



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

VARIANTES GENÉTICAS RELACIONADAS CON RETRASO
PSICOMOTOR Y DISCAPACIDAD INTELECTUAL
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO
2010–2019

PRESENTADA POR
JORGE ESTANISLAO LA SERNA INFANTES

ASESOR
MGTR. DORIS MEDINA ESCOBAR

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN GENÉTICA
MÉDICA

LIMA – PERÚ
2019



**Reconocimiento
CC BY**

El autor permite a otros distribuir, mezclar, ajustar y construir a partir de esta obra, incluso con fines comerciales, siempre que sea reconocida la autoría de la creación original.

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



USMP
UNIVERSIDAD DE
SAN MARTIN DE PORRES

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO**

**VARIANTES GENÉTICAS RELACIONADAS CON RETRASO
PSICOMOTOR Y DISCAPACIDAD INTELLECTUAL
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO
2010–2019**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR
TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN GENÉTICA MÉDICA**

**PRESENTADO POR
JORGE ESTANISLAO LA SERNA INFANTES**

**ASESORA
MGTR. DORIS MEDINA ESCOBAR**

**LIMA, PERÚ
2019**

ÍNDICE

	Págs.
Portada	i
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.1. Descripción del problema	1
1.2. Formulación del problema	3
1.3. Objetivos	3
1.4. Justificación	4
1.5. Viabilidad y factibilidad	6
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	7
2.1. Antecedentes	7
2.2. Bases teóricas	9
2.3. Definiciones de términos básicos	12
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	14
3.1. Formulación de la hipótesis	14
3.2. Variables y su operacionalización	15
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	16
4.1. Tipos y diseño	16
4.2. Diseño muestral	16
4.3. Técnicas y procedimiento de recolección de datos	17
4.4. Procesamiento y análisis de datos	19
4.5. Aspectos éticos	19
CRONOGRAMA	21
PRESUPUESTO	22
FUENTES DE INFORMACIÓN	23
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	
2. Consentimiento informado	
3. Instrumento de recolección de datos	

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la situación problemática

Más de 1,5 millones de familias peruanas tienen un miembro o pariente con discapacidad intelectual, según el último censo realizado por el Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI) en el 2017 que recopiló información de todos los tipos de discapacidad en nuestro país ⁽¹⁾. La prevalencia mundial se estima en 3% según algunos reportes, incluidos datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) ⁽²⁻⁴⁾.

La discapacidad intelectual (DI) es un trastorno caracterizado por deficiencias en el funcionamiento intelectual y adaptativo durante el neurodesarrollo (coeficiente de inteligencia –CI–; comportamiento adaptativo y sistemas de apoyo brindados al individuo) y que se puede evaluar mediante diversas pruebas estandarizadas a partir de los 5 años, mientras que el retraso del desarrollo (RD) describe a niños menores a esta edad con compromiso significativo en dos o más áreas ⁽⁵⁾ (motor grueso o fino, lenguaje / habla, cognitivo, personal / social y actividades diarias). El RD es un predictor de futuro diagnóstico de discapacidad intelectual ^(2,3).

Existen diferentes etiologías entre las cuales se encuentran los desórdenes genéticos, ambientales, trauma cerebral, malformaciones cerebrales, deficiencias nutricionales, enfermedades metabólicas y en otros casos aun con la tecnología actual, no se llega a establecer las causas ⁽⁵⁾.

Se han descrito más de diez mil enfermedades genéticas con herencia mendeliana monogénica, lo que significa que el defecto en un solo gen podría causar tal cantidad de enfermedades; en OMIM ⁽⁶⁾ aparecen más de 3500 entidades clínico-genéticas al realizar la búsqueda con los términos "*intellectual disability*", "*developmental delay*", "*intellectual impairment*", "*mentally retarded*", "*cognitive impairment*", "*intellectual disability*", "*mental retardation*", "*cognitive delay*" "*delayed development*" o "*impaired intellectual development*", por lo que buscar una a una resultaría un trabajo largo, costoso y con escasas probabilidades de éxito.

En el país, existen diferentes instituciones que velan por los derechos de las personas con discapacidad, como el Consejo Nacional para la Integración de Personas con Discapacidad (Conadis), con el objetivo de garantizar el reconocimiento y la protección de sus derechos, generando condiciones en su entorno que, superando brechas y eliminando obstáculos, les permitan ejercerlos en igualdad de condiciones ⁽⁷⁾; sin embargo, aún se está muy lejos de lograr dicho objetivo.

El diagnóstico que se realiza en Perú se centra en determinar si se trata de casos sindrómicos o no sindrómicos, dicha diferencia radica en la presencia de otros hallazgos clínicos que elucubren una etiología genética en donde la discapacidad intelectual/retraso del desarrollo sean parte del síndrome. Un ejemplo se da en el síndrome Down, la aneuploidía (alteración cromosómica numérica) viable más común en el mundo, caracterizada por rasgos faciales gestálticos, talla corta, cardiopatías, enfermedad tiroidea, retraso del desarrollo y posteriormente grados variables de discapacidad intelectual; este ejemplo es relativamente fácil de diagnosticar y se tienen herramientas para ello en el país; sin embargo, existen otros miles de entidades que no son tan evidentes clínicamente y que, por su complejidad, no tienen posibilidad de realizarse exámenes genéticos como el secuenciamiento masivo de nueva generación (NGS, *New Generation Sequencing*) o análisis cromosómico por micromatrices (CMA, *Chromosomal Microarray Analysis*), como parte de los test pertinentes y estandarizados en países desarrollados, los cuales permitirían determinar correctamente su etiología, posterior tratamiento y pronóstico.

En Perú, el sector salud tiene escaso y sobre todo deficiente asignación de presupuesto y, dentro de este contexto, la discapacidad intelectual y el retraso en el desarrollo no son prioridades, dado que aún tenemos alta incidencia y prevalencia de enfermedades transmisibles como las infecciones; aunado a esto se encuentra la escasa capacidad tecnológica junto al personal profesional y técnico, de allí que la mayoría de grandes hospitales e incluso institutos especializados solo ofrecen exámenes genéticos básicos como los cariotipos, que son tecnología del siglo pasado, con bajo rendimiento diagnóstico (menos del 5%) dependiendo de si existen

más hallazgos clínicos relevantes, salvo un puñado de condiciones genéticas conocidas como el síndrome Down.

El Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN) –Breña- es un centro altamente especializado y de referencia en el país; tiene un área de salud mental preparada y reconocida para realizar el diagnóstico clínico de discapacidad intelectual en los usuarios y cuenta con el primer servicio de genética creado en el país, que ahora tiene a disposición un sistema de diagnóstico de análisis cromosómico por micromatrices (ACM) con rendimiento diagnóstico de hasta el 60% de los casos analizados, según sus propios datos.

Escasos estudios aislados se han publicado en el país acerca de la evaluación del retraso del desarrollo y discapacidad intelectual, del mismo modo no existe una descripción clínico–genético–molecular de cohortes con dichas entidades, por lo que en el presente trabajo deseamos propugnar el interés en el significado de estas tecnologías genéticas masivas y su importancia para el diagnóstico, tratamiento, pronóstico y asesoramiento en el paciente y sus familias.

Queda aún lejos de nuestra realidad la llegada de terapias génicas y tratamientos de medicina personalizada en los pacientes; pero desde la perspectiva del investigador, se espera que esta brecha tecnológico-terapéutica con países desarrollados se acorte, a pesar de estar en la era de avances genómicos y mundo globalizado, sin fronteras.

1.2 Formulación del problema

¿Cuál es la relación que existe entre las variantes genéticas con el retraso psicomotor y la discapacidad intelectual en pacientes del Instituto Nacional de Salud del Niño de Breña durante el 2010 - 2019?

1.3 Objetivo

Determinar la relación que existe entre las variantes genéticas con el retraso psicomotor y la discapacidad intelectual en pacientes del Instituto Nacional de Salud del Niño de Breña durante el 2010 – 2019.

1.4 Justificación

Se trata de un trabajo novedoso debido a que poco se ha estudiado en este campo, para la determinación de las causas genéticas responsables de la aparición de retraso del desarrollo y/o discapacidad intelectual.

Estos pacientes pueden ser identificados desde edades tempranas debido a que no logran realizar hitos del desarrollo psicomotor en tiempos establecidos y conocidos, como el control cefálico (3.^{er} mes), torácico (6.^{to} mes), bipedestación (9.^{no} mes) y mucho menos la marcha (1.^{er} año), sin dejar de lado los hitos de lenguaje y de interacción social. Estos hitos son patrones en la especie humana y deberían ser tomados en cuenta desde el primer nivel de atención en salud, como en los programas de crecimiento y desarrollo (CRED), consulta médica general y especializada.

Muchos de estos casos, llegan a buscar atención después de los cinco años de edad, cuando el neurodesarrollo ya está en consolidación, no pudiéndose realizar mayores intervenciones, teniendo ya avanzado grado de deterioro neurológico funcional, incluso con características sindrómicas, desde las más aparentes como malformaciones y otras, poco perceptibles o no, tomadas en cuenta como microcefalia o conductas autistas. Como consecuencia, habrá escasa o nula recuperación del individuo, para la familia y la sociedad, siendo muchas veces una carga para estas. Además, la frecuencia alta de variantes genéticas hereditarias *a priori* se podrían repetir los eventos en las generaciones venideras de las familias, lo cual multiplica las probabilidades de individuos que podrían verse comprometidos con estas entidades.

Es común encontrar casos con antecedentes parentales de deserción escolar o bajo rendimiento educativo, en quienes al hacer la historia familiar se evidencia compromiso hereditario; sin embargo, son personas de bajos recursos económicos y cultura así como escaso acceso a servicios de salud de calidad, en quienes se perpetúa la presencia de más de un hijo con estas mismas características clínicas. Estas personas se beneficiarían de la identificación de causas genéticas y del ulterior asesoramiento, de la mano

con un gran equipo multidisciplinario que propugne y logre menor incidencia y prevalencia de estos casos, lo que ahorraría costos a la familia y concomitantemente a la sociedad.

El INSN –Breña– es el centro de referencia nacional de máximo nivel y complejidad, en donde se tiene la preparación para poder afrontar este reto, gracias a la tecnología, profesionales y equipo humano con los que cuenta; sin embargo, aún entre los diversos profesionales, los conocimientos en genética y la importancia que deviene con ellos aún no se toma en cuenta en su pleno potencial.

Otro objetivo del presente trabajo es llamar la atención de las autoridades médicas y no médicas, incluso políticas para poner mayor interés en este tipo de investigaciones y problemas que afectan a muchas familias peruanas. Miles son las condiciones genéticas descritas en el mundo y nuestra población, debido a conductas incluso milenarias practicadas, como la consanguinidad voluntaria o involuntaria, las cuales multiplican exponencialmente las probabilidades de aparición de estas entidades; se trata de enfermedades raras pero no invisibles.

Relacionar estas variables de estudio permitiría no solo llegar al diagnóstico etiológico, sino también dar pautas terapéuticas, pronósticos y la realización del correcto asesoramiento genético, sin perder de vista las diversas investigaciones nacionales y colaboraciones internacionales para intervenir en estas condiciones.

Estudios de análisis costo/beneficio ulteriores podrán dar la razón de realizar estos exámenes genéticos de primera intención y no de exclusión, debido a que demostraran que serán menos costosas y más beneficiosas que realizar decenas de exámenes e invertir mucho tiempo y dinero, en vez de realizarlas de inicio en los diversos protocolos de actuación.

Queda aún mucho por hacer y desde esta investigación se busca colaborar en la construcción del conocimiento en el país.

1.5 Viabilidad y factibilidad

Se trata de un trabajo viable debido a que el Instituto Nacional de Salud del Niño –Breña–, cuenta con el primer servicio de genética consolidado en el Perú, en donde hay personal clínico con experiencia de larga data y publicaciones científicas nacionales e internacionales; además, cuenta con un laboratorio de genética (citogenética y biología molecular) con experiencia en estudios genéticos de análisis citogenético por micromatrices (ACM) gracias a un convenio de *leasing* en equipos y *software* que permitió formar profesionales médicos y no médicos en este moderno examen molecular. Asimismo, cuenta con un servicio de salud mental reconocido y con vasta experiencia clínica, con múltiples equipos para el diagnóstico y manejo de pacientes con retraso del desarrollo y discapacidad intelectual.

El instituto posee, además, un comité que ha autorizado la ejecución del presente proyecto por lo que es viable su ejecución, se contará con el tiempo y los recursos necesarios para concretar el estudio. Una parte se realizará gracias a la tecnología ya instalada en el instituto, otros exámenes moleculares serán cubiertos por *grants* y colaboración con instituciones internacionales públicas y privadas.

La información recolectada será cuidadosamente manejada por el equipo, para evitar conflictos éticos en esta población vulnerable, lo cual será monitorizado por el comité de ética institucional y siguiendo las políticas nacionales e internacionales a las cuales nos debemos.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes

Sharma et al. realizaron un estudio con el **objetivo** de detectar variantes en el número de copias (CNV) en 106 pacientes con discapacidad intelectual de diferentes grados sin explicación o diagnóstico clínico definitivo, acompañados de facies dismórficas con o sin malformaciones congénitas, utilizando como **metodología** el uso de chips *Agilent*[®] e *Illumina*[®] mediante micromatrices (ACM), teniendo como **resultados** CNV patogénicos en 15 pacientes (14.2%) cuyo tamaño estaba entre los 322kb a 13Mb, **concluyendo** que esta técnica es una poderosa herramienta diagnóstica en la DI idiopática sin importar su gravedad, contribuyendo en el asesoramiento genético e incluso diagnóstico prenatal ⁽⁸⁾.

En su estudio, Kolarova et al. tuvieron como **objetivo** analizar firmas epigenéticas como causa de discapacidad intelectual sindrómica, para lo cual adoptaron la **metodología** de micromatrices por pirosecuenciación de bisulfito (*HumanMethylation450 BeadChip*[®]) en sangre periférica de 82 pacientes, obteniendo como **resultados** 157 regiones con cambios de metilación, correlacionándose con la afectación de 107 genes vinculados a DI (*COLEC11*, *SHANK2*, *GLI2*, *KCNQ2*, *FAM50B*, *MEG3*, *PPIEL*, *IGF2R*, *MEG8* y *MCTS2/HM13*); **concluyendo** que los desórdenes de impronta génica son raros y probablemente infradiagnosticados en pacientes con DI, sugiriendo que estos mecanismos podrían ser una explicación plausible en diferentes entidades ⁽⁹⁾.

Vianna et al. efectuaron un estudio en pacientes con discapacidad intelectual y / o malformaciones congénitas con el **objetivo** de evidenciar cambios cromosómicos submicroscópicos y determinar su patogenicidad en bases de datos internacionales, utilizando la **metodología** de matriz CGH en 200 pacientes brasileños, teniendo como **resultados** 47 CNV (entre 102 kb a 24 Mb en las deleciones y entre 11 5 kb a 140 Mb en duplicaciones) identificadas en 43/200 (21.5%) pacientes, 33 de estos CNV fueron clínicamente significativos, siendo una tasa de diagnóstico del

16,5%. El 21.3% tuvieron un tamaño > 5Mb, mientras que en 15 pacientes estuvieron relacionados con síndromes conocidos; teniendo como **conclusión** que los cambios cromosómicos submicroscópicos contribuyen con el 16.5% de la etiología de discapacidad intelectual y / o malformación congénita, respaldando el uso de micromatrices-CGH- como herramienta diagnóstica estándar de primera línea para reemplazar al cariotipo en este grupo de pacientes ⁽¹⁰⁾.

Uwineza et al. efectúa un estudio en pacientes con retraso del desarrollo / discapacidad intelectual y malformación congénita en África Oriental, con el **objetivo** de determinar la etiología genética mediante el uso de la **metodología** hibridación genómica comparativa en micromatrices (microarray 180000 de Agilent®) en 50 pacientes ruandeses, teniendo como **resultados** a 14 sujetos (28%) con RGDPM y 36 (72%) con DI, todos con múltiples anomalías congénitas; de los cuales, 13 pacientes tuvieron CNVs entre 0,9 Mb y 34 Mb, seis asociados a síndromes conocidos y siete a desequilibrios genómicos raros; por lo que, se **concluyó** que las CNVs asociadas a DI / RDPM están presentes en la población africana siendo importante implementar dichas tecnologías en estas poblaciones ⁽¹¹⁾.

Lee et al. ejecutaron un estudio con el **objetivo** de evaluar la utilidad de CMA en una gran cohorte de pacientes coreanos con RDPM o DI **utilizando** análisis por micromatrices genómicas en 649 pacientes del hospital de niños de la universidad nacional de Seúl, obteniéndose como **resultados** 110 pacientes con CNV patógenos (100 deleciones y 31 duplicaciones entre 270 kb y 30 Mb), entre las cuales existían varias de novo, heredada de padres sanos con traslocación equilibrada y otras muy raras, teniendo finalmente un rendimiento de 16.9%, **concluyendo** su utilidad clínica en el diagnóstico genético de pacientes con retraso del desarrollo o discapacidad intelectual ⁽¹⁸⁾.

Para **dilucidar** mejor el enfoque diagnóstico de las pruebas genéticas para pacientes con RDPM y / o DI, Han et al. **evaluaron** una cohorte de 75 pacientes del departamento de neurología pediátrica con este diagnóstico; obteniendo como **resultados** a 10 pacientes (13%) con algún síndrome

clínicamente reconocible mediante secuenciamiento de un solo gen, 25 pacientes (33%) con CNV reconocibles mediante micromatrices cromosómicas, 2 pacientes con síndrome X frágil (3%), 8 pacientes tenían trastornos génicos reconocibles mediante panel de genes por NGS; mientras que en los 30 pacientes restantes, las causas de GDD / ID fueron inciertas. Se **concluyó** que un enfoque de diagnóstico genético mediante análisis molecular secuencial puede ayudar en la planificación del tratamiento, asignando el riesgo de recurrencia y pronóstico ⁽³⁾.

Con el **objetivo** de llegar al diagnóstico genético del RD y DI en niños, Bartnik et al. aplicaron la **metodología** de micromatrices CGH (oligonucleótidos 8x60K) en una cohorte de 112 pacientes, teniendo como **resultados** la identificación de 37 CNVs, con un tamaño que varía de 40 kb a alteraciones cromosómicas numéricas, incluidas translocaciones desequilibradas y disomía cromosómica Y, con un rendimiento diagnóstico del 33%, identificando variantes patogénicas conocidos en el 21,4% de los casos, de los que, el 41.7% tenía un cariotipo previo normal; se **concluyó** que el uso del análisis de micromatrices cromosómicas demuestran la utilidad como examen de primer ⁽¹²⁾.

Al evaluar el rendimiento diagnóstico de la evaluación genética y metabólica de niños con RDPM o DI, Michelson et al. hicieron una revisión sistemática de la literatura, resumida y clasificada de acuerdo a la Academia Americana de Neurología, obteniendo como **resultados** que las micromatrices CGH tienen rendimiento diagnóstico promedio de 7.8%, comparado con el cariotipo en 4% y la hibridación fluorescente subtelomérica in situ en 3.5%, **concluyendo** que el correcto uso de las pruebas genéticas pueden llevar a descubrir la etiología del RDPM o DI, siendo el de mayor rendimiento las micromatrices CGH ⁽¹³⁾.

Dado que el 50% de los pacientes con DI y malformaciones congénitas aún no tienen diagnóstico molecular después de dicha "odisea" diagnóstica, Nambot et al. aplicaron la secuenciación del exoma completo (WES) en un centro francés de genética con el **objetivo** de mejorar el diagnóstico de estos pacientes, utilizando como **metodología** el análisis retrospectivo de

416 pruebas realizadas durante tres años, **resultando** un rendimiento del 27,9% a través de un enfoque de diagnóstico estricto y del 2,9% a través de una estrategia de investigación adicional; en **conclusión**, el rendimiento puede llegar a brindar respuesta diagnóstica en gran cantidad de casos con DI sin diagnóstico por micromatrices ⁽¹⁴⁾.

En el campo de la DI y encefalopatía epiléptica (EE), Thevenon et al. realizaron un estudio con el **objetivo** evaluar la utilidad de la secuenciación exómica (WES) en una cohorte de 43 individuos no relacionados, con formas severas y no diagnosticadas de estas enfermedades en un pequeño centro genético francés, los cuales se habían sometido a múltiples evaluaciones clínicas y pruebas de diagnóstico a lo largo de los años; como **resultado**, la tasa de diagnóstico alcanzó el 32,5%, teniendo un impacto directo en el manejo clínico, enfatizando la utilidad clínica y viabilidad ⁽¹⁹⁾.

En un intento de aproximación diagnóstica, Han et al. con el **objetivo** de determinar la etiología en una cohorte de 75 pacientes con características clínicas de retraso global del desarrollo / discapacidad intelectual, **encontraron** que en 13% se pudo encontrar la causa gracias a análisis genético unitario, luego en el 33% de pacientes se pudo llegar al diagnóstico gracias a *microarray* cromosómico y 10 % más fue gracias a análisis NGS. Las alteraciones se dieron en los genes CHD8, ZDHHC9, MBD5, CACNA1H, SMARCB1, FOXP1, NSD1 y PAX6 ⁽³⁾.

Con el **objetivo** de determinar las causas genéticas de DI, Karam et al. **estudiaron** una cohorte de 4.231 niños de Brasil desde su nacimiento hasta la edad de 5 años quedando finalmente 214 con signos de DI. Se **estableció** un diagnóstico final de DI en 90% de los casos, de los cuales 31 tuvieron etiología genética, quedando 19 sin explicación. Se **concluyó** que la prevalencia general de DI en esta cohorte por etiología genética fue del 0,82% ⁽¹⁵⁾.

2.2. Bases teóricas

La discapacidad intelectual (DI) / Retraso del desarrollo (RD) es un grupo diverso de trastornos en términos de funciones cognitivas y no cognitivas y puede ocurrir con o sin comorbilidades asociadas. Afecta al 1-3% de los individuos a nivel mundial y en al menos 30 a 50% de los casos, la etiología sigue sin explicarse ⁽⁸⁾.

En la era de la medicina de precisión, el retraso del desarrollo (RD) se definió en el Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales (quinta edición), como un niño que no cumple con los criterios de desarrollo en varias áreas, pero se debe diagnosticar solo en niños menores de 5 años de edad, por lo que es un diagnóstico temporal hasta una edad en la que se pueden realizar pruebas de inteligencia estandarizadas de manera confiable. El término "*retraso*" implicaría que estos niños alcanzarán en algún momento a sus compañeros con un "desarrollo típico o normal"; sin embargo, los estudios longitudinales sugieren que la mayoría no lo hará (16).

El retraso del desarrollo (RD) es un déficit del aprendizaje y adaptación que puede ser significativo y predecir discapacidad intelectual (DI). Su prevalencia se estima entre 1 y 3%. Se define como un retraso (déficit en el rendimiento de al menos 2 DE –Desviaciones Estándar– por debajo de la media apropiada para la edad en las pruebas de evaluación estandarizadas) en dos o más dominios de desarrollo de motricidad gruesa / fina, habla / lenguaje, cognición, social / personales y actividades de la vida cotidiana, afectando niños menores de 5 años a quienes no se les puede evaluar el coeficiente intelectual (CI) (2,17).

La discapacidad intelectual se diagnosticó en aquellos niños mayores de 5 años a quienes se les puede aplicar test específicos para inteligencia, luego de terminado el neurodesarrollo, puede clasificarse en grados, como: leve (edad funcional < 33% por debajo de la edad cronológica; CI 50-70), moderado (edad funcional 34-66% de la edad cronológica; CI 35-50),

severo (edad funcional <66% de edad cronológica; CI 20-35) y profundo (CI < 20) ^(2,3).

El RD es un signo que alerta al clínico a considerar las causas de demora en el desarrollo. Como tal, no es diferente de cualquier otro síntoma que evolucione a lo largo del tiempo, como “dolor abdominal”. Con una historia clínica, un examen físico cuidadosos, y las pruebas complementarias necesarias, el “dolor abdominal” evoluciona hasta convertirse en “pancreatitis”, “síndrome del intestino irritable” o en una serie de otros diagnósticos. Por lo tanto, no es razonable diagnosticar varias veces solo como “dolor abdominal” a lo largo del tiempo, es necesario tratar de llegar al diagnóstico preciso (16).

Para esto, existen diferentes protocolos para tratar de llegar al diagnóstico etiológico de los pacientes con RD y DI dependiendo de las diversas organizaciones especializadas y según la experiencia obtenida (Ver **Tabla 1**), de las cuales resalta como primera línea el uso de tecnologías de Micromatrices cromosómicas (*microarray*) con un rendimiento diagnóstico estimado entre 15 y 20%, pasando por el uso de exámenes bioquímicos metabólicos, imagenológicos, cariotipo convencional (rendimiento diagnóstico menor al 3%), entre otros (17). Varios estudios de costo / efectividad han demostrado el uso del análisis por Micromatrices (array-CGH, *microarray*) como estrategia de primera línea para el diagnóstico de anomalías cromosómicas causales en trastornos del neurodesarrollo en comparación a estudios citogenéticos convencionales (18,19).

La investigación genética mediante cariotipo en algunas guías fue recomendando como test de primera línea, sin embargo recientemente las guías internacionales recientes basadas en la evidencia promueven el uso de ACM como una investigación de primer nivel para DI / RD, dada su mayor sensibilidad para identificar deleciones y duplicaciones submicroscópicas, así como su mejor definición de los puntos de ruptura y el tamaño de los desequilibrios (17). El análisis cromosómico por Micromatrices (ACM) es una prueba de primer nivel para pacientes con retraso del desarrollo, autismo o anomalías congénitas ⁽²⁰⁾.

Últimamente el uso de tecnologías NGS también ha demostrado su utilidad clínica, incluso a nivel de las Micromatrices combinadamente. El secuenciamiento exómico (WES – *Whole Exome Sequencing*) aplicando tecnología NGS surgió como una herramienta poderosa para la identificación de variantes genéticas asociadas a RD / DI. La aplicación generalizada de esta prueba en cohortes de pacientes con RD / ID permite un rendimiento diagnóstico entre 25 y 32%, el cual depende de la identificación de una variante causante de la enfermedad en un gen previamente implicado en un trastorno humano con fenotipo compatible publicado, además de la experiencia clínica, en situaciones como presentaciones atípicas, enfermedades ultrarraras y pacientes con fenotipo específico, pero recientemente descubierto (14,19,21).

Sin embargo, aun con el avance vertiginoso de estas tecnologías de análisis del ADN, quedan muchos casos sin diagnóstico, lo cual podría ir cambiando con el paso de los años y el mayor conocimiento bioinformático.

La atención médica para las personas con RD / DI genera altos costos en el sistema de salud, estas personas son mucho más propensas a experimentar comorbilidades, diversas enfermedades crónicas, discriminación y menos acceso a recursos preventivos de atención primaria y promoción de la salud ⁽²²⁾. La importancia de llegar al diagnóstico etiológico radica en poder predecir y pronosticar la evolución de la enfermedad.

Tabla 1: Recomendaciones para el estudio de Retraso del Desarrollo Psicomotor y Discapacidad Intelectual (3,17,19)

Categoría	Australiana	Irlandesa	Estadounidense	Inglesa
Genéticos	Microarray X Fragille	Cariotipo Microarray X Fragille	Microarray X Fragille	Cariotipo Microarray X Fragille
Bioquímicos y metabólicos				
Sangre		Urea y electrolitos Creatin Fosfoquinasa Función tiroidea Hemograma / Conteo Sanguíneo		Urea y electrolitos Creatin Fosfoquinasa Función tiroidea Hemograma /
	Urea y electrolitos Creatin Fosfoquinasa Función tiroidea Hemograma / Conteo Sanguíneo Aminoácidos	Uratos Glucosa / Lactato Gases en sangre venosa Aminoácidos Homocisteína	Función tiroidea Aminoácidos Homocisteína Perfil de Acilcarnitinas	Conteo Sanguíneo Ferritina Aminoácidos Homocisteína Perfil de Acilcarnitinas
Orina	Glucosaminoglicanos Oligosacáridos	Aminoácidos orgánicos Glucosaminoglicanos Uratos Urea / Creatinina	Aminoácidos orgánicos Glucosaminoglicanos Oligosacáridos Creatinina Purinas y pirimidinas	Aminoácidos orgánicos Glucosaminoglicanos Oligosacáridos Creatinina Purinas y pirimidinas

2.3. Definiciones de términos básicos

Retraso Psicomotor: Debe cumplir los siguientes criterios:

- Reservado para niños menores de 5 años
- Retraso significativo (al menos 2 SD por debajo de la media con pruebas estandarizadas) en al menos dos dominios de desarrollo de los siguientes:
- Motor grueso o fino
- Habla / lenguaje
- Cognición
- Social / personal
- Actividades de la vida diaria.

Discapacidad Intelectual: Los siguientes tres criterios deben cumplirse:

- Déficit en funciones intelectuales, como el razonamiento, resolución de problemas, planificación, pensamiento abstracto, juicio, aprendizaje académico y aprendizaje a partir de la experiencia, confirmados por la

evaluación clínica y las pruebas de inteligencia individualizadas y estandarizadas (coeficiente / cociente de inteligencia – CI).

- Déficit en el funcionamiento adaptativo que resulta en incumplimiento de estándares del desarrollo y socio-culturales para la independencia personal y la responsabilidad social. Sin apoyo continuo, las deficiencias de adaptación limitan el funcionamiento en una o más actividades de la vida diaria, como la comunicación, la participación social y la vida independiente, en entornos múltiples, como el hogar, la escuela, el trabajo y la comunidad.
- Inicio de déficits intelectuales y adaptativos durante el período del neurodesarrollo.

Variantes genéticas: Indica la presencia de variaciones en el ADN respecto a un patrón de referencia. Ha reemplazado a términos antiguos conocidos como mutaciones y polimorfismos. Pueden estar acompañados de modificadores que indican patogenicidad (variantes patogénicas y probablemente patogénicas), benignidad (variantes benignas o probablemente benignas) o incertidumbre (variantes de significado incierto)(23).

Secuenciamiento exómico: Son estudios que analizan los exones aplicando tecnología NGS (Secuenciamiento de Nueva Generación). Los exones son las partes codificantes de los genes, es decir las encargadas de producir proteínas funcionales que dan las características fenotípicas de los seres vivos. El Exoma corresponde al 1-2% del total del genoma. Se busca las variantes respecto a un patrón de referencia que explique las causas del RD / DI (14,24).

Análisis por micromatrices cromosómicas: Son estudios de análisis masivo del ADN que puede detectar microdeleciones y microduplicaciones en pacientes con discapacidad intelectual, retraso del desarrollo, epilepsia y anomalías congénitas. Contribuye a la identificación de los genes responsables de los fenotipos en las nuevas variaciones en el número de copias (CNV), los cuales son pequeñas porciones de ADN que no pueden ser determinados con los estudios citogenéticos convencionales. Las Micromatrices equivalen a mirar los cromosomas con una lupa 100000 veces más potente que el cariotipo convencional (20,25).

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1. Formulación de la hipótesis

Existe relación significativa entre las variantes genéticas patogénicas y probablemente patogénicas con el retraso psicomotor y la discapacidad intelectual en pacientes del Instituto Nacional de Salud del Niño (Breña), 2010–2019.

3.2. Variables y su operacionalización

Variable	Definición	Tipo	Indicador	Escala de Medición	Categorías y Valores	Medio de Verificación
Retraso Psicomotor	Retraso en dos o más dominios de desarrollo en niños menores de 5 años: <ul style="list-style-type: none"> • Motor grueso o fino • Habla / lenguaje • Cognición • Social / personal • Actividades de la vida diaria. 	Cualitativa	Dominios del desarrollo psicomotor	Nominal	Con retraso Sin retraso	Historia Clínica Evaluación Psicomotora
Discapacidad Intelectual	Niños mayores de 5 años a quienes se les puede aplicar test específicos para inteligencia (Cociente de Inteligencia)	Cualitativa	Cociente de Inteligencia (CI)	Ordinal	Leve: CI 50 - 70 Moderado: CI 35 - 50 Severo: CI 20 - 35 Profundo: CI < 20	Historia Clínica Test Neuropsicológicos
Variantes Genéticas	Variaciones en el ADN respecto a un patrón de referencia	Cualitativa	Evidencias de Patogenicidad	Ordinal	Variante Patogénica Variante Probablemente Patogénica Variante de Significado Incierto Variante Probablemente Benigna Variante Benigna	Criterios de patogenicidad Bases de datos internacionales
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento	Cuantitativa	Edad en años	Discreta	No	Historia clínica
Sexo	Sexo gonadal de una persona que distingue entre masculino y femenino.	Cualitativa	Tipos de gónadas	Nominal	Masculino Femenino Indeterminado	Historia clínica
Peso	Masa de una persona expresada en Kg	Cuantitativa	kg	Continúa	No	Historia clínica
Talla	Longitud de una persona	Cuantitativa	cm	Continúa	No	Historia clínica
Perímetro Cefálico	Longitud de la circunferencia cefálica de una persona	Cuantitativa	cm	Continúa	No	Historia clínica

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1. Tipos y diseño

Según la intervención del investigador se trata de un estudio observacional; según el alcance, descriptivo-correlacional; según el número de mediciones de la o las variables de estudio, transversal; según el momento de la recolección de datos, retrospectivo.

4.2. Diseño muestral:

Población universo

Niños con diagnóstico de retraso psicomotor/discapacidad intelectual del Instituto Nacional de Salud del Niño.

Población de estudio

Niños con diagnóstico primario de retraso psicomotor/discapacidad intelectual, atendidos en el consultorio de genética del Instituto Nacional de Salud del Niño –Breña– entre los años 2010 y 2019.

Tamaño de la muestra

Se evaluarán a todos aquellos niños con diagnóstico primario de retraso psicomotor/discapacidad intelectual, atendidos en el consultorio de genética del Instituto Nacional de Salud del Niño –Breña– entre los años 2010 y 2019.

Muestreo o selección de la muestra

Dada la baja incidencia y prevalencia descritas en el marco teórico y como se desea la mayor cantidad de sujetos de estudio para poder aplicar estas técnicas moleculares masivas, se aplicará un muestreo no probabilístico, por lo que se incluirán a todos los casos de pacientes que hayan sido atendidos en el consultorio de genética del Instituto Nacional de Salud del Niño (Breña) entre los años 2010 y 2019 y que cumplan los criterios de selección.

Criterios de selección:**Inclusión:** Pacientes:

- de ambos sexos,
- menores de 18 años,
- que estén vivos al momento del estudio,
- atendidos en el consultorio de genética del Instituto Nacional de Salud del Niño entre enero 2010 y diciembre 2019,
- con diagnóstico de retraso psicomotor/discapacidad intelectual aislada o sindrómica.

Exclusión: Pacientes:

- con diagnóstico de síndrome Down o alguna otra aneuploidía reconocida y diagnosticable por cariotipo,
- mortinatos, abortos o
- que hayan fallecido al momento del estudio,
- en los que por algún motivo no se pueda tener acceso a muestra de sangre periférica o solo se disponga de muestras de tejidos diferentes a sangre periférica.

De retiro:

- Familiares y/o pacientes que retiren su consentimiento de participar en el estudio,
- muestras inadecuadas o insuficientes para estudio. En caso darse esta situación, se podría repetir la toma de muestra.

4.3. Técnicas y procedimiento de recolección de datos**Procedimiento:**

- Se revisará la base de datos del servicio de genética del Instituto de Salud del Niño –Breña–, con las palabras clave retraso psicomotor y discapacidad intelectual, excluyendo a las aneuploidías como síndrome Down.

- Se contactará al paciente y/o a los padres – apoderados, para brindarles información del estudio en consultorio.
- Se procederá a la toma de consentimiento informado, elaborado por los investigadores y aprobado por el (los) comité (s) de ética correspondientes.
- Se extraerá muestra de sangre venosa periférica (3 - 5ml) en tubo con EDTA, según procedimiento establecido con las medidas de bioseguridad necesarias.
- Se realizarán los exámenes correspondientes, iniciando por el análisis cromosómico por Micromatrices y, de ser negativo, se realizará el examen de secuenciamiento de nueva generación.
- Se realizará un informe escrito de los resultados, el cual se entregará al paciente y al médico responsable del mismo.
- Los resultados serán discutidos usando diferentes bases de datos y literatura médica para correlacionar los hallazgos con el diagnóstico o hallazgos clínicos de cada paciente.

Instrumentos a utilizar:

- Ficha de recolección de datos: Se recopilará información a partir de la Historia Clínica del paciente. Se adjuntará copia de los resultados.
- Documento de Consentimiento Informado: Aprobado por el Comité de Ética de la Universidad San Martín de Porres y del Instituto Nacional de Salud del Niño – Breña, el cual contendrá la información necesaria para el entendimiento del protocolo.

Métodos para control de calidad:

- El médico genetista estará a cargo de la evaluación clínica, demográfica, genealogía y demás, de los pacientes con retraso psicomotor y discapacidad intelectual.
- El investigador principal realizará la recopilación de datos en la ficha resumen a partir de la historia clínica.

- El proceso de toma de consentimiento informado se realizará en las instalaciones del Instituto Nacional de Salud del Niño – Breña, en el contexto de consultorio externo y estará a cargo del Investigador Principal en conjunción con el Médico Genetista. El paciente tiene derecho a recibir una copia firmada del consentimiento.
- La toma de muestra de sangre estará a cargo de los investigadores o de personal experto del hospital de ser necesario y se realizará sólo después de haberse realizado la toma de consentimiento informado.
- Los resultados serán verificados y validados por los responsables del estudio en conjunción con el médico genetista para ser entregados al Médico Tratante, quien será el responsable de explicar al paciente y realizar el consejo genético y demás actividades del acto médico.
- El investigador principal y colaboradores realizarán el análisis de los datos recolectados a lo largo del trabajo para su posterior consolidación, revisión y publicación.

4.4. Procesamiento y análisis de datos

Métodos y modelos de análisis de los datos según tipo de variables

Se utilizará la estadística descriptiva (proporciones, tasas, frecuencias), el tipo de estudio no requiere el análisis estadístico con pruebas de tendencia central u otros modelos matemáticos.

Programas a utilizar para análisis de datos

El análisis de los datos y la construcción de cuadros o gráficas para el informe final del trabajo de investigación se realizarán mediante el programa Microsoft Excel®

4.5. Aspectos éticos

Dado que se trabajará con sangre de pacientes (tejido humano), es necesario resguardar y respetar los principios éticos básicos de la investigación médica:

Beneficios: El paciente podrá tener una alternativa para llegar al diagnóstico más exacto de su cuadro clínico, lo cual repercutirá en su tratamiento y pronóstico, así como de un adecuado consejo genético. Los resultados de este estudio enriquecerán la literatura médica para futuros abordajes y como punto de partida para otros estudios. Dado que es un trabajo de investigación, este será asumido por el investigador (es) de manera íntegra, no siendo necesario ningún pago por parte del paciente, salvo los propios de movilidad y otros gastos propios del traslado del mismo.

Riesgos: Los que corresponden a efectos adversos por venopunción (irritación, flebitis, etc.); ya que no se realizará ensayos con fármacos, no hay riesgo de otros efectos adversos serios. Se tomarán todas las medidas de bioseguridad necesarias para disminuir riesgos. Otro riesgo sería la falta o retraso en insumos o mal funcionamiento de los equipos necesarios para el presente trabajo, los cuales estarían fuera de control del investigador. Asimismo, el que la muestra no tenga las condiciones óptimas para su procesamiento también sería otro riesgo, que involucraría realizar nueva toma de muestra y reiniciar el proceso.

Inconvenientes: Ya que es un trabajo de investigación, el principal inconveniente es el tiempo de entrega de resultados, el cual es variable debido a temas administrativos, de insumos y burocracia propios de las instituciones involucradas.

Toda información a ser entregada a los sujetos de estudio (desde la toma de consentimiento hasta la entrega del informe con resultados) se hará en el proceso de acto médico en consultorio, por el médico responsable del paciente, el cual será anotado en la historia clínica correspondiente.

Todo documento fuente será almacenado en un archivador específico para el trabajo de estudio, el cual contendrá los instrumentos de recolección de datos, el consentimiento informado, el informe de resultados y otros documentos necesarios según sea el caso de cada paciente.

Se mantendrá la confidencialidad de la información de los participantes del estudio mediante la codificación (cegado) de cada uno de ellos, así como sus muestras correspondientes. La identidad podrá ser accesible por el investigador principal y médico responsable.

La investigación también podrá incluir a personas vulnerables (niños, ancianos, discapacitados y mujeres embarazadas), los cuales deberán tener una persona responsable e inclusive tutor legal que autorice su participación en el estudio. Ya que su participación en el estudio no involucra ningún tipo de tratamiento o manipulación del mismo paciente, sino de una pequeña muestra de sangre, no hay mayor riesgo ni contraindicaciones para que participen en el estudio si es que reúnen los criterios de selección establecidos.

CRONOGRAMA

PASOS	2019												2020							
	May	Jun	Jul	Agost	Set	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Mar	Abr	May	Abr	May	Abr	May
Carta de aprobación del asesor	X	X																		
Autorización del Comité de Ética del Hospital			X																	
Autorización del Comité de Ética de la Universidad				X	X	X	X	X												
Aprobación por el Comité de Tesis y Publicaciones								X	X	X	X									
Redacción del proyecto de investigación												X	X	X						
Análisis y recolección de datos														X	X					
Correcciones del trabajo de investigación																X				
Aprobación del trabajo de investigación																	X			
Redacción del informe final																			X	

PRESUPUESTO

El presupuesto se tratará de solventar mediante convenios con laboratorios internacionales extranjeros, así como con grants del estado, se tratará de negociar con el Seguro Internacional de Salud (SIS), Concytec, organismos internacionales, Sociedades o asociaciones de pacientes, entre otros.

Partidas Presupuestarias	Detalle	Nº	Sub- Total	Programación Trimestral							
				2019			2020				
				II	III	IV	I	II	III	IV	
	Investigador	1	54000	3000	6000	9000	9000	9000	9000	9000	9000
Recursos Humanos	Biólogo	1	10000	0	0	0	6000	2000	2000	0	0
	Técnico	1	6000	0	0	0	4500	1500	0	0	0
Equipos y bienes	Equipos	--	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Materiales e insumos (Test)	Kits y otros	200	201000	0	0	0	150750	50250	0	0	0
Servicio a terceros		--	2000	0	0	0	1000	500	500	0	0
Pasajes y viáticos		--	4000	500	500	500	1000	500	500	500	500
Otros gastos		--	6500	500	500	500	1000	500	500	500	3000
TOTAL			283500	4000	7000	10000	173250	64250	12500	12500	

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Perú EP de Sesae. Millón y medio de familias en Perú tienen un miembro con discapacidad intelectual [Internet]. [citado 15 de abril de 2019]. Disponible en: <https://andina.pe/agencia/noticia-millon-y-medio-familias-peru-tienen-un-miembro-discapacidad-intelectual-734734.aspx>
2. González Alvaredo S, Sanz Rojo R, García Santiago J, Gaztañaga Expósito R, Bengoa A, Pérez-Yarza EG. Criterios de diagnóstico genético en casos de retraso mental y del desarrollo de origen idiopático. *An Pediatría*. 1 de noviembre de 2008;69(5):446-53.
3. Han JY, Jang W, Park J, Kim M, Kim Y, Lee IG. Diagnostic approach with genetic tests for global developmental delay and/or intellectual disability: Single tertiary center experience. *Ann Hum Genet*. mayo de 2019;83(3):115-23.
4. Kvarnung M, Nordgren A. Intellectual Disability & Rare Disorders: A Diagnostic Challenge. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1031:39-54.
5. Purugganan O. Intellectual Disabilities. *Pediatr Rev*. 1 de junio de 2018;39(6):299-309.
6. OMIM. OMIM - Online Mendelian Inheritance in Man [Internet]. [citado 31 de julio de 2019]. Disponible en: <https://omim.org/>
7. CONADIS. Consejo Nacional para la Integración de la Persona con Discapacidad - CONADIS [Internet]. [citado 17 de abril de 2019]. Disponible en: <https://www.gob.pe/mimp/conadis>
8. Sharma P, Gupta N, Chowdhury MR, Sapra S, Ghosh M, Gulati S, et al. Application of chromosomal microarrays in the evaluation of intellectual disability/global developmental delay patients - A study from a tertiary care genetic centre in India. *Gene*. 15 de septiembre de 2016;590(1):109-19.
9. Kolarova J, Tangen I, Bens S, Gillessen-Kaesbach G, Gutwein J, Kautza M, et al. Array-based DNA methylation analysis in individuals with developmental delay/intellectual disability and normal molecular karyotype. *Eur J Med Genet*. agosto de 2015;58(8):419-25.
10. Vianna GS, Medeiros PFV, Alves AF, Silva TO, Jehee FS. Array-CGH analysis in patients with intellectual disability and/or congenital malformations in Brazil. *Genet Mol Res GMR*. 19 de febrero de 2016;15(1).
11. Uwineza A, Caberg J-H, Hitayezu J, Hellin AC, Jamar M, Dideberg V, et al. Array-CGH analysis in Rwandan patients presenting development delay/intellectual disability with multiple congenital anomalies. *BMC Med Genet*. 12 de julio de 2014;15:79.
12. Bartnik M, Wiśniowiecka-Kowalnik B, Nowakowska B, Smyk M, Kędzior M, Sobocka K, et al. The usefulness of array comparative genomic hybridization in clinical diagnostics of intellectual disability in children. *Dev Period Med*. septiembre de 2014;18(3):307-17.
13. Michelson DJ, Shevell MI, Sherr EH, Moeschler JB, Gropman AL, Ashwal S. Evidence report: Genetic and metabolic testing on children with global developmental delay: report of the Quality Standards Subcommittee of the

- American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 25 de octubre de 2011;77(17):1629-35.
14. Nambot S, Thevenon J, Kuentz P, Duffourd Y, Tisserant E, Bruel A-L, et al. Clinical whole-exome sequencing for the diagnosis of rare disorders with congenital anomalies and/or intellectual disability: substantial interest of prospective annual reanalysis. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. 2018;20(6):645-54.
 15. Karam SM, Riegel M, Segal SL, Félix TM, Barros AJD, Santos IS, et al. Genetic causes of intellectual disability in a birth cohort: A population-based study. *Am J Med Genet A*. junio de 2015;167(6):1204-14.
 16. Cohen E, Houtrow A. Disability Is Not Delay: Precision Communication about Intellectual Disability. *J Pediatr*. abril de 2019;207:241-3.
 17. Mithyantha R, Kneen R, McCann E, Gladstone M. Current evidence-based recommendations on investigating children with global developmental delay. *Arch Dis Child*. 1 de noviembre de 2017;102(11):1071-6.
 18. Sagoo GS, Mohammed S, Barton G, Norbury G, Ahn JW, Ogilvie CM, et al. Cost Effectiveness of Using Array-CGH for Diagnosing Learning Disability. *Appl Health Econ Health Policy*. agosto de 2015;13(4):421-32.
 19. Bélanger SA, Caron J. Evaluation of the child with global developmental delay and intellectual disability. *Paediatr Child Health*. septiembre de 2018;23(6):403-19.
 20. Lee JS, Hwang H, Kim SY, Kim KJ, Choi JS, Woo MJ, et al. Chromosomal Microarray With Clinical Diagnostic Utility in Children With Developmental Delay or Intellectual Disability. *Ann Lab Med*. septiembre de 2018;38(5):473-80.
 21. Thevenon J, Duffourd Y, Masurel-Paulet A, Lefebvre M, Feillet F, El Chehadeh-Djebbar S, et al. Diagnostic odyssey in severe neurodevelopmental disorders: toward clinical whole-exome sequencing as a first-line diagnostic test. *Clin Genet*. 2016;89(6):700-7.
 22. Ervin DA, Merrick J. Intellectual and developmental disability: healthcare financing. *Front Public Health*. 2014;2:160.
 23. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and Guidelines for the Interpretation of Sequence Variants: A Joint Consensus Recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. mayo de 2015;17(5):405-24.
 24. Erger F, Schaaf CP, Netzer C. Which genes to assess in the NGS diagnostics of intellectual disability? The case for a consensus database-driven and expert-curated approach. *Mol Cell Probes*. 23 de marzo de 2019;
 25. Ceylan AC, Citli S, Erdem HB, Sahin I, Acar Arslan E, Erdogan M. Importance and usage of chromosomal microarray analysis in diagnosing intellectual disability, global developmental delay, and autism; and discovering new loci for these disorders. *Mol Cytogenet*. 2018;11:54.

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

Título	Pregunta de Investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumentos
Variantes Genéticas Relacionadas Con Retraso Psicomotor Y Discapacidad Intelectual En Niños Peruanos Lima 2010 – 2019	¿Cuáles es la relación que existe entre las variantes genéticas con el retraso psicomotor y la discapacidad intelectual en pacientes del Instituto Nacional de Salud del Niño (Breña), 2010 - 2019?	Establecer la relación que existe entre variantes genéticas encontradas en análisis genéticos y la presencia de retraso de desarrollo o discapacidad intelectual en niños peruanos del INSN – Breña, en el periodo 2010 – 2019.	El retraso del desarrollo / discapacidad intelectual son causados por variantes genéticas con alta evidencia de patogenicidad en niños peruanos durante el periodo 2010 – 2019.	<ul style="list-style-type: none"> • Según la intervención del investigador: Se trata de un estudio observacional, debido a que no controlamos las variables de estudio. • Según el alcance: Es un estudio descriptivo, debido a que no tiene como objetivo demostrar una hipótesis de relación causal. • Según el número de mediciones de la o las variables de estudio: Es un estudio de corte transversal, debido a que mide la variable una vez, sin hacer seguimiento, medir cambios o efectos en variables. • Según el momento de la recolección de datos: Es un estudio retrospectivo, que recolecta datos de los pacientes ya evaluados en el hospital hasta el presente año. 	<ul style="list-style-type: none"> • Población universo Niños con diagnóstico de retraso psicomotor / discapacidad intelectual del instituto nacional de salud del niño. • Población de estudio Niños con diagnóstico primario de retraso psicomotor / discapacidad intelectual, atendidos en el consultorio de genética del Instituto Nacional de Salud del Niño – Breña entre los años 2010 y 2019. • Tamaño de la muestra Se evaluarán a todos aquellos niños con diagnóstico primario de retraso psicomotor / discapacidad intelectual, atendidos en el consultorio de genética del Instituto Nacional de Salud del Niño – Breña entre los años 2010 y 2019. • Muestreo o selección de la muestra Dada la baja incidencia y prevalencia descritas en el marco teórico y como se desea la mayor cantidad de sujetos de estudio para poder aplicar estas técnicas moleculares masivas, se aplicará un muestreo no probabilístico, por lo que se incluirán a todos los casos de pacientes que hayan sido atendidos en el consultorio de genética del Instituto Nacional de Salud del Niño – Breña entre los años 2010 y 2019 y que cumplan los criterios de selección. • Criterios de selección: <ul style="list-style-type: none"> o Criterios de inclusión <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes de ambos sexos, menores de 18 años, que estén vivos al momento del estudio, atendidos en el consultorio de genética del Instituto Nacional de Salud del Niño entre enero 2010 y Diciembre 2019. - Pacientes con diagnóstico de retraso psicomotor / discapacidad intelectual aislada o sindrómica. o Criterios de exclusión <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes con diagnóstico de síndrome Down o alguna otra aneuploidía reconocida y diagnosticable por cariotipo. - Mortinatos, abortos o pacientes que hayan fallecido al momento del estudio. - Pacientes en los que por algún motivo no se pueda tener acceso a muestra de sangre periférica o solo se disponga de muestras de tejidos diferentes a sangre periférica. o Criterios de Retiro: <ul style="list-style-type: none"> - Familiares y/o Pacientes que retiren su consentimiento de participar en el estudio. - Muestras inadecuadas o insuficientes para estudio. En caso darse esta situación, se podría repetir la toma de muestra. 	<ul style="list-style-type: none"> * Ficha de recolección de datos: Se recopilará información a partir de la Historia Clínica del paciente. Se adjuntará copia de los resultados. * Documento de Consentimiento Informado: Aprobado por el Comité de Ética de la Universidad San Martín de Porres y del Instituto Nacional de Salud del Niño Breña, el cual contendrá la información necesaria para el entendimiento del protocolo

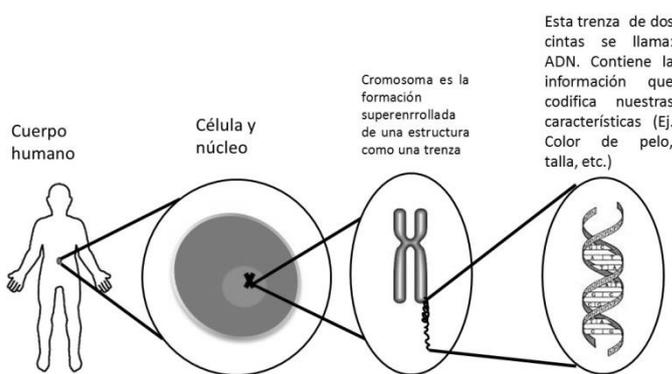
2. Consentimiento informado

Proyecto: Variantes genéticas relacionadas con retraso psicomotor y discapacidad intelectual en niños peruanos Lima 2010 – 2019

Investigadores:

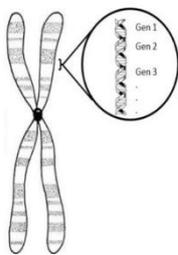
- Jorge Estanislao La Serna Infantes. Médico Residente. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Cel: 947003577. E-mail: jorge.la.serna.infantes@gmail.com
- Hugo Hernán Abarca Barriga. Médico. Instituto Nacional de Salud del Niño. Tel: 3300066, Anexo 2370; Cel: 997620994; E-mail: habarca@insn.gob.pe

¿Cuál es el objetivo del Proyecto de la investigación?



Los seres humanos estamos formados por millones de millones de células, y dentro del núcleo de cada una de ellas podemos encontrar estructuras llamadas *cromosomas* (mostrados en el gráfico con forma de "X"). Si desenrollamos un cromosoma encontramos una estructura parecida a una trenza de dos cintas llamada **ADN (ácido desoxiribonucleico)**, la cual contiene la información que establece

nuestras características: talla, voz, color de ojos, color de pelo, entre otros. A cada uno de estos elementos dentro del ADN que codifican nuestras características se le llama: **GEN**.



Cuando vemos en el microscopio a los cromosomas, podemos determinar alguna alteración en ellos, este estudio se llama *Cariotipo*. Sin embargo, a veces es necesario utilizar otras técnicas más especializadas para identificar cambios muy pequeños que no podemos distinguir en los cromosomas mediante el microscopio, estas técnicas se llaman



Análisis Cromosómico por Micromatrices (Microarray – Micromatrices) y *Secuenciación Exómica (NGS – New generation Sequencing)*.

A estas alteraciones muy pequeñas se les llama mutaciones, variantes genéticas, microdeleciones (o pequeñas pérdidas) y microduplicaciones (si se repiten pequeñas partes). Podemos hacer la comparación de estas pruebas como, si en el cariotipo estuviéramos viendo una ciudad desde el helicóptero; mientras que en el *Análisis Cromosómico por Micromatrices*, es como si estuviéramos caminando por las calles y apreciando cada edificio.

Estamos realizando una investigación para detectar las microdeleciones y microduplicaciones. De 10 pacientes con discapacidad intelectual, 4 de ellos van a tener este tipo de alteraciones en los cromosomas. Es posible que uno o más de los cromosomas estén alterados lo que explicaría la situación en su hijo (a). En el laboratorio de genética de nuestra institución contamos con la prueba de *Análisis Cromosómico por Micromatrices*, con lo cual podríamos llegar a establecer la causa de la enfermedad de su hijo. Con esta prueba también podemos determinar en niños con dismorfia (cara con rasgos raros), con retardo del desarrollo y autismo, la causa del

problema. Asimismo del resto de pacientes con resultados normales de este primer examen, hasta 2 pacientes más podrían tener alteraciones conocidas como mutaciones o variantes puntuales que se pueden determinar mediante la otra técnica llamada secuenciamiento exómico.

Si accedo a que mi hijo(a) participe en el proyecto, ¿qué tengo que hacer?

Si usted accede a que su hijo(a) participe en este estudio, tendrá que haber entendido la finalidad del estudio y luego de absolver las preguntas que usted considere hacernos, firmar el consentimiento informado, y permitirnos extraer 3 mL de sangre (cerca de una cucharita de té) de su hijo(a) para realizar la técnica de *Análisis Cromosómico por Micromatrices*.

¿En qué consiste la participación de mi hijo(a)?

Permitirnos hacer un cuestionario breve, examen clínico y la extracción de la muestra de sangre de 3 mL.

¿Tengo que pagar algo para participar en este proyecto?

La participación de su hijo(a) en este estudio **NO** tiene costo alguno.

¿Qué beneficio obtengo?

Su participación es voluntaria. No obtendrá un beneficio económico por participar en este estudio.

Si se detectan alteraciones en el estudio molecular, sabremos la causa de los problemas de su niño, el manejo será más dirigido y focalizado en las complicaciones más frecuentes relacionadas con los hallazgos encontrados. Se le dará asesoría para que Ud. comprenda que sucedería si desea volver a tener otro hijo.

¿Mi hijo(a) correrá algún riesgo o presentará alguna incomodidad?

Se puede producir en la zona de extracción de muestra de sangre un leve dolor bastante tolerable, y/o un leve moretón.

¿Quiénes tendrán acceso a mi información personal o a la de mi hijo(a)?

La información que se recoja será confidencial y no se usará para ningún otro propósito fuera de los de esta investigación. Sus respuestas al cuestionario serán codificados usando un número de identificación para todo el estudio. Los datos de todos los participantes se almacenarán en una computadora con datos encriptados. Solo los investigadores accederán a los datos pero no sabrán de qué paciente se trata.

¿Qué pasará si decido no aceptar?

La participación en el estudio es totalmente voluntaria y usted es libre de rechazar la participación de su hijo(a). Si usted decide no aceptar, su hijo(a) recibirá todos los cuidados médicos que precise y la relación con el equipo médico que le atiende no se afectará. Además, usted puede retirarse del estudio cuando lo desee, sin pérdida de sus beneficios.

¿A quién puedo acudir si tengo alguna duda o consulta?

Si tiene alguna duda sobre este proyecto, puede hacer preguntas en cualquier momento a los investigadores principales.

- Jorge Estanislao La Serna Infantes. Médico Residente. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Cel: 947003577. E-mail: jorge.la.serna.infantes@gmail.com
- Hugo Hernán Abarca Barriga. Médico. Instituto Nacional de Salud del Niño. Tel: 3300066, Anexo 2370; Cel: 997620994; E-mail: habarca@insn.gob.pe

Si alguna de las preguntas durante la entrevista le parece incómoda, tiene usted el derecho de hacerlo saber a los investigadores o en caso contrario, no responderlas.

Si tiene alguna pregunta sobre sus derechos, puede comunicarse al Comité Institucional de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres, ubicado en Av. Alameda del Corregidor No. 1531 Urb. Los Sirius La Molina, presidente: Dr. Amador Vargas Guerra, llamando al teléfono 3652300 anexo 160 y teléfono fijo 4951390 o escribiendo al correo electrónico etica_fmh@usmp.pe

Desde ya le agradecemos su participación.

Declaración Voluntaria de Participación

Yo, _____, responsable directo del niño(a) _____, de _____ meses/años de edad, con N° de DNI: _____, otorgo de manera voluntaria mi permiso para que se incluya como sujeto de estudio

en el Proyecto de Investigación médica titulado **VARIANTES GENÉTICAS RELACIONADAS CON RETRASO PSICOMOTOR Y DISCAPACIDAD INTELECTUAL EN NIÑOS PERUANOS LIMA 2010 – 2019**

Luego de haber conocido y comprendido en su totalidad la información sobre este proyecto y sobre los riesgos y beneficios directos e indirectos de la colaboración en el estudio.

Reconozco que la información que yo provea en el curso de investigación es estrictamente confidencial y no será usada para ningún otro propósito fuera de los de este estudio sin mi consentimiento. He sido informado (a) de los números de contacto de los investigadores, donde puedo hacer preguntas sobre el proyecto en cualquier momento y que puedo retirarme del mismo cuando así lo decida, sin que esto acarree perjuicio alguno para mi persona.

Entiendo que una copia de esta ficha de consentimiento me será entregada. A continuación dispongo mi autorización para:

- Que los datos clínicos de mi hijo (a) o apoderado sean utilizados por los investigadores para este estudio en específico. Sí No
- Que los datos clínicos de mi hijo (a) o apoderado sean utilizados por los investigadores para otras investigaciones que crean pertinentes. Sí No
- Que los resultados del estudio de Análisis de Microarreglos de Cromosomas de mi hijo (a) o apoderado sean utilizados por los investigadores para este estudio en específico. Sí No
- Que los resultados del estudio de Análisis de Microarreglos de Cromosomas de mi hijo (a) o apoderado sean utilizados por los investigadores para otras investigaciones que crean pertinentes. Sí No
- Que se le puedan realizar fotografías a mi hijo(a), cuidando su identidad, para que los investigadores puedan difundir los hallazgos encontrados en el Análisis de Microarreglos de Cromosomas de mi hijo (a) con las características que presenta mi hijo (a). Sí No
- Que se me pueda contactar en otra oportunidad si los investigadores creen pertinente que mi hijo (a) o algún miembro de mi familia pueda participar en otro tipo de estudio de investigación. Sí No

A continuación, completo los datos de mi hijo (a) y firmo completando el proceso del consentimiento informado.

Nombre del Participante (En letra imprenta)

Nombre del (la) Padre, Madre o Tutor

Fecha:

Firma

DNI:

Nombre del Personal de Servicio

Fecha:

Firma

DNI:

Responsable de Consentimiento Informado:

3. Ficha de recolección de datos

Fecha		CODIGO	
n.º H.C.		Sexo	Edad
Lugar Nac.		Procedenc.	Fecha Nac
Centro Referen			Per. Cefalic
Apgar		Peso Nac	Talla Nac.
Amenz Abort		GxP _{abcd}	Noxas
Contr. Prenatales		Hallazgos	
Antecedentes		Desarrollo Psicomotor	
Familiares		C. Cefal.	
Malformaciones		C. Torax.	
Congénitas		Gateo	
Concomitantes		Bipedestac	
Hospitalizaciones		Marcha	
Cirugías		1 ^{as} palabras	
Fecha 1.ª consulta		Oraciones	
Ultimo control		Habla fluida	
Comorbilidades		Escolaridad	
Tratamientos actuales		Rendimiento	
Genealogía			
Informe Citogenética			
Resultado Micromatrices			
Resultado Secuenciamiento			