

CARACTERIZACIÓN DEL SÍNDROME X FRÁGIL: FENOTIPO, DESARROLLO LINGÜÍSTICO E INTERVENCIÓN EN ENTORNOS NATURALES

Sara Fernández-Vela, Cristina Ruiz* y María Sotillo***

*Asociación Síndrome X-Frágil de Madrid (ASXFM)

** Facultad de Psicología, Universidad Autónoma de Madrid

4.1. Caracterización del síndrome X frágil

4.1.1. Definición

El síndrome X frágil es un trastorno del neurodesarrollo (American Psychiatric Association, 2013). Los trastornos del neurodesarrollo son aquellas alteraciones de inicio en la infancia que producen alteraciones en el desarrollo provocando dificultades en el funcionamiento personal, social, académico u ocupacional. Este tipo de trastornos engloba un amplio rango de déficits, desde limitaciones muy concretas en el aprendizaje, hasta aspectos globales del desarrollo (American Psychiatric Association, 2013). Algunos trastornos del neurodesarrollo pueden estar asociados a una afección genética. Es el caso de la condición que aquí nos ocupa: del síndrome X frágil (SXF en adelante). Se trata, además, de la patología del neurodesarrollo hereditaria más frecuente conocida (De Diego, 2014), la causa más frecuente de discapacidad intelectual (DI) heredada (Pugin *et al.*, 2017) y la segunda causa de DI en la población después del síndrome de Down (SD) (Medina-Gómez, 2014). Es un síndrome complejo que presenta atipicidades en el desarrollo a nivel cognitivo, del lenguaje, sensorial, conductual y emocional (Cordeiro *et al.*, 2020). Además, es una de las formas mejor caracterizadas dentro del trastorno del espectro del autismo (TEA) (Ribate, Pié y Ramos, 2010). Los primeros estudios en los que se hace una descripción del síndrome se realizaron en 1943, por los doctores Martín y Bell, quienes detectaron unos rasgos físicos muy similares en una familia de 4 hermanos¹ con DI. Estos estudios se basaron en la observación, pero no fue hasta 1969 cuando se estudia el primer marcador diagnóstico con un estudio del cariotipo pudiendo vincular de manera empírica el cromosoma X y su fragilidad en el brazo largo con la enfermedad (Lubs, Steveson y Schwartz, 1969).

1 Aunque intentaremos usar un lenguaje inclusivo hablando de hijos e hijas, niños y niñas, etc., en ocasiones, para evitar mayor extensión, usaremos el masculino plural como global para ambos géneros.

4.1.2. Etiología

El SXF se denomina así por la fragilidad característica del cromosoma X debido a una porción de ADN anormalmente metilada que va ampliándose de una generación a otra. Esta hipermetilación afecta al gen FMRI que se encuentra en el brazo largo del cromosoma X, en Xq27.3 (Sutherland, 1977). El gen FMRI tiene como función codificar la proteína *fmrp*. La afectación o atípica metilación impide al gen FMRI ejercer su función y, por tanto, se produce una ausencia de la proteína *fmrp* en el sistema nervioso central, siendo esta la causa del fenotipo físico y conductual que caracteriza a las personas con SXF. La inactivación del gen FMRI parece producirse después de la fecundación y durante las primeras etapas del desarrollo embrionario (Artigas-Pallarés, Brun y Gabau, 2001). La ausencia de *fmrp* conlleva diversas alteraciones en distintos sistemas neurotransmisores, siendo la desregularización y sobreactivación de la vía del glutamato la más afectada. Esto provoca, entre otras cosas, una debilidad de las conexiones sinápticas, una morfología anormal de las espinas dendríticas y una mayor susceptibilidad a las convulsiones (Pugin *et al.*, 2017).

Debido a que la mutación genética responsable del trastorno se encuentra en el cromosoma X, la afectación es distinta en hombres y en mujeres. Las mujeres poseen dos cromosomas X, mientras que los hombres poseen un cromosoma X y un cromosoma Y. Las mujeres pueden compensar en cierta medida la afectación causada por el cromosoma X mutado con su cromosoma X no afectado. En cambio, los hombres, al poseer un único cromosoma X, no pueden realizar esta compensación (Artigas-Pallarés *et al.*, 2001).

Independientemente de la diferenciación por géneros, debemos distinguir también el grado de afectación en el SXF en función de la cantidad de producción de la proteína *fmrp* dependiendo de la mutación en el gen FMRI. Este gen está constituido por un número de repeticiones del triplete de nucleótidos CGG (citosina-guanina-guanina). Las repeticiones típicas en población general oscilan entre 29 y 30. Cuando un individuo que posee la premutación del gen tiene entre 55 y 200 repeticiones y es portador del SXF. Cuando se superan las 200 repeticiones, se considera que la mutación es completa y, por tanto, que los individuos están afectados con el SXF (Artigas-Pallarés *et al.*, 2001). Es importante diferenciar entre personas portadoras y personas afectadas del SXF. Las personas portadoras o con premutación no tienen afectada sustancialmente la codificación de la proteína *fmrp*, pero tendrían de una inestabilidad replicativa que puede provocar la transmisión a las siguientes generaciones de una mutación completa (Pugin *et al.*, 2017). Un fragmento estable es el que no incrementa su tamaño de padres a hijos, mientras que un fragmento inestable es aquel que aumenta su número de repeticiones al pasar a la generación filial (Glover, Bernabé y Carbonell, 2001). La presencia de interrupciones AGG intercaladas cada 9 o 10 repeticiones favorece la estabilidad replicativa, reduciendo el riesgo de expansión. (De Diego, 2014; Pugin *et al.*, 2017). El hecho de que la enfermedad aparezca en anteriores generaciones y se agrave en las siguientes se conoce como fenómeno de anticipación genética (De Diego, 2014). Algunos estudios han confirmado que en los individuos con mutación completa no hay una correlación entre la amplitud de la expansión, o el número de repeticiones de la secuencia CGG, y el grado de DI (Ribate *et al.*, 2010).

Los avances de las últimas décadas en los estudios de neuroimagen han revelado que existe una disminución en el vermis cerebeloso y un aumento del núcleo caudado, del tálamo y del hipocampo en las personas con SXF (Eliez *et al.*, 2001; Kates *et al.*, 1997; Mos-

tofsky *et al.*, 1998). En estos hallazgos podría encontrarse parte de la explicación de las características específicas que estas personas presentan en el procesamiento cognitivo, en la capacidad visoespacial y en las funciones ejecutivas (Rivera *et al.*, 2002). Por otro lado, otros estudios sostienen que los déficits cognitivos y conductuales observados en el SXF están relacionados con una disfunción en estructuras dorsolaterales prefrontales y en los circuitos orbitofrontales (Medina-Gómez, 2014). Estos hallazgos confirman que el núcleo central del perfil cognitivo en este síndrome se explica por déficits en las funciones ejecutivas (Van der Molen *et al.*, 2010; Peng *et al.*, 2013).

4.1.3. Transmisión hereditaria

El SXF presenta una herencia dominante ligada al cromosoma X y con penetrancia incompleta (De Diego, 2014). Cuando el gen FMRI se vuelve inestable, con más de 50 repeticiones del trinucleótido CGG, puede transmitir un gen afectado con mutación completa en las siguientes generaciones (Pugin *et al.*, 2017). Además, se considera un rango intermedio o zona gris aquellos alelos que poseen entre 41 y 54 repeticiones. En la zona gris es posible la expansión del alelo de premutación a mutación completa. Además, la zona gris se ha considerado en algunos estudios como factor de riesgo para desarrollar síntomas de parkinsonismo (Salcedo-Arellano, Hagerman y Martínez-Cerdeño, 2019). La inestabilidad del gen favorece la presencia de mutaciones en mosaico, es decir, presencia de alelos con mutación completa y con premutación. Se estima que alrededor del 12% de las personas afectadas presenta este tipo de mutación en mosaico (Pugin *et al.*, 2017). Debido al fenómeno de anticipación con el que se hereda esta enfermedad, se pueden estudiar los riesgos de transmisión de una premutación a las siguientes generaciones. Sherman (1988) estudió estos riesgos y quedan descritos en lo que se conoce como la *paradoja de Sherman*, la cual explica por qué el patrón de herencia no se ajusta a las leyes de Mendel (Lantigua, 1997).

De Diego (2014) señala que las mujeres son portadoras si el gen FMRI está mutado o premutado en cualquiera de sus cromosomas X. Estas mujeres tienen un 50% de posibilidades de transmitir su cromosoma alterado a su descendencia. El 50% de sus hijos e hijas no presentará alteración, pero el otro 50% presenta riesgos diferentes de afectación por el SXF. Esto va a depender del género del descendiente, de la presencia o no de interrupciones AGG y del número de repeticiones del trinucleótido CGG de la madre. Cuantas menos repeticiones tenga la madre, menor será la probabilidad de tener un hijo o hija afectados. En cuanto a los varones, cuando su cromosoma X está premutado transmiten el gen FMRI afectado al 100% de sus hijas, adquiriendo ellas la premutación, pero no una mutación completa. El tamaño de la mutación no suele aumentar cuando el que transmite es el hombre, e incluso puede disminuir. Así, sus hijas presentarán una premutación de tamaño similar a la de su padre (Fernández-Carvajal, 2014). Sus hijos varones no estarán afectados por recibir de él el cromosoma Y. Así, las madres de un hijo o hija afectados son portadoras obligadas de la premutación.

4.1.4. Procedimiento diagnóstico y consejo genético

Los bebés recién nacidos con SXF no presentan rasgos fenotípicos claros o evidentes y esto complica el diagnóstico precoz. Las primeras sospechas en la familia de atipicidades en el desarrollo de su hijo se suelen dar hacia el primer año de vida, con la falta de iniciativa comunicativa, ausencia de balbuceos o bajo interés social (Fernández y de Diego, 2014).

Existen algunas herramientas de diagnóstico observacional como la elaborada por Hagerman, Amiri y Conister (1991), el cuestionario creado por Maes *et al.* (2000) o el protocolo HRD-2 (Medina-Gómez y García-Alonso *et al.* (2014). Sin embargo, cualquier herramienta de diagnóstico observacional solo será útil para realizar un cribado que justifique la realización de un estudio molecular, sin ser válida por sí misma para emitir un diagnóstico.

Desde el año 1969 el diagnóstico del SXF se realizaba con pruebas citogenéticas, buscando anomalías estructurales y contando al microscopio los sitios frágiles del cromosoma X. Esta técnica era muy compleja y resultaban muchos falsos positivos. A partir de 1991 se empieza a usar la técnica del Southern Blot, analizando únicamente los tripletes CGG buscando anomalías en la metilación en FMRI y posibles expansiones (Fernández y de Diego, 2014). Este método es más preciso y exacto. Permite identificar a los individuos con un número de repeticiones normales, con la premutación y con la mutación completa. Sin embargo, este método es muy costoso y laborioso (Ribate *et al.*, 2010). Otro método que se usa en la actualidad es la técnica con la PCR (Reacción en cadena de Polimerasa). Se trata de una técnica más barata y rápida, que permite identificar repeticiones por debajo de las 100-120. Así, permite identificar individuos sin atipicidad en el gen afectado. Con esta técnica se puede realizar un screening de los individuos con discapacidad intelectual descartando el SXF (Ribate *et al.*, 2010). La combinación de la técnica Southern Blot y la PCR obtienen un 99% de sensibilidad, pero en la actualidad las PCR son muy sensibles y eficaces por sí solas.

Por otro lado, existen técnicas de diagnóstico prenatal, con técnicas moleculares, análisis de muestras del líquido amniótico, vellosidades coriónicas o sangre fetal que entrarían en la categoría de métodos de prevención. Sería muy recomendable guardar un contacto estrecho con el profesional médico de referencia para asegurarse de que dichas se realizan en el momento adecuado de la gestación. Dentro de esta categoría se encuentran también los métodos de reproducción asistida, a través de la donación de gametos sanos o a través de la fecundación *in vitro* con selección embrionaria de aquellos embriones que no hayan heredado la mutación del cromosoma X. Esta última se conoce como diagnóstico preimplantacional. A través de estas técnicas se previenen embarazos de riesgo para madres con la premutación (Fernández y de Diego, 2014). El consejo genético da la oportunidad de conocer la probabilidad de que el futuro hijo o hija herede la mutación completa o premutación del cromosoma X. Teniendo esta información los padres y madres pueden tomar decisiones de manera informada y conocer las alternativas de las que disponen (Carrasco-Mairena, 2001).

El consejo genético ha de tener en cuenta factores importantes como las distintas expresiones de la mutación (premutación, mosaicismo) o el riesgo de expresión en futuras generaciones dependiendo del número de repeticiones (Ribate *et al.*, 2010). A través del consejo genético se puede encontrar la opción que mejor encaje con cada familia y minimizar los riesgos de que sus descendientes o parientes presenten el SXF (Fernández y de Diego, 2014). Aún hay mucho trabajo por delante a la hora de incluir un protocolo de detección eficaz y sistemático en los organismos de salud pública. El SXF es la causa más frecuente de DI heredada, afectando a 1 de cada 4000 hombres y a 1 de cada 8000 mujeres (Cordeiro *et al.*, 2020). La prevalencia de las personas portadoras es de 1:250 en mujeres y de 1:750 en hombres (De Toledo, 2014). A pesar de su alta prevalencia, aún hay un gran desconocimiento entre los profesionales de la salud, educadores y sociedad en general al respecto. Esto se evidencia en que alrededor de un 80% de personas afectadas o portado-

ras no tienen su diagnóstico (Medina-Gómez, 2014). Sería conveniente y exigible barajar este síndrome en todos los varones con DI o atipicidades en el desarrollo psicomotor sin causa clara. Asimismo, sería de gran utilidad considerarlo también en todos los casos de mujeres con DI leve. Y, desde luego, sería de obligado cumplimiento descartar el SXF en familias con una historia médica positiva para el síndrome, sobre todo en aquellas en las que haya miembros varones con DI (Ribate *et al.*, 2010). El consejo genético es útil e importante para todas las familias afectadas, tanto si son padres y madres de un niño o niña afectado, como si son familiares de ellos, siguiendo un enfoque preventivo (Carrasco-Mairena, 2001). Debemos continuar trabajando para la información, visualización, e implantación de protocolos de prevención.

Por último, un aspecto del diagnóstico al que siempre se debe atender es a su comunicación a la familia. Para familias con hijos con atipicidades en su desarrollo el momento en el que reciben el diagnóstico es un proceso duro y muy importante. Una buena comunicación y orientación impacta en el afrontamiento y disposición de la familia ante su nueva realidad. En el caso de las familias con un miembro con SXF la comunicación del diagnóstico es un momento especialmente sensible por su carácter hereditario. La familia está directamente implicada en la prevención del síndrome, la detección de portadores y portadoras, el consejo genético, el diagnóstico prenatal y preimplantacional, y, por tanto, los profesionales deben otorgar el lugar, el tiempo y la atención que cada uno de los miembros necesite para comprender la situación. Durante esta etapa, las Asociaciones del SXF juegan una labor imprescindible de acogida, acompañamiento y orientación, tanto para la familia como para los profesionales que rodean al niño o niña afectado.

4.1.5. Comorbilidad con otros trastornos: TEA, TDAH, Epilepsia

El SXF presenta comorbilidad con otros trastornos del neurodesarrollo. Entre ellos destaca la comorbilidad con el TEA y con el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) (Calvo, 2016). En el caso del TEA sindrómico (TEA asociado a síndromes específicos), el SXF es una de las principales causas de autismo hereditario. El SXF representa entre el 1 y 6% de todos los casos TEA (Cordeiro, 2020). A pesar de que existe variabilidad en las conclusiones de los expertos, la prevalencia estimada de TEA en personas con SXF es del 50% (Abbeduto, Mcduffie y Thruman, 2014). El TEA y el SXF se diagnostican normalmente en momentos separados. Es muy frecuente que se reciba en un primer momento un diagnóstico de autismo, lo cual suele llevar a un estudio genético donde se encuentra la mutación del cromosoma FMR1 y a un posterior diagnóstico de SXF (Cordeiro, 2020). Sin embargo, aunque la comorbilidad entre el SXF y el TEA se comenzó a estudiar hace más de 30 años (Brown *et al.*, 1982) aún faltan muchas cuestiones por aclarar. Por ejemplo, existen dudas sobre el hecho de que el TEA en personas con SXF presente las mismas atipicidades neurobiológicas que el TEA no sindrómico. Obtener evidencias sobre este aspecto sería de gran relevancia a la hora de investigar sobre los posibles beneficios compartidos de tratamientos farmacéuticos eficaces en cualquiera de ambos perfiles (Abbeduto, Mcduffie y Thruman, 2014). Abbeduto *et al.* (2007) encontraron evidencias a favor de las siguientes diferencias entre las personas con SXF y TEA asociado y las personas con TEA no sindrómico. Parece que las personas con SXF diagnosticadas de TEA tienen menos dificultades a nivel social y comunicativo que las personas con TEA no sindrómico, pero parecen presentar mayor severidad en sus intereses restringidos, comportamientos repetitivos, así como una mayor ansiedad e hiperactividad.

Por otro lado, el SXF presenta una alta comorbilidad con el TDAH. Se estima que el 50% de los niños afectados de SXF cumplirían los criterios precisos para tener un diagnóstico de TDAH (Novel-Alsina y Estaba-Castillo, 2014). Es por ello por lo que sería conveniente tener en mente esta comorbilidad ante los casos de TDAH para que los profesionales puedan estar atentos a posibles fenotipos conductuales propios del SXF (u otros perfiles comórbidos) y así realizar los estudios genéticos correspondientes (Artigas-Pallares, 2003).

Por último, señalaremos la comorbilidad significativa del SXF con la epilepsia (Muñoz-Yunta *et al.*, 2008). Se ha encontrado que la atipicidad en la codificación de la proteína *fmrp* favorece el aumento de la excitabilidad neuronal y así, de la susceptibilidad a la epilepsia asociada a alteraciones dendríticas (Tuchman, Moshe y Rapin, 2005).

4.1.6. Trastornos en personas portadoras de la premutación: FOP, FXTAS, FXAND

Las personas portadoras de la premutación presentan también manifestaciones destacables. Las más comunes son: el fallo ovárico precoz (FOP), el síndrome de temblor/ataxia asociado al X frágil (FXTAS) y trastornos neuropsiquiátricos asociados al X frágil (FXAND).

Las mujeres portadoras tienen entre un 16 y 30% de probabilidades de desarrollar FOP (Fernández-Carvajal, 2014). El FOP es una patología clínica del desarrollo de los ovarios, los cuales dejan de funcionar de manera normal en mujeres menores de 40 años. Se producen amenorreas y alteraciones hormonales. En población sin mutaciones relacionadas con el X frágil, el FOP tiene una incidencia del 1%, (Mila y Mallotas, 2001), mientras que las mujeres portadoras tienen 20 veces más probabilidad de presentarlo (Saldarriaga-Gil, Tascon Ospina y Herrera-Castañeda, 2020). Es sorprendente el curso del FOP en las mujeres portadoras: el riesgo de padecerlo aumenta con el número de repeticiones, pero alcanzadas las 100 repeticiones el riesgo disminuye. El diagnóstico del FOP se realiza a través de estudios hormonales de laboratorio como la prolactina en suero y la FSH, buscando si esta se encontrará en rangos característicos de la menopausia. Es recomendable este tipo de estudios, así como un estudio molecular del SXF para aquellas mujeres con infertilidad o fallo ovárico antes de los 40 años (Fernández-Carvajal, 2014) Toda la información que las mujeres puedan obtener contribuirá a aumentar su bienestar, disminuyendo su incertidumbre y permitiéndole tomar decisiones y planificar su vida reproductiva o familiar.

De la misma manera que las manifestaciones clínicas varían dependiendo del sexo de las personas afectadas, las manifestaciones en las personas con premutación también son diferentes en función de si son hombres o mujeres. Los hombres tienen entre un 33% y 45% de probabilidades de desarrollar FXTAS, frente al 16% en las mujeres. Aunque la presentación clínica es muy heterogénea, es frecuente que aparezcan varios de estos síntomas: dismetría (fallo en el cálculo de distancias) y en consecuencia dificultad para andar, dificultades en la articulación del lenguaje, temblor intencional (atáxico o cerebeloso) en las manos, síntomas del parkinsonismo (temblor corporal en reposo, bradiquiesia o enlentecimiento de movimientos), rigidez en las extremidades superiores, distonías y deterioro cognitivo (demencia subcortical frontal). Para un diagnóstico de FXTAS, aparte de presentar algunos de estos síntomas, debe corroborarse la existencia de la premutación en el gen *FMR1* y lesiones en la sustancia blanca en el pedúnculo cerebeloso medio (Fernández-Carvajal, 2014). El inicio de los síntomas de FXTAS a menudo ocurre durante la séptima década de la vida y tiene una progresión lenta. Además, se asocia el número

de repeticiones en la premutación con la intensidad y cantidad de síntomas (Salcedo-Arellano *et al.*, 2019).

El estudio de las manifestaciones clínicas asociadas a la premutación del gen FMR1 ha encontrado diferencias significativas con respecto a la población general. Es por ello por lo que se ha propuesto un nuevo término para nombrar aquellas manifestaciones neuropsiquiátricas en portadores; FXAND o trastornos neuropsiquiátricos asociados al cromosoma X frágil (Cabal-Herrera, *et al.*, 2020). El término FXAND se refiere a las manifestaciones neuropsiquiátricas que suelen ocurrir a una edad más temprana que FXTAS. Hagerman *et al.* (2018) describen las manifestaciones más comunes encontradas en personas portadoras. Desde el inicio de la vida se encuentran algunas diferencias significativas. Los bebés con premutación parecen mostrarse más sensibles a estímulos sensoriales. Además, los niños con premutación tienen tasas más elevadas de TDAH y TEA. Durante el desarrollo se ha encontrado que problemas psiquiátricos como ansiedad y depresión suelen aparecer antes del FXTAS. La ansiedad es el problema más común en portadores y suele aparecer en la infancia. Algunos estudios han demostrado que los trastornos más comunes entre portadores relacionados con la ansiedad son los trastornos de ansiedad generalizada, la fobia específica, fobia social o trastorno obsesivo compulsivo. Se ha podido descartar que estos trastornos tengan que ver con el hecho, en muchas personas con premutación, de formar parte del proceso de crianza de un niño con mutación completa. En cuanto a la depresión, se ha encontrado que ocurre en aproximadamente un 40% de los portadores, siendo su edad de aparición significativamente más alta que en población general, lo cual puede tener que ver con la aparición de cambios degenerativos relacionados con FXTAS. Por otro lado, se encuentra una mayor tasa de dolor crónico, fibromialgia y fatiga crónica entre los portadores. Así mismo, las personas con premutación son más vulnerables a problemas del sueño. Aunque los problemas de sueño pueden estar relacionados con la ansiedad y la depresión, se ha encontrado que en personas con premutación generalmente comienzan antes de padecer cualquier trastorno psiquiátrico.

Para tener una visión global y ajustada del perfil de las personas con premutación del gen FMR1 es importante tener en cuenta que su vulnerabilidad a ciertas manifestaciones clínicas está sujeta a muchos factores. Debemos huir de la explicación causa-efecto y tener en cuenta no solo los factores puramente genéticos o epigenéticos, sino también los factores ambientales a nivel de micro y macrosistemas (Hagerman *et al.*, 2018).

4.2. Perfil de niños/as, hombres y mujeres con mutación completa

El SXF se caracteriza por una gran variedad de manifestaciones biológicas, neurocognitivas, conductuales y sociales diferentes para cada persona en función del número de tripletas, sexo y edad (Medina-Gómez, 2014). En este apartado se abordará de manera diferenciada el fenotipo de las personas con mutación completa del SXF según las dos últimas variables.

4.2.1. El fenotipo del SXF en la infancia

Como hemos señalado previamente, la mayoría de los recién nacidos no presentan una apariencia física que haga sospechar de la existencia del síndrome. Las primeras dudas se inician en la infancia temprana, cuando los padres comienzan a percibir un cierto desfase en la adquisición de los hitos del desarrollo, tales como dificultades para caminar, retraso en la adquisición del habla, etc., así como otra serie de conductas atípicas como

aleteos, mordedura de manos, falta de control de impulsos, hiperactividad y comportamientos propios del trastorno del espectro del autismo (Medina-Gómez, 2014). Es aquí cuando comienza el camino hacia el diagnóstico genético del SXF que, en ocasiones, suele concluir tras los primeros años de escolarización en el caso de los varones, y en la adolescencia tardía en el caso de las mujeres. Una variable que supone una pista importante sobre la que ponerse en marcha hacia el diagnóstico temprano es la existencia de familiares directos con discapacidad intelectual o la presencia previa de afectados por el SXF en la familia.

Siguiendo a Medina-Gómez, García-Alonso y De Diego (2014), la síntesis de los rasgos más característicos asociados a los niños y niñas con mutación completa del SXF es:

- Trastornos motores: retraso en la adquisición de hitos motores e hipotonía.
- Problemas cognitivos: discapacidad intelectual desde leve a severa, problemas de aprendizaje, problemas específicos de comprensión, dificultades de razonamiento matemático y déficit de atención.
- Problemas de lenguaje: retraso en la adquisición o ausencia, dispraxia verbal, mejor comprensión que expresión, repetitivo e inusual, problemas en lenguaje social y mutismo selectivo.
- Dificultades sociales: comportamientos propios de TEA, evitación de la mirada, ansiedad social, timidez extrema, estereotipias, aleteo, morder, etc.
- Trastornos de integración sensorial: defensividad táctil, e hiper o hiposensibilidad a estímulos.
- Síntomas neurológicos: epilepsia, trastornos del suelo, pérdida de sensibilidad o equilibrio.
- Enfermedades psiquiátricas: depresión, ansiedad y trastorno obsesivo compulsivo.

La mayoría de estas características seguirán presentes en la etapa adulta de las personas con SXF (De Diego, 2014).

4.2.2. Fenotipo físico y conductual en varones con SXF

Medina-Gómez (2014) y Medina-Gómez y García-Alonso (2014) señalan las siguientes características del fenotipo físico:

- Dismorfias faciales: macrocefalia, cara alargada y estrecha, fisuras palpebrales estrechas, frente prominente, boca grande con labios gruesos y labio inferior evertido, orejas grandes, prognatismo, paladar ojival con maloclusión dental.
- Alteraciones oftalmológicas: defectos de refracción y estrabismo.
- Otitis media recurrente y sinusitis.
- Alteración del tejido conectivo: hiperlaxitud articular, hipotonía, torpeza motora, pies planos; línea de Sidney, hiperelasticidad cutánea, escoliosis.
- Afectaciones cardiocirculatorias: prolapso de la válvula mitral y dilatación aórtica.
- Alteraciones endocrinas: macroorquidismo pospuberal.
- Convulsiones.
- Alteraciones del sueño: insomnio y apneas obstructivas.

En un 30% de los casos, los rasgos físicos no están presentes o son poco evidentes. Por el contrario, la presencia de características del fenotipo conductual, cognitivo y lingüístico permite sospechar el diagnóstico en casi todos los afectados con el síndrome, ya que tienen un fuerte condicionamiento genético (Artigas-Pallares, 2011; Medina Gómez, 2014).

Con relación al fenotipo cognitivo conductual en varones con SXF, Medina-Gómez (2014), y Medina-Gómez y García-Alonso (2014) recogen las siguientes características:

- Discapacidad intelectual moderada o severa en el 80-90% de los casos.
- Déficits en funciones ejecutivas: planificación, abstracción, habilidades visoconstructivas, resolución de problemas, comprensión de reglas, razonamiento abstracto, flexibilidad cognitiva, etc.
- Problemas de atención: selectiva (focalizarse en lo importante e ignorar el resto de estímulos), alternante (cambiar el foco de un estímulo a otro) y dividida (capacidad para responder simultáneamente a dos estímulos o tareas).
- Hiperactividad e impulsividad en el 50-80% de los casos.
- Trastornos de integración sensorial: dificultad para la organización, integración y entendimiento de estímulos, en especial auditivos (ruidos, gritos, exclamaciones verbales en voz alta), táctiles, (contacto físico, abrazos, besos, ropa ajustada, etc.), visuales, olfativos (perfumes, ambientadores, etc.).
- Trastornos de ansiedad: ansiedad social y fobias específicas (conductas de aproximación-avoidancia).
- Conductas características de TEA: aleteos de manos, estereotipias, y defensibilidad sensorial (evitación del contacto físico y visual).
- Trastornos del lenguaje y la comunicación: dificultades morfosintácticas, fono-articulatorias y pragmáticas (p. ej., evitación de la mirada, lenguaje perseverante).

Los varones con la premutación no suelen presentar alteraciones morfológicas significativas, aunque en un cierto porcentaje de casos de premutados en edad avanzada, se desarrolla el síndrome de Temblor/taxia (FXTAS) (Medina- Gómez, 2014).

4.2.3. Fenotipo físico y conductual en mujeres con SXF.

En relación al fenotipo físico en las mujeres con mutación completa, no existe una caracterización específica vinculada al género, por lo que se asumen los mismos rasgos descritos en los varones. No obstante, se ha constatado que esas características físicas suelen manifestarse de manera muy leve en las mujeres, llegando a pasar desapercibidas en la mayoría de ellas. Este hecho favorece el infradiagnóstico y el diagnóstico tardío en las mujeres con SXF.

Hagerman (2002), Ferrando y Puente, (2008), Medina-Gómez y García-Alonso (2014) y Bartholomay *et al.* (2019) señalan las siguientes características:

- Discapacidad intelectual entre leve y moderada en el 50% de los casos.
- Alteración de las funciones ejecutivas (planificación, organización, resolución de problemas, flexibilidad cognitiva, control inhibitorio y memoria de trabajo).
- Hiperactividad, impulsividad y dificultades atencionales en el 33% de los casos.
- Problemas de aprendizaje: especialmente en matemáticas y aritmética. Trastornos de la lectoescritura.
- Dificultades en el razonamiento abstracto.
- Dificultades en la teoría de la mente: interpretación errónea de claves contextuales, emocionales e intencionales de los otros.
- Trastornos del lenguaje y la comunicación: a nivel léxico-sintáctico (dificultad para elaborar relatos complejos, estructurar la información, organizar, enlaces, contextualización, etc.) así como de la pragmática (evitación de la mirada, lenguaje perseverante, claves no verbales, etc.).

- Sintomatología ansiosa significativa en el 25-50% de los casos.
- Trastornos de ansiedad: ansiedad social (siendo altamente observables las conductas de evitación social y el consecuente aislamiento social), fobias específicas y trastorno de ansiedad generalizada.
- Timidez extrema.
- Mutismo selectivo.
- Baja autoestima.
- Trastornos del estado de ánimo: depresión.
- Labilidad emocional: cambios bruscos de humor, reacciones emocionales desproporcionadas, dificultades de autorregulación emocional.
- Rasgos característicos de trastorno del espectro autista (solo en algunos casos): comunicación e interacción social y estereotipias.

En relación con el 50% de las mujeres afectadas que no presentan discapacidad intelectual, se infiere que heredar la mutación completa de FMR1 no se corresponde directamente con el desarrollo del fenotipo del SXF, sino que representa un riesgo genético para un conjunto particular de rasgos físicos, cognitivos, socioemocionales y conductuales. Los signos y síntomas fenotípicos se expresarán de manera diferente como resultado de la inactivación de X, otros factores genéticos e influencias ambientales (Bartholomay *et al.*, 2019).

Por otro lado, a pesar de que lo esperable sería que las mujeres desarrollasen un gran nivel de autonomía respecto a los hombres, se ha comprobado que esa diferencia no es tan significativa. El motivo subyacente parece ser la falta de intervención en edades tempranas en el caso de las chicas (Bartholomay *et al.*, 2019).

En el caso de las mujeres portadoras de la premutación, se ha constatado la presencia de muchos de los rasgos propios de las mujeres con mutación completa, pero de manera menos acentuada, siendo especialmente distorsionante lo referente a la sintomatología ansiosa y las dificultades en la interacción social (Medina Gómez, 2014).

Finalmente, cabe destacar que en las personas con SXF se han constatado buenos niveles de competencia en el procesamiento simultáneo, en el reconocimiento visual, en la comprensión de los principios globales, en la utilización de materiales concretos y tangibles, en la utilización de mapas y planos, siempre que todo el material se presente de manera conjunta (Medina-Gómez, 2014).

A pesar de que las personas con SXF comparten una serie de rasgos fenotípicos, es muy importante señalar que las características que definen el síndrome no aparecerán de manera sistemática en todas y cada una de las personas diagnosticadas. Tampoco lo harán con la misma intensidad o en la misma etapa de desarrollo. No todas las personas cumplen todos los criterios diagnósticos. Una visión más ajustada es comprender que el resultado de la interacción entre la genética (o la diferente expresión del gen en cada persona) y el ambiente (o las experiencias y contextos específicos de cada uno) es lo que determinará el perfil de cada persona, compartiendo algunos rasgos, pero diferenciándose en otros muchos. Esta visión explica la diversidad y el gran espectro de manifestaciones de las personas afectadas (Medina-Gómez y García-Alonso, 2014). Es por ello por lo que es tan importante apostar por una atención e intervención individualizada y centrada en la persona.

4.2.4. Otras manifestaciones clínicas asociadas: ansiedad en personas con SXF

A nivel biológico se ha constatado que el déficit de proteína *fmrp* genera una alteración neuroendocrinológica en la función hipotalámica-hipófisis-adrenal, relacionada con el elevado grado de ansiedad y la hiperactividad de las personas con SXF (Wisbeck *et al.*, 2000). Rescatando las claves de los fenotipos de infantes, varones y mujeres con mutación completa, se desprende que la ansiedad es un rasgo común en ellos, llegando a afectar aproximadamente al 30-70% de las personas con SXF (Medina-Gómez, 2014). Esta tasa es, según algunos autores, superior en un 3,1% a la observada en personas con discapacidad intelectual con diferente etiología (Cooper *et al.*, 2007) y un 8,9% mayor que en la población general (Martín-Pérez *et al.*, 2003). En la edad escolar y la adolescencia son frecuentes los problemas de fobia social, ansiedad, conducta obsesivo-compulsiva, labilidad emocional y agresividad. En las niñas, la ansiedad social es más intensa y puede acompañarse de depresión (Artigas-Pallarés y Brun-Gasca, 2001). Por otro lado, las consecuencias de la propia discapacidad de estas personas dificultan, o incluso impiden, que expresen el malestar o distrés propio de un trastorno de ansiedad, agravando así el propio problema. Lo más habitual es observar manifestaciones en forma de síntomas y signos motores o fisiológicos que caracterizan, en parte, el fenotipo conductual (Cornish, Munir y Wilding., 2001) y que desembocan en muchos casos en alteraciones de conducta, respuestas disfuncionales, y en la gran mayoría de las personas con SXF, en un estado de aislamiento social no deseado.

En la Asociación Síndrome X-Frágil de Madrid (ASXFM), la intervención que realizamos desde el año 2006 a través de los programas de atención directa en entornos naturales nos revela que, de manera general, el trastorno de ansiedad social o fobia social es la psicopatología más frecuente en las personas con SXF con las que trabajamos. Además, esta sería de carácter generalizado, dado que las situaciones temidas suelen incluir un amplio abanico de situaciones sociales menos aquellas en que las que la persona se relaciona con personas “seguras”, siendo estas generalmente familiares directos. Asimismo, solemos observar que existen ciertos agentes con los que, a pesar de que las personas con SXF se relacionan casi a diario, se generan respuestas de evitación/escape, que pueden ir desde el intento de huida o rechazo al comienzo de la interacción, mutismo, aleteos, enfado y rabietas, etc., hasta algunas conductas que se mantienen durante toda la interacción, como, por ejemplo, la evitación de la mirada.

Además de las ya mencionadas, las manifestaciones más frecuentes de la ansiedad social son las estereotipias (aleteos, conductas de rascado o mordedura de manos), las conductas agresivas (rotura de objetos, golpear a otras personas), las conductas disruptivas (lloros, resistencia a los cambios, negativismo, aferrarse a objetos o personas), las reacciones compulsivas, la agitación psicomotriz y verbal (huida, gritos, rabietas), etc. (Cornish *et al.*, 2001).

Algunos estudios refieren que estas personas prefieren observar en lugar de participar activamente en la realización de actividades, incluso que se pueden mostrar incómodos ante saludos, cumplidos, críticas o al ser el centro de atención, ya que no pueden procesar estas situaciones de forma adecuada (Artigas-Pallares, 2011). No obstante, son personas que desean participar, hablar y que se les escuche, saludar con contacto físico, acercarse a desconocidos, recibir halagos, tener responsabilidades visibles, etc., pero que se ven limitadas por un elevadísimo nivel de ansiedad que provoca que la conducta mani-

fiesta transmita un mensaje diferente a su interlocutor y/o acompañantes, llegando a ser altamente disfuncional en muchos de los casos.

Secundaria y paralelamente, encontramos una alta prevalencia de conductas obsesivas y trastorno obsesivo compulsivo (TOC). La conducta obsesiva es mayormente visible en la infancia (fijación con ciertas figuras como robots o personajes infantiles, móviles y tablets, unboxing, ruidos blancos y determinados sonidos, transportes, etc.) aunque tenemos constancia de que en algunos casos se perpetua en la adolescencia y adultez, llegando a derivar en TOC. Las obsesiones que las propias mujeres con SXF han declarado experimentar con mayor frecuencia, estarían relacionadas con otras personas (cantantes o artistas famosos, chicos y chicas de su entorno próximo con el que desearían tener una relación amorosa o de amistad) así como el móvil, el orden y objetos diversos.

En relación a las fobias simples, desde la ASXFM se han identificado algunos elementos comunes a un alto número de participantes que generan una respuesta fóbica, como los perros y las tormentas. Las conductas más características de evitación a consecuencia de estas fobias suelen ser, en el caso de los perros, salir corriendo para evitar aproximarse al animal en cuestión, empujar a la persona acompañante para alejarse lo más posible del perro que se aproxima, intentar cambiar de acera, esconderse en el portal o rellano más próximo, etc. En el caso de la fobia a las tormentas, se han registrado varios casos de auto y/o hetero agresiones momentos antes de empezar a llover o cuando se escuchan truenos, lo cual, puede llegar a suponer un grave peligro si la situación se desarrolla en escenarios como el coche, el tren, etc. También se observa agitación motora, llanto, no querer salir de casa, etc. Por otra parte, cabe mencionar que el trastorno de ansiedad generalizada también es una psicopatología que observamos en varones y mujeres de la ASXFM, pero con una prevalencia significativamente menor.

Para afianzar con evidencia científica todos estos datos y conclusiones, sería necesario llevar a cabo investigaciones cuyos datos respalden las conjeturas extraídas de la experiencia de la intervención con personas con este síndrome.

4.3. Perfil comunicativo y lingüístico de las personas con SXF

4.3.1. Aspectos generales de comunicación y lenguaje en el SXF

Desde las primeras descripciones del perfil psicológico y del fenotipo conductual de personas con SXF se incluye un funcionamiento diferencial en procesos de comunicación y lenguaje.

En la *checklist* diagnóstica para este síndrome de Hagerman, Amiri y Conister (1991) se señalan dos rasgos a este respecto: “habla repetitiva” y “dificultad en contacto ocular”. De forma complementaria, en el protocolo HRD-2 de García-Alonso y Medina-Gómez (2008) se añaden algunos rasgos relacionados con comunicación y lenguaje, como son: angustia ante situaciones de relación social, y conductas de evitación social y aproximación-evitación en situaciones sociales (en los que puntuaban en 100% de los participantes de su trabajo). Para algunos autores, como O’ Brien (2002) las alteraciones de comunicación y lenguaje aparecen indisolublemente asociadas en SXF a dificultades en el funcionamiento social. En este sentido es necesario recalcar los ya mencionados datos sobre comorbilidad entre SXF y TEA, aspecto este que no siempre ha sido tomado de forma diferencial en las composiciones muestrales de los trabajos en SXF.

Es de destacar, además, que en la caracterización médica del SXF hay rasgos físicos típicos del síndrome cuya presencia va a influir necesariamente en aspectos del ámbito de la comunicación y del lenguaje, como es la afectación de la articulación del habla derivada de presencia de paladar hendido, o de prognatismo (o de ambos simultáneamente).

La característica presencia de discapacidad intelectual en personas afectadas de este síndrome genético ha dado lugar a que se hayan establecido numerosas comparaciones entre el funcionamiento psicológico (también en el ámbito de comunicación y lenguaje) de personas con SXF y de otros síndromes de origen genético. Entre los síndromes genómicos, SXF es uno de los que se señala que las capacidades verbales pueden estar afectadas o sufrir un retraso incluso solo ligero, frente a más marcados problemas en comunicación no verbal (particularmente dificultades en contacto ocular) acompañados de ansiedad social (Sudhalter y Belser, 2001). En general se observa un marcado retraso en la producción de primeras palabras, lo que, en casos aún no diagnosticados, suele ser uno de los principales motivos de consulta familiar (Calvo, Quintero, Pérez y Sánchez, 2014) o de alerta en contextos de escuelas infantiles.

Para una detallada caracterización de los procesos de comunicación y lenguaje en personas con SXF quizás lo más deseable sea analizar su funcionamiento atendiendo a los distintos componentes del lenguaje, y diferenciando procesos de producción y recepción.

4.3.2. Funcionamiento en aspectos fonológicos

El perfil fonológico en SXF se define por una frecuente presencia de problemas articulatorios y de producción fónica (Artigas-Pallares, y Brun-Gasca, 2004, los encuentran en el 80% de las muestras que estudian). Diversos trabajos refieren un habla repetitiva (Medina-Gómez y García-Alonso, 2014) en un 88,8% de las personas con SXF evaluadas). Por su parte, Huelmo, Martínez y Diez-Itza (2017) proponen un perfil fonológico específico del SXF que, en relación con el de personas con síndrome de Down (SD), estaría caracterizado por una incidencia relativa mayor de procesos de estructura de sílaba y menor en procesos de sustitución y omisión. Para estos autores, el perfil fonológico en el SXF podría considerarse más cercano al observado en el síndrome de Williams, generalmente caracterizado como de un funcionamiento relativamente próximo al desarrollo habitual.

Con relación al habla, el reciente trabajo de Schmitt *et al.* (2020) sobre neurofisiología de producción de habla en personas con SXF detecta que, antes de la producción del habla, los participantes con SXF mostraron baja conectividad fronto-temporal y mayor potencia gamma frontal (lo cual se relaciona con menos inteligibilidad del habla y déficits de comunicación social). En contraste con las caracterizaciones previas, Roberts *et al.* (2007) encuentran en niños (varones) con SXF resultados de producción de habla a niveles del desarrollo normotípico, con mucho mejores resultados que el grupo con SD. Para otros autores, como Barnes *et al.* (2002), resulta arriesgado hablar de un único perfil homogéneo en SXF, debido a las diferencias individuales y a los sesgos de la selección muestral de los estudios muestras.

4.3.3. Funcionamiento en aspectos morfosintácticos

Con relación al desarrollo morfosintáctico, el influyente trabajo de Price *et al.* (2007) pone de manifiesto que el perfil de comprensión en morfosintaxis de niños (varones) con SXF (diferenciando con y sin TEA) está a caballo entre las dificultades en SD y el funcionamiento normotípico (tanto en el subgrupo con TEA como en el de sin TEA), no

encontrándose diferencias con relación al perfil de dificultades en el manejo de aspectos morfosintácticos, en procesos de producción, entre subgrupos de SXF con y sin TEA (Estigarribia *et al.*, 2011).

Resultados interesantes arroja el estudio de Price *et al.* (2008) al analizar la complejidad sintáctica de las producciones de niños (varones) con SXF en contextos conversacionales. Encuentran una sintaxis más simple que la esperada por la edad cronológica, pero con mayor complejidad sintáctica conversacional que el grupo con SD. En la misma línea va el trabajo longitudinal de Martin *et al.* (2013). Los resultados muestran que las habilidades del lenguaje expresivo están afectadas en niños (varones) con SXF, claramente por debajo de lo que cabría esperar según la edad mental no verbal, y, en este caso, en niveles similares al grupo con SD, con excepción de los aspectos morfosintácticos, en los que el grupo con SXF obtiene mejores resultados que el grupo con SD. Asimismo, Martin *et al.* (2013), en un estudio también longitudinal en el que se analiza la sintaxis de las producciones de niños (varones) con SXF, encuentran que, aunque las habilidades de lenguaje expresivo en SXF están al nivel del grupo con SD (por debajo claramente de su edad no verbal), el desempeño en sintaxis es mejor en SXF que en SD.

Es necesario analizar la composición muestral de los distintos trabajos, puesto que cuando se evalúa la complejidad sintáctica de la producción de mujeres con SXF no se observan llamativas diferencias en complejidad, aunque sí en la longitud media de las emisiones (Kover y Abbeduto, 2019), siendo que los autores atribuyen a otras demandas del discurso (como la memoria fonológica y la memoria de trabajo verbal) las diferencias en la longitud oracional en el subgrupo de mujeres con SXF.

4.3.5. Funcionamiento en aspectos semánticos y pragmáticos

Por lo que respecta a los procesos de vocabulario, cabe señalar que, aunque con un inicio habitualmente demorado en la producción, una vez que aparecen las primeras palabras, el desarrollo e incremento de vocabulario en personas con SXF se produce con un relativo buen progreso (Artigas-Pallares y Brun-Gasca, 2004) siguiendo las pautas, aunque demoradas, del desarrollo habitual (Brun-Gasca *et al.*, 2001). En los procesos de comprensión de palabras los niveles de éxito en las tareas evaluadas sitúan al grupo de personas con SXF por debajo del desarrollo normotípico, pero con mejores resultados que otros grupos sindrómicos, como SD (Roberts *et al.*, 2007). En el reciente trabajo de Hoffmann *et al.* (2019) se pone de manifiesto que en el ámbito de vocabulario receptivo las personas adultas con SXF obtienen significativamente mejores resultados que en lenguaje global y que en tareas de cognición no verbal.

La delimitación de las características que conforman las muestras no aplica solo a la diferenciación de cuadros de comorbilidad con TEA. Como hemos señalado previamente, el SXF es una condición del desarrollo en la que hay que tener en cuenta el género de las personas porque puede haber diferencias de derivación cromosómica X que afecten a la caracterización psicológica, por lo que es siempre deseable considerar como variable el género para obtener una más definida caracterización del perfil de funcionamiento. En el trabajo longitudinal de Martin *et al.* (2013) con niños (varones) encontraron que tanto los del grupo con SXF como los niños con SD mostraban patrones similares de afectación en el manejo de vocabulario receptivo. Cuando se ha evaluado comprensión de vocabulario en muestras de niñas con SXF se han observado dificultades en comprensión de vocabu-

lario, aun siendo un ámbito de mayor dominio comparado con procesos de cognición no verbal (Sterling y Abbeduto, 2012).

4.3.6. Integración de resultados, interpretación de diferencias, perspectiva de desarrollo desde edades tempranas e implicaciones para la intervención

Es importante señalar que, dentro de los relativamente escasos trabajos sobre componentes y procesos de lenguaje en personas con SXF, cuando se hace una diferenciación entre muestras con SXF y con SXF y TEA, los resultados obtenidos varían. Así, por ejemplo, con relación a procesos de vocabulario, Roberts *et al.* (2007) no encuentran diferencias en vocabulario (ni receptivo ni expresivo) en niños (varones) con SXF sin TEA con relación al desarrollo normotípico, aunque sí observan diferencias marcadas con relación a SD.

Un aspecto que resulta de interés para la caracterización del lenguaje en personas con SXF es que los resultados en comprensión de lenguaje (tanto vocabulario, como morfología y sintaxis) muestran relación con los niveles de educación materna y las características de complejidad del *input* (Price *et al.*, 2007), lo cual tiene relevantes implicaciones para el diseño de programas de intervención con familias de niños con SXF en ámbitos de comunicación y lenguaje.

Si bien en componentes del lenguaje como fonología, morfosintaxis y vocabulario, algunos estudios no encuentran resultados convergentes al evaluar muestras de personas con SXF, por lo que respecta al componente pragmático del lenguaje, la confluencia de los resultados es mucho más concluyente. En la revisión de estudios que realizan Campos, Marín y Fernández-Andrés (2019) comparando diversos estudios que evalúan el manejo conversacional en personas con SXF, solo parece haber un estudio (Roberts *et al.*, 2007) en el que las personas con SXF muestren buenos resultados en un ámbito pragmático (el mantenimiento del tema en la conversación, aun acompañado de cierta pobreza expresiva). Todos los demás trabajos detectan dificultades pragmáticas, siendo, precisamente este tipo de dificultades, las que de manera más generalizada se presentan en personas con SXF (Diez-Itza *et al.*, 2014).

Resultados convergentes se obtienen en el interesante trabajo de Martin *et al.* (2013). Se trata de un estudio longitudinal de diversos aspectos del lenguaje en chicos con SXF en el que se evalúan aspectos pragmáticos en un contexto de intercambio conversacional. Los resultados ponen de manifiesto un perfil de peor funcionamiento en procesos de producción con relación al grupo control de desarrollo normotípico, pero con mejores resultados que otro grupo sindrómico (SD en este caso). Los autores señalan que la afectación pragmática se observa de forma más acusada en el subgrupo de personas con SXF que presentan TEA. Estos resultados enlazan con la interpretación de Sudhalter y Belser (2001), quienes defienden que las características del funcionamiento conversacional de personas con SXF guardan relación con explicaciones derivadas de ansiedad social. En la misma línea, Diez-Itza *et al.* (2014) detectan conductas de evitación de mirada al interlocutor y violaciones de turno de palabra en la conversación.

Las características del funcionamiento conversacional pueden variar a lo largo del desarrollo. Así, recientemente Martin *et al.* (2020), en un estudio longitudinal en el que comparan la evolución de estrategias de reparación comunicativa en jóvenes con SXF, encuentran una mejora con la edad por parte del grupo de varones (incluyendo quienes

además tenían TEA), aunque no iba acompañada de cambios en habilidades cognitivas generales ni en aspectos estructurales del lenguaje. Sin embargo, la evolución en las chicas fue en sentido inverso, volviéndose menos receptivas a la comunicación con la edad, e incrementándose las diferencias entre chicos y chicas dentro el grupo de SXF con TEA.

En la línea de trabajos que detectan variaciones del desarrollo a lo largo del tiempo, destaca el también reciente y muy interesante estudio longitudinal de Fielding *et al.* (2020), con una muestra de medio centenar de niños con SXF. Encuentran que los niños con SXF mostraron una capacidad para el desarrollo de estrategias favorecedoras de una “reparación” de la conversación. Los autores encuentran que dicho desarrollo no se relaciona tanto con el incremento en la longitud media de las emisiones ni el aumento de vocabulario, cuanto con la potenciación de habilidades sociales. Es necesario señalar que los participantes de este estudio presentaban comorbilidad con TEA.

Los resultados sobre el funcionamiento del ámbito pragmático del lenguaje son particularmente relevantes dado que están estrechamente relacionados con la afectación del funcionamiento en teoría de la mente observados en niños con SXF (Cornish *et al.*, 2005). Poner el foco en las relaciones entre el componente pragmático del lenguaje y el funcionamiento en teoría de la mente da pie a analizar el funcionamiento en procesos de comunicación prelingüística en niños y niñas pequeños con SXF.

El singular estudio de Belardi *et al.* (2017) consistente en un estudio retrospectivo de videos familiares de bebés entre 9 y 12 meses, luego diagnosticados de SXF pone de manifiesto que los bebés con SXF presentan menos producción de balbuceo (en comparación con el desarrollo habitual). Los autores encuentran que dichas medidas de balbuceo son fuertes predictores y ponen el foco en marcadores conductuales muy tempranos para una posible identificación del síndrome.

En el reciente trabajo de Reisinger *et al.* (2019), analizan las producciones vocales de bebés y niños pequeños con SXF en contextos conversacionales familiares. En comparación con los patrones comunicativos tempranos en el desarrollo habitual, los bebés con SXF muestran un retraso, pero parecen seguir las mismas pautas evolutivas que en el desarrollo típico. Es de señalar que los autores encuentran que los interlocutores familiares de los bebés con SXF mostraron menos vocalizaciones dirigidas a los bebés y niños pequeños con SXF, de los cuales se derivan interesantes implicaciones para el diseño de programas de intervención en comunicación familiar.

Los resultados del funcionamiento en procesos de comunicación en personas con SXF, analizados de forma general, reafirman la necesidad de un plan de intervención, también en ámbitos de lenguaje y comunicación, para la determinación de los apoyos personales, para el seguimiento del desarrollo de los programas de intervención, y para la valoración continua de su adecuación a cada persona en concreto. Como en todo proceso de intervención, el comienzo ha de consistir en una correcta evaluación del nivel actual de funcionamiento de la persona con SXF, siendo recomendable, como siempre, la evaluación e intervención desde edades tempranas (Campos *et al.*, 2019). En este proceso de evaluación se sugiere el uso de diferentes fuentes de información que complementen informes familiares contextuados y evaluaciones estandarizadas. Si bien en ocasiones las evaluaciones estándar pueden subestimar aspectos del manejo contextuado del lenguaje y la comunicación, Kover *et al.* (2012) proponen que en las evaluaciones de los niveles de funcionamiento lingüístico en personas con SXF se tomen siempre en consideración los

efectos del contexto al realizar un muestreo para valorar el lenguaje expresivo espontáneo. En la línea de valorar diversas fuentes informativas habría también que tomar en seria consideración los resultados del reciente trabajo de Hoffmann *et al.* (2020), quienes analizando el lenguaje en trayectorias vitales de personas con SXF encuentran que los informes de las personas al cuidado de personas con SXF en ocasiones proporcionan estimaciones más a la baja de la capacidad lingüística que al evaluar mediante pruebas objetivas.

Los programas de intervención en procesos de comunicación y lenguaje destinados a personas con SXF deben considerar el valor de los iguales como modelos de aprendizaje natural que potencian en carácter ecológico del trabajo en estos ámbitos de desarrollo (López-Pérez y Monsalve, 2002). Conocidos los estilos comunicativos más pasivos, en la línea de lo señalado por Medina-Gómez (2014), se sugiere provocar la iniciativa de la persona con SXF y esperar a que sean ellos quienes inicien las interacciones sociales, procurando niveles suficientes de confort interpersonal que no disparen inhibidores relacionales derivados de ansiedad social. Siguiendo algunas de las interesantes sugerencias de Fürgang (2001), se debe pautar que en el ambiente familiar se desarrollen conversaciones guiadas y se potencien narraciones. Asimismo, es relevante considerar otros procesos lingüísticos, como lectura y escritura, cuyo funcionamiento en SXF no se ha revisado aquí, pero que deben ser objeto de intervención y para los cuales se han definido diversas estrategias (véase, por ejemplo, Fernández, Puente y Ferrando, 2011).

El perfil de funcionamiento en comunicación y lenguaje de personas con SXF está lejos aún de estar bien definido. Las aparentes (y reales) contradicciones ente los resultados de distintos trabajos son solo una muestra de la investigación que queda por hacer. Como muy acertadamente –a nuestro juicio– señalan Reisinger *et al.* (2019), algunas de las diferencias encontradas son debidas al uso de diferentes tareas y procedimientos metodológicos. Entendemos que otra de las fuentes explicativas de llamativas discrepancias de los resultados reside en la homogenización de las muestras bajo una misma categoría diagnóstica (SXF) que enmascara los perfiles diferenciales. Una de las diferencias que debería llevar a estudios diferenciales, en la línea que ya señalaban Murphy y Abbeduto (2007) y Kover *et al.* (2012), es el género. Otra la presencia (o no) de TEA. Un tercer aspecto que sugerimos que podría ser de utilidad para la organización de futuras investigaciones es considerar las trayectorias individuales (dependiendo de las edades de los momentos de evaluación y recogiendo información de la historia de detección e intervención, así como de la presencia de otros familiares, particularmente hermanos/as con SXF). Entendemos que la perspectiva del desarrollo no debe ser nunca obviada en la intervención con personas con SXF, ya que se trata de un trastorno del neurodesarrollo.

4.4. Intervención en entornos naturales: impacto en las habilidades comunicativas y del lenguaje en personas con SXF

4.4.1. Punto de partida para la intervención con personas con SXF

Afortunadamente, es cada vez más frecuente asumir la idea de que cada trastorno, síndrome o condición presenta un complejo perfil construido por puntos fuertes y puntos débiles en cada persona. Esta idea favorece la creación de programas de intervención individualizados y prácticas centradas en la persona. El modelo de intervención en el que se basa el presente apartado ha sido desarrollado por la Asociación Síndrome X-Frágil

de Madrid (ASXFM), entidad cuyos programas de atención directa se fundamentan en el Modelo de Calidad de Vida de Robert L. Shalock y Miguel Ángel Verdugo (Shalock y Verdugo, 2003) o el enfoque centrado en la familia y en la intervención en entornos naturales y basado en rutinas, como propone el modelo de Robin McWilliam (McWilliam, 2009).

Schalock y Verdugo desarrollaron e impulsaron, de manea pionera, un nuevo paradigma sobre la calidad de vida de las personas con discapacidad en el que se coloca a la persona con un papel activo en el eje central de su propia vida. En esta línea, se asumen, entre otros, los siguientes principios esenciales para una vida de calidad: 1) la calidad de vida para las personas con discapacidad se compone de los mismos factores y relaciones que para el resto de las personas; 2) la calidad de vida se mejora cuando las personas perciben que tienen poder para participar en decisiones que afectan a sus vidas; 3) la calidad de vida aumenta mediante la aceptación y plena integración de la persona en su comunidad, y 4) una persona experimenta calidad de vida cuando se cumplen sus necesidades básicas y cuando esta persona tiene las mismas oportunidades que los demás para perseguir y lograr metas en los contextos de vida principales.

En esta línea, el modelo plantea ocho dimensiones centrales que constituyen una vida de calidad (Shalock y Verdugo, 2003): bienestar emocional, relaciones interpersonales, bienestar material, desarrollo personal, bienestar físico, inclusión social, autodeterminación y derechos. Según Shalock, Gardner y Bradley (2008), no se trata tanto de un concepto nuevo, cuanto de un nuevo proceso organizativo en las maneras de hacer con las personas con discapacidad intelectual en aras de mejorar su calidad de vida. Por otro lado, una perspectiva muy relacionada con este modelo es el enfoque centrado en la familia (Dunst, Trivette y Hamby, 2007). A pesar de que este paradigma es perfectamente aplicable en muchas de sus propuestas al trabajo con adultos con necesidades de apoyo, hay que destacar que encaja de manera muy ajustada con la intervención para familias con niños o niñas con necesidades de apoyo. Este enfoque se caracteriza por defender que la familia del niño, así como todo su entorno y red de apoyo, pueden potenciar los recursos y habilidades, buscando los apoyos ajustados, para maximizar su desarrollo y creando un entorno enriquecido (García-Sánchez *et al.*, 2014). Desde esta perspectiva se intenta huir de aquella intervención rehabilitadora, centrada en los servicios, otorgadora de un estatus de poder al profesional y con tendencia a posicionar a los padres como co-terapeutas. Se sustituyen esas prácticas por la búsqueda de oportunidades de aprendizaje en todos los entornos del niño, la implantación de un modelo de colaboración entre profesionales y familia, manteniendo una relación de equidad, horizontalidad y flexibilidad. Nadie mejor que la familia conoce al niño, sus circunstancias y las de su entorno. Además, ningún apoyo conseguirá ser estable en el tiempo, ni integrarse en la rutina diaria, si la familia no lo considera útil o válido, por lo que su implicación en la toma de decisiones es fundamental. De esta manera, profesional y familia crean un compromiso compartido con la intervención, que será siempre individualizada (García-Sánchez, *et al.*, 2014). Existen instrumentos para evaluar el grado de importancia que las familias atribuyen a la colaboración con sus profesionales de referencia. Por ejemplo, *La Escala de colaboración Familias-Profesionales* (Giné *et al.*, 2018) es una herramienta muy útil, adaptación española del *Beach Center Family-Professional Partnership Scale* (Summers *et al.*, 2005).

Dentro de este modelo destaca la importancia de la intervención en entornos naturales y el aprovechamiento de las rutinas para crear oportunidades de aprendizaje. Para comprender bien el contexto propio de cada familia y sus rutinas diarias, un instrumento

muy útil y recomendable para profesionales es *La entrevista basada en Rutinas (EBR)* (McWilliam, 2009).

El objetivo último de cualquier intervención centrada en la familia debiera ser aumentar su calidad de vida familiar (cdvf), entendida como el bienestar subjetivo y colectivo de los individuos que forman la familia, tanto a nivel individual como colectivo (Giné *et al.*, 2013). Existen varias herramientas para medir la cdvf, como, por ejemplo, *La Escala de calidad de vida familiar* desarrollada por Giné *et al.* (2018), que cuenta con una versión para familias con niños con discapacidad menores de 18 años, y otra para jóvenes/adultos mayores de 18 años.

4.4.2. Fundamentos y fases de intervención

Tras colocarse en un modelo teórico fundamental, es necesario pasar a la acción. Para realizar una intervención de calidad sería imprescindible tener en cuenta algunos pasos básicos a seguir: 1) evaluación y detección de necesidades; 2) diseño de apoyos individualizados; 3) seguimiento sistemático del proceso y ajuste de apoyos. El desarrollo de todos estos pasos debe enmarcarse en una práctica de trabajo en red con los distintos entornos de la persona y los diferentes agentes implicados. Con todo ello, siguiendo las líneas del modelo centrado en la persona, se construye el proceso siendo el participante y su familia el motor principal de la intervención. Los profesionales serían los agentes que facilitan el proceso. Por último, los escenarios en los que se debiera llevar a cabo la intervención serían todos aquellos en los que se desarrolla la vida de la persona, llevando a cabo de manera paralela prácticas de sensibilización y educación en la comunidad. Es muy importante llevar a cabo metodologías basadas en el apoyo conductual positivo, generando aprendizajes que respeten la dignidad de la persona, potencien sus capacidades y amplíen sus oportunidades de mejorar su calidad de vida (Goñi, Martínez y Zardoya, 2007).

Al diseñar nuestro plan de apoyo hay que reflexionar sobre aquellos indicadores a los que deberemos atender para valorar si se están obteniendo los resultados esperados, teniendo en cuenta la temporalización según la naturaleza de cada objetivo. Esta evaluación sistematizada del proceso nos permitirá hacer modificaciones y adaptaciones con el paso del tiempo, ya que el plan de intervención debe ser siempre flexible. Asimismo, el seguimiento nos permitirá ir evaluando, si procede, la retirada de apoyos externos, fomentando la autonomía del pequeño y su familia.

De manera transversal, es muy importante para una intervención de calidad que el profesional conozca bien a la persona y cree un vínculo de confianza. Es muy probable que en el proceso se den situaciones complicadas, difíciles de afrontar. En ellas, un vínculo consolidado es imprescindible para el trabajo en equipo, sintiéndose la persona participe, empoderada y dentro de una relación de confianza. Por otro lado, es imprescindible señalar que el conocimiento teórico y práctico del profesional debe entrañar una gran flexibilidad y creatividad que le permitan adaptarlo a cualquier circunstancia específica. Como ya hemos dicho, las personas con SXF pueden compartir un fenotipo físico y conductual, pero de ninguna manera son iguales entre sí. Cada persona cuenta con su propia personalidad, intereses, diferentes necesidades de apoyo y distintas potencialidades. Sin embargo, es muy importante que los facilitadores que trabajan con personas con SXF estén formados en las características del síndrome. Este conocimiento puede servir de guía. Por ejemplo, es importante tener en cuenta que las personas con SXF suelen compartir algunos estilos de aprendizaje, que son:

- *Aprendizaje observacional*: una de las grandes fortalezas de las personas con SXF es su capacidad de imitación. Podremos apoyarnos en ella para generar aprendizajes, a través, principalmente, del modelado y la incitación de la imitación.
- *Aprendizaje incidental*: el enriquecimiento del entorno favorece el aprendizaje no deliberado en situaciones cotidianas.
- *Aprendizaje secuencial*: desglosar una tarea y establecer los pasos secuencialmente para realizarla. Esta técnica “paso a paso”, suele funcionar muy bien para aprender rutinas como vestirse, ir al baño, etc., así como procesos más complejos como la interacción con un desconocido para pedir ayuda, comprar el pan, etc.
- *Aprendizaje visual*: las personas con SXF suelen desenvolverse mejor a través de lo visual que de lo auditivo. Por ello, el diseño de apoyos visuales suele ser una gran estrategia para superar algunas barreras. Adicionalmente, sabemos que todo aquello de carácter manipulativo favorece el aprendizaje en las personas con SXF. Es por esto por lo que es muy frecuente el uso de pictogramas o historias sociales. En esta línea, el sistema de comunicación bimodal puede ser muy útil.
- *Aprendizaje motivacional*: es muy importante diseñar los apoyos y materiales basándonos en los intereses y fortalezas de la persona. Esta es también una manera de empoderar a la persona tanto en el desarrollo inmediato como en su propia vida.

4.4.3. Presentación de programas de intervención

4.4.3.1. Principios generales de los programas IncluXión y X-FIT

La ASXFM acogió los ya citados paradigmas, premisas y valores como guía para la construcción de sus programas de atención directa, en primer lugar, en el año 2006 para el programa de apoyos para la autonomía personal y la autodeterminación en jóvenes y adultos con SXF "X-FIT Madrid", y después, en el año 2015, para el programa de atención a la infancia y familia "IncluXión: apoyos coordinados en entornos naturales". Ambos programas comparten el objetivo común de apoyar a las personas con SXF y a sus familias para mejorar su calidad de vida. Desde ellos, se considera que para realizar una intervención de calidad con las personas con SXF y asegurar su bienestar, se deben atender a las siguientes áreas:

- *Área comunicativa*: se pueden utilizar apoyos visuales o sistemas alternativos y aumentativos de comunicación (SAAC). Para un uso adecuado de pictogramas existe un documento muy recomendable: la *Guía rápida de criterios y recursos sobre pictogramas. Accesibilidad cognitiva*, elaborada por CERMI (2001). Por otro lado, suele ser muy útil anticipar las actividades y, por supuesto, debemos incidir en la elaboración de peticiones de ayuda a otros, lo cual potencia la iniciativa comunicativa, el afrontamiento de situaciones y la obtención de resultados.
- *Área cognitiva*: el establecimiento de objetivos funcionales, apoyos específicos y conocimiento sobre los estilos de aprendizaje ayuda a superar esas barreras.
- *Área social*: en el SXF es muy relevante el desarrollo de las relaciones con iguales, y por ello se fomentan actividades colaborativas, mediándolas cuando es necesario a través de la anticipación de la situación, de propuestas de actividades, conversaciones, juegos... Además, el rol de los iguales como modelos es un recurso muy potente de aprendizaje.
- *Área conductual*: para la exploración del comportamiento a modificar es aconsejable realizar un buen análisis funcional de conducta con el fin de construir un plan de apoyo conductual individualizado.

- *Área emocional*: es importante validar sus emociones, ayudar a identificarlas y dar estrategias de autorregulación y vuelta a la calma. Es necesario también atender a la identificación de emociones en otros, lo cual está muy relacionado con la adquisición de habilidades sociales. Para entender acontecimientos complejos, un buen apoyo puede ser la elaboración de historias sociales. Es fundamental trabajar en esta área (y en todas) desde lo positivo, desde las capacidades de la persona y no desde las dificultades. De esta manera estaremos ayudando a construir un autoconcepto positivo y una buena autoestima.

Con el objetivo de registrar y hacer un seguimiento continuado de la intervención en todas estas áreas, en los programas IncluXión y X-FIT se usan una serie de herramientas, todas creadas por la ASXFM desde el año 2006, que son revisadas anualmente por el equipo de facilitadores/as con vistas a valorar sus posibilidades de mejora y realizar los cambios pertinentes:

- Manual de calidad del programa IncluXión y del programa X-FIT en el que se plasma y articula toda su metodología.
- Entrevista inicial con la familia y el participante: en la que se recogen las expectativas, demandas, necesidades, dificultades, miedos y prioridades de la familia en relación al programa. Además, se intentan conocer las rutinas básicas de las familias y especialmente en las que el participante se encuentra inmerso. Además, en el caso del programa X-FIT, con el objetivo de abordar su autonomía y autodeterminación, se realiza también una entrevista inicial con el participante.
- Plan de actuación: documento en el que se plasman los objetivos de la persona y su familia, y los propuestos por el profesional y por otros agentes significativos Incluye además los indicadores concretos que ayuden a valorar si la intervención está generando mejoras, o si se debiera ajustar y modificar cualquier aspecto.
- Registros de sesiones: tras cada sesión se registran algunos parámetros básicos que ayudan a llevar un seguimiento continuo y realizar el ajuste de los apoyos.
- Registro de reuniones con otros agentes significativos para la persona o para su proceso.
- Memoria final de curso: recoge los acontecimientos y experiencias más significativas acontecidas durante el curso. Una vez el facilitador/a ha realizado su primera parte, la persona participa de manera activa, reflexionando sobre sus propios logros y dificultades encontradas. Para terminar, se recogen las ideas y propuestas para el próximo curso. Todo ello se comparte con la familia, quién aporta su vivencia sobre lo expuesto, y que se incorpora en ese mismo documento.

Aunque los programas IncluXión y X-FIT comparten gran parte de la metodología y de las herramientas empleadas en su intervención, es muy importante señalar aquellos aspectos más específicos de cada uno de ellos. Por tanto, ¿cómo se concretan estos modelos y principios de intervención en los programas de atención directa a personas con SXF?

4.4.3.2. Programa de atención a la infancia y familia; “IncluXión: apoyos coordinados en entornos naturales”

Conseguir que el entorno natural del niño sea un entorno competente y enriquecido sería uno de los objetivos generales más importantes de cualquier intervención. Es por esto por lo que el programa IncluXión de la ASXFM busca maximizar el desarrollo de los niños y niñas menores de 12 años con SXF siguiendo las siguientes premisas:

- Práctica centrada en la familia: la familia y el profesional son aliados que trabajan de manera conjunta y equitativa para conseguir objetivos. Se considera a la familia como el motor del desarrollo.
- Apoyo en entornos naturales del niño y la familia (entorno familiar, entorno escolar, entorno de ocio y tiempo libre...) y generalización del aprendizaje: el profesional debe prestar atención a todo el contexto que envuelve a la familia, y siguiendo el modelo ecológico-sistémico de Bronfenbrenner (1992), atender a los sistemas que rodean al niño, desde su microsistema a su macrosistema. Una herramienta muy útil para explorar la red de apoyos del niño y su familia es el genograma (Compañ *et al.*, 2012).
- Intervención basada en rutinas: los apoyos que diseñemos se deben integrar en su rutina diaria. Para lograrlo es muy importante explorar con detalle el día a día de las familias, su red de apoyos y recursos a través de una *entrevista basada en rutinas* (McWilliams, 2009).
- Coordinación y apoyo a otros profesionales que trabajan con el niño: teniendo en cuenta toda su red y acudiendo al contexto específico donde se requiera de apoyo.
- Firme creencia en la inclusión, entendiéndola como la presencia, participación y aprendizaje de los niños en sus entornos próximos.

En el programa IncluXión, las áreas de intervención se concretan y traducen según el listado de habilidades adaptativas propuesto por Luckasson *et al.* (2002), y que serían las siguientes: cuidado personal, salud y seguridad, vida en el hogar, habilidades sociales, habilidades académicas funcionales, manejo de la comunidad, ocio, autodirección, trabajo, y comunicación (Luckasson *et al.*, 2002). De esta manera, las habilidades adaptativas suponen, en primer lugar, la base sobre la que organizar y proponer los objetivos funcionales a trabajar. En segundo lugar, dichas competencias, transformadas en objetivos para la intervención, son la guía que empleamos a la hora de especificar los indicadores de progreso para el seguimiento sistematizado.

Existen algunas áreas que, de manera concreta, cobran gran importancia en la intervención con los niños con SXF. Es necesario atender a las dificultades en atención e hiperactividad, relacionadas con el TDAH. Estas dificultades suelen ser aquellas que, tanto desde los centros educativos, como desde las familias, son más difíciles de afrontar y acompañar. Es muy importante comprender las necesidades del niño y sus motivaciones para apoyarle de una manera adecuada. La necesidad de movimiento es algo intrínseco a la mayoría de niños con SXF y constituye una manera de autorregulación. Es por ello por lo que es necesario permitir esa descarga a través del movimiento, permitiendo que se mueva, agite o levante del asiento en muchas ocasiones. Algunos apoyos que pueden acompañar esta necesidad tienen que ver con: la creación de ambientes estructurados y predecibles que disminuyan su ansiedad e incertidumbre, la facilitación de la comprensión del entorno y de su relación con él a través de SAAC y, entre otras, con la posibilidad de tomar decisiones.

Otra de las grandes necesidades de apoyo suele ser su tendencia a los intereses restringidos. Cuando estos intereses quitan oportunidades al niño de realizar otras actividades, relacionarse, o generan una ansiedad elevada es necesario cortarlos. Para realizar esta intervención es muy importante hacer un buen análisis funcional que identifique de manera ajustada los reforzadores que mantienen esa conducta obsesiva. En cualquier caso, será necesario ofrecer alternativas al niño, que sean interesantes para él y puedan competir con su interés restringido. Asimismo, será interesante fomentar la búsqueda de nuevos intereses y nuevas habilidades de juego funcional.

Por último, otro gran reto puede ser su manera atípica de percibir estímulos sensoriales. La integración sensorial juega un papel fundamental en su vida. Las personas de su red pueden acompañarles, detectando aquello que les genera malestar a nivel sensorial y evitándolo. En general, reducir los ruidos al mínimo o los olores muy fuertes crearán un contexto más favorable y evitará distractores o potenciales detonantes de bloqueos. El uso de objetos de autorregulación pueden ser un buen complemento para su día a día (mordedores, pelotas para apretar...). Por otro lado, encontramos de manera bastante frecuente algunos movimientos estereotipados. Es necesario permitir la realización de estos movimientos cuando cumple una función autorreguladora. Cuando interfiera con su actividad diaria, puede ser adecuado proponer una alternativa postural, ocupar sus manos con algún objeto o salir del espacio y acudir a algún lugar de descarga, donde durante un tiempo pueda correr, saltar y en definitiva regularse. En esta línea, las actividades físicas o deporte pueden ser muy recomendables. Además, de manera transversal el habla calmada, en un tono de voz moderado fomenta la transmisión de seguridad y tranquilidad.

Finalmente, es muy importante señalar el trabajo dentro de este programa para lograr la inclusión de los niños y niñas con SXF en la comunidad en general, y en su contexto escolar en particular. En este sentido, la intervención también puede aplicarse en la adaptación de los contenidos curriculares en colaboración con los profesores, el diseño de apoyos dentro y fuera del aula y la mediación de sus relaciones con sus compañeros, atendiendo a que reciban una educación reglada de calidad en todos sus ámbitos. La Convención sobre los Derechos de las Personas con Discapacidad (ONU, 2006) recoge en su artículo 24 el derecho a la educación inclusiva a todos los niveles y a lo largo de toda la vida.

4.4.3.3. Programa de apoyos para la autonomía personal y la autodeterminación en jóvenes y adultos con SXF "X-Fragile Independence Training o X-FIT Madrid"

En lo que concierne de manera específica a la metodología y valores guía del programa X-FIT, se concibe como necesario e imprescindible para la generalización de aprendizajes significativos el entrenamiento de habilidades y competencias en el mismo contexto donde se espera que estas se desplieguen por la propia persona con la necesidad de mayor o menor apoyo. Es decir, en los escenarios reales en los que se desarrolla la vida de las personas, como, por ejemplo, el transporte público, las bibliotecas, centros de salud, comisaría de policía, etc. De esta manera, no solamente se trabaja en la adquisición de habilidades adaptativas como tal, sino que además ese aprendizaje conlleva la realización de actividades significativas para la persona en cuestión, que por supuesto, ella misma elige tras el correspondiente proceso de identificación de intereses y toma de decisiones. Recuperando los ejemplos anteriores, una de estas actividades podría ser que el participante X, aprendiese a desplazarse en el autobús Y para ir a la biblioteca de su barrio todas las semanas con el fin de alquilar películas del género Z, para ver durante el fin de semana en casa. Además, aprovechamos que la biblioteca se encuentra al lado de la comisaría de policía, la cual hemos visitado en alguna ocasión para que X aprenda en qué momentos hay que recurrir a ella o a los policías, cómo pedirles ayuda, etc. Inevitablemente, el apoyo a estos procesos conlleva la individualización de la intervención para cada una de las personas.

En relación a los agentes que participan, se contemplan cuatro pilares principales: el primero de ellos es la propia persona con SXF que decide participar en el programa y

que establece sus propias metas. Acompañándole de manera individualizada, se sitúa el profesional de apoyo, que es quien facilita el desarrollo de los procesos y consecución de logros. El tercer agente sería la familia próxima de la persona. Es imprescindible conocer, acoger, dar voz e intervenir también sobre las dificultades y miedos de la familia, para que ellos sean, en todo momento, agentes que promuevan y apoyen la evolución de su hijo/a o familiar en su autonomía y autodeterminación. Por último, la cuarta pieza clave en el proceso es la comunidad. La intervención no sería eficaz sin un trabajo paralelo en el contexto en el que se desarrollan las personas con SXF, ya que ese medio y la sociedad en general, también necesitan aprender y transformarse a fin de convertirse en un entorno inclusivo, en el que la diversidad se conciba como un valor para la sociedad y para todos sus miembros.

Sobre las áreas concretas sobre las que se diseña y concreta la intervención, el programa se centra en las dimensiones de Autonomía y Autodeterminación entendidas cada una de ellas según la Ley 39/2006 (artículo 2). De cada una de ellas, se derivan competencias concretas para entrenar con la persona participante según los principios metodológicos. Así, la autonomía personal supone: control de objetos personales, uso de nuevas tecnologías, educación vial, manejo del euro, actividades básicas de la vida diaria, manejo del tiempo y la agenda, manejo de recursos comunitarios, habilidades relacionales (sociales, familiares y de amistad) y convivencia familiar. Por su parte, la autodeterminación implica: establecimiento de metas y logros, solicitud de ayuda, resolución de conflictos, hacer elecciones, toma de decisiones, manejo emocional (autorregulación), ampliación de intereses, identidad, autoconcepto y autoestima.

Todas estas áreas no funcionan de manera independiente, sino que se interrelacionan entre sí, potenciando las oportunidades de aprendizaje y generando sinergias entre los diferentes contextos y agentes. Es fundamental que tanto profesionales como familiares tengan claro este aspecto para poder aprovecharlo lo máximo posible. Así mismo, como facilitadores/as, nuestro trabajo consiste en promover, apoyar y facilitar la vivencia de estas habilidades y destrezas, consiguiendo una posterior y progresiva retirada de apoyos en función de la consecución de los resultados individuales de la persona y de los aprendizajes particulares. Así se contribuirá a la mejora de la autonomía personal y autodeterminación de la persona, y, en última instancia, se promoverá la mejora de la calidad de vida no solo del participante sino de la unidad familiar al completo.

4.5. Bibliografía

- ABBEDUTO, L., BRADY, N., y KOVER, S. T. (2007). Language development and fragile X syndrome: profiles, syndrome-specificity, and within-syndrome differences. *Ment Retard Dev Disabil Re Rev*, 13, 36-46.
- ABBEDUTO, L., MCDUFFIE, A., y THURMAN, A. (2014). The fragile X syndrome-autism comorbidity: what do we really now? *Frontiers in genetics*, 2, 5 (355).
- AMERICAN PSYQUIATRIC ASSOCIATION (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Washington, DC.
- ARTIGAS-PALLARES, J. (2003). Comorbilidad en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Revista de Neurología*, 36 (1), 68-78.
- ARTIGAS-PALLARES, J. y BRUN-GASCA, C. (2004). ¿Se puede atribuir el fenotipo conductual del síndrome X frágil al retraso mental y al trastorno por déficit de atención/hiperactividad? *Neurología*, 38(1), 7-11.

- ARTIGAS-PALLARÉS, J., BRUN, C. y GABAU, E. (2001). Aspectos médicos y neuropsicológicos del Síndrome X frágil. *Neurologic Clinics*, 2(1). 42-54.
- BARNES, E., ROBERTS J., LONG, S., MARTIN, G., BERNI, M., MANDULAK, K., y SIDERIS, J. (2009). Phonological Accuracy and Intelligibility in Connected Speech of Boys with Fragile X Syndrome or Down. *Journal of Speech Language and Hearing Resource*, 52(4), 1048-1061.
- BARTHOLOMAY, K. L., LEE, C.H., BRUNO, J. L., LIGHTBODY, A. A., REISS, A. L. (2019). Closing the Gender Gap in Fragile X Syndrome: Review of Females with Fragile X Syndrome and Preliminary Research Findings. *Brain Sciences*, 9(1):11.
- BELARDI, K.; WATSON, L. R.; FALDOWSKI, R. A.; HAZLETT, H.; CRAIS, E.; BARANEK, G. T.; MCCOMISH, C.; PATTEN, E. y OLLER, D. K. (2017). A Retrospective Video Analysis of Canonical Babbling and Volubility in Infants with Fragile X Syndrome at 9–12 Months of Age. *J Autism Dev Disord*, 47, 1193-1206.
- BRONFENBRENNER, U. (1992). *Ecological systems theory*. En R. Vasta (Ed.), *Six theories of child development: Revised formulations and current issues*. Jessica Kingsley Publishers, 187-249.
- BROWN W. T., JENKINS E. C., FRIEDMAN E., BROOKS J., WISNIEWSKI K., RAGUTHU S., FRENCH J. (1982). Autism is associated with the fragile-X syndrome. *J Autism Dev Disord*, 12(3). 303-308.
- BRUN-GASCA, C. (2001). El fenotipo cognitivo-conductual. En M. I. Tejada (Dir.). Síndrome X Frágil. Libro de consulta para familias y profesionales (pp. 31-36). Madrid: Real Patronato sobre Discapacidad.
- CABAL-HERRERA, A. M., SILDARRIAGA-GIL, W., SALCEDO-ARELLANO, M. J. y HAGERMAN, R. J. (2020). Fragile X associated neuropsychiatric disorders in a male without FXTAS. *Intractable & Rare Diseases Research*, 9(2).113-118
- CALVO, R. (2016). Síndrome X frágil: eficacia en el ensayo experimental con antioxidantes de un trastorno genético del neurodesarrollo infantil (Tesis doctoral). Universidad de Málaga, España.
- CALVO, R., QUINTERO, C., PÉREZ, L. Y SÁNCHEZ, L. (2014). Aspectos médicos de los pacientes con síndrome x frágil. En B. Medina, I. García y Y. de Diego. (Coords.). *Síndrome X frágil. Manual para familias y profesionales*. Tarragona: Publicaciones Altaria.
- CAMPOS GUZMÁN, M., MARIN SUELVES, D. y FERNÁNDEZ ANDRÉS, M. I. (2019). Trastornos del habla en el síndrome X frágil. Una revisión bibliográfica. *ReiDoCrea*, 8, 43-54.
- CARRASCO-MAIRENA, M. (2001). La comunicación del diagnóstico a las familias afectadas por el síndrome X frágil. *Revista Neurología*, 33 (1). 37-41.
- CERMI. SUBCOMISIÓN DE ACCESIBILIDAD COGNITIVA (2019). *Guía rápida de criterios y recursos sobre pictogramas. Accesibilidad cognitiva*. Madrid: CERMI.
- COMPAÑ, V., FEIXAS, G., MUÑOZ, D., y MONTESANO, A. (2012). *El genograma en terapia familiar sistémica*. Universitat de Barcelona.
- COOPER, W., SEIFORD, L. M. y TONE, K., (2007). *Data envelopment analysis. A Comprehensive Text with Models, Applications, References and DEA-Solver Software*. New York: Springer Science Business Media, LLC.
- CORDEIRO, L., BRADEN, M., COAN, E., WELNICK, N., TANDAAND, T. y TARTAGLIA, N. (2020). Evaluating Social Interactions Using the Autism Screening Instrument for Education Planning-3rd Edition (ASIEP-3): Interaction Assessment in Children and Adults with Fragile X Syndrome. *Brain Sci*, 10(4), 248-270.
- CORNISH, K., BURACK, J. A., RAHMAN, A., MUNIR, F., RUSSO, N. y GRANT, C. (2005). Theory of mind deficits in children with fragile X syndrome. *Journal of Intellectual Disability research*, 49 (5), 372-378.
- CORNISH, K., MUNIR, F. y WILDING, J. (2001). Perfil neuropsicológico y conductual de los déficits de atención en el síndrome X frágil. *Revista Neurología*, 33(1), 24-29.
- DE DIEGO, Y. (Ed.). (2014). Aspectos históricos y genéticos del síndrome X frágil. En Medina, B., García-Alonso, I. y De Diego, Y. (Ed.), *Síndrome X frágil. Manual para profesionales y familias* (pp. 25-36). Tarragona, España. Publicaciones Altaria, S.L.

- DE TOLEDO, J. (2014). Síndrome del cromosoma X frágil. *Formación Activa en Pediatría de atención primaria*, 7 (2). 84-7.
- DIEZ-ITZA, E., LÓPEZ, M. A., MARTÍNEZ, V., MIRANDA, M. y HUELGO, J. (2014). Lenguaje y comunicación en el síndrome X frágil. En B. Medina, I. García e Y. de Diego. (Coords.). *Síndrome X frágil. Manual para familias y profesionales*. Tarragona: Publicaciones Altaria.
- DUNST, C. J., TRIVETTE, C. M. y HAMBY, D. W. (2007). Meta-analysis of family-centered helping practices research. *Developmental Disabilities Research Reviews*, 13. 370-378.
- ELIEZ, S., BLASEY C. M., FREUND, L. S., HASTIE, T. y REISS, A. L. (2001). Brain anatomy, gender and IQ in children and adolescents with fragile X syndrome. *Brain*, 124(8): 1610-1618.
- ESTIGARRIBIA B, ROBERTS J. E., SIDERIS J., y PRICE J. (2011). Expressive morphosyntax in boys with Fragile X syndrome with and without autism spectrum disorder. *Int J Lang Commun Disord*. 46(2):216-30. doi: 10.3109/13682822.2010.487885. PMID: 21401819; PMCID: PMC3022956.
- FERNÁNDEZ-CARVAJAL, I. (2014). Nuevas patologías causadas por la premutación. En Medina, B., García-Alonso, I. y De Diego, Y. (Ed.), *Síndrome X frágil. Manual para profesionales y familias* (pp. 25-36). Tarragona, España. Publicaciones Altaria, S.L.
- FERNÁNDEZ-CARVAJAL, I., y DE DIEGO, Y. (2014). Técnicas de diagnóstico y prevención. En Medina, B., García-Alonso, I. y De Diego, Y. (Ed.), *Síndrome X frágil. Manual para profesionales y familias* (pp. 25-36). Tarragona, España. Publicaciones Altaria, S.L.
- FERRANDO, M. T. y PUENTE, A. (2008). Niñas con Síndrome X Frágil: un modelo para los trastornos específicos del desarrollo. *Revista Neurología*, 46, 17-19.
- FERNÁNDEZ, M. P., PUENTE, A. y FERRANDO, M. T. (2011). Lectura y escritura en niños con síndrome x frágil: estrategias de intervención. *Anales de Psicología*, 27(3), 808-815.
- FIELDING-GEHARDT H., WARREN S. F., y BRADY N. C. (2020). Developmental Trajectory of Communication Repair in Children with Fragile X Syndrome. *Autism Dev Lang Impair*, 5:10. 1177/2396941520909014. doi: 10.1177/2396941520909014. Epub 2020 Feb 27. PMID: 32704545; PMCID: PMC7377316.
- FÜRGANG, R. (2001). La terapia del lenguaje en síndrome X frágil. *Neurología* 33 (1), 82-87.
- GARCÍA-ALONSO, I. y MEDINA-GÓMEZ, B. (2008). Caracterización: fenotípica de varones adultos con diagnóstico de síndrome X frágil. *Intervención Psicosocial*, 17(2), 201-214.
- GARCÍA-SÁNCHEZ, F. A., ESCORCIA, C. T., SÁNCHEZ-LÓPEZ, M. C, ORCAJADA, N., HERNÁNDEZ-PÉREZ, E. (2014). Atención temprana centrada en la familia. *Siglo cero: Revista española sobre discapacidad intelectual*, 45.3 (251). 6-27.
- GINÉ, C., MAS, J. M., BALCELLS-BALCELLS, A., BAQUÉS, N. y SIMÓN, C. (2018). *Escala de calidad de vida familiar*. Plena Inclusión.
- GINÉ, C., VILASECA, R., GRÀCIA, M., SIMÓN RUEDA, C., DALMAU, M., SALVADOR, F., BALCELLS, A., PRÓ, M. T., SIMÓ, D., ADAM, A. L., DEL YERRO, A. G., CAGIGAL, V. y MAS, J. M. (2013). Las escalas de calidad de vida familiar (cdvf-e), apoyo y orientación para la intervención. *Siglo cero: Revista española sobre discapacidad intelectual*. 44.3. (247). 21-36.
- GLOVER, G., BERNABÉ, M. J., CARBONELL, P. (2001). Diagnóstico del Síndrome X frágil. *Revista Neurología*, 33 (1). 6-9.
- GOÑI, M. J., MARTÍNEZ, N., y ZARDOYA, A. (2007). Apoyo Conductual Positivo. Algunas herramientas para afrontar las conductas difíciles. Madrid: FEAPS, Cuadernos de Buenas Prácticas. D. L.: SS-1621-2007; pp. 46.
- HAGERMAN, R. J. (2002). Fragile X Syndrome: Diagnosis, treatment and Research. Johns Hopkins University.
- HAGERMAN, R. J., AMIRI, K. y CONISTER, A. (1991). Fragile X Checklist. *American Journal of Human Genetic*, 38, 283-287.
- HAGERMAN, R. J., PROTIC, D., RAJARATNAM, A., SALCEDO-ARELLANO, M. J., AYDIN, E., Y., y SCHNEIDER, A. (2018). Fragile X-Associated Neuropsychiatric Disorders (FXAND). *Front Psychiatry*, 9 (564).

- HOFFMANN A., KRAUSE S. E., WUU J., LEURGANS S., GUTER S. J. J. R., BLOCK S. S., SALT J., COOK E. J. R., MAINO D. M., y BERRY-KRAVIS E. (2019). Vocabulary comprehension in adults with fragile X syndrome (FXS). *J Neurodev Disord*, Oct 16; 11 (1):25. doi: 10.1186/s11689-019-9285-x. PMID: 31619160; PMCID: PMC6796341.
- HOFFMANN A., WANG A., BERGER N., CORDEIRO L., SHAFFER R., TARTAGLIA N., ERICKSON C., y BERRY-KRAVIS E. (2020). Language across the Lifespan in Fragile X Syndrome: Characteristics and Considerations for Assessment. *Brain Sci*, Apr 4; 10(4):212. doi: 10.3390/brainsci10040212. PMID: 32260354; PMCID: PMC7226519.
- HUELMO, J., MARTÍNEZ, V. y DIEZ-ITZA, E. (2017). Evaluación de perfiles fonológicos en el síndrome x-frágil mediante índices de error. *Internacional Journal of Developmental and Educational Psychology. INFAD Revista de Psicología*, N°1 - Monográfico 3, pp: 67-76 <https://doi.org/10.17060/ijodaep.2017.n1.v4.1028>.
- KATES, W. R., ABRAMS, M.T., KAUFMANN, W. E., BREITER, S. N. y REISS, A. L. (1997). Reliability and validity of MRI measurement of the amygdala and hippocampus in children with fragile X syndrome. *Psychiatry Research Neuroimage*, 75(1): 31-48.
- KOVER S. T., y ABBEDUTO L. (2019). Syntactic Ability of Girls with Fragile X Syndrome: Phonological Memory and Discourse Demands on Complex Sentence Use. *Am J Intellect Dev Disabil*, 124 (6):511-534. doi: 10.1352/1944-7558-124.6.511. PMID: 31756147; PMCID: PMC6876634.
- KOVER, S., MCGRATH, S., ABBEDUTO, L., y ROBERTS, J. (2012). Effects of sampling context on spontaneous expressive language in males with Fragile X Syndrome or Down syndrome. *Journal of Speech, Language and Hearing Research*, 55, 1022-1038.
- LANTIGUA, A. (1997). Síndrome frágil X: Mutaciones dinámicas y su repercusión en otras enfermedades genéticas. *Revista Cubana de Pediatría*, 69 (1). 37-47.
- Ley 39/2006, de Promoción de la Autonomía Personal y Atención a las personas en situación de dependencia. *Boletín Oficial del Estado (BOE)*, núm. 299, de 15/12/2006.
- LÓPEZ-PÉREZ, G. y MONSALVE, C. (2002). Principios generales de tratamiento. En G. López, C. Monsalve y J. Abad. (Coord.) *Necesidades educativas del alumnado con síndrome X frágil*. Madrid: Consejería de Educación.
- LUBS H. A. (1969). A marker X chromosome. *Am J Hum Genet*, 21.231-244.
- LUCKASSON, R., BORTHWICK-DUFFY, S., BUNTIX, W. H. E., COULTER, D. L., CRAIG, E. M., REEVE, A. (2002). *Mental retardation: Definition, classification, and systems of supports* (10th ed.). Washington, DC: American Association on Mental Retardation.
- MAES, B., JEAN-PIERRE, F., POL, G. y MANTINE, B. (2000). Phenotypic Checklist to Screen for Fragile X Syndrome in People with Mental Retardation. *Mental Retardation*, 38 (15), 207.
- MARTIN G. E., BARSTEIN J., PATEL S., LEE M., HENRY L., y LOSH M. (2020). Longitudinal analysis of communication repair skills across three neurodevelopmental disabilities. *Int J Lang Commun Disord*, 55(1):26-42. doi: 10.1111/1460-6984.12500. Epub 2019 Sep 20. PMID: 31538707.
- MARTIN G. E., LOSH M., ESTIGARRIBIA B., SIDERIS J., y ROBERTS J. (2013). Longitudinal profiles of expressive vocabulary, syntax and pragmatic language in boys with fragile X syndrome or Down syndrome. *Int J Lang Commun Disord*, 48(4):432-43. doi: 10.1111/1460-6984.12019. Epub 2013 Apr 19. PMID: 23889838; PMCID: PMC3926422.
- MARTIN, J., y BELL, J. (1943). A pedigree of mental defect showing sex linkage. *J Neurol Psychiatry*, 6 (3-4).154-157.
- MARTÍN-PÉREZ, C., PEDROSA GARCÍA, R., HERRERO MARTÍN, J., DE DIOS LUNA DEL CASTILLO, J., RAMÍREZ GARCÍA, P., SÁEZ GARCÍA, J. M. (2003). "Prevalencia de psicopatías en un centro de salud rural", *Atención Primaria*, 31: 39-46.
- MCWILLIAM, R. A. (2009). Protocol for the Routines-Based Interview. Chattanooga, TN: Siskin Children's Institute.
- MEDINA-GÓMEZ, B. (2014). El síndrome X frágil: identificación del fenotipo y propuestas educativas. *Revista Española de Discapacidad*, 2 (2): 45-62.

- MEDINA-GÓMEZ, B. y GARCÍA-ALONSO, I. (2014). Síndrome x frágil: detección e intervención en el fenotipo conductual. *International Journal of Developmental and Educational Psychology INFAD Revista de Psicología*, 1, 2, 145-154.
- MEDINA-GÓMEZ, B., GARCÍA-ALONSO, I. y DE DIEGO, Y. (2014). *Síndrome X frágil. Manual para profesionales y familias* (pp. 25-36). Tarragona, España. Publicaciones Altaria, S.L.
- MILA, M. y MALLOLAS, J. (2001). Síndrome del cromosoma X frágil: menopausia precoz. Diagnóstico preimplantacional y preconcepcional. *Revista de neurología*, 33 (1). 20-23.
- MOSTOFKY, S. H., REISS, A. L., LOCKHART, P. y DENCKLA, M. B. (1998). Evaluation of Cerebellar Size in Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Journal Children Neurology*, 13: 434-439 <doi:10.1177/088307389801300904Moa>.
- MUÑOZ-YUNTA, J. A., PALAU-BADUELL, M., SALVADÓ-SALVADÓ, B., VALLS SANTASUSANA A., ROSENDO-MORENO N., CLOFENT-TORRENTÓ M. y F. MANCHADO. (2008). Autismo, epilepsia y genética. *Revista de neurología*, 46(1).71-77.
- MURPHY, M. y ABBEDUTO, L. (2007). Gender differences in repetitive language in fragile X syndrome. *Journal of intellectual disability research*, 51(5), 387-400.
- NOVELL-ALSINA, R. y ESTABA-CASTILLO, S. (2014). Psicopatología y fenotipo cognitivo conductual en las personas con Síndrome X frágil. En Medina, B., García-Alonso, I. y De Diego, Y. (Ed.), *Síndrome X frágil. Manual para profesionales y familias* (pp. 25-36). Tarragona, España. Publicaciones Altaria, S.L.
- O'BRIEN, G. (2002). The clinical relevance of behavioural phenotypes. En G. O'Brien (Ed.). *Behavioural phenotypes in clinical practice* (pp. 1-12). London: Mac Keith Press.
- ONU. ASAMBLEA GENERAL (2006). Convención de Derechos de las Personas con Discapacidad. Disponible en: <http://www.un.org/esa/socdev/enable/documents/tcccconvs.pdf>
- PENG, D., KELLEY, R., QUINTIN, E. M., RAMAN, M., THOMPSON, P. y REISS, A. (2013). Cognitive and behavioural correlates of caudate subregion shape variation in fragile X syndrome. *Human Brain Mapping*, 35(6): 2861-2868 doi:10.1002/hbm. 22376.
- PRICE J. R., ROBERTS J. E., HENNON E. A., BERNI M. C., ANDERSON K. L., y SIDERIS J. (2008). Syntactic complexity during conversation of boys with fragile X syndrome and Down syndrome. *J Speech Lang Hear Res*, 51(1):3-15. doi: 10.1044/1092-4388(2008/001). PMID: 18230852.
- PRICE J., ROBERTS J., VANDERGRIFT N., y MARTIN G. (2007). Language comprehension in boys with fragile X syndrome and boys with Down syndrome. *J Intellect Disabil Re.* 51 (Pt 4):318-26. doi: 10.1111/j.1365-2788.2006.00881.x. PMID: 17326813.
- PUGIN, A., FAUNDES, V. SANTA MARÍA, L., CURORRO, S., ALIGA, I., SALAS, P., SOTO, P., BRAVO, P., PEÑA, M. I. y ALLIENDE, M. A. (2017). Aspectos clínicos, moleculares y farmacológicos en los trastornos asociados a gen 1 de retraso mental del X frágil. *Neurología*, 32(4), 241-253.
- REISINGER, D. L., SHAFFER, R. C., PEDAPATI, E. V., DOMINICK, K. C., y ERICKSON, C. A. (2019). A Pilot Quantitative Evaluation of Early Life Language Development in Fragile X Syndrome. *Brain Sci*, 9(2), 27. <https://doi.org/10.3390/brainsci9020027>
- RIBATE MOLINA M. P., PIÉ JUSTE J. y RAMOS FUENTES F. J., (2010) Síndrome de X Frágil. *Protoc Diagn Ter Pediatr*, 1, 85-90.
- Rivera, S., Menon, V., White, C. Glaser, B. y Reiss, A. (2002). Functional brain activation during arithmetic processing in females with fragile X syndrome is related to FMR1 protein expression. *Human Brain Mapping*, 16(4): 206-218.
- ROBERTS J. E., HENNON E. A., PRICE J. R., DEAR E., ANDERSON K., y VANDERGRIFT N. A. (2007). Expressive language during conversational speech in boys with fragile X syndrome. *Am J Ment Retard*, 112(1):1-17. doi: 10.1352/0895-8017(2007)112[1:ELDCSI]2.0.CO;2. PMID: 17181388.
- ROBERTS J., PRICE J., BARNES E., NELSON L., BURCHINAL M., HENNON E. A., MOSKOWITZ L., EDWARDS A., MALKIN C., ANDERSON K., MISENHEIMER J., y HOOPER S. R. (2007). Receptive vocabulary, expressive vocabulary, and speech production of boys with fragile X syndrome in comparison to boys with Down

- syndrome. *Am J Ment Retard*, 112(3):177-93. doi: 10.1352/0895-8017(2007)112[177:RVEVAS]2.0.CO;2. PMID: 17542655.
- SALCEDO-ARELLANO, M. J., CABAL-HERRERA, A. M., TASSANAKIPANICH, N., MCLENNAN, Y. A., y HAGERMAN, R. J. (2020). Ataxia como la principal manifestación del síndrome de temblor / ataxia asociado al cromosoma X frágil (FXTAS): Serie de casos. *Biomedicinas*, 8. 136-148.
- SALCEDO-ARELLANO M. J., HAGERMAN R. J., MARTÍNEZ-CERDEÑO, V. (2019). Síndrome de temblor y ataxia asociado al X frágil: presentación clínica, patología y tratamiento. *Revista de Neurología*, 68. 199-206.
- SALDARRIAGA-GILL, W., TASCÓN, E., y HERRERA-CASTAÑEDA, E. (2020). Síndrome del X frágil en fecundación in vitro. Reporte de caso. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología*, 85(6): 654-661.
- SCHALOCK, R. L., GARDNER, J. F, y BRADLEY, V. J. (2008). Calidad de Vida para personas con discapacidad intelectual y otras discapacidades del desarrollo. Aplicaciones para personas, organizaciones, comunidades y sistemas. Madrid: Colección FEAPS. D.L.: M-7330-2006.
- SCHALOCK, R. L. y VERDUGO, M. A. (2003). *Calidad de vida: Manual para profesionales de la educación, salud y servicios sociales*. Madrid: Alianza Editorial.
- SCHMITT L. M., WANG J., PEDAPATI E. V., THURMAN A. J., ABBEDUTO L., ERICKSON C. A., y SWEENEY J. A. (2020). A neurophysiological model of speech production deficits in fragile X syndrome. *Brain Commun*, 2(1):fcz042. doi: 10.1093/braincomms/fcz042.
- SHERMAN S. L., TURNER G., ROBINSON H. y LAING S. (1988). Investigation of the segregation of the fragile X mutation in daughters of obligate carrier women. *Am J Med Genet*, 30 (1-2):633-9.
- STERLING A., y ABBEDUTO L. (2012). Language development in school-age girls with fragile X syndrome. *J Intellect Disabil Res*, 56(10):974-83. doi: 10.1111/j.1365-2788.2012.01578.x.
- SUMMERS, J. A., HOFFMAN, L., MARQUIS, J., TURNBULL, A., POSTON, D., y NELSON, L. L. (2005). Measuring the quality of family-professional partnerships in special education services. *Exceptional Children*, 72(1), 65-83.
- SUTHERLAND, G. R. (1977). Fragile sites on human chromosomes. Demonstration of their dependence on the type of tissue culture medium. *Science*, 265 (197).
- SUDHALTER V. y BELSER, R. C. (2001). Conversational characteristics of children with fragile X syndrome: repetitive speech. *Am J Ment Retard*, 106(1):28-38. doi: 10.1352/0895-8017(2001)106<0028:CCO-CWF> 2.0.CO;2. PMID: 11246710.
- TUCHMAN, R. F., MOSHÉ S. L y RAPIN, I. (2005). Trastornos del neurodesarrollo y epilepsia. *Revista de Neurología*, 40 (1). 3-10.
- VAN DER MOLEN, M., HUIZINGA, M., HUIZINGA, H. M., RIDDERINKHOF, K. R., VAN DER MOLEN, M. W. HAMEL, B., CURFS, L. y RAMAKERS, G. (2010). Profiling fragile X syndrome in males: strengths and weaknesses in cognitive abilities. *Research in Developmental Disabilities*, 31: 426-439.
- WISBECK, J. M., HUFFMAN, L. C, FREUND, L., GUNNAR, M. R., DAVID, E. P. y REISS, A. L. (2000). Cortisol and Social Stressors in Children with Fragile X: A Pilot Study. *Journal of Developmental Behavioral Pediatrics*, 21:278-282.

