



Método Multicriterio Neutrosófico para la evaluación del el síndrome X frágil

Neutrosophic Multicriteria Method for the evaluation of Fragile X syndrome.

Andrea Estephania Ortiz Guaita¹, Fredman Stalin Hidalgo Muyolema², Kathya Verónica Suaste Pazmiño³ and Juan Alberto Viteri Rodríguez⁴

¹ Universidad Regional Autónoma de Los Andes, Sede Ambato, Ecuador. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-9461-047X>
E-mail: ma.andreaog44@uniandes.edu.ec

² Universidad Regional Autónoma de Los Andes, Sede Ambato, Ecuador. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-6797-035X>
E-mail: ma.fredmanshm39@uniandes.edu.ec

³ Universidad Regional Autónoma de Los Andes, Sede Ambato, Ecuador. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-7547-7602>
E-mail: ua.kathyasuaste@uniandes.edu.ec

⁴ Universidad Regional Autónoma de Los Andes, Sede Ambato, Ecuador. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-2463-7036>
E-mail: ua.juanviteri@uniandes.edu.ec

Resumen. El síndrome de X frágil es un trastorno genético causado por un cambio (mutación) en el gen FMR1 ubicado en el cromosoma X. Las personas con síndrome de X frágil tienen una variedad de problemas de desarrollo, incluidos problemas con el aprendizaje y la función cognitiva. Esta condición es la forma más común de discapacidad intelectual hereditaria en los hombres y también puede causar una discapacidad intelectual significativa en algunas mujeres. Este síndrome se hereda de forma dominante ligada al sexo. La presente investigación propone el desarrollo de un método multicriterio neutrosófico para la evaluación del síndrome X frágil. El método propuesto basa su funcionamiento mediante un enfoque multicriterio para la evaluación. El estudio realizado identifica que solo las personas con una mutación completa ofrecen síndrome X frágil. Recientemente se han descrito dos subtipos del síndrome, asociados con parto prematuro, que ocurren después de la cuarta década.

Palabras Claves: X frágil, método multicriterio neutrosófico, evaluación del el síndrome.

Abstract.

Fragile X syndrome is a genetic disorder caused by a change (mutation) in the FMR1 gene located on the X chromosome. People with fragile X syndrome have a variety of developmental problems, including problems with learning and cognitive function. This condition is the most common form of inherited intellectual disability in men and can also cause significant intellectual disability in some women. This syndrome is inherited in a sex-linked dominant manner. This research proposes the development of a multicriteria neutrosophic method for the evaluation of fragile X syndrome. The proposed method bases its operation on a multi-criteria approach for evaluation. The study carried out identifies that only people with a complete mutation have fragile X syndrome. Two subtypes of the syndrome have recently been described, associated with preterm birth, occurring after the fourth decade.

Keywords: Fragile X, neutrosophic multicriteria method, evaluation of the syndrome.

1 Introducción

El Síndrome de X frágil es una enfermedad genética debida a una expansión del trinucleótido CGG, nombrada mutación completa (más de 200 repeticiones de CGG) en el gen FMR1, locus Xq27.3; la cual lleva a una hiperventilación de la región promotora del gen, silenciándolo y disminuyendo los niveles de expresión de la proteína FMRP relacionada con la plasticidad y maduración neuronal [1]. Causante de la deficiencia mental hereditaria más frecuente y que afecta principalmente a varones, quienes manifiestan un fenotipo característico. Su nombre se debe a la presencia de una "rotura" en el extremo distal del cromosoma X (Xq27.3) en el cariotipo de los individuos afectados. En 1991, se identificó el defecto molecular causante del síndrome, sustituyendo al estudio citogenético como método de confirmación diagnóstica [2].

La prevalencia de la permutación en la población general es de 1 en 130-200 mujeres y 1 en 250 hombres. La

ataxia asociada al frágil X ocurre en aproximadamente el 40% de los hombres con la permutación y el 16 % de las mujeres, mientras que FXPOI ocurre en 16-20% de las mujeres con la permutación [3]. Los individuos con SXF presentan retardo mental, autismo, hiperactividad, cara alargada, orejas grandes o prominentes y macroorquidismo desde la pubertad. La mayoría de niños con SXF presentan retraso en el lenguaje, hiperactivación sensorial y ansiedad [4].

La presente investigación tiene como objetivo el desarrollo de un método multicriterio neutrosófico para la evaluación del síndrome X frágil. La investigación se encuentra estructurada en introducción, materiales y métodos, resultados y discusión. La introducción presentó los principales referentes relacionados sobre Síndrome de X frágil en el contexto de la presente investigación. Los materiales y métodos describen la estructura y funcionamiento del método propuesto y los resultados y discusión presenta la implementación del método en el contexto real como caso de análisis.

2 Materiales y métodos

La presente sección describe el funcionamiento del método multicriterio neutrosófico para la evaluación del síndrome X frágil. Se presentan las características generales de la solución propuesta. Se describen las principales etapas y actividades que conforman el método.

El método multicriterio neutrosófico para la evaluación para la evaluación del síndrome X frágil está diseñado bajo las siguientes cualidades:

Las cualidades que distinguen al modelo son:

- Integración: el método garantiza la interconexión de los diferentes componentes en combinación para la evaluación del síndrome X frágil.
- Flexibilidad: utiliza 2-tuplas para representar la incertidumbre de modo que aumente la interoperabilidad de las personas que interactúan con el método.
- Interdependencia: el método utiliza como punto de partida los datos de entrada proporcionados por los expertos del proceso. Los resultados analizados contribuyen a una base de experiencia que conforma el núcleo del procesamiento para la inferencia.

El método se sustenta en los siguientes principios:

- Identificación mediante el equipo de expertos de los indicadores para la evaluación para la evaluación del síndrome X frágil.
- El empleo de métodos multicriterios en la evaluación.

El método para la evaluación del síndrome X frágil, está estructurado para gestionar el flujo de trabajo del proceso de evaluación a partir de un método de inferencia multicriterio, posee tres etapas fundamentales: entrada, procesamiento y salida de información. La Figura 1 muestra un esquema que ilustra el funcionamiento general del método.

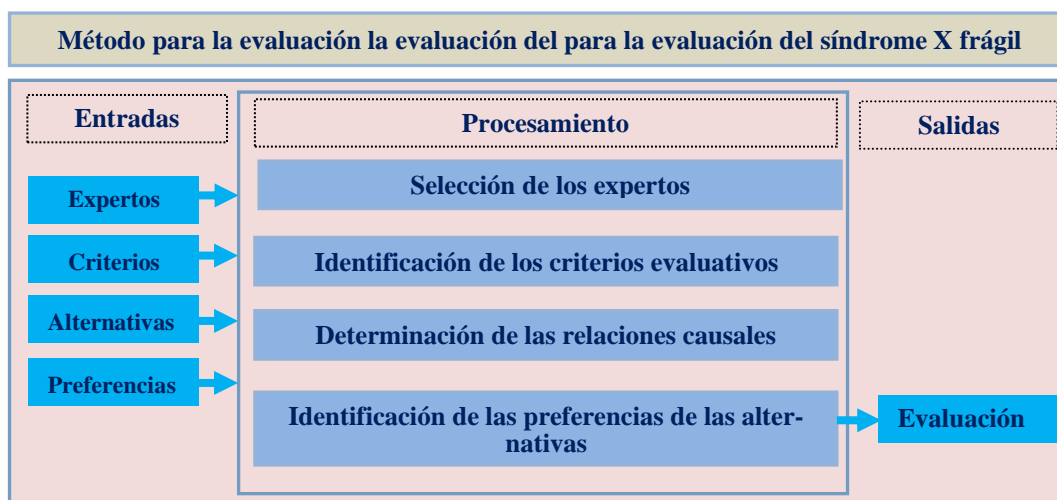


Figura 1. Esquema general del funcionamiento del método.

2.1 Descripción de las etapas del modelo

El método propuesto está diseñado para garantizar la gestión del flujo de trabajo en el proceso de evaluación del síndrome X frágil. Utiliza un enfoque multicriterio multiexperto donde se identifican indicadores evaluativos para determinar el funcionamiento del procesamiento del método.

La etapa de procesamiento está estructurada por cuatro actividades que rigen el proceso de inferencia del procesamiento. A continuación se detalla su funcionamiento:

Actividad 1: Selección de los expertos.

El proceso consiste en determinar el grupo de expertos que intervienen en el proceso. Para su selección se emplea la metodología propuesta por Fernández [5]. Para comenzar el proceso se envía un modelo a los posibles expertos con una explicación breve sobre los objetivos del trabajo y el área del conocimiento en el que se enmarca la investigación. Se establece contacto con los expertos conocedores y se les pide que participen en el panel. La actividad obtiene como resultado la captación del grupo de expertos que participará en la aplicación del método.

El proceso debe filtrar los expertos con bajo nivel de experticia participando en el proceso los de mayor conocimiento y prestigio en el área del conocimiento que se enmarca el objeto de estudio de la investigación. Para realizar el proceso de filtraje se realiza un cuestionario de autoevaluación para expertos. El objetivo es determinar el coeficiente de conocimiento o información (K_c), la ecuación 1 expresa el método para determinar el nivel de experticia.

$$K_c = n(0,1) \quad (1)$$

Where:

K_c : coeficiente de conocimiento o información

n : rango seleccionado por el experto

Actividad 2 Identificación de los criterios de evaluación

Una vez identificados los expertos que intervienen en el proceso se procede a la identificación de los criterios evaluativos. Los criterios nutren el método, representan parámetros de entrada que se utilizan en la etapa de procesamiento. A partir del trabajo en grupo de los expertos se realizan las siguientes actividades:

1. Se envía un cuestionario a los miembros del panel y se les pide su opinión para la selección de los criterios evaluativos que sustenten la investigación. A partir de un cuestionario previamente elaborado, se obtiene como resultado el conjunto de criterios de los expertos.
2. Se analizan las respuestas y se identifican las áreas en que están de acuerdo y en las que difieren. La actividad permite realizar un análisis del comportamiento de las respuestas emitidas por los expertos y se identifican los elementos comunes.
3. Se envía el análisis resumido de todas las respuestas a los miembros del panel, se les pide que llenen de nuevo el cuestionario y que den sus razones respecto a las opiniones en que difieren. La actividad permite obtener una nueva valoración del grupo de expertos sobre el conocimiento recogido y resumido.
4. Se repite el proceso hasta que se estabilizan las respuestas. La actividad representa la condición de parada del método, a partir de que se estabilicen las respuestas se concluye su aplicación considerándose este el resultado general.

La actividad obtienen como resultado el conjunto de criterios evaluativos del método. Emplea un enfoque multicriterio expresado como muestra la ecuación 1.

$$C = \{c_1, c_2, \dots, c_m\} \quad (2)$$

Donde:

$$m > 1, \quad (3)$$

Actividad 3 Determinación de los pesos de los criterios.

Para determinar los pesos atribuidos a los criterios evaluativos se utiliza el grupo de expertos que intervienen en el proceso. Se les pide que determinen el nivel de importancia atribuido a los criterios evaluativos identificados en la actividad previa.

Los pesos de los criterios evaluativos son expresados mediante un dominio de valores difusos. Los conjuntos difusos dan un valor cuantitativo a cada elemento, el cual representa el grado de pertenencia al conjunto. Un conjunto difuso A es una aplicación de un conjunto referencial S en el intervalo [0, 1], Tal que:

$A: S \rightarrow [0,1]$, y se define por medio de una función de pertenencia:

$$0 \leq \mu_A(x) \leq 1. \quad (4)$$

Para aumentar la interpretatividad en la determinación de los vectores de pesos asociados a los criterios se utilizan términos lingüísticos basados en 2-tuplas Neutrosófica [6], [7]. El uso de etiquetas lingüísticas en modelos de decisión supone, en la mayoría de los casos, la realización de operaciones con etiquetas lingüísticas. La tabla 1 muestra el conjunto de términos lingüísticos con sus respectivos valores.

Tabla 1: Dominio de valores para expresar causalidad.

Término lingüístico	Números SVN
Extremadamente buena(EB)	[1,0,0]
Muy muy buena (MMB)	[0.9, 0.1, 0.1]
Muy buena (MB)	[0.8,0,15,0.20]
Buena (B)	[0.70,0.25,0.30]
Medianamente buena (MDB)	[0.60,0.35,0.40]
Media (M)	[0.50,0.50,0.50]
Medianamente mala (MDM)	[0.40,0.65,0.60]
Mala (MA)	[0.30,0.75,0.70]
Muy mala (MM)	[0.20,0.85,0.80]
Muy muy mala (MMM)	[0.10,0.90,0.90]
Extremadamente mala (EM)	[0,1,1]

Una vez obtenidos los vectores de pesos de los diferentes expertos que intervienen en el proceso se realiza un proceso de agregación de información a partir de una función promedio tal como muestra la ecuación 5.

$$VA = \frac{\sum_{i=1}^n C_{ij}}{E} \quad (5)$$

Where:

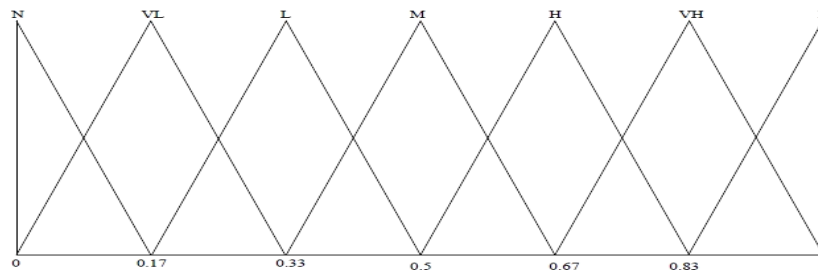
VA: valor agregado,

E: cantidad de expertos que participan en el proceso,

C_{ij}: vector de pesos expresado por los expertos para los criterios C.

Actividad 4 determinación de las preferencias de las alternativas.

La actividad para la determinación de las preferencias consiste en identificar el impacto que poseen los criterios evaluativos del síndrome X frágil. El proceso de evaluación es realizado mediante una escala numérica de modo que se exprese el nivel de pertenencia de los indicadores. La figura 2 muestra una gráfica con los conjuntos de etiquetas lingüísticas utilizados.

**Figura 2.** Conjunto de etiquetas lingüísticas.

Donde:

N: Nulo; VL: Muy Bajo; L: Bajo; M: Medio; H: Alto; VH: Muy Alto; P: Preferido

Para la evaluación del impacto de la Neuralgia del Trigémino, se describe el problema y la evaluación de cada alternativa a partir del cual se forma la matriz de evaluación [8], [9], [10]. La matriz está compuesta por las alternativas, los criterios y la valoración de cada criterio para cada alternativa.

A partir de obtener las preferencias de cada criterio evaluativo sobre el objeto de estudio, se realiza el proceso de inferencia de información. La inferencia es guiada mediante el uso de operadores de agregación de información.

Se parte del conjunto de alternativas A:

$$A = \{A_1, A_2, \dots, A_m\} \quad (6)$$

A las cuales se les obtienen las preferencias P:

$$P = C_1, C_n \quad (7)$$

A los criterios evaluativos se les aplica un método multicriterio para procesar las alternativas a partir de los vectores de pesos W definidos por los expertos sobre los criterios evaluativos.

$$W = \{w_1, w_2, w_n\} \quad (8)$$

El proceso de agregación se realiza con la utilización de operadores de agregación de información [11], [12], [13]. El objetivo fundamental consiste en obtener valoraciones colectivas a partir de valoraciones individuales mediante el uso de operadores de agregación. Para el procesamiento del método propuesto se utiliza el operador de agregación OWA (*Ordered Weighted Averaging*) [14],[15].

Los operadores OWA funcionan similar a los operadores media ponderada, aunque los valores que toman las variables se ordenan previamente de forma decreciente y, contrariamente a lo que ocurre en las medias ponderadas, los pesos no están asociados a ninguna variable en concreto [16], [17], [18].

Definición 1: Dado un vector de pesos $W = w_1, w_n \in [0,1]^n$ tal que: $\sum_{i=1}^n w_i$, el operador (OWA) asociado a w es el operador de agregación $f_n^w: \rightarrow R$ definido por:

$$f_n^w(u) = \sum_{i=1}^n w_i v_i \quad (9)$$

donde v_i es el i -ésimo mayor elemento de $\{u_1, u_n\}$

Para la presente investigación se define el proceso de agregación de la información empleado, tal como expresa la ecuación 10.

$$F(p_1, p_2, p_n) = \sum_{j=1}^n w_j b_j \quad (10)$$

Donde:

P : conjunto de preferencias obtenidas de la evaluación de los criterios para evaluación del síndrome X

w_j : son los vectores de pesos atribuidos a los criterios evaluativos.

b_j : es el j -ésimo más grande de las preferencias p_n ordenados.

3 Resultados y discusión

Para la implementación del método propuesto se ha realizado un estudio de caso donde se representa un instrumento enfocado hacia el caso específico que se modela. El objeto de análisis un caso de estudio para la evaluación del síndrome X frágil. A continuación se presentan las valoraciones alcanzadas por cada actividad:

Actividad 1: Selección de los expertos.

Para la aplicación del método, se aplicó un cuestionario con el objetivo de seleccionar el grupo de expertos a intervenir en el proceso. Se logró el compromiso desinteresado de 7 expertos. Se les aplicó el cuestionario de autoevaluación a los 7 expertos donde se obtuvieron los siguientes resultados:

- 5 expertos se autoevalúan con un nivel de competencia sobre el tema objeto de estudio de 10 puntos.
- 1 expertos se autoevalúan con un nivel de competencia de 9 puntos.
- 1 expertos se autoevalúa con un nivel de competencia de 8 puntos.

El coeficiente de conocimiento K_c representa un parámetro importante en la aplicación del método propuesto. Para la investigación se obtienen los K_c por experto tal como refiere la tabla 3

Tabla:

Tabla 3. Coeficiente de conocimiento por expertos.

1	2	3	4	5	6	7
1	1	0,80	1	1	0,90	1

Se aplicaron 4 preguntas a los expertos donde se obtuvieron los siguientes resultados para identificar los niveles de conocimientos sobre el tema:

- Sobre la pregunta 1. Análisis teóricos realizados por usted sobre el tema: se obtuvo una autoevaluación de *Alta* para 5 expertos y *Media* para 2 expertos.
- Sobre la pregunta 2. Estudio de trabajos publicados por autores Ecuatorianos: se obtuvo una autoevaluación de *Alta* para 4 expertos, *Media* para 2 expertos y *Baja* para 1 expertos.

- Sobre la pregunta 3. Contacto directo con pacientes de síndrome X frágil: se obtuvo una autoevaluación de *Alta* para 5 expertos, *Media* para 1 expertos y *Baja* para 1 experto.
- Sobre la pregunta 4. Conocimiento del estado actual del síndrome X frágil: se obtuvo una autoevaluación de *Alta* para 4 expertos, *Media* para 2 expertos y *Baja* para 1 experto.

La figura 3 muestra una gráfica con el comportamiento de los coeficientes de conocimiento de los expertos. A partir del análisis de los resultados se determina utilizar 7 de los 7 expertos previstos inicialmente.

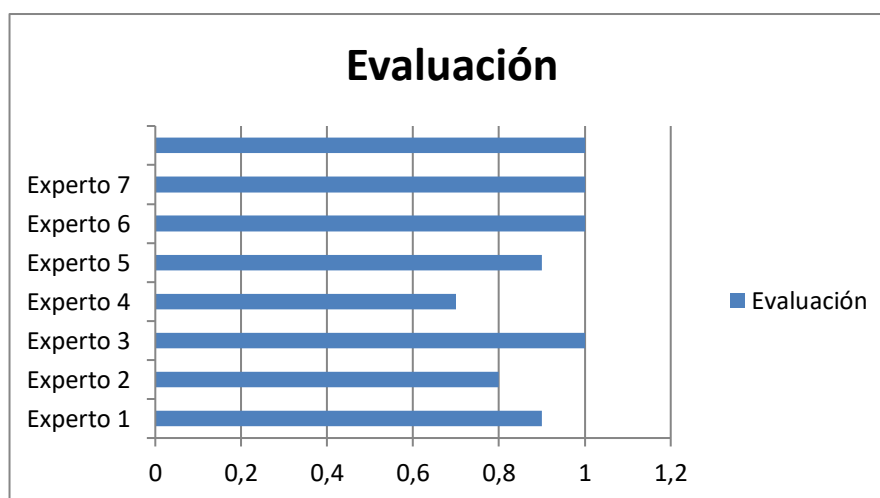


Figura 3. Representación del coeficiente de conocimiento de los expertos.

Actividad 2 Identificación de los criterios de evaluación

Para la actividad se realizó una encuesta a los expertos que intervienen en el proceso. El objetivo consistió en identificar los criterios evaluativos para la evaluación del síndrome X frágil. Los indicadores constituyen el elemento fundamental sobre el cual se realiza el procesamiento en etapas siguientes.

La tabla 4 visualiza los criterios evaluativos obtenidos de la actividad.

Tabla 4: Criterios evaluativos obtenidos.

Número	Criterios evaluativos
C_1	Perfil cognitivo
C_2	Alteración de la memoria
C_3	Déficit de atención.
C_4	Alteración en percepción e integración sensorial
C_5	Afectación del lenguaje
C_6	Afectación de la conducta social.

Actividad 3 Determinación de los pesos de los creiterios

Para determinar los pesos sobre los criterios se utilizó un enfoque multiexperto, en el que participaron los 7 seleccionados en la actividad 1. Con el empleo de 2-tuplas tal como propone la tabla 1 se realizó el trabajo por el grupo de expertos.

A partir de la agregación realizada mediante la ecuación 9 se unifican los pesos de los 7 expertos en un valor agregado. La tabla 5 muestra el resultado de los vectores de pesos resultantes de la actividad.

Tabla 5: Pesos de los criterios a partir del criterio de experto.

Número	Vectores de pesos W para los criterios C
C_1	[0,8,0,15,0,20]
C_2	[0,9, 0,1, 0,1]
C_3	[1,0,0]
C_4	[0,9, 0,1, 0,1]
C_5	[0,9, 0,1, 0,1]

Número	Vectores de pesos W para los criterios C
C_6	[1,0,0]

Se llegó al consenso en la segunda iteración del proceso. A partir de lo cual se tomó como valor de parada.

Actividad 4 determinación de las preferencias de las alternativas.

Para el estudio de caso propuesto con el objetivo de evaluar del síndrome X frágil en el caso de análisis, se realizó una evaluación del cumplimiento de los criterios. Se tomó como información de partida los vectores de pesos atribuidos a cada criterio evaluativo. Se evaluó el cumplimiento de los indicadores con el empleo del conjunto de etiquetas lingüísticas. Se obtuvo como resultado un sistema con valores difusos que se agregan como valores de salidas. La tabla 6 muestra el resultado del procesamiento realizado.

Tabla 6: Resultado de las evaluaciones obtenidas por los expertos

Número	W	Preferencia	$\sum_{j=1}^n w_j b_j$
C_1	[0.8,0,15,0.20]	[0.70,0.25,0.30]	[0.56,0.50,0.50]
C_2	[0.9, 0.1, 0.1]	[1,0,0]	[0.9, 0.1, 0.1]
C_3	[1,0,0]	[1,0,0]	[1,0,0]
C_4	[0.9, 0.1, 0.1]	[0.8,0,15,0.20]	[0.72,0.25,0.30]
C_5	[0.9, 0.1, 0.1]	[0.70,0.25,0.30]	[0.63,0.35,0.40]
C_6	[1,0,0]	[1,0,0]	[1,0,0]
Índice			[0.8,0,15,0.20]

La figura 4 muestra el comportamiento de las inferencias sobre los criterios evaluativos para el caso de estudio propuesto.

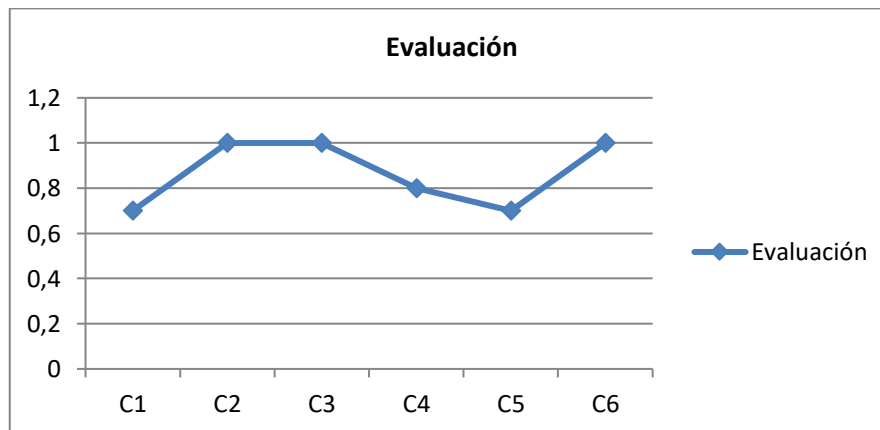


Figura 4. Comportamiento de las inferencias.

A partir de los datos presentados en la tabla 5, se identifica un índice de la propuesta de método multicriterio neutrosófico para la evaluación del síndrome X frágil en el caso de análisis de un II 0,80. Los resultados obtenidos son valorados como un Alto índice lo que determina que el caso de análisis posee una condición profunda. El síndrome de X frágil representa la causa más común de retraso mental hereditario, discapacidad intelectual y autismo, además de ser la segunda causa más común de deficiencias mentales asociadas genéticamente.

Discusión

En 1943, C. Martin y Julia Bell descubrieron un retraso mental genético relacionado con el cromosoma X, que ahora llamamos síndrome X frágil. Notaron algunas características distintivas en la cara del paciente e informaron que uno de los pacientes tenía una cara alargada y cejas prominentes. En 1969, se estudió una familia en la que cuatro hombres de tres generaciones distintas tenían discapacidad intelectual.

Los estudios citogenéticos de muestras de estos pacientes revelaron una constricción anormal del brazo largo del cromosoma X en el 10-33% de las células cultivadas. En un estudio posterior de la misma familia, Lubs, en 1984, encontró rasgos faciales inusuales en familiares con esta condición: cara alargada, orejas largas y más cortas de lo normal, rasgos faciales asimétricos y cejas prominentes. El término "síndrome de Martin-Bell" se ha utilizado para referirse a un estado deficiente familiar con las características del síndrome descrito anteriormente. En ese momento, nadie vinculó el síndrome de Martin-Bell con el síndrome del lobo X frágil.

No todas las personas con X frágil tienen los mismos signos y síntomas, pero tienen algunas cosas en común. Los síntomas suelen ser más leves en las mujeres que en los hombres. Inteligencia y aprendizaje. Muchas personas con X frágil tienen problemas en el funcionamiento intelectual. Estos problemas varían desde leves, como trastornos de aprendizaje o dificultades con las matemáticas, a graves, como una discapacidad intelectual o del desarrollo.

El síndrome puede afectar la habilidad para pensar, razonar y aprender. Dado que muchas personas con X frágil también tienen trastornos de atención, hiperactividad, ansiedad y problemas en el procesamiento del lenguaje, la persona con X frágil podría tener más capacidades de lo que su coeficiente intelectual (IQ por sus siglas en inglés) indica.

Dentro de las manifestaciones clínicas físicas, la mayoría de los neonatos y niños pequeños con X frágil no tienen ningún rasgo físico específico del síndrome. Cuando estos niños comienzan a atravesar la pubertad, sin embargo, muchos comenzarán a desarrollar algunas características típicas de las personas con X frágil. Estas características incluyen rostro angosto, cabeza grande, orejas grandes, articulaciones flexibles, pie plano y frente prominente. Estos signos físicos se hacen más evidentes con la edad.

Dentro de los trastornos sociales, emocionales y de comportamiento. La mayoría de los niños con X frágil tienen algunas dificultades de comportamiento. Pueden ser temerosos o sufrir ansiedad ante situaciones nuevas, pueden tener dificultad para hacer contacto visual con otras personas. Los niños, en especial, pueden tener problemas para prestar atención o puede ser agresivos. Las niñas pueden ser tímidas con personas desconocidas. También pueden tener trastornos de atención y problemas de hiperactividad.

En cuanto al habla y lenguaje se aprecia que en la mayoría de los varones con X frágil tienen algunos problemas del habla y el lenguaje. Pueden tener dificultad para hablar con claridad, tartamudear o no pronunciar una parte de las palabras. También podrían tener dificultad para comprender las señales sociales de otras personas, como el tono de voz o tipos específicos de lenguaje corporal.

Las niñas no suelen tener problemas graves del habla o el lenguaje. Algunos niños con X frágil comienzan a hablar más tarde que los niños sin problemas de desarrollo. Tarde o temprano, la mayoría aprenderá a hablar, pero algunos podrían no hablar por el resto de sus vidas. Así también los trastornos sensoriales, se ha identificado en muchos niños con X frágil le molestan algunas sensaciones, como la luz brillante, los ruidos fuertes o el tacto de algunos tipos de ropa en el cuerpo. Estos problemas sensoriales podrían provocar problemas de comportamiento.

FXS es la causa más común de discapacidad intelectual hereditaria después del síndrome de Down. El trastorno debe sospecharse en aquellos pacientes con las siguientes características físicas y psicológicas, que pueden variar con la edad: cara alargada, frente prominente, mentón prominente, orejas prominentes, macrocefalia, cara rugosa, cejas prominentes, testículos grandes después de la pubertad, columna lateral convexa, articulaciones hiperlaxas, pies planos, anomalías orales, cavidades torácicas, cambios cardíacos y cambios neuroanatómicos cerebrales.

La característica psiquiátrica es el retraso mental, que es de moderado a severo en varones y leve en mujeres debido al mosaicismo que presenta. Además, también están presentes los movimientos estereotipados de la cabeza y las manos, el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y el autismo. También tienen poco o ningún contacto visual, alternando períodos de agresión y timidez. Son comunes las dificultades para usar el lenguaje, el habla repetitiva y las dificultades de aprendizaje, así como los problemas de integración sensorial y el rechazo a nuevos estímulos.

Se han descrito dos subtipos tardíos del síndrome FXS: un trastorno neurológico multisistémico con temblor involuntario y ataxia conocido como síndrome de ataxia-ataxia asociada al FXS (FXTAS), que a menudo incluye parkinsonismo, trastornos metabólicos de la sangre, neuropatía periférica y demencia. Afecta a los portadores en hombres y más que en mujeres. Otro subfenotipo que afecta a las mujeres con trabajo de parto prematuro es la insuficiencia ovárica primaria (FXPOI), que conduce a la menopausia prematura.

La edad aproximada del diagnóstico del SXF es de 36 meses, a pesar de que la mayoría de los padres reporta reconocer algún tipo de retraso en el neurodesarrollo durante el primer año de vida. La recomendación actual de la Academia Americana de Pediatría es realizar pruebas genéticas a los niños con discapacidad intelectual o retraso global del desarrollo. De encontrarse un caso nuevo de SXF debe realizarse diagnóstico en cascada a todos los miembros de la familia inmediata, con el fin de identificar a los portadores de la permutación que tienen el potencial de expandir la mutación completa a sus descendientes.

Para el diagnóstico molecular se investigó el gen FMR1. Actualmente, las pruebas de PCR se realizan utilizando cebadores marcados con fluoróforo (TPPCR), una técnica rápida y precisa para determinar el número

exacto de repeticiones CGG, seguidas de un análisis de transferencia Southern, un método que lleva varios días para detectar grandes anteriores. La laboriosa técnica de mutación, mutación completa, quimera y estado de metilación. Para el diagnóstico prenatal se estudia el ADN fetal en células obtenidas por amniocentesis o biopsia de vellosidades coriónicas. Los estudios moleculares son aplicables a la discapacidad intelectual y el autismo, la insuficiencia ovárica primaria debida a la permutación y el temblor y la ataxia asociados a la premutación.

El asesoramiento genético se complica por los patrones de herencia y la diversidad fenotípica. Antes de realizar estudios de genética molecular, se debe informar claramente sobre: la expresión fenotípica alterada de este síndrome, la presencia de formas intermedias (PM, mosaico, etc.), el riesgo de desarrollar recurrencia, el estado clínico (FXTAS y FXPOI), las diferentes Opciones de fertilidad (diagnóstico prenatal, preimplantación y embarazo). La interpretación de los resultados debe ser individualizada. Debe proporcionar un informe escrito claro y completo que aborde todos los resultados posibles en una situación determinada para que los pacientes, las familias y los profesionales médicos comprendan la importancia de los resultados y a partir de los cuales se pueden tomar decisiones.

En el caso clínico de interés no se realizó un cuidadoso consejo genético y se destaca la importancia del cribado de discapacidad intelectual, menopausia precoz y temblor/enfermedad de Parkinson en la familia para la investigación genética.

En cuanto al tratamiento, es complejo y requiere muchos especialistas. Actualmente se están realizando varios ensayos clínicos con diferentes fármacos, como los antioxidantes. Mientras tanto, existen tratamientos sintomáticos que pueden controlar parcialmente la enfermedad. Además, se realizan logopedia, terapia de movimiento, métodos conductuales y técnicas de coordinación motora.

Finalmente, la importancia del papel del médico general en la identificación de signos de alarma y enfermedades que pueden tener causas genéticas, en un adecuado consejo genético antes del embarazo y en la práctica clínica de seguimiento en colaboración con genetistas hospitalarios. Además de otras especialidades afines.

No existe una cura para el síndrome de X frágil, pero existen tratamientos que pueden ayudar a reducir los síntomas. Las personas con el síndrome X raro tienen pleno acceso a la educación, los servicios de tratamiento y los medicamentos apropiados. Las personas con discapacidad intelectual también pueden aprender muchas formas de ayudarse a sí mismas.

La intervención temprana es importante. Debido a que las mentes de los niños pequeños aún se están formando, la intervención temprana brinda a los niños el mejor comienzo y la mejor oportunidad para desarrollar todo tipo de habilidades. Cuanto antes se trate a un niño con síndrome de X frágil, mayores serán sus posibilidades de aprendizaje.

Existe algunos medicamentos que ayuda a mejorar la calidad de vida del paciente, como, por ejemplo: La sertralina es un medicamento de primera línea para el manejo de la depresión y la ansiedad. La minociclina también se considera un tratamiento eficaz para el SXF. Reduce los niveles de matriz metalopeptidasa (MMP-9), una endopeptidasa dependiente de zinc responsable de regular la actividad sináptica importante para el desarrollo y la plasticidad del sistema nervioso central.

Existen otros medicamentos que pueden mejorar el sistema neurobiológico del FXS que no son tratamientos específicos para el síndrome, pero ayudan a controlar las características psicológicas más comunes. Estos incluyen estimulantes (metilfenidato y anfetaminas) y atomoxetina, que pueden mejorar los síntomas del TDAH, que a menudo se presentan en niños mayores de 5 años; También se puede usar un agonista alfa-adrenérgico (guanfacina o clonidina) antes de los cinco años para calmar la hiperactividad.

La clonidina es particularmente eficaz para mejorar los trastornos del sueño que no responden bien a la terapia con melatonina. Para controlar la agresividad o los trastornos del estado de ánimo, los antipsicóticos (risperidona o aripiprazol) son suficientes, pero pueden provocar aumento de peso.

Conclusión

A partir de la implementación del método propuesto, se obtienen vectores de pesos de agregación para la evaluación de los criterios evaluativos que representó la base del proceso de evaluación del síndrome X frágil. Se obtuvo como resultado del método la participación desinteresada de 7 expertos de los cuales todos contribuyeron con la investigación a partir de su coeficiente de competencia para la implementación del método propuesto.

El síndrome de X frágil representa la causa más común de retraso mental hereditario, discapacidad intelectual y autismo, además de ser la segunda causa más común de deficiencias mentales asociadas genéticamente. El estado de la búsqueda permite ver los complejos mecanismos de expresión génica en la gravedad de las manifestaciones conductuales de la enfermedad, también se deben tener en cuenta los factores familiares y el entorno educativo.

La baja autoestima y la debilidad en el lenguaje pragmático son factores relacionados a la presencia de los trastornos psicosociales que enfrentan estos pacientes desde edades tempranas tanto por deficiencias en rendimiento académico y las relaciones sociales en la edad escolar y en la infancia. Si bien es cierto hasta el

momento no se ha desarrollado una cura, sin embargo, el tratamiento está direccionado a su detección temprana y la mejoría de los trastornos cognitivos y discapacidades asociadas para procurar una mejora calidad de vida de estos pacientes.

Referencias

- [1] E. Berry - Kravis, L. Abrams, S. M. Coffey, D. A. Hall, C. Greco, L. W. Gane, J. Grigsby, J. A. Bourgeois, B. Finucane, and S. Jacquemont, "Fragile X - associated tremor/ataxia syndrome: clinical features, genetics, and testing guidelines," *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, vol. 22, no. 14, pp. 2018-2030, 2007.
- [2] L. S. Freund, A. L. Reiss, and M. T. Abrams, "Psychiatric disorders associated with fragile X in the young female," *Pediatrics*, vol. 91, no. 2, pp. 321-329, 1993.
- [3] B. Coffee, K. Keith, I. Albizua, T. Malone, J. Mowrey, S. L. Sherman, and S. T. Warren, "Incidence of fragile X syndrome by newborn screening for methylated FMR1 DNA," *The American Journal of Human Genetics*, vol. 85, no. 4, pp. 503-514, 2009.
- [4] C. J. Westmark, "Fragile X and APP: a decade in review, a vision for the future," *Molecular neurobiology*, vol. 56, no. 6, pp. 3904-3921, 2019.
- [5] S. H. d. M. Fernández. "Criterio de expertos. Su procesamiento a través del método Delphy," http://www.ub.edu/histodidactica/index.php?option=com_content&view=article&id=21:criterio-de-expertos-su-procesamiento-a-traves-del-metodo-delphy&catid=11.
- [6] Z.-S. Chen, K.-S. Chin, and K.-L. Tsui, "Constructing the geometric Bonferroni mean from the generalized Bonferroni mean with several extensions to linguistic 2-tuples for decision-making," *Applied Soft Computing*, vol. 78, pp. 595-613, 2019.
- [7] J. Giráldez - Cru, M. Chica, O. Cordón, and F. Herrera, "Modeling agent - based consumers decision - making with 2 - tuple fuzzy linguistic perceptions," *International Journal of Intelligent Systems*, vol. 35, no. 2, pp. 283-299, 2020.
- [8] S. Schmied, D. Großmann, S. G. Mathias, and S. Banerjee, "Vertical Integration via Dynamic Aggregation of Information in OPC UA." pp. 204-215.
- [9] P. T. Schultz, R. A. Sartini, and M. W. Mckee, "Aggregation and use of information relating to a users context for personalized advertisements," Google Patents, 2019.
- [10] N. Gospodinov, and E. Maasoumi, "Generalized Aggregation of Misspecified Models: With An Application to Asset Pricing," 2019.
- [11] X. He, "Typhoon disaster assessment based on Dombi hesitant fuzzy information aggregation operators," *Natural Hazards*, vol. 90, no. 3, pp. 1153-1175, 2018.
- [12] O. M. Cornelio, I. S. Ching, J. G. Gulín, and L. Rozhnova, "Competency assessment model for a virtual laboratory system at distance using fuzzy cognitive map," *Investigación Operacional*, vol. 38, no. 2, pp. 169-177, 2018.
- [13] P. Liu, H. Xu, and Y. Geng, "Normal wiggly hesitant fuzzy linguistic power Hamy mean aggregation operators and their application to multi-attribute decision-making," *Computers & Industrial Engineering*, vol. 140, pp. 106224, 2020.
- [14] R. R. Yager, and D. P. Filev, "Induced ordered weighted averaging operators," *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics, Part B (Cybernetics)*, vol. 29, no. 2, pp. 141-150, 1999.
- [15] T. R. Sampson, C. Challis, N. Jain, A. Moiseyenko, M. S. Ladinsky, G. G. Shastri, T. Thron, B. D. Needham, I. Horvath, and J. W. Debelius, "A gut bacterial amyloid promotes α -synuclein aggregation and motor impairment in mice," *Elife*, vol. 9, pp. e53111, 2020.
- [16] L. Jin, R. Mesiar, and R. Yager, "Ordered weighted averaging aggregation on convex poset," *IEEE Transactions on Fuzzy Systems*, vol. 27, no. 3, pp. 612-617, 2019.
- [17] X. Sha, Z. Xu, and C. Yin, "Elliptical distribution - based weight - determining method for ordered weighted averaging operators," *International Journal of Intelligent Systems*, vol. 34, no. 5, pp. 858-877, 2019.
- [18] H. Garg, N. Agarwal, and A. Tripathi, "Choquet integral-based information aggregation operators under the interval-valued intuitionistic fuzzy set and its applications to decision-making process," *International Journal for Uncertainty Quantification*, vol. 7, no. 3, 2017.

Recibido: 26 de septiembre de 2022. **Aceptado:** 18 de octubre de 2022