

LA COMUNICACIÓN DEL DIAGNÓSTICO A LAS FAMILIAS AFECTADAS POR EL SÍNDROME X FRÁGIL

Resumen. El síndrome del cromosoma X frágil (SXF) es un trastorno genético, que puede afectar gravemente al desarrollo de los sujetos afectados. Una de las tareas más difíciles para el profesional de la medicina es decir a los padres que su hijo sufre una enfermedad seria y que puede producir algún tipo de discapacidad para toda su vida. Para los padres es un cambio cruel en sus proyectos de vida y en sus expectativas. Compartir el diagnóstico y aportar información a los padres sobre este síndrome desencadena un importante impacto emocional tanto en sus padres, como para toda la familia. En general, el paciente siempre va más allá del individuo enfermo, pero en una enfermedad genética como el SXF, que produce grave disfunción cognitiva y conductual, presenta connotaciones específicas que la familia ha de afrontar: asumir, por una parte, un mundo desconocido hasta ese momento para ellos, un hijo o una hija con una patología genética desconocida no sólo para ellos sino también para muchos de los profesionales de la salud consultados hasta realizar un diagnóstico de certeza; por otra, unas necesidades educativas especiales, y un tratamiento específico para los trastornos del desarrollo, en su mayoría graves. El diagnóstico no acaba con el sujeto afecto, ya que pueden haber otros hijos o miembros de la familia afectados; por último, los padres sienten la denominada 'culpabilidad genética' en la enfermedad de su hijo o hija, ya que uno de ellos ha transmitido dicho trastorno. [REV NEUROL 2001; 33 (Supl 1): S37-41]

Palabras clave. Crisis. Diagnóstico. Entrevista. Familia. Genética. Síndrome X frágil.

A COMUNICAÇÃO DO DIAGNÓSTICO ÀS FAMÍLIAS AFECTADAS PELA SÍNDROMA DO X FRÁGIL

Resumo. A síndrome do cromossoma X frágil (SXF) é uma doença genética que pode afectar gravemente o desenvolvimento dos indivíduos afectados. Uma das tarefas mais difíceis para o clínico é dizer aos pais que a sua criança padece de uma doença grave que pode produzir algum tipo de incapacidade por toda a sua vida. Para os pais constitui uma mudança cruel dos seus projectos de vida e das suas expectativas. Partilhar o diagnóstico e fornecer informação aos pais sobre esta síndrome desencadeia um importante impacto emocional tanto para os pais como para toda a família. Em geral o paciente sempre vai mais além do indivíduo doente, mas numa doença genética que produz uma grave disfunção cognitiva e comportamental como a SXF, apresenta três soluções que a família deverá encarar. Em primeiro lugar, a família deve assumir, por uma parte, um mundo para eles desconhecido até esse momento, um filho ou uma filha com uma alteração genética desconhecida não só para eles, como também para muitos profissionais de saúde entre os que nos consultaram até fazerem o diagnóstico, com umas necessidades especiais e alguma perturbações comportamentais, na sua maioria graves. Por outro lado, que o diagnóstico não termina no indivíduo afectado, uma vez que podem haver outros filhos ou membros da família envolvidos, e por último a 'culpabilidade genética' na doença do seu filho ou filha por parte dos pais, uma vez que um deles transmitiu a referida doença. [REV NEUROL 2001; 33 (Supl 1): S37-41]

Palavras chave. Crise. Diagnóstico. Entrevista. Família. Genética. Síndrome X frágil.

Tratamiento médico del síndrome X frágil

J. Artigas-Pallarés, C. Brun-Gasca

MEDICAL TREATMENT OF FRAGILE X SYNDROME

Summary. There is still no medication for fragile X syndrome (FXS) which acts directly on the genetic mechanisms or on the immediate result of the genetic defect. However, behavioral and cognitive manifestations can be approached from both the psychological/educational and pharmacological sides. Both approaches are not mutually exclusive but are complementary and synergic. There are currently potent drugs which can improve important symptoms of the FXS, behavioral disorders, hyperactivity, attention deficit, obsessive disorders and anxiety. Pharmacological treatment can be useful: CNS stimulants, clonidine, folic acid, serotonin reuptake inhibitors, and atypical antipsychotics. Pharmacological treatment of epilepsy is needed whenever epilepsy occurs. There is no specific antiepileptic for FXS, so action must be taken with the most efficient antiepileptic according to the crisis type, evaluating tolerance and possible effects on behavior. Insomnia is also of interest in children with FXS. In this case the use of melatonin can be of great help. [REV NEUROL 2001; 33 (Supl 1): S41-50]

Key words. Attention/hyperactive deficit. Fragile X syndrome. Mental retardation. Psychopharmacology.

INTRODUCCIÓN Y NORMAS GENERALES

El síndrome X frágil (SXF) es un trastorno genético derivado de una mutación del gen *FMR1*, ubicado en el extremo del brazo largo del cromosoma X. Las consecuencias de la enfermedad están determinadas por la ausencia o disminución de la proteína codificada por el gen *FMR1* (FMRP).

La intervención sobre el defecto genético o sobre las consecuencias inmediatas derivadas de la falta de actividad del gen *FMR1* podría, teóricamente, mejorar o revertir algunas de las manifestaciones del síndrome. Sin embargo, en la actualidad no es viable ninguna intervención sobre los mecanismos genéticos.

Por tanto, el abordaje terapéutico se sustenta en el tratamiento sintomático de las distintas manifestaciones clínicas.

En general, el tratamiento de las manifestaciones conductuales y cognitivas de las enfermedades mentales durante la edad pediátrica ha experimentado un importante desarrollo en la última década. Hasta una fecha muy reciente predominaba en todos los países la política de no autorizar en niños un fármaco que no se hubiera experimentado ampliamente en adultos. Esta actitud, que a primera vista puede parecer razonable, está generando consecuencias negativas para niños susceptibles de tratarse exitosamente con fármacos que permanecen restringidos

Recibido: 20.09.01. Aceptado: 08.10.01.

Unidad de Neuropediatría. Hospital de Sabadell. Corporació Sanitària Parc Taulí. Sabadell, Barcelona, España.

Correspondencia: Dr. Josep Artigas. Hospital de Sabadell. Parc Taulí, s/n. E-08208 Sabadell, Barcelona. E-mail: jartigas@csp.es

© 2001, REVISTA DENEUROLOGÍA

oficialmente para la edad adulta. Por otra parte, no está claro que el hecho de extrapolar a la población infantil los resultados de los ensayos clínicos en adultos permita un uso más razonable de los fármacos. Los efectos tóxicos de un medicamento pueden ser distintos en el niño que en el adulto, como por ejemplo el riesgo que presentaba el cloranfenicol de generar una anemia aplásica, mucho mayor en niños. Este riesgo no se puso en evidencia hasta bastantes años después de su utilización. Algo parecido ha ocurrido con la aspirina en niños pequeños, más susceptibles de desarrollar el síndrome de Reye. El valproato, relativamente bien tolerado en adultos, es capaz de generar una hepatopatía grave en niños pequeños.

Las regulaciones vigentes han conducido a que el 80% de los fármacos prescritos a niños y adolescentes no estén respaldados por estudios clínicos en la población infantil, con lo cual pueden existir dudas sobre la eficacia, la dosificación óptima y los efectos secundarios [1]. Tomando en cuenta esta situación, en fecha tan reciente como diciembre del año 2000, la Food and Drug Administration de Estados Unidos estableció que cualquier medicación susceptible de administrarse antes de los 18 años debe ensayarse en este grupo de población para conocer la eficacia y la tolerancia. Esta política, sin duda, va a incrementar y racionalizar el uso de psicofármacos en la población infantil.

El uso de psicofármacos en el SXF no debe considerarse de ninguna manera una alternativa a las vías de intervención diferentes a la farmacéutica: logopedia, estimulación sensorial, fisioterapia, soporte psicopedagógico, orientación familiar, etc. Por el contrario, se trata de un complemento que permite que el niño con SXF obtenga un mayor provecho de las intervenciones psicológicas y pedagógicas al limitar la interferencia que generan los problemas de conducta y atención. Para una buena intervención terapéutica se precisa que el niño preste el mejor grado de atención, se muestre receptivo y colabore. Una predisposición positiva y participativa muchas veces no es posible sin la administración de fármacos.

Puesto que los resultados sobre el uso de psicofármacos en el SXF están ampliamente avalados por la experiencia; en todos los casos resulta necesario plantearse la pregunta de si es posible mejorar los síntomas de un niño con SXF mediante la prescripción de una medicación. No parece prudente, ni posiblemente sensata, una actitud obcecadamente abstencionista. Sin embargo, son previsibles ataques y críticas, periódicamente exacerbados en los medios de comunicación, acerca del uso de psicofármacos en niños e incluso en adultos. Unas veces se sustentan en la ignorancia, otras veces subyacen intereses poco claros, e incluso pueden provenir del proselitismo sectario [2].

Cada paciente es distinto y cada edad merece unas consideraciones específicas por lo que respecta a la respuesta a los fármacos. Sin embargo, es recomendable seguir unas normas generales orientadas a optimizar el uso de los psicofármacos (Tabla I).

La introducción lenta de un fármaco permite minimizar posibles efectos secundarios que, en ocasiones, desaniman a la familia a seguir administrando un producto considerado como negativo por el hecho de haber producido manifestaciones indeseables. La introducción lenta permite, asimismo, ajustar la dosis de la forma más precisa porque cada paciente puede responder de modo distinto.

Una de las mayores dificultades a la que nos enfrentamos con el uso de psicofármacos estriba en valorar su eficacia. A diferencia de otras enfermedades de síntomas objetivables o cuantificables por métodos técnicos, en el SXF la mejoría se basa casi

Tabla I. Principios generales.

Vamos a tratar síntomas
El tratamiento farmacológico no es una alternativa a otras formas de intervención (logopedia, fisioterapia, terapia ocupacional, etc.)
Se debe empezar a dosis muy bajas y hacer una escalada lenta
En la medida de lo posible, cuando sea pertinente, deben utilizarse escalas de conducta que permitan valorar la respuesta
No debe mantenerse un fármaco si no hay una clara evidencia sobre su eficacia
Periódicamente debe suprimirse la medicación para valorar si sigue siendo necesaria
En ocasiones puede ser útil la politerapia
En general, cada fármaco requiere unos controles específicos
Valorar mediante cuestionarios específicos posibles efectos secundarios
'Natural' no es sinónimo de 'inocuo'

exclusivamente en la opinión de padres o educadores. Es necesario disponer de escalas que permitan cuantificar el síntoma o los síntomas que estamos tratando, para tener la certeza de que el efecto beneficioso de la medicación alcanza más allá del razonable deseo de obtener una mejoría. Para los problemas de atención e hiperactividad puede ser útil la escala de Conners [3]. Es posible valorar los problemas de conducta con las escalas de Barkley [4]. El cuestionario de Achenbach ofrece una valoración tanto de aspectos específicos como de la totalidad de la problemática psicopatológica [5]. También es necesario recabar la opinión de distintos observadores en situaciones diversas. Por ejemplo, es posible que una respuesta favorable al metilfenidato se aprecie en el colegio, pero sea imperceptible en casa, como consecuencia de que al terminar el horario escolar el efecto del medicamento ya ha pasado.

Puesto que los fármacos aplicados al SXF 'no curan', se hace totalmente necesario llegar a la certeza de su efecto favorable sobre determinados síntomas. Si no es éste el caso, no hay razón alguna para mantener una medicación. Es necesario también que periódicamente se suspenda el fármaco con el fin de valorar si su eficacia se mantiene. Dado que los síntomas del SXF se relacionan con el desarrollo del sistema nervioso, puede variar tanto la expresión de los mismos como la respuesta a la medicación. Por lo tanto, el hecho de establecer periódicamente intervalos sin medicación permite conocer cuál es el curso natural del trastorno e ir actualizando la pauta terapéutica. Durante los períodos de descanso se puede dejar de administrar la medicación o bien recomendar un placebo, en cuyo caso la valoración tendrá que ser más precisa.

Según la medicación administrada será necesario establecer controles analíticos o de otro orden, específicos para cada fármaco. De este modo podrán evitarse posibles efectos secundarios que, aunque infrecuentes, no deben dejar de tomarse en consideración. En este mismo sentido se recomienda facilitar a la familia una hoja que permita valorar, mediante la observación, posibles efectos secundarios. La tabla II muestra un ejemplo de hoja de anotación que se ha diseñado para valorar los efectos indeseables, dentro de un amplio espectro de fármacos psicótropos.

Para el SXF se han recomendado, a partir de instancias no

Tabla II. Efectos secundarios observados.

Nombre	Fecha					Tratamiento				
<i>Instrucciones.</i> Puntúe cada síntoma de 0 (ausente) a 9 (muy grave). Ponga un círculo en el número apropiado para cada síntoma. Un 0 significa que no ha observado el síntoma indicado durante la última semana. Un 9 significa que lo ha observado de forma muy frecuente o muy aguda.										
	Ausente					Muy grave				
Dificultad para iniciar el sueño	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Dificultad para mantener el sueño	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Pesadillas	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Se queda muy parado o pensativo	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Habla menos con los demás	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
No tiene interés por los demás	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Disminución del apetito	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Irritable	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Dolor de barriga	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Dolor de cabeza	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Malestar	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Somnolencia	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Triste / infeliz	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Propenso a llorar	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Ansioso	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Se come las uñas	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Eufórico	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Mareado	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Tics o movimientos nerviosos	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Sequedad de boca	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Visión borrosa	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Estreñimiento	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Sudación	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Erupción cutánea	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Dificultad para orinar	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Dedos azules o fríos	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Sangrado de encías	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Dolor torácico	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Otros	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9

siempre científicamente avaladas, tratamientos llamados ‘naturales’ que pretenden influir positivamente sin comportar ningún efecto secundario por motivo de su cualidad de ‘natural’. En un apartado de este artículo se comentan las propuestas en este sen-

Tabla III. Síntomas que pueden tratarse.

Epilepsia
Trastorno de déficit de atención/hiperactividad (TDAH)
Trastornos de conducta
Ansiedad
Síntomas obsesivos
Trastorno del sueño

tido. De modo genérico puede decirse que ‘natural’ no es sinónimo de ‘inofensivo’. Nadie duda de que la nicotina y el alcohol son productos naturales y no por ello dejan de tener efectos nocivos. Debe existir, portanto, un espíritu crítico para no aceptar aquello que no venga avalado por ensayos clínicos y un control de calidad en cuanto a la composición y concentración del producto

Los síntomas susceptibles de recibir tratamiento se exponen en la tabla III. De acuerdo con las manifestaciones que se presentan en cualquiera de estos grupos, podrá recomendarse un tratamiento ajustado a cada caso. Dada la complejidad sintomática del SXF no debe excluirse la politerapia.

La tabla IV muestra de forma esquemática los fármacos que pueden utilizarse para cada una de las manifestaciones conductuales más relevantes del SXF. La tabla V sintetiza los efectos sobre la conducta que presenta cada uno de los fármacos comentados en este artículo.

TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA

La epilepsia se presenta en un 14% de los pacientes epilépticos. Suele tratarse de una epilepsia benigna, dado el control relativamente fácil de las crisis. La edad media de inicio es alrededor de los 5 años. Suele remitir antes de los 20 años, si bien el promedio de edad de la última crisis se sitúa a los 7 años de edad [6]. Las crisis pueden ser generalizadas, parciales simples y parciales complejas. En casos excepcionales, en los que coinciden las mutaciones *FMR1* y *FMR2*, la epilepsia puede ser grave y de muy difícil control [7].

A pesar de que la epilepsia no constituye una manifestación frecuente en el SXF, en los casos en los que se presenta es motivo importante de preocupación a causa de las situaciones dramáticas que generan las crisis. A ello se une la incertidumbre sobre el pronóstico y el desconocimiento sobre la influencia que las crisis pueden tener en el curso global de la enfermedad.

La primera cuestión a plantear, después de una primera crisis, es si merece la pena establecer de entrada un tratamiento o bien demorar la decisión en función de la reincidencia o la ausencia de nuevas crisis. Para responder a esta cuestión no existen estudios específicamente referidos al SXF. Por ello es necesario referirse a los criterios propuestos para las crisis epilépticas en general. Se ha observado que la probabilidad de que se repita una crisis depende de la etiología de la epilepsia y del resultado del EEG [8-10]. La recurrencia anual de crisis en las epilepsias secundarias se aproxima al 80%. Además, si el EEG está alterado con manifestaciones paroxísticas propias de epilepsia, el riesgo de reincidencia todavía es mayor. Sin embargo, en el SXF, la epilepsia, a pesar de ser secundaria, tiene unas características evolutivas y electroencefalográficas que la aproximan a la epilepsia benigna con

Tabla IV. Medicación útil para las manifestaciones conductuales del SXF.

Trastorno de déficit de atención/hiperactividad (TDAH)
Metilfenidato
Adderall
Clonidina
Risperidona
Ansiedad y depresión
Fluoxetina
Fluvoxamina
Paroxetina
Sertralina
Problemas obsesivos
Fluoxetina
Fluvoxamina
Paroxetina
Sertralina
Risperidona
Agresividad
Clonidina
Risperidona
Fluvoxamina
Olanzapina
Psicosis
Risperidona
Olanzapina
Mutismo selectivo
Fluoxetina
Inestabilidad emocional
Valproato
Carbamazepina
Gabapentina
Tiagabina
Litio
Tics/estereotipias
Clonidina
Pimozide
Risperidona
Problemas para dormir
Melatonina
Clonidina

Tabla V. Síntomas sobre los que actúa cada fármaco.

Metilfenidato
Hiperactividad
Falta de atención
Conducta de oposición-desafiante
Impulsividad
Conducta con actividades irrelevantes
Agresividad
Dificultad para las relaciones sociales
Clonidina
Hiperactividad
Conducta de oposición-desafiante
Agresividad
Ansiedad
Hiperexcitabilidad
'Tantrums'
Insomnio
Acido fólico
Conducta de oposición-desafiante
Falta de atención
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)
Ansiedad
Síntomas obsesivo-compulsivos
Labilidad emocional
Agresividad
Fobia social
Risperidona
Agresividad
Estereotipias
Síntomas obsesivo-compulsivos
Síntomas psicóticos
Conducta de oposición-desafiante

paroxismos rolándicos (EBPR) [11]. Si bien los estudios más recientes han señalado la independencia entre la EBPR y la epilepsia del SXF [12], es preciso retener su carácter benigno y la baja tasa de recidiva.

De acuerdo con estas reflexiones, la postura más razonable de cara a la prescripción de un tratamiento antiepiléptico se puede basar en una intervención cuando se haya presentado más de una crisis, cuando existan alteraciones paroxísticas típicas epilépticas en el EEG. También se puede optar por un tratamiento antiepiléptico cuando existan concomitantemente alteraciones paroxísticas electroencefalográficas y serios problemas de conducta o mani-

festaciones de tipo autista; incluso en ausencia de crisis epilépticas [13]. Esta situación puede justificar un tratamiento de prueba durante un período no inferior a 3 meses con el fin de valorar la respuesta clínica y electroencefalográfica.

Cabe la posibilidad de que un niño con SXF presente una o varias convulsiones febriles. En estos casos debe valorarse el riesgo futuro de desarrollar convulsiones sin fiebre. Este riesgo es superior al del conjunto de niños con convulsiones febriles a causa de la predisposición a la epilepsia del SXF. También es posible que la crisis febril sea la primera manifestación de la epilepsia, aunque esto no se pueda afirmar con certeza hasta que transcurran unos años. Lo más prudente sería abstenerse de iniciar tratamiento ante una primera convulsión febril, excepto si es de larga duración. Si se repiten crisis breves, coincidiendo con fiebre elevada en menores de 6 años, puede mantenerse una actitud expectante. En el caso de no indicar tratamiento profiláctico resulta aconsejable recomendar en el propio domicilio la administración de diazepam por vía rectal, en dosis de 0,3 mg/kg, con una dosis máxima de 10 mg.

Los fármacos que pueden resultar más útiles para la prevención de crisis en el SXF son: carbamacepina, valproato, lamotrigina, gabapentina, tiagabina y topiramato.

La carbamacepina se administra en dosis de 15-40 mg/kg/día, en dos tomas. El efecto secundario más habitual de cierta importancia es el exantema tardío, que suele aparecer a las dos o cuatro semanas. El intervalo relativamente largo entre el inicio del tratamiento y la aparición del exantema puede motivar que no se considere como causa la administración de carbamacepina. Puesto que ocasionalmente puede ocurrir una reacción grave del tipo eritema multiforme de Stevens-Johnson, se aconseja, en caso de erupción, retirar la medicación, sustituirla por otra y hacer un seguimiento regular en tanto no se asegure que ha remitido la reacción cutánea y el niño tolera bien la nueva medicación sin que reaparezcan las crisis. Con cierta frecuencia, también es posible observar síntomas de vértigo, ataxia y somnolencia, que suelen ser transitorios. Más rara es la ocurrencia de hiponatremia, alteraciones hematopoyéticas y alteraciones hepáticas. El problema más preocupante es la aparición de agranulocitosis, que puede ser grave. De todos modos, es una complicación muy infrecuente. No resultar raro, sin embargo, la aparición de neutropenias benignas. Esto sucede en un 20% de los casos, pero no tienen ninguna consecuencia. No obstante, a pesar de su benignidad, obliga a un control periódico de los parámetros hematológicos con el fin de excluir la agranulocitosis.

Otro aspecto a considerar es la posible interferencia de la carbamacepina en el metabolismo de otros fármacos, como los macrólidos, la fluoxetina y la paroxetina.

Al margen de su actividad antiepiléptica, la carbamacepina puede actuar sobre otros síntomas del SXF, como la hiperactividad, la autoagresión y los 'tantrums'.

Entre los antiepilépticos clásicos, el valproato es la opción alternativa a la carbamacepina. Desde el punto de vista terapéutico tiene la misma eficacia sobre las crisis parciales y también cubre las crisis generalizadas. La dosis diaria es de 20-40 mg/kg, administrada en dos tomas. También puede utilizarse en la forma Crono, en cuyo caso basta con una sola dosis.

Al igual que la carbamacepina, tiene acción como estabilizador emocional. Los efectos secundarios más frecuentes son aumento del apetito, aumento de peso, caída de cabello, temblores y trombopenia. Los efectos secundarios más graves son fallo hepático agudo y pancreatitis. El riesgo de fallo hepático es ma-

yor en lactantes que siguen una politerapia y padecen una encefalopatía de causa desconocida. En los niños con SXF es poco frecuente que se den estas circunstancias, lo cual minimiza este riesgo. Sin embargo, se recomienda realizar controles de pruebas de funcionalismo hepático periódicamente, aunque no está comprobado que esta medida contribuya a prevenir el riesgo. En el caso de presentarse un estado de somnolencia no explicado, se recomienda solicitar niveles hemáticos de amonio; si están elevados, debe suprimirse la medicación o administrarse concomitantemente con la carnitina.

Entre los nuevos antiepilépticos, puede utilizarse cualquiera de ellos. Para las crisis parciales son más específicos la gabapentina y la tiagabina. La lamotrigina y el topiramato cubren tanto las parciales como las generalizadas. Por lo que respecta a su eficacia, no se ha demostrado que sea superior a los antiepilépticos convencionales. Su indicación, de acuerdo con los conocimientos actuales, se basa en tener una alternativa cuando exista mala tolerancia o mala respuesta terapéutica a la carbamacepina o al valproato. Sin embargo, está abierto el camino hacia la búsqueda del antiepiléptico ideal para el SXF, que sería aquel que ofreciera una mejor respuesta no sólo para las crisis, sino también para los problemas de conducta y atención. Tanto la gabapentina como la lamotrigina se han utilizado para trastornos bipolares, por lo que ambos pueden tener un efecto favorable sobre aspectos conductuales. Por tanto, cuando se inicia un tratamiento antiepiléptico es preciso monitorizar aspectos cognitivos y conductuales para buscar la mejor respuesta también en este sentido, sobre todo considerando que el control de las crisis no suele ofrecer grandes dificultades en la mayoría de los casos.

TRASTORNO DE DÉFICIT DE ATENCIÓN/ HIPERACTIVIDAD. TRASTORNOS DE CONDUCTA

Los niños con SXF suelen ser niños inquietos, con una baja capacidad para mantener la atención. En las primeras revisiones sobre SXF ya se mencionaba la hiperactividad como uno de los síntomas principales [14]. El inicio de la hiperactividad puede observarse a partir de los 2 años de edad [15] y tiende a mejorar después de la pubertad [16]. La hiperactividad y la falta de atención pueden ser los síntomas más relevantes en niños con SXF de funcionamiento elevado, con inteligencia normal [17]. En un estudio mediante el cuestionario de Conners, el 73% de niños prepuberales con SXF tenía una puntuación clínicamente significativa en hiperactividad, mientras que el 100% puntuaba alto en falta de atención [18]. En otro trabajo se replicaron estas cifras, puesto que se obtuvo que un 100% mostraba falta de atención, si bien únicamente el 71% cumplía todos los criterios de trastorno de déficit de atención/hiperactividad (TDAH) [19]. Los pacientes prematados con síntomas atribuibles a un déficit parcial de FMRP también es posible que presenten hiperactividad [20,21]. Por tanto, el TDAH es el problema conductual y cognitivo más frecuente y, en general, más relevante en los niños con SXF. En las niñas también es posible hallar el TDAH, aunque con menor frecuencia. Se ha estimado que alrededor del 35% de las niñas con SXF presentan este problema [22]. El TDAH debe atribuirse a las alteraciones que se han hallado en el cerebelo y en los circuitos frontoestriados [23]. Los pacientes con SXF no son capaces de modular la activación del córtex prefrontal y parietal en respuesta a una demanda de memoria de trabajo. Estos déficits se relacionarían con el bajo nivel de FMRP [24].

Las opciones terapéuticas son: estimulantes del sistema ner-

Tabla VI. Principios generales para el uso de estimulantes en el TDAH.

Valoración médica general orientada a valorar situaciones que deben considerarse antes de prescribir un estimulante: tics, ansiedad, alteraciones cardíacas, epilepsia mal controlada
Los estimulantes, si es posible, no deben prescribirse como la única forma de tratamiento
Empezar por dosis bajas e ir aumentando progresivamente para reducir efectos secundarios
Usar la misma dosis en las distintas tomas, excepto si se administra una dosis adicional al atardecer para evitar el efecto 'rebote'
Valorar respuesta con cuestionarios (padres y maestros) e impresión subjetiva
Preguntar por efectos secundarios
Inicialmente usar la medicación siete días a la semana con el fin de que los padres tengan opción de observar el efecto de la medicación
La decisión de interrumpir la administración de medicación en los días no escolares y períodos de vacaciones debe individualizarse para cada paciente
Antes de atribuir un efecto positivo o negativo a la medicación se requiere un plazo razonable de tiempo. Es especialmente útil, en este sentido, valorar qué ocurre cuando se omite por descuido una dosis
Se recomienda que, al inicio de cada curso académico, se reevalúe la conveniencia de proseguir con el tratamiento

vioso, clonidina, ácido fólico y antipsicóticos. El simple hecho de que un niño con SXF tenga índices de TDAH no debe ser motivo suficiente para recomendar un tratamiento, sino que resulta preciso valorar en qué medida la hiperactividad o la falta de atención interfieren sobre la adaptación social y los aprendizajes para indicar tratamiento.

Estimulantes

Los estimulantes son los fármacos más utilizados para tratar el TDAH, tanto en el contexto de SXF como en el de TDAH no ligado a ningún síndrome o enfermedad. Dado que su descubrimiento se remonta a hace más de 50 años, sobradamente se conoce su acción, su tolerancia y sus efectos secundarios. Entre los estimulantes, el único disponible actualmente en nuestro medio es el metilfenidato. Su eficacia se ha demostrado ampliamente con una tasa de respuesta favorable del 60-90%. En general, no se recomienda administrarlo a menores de 4 años, aunque no se excluye, en casos con importantes problemas de conducta e hiperactividad utilizarlo en niños de 3 años, si bien la respuesta terapéutica suele ser más limitada en las edades tempranas. Se recomienda iniciar el tratamiento a partir de dosis bajas de 2,5 mg, e ir incrementando progresivamente hasta alcanzar la dosis óptima de acuerdo con la tolerancia y la respuesta. La máxima dosis recomendable es de 60 mg/día. Se administra en dos o tres tomas al día, aunque en casos especiales pueden llegar a administrarse cuatro dosis. Los intervalos son de cuatro horas, aunque pueden acortarse o alargarse en función de la duración del efecto. Si bien los niños con SXF suelen responder con dosis bajas, es recomendable aumentar hasta la dosis máxima y el límite de tolerancia en caso de no obtener respuesta. La valoración de la respuesta puede hacerse a los pocos días de haber iniciado el tratamiento. A diferencia de otros fármacos psicótrópicos no es necesaria una subida lenta de las dosis. En el plazo de una a dos semanas se puede alcanzar la dosis prevista, sin que suelen observarse mayores

Tabla VII. Síntomas sobre los que pueden incidir los estimulantes.

Síntomas que mejoran
Hiperactividad
Baja capacidad de atención
Problemas de memoria a corto plazo
Problemas de procesamiento de la información
Bajo estado de alerta
Impulsividad y falta de autocontrol
Actividades irrelevantes
Conductas disruptivas
Desobediencia
Agresividad
Dificultad para las relaciones sociales
Trabajo escolar deficiente (caligrafía, presentación del trabajo)
Autoestima
Síntomas que no mejoran
Capacidad lectora
Capacidades sociales

problemas que con un aumento lento. Con respecto a las comidas, pese a que la absorción mejora ligeramente si se administra fuera del horario de comidas, no hay motivo suficiente para contraindicar que se administre antes o después de las mismas, según las preferencias de cada uno. En los niños que asisten a sesiones terapéuticas, logopedia, fisioterapia, integración sensorial, etc., no es imprescindible que se les administre el fármaco antes de la sesión si se consigue una buena colaboración con el terapeuta al margen de la medicación. En caso contrario puede considerarse esta posibilidad.

Es preciso desmitificar algunas ideas sobre supuestos riesgos que, a pesar de no haberse demostrado con el extenso conocimiento y experiencia de que disponemos, todavía persisten en algunos medios. El uso prolongado de estimulantes no crea adicción ni dependencia. La tabla VI resume algunas normas a tomar en consideración para el uso del metilfenidato en el SXF.

Puesto que el TDAH es un trastorno cuyos síntomas inciden sobre diversos aspectos del aprendizaje y de la conducta, es preciso tener en cuenta qué es lo que razonablemente se espera obtener al indicar un estimulante. La tabla VII resume los efectos terapéuticos que deben controlarse para establecer la dosis óptima del fármaco. También se muestran los aspectos sobre los cuales no se espera ninguna mejoría.

Los efectos secundarios son relativamente benignos. Los más comunes son: pérdida de apetito, efecto rebote, insomnio, tics, excitación, dolor abdominal y cefalea. El efecto sobre la estatura, muy valorado años atrás, no se ha mostrado relevante desde el punto de vista clínico [25]. No hay, por tanto, ningún argumento basado en los efectos secundarios que sugiera períodos de descanso. Tampoco existe una contraindicación para administrarlo en caso de epilepsia bien controlada ni mucho menos en caso de alteraciones electroencefalográficas [26].

En la práctica, el principal problema que surge con el metilfenidato es la corta vida media del medicamento. Para obviar este inconveniente han surgido diversas alternativas, tanto dentro del grupo de los estimulantes como entre otros grupos de fármacos. Por lo que respecta a los estimulantes, han aparecido formas de absorción lenta o combinaciones de varias anfetaminas que prolongan la acción farmacológica. Ninguna de estas opciones está disponible en nuestro país, si bien es previsible su aparición en un futuro. El metilfenidato se puede administrar en la forma de liberación sostenida. En este caso empiezan a aparecer los efectos tras 60-90 minutos, que pueden mantenerse durante ocho horas, pero los resultados no son tan positivos como en teoría podría parecer. Más prometedor es la forma Concerta, que permite una concentración plasmática equivalente a tres dosis de metilfenidato administradas cada cuatro horas, obviando los picos, con un efecto mantenido durante 9-10 horas. El mecanismo de liberación lenta se basa en una técnica denominada OROS. El Adderall es una mezcla de cuatro anfetaminas. Si bien los estudios sobre su eficacia en TDAH son relativamente recientes [27], en breve tiempo ha alcanzado gran difusión en Estados Unidos. Las ventajas del Adderall se sustentan en su vida media más prolongada, unas ocho horas, y un efecto más suave y mantenido que el obtenido con metilfenidato, con lo cual se evita la irritabilidad que a veces genera este último durante la bajada de los niveles plasmáticos. Otra de las ventajas del Adderall es que se ha utilizado con resultados favorables específicamente en el SXF. En un reciente estudio, el Adderall ha resultado eficaz en el 50% de 24 pacientes de edades entre 5 y 18 años. La eficacia se evidenció en las siguientes áreas: social, académica, neuropsicológica y adaptación funcional. No se observaron mayores efectos secundarios que con placebo [28]. Por el momento, ni Adderall ni Concerta están disponibles en España.

Agonistas alfa-2. Clonidina

La clonidina es un antihipertensor que en el mercado español figura con el nombre de Catapresán. La clonidina es un estimulante alfa-2 adrenérgico cuyo mecanismo de acción consiste en inhibir la actividad de la noradrenalina en las neuronas presinápticas. La noradrenalina interviene como mediador para generar la ansiedad que se desencadena en las reacciones fóbicas o crisis de pánico. También interviene en los mecanismos cognitivos que generan perseverancia. Se introdujo a finales de la década de los 70 para tratar los tics [29]. Desde entonces, representa una de las opciones para tratar el síndrome de Tourette, especialmente cuando se asocia a TDAH. Más tarde se ha utilizado para el tratamiento del TDAH, independientemente de que se asocie a síndrome de Tourette [30]. En un metanálisis basado en 11 estudios sobre el efecto de la clonidina para los síntomas del TDAH se concluyó que la clonidina tenía un efecto moderado, inferior al de los estimulantes [31]. El efecto de la clonidina es más patente para los síntomas relacionados con la hiperactividad que con el déficit de atención. A diferencia del metilfenidato, cuyo efecto es casi inmediato, la clonidina no es plenamente efectiva hasta pasadas dos o tres semanas de haberse alcanzado la dosis óptima. Esta lentitud en comprobar su efectividad puede conducir a una falsa sensación de fracaso y al abandono prematuro del fármaco.

También existe un estudio aplicado sobre la acción de la clonidina en el SXF con TDAH [32]. En este estudio, Hagerman notó en un grupo de 35 pacientes que el 63% presentaba una mejoría, el 20% una discreta mejoría, el 6% ningún efecto y el 11% un

empeoramiento. Además de la hiperactividad y los síntomas relacionados con ella, puede mejorar otros aspectos de SXF, entre los que deben incluirse los 'tantrums', la ansiedad, la agresividad y los trastornos del sueño. Se recomienda iniciar con dosis de 0,025-0,05 mg, en una sola toma, e ir incrementando hasta 2-4 dosis/día. Luego, subir las dosis cada semana hasta observar respuesta. La dosis total diaria suele ser de 0,1 a 0,3 mg.

Los efectos secundarios de la clonidina comprenden somnolencia, mareo, sedación, debilidad, trastorno del sueño, depresión, arritmia cardíaca, irritabilidad e hipotensión ortostática.

La clonidina puede resultar muy útil en combinación con el metilfenidato. Esta combinación debe considerarse en aquellos niños que en el colegio tienen un importante problema de atención que dificulta su aprendizaje, en tanto que en casa, el principal problema es la conducta. Por otro lado, uno de los efectos secundarios más comunes con el metilfenidato es el estado de irritabilidad que aparece a media tarde, cuando se agota su efecto. A ello pueden unirse dificultades para conciliar el sueño. En este caso, la combinación de metilfenidato y clonidina puede representar una opción muy útil. Sin embargo, esta opción debe utilizarse con cierta cautela.

Entre 1995 y 1997 se notificaron cuatro casos de muerte súbita en niños que estaban en tratamiento con ambos fármacos [33,34]. El mecanismo por el cual se explicaron estas muertes súbitas fue la acción hemodinámica contraria entre estas medicaciones: la clonidina disminuye la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca, mientras que el metilfenidato aumenta estos parámetros. Los cambios hemodinámicos bruscos e incontrolados, que en teoría pueden ocurrir con estas medicaciones, sería la causa de las muertes. Sin embargo, los pacientes en cuestión, además de tomar dosis excesivas, en algún caso presentaban antecedentes de convulsiones, cardiopatía o anestesia previa. Por ello se concluyó en revisiones posteriores que la clonidina *per se* no fue la causante de estas muertes, si bien se recomiendan controles periódicos de electrocardiograma, tensión arterial y frecuencia cardíaca [35]. Teniendo en cuenta la rareza de estos hechos será difícil llegar a una conclusión definitiva acerca de este problema a partir de estudios experimentales. En cualquier caso, parece que el uso de metilfenidato de liberación lenta o el Adderall podrían reducir estos efectos, aunque todavía no hay datos apoyen esta impresión.

Ácido fólico

El ácido fólico es el primer fármaco sobre el cual se comunicaron efectos positivos en el tratamiento del SXF [36]. El argumento por el cual se utilizó inicialmente nada tiene que ver con el posible mecanismo de acción. Puesto que en los estudios iniciales el diagnóstico de SXF se basaba en el estudio citogenético en medios pobres en ácido fólico para inducir la fragilidad del cromosoma, se pensó, no sin cierta ingenuidad, que este fármaco podría ser útil en el tratamiento del síndrome. Sin embargo, el efecto del ácido fólico en el sistema nervioso central no tiene relación con su efecto citogenético. El efecto sobre los síntomas del SXF, en teoría, tendría relación con la acción del ácido fólico en la síntesis de neurotransmisores. En este sentido puede acelerar la síntesis de dopamina.

El ácido fólico es el único psicofármaco que puede recomendarse, de acuerdo con los conocimientos actuales, durante el primer año de vida, a causa de su buena tolerancia. Aunque no existen estudios controlados que demuestren eficacia, en opinión de algunos expertos mejora la conducta y la concentración [37,38].

Sin embargo, quizá el efecto no se objeive hasta los dos o tres meses. La dosis de ácido fólico es de 1 mg/kg hasta una dosis máxima de 10 mg/día. El efecto secundario más común es la diarrea. En alguna ocasión se ha observado un aumento de la irritabilidad y la hiperactividad, en cuyo caso debe retirarse. Con dosis altas también se ha observado deficiencia de vitamina B₆ y de zinc. Otra precaución a considerar es que puede aumentar la frecuencia de convulsiones; por ello, debe evitarse en epilépticos no controlados.

Neurolépticos

Los neurolépticos o antipsicóticos se dividen en típicos y atípicos. La característica que define a estos últimos es el riesgo mucho menor de producir efectos extrapiramidales y discinesia tardía. Por este motivo, en los últimos años, los antipsicóticos atípicos se han impuesto de forma casi absoluta. El uso clásico de los antipsicóticos se dirige a la esquizofrenia y otras psicosis. Sin embargo, también han mostrado ser útiles en otros trastornos, como los tics en el síndrome de Tourette y los problemas de conducta y agresividad en autistas. Obviamente, en el SXF los antipsicóticos atípicos también desempeñan un papel importante. Actualmente están disponibles en España la risperidona y la olanzapina. Su mecanismo de acción consiste en bloquear los receptores D2 de la dopamina y serotonina 2A.

Los pacientes con SXF pueden presentar diversos síntomas susceptibles de tratarse con antipsicóticos atípicos. Entre las manifestaciones que pueden mejorar con estos fármacos se encuentran la ansiedad, la conducta desorganizada, las alteraciones conductuales dentro del espectro autista, la agresividad, las esteotipias y los síntomas obsesivos.

Las dosis, tanto para risperidona como para olanzapina, deben incrementarse muy lentamente. Para la risperidona se empezará por 0,25 mg y se irá aumentando hasta tener la respuesta deseada. No se recomiendan dosis superiores a 6 mg, aunque casi siempre basta con dosis mucho menores. El número de tomas recomendado es dos al día, si bien con una sola toma por la noche, en la mayoría de casos, se obtiene la misma respuesta. La olanzapina se inicia con una dosis de 2,5 mg, sin llegar a 20 mg. También en este caso, los niños con SXF suelen responder a dosis más bajas. La olanzapina tiene un efecto sedante más acusado que la risperidona.

El antipsicótico atípico más estudiado en la infancia es la risperidona. Si bien se tolera mucho mejor que los antipsicóticos clásicos, se observan con cierta frecuencia algunos efectos indeseables, entre los cuales destacan la galactorrea y la ginecomastia ocasionada por el aumento de la prolactina. Igualmente puede presentarse incontinencia urinaria, obesidad y, más raramente, disfunción hepática. Deben controlarse la tensión arterial y la frecuencia cardíaca, especialmente si se cambia la dosis. También es posible la aparición de síntomas incipientes relacionados con discinesia tardía, en cuyo caso deberá suspenderse la medicación o reducirse en la medida posible.

TRATAMIENTO DE LA ANSIEDAD Y PROBLEMAS OBSESIVOS

En la última década, la aparición de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) ha representado un importante avance en el campo de la psicofarmacología. Los ISRS son un conjunto de fármacos que bloquean la recaptación de serotonina, un neurotransmisor importante en el sistema límbico—centro

emocional del cerebro—. Pueden mejorar los siguientes síntomas: ansiedad, síntomas obsesivo-compulsivos, labilidad emocional, agresividad y fobia social. La tolerancia es buena y pueden usarse en edades infantiles, aunque en nuestro país no existe la recomendación para los niños con la única excepción de la sertralina, autorizada a partir de los 12 años para el trastorno obsesivo-compulsivo. A pesar de su uso muy extendido en la población infantil, existen pocos estudios controlados. Los trastornos para los cuales se han realizado estudios en niños son: trastorno obsesivo-compulsivo, depresión mayor, síndrome de Tourette y trastornos de ansiedad. Los estudios han informado de una mejoría parcial durante los períodos de tratamiento.

Los ISRS disponibles en España son: citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina. Las diferencias entre ellos afectan a la farmacodinamia, especialmente la vida media, y a la interacción con otras drogas. Este aspecto es importante, puesto que frecuentemente se usan en combinación con otras drogas. Por lo que respecta a su eficacia, no existen datos evidentes en favor de ninguno de ellos.

El espectro de trastornos sobre los que actúan los ISRS se ajusta bastante a los síntomas que presentan los niños con SXF. 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.

En los pacientes con deficiencia mental puede pasar muy desapercibida una depresión, y por ello pueden tratarse de forma inadecuada con antipsicóticos, cuando en estos casos los ISRS constituyen la mejor opción.

Los ISRS también pueden ser una opción para tratar a hombres o mujeres con premutación que presenten síntomas depresivos o ansiedad importante. En un estudio realizado sobre SXF, Hagerman [39] obtuvo con la fluoxetina los siguientes resultados: respuesta positiva en el 83% de las mujeres y en el 71% de los hombres. El resto no mejoraba o empeoraba. Los síntomas sobre los que se vio mejoría fueron: depresión, labilidad emocional, ansiedad, crisis de pánico, accesos de cólera y síntomas obsesivo-compulsivos. En algún caso de SXF se ha descrito un mutismo selectivo agudo [40]. En estos casos, la fluoxetina es la medicación de elección [41].

Al margen de la utilización en el SXF, existen observaciones sobre su eficacia en el trastorno autista, incluso administrado a edades tempranas [42,43]. Teniendo en cuenta que el SXF y el autismo comparten síntomas, deben tomarse estas observaciones como un argumento adicional para su recomendación en el SXF.

Los efectos secundarios más comunes son: aumento de la excitabilidad—especialmente con la fluoxetina—, pérdida de peso, náuseas y alteraciones del sueño—insomnio, modificación en la arquitectura del sueño—. Es necesario conocer la posible aparición de una reacción llamada activación conductual, consistente en desinhibición (conducta desafiante), agitación y, en ocasiones, irritabilidad. También es posible la aparición de cefaleas y temblores.

En la actualidad no se requieren pruebas de laboratorio específicas para iniciar o mantener el tratamiento con los ISRS de forma habitual.

TRATAMIENTO DEL INSOMNIO

Según una encuesta a la que respondieron las familias de 106 pacientes se vio que el 14% de niños con SXF padecen insomnio

[6]. La dificultad para conciliar el sueño puede relacionarse con una deficiencia de melatonina.

Se sabe que los ciclos de sueño y vigilia son regulados por la producción de melatonina. Esta hormona la genera la glándula pineal a partir de la serotonina. La producción de melatonina es estimulada por la oscuridad e inhibida por la luz. Esto condiciona que, por la noche, aparezca el sueño, facilitado por la oscuridad. Por el contrario, la luz puede distorsionar el sueño. Los niños, a partir de los 3 meses, tienen una elevada producción de melatonina, la cual disminuye en edades avanzadas. Por este motivo, las personas mayores duermen menos y con la edad aumenta la prevalencia de insomnio. Las personas ciegas, al no recibir los estímulos lumínicos, suelen padecer problemas del sueño. En los tres primeros meses, la relativa falta de melatonina puede ser aportada por la leche materna.

A partir de estos conocimientos se pensó que en algunas enfermedades del sistema nervioso, en las cuales se observaran dificultades para regular el sueño, podía estar implicada la melatonina a causa de un mal funcionamiento del eje hipotálamo-hipofisario. Por esta razón se utilizó la melatonina en niños que no dormían correctamente y estaban afectados de encefalopatías graves, síndrome de Angelman, síndrome de Rett, autismo y SXF. En todos ellos, los resultados fueron satisfactorios.

En general, no es necesario utilizar dosis elevadas. Lo más sensato es empezar con la dosis más pequeña e incrementarla hasta alcanzar la respuesta deseada. Si con una dosis de 6 mg no se obtiene respuesta, posiblemente no se alcance con dosis más elevadas. Es recomendable que la melatonina no se asocie a vitamina B₆, como sucede con algunos preparados, pues parece que en algunos casos la vitamina B₆ anula el efecto hipnótico de la melatonina.

El momento de administración es entre 30 minutos y una hora antes de acostarse. No debe darse si el niño se despierta a media noche como mecanismo para que reanude el sueño.

El principal problema que se presenta en España es su obten-

ción, pues no se ha autorizado su venta. Sin embargo, en Estados Unidos, su venta es absolutamente libre y puede obtenerse en cualquier supermercado. Esto puede constituir un indicio de su inocuidad.

PRODUCTOS 'NATURALES'

Una de las consecuencias de la actitud reticente al uso de psicofármacos en niños ha conducido a la expansión del uso de productos alternativos, también llamados 'naturales'. El aspecto común entre ellos es que no están regulados por los controles sanitarios y de calidad requeridos para los productos registrados como fármacos.

Entre estos abordajes se encuentran las megavitaminas, hierro, zinc, magnesio, piridoxina, ácidos grasos esenciales, antioxidantes, levadura de cerveza, dietas hipoglucémicas y la eliminación de colorantes y aditivos de los alimentos.

Un hecho común es que su efecto no se basa en un planteamiento teórico aceptado científicamente. Ninguno de estos productos ha mostrado, mediante estudios controlados, efectos positivos sobre el SXF. Tampoco tienen una acción diana específica que permita, por lo menos, observar de forma objetiva la respuesta terapéutica.

Un caso distinto es el hipérico o hierba de san Juan, cuya eficacia se ha demostrado. Su efecto se basa en un mecanismo de inhibición de recaptación de la serotonina; portanto, su acción es similar a la de los ISRS. Aun así, una vez más cabe preguntarse si es más oportuno usar productos de cuya concentración y pureza nos podemos fiar, o bien sustancias que actúan mediante mecanismos similares pero sobre cuya composición no existen las mismas garantías.

Hechas estas salvedades, debe también admitirse un posible efecto placebo que justifique, en algunos casos, la utilización de tales productos, sin que ello se convierta en una alternativa a fármacos potencialmente más eficaces y mejor controlados.

BIBLIOGRAFÍA

- Riddle MA, Kastelic EA, Frosch E. Pediatric psychopharmacology. *J Child Psychol Psychiatry* 2001; 42: 73-90.
- Hyperlink: [<http://www.dianetics.org/dnhmspn.htm>]
- Conners CK. Rating scales in attention-deficit/hyperactivity disorder: use in assessment and treatment monitoring. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 24-30.
- Barkley RA. Defiant children. 2nd edition. New York: The Guilford Press; 1997.
- Achenbach TM, Edelbrock CS. Manual for the Child Behavior Profile and Child Behavior Checklist. Burlington, VT: Thomas Achenbach; 1986.
- Artigas-Pallarés J, Brun-Gasca C, Gabau E. Aspectos médicos y neuropsicológicos del síndrome X frágil. *Rev Neurol Clin* 2001; 2: 42-54.
- Moore SJ, Strain L, Cole GF, Miedzybrodzka Z, Kelly KF, Dean JC. Fragile X syndrome with *FMR1* and *FMR2* deletion. *J Med Genet* 1999; 36: 565-6.
- Hauser WA, Rich SS, Annegers JF, Anderson VE. Seizure recurrence after a first unprovoked seizure: an extended follow-up. *Neurology* 1990; 40: 1163-70.
- Greenwood RS, Tennison MB. When to start and stop anticonvulsant therapy in children. *Arch Neurol* 1999; 56: 1073-7.
- Stroink H, Brouwer OF, Arts WF, Geerts AT, Peters AC, van Donselaar CA, for the Dutch Study of Epilepsy in Childhood. The first unprovoked, untreated seizure in childhood: a hospital based study of the accuracy of the diagnosis, rate of recurrence, and long-term outcome after recurrence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 595-600.
- Musumeci SA, Ferri R, Elia M, Colognola RM, Bergonzi P, Tassinari CA. Epilepsy and fragile X syndrome: a follow-up study. *Am J Med Genet* 1991; 38: 511-3.
- Kluger G, Bohm I, Laub MC, Waldenmaier C. Epilepsy and fragile X gene mutations. *Ped Neurol* 1996; 15: 358-60.
- Tuchman RF, Rapin I. Regression in pervasive developmental disorders: seizures and epileptiform electroencephalogram correlates. *Pediatrics* 1997; 99: 560-6.
- Turner G, Daniel A, Frost M. X-linked mental retardation, macroorchidism, and the Xq27 fragile site. *J Pediatr* 1980; 96: 837-41.
- Schinzel A, Largo RH. The fragile X syndrome (Martin-Bell syndrome): clinical and cytogenetic findings in 16 prepubertal boys and in 4 of their 5 families. *Helv Paediat Acta* 1985; 40: 133-52.
- Hagerman RJ, Staley LW, O'Connor R, Lugenbeel K, Nelson D, McLean S, et al. Learning disabled males with fragile X CGG expansion in the upper premutation size range. *Pediatrics* 1996; 97: 8-12.
- Hagerman RJ, Kemper M, Hudson M. Learning disabilities and attentional problems in boys with the fragile X syndrome. *Am J Dis Child* 1985; 139: 674-8.
- Bregman JD, Leckman JF, Ort SI. Fragile X syndrome: genetic predisposition to psychopathology. *J Autism Dev Dis* 1988; 18: 343-54.
- Tassone F, Hagerman RJ, Taylor AK, Mills JB, Harris SW, Gane LW, et al. Clinical involvement and protein expression in individuals with the *FMR1* premutation. *Am J Med Genet* 2000; 91: 144-52.
- Brun C, Artigas J, Ramírez A, Lorente I, Gabau E, Milà M. Manifestaciones clínicas de la premutación frágil X en niños. *Rev Neurol* 2001; 33: 263.
- Hagerman RJ, Jackson C, Amiri K, Sivlerman AC, O'Connor R, Sobesky WE. Fragile X girls: physical and neurocognitive status and outcome. *Pediatrics* 1992; 89: 395-400.
- Mostofsky SH, Mazzocco MM, Aakalu G, Warsofsky IS, Denckla MB, Reiss AL. Decreased cerebellar posterior vermis size in fragile X syndrome: correlation with neurocognitive performance. *Neurology* 1998; 50: 121-30.
- Kwon H, Menon V, Eliez S, Warsofsky IS, White CD, Dyer-Friedman J, et al. Functional neuroanatomy of visuospatial working memory in

- fragile X syndrome: relation to behavioral and molecular measures. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1040-51.
24. Spencer T, Biederman J, Wilens T. Growth deficits in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatrics* 1998; 102: 501-6.
 25. Gross-Tsur V, Manor O, van der Meere J, Joseph A, Shalev RS. Epilepsy and attention deficit hyperactivity disorder: is methylphenidate safe and effective? *J Pediatr* 1997; 130: 40-4.
 26. Pelham WE, Aronoff HR, Midlam JK, Shapiro CJ, Gnagy EM, Chronis AM, et al. A comparison of ritalin and adderall: efficacy and time-course in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 1999; 103: 43.
 27. Riley K, Iklé LO, Hagerman RJ. A randomized, double-blind comparative trial of Adderall in the treatment of attention deficit disorder in children with Fragile X. 7th International Fragile X Conference, July 2000.
 28. Cohen DJ, Young JG, Nathanson JA, Shaywitz BA. Clonidine in Tourette's syndrome. *Lancet* 1979; 2: 551-3.
 29. Hunt RD, Minderaa RB, Cohen DJ. Clonidine benefits children with attention deficit disorder and hyperactivity: report of a double-blind placebo-crossover therapeutic trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1985; 24: 617-29.
 30. Connor DF, Fletcher KE, Swanson JM. A meta-analysis of clonidine for symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38: 1551-9.
 31. Hagerman RJ, Riddle JE, Roberts LS, Brease K, Fulton M. A survey of the efficacy of clonidine in fragile X syndrome. *Dev Brain Dysfunct* 1995; 8: 336-44.
 32. Fenichel RF. Combining methylphenidate and clonidine: the role of post-marketing surveillance. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1995; 5: 155-6.
 33. Cantwell DP, Swanson J, Connor DF. Case study: adverse response to clonidine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36: 539-44.
 34. Blackman JA, Samson-Fang L, Gutgesell H. Clonidine and electrocardiograms. *Pediatrics* 1996; 98: 1223-4.
 35. Lejeune J. Is the fragile X syndrome amenable to treatment? *Lancet* 1982; 1: 273-4.
 36. Hagerman RJ. Medical follow-up and pharmacotherapy. In Hagerman RL, Cronister A, eds. *Fragile X syndrome: diagnosis, treatment, and research*. 2 ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1996. p. 102-9.
 37. Turk J. The fragile-X syndrome. On the way to a behavioural phenotype. *Br J Psychiatry* 1992; 160: 24-35.
 38. Hagerman RJ, Fulton MJ, Leaman W. Fluoxetine therapy in fragile X syndrome. *Dev Brain Dysfunct* 1994; 7: 155-64.
 39. Hagerman RJ, Hills J, Scharfenaker S, Lewis H. Fragile X syndrome and selective mutism. *Am J Med Genet* 1999; 83: 313-7.
 40. Black B, Uhde TW. Treatment of elective mutism with fluoxetine: a double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 33: 1000-6.
 41. Peral M, Alcamí M, Gilaberte I. Fluoxetine in children with autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38: 1472-3.
 42. DeLong GR, Teague LA, McSwain Kamran M. Effects of fluoxetine treatment in young children with idiopathic autism. *Dev Med Child Neurol* 1998; 40: 551-62.
 43. O'Hare JP, O'Brien IA, Arendt J, Astley P, Ratcliffe W, Andrews H, et al. Does melatonin deficiency cause the enlarged genitalia of the fragile-X syndrome? *Clin Endocrinol* 1986; 24: 327-33.

TRATAMIENTO MÉDICO DEL SÍNDROME X FRÁGIL

Resumen. No se ha hallado todavía ninguna medicación para el síndrome X frágil (SXF) que actúe directamente sobre los mecanismos genéticos o sobre las repercusiones inmediatas del defecto genético. No obstante, las manifestaciones conductuales y cognitivas pueden ser abordadas tanto desde la vertiente psicológica y pedagógica como desde la intervención farmacológica. Ambas formas de abordaje no son excluyentes, sino que, por el contrario, se complementan y se potencian mutuamente. En la actualidad existen potentes fármacos capaces de mejorar los síntomas más relevantes en el SXF: trastornos de conducta, hiperactividad y falta de atención, síntomas obsesivos y problemas de ansiedad. Los fármacos que pueden resultar útiles son: los estimulantes del sistema nervioso, la clonidina, el ácido fólico, los inhibidores de recaptación de serotonina y los antipsicóticos atípicos. También es preciso un abordaje farmacológico para la epilepsia en el caso de que esté presente. No existe un antiepiléptico específico para el SXF, por lo cual es necesario actuar de acuerdo con el antiepiléptico más eficaz según el tipo de crisis, valorando, además, la tolerancia y los posibles efectos sobre la conducta. Otro aspecto que puede merecer una atención especial es el problema de insomnio que presentan algunos niños con el SXF. En este caso la melatonina puede resultar muy útil. [*REV NEUROL* 2001; 33 (Supl 1): S41-50]

Palabras clave. Psicofarmacología. Retraso mental. Síndrome X frágil. Trastorno de déficit de atención/hiperactividad.

TRATAMENTO MÉDICO DA SÍNDROMA X FRÁGIL

Resumo. Não foi ainda encontrado um tratamento para a síndrome X frágil (SXF), que atue directamente sobre os mecanismos genéticos ou sobre as repercussões imediatas do defeito genético. No entanto, as manifestações comportamentais e cognitivas podem ser abordadas quer na vertente psicológica e pedagógica, quer no plano farmacológico. As duas formas de abordagem não são exclusivas, antes pelo contrário: complementam-se e potenciam-se reciprocamente. Presentemente existem fármacos potentes capazes de melhorar os sintomas mais relevantes na SXF: alterações do comportamento, hiperactividade e falta de atenção, sintomas obsessivos e problemas de ansiedade. Os fármacos que podem ser úteis são: os estimulantes do sistema nervoso, a clonidina, o ácido fólico, os inibidores da recaptção da serotonina e os antipsicóticos atípicos. Também é necessária uma abordagem farmacológica para a epilepsia no caso desta estar presente. Não existe um antiepiléptico específico para a SXF, pelo que é necessário intervir com o antiepiléptico mais eficaz segundo o tipo de crises, avaliando além disso a tolerância e os possíveis efeitos sobre o comportamento. Outro aspecto que pode merecer uma atenção especial é o problema da insónia que algumas crianças com SXF apresentam. Neste caso a melatonina pode ser muito útil. [*REV NEUROL* 2001; 33 (Supl 1): S41-50]

Palavras chave. Perturbação de défice atencional/hiperactividade. Psicofarmacologia. Síndrome X frágil.