

F. M. 11241

-Vázquez Durán,
Manuel.

UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTONOMA
DE MEXICO

- Estudio clínico...

Esp. en Psiquiatría

INSTITUTO DE
SEGURIDAD
Y SERVICIOS
SOCIALES PARA
LOS TRABAJADORES
DEL ESTADO

1997

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Tesis que para obtener el grado de
ESPECIALISTA EN PSIQUIATRÍA
presenta el
DR. MANUEL VÁZQUEZ DURÁN
ante la
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
y el
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
PARA LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

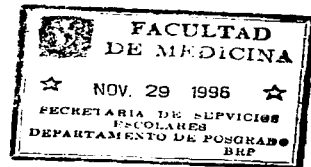
TESIS SIN PAGINACION

COMPLETA LA INFORMACION

ESTUDIO CLÍNICO, PSIQUIÁTRICO
GENÉTICO Y MOLECULAR
EN PACIENTES INSTITUCIONALIZADOS
CON SÍNDROME DE X FRÁGIL

PSICOLOGIA
MEDICA
DEPTO. DE PSIQUIATRIA
Y SALUD MENTAL
U. N. A. M.

H. B. Alvarado



PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

DE LA PRIMERA PARTE

DEL ESTUDIO

Dr. Francisco Javier Valencia Granados.

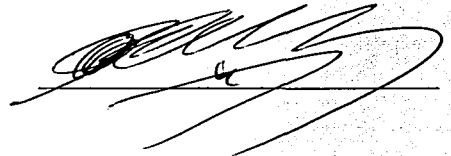
Jefe del servicio de Psiquiatría,
Paidopsiquiatría y Psicología del
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre"

Dr. Ricardo Ortega Pineda.

Adscrito al servicio de Psiquiatría,
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre"
Profesor universitario adjunto en la subsección
Clínica.


Dr. Fabio Salamanca Gómez.

Jefe del departamento de investigación
humana en genética del
Centro Médico Nacional "Siglo XXI"
Instituto Mexicano del Seguro Social.
Asesor teórico del proyecto.



Dr. Rafael J. Salin-Pascual.

Jefe del departamento de investigación
Hospital "Fray Bernardino Alvarez" S.S.
Investigador del Departamento de Fisiología
de la Universidad Nacional Autónoma de
México.
Asesor Metodológico del proyecto.



Dr. Jesus Rey García Flores.

**Coordinador del departamento de
Enseñanza e Investigación del
Servicio de Medicina Interna
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre"**

Dra. Aura Erazo Valle.

**Jefa de la Oficina de Investigación y
divulgación.
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre"**

Dr. Eduardo Llamas Gutierrez.

**Coordinador del Departamento de
Enseñanza e Investigación.
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre".**

Síndrome de X frágil

Antecedentes históricos.

En la antigua Grecia, *Hipócrates* sostuvo que "corpúsculos muy pequeños, que son copia en miniatura de cada parte del cuerpo, viajan por el torrente sanguíneo a los órganos sexuales y ahí se ordenan para formar las células de la reproducción". *Gregorio Mendel* en 1864 realizó los primeros estudios genéticos y sus correlaciones con la herencia. El ácido desoxirribonucleico (ADN) fué aislado por vez primera por el bioquímico suizo *Friedrich Miescher* en 1869, sólo un lustro después del clásico trabajo de Mendel. El término GEN fué acuñado por *Johansen* en 1911. La determinación del ADN como vector transmisor de la herencia, se llevó a cabo gracias a los trabajos de *Feulgen* en 1924; *Griffith* en 1928; *Avery, Mc Carty y MacLeod* en 1944; *Hershey y Chase* en 1952. En 1941 *George W. Beadle y Edward L. Tatum* indicaron que los genes ejercen su influencia en el metabolismo controlando la síntesis de las proteínas enzimáticas. En 1953 *Watson y Crick* idearon el modelo sobre la estructura molecular del ADN. Al final de los años 50, varios ilustres investigadores descifraron la clave genética. Contribuyeron muy importantemente los trabajos de *Werner Arber, Hamilton, Smith y Daniel Nathans*. Luego de importantes estudios para lograr técnicas de identificación y localización de cromosomas, *Sutherland* identificó los SITIOS FRÁGILES. Uno de estos sitios se localizó en el cromosoma X (Xq27.3) y se asoció a un síndrome caracterizado por macrorquidismo y retardo mental. (13) En 1969 *Lehrke* hipotetizó el que un fenómeno genético del retardo mental se debiera a un enlace X. *Martin y Bell* describieron un pedigrí de retardo mental enlazado al sexo. (12) El síndrome fué inicialmente descrito por *Lubs* en 1969 asociandolo con un sitio frágil en la banda Xq27.3. Su disponibilidad se obtuvo ya desde 1977. (2) La primera caracterización del síndrome fué hecha por *Turner* en 1978. (5) El enlace génico fué desarrollado en 1983 como herramienta para el diagnóstico de X frágil. Para 1987 sus resultados eran ampliamente usados en conjunción con los hallazgos citogenéticos para determinar el gén portador del X frágil y es riesgo para la futura progénie. En mayo de 1991 el locus para el gén de X frágil con retardo mental uno (FMR 1) fué clonado, con lo cual se llegó a obtener disponibilidad para el diagnóstico clínico. (2)

Síndrome de X frágil

Introducción.

El síndrome de X frágil es la segunda causa cromosomal en frecuencia de retardo mental. Este síndrome es el que más se conoce como factor hereditario en retardo mental. Se ha estimado que en la población general el síndrome provoca retardo mental en aproximadamente uno de cada 1000 varones y en una de cada 2000 mujeres. La frecuencia en la población general se ha estimado en un caso por cada 625 habitantes.

La mayoría de varones portadores de mutación X frágil son afectados y muestran el fenotipo clínico. Sin embargo, aproximadamente el 20% de los varones portadores son clínica y citogenéticamente normales. Estos varones conocidos como *hombres normales y transmisores*, heredan el gén al total de sus hijas y pueden subsecuentemente tener nietos severamente afectados; el síndrome es raro en sus hijas. En aproximadamente 35% de las mujeres *portadoras* hay déficit mental evidente ya sea con retardo mental o coeficiente intelectual limítrofe. Inhabilidades en el aprendizaje se encuentran comunmente en mujeres portadoras con C.I. normal.(2)

El fenotipo clínico del síndrome de X frágil asume nueva importancia en asociación con exámenes de ADN en el delineamiento del síndrome. El fenotipo establecido para X frágil incluye retardo mental, orejas prominentes, macrorquidismo, articulaciones hiperextensibles, hiperactividad, aleteo de manos, automutilación de manos mordiendo, pobre contacto ocular, defensividad táctil (no permiten contacto físico) y patrones alterados en el lenguaje. Sin embargo se presenta un espectro de implicaciones clínicas en hombres y mujeres afectados por el síndrome. Intelectualmente fluctuan desde un C.I. normal con dificultades en el aprendizaje, hasta retardo mental severo. Hay una tendencia en la niñez de los varones a presentar declinación en el C.I. (2).

El síndrome de X frágil es solo otro de los múltiples factores relacionados con el autismo, aunque las conductas autistas son más marcadas son más marcadas en niños con retardo mental más el síndrome que en aquellos en los que no se encontró. (3)

Síndrome de X frágil

Introducción.

Se han encontrado algunas evidencias que indican 2 tipos de individuos afectados, uno sin cambios longitudinales en C.I. a lo largo de su vida y otro en niños, en los que se vió decremento en el C.I. (4). Se ha encontrado una relación significativa con hiperactividad y déficit de atención (5). El promedio de vida se ha llegado a estimar entre los 50 y 55 años para los varones y los 60 a 70 para las mujeres (6). Algunos autores consideran que a través de ciertas características físicas es posible identificar más del 90% de los individuos con retardo mental más síndrome de X frágil. Estadísticamente el rango con mayor índice de hereditabilidad es el largo de las orejas en combinación con la desproporción estatura-largo del miembro superior (66%) (10).

La técnica citogenética para el reconocimiento del sitio Xq27.3 frágil es especial y se usa depletando folato o timidilato en el medio de cultivo (12) aunque sólo se encuentra en entre el 1 al 50% de los linfocitos. El último avance en biología molecular incluye la secuenciación del gen FMR-1 (*Fragile X Mental Retardation 1*) y la secuencia repetitiva inestable CGC. Esta región aumenta de generación en generación y es asociado con el grado de afectación clínica.

Los estudios actuales en el mundo para detectar afectados, mujeres portadoras u hombres transmisores se realizan a través de casos individuales y seguimiento de sus familias. En algunos lugares se realizan rastreos entre toda la población aplicando instrumentos en los cuales se manifiestan dificultades en el aprendizaje o bien mediante características clínicas. Los estudios más significativos se realizan en grupos o poblaciones de personas con retardo mental, niños o adultos. En Estados Unidos se ha encontrado una prevalencia del 5.4 y 5.5 del síndrome en poblaciones de personas con retardo mental. En Nueva York estas prevalencias fueron significativamente variables; en un grupo similar al nuestro, de 120 pacientes la prevalencia encontrada fué de 5%. En España, en una población de 362 pacientes con retardo mental se encontraron 44 de ellos (12.1%) relacionados con el síndrome. Otros estudios indicaron prevalencias desde 9.4 hasta 10.7% (18).

Síndrome de X frágil

Introducción.

Se han encontrado dificultades para estudiar poblaciones de niños o adultos con dificultades en el aprendizaje relacionados con el síndrome de X frágil, sobretodo porque uno de los criterios para diagnósticas Trastornos en el Aprendizaje del DSM-III-R especifica que los pacientes cuenten con un C.I. dentro de límites normales. Algunas otras cuestiones no están claramente definidas.

Stewart y Hall (1) reconocen que los aspectos más significativos del fenotipo conductual son Autismo, agresividad e hiperactividad. Reuss y Freund (3) encontraron también significativamente patrones de aislamiento social, deficiencias en comunicación no verbal y verbal y estereotipias motoras. Otros autores encontraron marcados rasgos esquizoafectivos en los pacientes con síndrome de X frágil. Herbst (1980) encontró disfunción conductual en el 56%. Bregman (1991) encontró una prevalencia de 33 a 86% de rasgos psicopatológicos asociados a problemas de aprendizaje en pacientes con el síndrome.

Wiegers, Vermeer y Fryns encontraron que los parámetros de autoayuda, ocupación e instrumentada alcanzaron mayores puntajes que los parámetros del lenguaje. Los parámetros sociales alcanzaron los puntajes más bajos. Muchos autores coinciden en que las alteraciones básicas en el lenguaje son: Vocalización inusual característica; Disrritmias en el lenguaje; inentilgibilidad; repetición de sonidos; perseveración; ecolalia y velocidad inapropiada.

Electroencefalográficamente el síndrome se ha relacionado con las siguientes alteraciones: Espigas de mediano a alto voltage, temporales, uni o bilaterales, o centrales y a veces multifocal. Estos complejos EEG se presentan con o sin convulsiones.

Síndrome de X frágil

Introducción.

El síndrome de X frágil es un padecimiento con un patrón de HERENCIA RECESIVA LIGADA AL SEXO, y como tal se basa en las siguientes leyes:

- 1) La frecuencia de un carácter es mucho mayor en varones que en mujeres.**
- 2) El carácter es transmitido por un hombre afectado, por intermedio de todas sus hijas, a la mitad de los varones de estas últimas.**
- 3) El carácter no es transmitido nunca directamente del padre al hijo varón.**
- 4) El carácter puede transmitirse a lo largo de toda una serie de mujeres portadoras, y de ser así, la relación de parentesco existente entre los varones afectados se establece por intermedio de mujeres.**

Síndrome de X frágil

Planteamiento del problema.

El Hospital Psiquiátrico "Dr. Samuel Ramírez Moreno" es un hospital diseñado para atender pacientes psiquiátricos crónicos. Es una institución oficial que depende de la Secretaría de Salud pero que atiende también pacientes del Instituto de seguridad social y servicios para los trabajadores del Estado (ISSSTE).

En el hospital se encuentran internados 123 pacientes con diagnóstico de Retardo Mental en asociación con otras entidades psiquiátricas o neurológicas. Todos ellos son adultos y el grado de retardo mental incluye moderado, grave y profundo. No se encuentran internados pacientes con Retardo Mental Leve o límite. Estos 123 pacientes son mexicanos (no se ha incluido un paciente con Retardo Mental de origen chino). Tienen su lugar de origen en muy diversos lugares de la República Mexicana y aproximadamente en el 40% de ellos se desconoce el lugar de origen. En solo 55 de ellos (45%) se conoce algún indicio para hacer contacto con la familia, pero lamentablemente se ha perdido en la práctica el contacto con las éstas. Esto ha propiciado huecos muy importantes en sus historias clínicas y ha dificultado los esfuerzos médicos por llegar a establecer factores etiológicos, incluyendo los genéticos. Muchos de los pacientes han sido descritos con madre o padre o algún otro miembro con Retardo Mental, sin que estos datos sean consistentes ya que han sido referidos por trabajadoras sociales, sin que haya sido consignado en el expediente por los clínicos.

Este panorama se muestra ahora menos sombrío gracias a los avances en Genética y al establecimiento de patrones clínicos fenotípicos relacionados con síndromes genéticamente correlativos. Dado el porcentaje de pacientes con retardo mental que se relacionan con el síndrome de X frágil así como los porcentajes de pacientes que se pueden localizar por características fenotípicas clínicas, cognitivas y conductuales, es factible hacer un rastreo de estos pacientes con el objetivo de establecer una sugestividad del síndrome y posteriormente llevar a cabo estudios genéticos más directos.

Síndrome de X frágil

Planteamiento de problema.

Actualmente se cuenta con numerosos estudios que establecen perfiles cognitivos, conductuales y de alteraciones físicas en los pacientes afectados con el síndrome. Detectando a estos pacientes se les puede implementar esquemas terapéuticos y de rehabilitación más racionales y específicos hacia esas características y deficiencias.

Este trabajo es en cierta manera un estudio piloto ya que la intención de los autores es su expansión y aplicación en otras poblaciones de pacientes con retardo mental, incluyendo niños, adultos mujeres y varones, personas con problemas de aprendizaje o lenguaje, transmisores o portadoras con C.I. normal, etc.

Este es un proyecto a largo plazo en el cual se pueden plantear los siguientes objetivos primarios:

- 1) Establecer prevalencias con el fin de conocer la epidemiología del problema.
- 2) Establecer perfiles fenotípicos, tanto clínicos, cognitivos y conductuales en pacientes mexicanos, ya que se conocen los de otros países, pero no los nuestros. Secundariamente se podrían formular Cédulas de Detección para aplicación masiva en base a los hallazgos iniciales.
- 3) Encontrar redes de varones transmisores, de mujeres portadoras y con ello darle un sentido útil y valioso, ya que se incidirá directamente en la PREVENCIÓN a través del asesoramiento genético.

Síndrome de X Frágil

Objetivos.

GENERALES

Determinar prevalencia de pacientes con Retardo Mental asociado al Síndrome de X Frágil en una muestra de pacientes institucionalizados.

ESPECIFICOS

1.- PRIMERA PARTE:

- A) Hacer un rastreo fenotípico clínico, cognitivo y conductual en la población con Retardo Mental institucionalizada, incluyendo derechohabientes del ISSSTE, en el Hospital "Samuel Ramírez Moreno".
- B) Elaborar una casuística con los pacientes altamente sugestivos fenotípicamente de ser portadores del Síndrome de X Frágil.
- C) Proponer a los pacientes altamente sugestivos de ser portadores del Síndrome de X Frágil como candidatos a estudios genéticos, citogenético y molecular, para la confirmación del Síndrome.
- D) Establecer estadísticas correlativas entre los hallazgos fenotípicos encontrados. Establecer prevalencia.

2.- SEGUNDA PARTE:

- A) Realizar estudios genéticos, citogenéticos y moleculares para la confirmación del síndrome en pacientes altamente sugestivos.
- B) Establecer estadísticas correlativas entre el síndrome fenotípico con los resultados citogenéticos y moleculares.
- C) En la medida de lo posible hacer seguimiento de familias para llegar a

Síndrome de X frágil

Objetivos.

determinar posibles Transmisores, Portadoras Normales y portadores afectados de esta población específica, no así en otras poblaciones estudiadas ya que es uno de los principales objetivos del estudio.

- D) Con la experiencia obtenida en este estudio elaborar un protocolo-manual para el estudio de estos pacientes.

Síndrome de X frágil

Hipótesis de trabajo.

"DADAS LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES INSTITUCIONALIZADOS CON RETARDO MENTAL, SE ESPERA ENCONTRAR ENTRE UN 5 A UN 12% DE PACIENTES QUE CORRESPONDAN AL SÍNDROME DE CROMOSOMA X FRÁGIL"

ESTE ES UN ESTUDIO OBSERVACIONAL,
EN DONDE SE BUSCARÁ DETECTAR LA ASOCIACIÓN
ENTRE EL SÍNDROME DE CROMOSOMA X FRÁGIL Y RETARDO MENTAL
EN NUESTRA MUESTRA DE PACIENTES
LOCALIZADOS EN EL HOSPITAL "SAMUEL RAMIREZ MORENO"

Síndrome de X frágil

Población a estudiar.

CRITERIOS DE INCLUSION:

- A) Pacientes institucionalizados en el Hospital Psiquiátrico "Samuel Ramirez Moreno" de la ciudad de México, D.F.
- B) Pacientes varones entre 18 y 80 años de edad.
- C) Pacientes con diagnóstico de RETARDO MENTAL, con cualquier nivel de gravedad, que cumpla los Criterios Diagnósticos del *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-III-R)*, edición de 1988 por la AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION.
- D) Pacientes con el diagnóstico propuesto en asociación con otra entidad nosológica.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- A) pacientes con enfermedades físicas que lo incapaciten para la realización de valoraciones antropométricas, cognitivas, conductuales o neurológicas incluidas en la CEDULA que se propone.
- B) Pacientes de cualquier nacionalidad que no sea la mexicana.

Síndrome de X frágil

Criterios diagnósticos.

CRITERIOS DEL DSM-III-R PARA EL DIAGNÓSTICO DE RETARDO MENTAL

- A) Capacidad intelectual general por debajo del promedio.
Un C.I. de 70 o inferior obtenido mediante dos pruebas de inteligencia administradas en forma individual.
- B) Existencia de déficit o deterioros concurrentes en la capacidad adaptativa en áreas como habilidades sociales y responsabilidad personal, comunicación, habilidades para resolver problemas cotidianos, independencia personal y autosuficiencia.
- C) Comienzo antes de los 18 años.
-

NIVELES DE GRAVEDAD:

Coficiente Intelectual (C.I.)

Leve

de 50-55 a 70

Moderado

de 35-40 a 50-55

Grave

de 20-25 a 35-40

Profundo

Por debajo de 20-25

Síndrome de X frágil

Diseño.

SE PROPONE EVALUAR PREVALENCIA DEL SÍNDROME DEL CROMOSOMA X FRÁGIL DESDE UN PUNTO DE VISTA FENOTÍPICO EN PACIENTES INSTITUCIONALIZADOS CON DIAGNÓSTICO DE RETARDO MENTAL Y SU CORRELACIÓN CON LOS HALLAZGOS CITOGENÉTICOS Y MOLECULARES, MEDIANTE UNA INVESTIGACIÓN CLÍNICA, BASADO EN ASPECTOS PATOGENÉTICOS, EN UN ESTUDIO TRANSVERSAL, ANALÍTICO Y DE MANIOBRA Y ESCRUTINIO.

Síndrome de X frágil

Método.

- 1) De una población de 123 pacientes con diagnóstico de Retardo Mental que cumplan los criterios de inclusión, se aplicarán instrumentos para evaluar las escalas propuestas en la CEDULA que, con el fin de obtener las características fenotípicas de estos pacientes, se han preparado, de acuerdo a las características que estadísticamente se han correlacionado con los hallazgos citogenéticos y se consideran fuertemente sugestivas.
- 2) A los pacientes altamente sugestivos fenotípicamente, se les realizarán estudios citogenéticos y moleculares y se observarán sus correlaciones.
- 3) Las técnicas diagnósticas se consideran específicas para la mayoría de los casos, con un alto grado de sensibilidad y un valor predictivo positivo.
- 4) Ordenamiento y preparación de los datos obtenidos.
- 5) Análisis y presentación de resultados y conclusiones.

Síndrome de X frágil

Procedimiento.

PRIMERA PARTE:

- 1) Reclutamiento de pacientes que cumplieron criterios de inclusión. Se conjuntó una población de estudio de 123 pacientes. En esta etapa se usó la llamada "Cédula de datos generales", descrita más adelante.
- 2) Aplicación del formato llamado "Valoración Clínica". Este formato se conjuntó a partir de los datos más significativos y representativos estadísticamente de las "Escala Antropométrica" y "Escala Neurológica" descritas más adelante.
- 3) Aplicación de los instrumentos:
 - Prueba de Maduración de Vineland.
 - Escala de Evaluación de la Psicomotricidad en Prescolar.
 - Prueba de Valoración Forgas.

Los tres instrumentos validados desde hace varios años en la población mexicana se describen más adelante.

Con la aplicación de estos instrumentos se obtuvo, Edad Mental Equivalente, Coeficiente Intelectual, Grado de Retardo Mental, 9 Áreas de Adaptación/desadaptación, Perfil Psicomotriz con 8 áreas específicas, Rendimiento Intelectual (Funciones Mentales Superiores) y Áreas de Conflicto Conductual.

Estos tres instrumentos en conjunto cubren las "Escala Cognitiva" y "Escala Conductual", y dan mediciones correlacionables con otros estudios y con lo que se pretendía evaluar. En especial la Prueba de Maduración Vineland ha sido usada por muchos otros autores en la valoración del Síndrome de X Frágil. Al mismo tiempo se utilizó para validar los CRITERIOS DIAGNÓSTICOS.

Síndrome de X frágil

Procedimiento.

- 4) Con el fin de tener un marco de referencia basado en los estudios fenotípicos de los autores revisados se formuló la llamada "CÉDULA PARA DETECCIÓN DE SÍNDROME DE X FRÁGIL POR CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS EN PACIENTES CON RETARDO MENTAL". Se sustenta en patrones fenotípicos correlacionados con la comprobación del Síndrome por los hallazgos citogenéticos. Esta cédula consta de 4 escalas, las cuales ya se mencionaron.
- 5) La "Escala Neurológica" se evaluó mediante exámen neurológico así como la consignación clínica de crísis convulsivas o crisis parciales.
- 6) Análisis de datos, planeación de gráficas.
- 7) Presentación de resultados de la primera parte y formulación de conclusiones parciales.
- 8) Participaron en la aplicación de los instrumentos cognitivos/conductuales, por lo menos cuatro Licenciados en Psicología Clínica, integrantes del departamento de Rehabilitación del Hospital, apoyándose en informes tanto del personal de rehabilitación como de enfermería, para la obtención de los datos de los pacientes, considerandose ambos los "cuidadores" del paciente, con un grado de confiabilidad alto por la cercanía con ellos.
- 9) El formato "Valoración Clínica" fué aplicado por el asesor teórico de este trabajo, por otro médico genetista adjunto a la jefatura del asesor teórico y por quien esto escribe. Las tres valoraciones se realizaron en forma independiente y sin que los otros conocieran los resultados de los otros dos. Se tomaron en cuenta solo los pacientes en los cuales hubo coincidencia de las tres valoraciones.

Síndrome de X frágil

Procedimiento.

SEGUNDA PARTE:

- 1) **Mediciones Antropométricas con el fin de completar la "Escala Antropométrica".**
Agrupar en percentilas. Correlacionar con percentilas de población normal testigo y con otras poblaciones de pacientes portadores del Síndrome de X frágil.

Se tendrá que hacer mediciones craneofaciales y corporales, así evaluaciones de algunas características clínicas patogénicas. Los instrumentos para la aplicación de estas mediciones incluyen Báscula con aditamento para medición de talla en cms. y peso en kilos. Una cinta metálica o de material plástico, flexible, con una escala con divisiones marcadas en centímetros y milímetros. Calibradores para mediciones de longitud tipo "vernier". Un calibrador de pliegue de la piel de Lange. Un orquidómetro de Prader.

En caso de que un testículo tenga un volumen mayor a 25 ml. el largo y el ancho se medirán con un calibrador deslizante y el volumen se calculará en base a la siguiente ecuación: $\pi/6 \times \text{largo} \times \text{ancho}^2$. Todas las mediciones se harán en el lado izquierdo del paciente, por dos evaluadores diferentes y capacitados, en diferente tiempo. Ninguno de los dos sabrá los resultados obtenidos por el otro. Se ha convenido que para que el estudio tenga mayor validez las mediciones las realicen personal antropometrista físico. Las mediciones se harán en base a las técnicas estandarizadas presentadas por Weyner y Loure (1969), Snyder y cols. (1977) y Farkas (1981). En caso de discrepancia mayor a 10% se harán nuevas mediciones por un tercer evaluador calificado. Los resultados se equiparán con los obtenidos en la población general en mexicanos de acuerdo a análisis estadísticos de la dependencia a cargo de antropometría física del país.

Síndrome de X frágil

Procedimiento.

- 2) Realización de estudios electroencefalográficos a cada paciente seleccionado con el fin de completar la "Escala Neurológica".
- 3) Realización de estudios citogenéticos y moleculares para confirmación del diagnóstico de Síndrome de X frágil.
- 4) Análisis de datos; planeación de gráficas.
- 5) Presentación de resultados de la primera y segunda partes y formulación de conclusiones definitivas.

Síndrome de X frágil

Estadísticas.

ESTADÍSTICAS APLICADAS EN EL ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.

- 1) Distribuciones de frecuencias.**
- 2) Medidas de Tendencia central.**
- 3) Medidas de correlación.**

Síndrome de X-fragil

Recursos.

RECURSOS DISPONIBLES:

- 1) Disponibilidad de recursos operativos, instrumentos de medición, material de oficina, acceso a computadora para proceso de datos.
- 2) Acceso directo e irrestricto tanto a los expedientes como a los pacientes incluidos en el protocolo e institucionalizados en el Hospital "Dr. Samuel Ramirez Moreno".
- 3) Acceso a información antropométrica con fines de correlación.
- 4) Personal altamente calificado para la aplicación de instrumentos psicológicos y mediciones antropométricas.
- 5) Asesoría técnica, teórica y metodológica con un alto nivel de especialización y experiencia.
- 6) Facilidades existentes para la realización de estudios moleculares en el Laboratorio de estudios de Genética Humana del Centro Médico Nacional "Siglo XXI" del Instituto Mexicano del Seguro Social.

**Protocolo para el estudio del
Paciente con Síndrome de X frágil.**

Cédula de datos generales.

PABELLON: _____

1.- Nombre: _____ # Exp. _____ Fecha: _____

2.- Edad: _____ Fecha de nacimiento: _____

3.- Lugar de nacimiento: _____ Lugar de residencia: _____

4.- Grado de retardo Mental: _____

5.- Otros diagnósticos Psiquiátricos: _____

6.- Otros diagnósticos Médicos: _____

7.- Fecha del último estudio electroencefalográfico y resultados: _____

8.- Antecedentes perinatales de importancia: _____

9.- Antecedentes heredo-familiares de importancia: _____

10.- Contacto con familiares; fecha de la última entrevista: _____

11.- Otros familiares con retardo mental; grado de parentesco y línea: _____

12.- Otros diagnósticos Psiquiátricos en familiares: _____

13.- Anomalías hereditarias en familiares: _____

14.- Datos Psiquiátricos sobresalientes: _____

15.- ¿Ha presentado deterioro cognitivo?: _____

**PROTOKOLO PARA EL ESTUDIO DEL
SÍNDROME DE X FRÁGIL
EN PACIENTES CON RETARDO MENTAL**

Valoración clínica

Nombre: _____ Pabellón: _____ Exp.: _____

CORPORALES

1. Alteraciones en la marcha:.....
2. Mov. pseudocoreiformes (ext. lateral de los dedos):
- 3.- Espejeo de movimientos complejos:
4. Macrorquidismo:
5. Piel gruesa:
6. Callosidades en las manos:
7. Tono muscular disminuido:.....
8. Articulaciones hiperextensibles:.....
9. Miembro superior proporcionalmente más largo:.....
10. Manos y pies grandes:.....
11. Arco plantar mal formado:.....
12. Escoliosis:.....

FACIALES

1. Cara alargada:.....
2. Frente alta.....
3. Distancia intergomática disminuida:.....
(Hipoplasia de la parte media)
4. Distancia intercantal aumentada:
- (Puente nasal ancho)
5. Pabellones auriculares grandes:.....
6. Sin pliegues habituales en pabellones auriculares:.....
7. Prognatismo:
8. Boca grande/labios gruesos:.....
9. Aumento en la arquedad del paladar superior:
10. Dientes apretados entre sí:

Síndrome de X frágil

Cédula.

**CÉDULA PARA DETECCIÓN DE SÍNDROME DE X FRÁGIL POR
CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS EN PACIENTES CON RETARDO MENTAL**

ESCALA ANTROPOMÉTRICA

1.- CRANEOFACIALES:

MEDICIONES:

- 1.1. Circunferencia de la cabeza (cms): _____
- 1.2 Ancho del cráneo (cms): _____
- 1.3 Altura de la cabeza (cms): _____
- 1.4 Índice cefálico (Ancho del cráneo entre alto de la cabeza por 100): _____
- 1.5 Altura de la cara (cms): _____
- 1.6 Altura inferior de la cara (mentón-nariz)(cms): _____
- 1.7 Diámetro frontal mínimo (cms): _____
- 1.8 Diámetro bicigomático (cms): _____
- 1.9 Diámetro bigonial (cms): _____
- 1.10 Distancia cantal interna (cms): _____
- 1.11. Distancia cantal externa (cms): _____
- 1.12 Ancho de la nariz (cms): _____
- 1.13 Alto de la nariz (cms): _____
- 1.14 Ancho de la oreja (cms): _____
- 1.15 Altura de la oreja (cms): _____

CLINICOS:

- 1.16 Ausencia de pliegues típicos en la orejas: _____
- 1.17 Labios grandes y gruesos: _____
- 1.18 Distancia entre los dientes (apretados entre sí): _____
- 1.19 Aumento en la curvatura del arco del paladar superior: _____

Síndrome de X frágil

Cédula.

**CÉDULA PARA DETECCIÓN DE SÍNDROME DE X FRÁGIL POR
CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS EN PACIENTES CON RETARDO MENTAL**

ESCALA ANTROPOMÉTRICA

2.- CORPORALES :

MEDICIONES:

2.1 Peso (kg): _____

2.2 Talla (cms): _____

2.3 Altura del paciente sentado (cms): _____

2.4 Longitud del brazo (cms): _____

2.5 longitud Hombro-codo (cms): _____

2.6 Longitud codo-muñeca (cms): _____

2.7 Longitud Codo-punta de los dedos (cms): _____

2.8 longitud de la mano (cms): _____

2.9 Longitud del dedo medio (cms): _____

2.10 longitud de la palma de la mano (cms): _____

2.11 Ancho de la mano (cms): _____

2.12 Ancho de la muñeca (cms): _____

2.13 Longitud rodilla-punta de la extremidad (cms): _____

2.14 Longitud del pie (cms): _____

2.15 Ancho del pie (cms): _____

2.16 Ancho del tobillo (cms): _____

2.17 VOLUMEN TESTICULAR (ml): _____

CLÍNICOS:

2.18 Pliegue del triceps hiperextensible: _____

Síndrome de X frágil

Cédula.

**CÉDULA PARA DETECCIÓN DE SÍNDROME DE X FRÁGIL POR
CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS EN PACIENTES CON RETARDO MENTAL**

.....

ESCALA ANTROPOMÉTRICA

- 2.19 Aumento en grosor del pliegue subescálpular: _____
- 2.20 Articulaciones con hiperextensibilidad: _____
- 2.21 Callosidades en las manos: _____
- 2.22 Callosidades en los pies o codos: _____
- 2.23 Arco plantar mal formado: _____
- 2.24 Deformaciones en la columna vertebral (escoliosis): _____

Síndrome de X Frágil

Cédula.

**CÉDULA PARA DETECCIÓN DE SÍNDROME DE X FRÁGIL POR
CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS EN PACIENTES CON RETARDO MENTAL**

.....
ESCALA NEUROLÓGICA

1. TONO MUSCULAR DISMINUIDO: _____
 2. INHABILIDAD PARA IMITAR MOVIMIENTOS COMPLEJOS DE LOS DEDOS: _____
 3. MOVIMIENTOS PSEUDOCOREIFORMES (ALETEO DE LAS MANOS): _____
 4. ALTERACIONES EN LA MARCHA POR INHABILIDAD: _____
 5. CRÍISIS CONVULSIVAS: _____
 6. CRÍISIS PARCIALES: _____
 7. E.E.G. ANORMAL. ESPIGAS DE MEDIANO A ALTO VOLTAGE TEMPORALES UNI O
BILATERALES, O CENTRALES PUEDE SER MULTIFOCAL. PUEDE ESTAR EN AUSENCIA
DE CONVULSIONES.: _____
-
-

Síndrome de X frágil

Cédula.

**CÉDULA PARA DETECCIÓN DE SÍNDROME DE X FRÁGIL POR
CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS EN PACIENTES CON RETARDO MENTAL**

.....

ESCALA COGNITIVA

1. C.I. Coeficiente intelectual: _____
2. Edad mental equivalente: _____
3. Grado de retardo mental: _____
4. Porcentaje de adaptación social: _____
5. Porcentaje de adaptación en autosuficiencia, ocupación e instrumentación: _____
- 6.- Porcentaje de capacidad locomotriz: _____
7. Porcentaje de desarrollo de lenguaje: _____
8. Porcentaje de capacidad psicomotriz: _____
9. Nivel de funcionamiento intelectual: _____

Síndrome de X frágil

Cédula.

**CÉDULA PARA DETECCIÓN DE SÍNDROME DE X FRÁGIL POR
CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS EN PACIENTES CON RETARDO MENTAL**

ESCALA CONDUCTUAL

1. Defensividad táctil (no permite el contacto físico): _____
2. Movimientos estereotipados con o sin autismo: _____
3. Sacudir constante de las manos (no por corea): _____
4. Hiperactividad: _____
5. Déficit de atención: _____
6. Pobre o nulo contacto ocular (no por deficiencias en la visión): _____
7. Morderse las manos: _____
8. Autismo: _____
9. Aislamiento social sin conductas autistas: _____
10. Agresividad: _____
11. Autoagresividad (excepto morderse las manos): _____
12. Impulsividad: _____
13. Tics (sobretudo faciales): _____
14. Conductas perseverantes: _____

Síndrome de X frágil

Instrumentos.

ESCALA DE MADUREZ SOCIAL "VINELAND"

La primera formulación de la escala fué en 1935 y desde entonces se ha venido actualizando y estandarizando. Está basada en otras pruebas de inteligencia, como la de Binet y por ello se puede hacer correspondencia entre el C.S. (coeficiente social) y el C.I. (coeficiente intelectual). Evalúa 9 áreas de adaptación:

- Autoayuda general.
- Autoayuda para comer.
- Autoayuda para vestirse.
- Propia dependencia.
- Habilidades ocupacionales.
- Habilidades locomotrices.
- Habilidades para comunicarse.
- Globalmente dan un cociente social.

Cada una de estas áreas se evalúa con sus propios reactivos, pero conjuntamente con los de otras áreas, reunidos en etapas por grado de dificultad. Los reactivos están diseñados para ser evaluados por el cuidador más cercano del paciente, quien ofrece básicamente la información al evaluador. Los reactivos están adaptados para ser evaluados por medio de actividades cotidianas. De acuerdo a las habilidades del evaluado, va obteniendo puntaje máximo hasta que se encuentra con una actividad que no puede realizar. Hasta este punto se contabiliza el PUNTAJE BASE, el cual da una idea aproximada del grado de déficit. A partir de ese momento el evaluado puede obtener puntajes diversos, desde el máximo (1), si realiza la actividad, el medio (0.5) si lo intenta, lo está aprendiendo, se le puede enseñar o no ha tenido la oportunidad de hacerlo pero lo haría, hasta el nulo (0), si no lo hace.

Síndrome de X-Fragil

Instrumentos.

La sumatoria del valor obtenido en los reactivos da una cifra que se convierte en edad mental equivalente gracias a una tabla de valores estandarizados. Con la edad mental equivalente y mediante la fórmula:

$$CS = \frac{[(Eq)(365)/30] 100}{EcM}$$

En donde:

CS = Cociente social.

Eq = Edad mental equivalente.

EcM = Edad mental en meses.

Para la evaluación de Personas con Retardo Mental, se toma la edad estandar de 204 meses, ya que si se tomara la edad que cronologicamente tienen los resultados serían mucho más bajos y no reflejarían realmente el cociente de maduración social. 204 meses es el término medio entre la edad tope en la que se dan aprendizajes básicos (168 meses) y el término de la mielinización cerebral, que es a los 240 meses.

Cada área de la prueba de maduración "Vineland" se puede analizar por separado.

TEST DE MADURACION

NOMBRE _____ FECHA _____
 AÑO MES DIA
 F. NAC. _____
 AÑO MES DIA
 EDAD _____
 AÑOS MESES DIAS

INFORMANTE _____ PUNTAJE BASE _____
 PUNTOS ADICIONALES _____
 PUNTUACION TOTAL _____
 EDAD QUIVALENTE _____
 COCIENTE SOCIAL _____

CAT. PUNT. ITEM

O-I

- C.....1.- Grita, rie
- APG.....2.- Equilibra la cabeza
- APG.....3.- Alcanza objetos que estan a su alcance..
- S.....4.- Tiende los brazos a personas familiares.
- APG.....5.- Se rueda
- APG.....6.- Trata de alcanzar objetos cercanos.....
- O.....7.- Se entretiene sin atención
- APG.....8.- Se siente solo.....
- APG.....9.- Trata de enderezarse.....
- C.....10- "Habla imita sonidos".....
- SHE.....11- Bebe en taza o en vaso con ayuda.....
- L.....12- Gatea.....
- SHE.....13- Toma objetos con el pulgar y el indice..
- S.....14- Demanda atención especial.....
- SHE.....15- Se para sólo.....
- SHE.....16- No babea.....
- C.....17- Sigue instrucciones similares.....

I-If

- L.....18.- Camina por el cuarto sin ayuda.....
O.....19.- Hace marcas con lápiz o crayón.....
APE.....20.- Mastica la comida.....
APP.....21.- Se quita los calcetines.....
O.....22.- Traslada objetos.....
APC.....23.- Vence obstáculos simples.....
O.....24.- Busca o lleva objetos familiares.....
APC.....25.- Bebe en taza o vaso sin ayuda.....
APG.....26.- Deja de usar la andadera.....
APC.....27.- Juega con otros niños.....
APC.....28.- Como con cuchara.....
L.....29.- Anda por la casa o jardín.....
APC.....30.- Discrimina lo que debe comer.....
C.....31.- Usa nombres de objetos familiares.....
L.....32.- Sube escalera sin ayuda.....
APC.....33.- Desenvuelve dulces.....
C.....34.- Habla en frases cortas.....

II-III

- APG.....35.- Pide que lo lleven al baño.....
O.....36.- Indica sus propios juegos.....
APV.....37.- Se quita el abrigo o vestido.....
APC.....38.- Come con tenedor.....
APC.....39.- Consigue beber con ayuda.....
APV.....40.- Se seca las manos.....
APG.....41.- Evita simples peligros.....
APV.....42.- Se pone abrigo o vestido sin ayuda.....
O.....43.- Corta con tijeras.....
C.....44.- Relata experiencias.....

III-IV

- L.....45.- Baja las escaleras por cuidado.....
S.....46.- Juega cooperativamente al nivel del Kibbutz.....
APV.....47.- Abotona su vestido o abelijo.....
O.....48.- Ayuda en pequeños marcos.....
S.....49.- Ejecuta algo para otros.....
APV.....50.- Se lava las manos sin ayuda.....

IV-V

- APV.....51.- Se vale por el mismo en el momento.....
APV.....52.- Se lava la cara sin ayuda.....
L.....53.- Va al tocador sin ser ayudado.....
APV.....54.- Se viste e desviste en momentos via un niño.....
O.....55.- Lee letras o escribe por sí mismo.....
S.....56.- Juega juegos de construcción.....

IV-V

-57.- Usa pinceles, ceras y lápices.....
.....58.- Trabaja con otros niños en un momento.....
.....59.- Juega juegos de mesa sencillos.....
.....60.- Se le pide escribir palabras.....
.....61.- Se le pide escribir un texto.....

IV-V

-62.- Usa el diccionario para leer.....
.....63.- Usa el diccionario para escribir.....
.....64.- Se le pide escribir un texto.....
.....65.- Se le pide escribir un texto.....

1000-01-10-11-12-13-14-15-16-17-18-19-20-21-22-23-24-25-26-27-28-29-30-31-32-33-34-35-36-37-38-39-40-41-42-43-44-45-46-47-48-49-50-51-52-53-54-55-56-57-58-59-60-61-62-63-64-65-66-67-68-69-70-71-72-73-74-75-76-77-78-79-80-81-82-83-84-85-86-87-88-89-90-91-92-93-94-95-96-97-98-99-100

Síndrome de X frágil

Instrumentos.

ESCALA DE EVALUACION DE LA PSICOMOTRICIDAD EN PRESCOLAR

Esta escala que se recomienda aún para escolares, ha resultado sumamente útil en la evaluación de la psicomotricidad en pacientes con retardo mental y edades equivalentes mentales a prescolares.

Ha sido extensamente validada y estandarizada no solo en nuestro país, sino en muchas otras partes del mundo. Su aplicación no requiere de técnicas muy complicadas, ni de personal con alta capacitación.

Se ha demostrado un alto índice de confiabilidad.

Evalúa 8 áreas de la psicomotricidad, los cuales pueden dar un puntaje global o ser analizados individualmente:

- Locomoción.
- Posiciones.
- Equilibrio.
- Coordinación de piernas.
- Coordinación de brazos.
- Coordinación de manos.
- Esquema corporal en sí mismo.
- Esquema corporal en otros.

Tabla 1. Porcentajes de realización

ELEMENTO	LO HACE BIEN	TIENE DIFICULTAD	NO LO HACE
1. Camina sin dificultad	100	-	-
2. Camina hacia atrás	83	17	-
3. Camina de lado	58	8	34
4. Camina de puntillas	36	-	64
5. Camina en línea recta	11	81	8
6. Corre alternando movimientos	75	23	2
7. Sube escaleras alternando pies	94	6	-
8. Se mantiene en cuclillas	19	67	14
9. Se mantiene de rodillas	58	38	4
10. Se sienta con piernas cruzadas	92	6	2
11. Se mantiene sobre el pie derecho	61	23	16
12. Se mantiene sobre el pie izquierdo	61	27	12
13. Se mantiene en la tabla	73	25	2
14. Anda sobre la tabla, alterna pasos	56	40	4
15. Anda sobre la tabla, adelante y atrás	38	62	-
16. Se mantiene en un pie, ojos cerrados	40	46	14
17. Salta desde 40 cm. de altura	69	29	2
18. Salta longitud de 35 a 60 cm.	65	35	-
19. Salta cuerda a 25 cm. de altura	46	40	14
20. Salta diez veces con ritmo	31	65	4
21. Salta avanzando diez veces	33	63	4
22. Salta hacia atrás cinco veces	21	46	13
23. Lanza la pelota a un metro	86	14	-
24. Coge la pelota con las dos manos	67	31	2
25. Bota la pelota dos veces y la coge	35	50	14
26. Bota la pelota más de 4 veces	38	31	31
27. Coge la bolsita con una mano	67	6	27
28. Corta papel con tijeras	65	31	4
29. Corta papel siguiendo una recta	10	67	23
30. Corta papel siguiendo una curva	6	63	31
31. Puede atomillar una rosca	85	8	7
32. Toca con el pulgar los dedos doblados	88	10	2
33. Conoce manos, cabeza, piernas..	100	-	-
34. Muestra su mano derecha	46	31	23
35. Muestra su mano izquierda	35	35	30
36. Toca pierna derecha con mano derecha	30	27	43
37. Toca rodilla derecha con mano izquierda	21	15	64
38. En dibujo, señala codo	98	2	-
39. En dibujo, señala mano derecha	25	2	73
40. En dibujo, señala pie izquierdo	19	-	81

5. NORMAS INTERPRETATIVAS

Las puntuaciones directas obtenidas en cada uno de los aspectos que aprecia la escala se pueden transformar en nivel psicomotor comparándolas con la Tabla 2.

Tabla 2. Conversión de puntuaciones en niveles

	4 AÑOS			5 AÑOS			6 AÑOS		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C
	BUENO	NORMAL	BAJO	BUENO	NORMAL	BAJO	BUENO	NORMAL	BAJO
LOCOMOCION	12	8-11	0-7	13-14	9-12	0-8	14	10-13	0-9
POSICIONES	5	3-4	0-2	6	3-5	0-2	-	5-6	0-4
EQUILIBRIO	9-12	5-8	0-4	11-12	6-10	0-5	12	7-11	0-6
COORD. PIERNAS	11-12	6-10	0-5	12	6-11	0-5	-	11-12	0-10
COORD. BRAZOS	7-10	5-6	0-4	10	4-9	0-3	-	8-10	0-7
COORD. MANOS	7-10	3-6	0-2	10	5-9	0-4	-	8-10	0-7
E. CORPORAL (1)	7-10	3-6	0-2	10	3-9	0-2	10	4-9	0-3
E. CORPORAL (2)	3-6	1-2	0	5-6	1-4	0	6	3-4	0-2

6. PERFIL PSICOMOTOR

Se incluye a continuación un modelo de perfil que puede resultar útil para casos individuales en que sea preciso elaborar un informe y también para establecer el perfil medio de la clase. En este caso en cada apartado se anotarían en lugar de las puntuaciones individuales las puntuaciones medias obtenidas por la clase.

Nombre y apellidos:		Edad:		Curso:	
LOCOMOCION POSICIONES EQUILIBRIO COORD. PIERNAS COORD. BRAZOS COORD. MANOS E. CORPORAL (1) E. CORPORAL (2)	PUNTUACION OBTENIDA	BUENO	NORMAL	BAJO	
	12		●		
	4				
	11		●		
	12		●		
	4				
	4			●	
	3			●	
0				●	
Observaciones:					

Síndrome de X frágil

Instrumentos.

VALORACIÓN FORGUS

Este es un instrumento que tiene muchos años de haber sido validado y estandarizado para la población mexicana. Está diseñado específicamente para personas con deficiencia mental. Evalúa a través de pruebas sencillas y de la observación del cuidador, indirectamente dos áreas:

FORGUS I.- Evalúa el desempeño intelectual o sea las funciones mentales superiores.

Utiliza los siguientes parámetros para este fin.

I. Repertorios básicos: Atención visual.

Atención auditiva.

Imitación.

Seguimiento de instrucciones.

II. Comprensión.

III. Retención y memoria.

IV. Pensamiento.

V. Funciones mentales superiores: Conciencia de espacio.
Identificación personal.
Concepto temporal.

Dá 5 niveles de rendimiento intelectual (Forgus I):

-Superior.

-Superior a término médio.

-Término medio.

-Básico.

-Deficiente.

Síndrome de X frágil

Instrumentos.

La segunda parte de la valoración Forgas (forgus II) detecta áreas del comportamiento que de acuerdo al puntaje que alcancen puede ser normal, tener un punto pico o ser considerado ya como área de conflicto.

Los trastornos del comportamiento o conductuales que evalúa el Forgas II son los siguientes:

- Inatención.
- Autoestimulación.
- Autoagresión.
- Agresividad.
- Hiperactividad.
- Trastornos del estado de ánimo.
- Rasgos autistas.

VALORACION FORGUS

D. DEPARTAMENTO DE PSICOLOGIA

FECHA DE IDENTIFICACION:

NOMBRE: _____

FECHA DE NACIMIENTO: _____

EDAD: _____

SEXO: _____

Nº DE HERMANOS: _____

LUGAR QUE OCUPA ENTRE LOS HERMANOS: _____

I. Dx. _____

VALORAR CON LA SIGUIENTE ESCALA:

- 0 - - - - - NO LO HACE
1 - - - - - LO INTENTA
2 - - - - - POSEE LA HABILIDAD.

I. REPERTORIOS BASICOS

A. ATENCION VISUAL.

- 1) PRESENTA CONTACTO VISUAL CON LOS OBJETOS ()
2) PRESENTA SEGUIIMIENTO VISUAL ()

B. ATENCION AUDITIVA.

- 1) REACCIONA ANTE LA ESTIMULACION AUDITIVA ()
2) LOCALIZA LA FUENTE SONORA ()

C. IMITACION.

1) IMITA GESTOS SENCILLAS. ()

ii) NECESITO INVESTIGACION FISICA PARA HACERLO ()

D. SEGUIMIENTO DE INSTRUCCIONES.

1) OBEDECE LA INSTRUCCION "TEN Y DAME". ()

ii) EJECUTA ORDENES SENCILLAS. ()

II. COMPRESION.

A. CONOCIMIENTOS ELEMENTALES.

i) IDENTIFICA OBJETOS POR SU NOMBRE ()

ii) IDENTIFICA OBJETOS POR SU USO. ()

iii) APAREA FIGURAS IGUALES. ()

iv) RECONOCE LAS FIGURAS:
CUADRADO, TRIANGULO Y CIRCULO. ()

v) RECONOCE EL TAMAÑO DE VARIOS OBJETOS:
CHICO, MEDIANO Y GRANDE. ()

vi) DISCRIMINA ENTRE SU MANO DERECHA E IZQUIERDA. ()

vii) COMPLETA LA FIGURA HUMANA. ()

III. RETENCION Y MEMORIA.

1. RECORDA ANTE UNA SERIE DE LAMINAS, CUAL FUE LA PRIMERA QUE SE LE MOSTRO. ()

2. REPETE LAS SIGUIENTES PALABRAS
SOPA, MANA, TIO. ()

3. REPETE UNA SERIE DE INSTRUCCIONES DADAS POR EL EVALUADOR.

- a) TOQUATE LA OREJA. ()
- b) SALUDATE. ()
- c) SIERTATE. ()

IV. PENSAMIENTO.

1. COMPLETA LAS SIGUIENTES FRASES:

- "TENGO FRIO, POR ESO NECESITO _____" ()
- "TENGO SED, ASI QUE TOMARE _____" ()
- "COMPRANDE AL PREGUNTARLE POR SU MAMA _____" ()
- "RESPONDE A LAS SIGUIENTES ANALOGIAS:
- "UN HERMANO ES UN HIJO" _____ ()
- "UNA HERMANA ES UNA _____" ()
- " EL PAPA ES UN HOMBRE " _____ ()
- " LA MAMA ES UNA _____" ()

V. FUNCIONES MENTALES SUPERIORES.

A. CONCIENCIA DE ESPACIO.

i) IDENTIFICA:

- ARriba ()
- Abajo ()
- Adelante ()
- Atras ()
- Cerca ()
- Lejos ()

- ii) RECONOCE EL LUGAR DONDE SE ENCUENTRA. ()

B. IDENTIFICACION PERSONAL.

- i) CONOCE Y RESPONDE A SU NOMBRE ()
- ii) SE REFIERE ASI MISMO, USANDO LA PALABRA YO. ()
- iii) SE IDENTIFICA COMO HOMBRE O MUJER; SEGUN SEA EL CASO. ()

3. CONCEPTO TEMPORAL.

- i) ENJORAJE LAS ACCIONES CORRESPONDIENTES AL DIA Y LA NOCHE ()
- ii) CONOCE LOS DIAS DE LA SEMANA. ()
- iii) DISCRIMINA LOS CONCEPTOS "AYER Y MAÑANA". ()
- iv) CONOCE LOS CONCEPTOS "ANTES Y DESPUES". ()
- v) NOMBRA LOS MESES DEL AÑO. ()

VI. TRASTORNOS DEL COMPORTAMIENTO.

A. INATENCION.

- i) EVITA MIRAR LOS OBJETOS CON LA VISTA. ()
- ii) SE DISTRAE. ()
- iii) APARTENCIA PERIODICA Y SOBNOLENCIA. ()
- iv) NO VE LO QUE HACE. ()
(NO VE LO QUE HACE).

B. AUTOESTIMULACION.

- i) SE CHUPA EL DEDO. ()
- ii) PRESENTA MOVIMIENTOS ESTEREOTIPADOS. ()
- iii) CHASQUEA LA LENGUA. ()
- iv) RECHINA LOS DIENTES. ()
- v) BALANSEA ALGUN MIEMBRO DE SU CUERPO. ()
- vi) SALTA SOBRE SI MISMO. ()

C. AUTOAGRESION.

- i) SE GOLPEA LA CABEZA. ()
- ii) SE JALA LOS CABELLOS. ()
- iii) SE MUERDE LAS MANOS. ()
- iv) SE PELLISCA HASTA SANGRARSE. ()
- v) PICA SUS OJOS O JALA SUS PÁRPADOS. ()

D. AGRESION.

- i) EMPUJA A LAS PERSONAS O COMPAÑEROS. ()
- ii) JALA LOS CABELLOS A OTROS. ()
- iii) ABERTA LO QUE TIENE EN SUS MANOS. ()
- iv) DESTRUYE OBJETOS AFILIACIONARIOS. ()
- v) ARANA, MUERDE, PELLISCA O ESCUPE A OTROS. ()
- vi) PELEA O MANOTEA SOBRE LAS PAREDES. ()

E. HIPERACTIVIDAD.

- i) CAMBIA DE ACTIVIDAD CONSTANTEMENTE. ()
- ii) TOCA O TIRA TODO LO QUE ENCUENTRA. ()
- iii) ES IMPULSIVO O TEMERARIO (NO HIBE EL PELIGRO) ()
- iv) INTERFERE EN LAS ACTIVIDADES DE OTROS. ()
- v) DEAMBULA SIN LLEVAR UN FIN. ()
- vi) MANTIENE POSTURA CONTORAL. ()
(JUNTA CONTRA LAS COSAS COMO SI NO LAS VIERA).

F. TRASTORNOS DE LA AFECTIVIDAD.

- i) AUSENCIA DE INTERACCION SOCIAL. ()
- ii) RECHAZA EL CONTACTO FISICO. ()
- iii) NERVA COMPULSIVA SIN MOTIVO APARENTE. ()
- iv) AGENIDAD ANTE ALGUNOS ESTIMULOS. ()

- v) INESTABILIDAD E INCONSISTENCIAS PARA DORMIR. ()
- vi) CONDUCTA DE APEGO ANTE UN OBJETO. ()
- vii) BENEFICIOS FRECUENTES AL NO CUMPLIRLES SUS DEBERES. ()
- viii) IRRITABILIDAD. ()
- ix) DEPRESION. ()
- x) SE MASTURBA. ()

G. RASGOS AUTISTAS.

- i) ATARDIAMIENTO. ()
- ii) JUEGO INMADURO ESTEREOTIPADO Y EXTRAÑO. ()
- iii) REPETICION O EMISION DE SONIDOS POR LA BOCA. ()
- iv) RECHAZO AL CONTACTO SOCIAL. ()
- v) NO RESPONDE AL RUIDO O A LA LUZ. ()
- vi) MOVIMIENTOS RITUALISTICOS, Y CONVERSIONES GROTESCAS. ()

VII. ESCALA AFECTIVA.

ACTITUDES DE LOS MIEMBROS DE LA FAMILIA. _____

Padres _____

Hermanos _____

Abuelos _____

Tios _____

OBSERVACIONES _____

Síndrome de X frágil

Resultados.

Se estudiaron 123 pacientes de entre 18 y 75 años. La edad con mayor frecuencia se encontró entre los 20 y 30 años (35% del total). Todos cumplieron los criterios diagnósticos. Estos fueron los porcentajes según el nivel de gravedad:

Nivel de gravedad	Frecuencia	Porcentaje
Moderado	32	26%
Grave	34	28%
Profundo	57	46%

Los diagnósticos con los que se encontró asociación en la muestra total del pacientes son los siguientes:

DIAGNOSTICOS ASOCIADOS	Frecuencia	Porcentaje.
Epilepsia generalizada	40	33%
Sx orgánico c. alucinatorio	26	21%
Esquizofrénia	5	4%
Autismo	40	33%
Crisis parciales	4	3%
Solo retardo mental	44	36%

Síndrome de X frágil

Resultados.

**TABLA QUE MUESTRA LAS CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DE LOS
PACIENTES ALTAMENTE SUGESTIVOS CLÍNICAMENTE DE SER PORTADORES.**

= número asignado. E.M.= Edad Mental. Grado = de Retardo Mental.

#	Edad	E.M.	Grado R.M.	Forgus I
1 (BCJJ)	48	8	Moderado	Superior
2 (BSJ)	44	2.8	Profundo	Deficiente.
3 (DA)	38	2.5	Profundo	Deficiente
4 (DF)	24	1.9	Profundo	Deficiente
5 (DP)	26	1.9	Profundo	Deficiente
6 (FGR)	75	7.3	Moderado	Término med.
7 (FSR)	39	3.8	Grave	Básico
8 (HSR)	48	5.1	Moderado	Térm. medio
9 (JSR)	53	4.7	Moderado	Sup. T. Med.
10 (LQA)	48	3.0	Grave	Térm. medio
11 (OVJC)	19	1.5	Profundo	Deficiente
12 (ODVM)	27	2.7	Grave	Deficiente
13 (ROJ)	37	2.3	Profundo	Básico
14 (SPS)	53	7.3	Moderado	Superior
15 (SM)	34	4.8	Moderado	Básico.

ESCALA FORGUS I (Rendimiento intelectual):

- Superior. - Básico.
- Superior a término medio. - Deficiente.
- Término medio.
- Básico.

Síndrome de X frágil

Resultados.

DIAGNÓSTICOS CON LOS CUALES SE ENCONTRÓ ASOCIACIÓN EN LOS PACIENTES SUGESTIVOS CLÍNICAMENTE

<u>Diagnósticos Asociados</u>	<u>Número de pacientes</u>	<u>Porcentaje</u>
Epilepsia generalizada	2	13.3%
Epilepsia Parcial	2	13.3%
Síndrome orgánicos alucinatorios	2	13.3%
Estrabismo	2	13.3%
Trastornos esquizofreniformes	1	7%
Solo Retardo Mental	6	40%

Los pacientes presentaron solo tres niveles de gravedad o grado de retardo mental; a continuación se muestran los porcentajes de estos niveles:

<u>Nivel de gravedad</u>	<u>Porcentaje</u>
Profundo	40%
Grave	20%
Moderado	40%
Leve	—
Limitrofe	—

En las siguientes páginas se muestran los hallazgos clínicos más representativos y significativos que se buscan en el paciente en el cual se sospecha el síndrome. Se indica el número de pacientes que presentan el hallazgo y el porcentaje de éstos.

Síndrome de X frágil

Resultados.

HALLAZGOS CLÍNICOS

HALLAZGO	#	%
Alteraciones en la marcha	9	60%
Movimientos coreiformes	2	13.3%
Macrorquidismo	6	40%
Piel gruesa	6	40%
Callosidades	6	40%
Tono muscular disminuído	2	13.3%
Articulaciones hiperextensibles	2	13.3%
Miembro superior proporcionalmente más largo	4	26.7%
Manos y pies grandes	8	53.3%
Arco plantar mal formado	4	26.7%
Escoliosis	7	46.7%
Cara alargada	14	93.3%
Frente alta	12	80%
Distancia intercigomática disminuída	11	73.3%
Distancia intercantal aumentada	13	86.7%
Pabellones auriculares grandes	13	86.7%
Ausencia de pliegues habituales en las orejas	7	46.7%
Prognatismo	8	53.3%
Boca grande/labios gruesos	8	53.3%
Aumento en la arqueidad del paladar superior	13	86.7%
Dientes apretados entre sí	5	33.3%

En la página siguiente se muestran los porcentajes de adaptación en las áreas más importantes evaluadas por la mayoría de los autores. Esta tabla sirve de base para las gráficas que se muestran más adelante. La columna extrema izquierda indica el número asignado de cada paciente, el cual está indicado en las gráficas.

Síndrome de X. fragil

Resultados.

PERFIL COGNITIVO

#/Grado	A/O	LENG.	LOC.	SOC.	P.MOTRIC.
2/P	64%	25%	67%	19%	10% 43%
3/P	63%	13%	67%	19%	31%
4/P	47%	25%	44%	0	21%
5/P	47%	25%	67%	19%	31%
10/P	65%	63%	78%	38%	42%
11/P	48%	25%	78%	25%	36%
12/P	64%	38%	56%	25%	42%
13/P	53%	38%	56%	56%	42%
7/G	75%	38%	67%	81%	52%
8/G	91%	83%	22%	50%	47%
9/G	74%	95%	89%	19%	42%
15/G	90%	85%	85%	50%	52%
1/M	97%	100%	100%	94%	83%
6/M	92%	94%	84%	75%	80%
14/M	86%	100%	100%	88%	78%

#.- Numero de paciente asignado.

P.MOTRIC. Capacidad psicomotriz.

Grado.- Grado de retardo mental.

A/O.- Capacidad de autosuficiencia y ocupación.

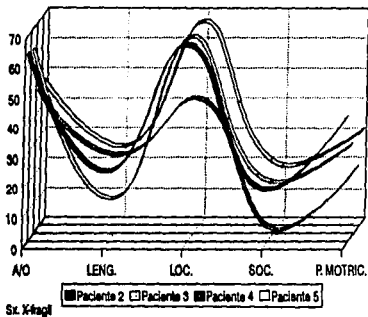
LENG.- Capacidad de lenguaje.

LOC.- Capacidad locomotriz.

SOC.- Capacidad de Socialización.

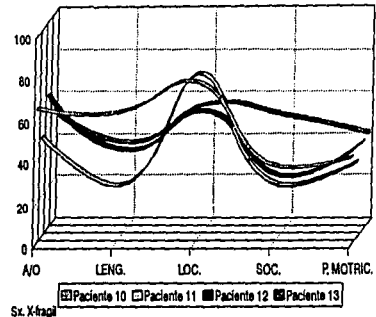
PERFIL COGNITIVO

R.M. PROFUNDO



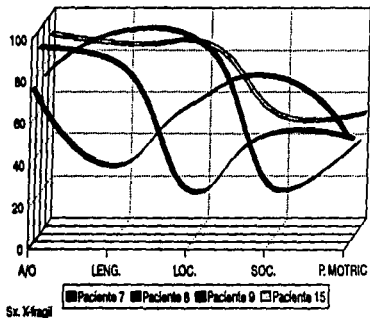
PERFIL COGNITIVO

R.M. PROFUNDO



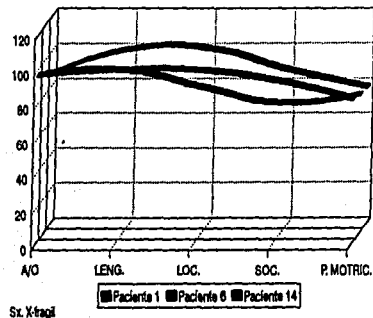
PERFIL COGNITIVO

R.M. GRAVE



PERFIL COGNITIVO

R.M. MODERADO



ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Síndrome de X frágil

Resultados.

PERFIL CONDUCTUAL

Hallazgo	Porcentaje.
Autismo	80%
Agresividad	53%
Hiperactividad	60%
Aislamiento social no autístico	47%
Estereotipias motoras	60%
Irritabilidad	80%
Inatención	47%
Autoestimulación	40%
Autoagresividad	20%
Inestabilidad afectiva	27%

↑ Esta tabla muestra las alteraciones conductuales más frecuentemente observadas en los pacientes con el síndrome de X frágil. Estas alteraciones las presentaron el grupo de estudio o sea, los pacientes sugestivos, en los porcentajes arriba indicados.

Síndrome de X frágil

Discusión.

Los hallazgos clínicos que con mayor consistencia se mencionan en los estudios previos revisados son los siguientes: Macrorquidismo; distancia intercantal aumentada; cara larga y estrecha; orejas prominentes; orejas grandes; aumento en la arquedad del paladar superior y callosidades.

Entre los hallazgos conductuales con mayor frecuencia reportados están la hiperactividad y la evitación del contacto ocular. Algunos otros autores mencionan las alteraciones en el lenguaje como altamente sugestivas del síndrome. El síndrome más frecuentemente relacionado es el autismo. En nuestro estudio la evitación del contacto ocular solo lo encontramos en 40% y la hiperactividad en un 60%. En cambio el autismo lo encontramos en un 80% de los pacientes sugestivos de ser portadores.

Enseguida se muestra una comparación porcentual entre un estudio hecho en New York en 1992 (6) en relación con los hallazgos clínicos de nuestro estudio:

Hallazgo clínico	N.Y.	H.S.R.M.
Macrorquidismo	90%	40%
Distancia intercantal aumentada	70%	86.7%
Cara larga y estrecha	80%	93.3%
Orejas prominentes	75%	86.7%
Aumento en la arquedad del paladar superior	80%	86.7%
Hiperactividad	50%	60%
Orejas grandes	65%	87%
Evitación del contacto ocular	40%	40%
Callosidades	30%	40%

Síndrome de X frágil

Discusión.

La prevalencia que se encontró en nuestro estudio se encuentra dentro de lo esperado. Esta prevalencia tiene mayor similitud con las cifras obtenidas en España y es ligeramente superior a las cifras estadounidenses. A continuación se muestra éstas similitudes:

ESTUDIO	PORCENTAJE OBTENIDO.
España (1992): 127 pacientes con antecedentes familiares de retardo mental.	27.6%
España (1992): 362 pacientes con Retardo mental Rastreo fenotípico y corroboración citogenética.	12.1%
New York (1992): 120 Pacientes con retardo mental Rastreo fenotípico y corroboración citogenética.	5%
New York (1992): 489 Pacientes con retardo mental Rastreo fenotípico y corroboración citogenética.	9%
México (1994): 123 pacientes con retardo mental Rastreo fenotípico. (H.P.S.R.M.)	12.2%

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Síndrome de X frágil

Discusión.

Las cifras que los autores revisados han encontrado en relación a los porcentajes por nivel de gravedad nos muestran que las muestras se encuentran mayormente distribuidas entre los niveles más bajos, o sea el profundo, el grave y el moderado. No se reporta predominio de un grupo sobre otro de éstos tres. En nuestro estudio se encontró que la muestra se distribuyó también predominantemente entre los tres niveles mencionados. En la población total de pacientes (123) predominó el nivel profundo. En los pacientes sugestivos el grupo que mostró menor frecuencia es el de nivel grave. A continuación se hace una comparación entre las cifras españolas con las que obtuvimos; esta comparación la hacemos arbitrariamente sesgada, ya que los porcentajes españoles son de pacientes con antecedentes familiares de retardo mental. Sin embargo puede ser útil, ya que sospechamos que en nuestra muestra se encuentra una frecuencia alta de pacientes con antecedentes familiares de R.M. (lo cual no conoceremos con certeza).

Nivel	España	H.P.S.R.M.
Profundo	32%	40%
Grave	35%	20%
Moderado	19%	40%
Leve	11%	—
Limitrofe	3%	—

En la muestra de España esperaríamos encontrar mayor porcentaje de pacientes con nivel profundo, ya que de generación en generación el síndrome va presentando mayor grado de afectación, por lo general. En nuestra muestra los pacientes con nivel profundo tienen mayor porcentaje. Esto puede deberse a que se trata de pacientes institucionalizados.

Síndrome de X frágil

Discusión.

Analizando los diagnósticos asociados, hay sobretodo un diagnóstico con el cual se ha encontrado tanto mayor frecuencia como rasgos más marcados: el autismo. Se comparan también otros diagnósticos:

Diagnóstico	Muestra total	Pac. sugestivos
Epilepsia generalizada	33%	13.3%
Epilepsia parcial	3%	13.3%
Síndrome orgánico alucinatorio	21%	13.3%
Trastorno esquizofreniforme	4%	7%
Autismo	33%	40%
Solo retardo mental	36%	26%

Deducimos que en la población estudiada las frecuencias de autismo son mayores en los pacientes sugestivos. Habría que analizar más detalladamente si hay rasgos más marcados también. Aunque no se muestran los perfiles conductuales de la muestra total, la única diferencia importante encontrada es en relación a autismo, que al parecer es más frecuente en los pacientes sugestivos. La hiperactividad se observa con un porcentaje ligeramente mayor en los sugestivos.

El perfil cognitivo en pacientes con retardo mental profundo da curvas uniformemente concordantes y que reflejan que los pacientes cuentan con el perfil cognitivo referido por otros autores. En los pacientes con retardo mental grave hubo una discordancia muy importante en las curvas individuales de los pacientes; no se encontró similitud ni correlacionabilidad con las curvas de perfiles clásicamente descritos en el síndrome de X frágil. Las curvas de los pacientes con retardo mental moderado reflejan los niveles fenotípicamente descritos en este nivel de gravedad, por lo que se consideran fenotípicamente sugestivos.

Síndrome de X frágil

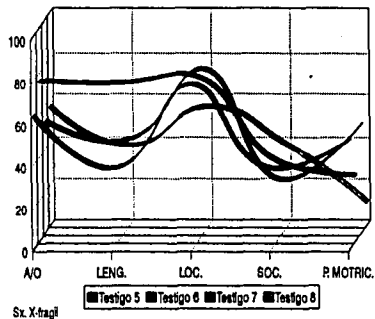
Discusión.

Se realizaron curvas testigo tomando 15 pacientes al azar de la muestra total, en la misma proporción de niveles de gravedad que la muestra sugestiva del síndrome. A continuación se describe el PERFIL COGNITIVO TESTIGO:

#/Grado	A/O	LENG.	LOC.	SOC.	P.MOTRIC.
P/1	43%	25%	56%	0	16%
P/2	37%	25%	44%	0	32%
P/3	62%	13%	48%	13%	37%
P/4	63%	44%	73%	31%	37%
P/5	63%	38%	78%	38%	52%
P/6	76%	75%	78%	38%	31%
P/7	53%	44%	78%	25%	52%
P/8	56%	38%	56%	38%	11%
G/9	81%	75%	78%	44%	42%
G/10	80%	50%	78%	50%	73%
G/11	85%	56%	73%	50%	52%
G/12	86%	89%	100%	75%	90%
M/13	90%	100%	100%	81%	78%
M/14	84%	78%	78%	38%	60%
M/15	88%	81%	73%	63%	73%

PERFIL COGNITIVO

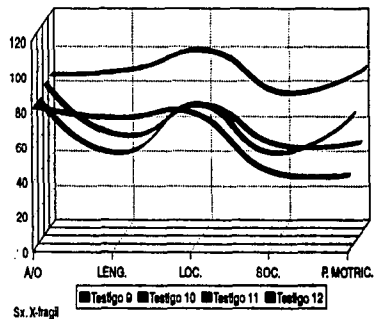
TESTIGO PROFUNDO



Sx. X-fragi

PERFIL COGNITIVO

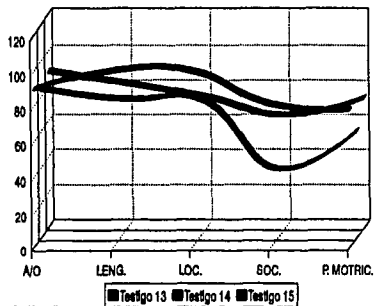
TESTIGO GRAVE



Sx. X-fragi

PERFIL COGNITIVO

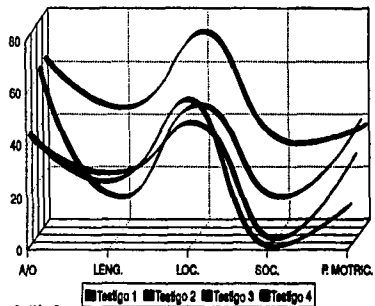
TESTIGO MODERADO



Sx. X-fragi

PERFIL COGNITIVO

TESTIGO PROFUNDO



Sx. X-fragi

Síndrome de X frágil

Discusión.

Al comparar las curvas de los pacientes sugestivos y las curvas testigo nos encontramos con curvas muy similares, sobretodo en los pacientes con retardo mental profundo y moderado. Si tomamos las curvas sugestivas como indicativas del perfil fenotípico cognitivo, notamos que las diferencias son de grado más que de forma, lo cual coincide con lo referido en relación a que en los pacientes con retardo mental más síndrome de X frágil se presentan los mismos déficits, pero con mayor acentuación en ciertas áreas. habría que tomar poblaciones comparativas más homogéneas para evitar el sesgo que representa el deterioro por el edad.

En cuanto a los hallazgos clínicos hubo discordancia con otros autores en un punto: el macrorquidismo; los otros parámetros se asemejan en porcentaje. Los porcentajes encontrados son significativos como índices de sugestibilidad alta.

Síndrome de X frágil

Conclusiones.

- 1.- La hipótesis de trabajo se confirmó parcialmente al menos y en tanto se hacen los estudios citogenéticos.
- 2.- Se encontraron concordancias y discordancias con estudios previos, lo cual no es definitivo mientras no se expanda el estudio y abarque poblaciones mayores, más homogéneas y con mayor cobertura familiar.
- 3.- Los primeros datos encontrados sugieren la universalidad del síndrome y sus correlaciones.
- 4.- Los resultados iniciales indican que los instrumentos y formatos usados son sensibles y confiables.
- 5.- La obtención de una muestra sugestiva por características clínicas, cognitivas y conductuales, ofrece expectativas altas en relación a que se puedan hacer rastreos masivos.
- 6.- La realización de esta etapa del proceso diagnóstico del síndrome de X frágil nos muestra que este proceso se puede efectuar escalonadamente, iniciando el estudio de nuevas poblaciones incluso antes de haber concluido el proceso de otras poblaciones.

Síndrome de X frágil

Bibliografía.

- 8.- Sudhalter V., Maranion M., Brooks P. Expressive Semantic Deficit in the Productive Language of Males With Fragile X Syndrome. *American Journal of Medical Genetics* 1992; 43:65-71.
- 9.- Butler M.G., Pratesi R., Watson M.R., Breg W.R., Singh D.N. Anthropometric and Craniofacial Patterns in Mentally Retarded Males with Emphasis on the Fragile X Syndrome. *Clinical Genetics* 1993; 44:129-138.
- 10.- Loesch D.Z., Sampson M.L. Effect of the Fragile X Anomaly on Body Proportions Estimated by Pediree Analysis. *Clinical Genetics* 1993; 44:82-88.
- 11.- Butler M.G., Brunschwig A., Miller L.K., Hagerman R.J. Standars for Selected Anthropometric Measurements in Males with Fragile X Síndrome. *Pediatrics* 1992; 89:1059-1062.
- 12.- Goldson E., Hagerman R.J. The Fragile X Syndrome. *Developmental Medicine and Child Neurology* 1992; 34:822-832.
- 13.- Partington M.W., Robinson H., Laing S., Turner G. Mortality in the Fragile X Syndrome: Preliminary Data. *American Journal of Medical Genetics* 1992; 43:120-123.
- 14.- Salamanca G.F. Citogenética Humana. Fundamentos y Aplicaciones Clínicas. *Editorial Médica Panamericana. México, 1990.*

Síndrome de X frágil

Bibliografía.

- 1.- Einfeld S. and Hall W. Behavior Phenotype of Fragile X Syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 1992; 43: 56-60.
- 2.- Staley L.W., Hull C.E., Mazzocco M.M., Thibodeau S.N., Snow K., Wilson V.L Taylor A., McGavran L., Weiner D., Riddle J., O'Connor R., Hagerman R.J. Molecular-Clinical Correlations in Children and Adults With Fragile X Syndrome. *American Journal of Disease Child.* 1993; 147: 723-726.
- 3.- Reiss A.L., Freund L. Behavior Phenotype of Fragile X Syndrome: DSM-III-R Autistic Behavior in Male Children. *American Journal of Medical Genetics*; 1992; 43:35-46.
- 4.- Fisch G.S., Shapiro L.R., Simensen R., Schwartz C.E., Fryns J.P., Borghgraef M., Curfs L.M., Howard-Peebles P.N., Arinami T., Mavrou a. Longitudinal Changes in IQ Among Fragile X Males: Clinical Evidence of More Than One Mutación?. *American Journal of Medical Genetics* 1992; 43:28-34.
- 5.- Fisch G.S. What is Associated With the Fragile X Syndrome? *American Journal of Medical Genetics* 1993; 48:112-121.
- 6.- Nolin S.L., Snider D.A., Jenkins E.C., Dobkin C.S. Patchell K., Krawczun M., Strong G., Colwell M., Victor A., Payyapilli Th., Turczyn M., Little A., Nagaraja U., Doyle N., Kenefick B., Sullivan C. New York State Screening Program for Fragile X Syndrome: A Progress Report. *American Journal of Medical Genetics* 1992; 43:328-332.
- 7.- Wieggers A.M., Curfs L.M.G., Vermeer E.L.M.H., Fryns J.P. Adaptive Behavior in the Fragile X Syndrome: Profile and Development. *American Journal of Medical Genetics* 1993; 47:216-220.

Síndrome de X frágil

Bibliografía.

- 15.- Oostra B.A., Jacky P.B., Brown W.T. Rosseau F. Guidelines for the Diagnosis of Fragile X Syndrome. *Journal Medicine Genetic* 1993; 30:410-413.
- 16.- Loesch D.Z., Huggins R., Hay D.A., Gedeon A.K., Mulley J.C., Sutherland G.R. Genotype-Phenotype Relationships in Fragile X Syndrome: A Family Study. *American Journal of Human Genetic* 1993; 53:1064-1073.
- 17.- Loesch D.Z., Huggings R.M., Chin W.F. Effect of Fragile X Syndrome on Physical and Intellectual Traits Estimated by Pedigree Analysis. *American Journal of Medical Genetics* 1993; 46:415-422.
- 18.- Gabarrón J., López I., Glover G., Carbonell P. Fragile X Screening Program in a Spanish Region. *American Journal of Medical Genetics* 1992; 43:333-338.
- 19.- Reiss A.L., Cianchetti C., Cohen I.L., De Vries B., Hagerman R., Hinton V., Froster U., Lachiewicz A., Mazzocco M., Sobesky W., Sudhalter V. Brief Screening Questionnaire for Determining Affected State in Fragile X Syndrome: A Consensus Recommendation. *American Journal of Medical Genetics* 1992; 43:61-64.
- 20.- Vianna-Morgante A.M., Otto P.A. Notes on the Populati6n Genetics of Fragile X Syndrome. *American Journal of Medical Genetics* 1992; 43:339-344.

Síndrome de X frágil

Bibliografía.

- 21.- Young I.D. Diagnosing Fragile X Syndrome. *The Lancet* 1993; 342:1004-1005.
- 22.- Crabbe L.S., Bensky A.S., Hornstein L, Schwartz D.C. Cardiovascular Abnormalities in Children with Fragile X Syndrome. *Pediatrics* 1993; 91:714-715.
- 23.- Goldson E., Hagerman R.J. Fragile X Syndrome and Failure to Thrive. *The Pediatric Forum* 1993; 147:605-607.
- 24.- Tirosh E., Borochwitz Z. Sleep Apnea in Fragile X Syndrome. *American Journal of Medical Genetics* 1992; 43:124-127.
