

# UCUENCA

## Universidad de Cuenca

Facultad de Medicina

Carrera de Laboratorio Clínico

### Frecuencia del síndrome de X frágil en niños y niñas con autismo del Hospital Vicente Corral Moscoso, Cuenca, 2023

Trabajo de titulación previo a la obtención del título de Licenciado en Laboratorio Clínico


#### **Autores:**

Karen Anabel Galarza Molina

Ariana Milena González Encalada

#### **Director:**

Gabriele Davide Bigoni Ordóñez

ORCID:  0000-0003-2091-6107

**Cuenca, Ecuador**

2024-03-08

## Resumen

El síndrome de X frágil es una condición genética, que está ligada al cromosoma X, por lo que afecta en mayor proporción a hombres que a mujeres. Esta enfermedad hereditaria se produce a causa de una mutación completa en el cromosoma X, en la región Xq27.3, ocasionando la expansión del trinucleótido citosina-guanina-guanina (CGG) en el gen 1 del retraso mental del cromosoma X denominado FMR1, el mismo que se encarga de producir la proteína del retraso mental del cromosoma X (FMRP) necesaria para regular los cambios estructurales neuronales para un correcto desarrollo cerebral. El SXF presenta características propias de la enfermedad, de acuerdo con la cantidad de repeticiones del triplete CGG, aunque se pueden presentar características o ausencia de estas en la premutación del síndrome. La cuantificación de las características requiere la aplicación de técnica como la Reacción en Cadena de la Polimerasa y el Southern blot, la PCR se especializa en la secuencia repetitiva (CGG) del gen FMR1, la técnica de Southern blot en la exploración del gen FMR1. Esta complementariedad entre ambas permite una evaluación más exhaustiva y detallada. Esta afección produce una pérdida de expresión del gen FMR1 y afecta a las habilidades sociales de los individuos, discapacidad intelectual, procesos de aprendizaje, memoria y comportamiento. Por lo tanto, a nivel clínico el SXF comparte características similares con el (TEA) Trastorno del espectro autista. Por lo que, en las guías médicas actuales mencionan que todo niño/niña que sea diagnosticado con autismo debe descartarse un posible Síndrome X frágil.

*Palabras clave:* síndrome de X frágil, autismo, mutación, FMR1



El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Cuenca ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por la propiedad intelectual y los derechos de autor.

**Repositorio Institucional:** <https://dspace.ucuenca.edu.ec/>

### Abstract

Fragile X syndrome is a genetic condition, which is linked to the X chromosome, so it affects more males than females. This hereditary disease is caused by a complete mutation in the X chromosome, in the region Xq27.3, causing the expansion of the cytosine-guanine-guanine trinucleotide (CGG) in the X chromosome mental retardation gene 1 called FMR1, which is responsible for producing the X chromosome mental retardation protein (FMRP) necessary to regulate neuronal structural changes for proper brain development. FXS has disease-specific features, according to the number of CGG triplet repeats, although features or absence of features may be present in the premutation of the syndrome. The quantification of the characteristics requires the application of techniques such as the Polymerase Chain Reaction and Southern blot, the PCR specializes in the repetitive sequence (CGG) of the FMR1 gene, the Southern blot technique in the exploration of the FMR1 gene. This complementarity between both allows a more exhaustive and detailed evaluation. This condition produces a loss of expression of the FMR1 gene and affects the individual's social skills, intellectual disability, learning processes, memory, and behavior. Therefore, at the clinical level, FXS shares similar characteristics with Autism Spectrum Disorder (ASD). Therefore, current medical guidelines mention that any child diagnosed with autism should rule out a possible Fragile X syndrome.

*Keywords:* fragile X syndrome, autism, mutation, FMR1



The content of this work corresponds to the right of expression of the authors and does not compromise the institutional thinking of the University of Cuenca, nor does it release its responsibility before third parties. The authors assume responsibility for the intellectual property and copyrights.

**Institutional Repository:** <https://dspace.ucuenca.edu.ec/>

## Índice de contenido

<b>Capítulo I</b> .....	<b>11</b>
1.1 Introducción.....	11
1.2 Planteamiento del problema de investigación.....	12
1.3 Justificación.....	13
<b>Capítulo II</b> .....	<b>15</b>
2. Fundamento teórico.....	15
2.1 Generalidades.....	15
2.2 Historia.....	16
2.3 Gen FMR1.....	16
2.4 Proteína FMRP.....	18
2.5 Diagnóstico.....	19
2.5.1 Diagnóstico molecular.....	19
2.5.1.1 Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR).....	19
2.5.1.2 Southern blot.....	20
2.6 Fenotipo.....	21
2.7 Síndrome de X frágil y trastorno del espectro autista.....	22
<b>Capítulo III</b> .....	<b>24</b>
3. Objetivos.....	24
3.1 Objetivo general.....	24
3.2 Objetivos específicos.....	24
<b>Capítulo IV</b> .....	<b>25</b>
4. Metodología.....	25
4.1 Tipo de estudio.....	25
4.2 Área de estudio.....	25
4.3 Universo y muestra.....	25
4.4 Criterios de Inclusión y Exclusión.....	25
4.5 Variables del estudio.....	25
4.6 Operacionalización de las variables (Anexo A).....	26
4.7 Método, técnicas e instrumentos para la recolección de la información.....	26
4.8 Procedimientos: autorización, capacitación, supervisión y proceso.....	26
4.9 Plan de tabulación y análisis.....	26
4.10 Consideraciones bioéticas.....	27
<b>Capítulo V</b> .....	<b>28</b>

5. Resultados .....	28
<b>Capítulo VI .....</b>	<b>33</b>
6. Discusión .....	33
<b>Capítulo VII .....</b>	<b>35</b>
7.1 Conclusiones.....	35
7.2 Recomendaciones .....	35
<b>Referencias.....</b>	<b>36</b>
<b>Anexos .....</b>	<b>43</b>
Anexo A: Operacionalización de variables .....	43
Anexo B: Formulario de recolección de datos.....	44
Anexo C: Aprobación del Proyecto de Vinculación con la Sociedad .....	45
Anexo D: Oficio al director del proyecto .....	47

## Índice de tablas

<b>Tabla 1:</b> Frecuencia del síndrome de X frágil en niños y niñas con autismo del Hospital Vicente Corral Moscoso, Cuenca, 2023. ....	28
<b>Tabla 2:</b> Caracterización de la población. Según las variables edad, sexo y procedencia de niños/as con autismo del Hospital Vicente Corral Moscoso, Cuenca, 2023. ....	28
<b>Tabla 3:</b> Caracterizar a la población de estudio según antecedentes familiares de autismo. ....	29
<b>Tabla 4:</b> Caracterizar a la población de estudio según antecedentes familiares de discapacidad intelectual. ....	29
<b>Tabla 5:</b> Caracterizar a la población de estudio según la discapacidad intelectual presente del niño/a. ....	30
<b>Tabla 6:</b> Caracterizar a la población de estudio según el trastorno de comunicación presente del niño/a. ....	30
<b>Tabla 7:</b> Caracterizar a los/as niños/niñas con Síndrome de X frágil, de acuerdo con el número de repeticiones de Citosina-Guanina-Guanina (CGG). ....	31
<b>Tabla 8:</b> Establecer la frecuencia de cada variable de estudio en los/as niños/as con resultado normal, premutación y Síndrome de X frágil. ....	31

## Agradecimiento

Quiero agradecer infinitamente a mi familia por su amor incondicional que me han brindado en cada momento de la vida.

A mi compañera de tesis, Milena, por el esfuerzo y dedicación para culminar este proyecto.

Al Dr. Gabriele Bigoni, en calidad de tutor de tesis, quien con su sensatez y experiencia guió este proceso para un trabajo de calidad.

A las personas con quienes he coincidido durante la trayectoria universitaria, en calidad de profesionales y amistad, con quienes compartí gratos momentos.

¡Gracias a Dios y a la vida, por tanto y por todo!

**Karen Anabel Galarza Molina**

## Dedicatoria

A mi papá, Bolívar, por su amor y sabiduría en cada momento de mi vida, por enseñarme lo grande del mundo. A mi mamá, Marcia por su amor y apoyo incondicional por extenderme la mano siempre. Gracias, padres por ser guías, por enseñarme de donde vengo y hacia dónde voy.

A mis hermanos, Paola y Erick, que día a día con su presencia, sonrisas, respaldo y cariño me impulsan para salir adelante, mis logros también son los suyos.

A mi abuelita, no importa donde este, porque siempre estará conmigo. La muestra más pura que conozco es y será su amor, atesoro cada momento que compartimos juntas.

Gracias a ustedes, hoy, mañana y siempre.

**Karen Anabel Galarza Molina**



## Agradecimiento

Agradezco primero a Dios, fuente de sabiduría, por haberme guiado e iluminado mi camino, dándome fortaleza para poder terminar este proyecto de investigación. Reconozco que, sin tu ayuda, nada de esto sería posible.

Agradezco a mi familia por estar siempre presente en mis buenos y malos momentos. En especial a mi mamá por su amor incondicional y su capacidad para guiarme a tomar las decisiones más acertadas. A mi papá, le agradezco por brindarme sus consejos, educación y valores, que me han permitido seguir mejorando como persona. A mi sobrino Joaquín, agradezco tu presencia, porque desde el día que llegaste a mi vida, la has iluminado con tu alegría, inocencia y amor.

A Mateo, quiero agradecerte por ser parte de mi travesía académica y apoyarme incondicionalmente con tu amor y paciencia, eres fundamental en cada paso de mi camino.

Agradezco a mi compañera de tesis, Karen Galarza por su entrega y dedicación en este trabajo de titulación. También, quiero expresar mi gratitud a la Universidad de Cuenca, a los profesionales y amigos que me orientaron a lo largo de mi carrera universitaria, gracias por sus conocimientos y apoyo.

Quiero expresar un agradecimiento especial al Dr. Gabriele Bigoni, por ser un ejemplo de profesor y ser humano, gracias por ser un excelente guía y motivador. Su valioso trabajo ha sido elemental para la elaboración de este proyecto. Aprecio profundamente su tiempo y esfuerzo dedicados en mi formación profesional.

**Ariana Milena González Encalada**

## Dedicatoria

Dedico este proyecto a mis padres que son los pilares de mi vida, gracias por su apoyo, ya que han sido la fuerza que me ha impulsado a alcanzar esta meta tan importante para mí. En especial a mi querida mamá Lupita, dedico esta tesis por creer en mí y alegrarse por cada logro mío como si fuera suyo, gracias por su apoyo, motivación y palabras de aliento.

Finalmente, esta tesis me la dedico a mí por ser una persona perseverante y no rendirme ante las adversidades.

**Ariana Milena González Encalada**

## Capítulo I

### 1.1 Introducción

El síndrome de X frágil (SXF) es un trastorno genético que se caracteriza por cambios en un gen determinado de un individuo. Anteriormente, conocido como síndrome de Martin-Bell, el SXF es la causa más común de discapacidad intelectual hereditaria y la principal enfermedad monogénica relacionada con el autismo. Aunque esta patología puede afectar a cualquier persona, se ha observado que la frecuencia es significativamente mayor en el género masculino que en el femenino, según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) (1,2).

El SXF es ocasionado por mutaciones en el gen FMR1, que se encuentra en el cromosoma X. Este gen produce una proteína denominada "proteína del retraso mental del cromosoma X frágil" (FMRP), que cumple un papel importante en el desarrollo normal del cerebro. Además, se ha descrito que una escasa producción de FMRP se encuentra asociado con el autismo, ya que afecta a la expresión normal de las neuroliginas (NLGN1, NLGN2, NLGN3, NLGN4X y NLGN5), las cuales son las encargadas de producir una correcta sinaptogénesis (3,4).

En una investigación realizada en Colombia, se ha observado la existencia de un conglomerado genético de SXF en una localidad del departamento del Valle del Cauca. Se han registrado las tasas más altas de los alelos de la premutación (PM) y mutación completa (MC) del gen FMR1. En esta localidad, se evaluaron 502 mujeres; de las cuales 20 eran portadoras con tripletes de citosina-guanina-guanina (CGG) entre 55 y 200 repeticiones, por lo que una de cada 25 mujeres es portadora de la PM. Por consiguiente, la premutación en la mujer desencadena una probabilidad alta de que sus hijos varones tengan el SXF; del mismo modo, se asocia a una mayor probabilidad que éstos presenten el trastorno del espectro autista (5).

Un estudio realizado por Hunter et al ha demostrado que 1 de cada 5000 hombres y 1 de cada 4000 mujeres presentan SXF. Sin embargo, estas cifras son variables de acuerdo con cada país, por ejemplo, en Taiwán, Japón, Estonia y Canadá poseen las cifras más bajas de SXF, mientras que en países occidentales como Estados Unidos, Reino Unido y la Unión Europea se han registrado cifras más altas del síndrome de X frágil. Asimismo, se expresa que los niños con autismo presentan alta prevalencia de tener SXF, siendo más común en varones, puesto que sólo presentan un cromosoma X; por lo que, en mujeres es menos

común porque presentan dos cromosomas X, y con ello menor probabilidad de presentar la enfermedad (6).

Es importante señalar que, para el diagnóstico de este síndrome, se debe estudiar el gen FMR1, utilizando así la prueba de PCR punto final. La técnica de esta prueba se basa en la utilización de fragmentos cortos de ADN sintético o “cebadores”, los cuales son encargados de seleccionar un segmento del genoma que será amplificado posteriormente. Este proceso se lleva a cabo mediante múltiples sesiones de síntesis de ADN para amplificar el segmento a estudiar. El resultado se manifiesta visualmente en un gel de agarosa, lo cual brinda una confirmación cualitativa de la existencia de ese fragmento específico de ADN en la muestra (7)

## 1.2 Planteamiento del problema de investigación

Según datos estadísticos de la Universidad de California en Davis Estados Unidos, la discapacidad intelectual es una condición presente en el 30% de las niñas y el 90% de los niños que presentan la mutación completa del gen FMR1, es decir el SXF. También, se observó que el 60% de los niños con SXF presentan autismo. A pesar de estos hallazgos, no existen cifras exactas sobre la frecuencia del Síndrome de X Frágil (SXF) debido a la complejidad del diagnóstico molecular y a la variabilidad de los síntomas en cada paciente afectado (8).

De acuerdo a otros estudios realizados en América, la proporción de personas afectadas varía según el país. En Canadá, por ejemplo, se ha registrado una frecuencia de 1:259 mujeres con premutación; mientras que, en Latinoamérica y El Caribe existe poco interés en el estudio del SXF. De los países que han presentado datos sobre esta condición, se encuentran México, Colombia, Perú, Brasil, Chile, Guatemala, Cuba, y Costa Rica. De estos, sólo México, Brasil, Chile, y Guatemala han establecido datos sobre la distribución y el número de repeticiones del triplete AGG en la madre, que provoca el SXF en su descendencia. Pese a que se recomienda realizar pruebas genéticas en niños que presentan TEA para establecer un diagnóstico preciso de un posible SXF, estas no se realizan oportunamente en Latinoamérica (9).

Según un análisis de casos clínicos, se determinó que a los niños con déficit en habilidades sociales se les diagnosticó TEA aparentemente. Sin embargo, sus pediatras de área ya habían determinado que estos niños presentaban síndrome de X frágil; por lo que, la relación que presenta el autismo con el SXF es cada vez más evidente. Es fundamental reconocer esta asociación, dado que los niños que tienen rasgos de autismo pueden presentar un

diagnóstico de SXF; y con ello, beneficiarse de tratamientos a tiempo e intervenciones precoces, como son los talleres de habilidades sociales que ayudan a disminuir su sintomatología, mejorando así el pronóstico del síndrome (10).

Con los antecedentes expuestos, nos planteamos la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es la frecuencia del síndrome de X frágil en niños y niñas con autismo en el hospital Vicente Corral Moscoso?

### 1.3 Justificación

La Organización Mundial de la Salud establece que aproximadamente 1/160 niños en el mundo presenta trastorno del espectro autista, siendo una cifra alarmante debido al poco conocimiento del TEA en la sociedad. Por otra parte, el Ministerio de Salud Pública (MSP) en el año 2016 realizó un estudio que demostró la existencia de 1266 casos de TEA en el país; sin embargo, se presentó que el 13,75% de los casos diagnosticados como autismo presentaban un diagnóstico erróneo, esto debido a la similitud de características entre el TEA y el SXF, por lo tanto, se determinó la importancia de un correcto diagnóstico clínico en niños con autismo, para así descartar un probable SXF (11,12).

Según una investigación realizada en Perú, se encontró que aproximadamente 1 de cada 2000 personas que presentaban características asociadas al autismo tenían síndrome de X frágil. No obstante, explican que estas cifras pueden variar ya que, muchas veces el diagnóstico se limita al fenotipo clínico, así pues, algunos investigadores del Servicio de Neurogenética del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas del Perú proponen un método óptimo para la detección del SXF, mencionando así la importancia del diagnóstico molecular por medio de la reacción de la cadena de la polimerasa (PCR). Por esta razón, es importante resaltar que el fenotipo clínico no es un diagnóstico y toda persona con características de autismo debería tener un descarte de SXF en su diagnóstico (13).

El estudio del SXF se encuentra entre las prioridades de investigación 2013-2017 del Ministerio de Salud Pública perteneciente al área 13 de congénitas, genéticas y cromosómicas, la línea de síndromes cromosómicos y la sublínea de interacción e inclusión con la sociedad (14).

Los resultados presentados en este proyecto de investigación nos demuestran datos actualizados sobre la frecuencia del Síndrome de X frágil en pacientes con autismo, principalmente enfocado en niños/as, la cual recolectó información de la periodicidad que

existe entre ambas patologías, como el TEA y el SXF. Considerando que, un diagnóstico temprano mejora significativamente el tratamiento para los menores.

## Capítulo II

### 2. Fundamento teórico

#### 2.1 Generalidades

El síndrome de X frágil (SXF) es una enfermedad genética que se produce debido a una expansión del trinucleótido CGG en el gen del retraso mental 1 del cromosoma X frágil, situado en el locus Xq27.3. Esta expansión, se la conoce como mutación completa y se presenta sólo si las repeticiones del triplete CGG superan las 200, y así, da lugar a una región hipermetilada en el promotor del gen, lo que resulta en la supresión de su expresión y la reducción de los niveles de la proteína de retraso mental X frágil (FMRP), que está implicada en procesos de plasticidad y maduración sináptica. Las personas afectadas por el síndrome del X frágil (SX)F presentan una serie de características distintivas, como discapacidad intelectual, autismo e hiperactividad. En la infancia, los pacientes con SXF experimentan demora en el desarrollo del lenguaje, sensibilidad exagerada a estímulos sensoriales y manifestaciones de ansiedad (15).

En el caso de las niñas, son menos afectadas en el SXF, un 25% de niñas frecuentan algún tipo de discapacidad intelectual; esta anomalía se debe a que las mujeres tienen dos copias del cromosoma X, en consecuencia, esta anomalía genética se ve equitativa. De otro modo, en los hombres es diferente, al tener una sola copia del cromosoma X, lo que resulta en que la presencia del material adicional en el cromosoma X tiende a generar mayores dificultades. Al contrario, existen personas que presentan un rango de repeticiones de tripletes entre 55 y 200, esta particularidad genética se le conoce como premutaciones; quiere decir que, las personas que presentan una premutación a nivel de coeficiente intelectual es normal, algunos se encuentran con obstáculos en su desarrollo (15,16).

Los niños que padecen el síndrome de X frágil presentan necesidades altamente particulares relacionadas con problemas de comportamiento, hiperactividad, déficit de atención y características autistas, las cuales no se observan en niños afectados por otros trastornos del neurodesarrollo (17).

Es importante mencionar que, el SXF no se rige a las leyes de Mendel, siendo el causante de la mayor parte de casos que presentan discapacidad intelectual leve a grave por origen hereditario. El SXF representa cerca del 50% del total de casos de discapacidad intelectual asociados al cromosoma X; presentándose también como la principal razón de deterioro cognitivo después del Síndrome de Down o trisomía 21 (18).

## 2.2 Historia

El síndrome de X frágil se considera una patología, la cual es estudiada desde hace 80 años, por lo que se establece que el SXF es la principal causa de discapacidad intelectual por herencia, siendo la segunda causa de origen genético, después del síndrome de Down. En 1943, se realizó un estudio gracias a los médicos Martin y Bell, ya que, indagaron acerca de una familia conformada por once hombres con severa discapacidad intelectual, la misma que se presentaba en dos generaciones, proveniente de dos madres aparentemente sanas. De esta manera, estimaron que podría ser una mutación ocasionada por un gen recesivo y ligado al cromosoma X; puesto que, investigando a las mujeres, presentaban discapacidad intelectual, la cual la consideraron como una mutación recesiva incompleta; a los hijos, los describieron como personas divertidas, pero con dificultades para relacionarse con la sociedad, siendo robustos y con un notable retraso psicomotor. Gracias a este análisis, el SXF es denominado también como el síndrome de Martín-Bell, en honor a los investigadores que hicieron posible este estudio (19,20).

Después de algunos años, Lubs manifestó que encontró a dos hermanos que presentaban discapacidad intelectual, mientras que su madre tenía una mutación en el cromosoma X, el mismo que comprendía el telómero del brazo largo muy estrecho, el cual se definió como "marcador X". El telómero estrecho simulaba ser una parte con mucha fragilidad, por lo que, más adelante se le denominó "sitio frágil"; de modo que, surgió el nombre actual como "Síndrome del cromosoma X frágil" (19,20).

Las características observadas en los pacientes de los doctores Martin y Bell, así como los de Lubs, eran similares, lo que llevó a considerar que se trataba del mismo trastorno. No fue sino hasta los años noventa cuando se reveló que el síndrome del X frágil (SXF) se asociaba con una repetición del trinucleótido Citosina-Guanina-Guanina (CGG). Esta repetición estaba en el "sitio frágil" del cromosoma X (20).

## 2.3 Gen FMR1

El síndrome del cromosoma X frágil se manifiesta debido al mal funcionamiento del gen frágil del retraso mental 1 (FMR1); El gen FMR1 se encuentra en el cromosoma X y cumple la tarea de sintetizar la proteína FMRP, la cual desempeña un papel crucial en el desarrollo cerebral y la plasticidad sináptica (21).

Este gen se presenta en el cromosoma X, concretamente en Xq27.3, que codifica la proteína FMRP. Una pequeña parte del gen FMR1 contiene un segmento de ADN que contiene el codón CGG, este se repite numerosas veces dentro del gen en una persona normal, llegando



a manifestarse de 10 a 44 copias aproximadamente, este segmento se ve interrumpido por otra secuencia, que es la AGG (22).

El gen FMR se clasifica como gen FMR1 y FMR2, de los cuales, el gen que más se asocia al síndrome de X frágil es el FMR1. Este gen, posee 17 exones; el primero de ellos es rico en guaninas y citocinas, formando el trinucleótido CGG en la región 5'. La cantidad de repeticiones del codón determina una clasificación descrita a continuación:

ALELO	Repeticiones de CGG
Normal	5 - 44
Zona gris o intermedia	45 – 54
Premutación	55 – 200
Mutación completa	>200

- Condición normal: En un cromosoma X sin afectar, típicamente se hallan de 5 a 44 repeticiones de la secuencia CGG en el locus específico.
- Condición de premutación: Por lo general, el número de repeticiones se encuentra entre 55 y 200, lo que permite que el gen mantenga su funcionalidad y produzca la proteína asociada. En estas situaciones, se menciona a las mujeres como portadoras y a los varones como transmisores normales.
- Mutación total: El número de tripletes excede los 200. Durante la transmisión de padres a hijos, la mutación o las repeticiones de la secuencia CGG experimentan modificaciones, y tienden a aumentar de manera más notable cuando la premutación se hereda a través de la línea materna (23).

Según la clasificación del número de repeticiones del triplete Citocina-Guanina-Guanina, se manifiesta que, si el número supera las 200 repeticiones, se comprometerá la estabilidad meiótica normal del DNA, ya que se pierde; ocasionando así, un aumento de las repeticiones del trinucleótido en la vía hereditaria. De manera que, las citocinas se metilan, convirtiéndose en 5-metil citocinas; las cuales evitan la transcripción del gen y luego la correcta síntesis de la proteína FMRP (24,25).

Con más regularidad, los alelos con mutación completa, e incluso algunos premutados, experimentan metilación en las repeticiones. Este proceso de metilación resulta en la

supresión del gen, la insuficiencia de la proteína FMRP y, como resultado, la aparición del síndrome de X frágil (24,25).

## 2.4 Proteína FMRP

La proteína FMRP cumple un papel fundamental en el desarrollo cerebral, ya que se encarga de la sinapsis nerviosa, utilizando a la regulación de la plasticidad sináptica, la cual se presenta en el aprendizaje y la memoria. La pérdida de esta proteína se expone con déficits postsinápticos en modelos murinos del síndrome del cromosoma X frágil. Por ello, la falta de la proteína FMRP, se considera la principal causa en la aparición de síntomas clínicos del síndrome de X frágil (26, 27).

En el cerebro de los seres humanos, la proteína FMRP se detecta en la mayoría de las neuronas estudiadas, pero se encuentra en mínimas cantidades en células que no son neuronales. Por ejemplo, esta proteína muestra una alta expresión en condiciones normales en los testículos humanos, como es en las células espermatogonias, mientras que en las células de Sertoli y Leydig se expresan de manera reducida (28).

Esta proteína es ineficiente en pacientes afectados con SXF; se liga al ARN mensajero (ARNm), mediante una estructura denominada cuarteto G; generando así una función crucial en las neuronas, puesto que, regula la traducción de otro tipo de proteínas. Por otra parte, el déficit de la traducción de proteínas que dependen de la proteína FMRP, ocasionan un retraso mental grave (29).

La FMRP se encarga de transportar los ARNm específicos que regulan desde el núcleo hacia el citoplasma, controlando de esta manera, la síntesis de proteínas locales. Este proceso es importante para un correcto desarrollo y funcionamiento neuronal. (30).

La secuencia de aminoácidos presentes en la proteína FMRP expone dos tipos de secuencias de unión que presenta con el ARN: dos dominios de homología de ribonucleoproteína K (KH) y agrupaciones de residuos de arginina y glicina (cajas RGG). La región de FMRP que se reconoce principalmente por su unión al ARN es la caja RGG, para la cual se han descifrado diversas estructuras cuando está asociada con ácidos nucleicos monocatenarios. Estos hallazgos sugieren que la FMRP funciona como un factor de unión al ARN. Además, se observó un retraso mental excepcionalmente grave en un paciente que portaba una mutación completa en el gen FMR1 (31,32).

Además, se menciona que, una poca producción de la proteína FMRP explicaría el nivel de coeficiente intelectual deficiente, ya que un CI=35-55 se presenta en niños, siendo diferente

en varones adultos con un CI=20-40 y completamente diferente en mujeres con mutación completa, ya que presentan un CI <85 en el 50-80% de los casos (33).

## **2.5 Diagnóstico**

El diagnóstico del síndrome de X frágil es sumamente importante por dos razones, la edad en la que se detecta y la presencia o ausencia de sintomatología clínica. El SXF es una enfermedad genética y su detección resulta mediante una prueba genética. El problema de esta prueba radica en tres parámetros, la falta de evidencia clínica en neonatos, la edad y la no disponibilidad de pruebas genéticas en países hispanos, por lo que el diagnóstico no es sencillo (34).

En el caso de varones se detecta cerca de los dos a tres años de edad; por lo que, estudios realizados indican que un 25% de las familias con un hijo con mutación completa de SXF, supieron del diagnóstico del síndrome después de haber tenido un segundo hijo con la mutación. En el caso de las mujeres, el diagnóstico se vuelve más complicado porque no se presentan síntomas tan evidentes en comparación a los varones, y en ciertos casos no poseen discapacidad intelectual (35).

El análisis genético para la detección del SXF utiliza dos técnicas: la primera es la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) que permite la amplificación enzimática cuantificando el número preciso de repeticiones de CGG. La segunda es Southern Blot que permite detectar las premutaciones de mayor tamaño y las mutaciones completas, a diferencia de la anterior se requiere de mayor cantidad de muestra (ADN) (36).

A pesar de las recomendaciones de realizar pruebas genéticas a niños con discapacidad intelectual o retraso mental, se evidencia que en países hispanos no se realizan porque no existe un registro oficial nacional, barreras económicas, políticas y sociales que enfrenta el campo neurogenético (37).

### **2.5.1 Diagnóstico molecular**

#### **2.5.1.1 Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR)**

La Reacción de Cadena de la Polimerasa es un avance importante, un método óptimo y una herramienta en el mundo de la biología ampliamente utilizado, si bien el proceso implica la replicación del ADN de forma in vitro, la base de esta replicación es la síntesis dirigida a millones de copias de secuencia de ADN en minutos (38).

Dos desarrollos significativos de la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) incluyen los termocicladores, que proporcionan un beneficio preciso del aumento y disminución de las temperaturas esenciales para la PCR, y la ADN polimerasa termoestable, la cual presenta diversas ventajas, tales como la alta fidelidad en las copias, la capacidad de selección basada en la velocidad de síntesis, así como la tolerancia a inhibidores, entre otras características destacadas (38)

Como previamente se indicó, las temperaturas desempeñan un papel fundamental en el proceso de la PCR, por tres fases térmicas cruciales. La primera fase, conocida como desnaturalización, implica el calentamiento de la reacción para romper los puentes de hidrógeno y separar la doble cadena de ADN. La segunda fase, denominada alineamiento, implica la disminución de la temperatura para alinear los oligonucleótidos. Finalmente, en la fase de extensión, se eleva nuevamente la temperatura para permitir que la ADN polimerasa se una al sustrato de doble cadena y sintetice una nueva hebra de ADN (39).

Es exigente destacar, que la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) convencional presenta un acoplamiento con otra reacción enzimática conocida como retrotranscripción. Como su denominación sugiere, la enzima muestra la habilidad de sintetizar de ADN a partir de ARN, generando un producto de ADN complementario (39).

#### **2.5.1.2 Southern blot**

Esta segunda técnica empleada para el diagnóstico del Síndrome del Cromosoma X Frágil (SXF) se utiliza para analizar premutaciones de mayor amplitud y mutaciones completas. Consiste en absorber una muestra de ADN de una membrana, ante un agente desestabilizador de los puentes de hidrógeno intermoleculares, desnaturalizando la estructura de este. A su vez, existen moléculas de ADN en solución que interactúan con las de la muestra, generando así una sonda para la extracción de información, la cual, sea a través de radioactividad o mediante grupos antigénicos, forma un patrón de manchas oscuras en presencia de una placa fotográfica, el cual induce sobre el tamaño, frecuencia y abundancia de la muestra (40).

Según el diagnóstico, estas técnicas tienen una especificidad perfecta y una sensibilidad del 99% (41).

La técnica de Southern blot, utilizada para analizar el gen FMR1, tiene la capacidad de identificar alelos normales, premutaciones, mutaciones completas e incluso mosaicos. En el análisis de la secuencia repetitiva (CGG) del gen FMR1 mediante PCR, se lleva a cabo la cuantificación del número de repeticiones del gen para lograr un diagnóstico rápido y efectivo

del Síndrome del Cromosoma X Frágil (SXF). El fundamento implica la amplificación exponencial de la secuencia CGG por medio del uso de primers específicos (41).

Al referirnos al análisis de la expresión de la proteína FMRP, una mutación completa implica la ausencia total del gen FMR1, lo cual anula la proteína codificada (FMRP). En varones con mutación completa, no se produce la expresión de esta proteína. En mujeres con una mutación completa, se observa una característica particular: algunas células expresan FMRP y otras no, debido a la inactivación selectiva de uno u otro cromosoma X. Esto da lugar a dos variantes: en las células donde se inactiva el cromosoma X normal, no se produce FMRP; mientras que en las células donde se inactiva el cromosoma X con el alelo de mutación, se expresa normalmente la proteína FMRP (41).

## 2.6 Fenotipo

El fenotipo indica los rasgos más representativos en una determinada patología. El SXF presenta el fenotipo típico y variado, lo cual consiste en que, en los primeros días se observa cierta hipotonía moderada en recién nacidos e hiperlaxitud articular, continuando con un retraso en la marcha y en el desarrollo del lenguaje. Un mismo fenotipo característico del SXF puede suceder en síndromes genéticos diferentes. Entre las características más comunes se encuentran: discapacidad intelectual, cara alargada, neuropatía y bajo rendimiento escolar (42).

Los hombres con síndrome de X frágil, generalmente se caracterizan por el evidente retraso mental grave desde la niñez; asimismo, presentan signos propios del trastorno del espectro autista, como también comportamientos agresivos. (43,44).

La variación en el fenotipo femenino del síndrome se debe a la inactivación de X, lo que involucra que las mujeres tienen la misma dosis del gen del cromosoma X pese a tener el doble de cromosomas X (compensación de dosis) (45,46).

Durante la etapa embrionaria, la mayoría de los genes de un cromosoma X de cada célula se inactivan, con lo que el 50% de las células expresen los genes de cada cromosoma X. Dado que ínfimas células progenitoras embrionarias formarán el cerebro, el cromosoma X afectado es relevante en la expresión de FMRP en el sistema nervioso central en desarrollo, la proporción de células activa o inactiva (45,46).

Así, el impacto cognitivo del SXF en las mujeres puede fluctuar desde una discapacidad intelectual moderada hasta un rendimiento cognitivo notable. En la adultez, las mujeres muestran síntomas de ansiedad, depresión y dificultan sus relaciones interpersonales. Cerca

del 20% de las pacientes tienen complicaciones ginecológicas por un fallo ovárico temprano (47,48).

En varones con premutación, a partir de los 50 años, hasta el 45% de los casos tiene el síndrome de temblor - ataxia, caracterizado por la dificultad para andar, temblores y atrofia cerebral. En el caso de las mujeres con premutación, hasta el 30% padece insuficiencia ovárica primaria (49).

## **2.7 Síndrome de X frágil y trastorno del espectro autista**

La causa más frecuente de autismo de origen genético es el síndrome de X frágil. Aproximadamente entre el 4 % y el 6 % de las personas con autismo también manifiestan el síndrome de X frágil, mientras que, el 30 % de los afectados por el SXF tienen autismo. Por otra parte, los estudios indican que un número considerable de niños con síndrome de X frágil se caracterizan por rasgos autistas, aunque aún no han sido clínicamente identificados cumpliendo con los criterios de diagnóstico de autismo. A esto se le suma que, se observa una mayor prevalencia del espectro autista en varones con una mutación genética específica, considerando que dicha mutación y el autismo están relacionados con un aumento del ARNm, que en altas concentraciones puede ser perjudicial para las neuronas o afectar al gen causante del SXF (50,51).

Antes, se creía que la fase de portador era completamente libre de síntomas. No obstante, con el tiempo, se han acumulado pruebas que contradicen esta idea; ya que, los síntomas pueden ser leves o inexistentes; sin embargo, hay que tenerlos presente porque son datos relevantes para entender mejor al SXF. En cuanto a los caracteres presentes, son rasgos asociados directamente al síndrome de X frágil, pese a no presentar la mutación completa. Las personas con premutación, se identifican por cursar un síndrome denominado el síndrome temblor cerebeloso y atrofia cortical cerebelosa (FXTAS), esto se presenta exclusivamente en pacientes del sexo masculino a partir de los 53 años (50,52).

Los estudios indican que las mujeres con premutación no muestran carencias generales en los ámbitos verbal, no verbal o de memoria. Aunque, es importante resaltar que las mujeres pueden presentar ciertos déficits en cuanto al coeficiente intelectual, puesto que, se pueden desempeñar débilmente en áreas abstractas en comparación con la literatura (50,53).

Se denomina “teoría de la mente” cuando las personas con autismo carecen de habilidades o no pueden realizar correctamente una. Esta teoría se expresa con la finalidad de demostrar, que los pacientes con TEA con totalmente capaces de comprender y reflexionar acerca de los estados mentales propios y del resto del entorno Es por ello que, se ha visualizado que

los niños/as con síndrome de X frágil correlacionado al autismo podrían presentar exactamente los mismos déficits en esta área, como aquellos pacientes que no poseen el SXF, pero si presentan TEA. Es por esto, la relación tan estrecha entre estas dos patologías (54).

Una característica muy particular en aquellos pacientes con trastorno del espectro autista (TEA) y con pacientes que tienen el síndrome X frágil (SXF), es la evitación de la mirada. Sin embargo, estos comportamientos se diferencian de acuerdo al caso, ya que los pacientes con TEA desvían su mirada en varias situaciones que ellos consideran de estrés, o simplemente es un entorno diferente; por otro lado, los niños con SXF establecen una mirada más fija con la finalidad de comunicar algo, y solamente desvían la mirada cuando se sienten observados en exceso. Estas condiciones presentan grandes cambios de acuerdo con la ansiedad que presentan los pacientes al enfrentarse a la sociedad (55).

## Capítulo III

### 3. Objetivos

#### 3.1 Objetivo general

- Determinar la frecuencia del síndrome de X frágil en niños y niñas con autismo del Hospital Vicente Corral Moscoso, Cuenca, 2023.

#### 3.2 Objetivos específicos

- Caracterizar a la población de estudio según las variables edad, sexo, procedencia, mutación, antecedentes familiares, antecedentes de trastornos del neurodesarrollo y presencia del síndrome de X frágil.
- Caracterizar a los pacientes con síndrome de X frágil según el número de repeticiones de CGG del gen FMR1.
- Establecer la frecuencia de cada variable de estudio del síndrome de X frágil.



## Capítulo IV

### 4. Metodología

#### 4.1 Tipo de estudio

Estudio descriptivo transversal

#### 4.2 Área de estudio

**Lugar:** Hospital Vicente Corral Moscoso

**Ubicación:** Avenida 12 de abril y Arupos

#### 4.3 Universo y muestra

**Universo:** Estuvo constituido por 40 pacientes con autismo del área de Genética del Hospital Vicente Corral Moscoso.

**Muestra:** Fue propositiva a conveniencia de los investigadores y correspondió al total del universo.

#### 4.4 Criterios de Inclusión y Exclusión

##### Criterios de inclusión:

1. Base de datos de pacientes con autismo sin diagnóstico previo con síndrome de X frágil.
2. Base de datos de pacientes con autismo con las variables analizadas.

##### Criterios de exclusión:

1. Base de datos de pacientes incompletas para las variables analizadas.

#### 4.5 Variables del estudio

Edad, sexo, procedencia, mutación, antecedentes familiares, antecedentes de trastornos del neurodesarrollo, síndrome de X frágil.

#### 4.6 Operacionalización de las variables (Anexo A)

#### 4.7 Método, técnicas e instrumentos para la recolección de la información

- **Método:** Se obtuvieron los datos de una base de datos secundaria de la investigación “Ruta de intervención para pacientes con Trastorno del espectro autista en Cuenca, 2023 - 2024”. Esta información fue recolectada con mayor facilidad debido a que las autoras pertenecen al grupo de investigación del proyecto de Vinculación con la Sociedad “Ruta de intervención para pacientes con Trastorno del espectro autista en Cuenca, 2023 - 2024”
- **Técnica:** Por medio de un formulario creado de recolección de datos para la obtención de la información (Anexo B).
- **Instrumento:** Los datos fueron recopilados por medio del formulario de recolección de datos creado por las autoras.

#### 4.8 Procedimientos: autorización, capacitación, supervisión y proceso

**Procedimientos:** Principalmente, se necesitó que el proyecto de vinculación con la sociedad esté aprobado (Anexo C). Luego, se solicitó el permiso necesario al director del proyecto Dr. Juan Carlos Pozo para obtener los datos (Anexo D).

**Capacitación:** Las estudiantes responsables del estudio presentado son capacitadas teniendo en cuenta la malla curricular de la carrera de Laboratorio Clínico, debido a que cursaron las asignaturas necesarias para el desarrollo de la investigación, teniendo así el conocimiento óptimo para correlacionar e interpretar los resultados de Laboratorio Clínico con la clínica del paciente, apoyándose en fuentes bibliográficas de amplitud científica.

**Supervisión:** El estudio realizado fue supervisado por el Dr. Gabriele Bigoni Ordóñez, docente de la Universidad de Cuenca.

#### 4.9 Plan de tabulación y análisis

Para organizar y analizar los resultados de esta investigación, se utilizó dos programas: IBM SPSS Statistics 25.0 y Microsoft Excel. IBM SPSS Statistics 25.0 se empleó para realizar análisis estadísticos, mientras que Microsoft Excel se utilizó para editar tablas y gráficos estadísticos que permitieron interpretar los resultados. Las frecuencias y porcentajes se presentan en tablas simples y cruzadas para facilitar su comprensión.

#### 4.10 Consideraciones bioéticas

Este proyecto de titulación deriva de un proyecto de investigación titulado “Ruta de intervención para pacientes con Trastorno del espectro autista en Cuenca, 2023 - 2024”

Dicho proyecto de investigación cuenta con la aprobación del Comité de Bioética en Investigación del Área de la Salud con número: 2023-003EO-IND y el Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias Médicas, cumpliendo con las condiciones éticas necesarias:

- **Confidencialidad:** Los datos obtenidos de esta investigación fueron manejados con absoluta confidencialidad, manteniendo el anonimato de las identidades de los resultados utilizados y siendo únicamente accesibles para las personas a cargo de este estudio. En esta investigación no se utilizó el consentimiento informado, ya que se hará uso de una base de datos secundaria del proyecto de investigación “Ruta de intervención para pacientes con Trastorno del espectro autista en Cuenca, 2023 - 2024”, el mismo que fue aprobado por el CEISH.
- **Conflicto de intereses:** Las autoras declaran no tener conflictos de intereses.
- **Balance riesgo-beneficio:** La investigación tiene un riesgo mínimo, referente a la posibilidad muy reducida de que los datos pudieran filtrarse a terceras personas y pueda ser utilizada con otros fines. El beneficio del estudio fue obtener estadísticas actualizadas en relación con la frecuencia del síndrome de X frágil en niños con autismo, siendo un aporte importante a los profesionales de la salud.
- **Idoneidad del investigador:** Al ser estudiantes de la carrera de Laboratorio Clínico cumplimos con todos los requisitos y aprobación de asignaturas para la ejecución de dicha investigación.

## Capítulo V

## 5. Resultados

Tras la recolección y análisis de la base de datos, se obtuvo un total de 40 niños y niñas con autismo del Hospital Vicente Corral Moscoso, de los cuales 33 (82,5%) resultaron sin el Síndrome de X frágil, 4 (10%) presentan premutación, y 3 (7,5%) presentan el SXF (**Tabla 1**).

**Tabla 1: Frecuencia del síndrome de X frágil en niños y niñas con autismo del Hospital Vicente Corral Moscoso, Cuenca, 2023.**

RESULTADO	n	%
Normal	33	82,5%
Premutación	4	10%
Síndrome de X frágil	3	7,5%
TOTAL	40	100%

**Fuente:** Base de datos

**Elaborado por:** Karen Anabel Galarza Molina, Ariana Milena González Encalada

Posterior a la recolección de datos por medio del formulario correspondiente, se obtuvo un total de 40 niños/as, de los cuales, 24 son del cantón de Cuenca y 16 son de otros cantones de la zona sur del país. En cuanto al sexo, hay más niños con un 95% y 5% de niñas. Por otro lado, las edades que más se repiten se encuentran entre los 2 a 9 años, correspondiente a un 80% del total de la muestra. (**Tabla 2**).

**Tabla 2: Caracterización de la población. Según las variables edad, sexo y procedencia de niños/as con autismo del Hospital Vicente Corral Moscoso, Cuenca, 2023.**

Variable		Descriptivos	
		n	%
Procedencia	Cuenca	24	60
	Resto de cantones	16	40
Sexo	Masculino	38	95
	Femenino	2	5
Edad (años)	2-5	17	42.5
	6-9	15	37.5
	10-13	4	10
	14-17	4	10
TOTAL		40	100

**Fuente:** Base de datos

**Elaborado por:** Karen Anabel Galarza Molina, Ariana Milena González Encalada

Según la tabla, los/as niños/as que no presentan el Síndrome de X frágil, en su mayoría no presentan familiares con autismo. Respecto a los niños con premutación y con SXF, predominan los familiares que tienen autismo (**Tabla 3**).

**Tabla 3: Caracterizar a la población de estudio según antecedentes familiares de autismo.**

		¿Tiene familiares con autismo?				TOTAL	
		Sí		No		n	%
Resultado	Normal	11	27,5%	22	55%	<b>33</b>	<b>82.5%</b>
	Premutación	3	7,5%	1	2,5%	<b>4</b>	<b>10%</b>
	Síndrome de X frágil	2	5%	1	2,5%	<b>3</b>	<b>7.5%</b>
TOTAL		<b>16</b>	<b>40%</b>	<b>24</b>	<b>60%</b>	<b>40</b>	<b>100%</b>

**Fuente:** Base de datos

**Elaborado por:** Karen Anabel Galarza Molina, Ariana Milena González Encalada

Según la tabla, los/as niños/as que no presentan el síndrome de X frágil, en su mayoría no presentan familiares con discapacidad intelectual. Respecto a los niños con premutación, predominan los familiares que no presentan discapacidad intelectual. Por otra parte, los niños con SXF, presentan en su mayoría familiares con discapacidad intelectual (**Tabla 4**).

**Tabla 4: Caracterizar a la población de estudio según antecedentes familiares de discapacidad intelectual.**

		¿Tiene familiares con discapacidad intelectual?				TOTAL	
		Sí		No		N°	%
Resultado	Normal	12	30%	21	52,5%	<b>33</b>	<b>82.5%</b>
	Premutación	1	2,5%	3	7,5%	<b>4</b>	<b>10%</b>
	Síndrome de X frágil	2	5%	1	2,5%	<b>3</b>	<b>7.5%</b>
TOTAL		<b>15</b>	<b>37.5%</b>	<b>25</b>	<b>62.5%</b>	<b>40</b>	<b>100%</b>

**Fuente:** Base de datos

**Elaborado por:** Karen Anabel Galarza Molina, Ariana Milena González Encalada

De acuerdo con los datos expuestos, los antecedentes de trastornos del neurodesarrollo manifiestan características destacadas como son: la mayoría de los/as niños/as poseen discapacidad intelectual (75%). Cabe destacar que todos los niños que presentan Síndrome de X frágil, poseen discapacidad intelectual. **(Tabla 5).**

**Tabla 5: Caracterizar a la población de estudio según la discapacidad intelectual presente del niño/a.**

		Discapacidad intelectual del niño/a		TOTAL
		Sí	No	
Resultado	Normal	24	9	<b>33 (82.5%)</b>
	Premutación	3	1	<b>4 (10%)</b>
	Síndrome de X frágil	3	0	<b>3 (7.5%)</b>
TOTAL		<b>30 (75%)</b>	<b>10 (25%)</b>	<b>40</b>

**Fuente:** Base de datos

**Elaborado por:** Karen Anabel Galarza Molina, Ariana Milena González Encalada

De acuerdo con los datos presentados, según los antecedentes del niño/a de trastornos del neurodesarrollo, se presenta que el 77,5% posee trastornos de comunicación. Además, es importante resaltar que los niños con premutación y con Síndrome de X frágil, en su mayoría presentan trastornos de comunicación **(Tabla 6).**

**Tabla 6: Caracterizar a la población de estudio según el trastorno de comunicación presente del niño/a.**

		Trastorno de comunicación del niño/a		TOTAL
		Sí	No	
Resultado	Normal	26	7	<b>33 (82.5%)</b>
	Premutación	3	1	<b>4 (10%)</b>
	Síndrome de X frágil	2	1	<b>3 (7.5%)</b>
TOTAL		<b>31 (77.5%)</b>	<b>9 (22.5%)</b>	<b>40</b>

**Fuente:** Base de datos

**Elaborado por:** Karen Anabel Galarza Molina, Ariana Milena González Encalada

De acuerdo con la tabla, se expone que todo paciente que presente repeticiones de Citosina-Guanina-Guanina (CGG) menores a 44, su resultado será normal; si presenta repeticiones entre 45 a 200, su resultado será una premutación del gen FMR1. Finalmente, si las repeticiones del triplete CGG superan las 200, se presente un síndrome de X frágil evidente.

**Tabla 7: Caracterizar a los/as niños/niñas con Síndrome de X frágil, de acuerdo con el número de repeticiones de Citosina-Guanina-Guanina (CGG).**

ALELO	Repeticiones de CGG	n	%
Normal	5 - 44	33	82,5%
Premutación	45 – 200	4	10%
Mutación completa-Síndrome de X frágil	>200	3	7,5%
<b>TOTAL</b>		40	100%

**Fuente:** Base de datos

**Elaborado por:** Karen Anabel Galarza Molina, Ariana Milena González Encalada

Con relación a la tabla, se presentan todas las variables de acuerdo con el resultado normal, premutación y Síndrome de X frágil. Se concluye que todos los niños que presentan SXF proceden de Cuenca, son de sexo masculino y su edad oscila en su mayoría entre 6 a 9 años. Por otra parte, el 40% de nuestra muestra total presentó familiares con autismo, mientras que el 37% presentó familiares con discapacidad intelectual. Asimismo, el 75% del total de los/as niños/as presentó discapacidad intelectual, mientras que el 77,5% presentó trastornos de la comunicación.

**Tabla 8: Establecer la frecuencia de cada variable de estudio en los/as niños/as con resultado normal, premutación y Síndrome de X frágil.**

Variable	RESULTADO					
		NORMAL	PREMUTACIÓN	SÍNDROME DE X FRÁGIL	N°	%
Procedencia	Cuenca	19(47,5%)	2(5%)	3(7,5%)	24	60%
	Resto de cantones	14(35%)	2(5%)	0	16	40%
Sexo	Masculino	32(80%)	3(7,5%)	3(7,5%)	38	95%

	Femenino	1(2,5%)	1(2,5%)	0	2	5%
Edad (años)	2-5	15 (37,5%)	1(2,5%)	1(2,5%)	17	42,5%
	6-9	12(30%)	2(5%)	2(5%)	16	40%
	10-13	2(5%)	1(2,5%)	0	3	7,5%
	14-17	4(10%)	0	0	4	10%
¿Tiene familiares con autismo?	Sí	11(27,5%)	3(7,5%)	2(5%)	16	40%
	No	22(55%)	1(2,5%)	1(2,5%)	24	60%
¿Tiene familiares con discapacidad intelectual?	Sí	12(30%)	1(2,5%)	2(5%)	15	37,5%
	No	21(52,5%)	3(7,5%)	1(2,5%)	25	62,5%
¿Tiene el/la niño/a discapacidad intelectual?	Sí	24(60%)	3(7,5%)	3(7,5%)	30	75%
	No	9(22,5%)	1(2,5%)	0	10	25%
¿Tiene el/la niño/a trastorno de comunicación?	Sí	26(65%)	3(7,5%)	2(5%)	31	77,5%
	No	7(17,5%)	1(2,5%)	1(2,5%)	9	22,5%
<b>TOTAL</b>					<b>40</b>	<b>100%</b>

**Fuente:** Base de datos

**Elaborado por:** Karen Anabel Galarza Molina, Ariana Milena González Encalada



## Capítulo VI

### 6. Discusión

Según la Sociedad Americana de Genética Humana, la Academia Americana de Pediatría y la Academia Americana de Neurología, el síndrome del cromosoma X frágil (SXF) es la causa genética principal del autismo. Por lo tanto, manifiestan que el beneficio es extenso al realizar pruebas genéticas a niños que presenten ya un diagnóstico de autismo; especialmente, sugieren exámenes cromosómicos o cariotipo y el análisis citogenético de ADN para detectar el síndrome del cromosoma X frágil (56).

El Grupo de Investigación sobre el Trastorno del Espectro Autista (TEA) del Instituto de Salud Carlos III de España, destaca la importancia de obtener una historia clínica completa que incluya información sobre antecedentes personales, familiares y psicosociales. De igual manera, recomiendan que el análisis molecular del síndrome del cromosoma X frágil se realice a modo de rutina, siendo parte del proceso de diagnóstico en pacientes con autismo (57).

Teniendo presente que, el síndrome de X frágil es la causa más frecuente de discapacidad intelectual de origen hereditario y presenta características propias del TEA, los investigadores de la Universidad de Chile determinaron que, en Chile, el síndrome del cromosoma X frágil (SXF) tiene una prevalencia del 8% en individuos con rasgos autistas, discapacidad intelectual, fobia social, entre otros. Este proyecto de investigación tuvo como propósito determinar la frecuencia del síndrome de X frágil en niños y niñas con autismo del Hospital Vicente Corral Moscoso, dando un resultado de 7,5%, valor que se asemeja al estudio descrito. (58)

El investigador CE Jenkins y colaboradores estudiaron a una población conformada por 614 hombres con autismo, de los cuales 47 pacientes (7,7%) resultaron con la mutación completa del gen FMR1, siendo así, positivos para el síndrome de X frágil. En comparación a nuestros resultados, se presenta que tuvimos un total de 40 niños/niñas con autismo, de los cuales 3 niños (7,5%) presentan el síndrome de X frágil, por lo que se llega a la conclusión de que el sexo más afectado es el masculino, ya que es un trastorno hereditario ligado al cromosoma X. Como el síndrome de X frágil se manifiesta como la razón más común en pacientes con retrasos en el desarrollo y autismo, o síntomas autistas, se sugiere que se someta a los pacientes a un análisis cromosómico con la prueba de SXF (59,60).

En una investigación llevada a cabo en un condado de Dinamarca, con el objetivo de detectar el síndrome de X frágil en una muestra de 32 pacientes autistas, se observó una prevalencia

de 2 casos en 32, lo que supone un 6,25%. Estos datos se asemejan a nuestra investigación, ya que obtuvimos una frecuencia del 7,5% del síndrome de X frágil en niños y niñas autistas; los cuales se relacionan con el estudio realizado por la revista Española de Pediatría, Clínica e Investigación que señala la estrecha conexión entre el autismo y el síndrome de X frágil, basada en las similitudes de sus características, como el retraso mental, déficit de lenguaje e hiperactividad; mencionando que la frecuencia del síndrome de X frágil en niños con autismo se estima en aproximadamente el 8% (61,62).

La revista médica especializada en genética indica que los niños con premutaciones y alelos intermedios pueden exhibir síntomas clínicos parecidos, aunque probablemente menos severos, que aquellos con la mutación completa. Esto se manifiesta en nuestro estudio, ya que el 75% de los niños/as que presentan premutación, presentan discapacidad intelectual y trastornos de la comunicación. (63,64).

## Capítulo VII

### 7.1 Conclusiones

1. El fenotipo de pacientes con SXF es similar al fenotipo que presenta el autismo.
2. De acuerdo con esta investigación, el sexo más afectado por el Síndrome de X frágil es el masculino.
3. El rango de edad presente en el análisis correspondió a un grupo comprendido entre los 2-17 años.
4. La mayor parte de los niños/as que fueron atendidos en el Hospital Vicente Corral Moscoso pertenecieron al cantón de Cuenca con un total de 24 casos, obteniendo 16 pacientes procedentes de otros cantones.
5. En la población estudiada, se obtuvo una frecuencia del 7,5% del síndrome de X frágil en niños y niñas con autismo.
6. Respecto a los niños positivos para Síndrome de X frágil, el 100% presentó discapacidad intelectual.
7. En relación con la premutación, el estudio obtuvo una frecuencia del 10%.

### 7.2 Recomendaciones

- Se sugiere realizar estudios más exhaustivos a los pacientes con síndrome de X frágil que presentan características de autismo, para que tengan un correcto tratamiento y desarrollo neurocognitivo.
- Se recomienda realizar pruebas genéticas prenatales a aquellos pacientes que podrían tener el riesgo de presentar síndrome de X frágil.
- Se recomienda la consejería genética en todos los casos con niños/as con premutación o mutación completa para síndrome de X frágil.

## Referencias

1. CDC. Datos sobre el síndrome del cromosoma X frágil [Internet]; 2016 [citado el 21 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/ncbddd/spanish/fxs/facts.html>
2. Pilar M, Sierra N, Feliciano R, Fuentes U, De Z, Facultad D, et al. Trabajo Fin de Grado Síndrome x frágil [Internet]; 2018 [citado el 21 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://zagan.unizar.es/record/111608/files/TAZ-TFG-2019-846.pdf?version=1>
3. NIH. ¿Cómo se relaciona el cambio en el gen FMR1 con el X frágil y los trastornos asociados? [Internet]; 2015 [citado el 25 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://espanol.nichd.nih.gov/salud/temas/fragilex/informacion/FMR1>
4. Viveros E, Becerra L, Rengifo J. FMRP y las neuroliginas: la influencia de la actividad sensorial en las dinámicas del neurodesarrollo. *Rev Universitas Médica*. 2020; 61:4. doi: 10.11144/javeriana.umed61-4.fmrp
5. Saldarriaga W, Tascon E, Herrera E. Síndrome del X frágil en fecundación in vitro. Reporte de un caso. *Rev chilena de obstetricia y ginecología*. 2020; 85:6. doi: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262020000600654>
6. Niu M, Han Y, Dy ABC, et al. Fragile X Syndrome: Prevalence, Treatment, and Prevention in China. *Rev Front Neurol*. 2017; 8:254. doi:10.3389/fneur.2017.00254
7. Tamay L, Ibarra C, Velasquillo C. Fundamentos de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y de la PCR en tiempo real. *Rev Investigación en Discapacidad*. [Internet]; 2013 [citado el 25 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/invdiss/ir-2013/ir132d.pdf>
8. Salcedo M, Hagerman R, Martínez V. Síndrome X frágil: presentación clínica, patología y tratamiento. *Rev Gaceta Médica de México*. 2020; 156:1. doi: 10.24875/gmm.19005275
9. Castillo J, Zapparoli M, Sánchez D, Blanco C, Sierra D, Silva G, et al. Síndrome X frágil y otras patologías asociadas al gen FMR1. *Rev Med*. 2021; 29:1. doi: 10.18359/rmed.5262
10. García, R. El síndrome del X frágil y su relación con el autismo: dos casos clínicos. *Revista De Psiquiatría Infanto-Juvenil*. [Internet]; 2010 [citado el 25 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://aepnya.eu/index.php/revistaaepnya/article/view/>
11. Morocho K, Sánchez D, Patiño V. Perfil epidemiológico del autismo en Latinoamérica. *Rev Salud y Ciencias Médicas*. [Internet]; 2021 [citado el 25 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://saludycienciasmedicas.uleam.edu.ec/index.php/salud/article/view/25/35>

12. Moraleda E, Pulido N, Cañas S, Santos N, Pérez C. Características de lenguaje oral y escrito en síndrome de X-frágil. *Revista de Psicología*. [Internet]; 2021 [citado el 25 de mayo de 2023]. Disponible en: [https://dehesa.unex.es/bitstream/10662/13482/1/0214-9877\\_2021\\_1\\_1\\_273.pdf](https://dehesa.unex.es/bitstream/10662/13482/1/0214-9877_2021_1_1_273.pdf)
13. Quiroga M. Apuntes sobre el Síndrome de X-Frágil. *Rev Medica Hered*. [Internet]; 2013 [citado el 25 de mayo de 2023]. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rmh/v24n4/v24n4e1.pdf>
14. Ministerio de salud pública. Prioridades de investigación en salud, 2013-2017 [Internet]; 2017 [citado el 25 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://healthresearchwebafrica.org.za/files/Prioridades20132017.pdf>.
15. Saldarriaga W, Tassone F, González LY, Forero JV, Ayala S, Hagerman R. Síndrome de X frágil. *Rev Colomb Med*. 2014; 45:4,190-198. doi: 10.25100/cm.v45i4.1810
16. Gunter C. Síndrome del X frágil. [Internet]; 2024 [citado el 13 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Sindrome-del-X-fragil>
17. Apolónio A, Franco V. Intervenção Precoce na Síndrome de X Frágil. [Internet]; 2013 [citado el 12 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://dspace.uevora.pt/rdpc/handle/10174/10288>
18. Stone W, Basit H, Shah M, Los E. Fragile X Syndrome. [Internet]; 2023 [citado el 17 de diciembre de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459243/>
19. Peñalver D. Evaluación de los conocimientos de los docentes de la Región de Murcia sobre el Síndrome de X Frágil y diseño de una guía práctica para docentes Tesis doctoral. [Internet]; 2020 [citado el 21 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://digitum.um.es/digitum/handle/10201/103568>
20. Lugones M, Miyar E, Ramírez M, Martínez A. Síndrome frágil X. [Internet]; 2006 [citado el 23 de diciembre de 2023]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21252006000300010&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252006000300010&lng=es).
21. Serrano C. El papel de las interrupciones AGG en la expansión de tripletes asociados a X frágil [Internet]; 2020 [citado el 23 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.rafer.es/innovacion-laboratorio-clinico/el-papel-de-las-interrupciones-agg-en-la-expansion-de-tripletes-asociada-ax-fragil/>
22. Catalán O, Añaños M, Gracia A, Tornero M, Mallor M, Echeverría M. El síndrome de cromosoma X frágil y sus implicaciones en la atención primaria. [Internet]; 2023 [citado el 26 de diciembre de 2023]. Disponible en:

- <https://revistasanitariadeinvestigacion.com/el-sindrome-de-cromosoma-x-fragil-y-sus-implicaciones-en-la-atencion-primaria/>
23. Fundación Española del síndrome X frágil. El Síndrome X Frágil - Síndrome X Frágil. [Internet]; 2015 [citado el 26 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://xfragil.org/sindrome-x-fragil/el-sindrome/>
  24. Barranquero M, Gómez R, Rogel S, Moliner V. Reproducción Asistida ORG. Niveles de mutación para el Síndrome de X Frágil. [Internet]; 2020 [citado el 26 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.reproduccionasistida.org/sindrome-x-fragil/tabla-nivel-mutacion-x-fragil/>
  25. Serrano C. Efectos de un bajo número de repeticiones CGG en el gen FMR1. [Internet]; 2022 [citado el 28 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.rafer.es/innovacion-laboratorio-clinico/repeticiones-cgg-gen-fmr1/>
  26. Bardoni B, Schenck U, Mandel J. The Fragile X mental retardation protein. *Rev Brain Res Bull.* 2001; 56:3-4. doi: 10.1016/s0361-9230(01)00647-5
  27. Bardoni B. 82-FIP, a novel FMRP (Fragile X Mental Retardation Protein) interacting protein, shows a cell cycle-dependent intracellular localization. *Rev Human Molecular Genetics.* 2003; 12:14. doi: 10.1093/hmg/ddg181
  28. Vries B, Halley D, Oostra B, Niermeijer. The fragile X syndrome. *Rev. Med. Genet.* 1998; 35:579–589. doi: 10.1136/jmg.35.7.579
  29. Forero R, Vergara E, Moreno J. Bases genéticas y biológicas del síndrome de x frágil. *Rev Ciencias en Desarrollo.* 2013; 15:4. doi. 10.19053/01217488.11
  30. Feng Y, Gutekunst C, Eberhart D, Yi H, Warren S, Hersch S. Fragile X mental retardation protein: nucleocytoplasmic shuttling and association with somatodendritic ribosomes. *Rev Neurosci.* 1997;17: 1539–1547. doi: 10.1523/JNEUROSCI.17-05-01539.1997
  31. De Boule K, Verkerk AJMH, Reyniers E, Vits L, Hendrickx J, Van Roy B, et al. Una mutación puntual en el gen FMR-1 asociada con el retraso mental X frágil. *Rev Nat Genet.*1993;3:1,5–31. doi: 10.1038/ng0193-31
  32. Ilda D'Annessa, Francesco Cicconardi, Daniele Di Marino. Handling FMRP and its molecular partners: Structural insights into Fragile X Syndrome, *Progress in Biophysics and Molecular Biology.* Rev. 2019; 141:3-14. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2018.07.001
  33. Ramos F, González E. El síndrome X frágil. *Revista Pediatría de Atención Primaria.* [Internet]; 1999[citado el 30 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://pap.es/files/1116-64-pdf/68.pdf>

34. Medina M, Garcia M, Otero Y. Síndrome X frágil: manual para profesionales y familiares. Aspectos médicos, psicológicos y lingüísticos. [Internet]; 2014 [citado el 31 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/libro?codigo=791513>
35. Bailey D, Raspa M, Obispo E, Holiday D. No Change in the Age of Diagnosis for Fragile X Syndrome: Findings From a National Parent Survey. *Rev. Pediatrics*. 2009; 124:2. doi: 10.1542/ped.2008-2992.
36. Ramos F. Nuevos métodos de diagnóstico del síndrome X frágil: estudio de la FMRP en sangre y pelo. *Rev Neurol*. 2001; 33:1. doi: 10.33588/rn.33S1.2001330
37. Rodríguez R. Análisis molecular del cromosoma X en familia con diagnóstico de síndrome X frágil. [Internet]; 2016 [citado el 31 de diciembre de 2023]. Disponible en: [https://genotipia.com/revista\\_gm/sindrome-x-fragil-caso-genetico/](https://genotipia.com/revista_gm/sindrome-x-fragil-caso-genetico/)
38. Harshitha R, Arunraj DR. Real-time quantitative PCR: A tool for absolute and relative quantification. *Rev Biochem Mol Biol Educ*. 2021; 49:5,800–812. doi: 10.1002/bmb.21552
39. Peña-Castro JM, Gregorio-Ramírez O, Barrera-Figueroa BE. Los métodos experimentales que permiten el estudio de las macromoléculas de la vida: historia, fundamentos y perspectivas. [Internet]; 2013 [citado el 08 de enero de 2024]. Disponible en: <http://revistas.unam.mx/index.php/req/article/download/36768/33306>
40. Peña-Castro J; Gregorio-Ramírez O, Barrera-Figueroa B. Los métodos experimentales que permiten el estudio de las macromoléculas de la vida: historia, fundamentos y perspectivas, *Educación Química. Rev.* 2013; 24:1, 237-246. doi:10.1016/S0187-893X(13)72468-  
[https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0187893X13724686?ref=pdf\\_download&fr=RR-2&rr=8548f0948fc4875c](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0187893X13724686?ref=pdf_download&fr=RR-2&rr=8548f0948fc4875c)
41. Rosales-Reynoso MA, Barros-Núñez P. Utilidad de las técnicas de biología molecular en el diagnóstico del síndrome X-frágil. [Internet]; 2003 [citado el 09 de enero de 2024]. Disponible en: [https://www.anmm.org.mx/bgmm/1864\\_2007/2003-139-4-413-414.pdf](https://www.anmm.org.mx/bgmm/1864_2007/2003-139-4-413-414.pdf)
42. Jara A, Rodríguez M, Sánchez D, Dávila D, David M. Espectro de manifestaciones asociadas a X Frágil: descripción clínica y molecular de FMR1 en una familia mexicana. *Rev Archivo de Neurociencias*. [Internet]; 2018 [citado el 09 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/arcneu/ane-2018/ane183f.pdf>
43. Bailey DB, Raspa M, Olmsted M, Holiday DB. Co-occurring conditions associated with FMR1 gene variations: Findings from a national parent survey. *Rev Med. Genet. Part A*. 2008;146, 2060–2069. doi: 10.1002/ajmg.a.32439

44. Loesch DZ; Huggins RM, Hagerman RJ. Phenotypic Variation and FMRP Levels in Fragile X. *Ment. Rev.* 2004;10, 31–41. doi: 10.1002/mrdd.20006
45. Del Hoyo Soriano L, Thurman AJ, Harvey DJ, Ted Brown W, Abbeduto L. Genetic and maternal predictors of cognitive and behavioral trajectories in females with fragile X syndrome. *Rev Neurodev.* 2018;22,10. doi: 10.1186/s11689-018-9240-2
46. Nguyen DK, Disteche CM. Dosage compensation of the active X chromosome in mammals. *Rev.Nat Genet.* 2006; 38:1,47-53. doi: 10.1038/ng1705
47. Hagerman RJ, Jackson C, Amiri K, Silverman AC, O'Connor R, Sobesky W. Girls with fragile X syndrome: physical and neurocognitive status and outcome. *Rev pediatrics.* [Internet]; 1992 [citado el 11 de enero de 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1741210/>
48. Lightbody AA, Hall SS, Reiss AL. Chronological age, but not FMRP levels, predicts neuropsychological performance in girls with fragile X syndrome. *Rev Med Genet B N europyschiatr Genet.* 2006; 141:5,468-72. doi: 10.1002/ajmg.b.30307.
49. Medina B. El síndrome X frágil: identificación del fenotipo y propuestas educativas. *Rev Española de Discapacidad.* [Internet]; 2014 [citado el 12 de enero de 2024]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4904096>
50. Artigas J, Gabau E, Guitart M. El autismo sindrómico: II. Síndromes de base genética asociados a autismo. *Rev de Neurología.* [Internet]; 2005 [citado el 15 de enero de 2024]. Disponible en: [https://sid-inico.usal.es/docs/F8/ART13825/autismo\\_sindromico.pdf](https://sid-inico.usal.es/docs/F8/ART13825/autismo_sindromico.pdf)
51. García C, Rigau E, Harris S, Hessler D, Ono M, Tartaglia N, et al. Secondary medical diagnosis in fragile X syndrome with and without autism spectrum disorder. *Rev. American Journal of Medical Genetics Part A.* 2008; 146:15. doi: 10.1002/ajmg.a.32290
52. Reiss AL, Freund L, Abrams MT, Boehm C, Kazazian H. Neurobehavioral effects of the fragile X premutation in adult women: a controlled study. *Rev. Hum Genet.* [Internet]; 1993 [citado el 17 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1682048/>
53. Mazzocco MM, Pennington BF, Hagerman RJ. The neurocognitive phenotype of female carriers of fragile X: additional evidence for specificity. *Rev. Dev Behav Pediatr* [Internet]; 1993 [citado el 17 de enero de 2024]. Disponible en:
54. Losh M, Martin G, Klusek J, Hogan A, Sideris J. Social Communication and Theory of Mind in Boys with Autism and Fragile X Syndrome. *Rev. Frontiers in Psychology.* 2012;3. doi: 10.3389/fpsyg.2012.00266



55. Rick A. Síndrome del Cromosoma X Frágil. [Internet]; 2015 [citado el 19 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.cancercarewny.com/content.aspx?chunkid=103963>
56. Filipek PA, Accardo PJ, Ashwal S, Baranek GT, et.al. Practice parameter: screening and diagnosis of autism: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Rev Neurology*. 2000; 55:4,468-479. doi: 10.1212/wnl.55.4.468.
57. Díez-Cuervo A, Muñoz-Yunta J, Fuentes-Biggi J, Canal-Bedia R, et.al. Guía de buenas prácticas para el proceso diagnóstico en los trastornos del espectro autista (TEA). Grupo de Estudio de los TEA del Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo, España. [Internet]; 2005 [citado el 20 de enero de 2024]. Disponible en [https://www.catedraautismeudg.com/data/articles\\_cientifics/8/ddedcc91420c4a00aec818a57ce05ed2-guiadiagnostictea.pdf](https://www.catedraautismeudg.com/data/articles_cientifics/8/ddedcc91420c4a00aec818a57ce05ed2-guiadiagnostictea.pdf)
58. Santa María L, Faundes V, Alliende A. Importancia del diagnóstico y tratamiento del Síndrome X Frágil. [Internet]; 2023 [citado el 30 de enero de 2024]. Disponible en: <https://inta.uchile.cl/noticias/207277/importancia-del-diagnostico-y-tratamiento-del-sindrome-x-fragil>
59. Brown WT, Jenkins EC, Cohen IL, Fisch GS, et al. Fragile X and autism: a multicenter survey. *Rev Med Genet*. 1986; 23:1-2,341-52. doi: 10.1002/ajmg.1320230126.
60. Hagerman RJ, Jackson AW, Levitas A, Rimland B, Braden M. An analysis of autism in fifty males with the fragile X syndrome. *Rev Med Genet*. 1986; 23:1-2:359-374. doi: 10.1002/ajmg.1320230128.
61. Tranebjaerg L, Kure P. Prevalence of fra(X) and other specific diagnoses in autistic individuals in a Danish county. *Rev Med Genet*. 1991; 38:2-3,212-214. doi: 10.1002/ajmg.1320380208.
62. Rosell Andreo J, Heine Suñer D. Síndrome de X frágil. *Revista Española de Clínica e Investigación*. [Internet]; 2009 [citado el 08 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.seinap.es/wp-content/uploads/Revista-de-Pediatria/2009/REP%2065-1.pdf#page=34>
63. Aziz M, Stathopulu E, Callias M, Taylor C, Turk J, et.al. Clinical features of boys with fragile X premutations and intermediate alleles. *Rev Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2003; 121:1,119-127. doi: 10.1002/ajmg.b.20030.
64. Brun C, Artigas J, Ramírez A, Lorente I, Gabau E, Milá M. Manifestaciones clínicas de la premutación frágil X en niños. [Internet]; 2003 [citado el 10 de febrero de 2024]. Disponible en:

[http://sid.usal.es/idocs/F8/ART13814/aspectos\\_cognitivos\\_y\\_del\\_lenguaje\\_en\\_el\\_fragil\\_x.pdf](http://sid.usal.es/idocs/F8/ART13814/aspectos_cognitivos_y_del_lenguaje_en_el_fragil_x.pdf)

## Anexos

### Anexo A: Operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN	DIMENSIÓN	INDICADOR	ESCALA
Edad	Tiempo que ha vivido una persona	Años	Número de años cumplidos	0 - 7 años
Sexo	Características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres	Biológico	Fenotipo	Masculino o femenino
Procedencia	Origen de nacimiento de una persona	Lugar de nacimiento	Provincia	Provincias del Ecuador
Mutación	Cambio al azar en la secuencia de nucleótidos	Gen FMR1	Número de repeticiones del triplete CGG	Premutación, zona gris, mutación completa
Antecedentes familiares	Registro sobre las enfermedades de importancia que presenta su familia	Enfermedad	Tipo de condición	Familiares con autismo y su parentesco, familiares con discapacidad intelectual y su parentesco
Antecedentes de trastornos del neurodesarrollo	Registro del déficit de desarrollo neuronal	Discapacidad	Tipo de condición	Discapacidad intelectual, trastornos de comunicación, trastorno del espectro autista.
Síndrome de X frágil	Discapacidad intelectual hereditaria	Biológico	Prueba de PCR punto final	Presencia o ausencia

## Anexo B: Formulario de recolección de datos

**UNIVERSIDAD DE CUENCA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO  
FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

### Datos Generales del Caso:

Fecha de Nacimiento: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: M\_\_ F\_\_

Procedencia: \_\_\_\_\_

### Antecedentes Familiares

Familiares con Autismo (#) \_\_\_\_\_ Parentesco \_\_\_\_\_

Familiares con D. Intelectual (#) \_\_\_\_\_ Parentesco \_\_\_\_\_

### Antecedentes de Trastornos del Neurodesarrollo

Discapacidad intelectual \_\_\_\_\_

Trastornos de comunicación \_\_\_\_\_

Trastorno del Espectro Autista \_\_\_\_\_

---

## FORMULARIO DE ESTUDIO MOLECULAR

**Resultado del Estudio Molecular** (número de repeticiones CGG del gen FMR1): \_\_\_\_\_

**Síndrome de X frágil:** Presencia \_\_\_\_\_ Ausencia \_\_\_\_\_

## Anexo C: Aprobación del Proyecto de Vinculación con la Sociedad



CARTA DE DICTAMEN Nro. CEISH-UC-2023-189

Cuenca, 16 de mayo de 2023

Señor/a:

JUAN CARLOS POZO PALACIOS, GABRIELE DAVIDE BIGONI ORDOÑEZ, BLANCA CECILIA VILLALTA CHUNGATA  
**Universidad de Cuenca**

### ASUNTO: REVISIÓN DE PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Por medio de la presente y una vez que el protocolo de investigación presentado por el (la) Sr (a) JUAN CARLOS POZO PALACIOS, GABRIELE DAVIDE BIGONI ORDOÑEZ, BLANCA CECILIA VILLALTA CHUNGATA, que titula "CARACTERIZACIÓN CLÍNICA MOLECULAR DEL TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA EN CUENCA 2023-2024.", ha ingresado al Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos de la Universidad de Cuenca (CEISH-UC), con fecha 10/5/2023, y cuyo código asignado es 2023-003EO-IND, luego de haber sido revisado y evaluado en la sesión ordinaria Nro. 020 con fecha 16 de mayo de 2023, dicho proyecto está **APROBADO** para su ejecución en CUENCA al cumplir con todos los requerimientos éticos, metodológicos y jurídicos establecidos por el reglamento vigente para tal efecto.

Como respaldo de lo indicado, reposan en los archivos del CEISH-UC, tanto los requisitos presentados por el investigador, así como también los formularios empleados por el comité para la evaluación del mencionado estudio.

En tal virtud, los documentos aprobados sumillados del CEISH-UC que se adjuntan en físico al presente informe son los siguientes:

- Solicitud de aprobación
- Copia del Protocolo de investigación, que consta de 19 páginas
- Documento de consentimiento informado
- Declaración de confidencialidad
- Hoja de Vida de Investigador

Cabe indicar que la información de los requisitos presentados es de responsabilidad exclusiva del investigador, quien asume la veracidad, originalidad y autoría de los mismos.

Es necesario que se tome en cuenta los siguientes aspectos:

1. El Comité no se responsabiliza por cualquiera de los posibles eventos por el manejo inadecuado de la información, lo cual es de entera responsabilidad de los investigadores.
2. Cualquier modificación en el protocolo, debe solicitar la aprobación de las enmiendas dentro de las siguientes veinte y cuatro (24) horas, de acuerdo al formato disponible en la página web <https://www.ucuenca.edu.ec/ceish>
3. Los investigadores son responsables de la ejecución correcta y ética de la investigación, respetando los documentos y condiciones aprobadas por el Comité, así como la legislación vigente aplicable y los estándares nacionales e internacionales en la materia.
4. El incumplimiento de estas responsabilidades podrá ser motivo de revocatoria de esta aprobación.

Así también se recuerda las obligaciones que el investigador principal y su equipo deben cumplir durante y después de la ejecución del proyecto:

- Informar al CEISH-UC la fecha, día y hora de inicio de la investigación.  
Dirección: Av. El Paraíso s/n. junto al Hospital Vicente Corral Moscoso. Telf: 593-7-4051000 Ext.: 3165  
Web: <https://www.ucuenca.edu.ec/ceish>  
Correo: [ceish@ucuenca.edu.ec](mailto:ceish@ucuenca.edu.ec)  
Cuenca - Ecuador



- Presentar a este comité informe de avance de ejecución del proyecto a mitad del proceso, al correo del CEISH-UC: [ceish@ucuenca.edu.ec](mailto:ceish@ucuenca.edu.ec), de acuerdo a los formatos que constan en la página web del CEISH-UC: <https://www.ucuenca.edu.ec/ceish>
- Cumplir todas las actividades que le corresponden como investigador principal, así como las descritas en el protocolo con sus tiempos de ejecución, según el cronograma establecido en dicho proyecto, vigilando y respetando siempre los aspectos éticos, metodológicos y jurídicos aprobados en el mismo.
- Aplicar el consentimiento informado a todos los participantes, respetando el proceso definido en el protocolo y el formato aprobado.
- Al finalizar la investigación, entregar al CEISH-UC el informe final del proyecto, al correo del CEISH-UC: [ceish@ucuenca.edu.ec](mailto:ceish@ucuenca.edu.ec), de acuerdo a los formatos que constan en la página web del CEISH-UC: <https://www.ucuenca.edu.ec/ceish>

En toda correspondencia con el Comité, favor referirse con el **código** antes mencionado.

Esta aprobación tiene una duración de un año (365 días), transcurrido el cual se deberá solicitar una extensión si fuere necesario (de acuerdo al formato disponible en la página web <https://www.ucuenca.edu.ec/ceish>). El Comité estará dispuesto durante el desarrollo del estudio a responder cualquier inquietud que pudiere surgir tanto de los participantes como de los investigadores.

Atentamente,



Firmado digitalmente por  
MANUEL ISMAEL  
MOROCHO MALLA

Dr. Manuel Ismael Morocho Malla

**Presidente del Comité de ética de Investigación en seres humanos de la Universidad de Cuenca**

## Anexo D: Oficio al director del proyecto

Cuenca, 31 de mayo de 2023

Doctor

Juan Carlos Pozo

Director del Proyecto de Vinculación

Presente

De nuestra consideración:

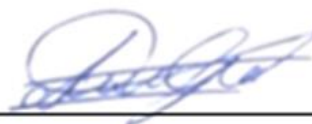
Luego de un cordial y atento saludo, Yo **KAREN ANABEL GALARZA MOLINA** con C.I 0107303471, Yo **ARIANA MILENA GONZÁLEZ ENCALADA** con C.I 0106650922, estudiantes de la **Universidad de Cuenca, Carrera de Laboratorio clínico**, mediante el presente solicitamos a usted el permiso necesario para obtener los datos del formulario del proyecto de investigación "Ruta de intervención para pacientes con trastorno del espectro autista", que serán utilizados con fines de investigación y con total confidencialidad, a fin de continuar con el trámite de aprobación para desarrollar el proyecto de investigación con el tema: **FRECUENCIA DEL SÍNDROME DE X FRÁGIL EN NIÑOS CON AUTISMO DEL HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO, CUENCA, 2023**, bajo la tutoría en la institución del Dr. Gabriele Bigoni.

Por la favorable y agradecida acogida a la presente, anticipamos nuestro agradecimiento.

Atentamente



Karen Anabel Galarza Molina



Ariana Milena González Encalada