-type: none"> - Desconocimiento sobre las características de las ER por profesionales sanitarios. - Falta de información que produce sensación de inseguridad, angustia e incertidumbre, así como desorientación y desafección hacia el sistema sanitario, que no es capaz de ofrecer una respuesta efectiva a las personas con enfermedad rara. - Problemas burocráticos sobre todo en la demora de los procesos administrativos y en los ámbitos de gestión de los sistemas sanitarios (CCAA). - Falta de protocolos y modelos de atención y/o derivación a otros especialistas. - Problemas de descoordinación entre diferentes servicios (sanitarios, sociales, educativos, etc.), así como de mecanismos de control de la información que eviten la repetición continua de pruebas, explicaciones, tratamientos y otras actuaciones. - Dificultades de acceso a los recursos, que generalmente se hayan dispersos y lejanos al lugar de residencia. 	<ul style="list-style-type: none"> - Mejorar el registro e intercambio de información entre personas afectadas y profesionales, a través de sistemas válidos y reconocibles de control de la información. - Establecer pautas protocolizadas y sistemáticas de coordinación entre sistemas y servicios para la actuación con las enfermedades raras. - Mejorar los canales de transmisión de información, tratamiento y prescripciones desde médicos ajenos al sistema sanitario, generalmente vinculados a asociaciones de pacientes o a centros o servicios de referencia a nivel privado. - Generar iniciativas de atención a pacientes aislados.

<p>Tratamientos</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Ausencia de tratamientos eficaces para la eliminación de la enfermedad, o recepción de un tratamiento inadecuado. - Dificultades específicas para acceder a la totalidad de productos que se precisan para seguir un tratamiento adecuado de la enfermedad, medicamentos huérfanos, importados o de uso no oficializado aunque permitido (compasivos). - Dificultades económicas para acceder a los tratamientos que no están costeados por la Seguridad Social. - Dificultades económicas para acceder a las ayudas técnicas que no están cubiertas ni financiadas por la administración pública. 	<ul style="list-style-type: none"> - Ampliar la cobertura de los tratamientos.
<p>Recursos</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Necesidad de una mayor dotación de recursos profesionales en los servicios sanitarios. - Falta de cobertura social para satisfacer las necesidades de apoyo (ayudas técnicas y/o asistencia personal) para el desarrollo de las actividades básicas de la vida diaria. - Necesidad de atención psicológica debido al retraso experimentado en conocer el diagnóstico tanto por parte de las personas con enfermedades raras y sus familias. - Dificultades en el acceso a servicios de rehabilitación permanentes, ya que éstos sólo se contemplan para un periodo determinado de tiempo y no de manera continua. 	<ul style="list-style-type: none"> - Incorporar criterios de especificidad en el diseño de los servicios de apoyo. - Reforzar los servicios de apoyo psicológico y emocional a las personas cuidadoras desde servicios especializados, poniendo en marcha programas sistemáticos y evaluables de intervención y asesoramiento psicológico que ayuden a las familias cuidadoras. - Garantizar, generalizar y hacer permanentes los tratamientos de rehabilitación relacionados con mejoras en la calidad de vida de los pacientes con enfermedades raras.

Fuente: Huete-García, A., & Díaz-Velázquez, E. (2009). Estudio sobre situación de Necesidades Sociosanitarias de las personas con Enfermedades Raras en España (Estudio ENSERio). Madrid, España: FEDER y Obra Social de Caja Madrid.

ANEXO 2: Protocolo DICE-APER

PROTOCOLO DICE-APER	
Realizado por: Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SemFYC) y el Instituto de Investigación de Enfermedades Raras.	
Objetivo global: Mejorar la atención y la información de pacientes con ER en Atención Primaria.	
ASPECTOS BÁSICOS	<u>Diagnóstico:</u> Identificar a las personas que tienen un diagnóstico correspondiente a alguna de las enfermedades raras descritas, o bien están en estudio bajo sospecha de poder tenerla. Esta identificación conlleva, de forma inmediata, la salvaguarda de esa información en el propio sistema de la consulta del médico. Requiere consultar la siguiente página web https://registoraras.isciii.es/semfyc/semfyc.aspx para confirmar que el paciente en cuestión padece una ER.
	<u>Información:</u> Proporcionar una información básica y de soporte al paciente, partiendo de los recursos existentes en organizaciones de pacientes y de la administración.
	<u>Coordinación:</u> Contribuir a la coordinación asistencial que cada paciente demande, estableciendo los lazos oportunos entre el médico de atención primaria y el servicio médico especialista que controla al paciente en lo que se refiere a su enfermedad rara.
	<u>Epidemiología:</u> Proporcionar información al sistema sanitario sobre las dimensiones del problema, facilitando que el paciente pueda inscribirse en el Registro Nacional de Enfermedades Raras del ISCIII y contribuyendo a la investigación mediante la donación de una muestra de sangre para el Biobanco que lleva asociado el Registro.
Recurso online: http://dice-aper.semfyc.es/web/index.php	

Fuente: Adaptación de Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SemFYC) & Instituto de Investigación de Enfermedades Raras. (2011). El protocolo DICE-APER, una herramienta para mejorar la atención a los pacientes con enfermedades raras en la consulta de atención primaria. Burgos, España: SemFYC. Recuperado de: <http://dice-aper.semfyc.es/web/index.php>

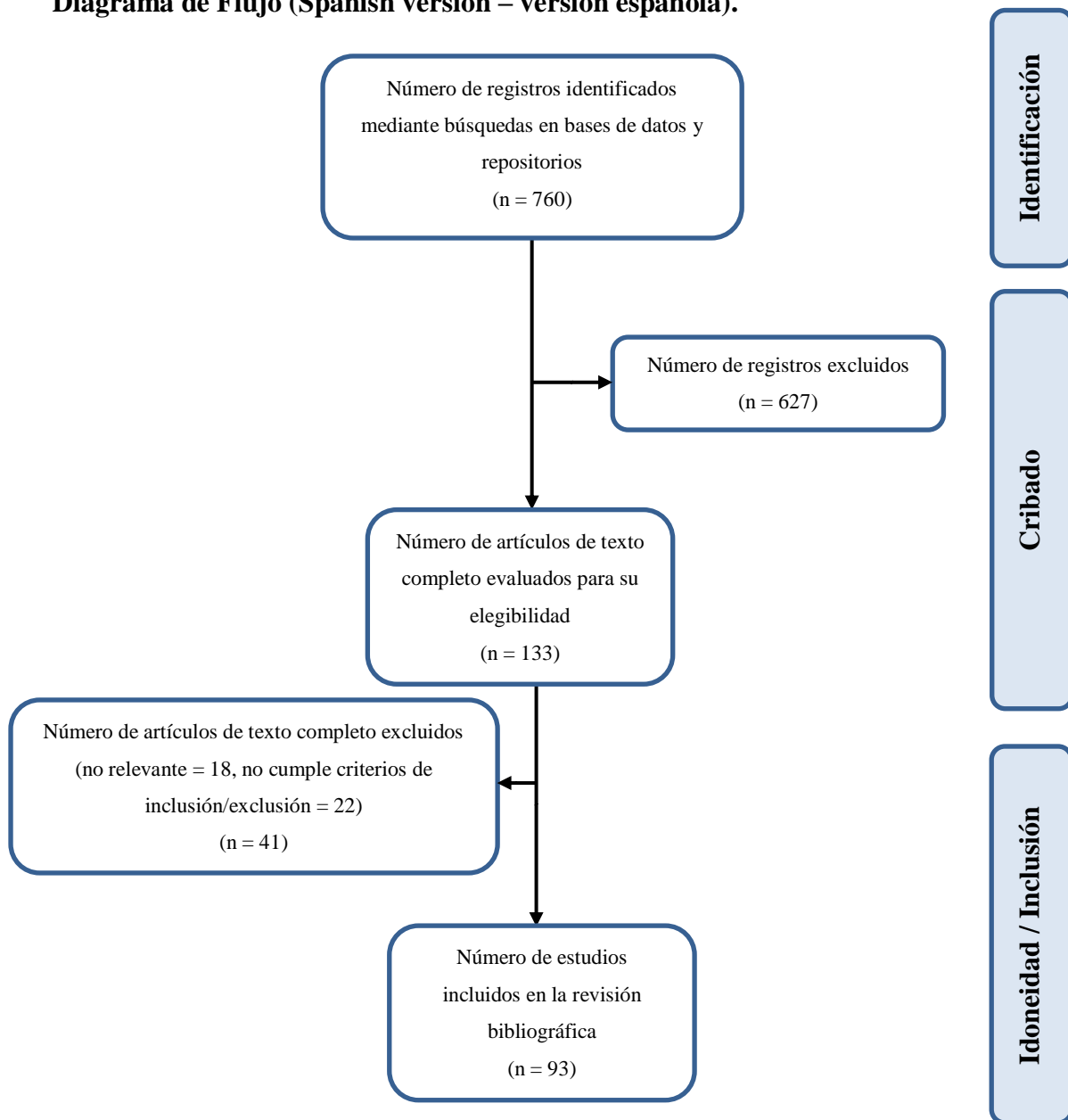
ANEXO 3: Desglose de la búsqueda bibliográfica en función de las bases de datos y términos de búsqueda empleados y número de documentos hallados e incluidos.

Base de datos y/o repositorio	Términos de búsqueda	N° documentos hallados	N° documentos incluidos**
PubMed	“(“fragile x syndrome”[MeSH Terms] NOT (“down syndrome”[MeSH Terms] OR down syndrome[Text Word]) NOT (“autism spectrum disorder”[MeSH Terms]))”	298	52
	“(“genetic testing”[MeSH Terms] AND (“fragile x syndrome”[MeSH Terms] NOT (“autism spectrum disorder”[MeSH Terms]))”	22	5
Cochrane Library Plus	“síndrome x frágil”	2	2
Scopus	“(TITLE-ABS-KEY (fragile x síndrome) AND TITLE-ABS-KEY (rare disease) OR TITLE-ABS-KEY (martin bell síndrome))”	82	5
Science Direct	“(x fragile syndrome) or (martin bell syndrome)”	320	9
Scielo	“síndrome x frágil”	18	7
Dialnet Plus	“síndrome x frágil”	9	3
TripDataBase	“(x fragile syndrome) AND (treatment)”	9	2
	“(x fragile syndrome) AND (genetic testing)”	-	-
Orphanet	“síndrome de X frágil”	-	8
		760	93

** según criterios de inclusión y exclusión

Fuente: Elaboración propia.

**ANEXO 4: Búsqueda y selección bibliográfica basada en el modelo PRISMA 2009
Diagrama de Flujo (Spanish versión – versión española).**



Fuente: Elaboración propia.

ANEXO 5: Características clínicas de los pacientes con SXF.

Características	Pacientes con SXF
Facial	Orejas grandes y prominentes Cara alargada Prognatismo mandibular Paladar hendido Cabeza grande
Oftalmológico	Estrabismo Errores refractivos
Oído	Sordera debida a alta recurrencia de infección en oídos
Neurológico	Convulsiones Hipotonía (niños) Clonus (adultos) Reflejo positivo plamomenta
Psiquiátrico	Contacto visual pobre Hiperactividad Ansiedad Comportamiento motor repetitivo Características autistas Agresión y crisis de angustia
Desarrollo	Retraso mental Déficit cognitivo y del lenguaje
Ortopédico	Pie plano Hiperextensibilidad articular metacarpofalángica Escoliosis Doble articulación en el primer dedo
Tórax	Pectus excavatum
Genitourinarias	Macroorquidismo
Cardiovasculares	Anormalidades cardiacas (prolapso de la válvula mitral)
Otros	Obesidad, dientes apiñados

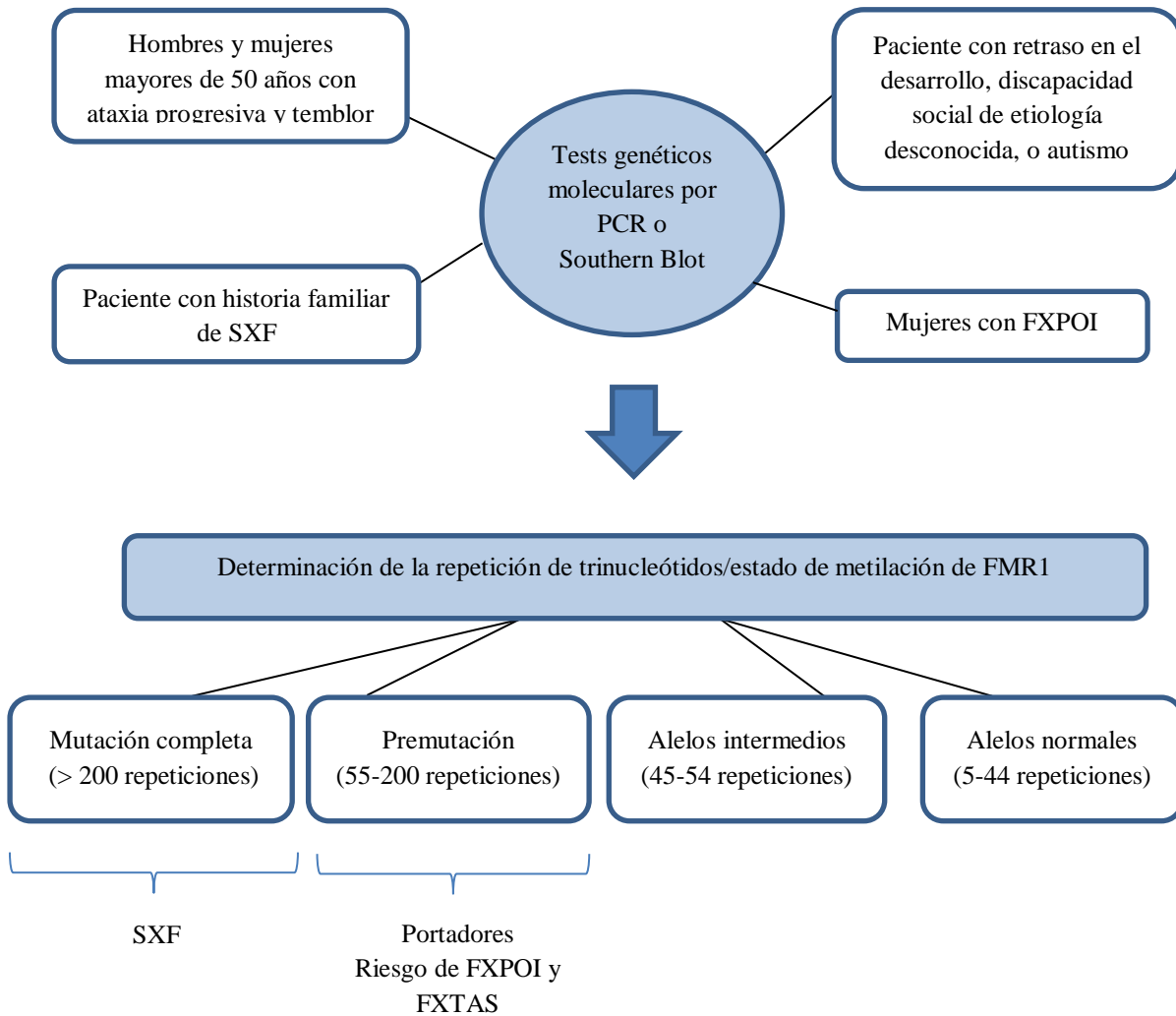
Fuente: Adaptación de Saldarriaga, W., Tassone, F., González-Teshima, L., Forero-Forero, J., Ayala-Zapata, S., Hagerman, R. (2014). Fragile X syndrome. *Colombia Médica*, 45(4)

ANEXO 6: Representación gráfica de la sintomatología clínica de SXF.



Fuente: Valderrábano, A. (2015). El alto precio de las enfermedades raras. *Capital México*. Disponible en <http://www.capitalmexico.com.mx/index.php/reportajes-detalle/81168-el-alto-precio-de-las-enfermedades-raras>

ANEXO 7: Algoritmo de sospecha para diagnóstico de SXF.



Fuente: Adaptación de Hersh, J.H., Saul, R. A., & Committee on Genetics (2011). Health supervision for children with fragile X syndrome. *American Academy of Pediatrics*, 127(5), 994-1006. doi:10.1542/peds.2010-3500

ANEXO 8: Diferencias entre PCR y Southern Blot para determinar el diagnóstico de SXF.

PCR	Southern Blot
<ul style="list-style-type: none">- Más rápido que el análisis de Southern Blot.- Requiere una muestra mínima.- Más económico.- Mayor precisión para estimar el número de repeticiones del triplete CGG.- Medir el número de repeticiones del triplete AGG en mujeres con premutación por el factor protector del mismo.	<ul style="list-style-type: none">- Ofrece una estimación más precisa del número de repeticiones del triplete de CGG si una mutación completa está presente (con una extensa expansión de CGG).- Evalúa el grado de metilación en el sitio de la repetición de CGG.

Fuente: Fragile X Syndrome Clinical Presentation: History, Physical, Causes. (2016). Medscape. Recuperado de: <http://emedicine.medscape.com/article/943776-clinical>

ANEXO 9: Cuestionario realizado al presidente de la Asociación Nacional del Síndrome de X frágil.

El cuestionario consta de 9 preguntas que podrán responderse mediante una “X” en la opción correspondiente (siete de ellas) o redactando lo que ocasione oportuno (dos de ellas).

Sección 1: Datos personales

Sexo: Mujer Varón

Edad:

Cargo ocupado en la asociación:

¿Padece una enfermedad rara y/o tiene familiares con enfermedades raras? Sí No

Sección 2: Determinar las necesidades de los afectados por síndrome X frágil

Pregunta: Indique el grado de acuerdo como afectado por síndrome X frágil respecto a la necesidad de la formación en enfermedades raras por parte de los profesionales sanitarios.

Nada de acuerdo

Poco de acuerdo

Ni de acuerdo ni desacuerdo

Muy de acuerdo

Completamente de acuerdo

Pregunta: ¿Cuál consideras que es la labor de Enfermería en el diagnóstico y tratamiento de los afectados por el síndrome X frágil?

Respuesta:

Pregunta: Indique su grado de acuerdo en función de esta afirmación: “La ansiedad es un gran problema en los pacientes con síndrome X frágil ya que genera trastornos relacionada con la misma tales como el trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de la ansiedad generalizada o fobia social e, incluso, se considera el mecanismo principal que dificulta establecer relaciones sociales.”

Nada de acuerdo

- Poco de acuerdo
- Ni de acuerdo ni desacuerdo
- Muy de acuerdo
- Completamente de acuerdo

Pregunta: Indique su grado de acuerdo en función de esta afirmación: “Los pacientes con síndrome X frágil quieren realizar acorde a sus limitaciones las actividades de la vida diaria con la finalidad de fomentar su propia autonomía.”

- Nada de acuerdo
- Poco de acuerdo
- Ni de acuerdo ni desacuerdo
- Muy de acuerdo
- Completamente de acuerdo

Pregunta: Indique el grado de acuerdo en función de esta afirmación: “Los pacientes con síndrome X frágil presentan problemas odontológicos debido a los efectos adversos de ciertos medicamentos ya que dañan el esmalte de los dientes y/o, simplemente, por sus rasgos fenotípicos tales como una mandíbula prominente que supone el incremento de la posibilidad de padecer caries acompañado de una mala higiene bucal.”

- Nada de acuerdo
- Poco de acuerdo
- Ni de acuerdo ni desacuerdo
- Muy de acuerdo
- Completamente de acuerdo

Pregunta: Indique el grado de acuerdo en función de esta afirmación: “Un ambiente familiar cálido y estable desempeña un papel esencial en la promoción del desarrollo infantil ya que mejoran la capacidad del lenguaje y desarrollo de estos pacientes.”

- Nada de acuerdo
- Poco de acuerdo

- Ni de acuerdo ni desacuerdo
- Muy de acuerdo
- Completamente de acuerdo

Pregunta: Indique el grado de acuerdo en función de esta afirmación: “Los familiares son los cuidadores principales de los pacientes con enfermedades raras, lo que repercute en su vida social, laboral y formativa. Por ello, también son candidatos a los cuidados de Enfermería para evitar el cansancio del rol de cuidador principal.”

- Nada de acuerdo
- Poco de acuerdo
- Ni de acuerdo ni desacuerdo
- Muy de acuerdo
- Completamente de acuerdo

Pregunta: A lo largo de este cuestionario se han presentado las necesidades que como mínimo debe cubrir un plan de cuidados para pacientes con síndrome X frágil. ¿Considera que hay otras necesidades fundamentales que no han sido incluidas? En el caso que sea afirmativa la respuesta, ¿cuáles serían?

Respuesta:

Pregunta: Indique el grado de satisfacción como afectado por síndrome X frágil con este TFG.

- Nada Un poco Bastante Mucho

Fuente: Elaboración propia.