



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

**PREVALENCIA DE MOSAICISMO CUTÁNEO
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD EL NIÑO 2006-2016**

**PRESENTADO POR
MACKARENA CCOICCA CASAVARDE**

**ASESORA
GEZEL RAQUEL VÁSQUEZ JIMÉNEZ**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN
DERMATOLOGÍA**

**LIMA – PERÚ
2018**



**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/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**PREVALENCIA DE MOSAICISMO CUTÁNEO
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD EL NIÑO 2006-2016**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR

**EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN DERMATOLOGÍA
PRESENTADO POR**

CCOICCA CASAVARDE MACKARENA

ASESOR

**DRA. GEZEL RAQUEL VÁSQUEZ JIMÉNEZ
LIMA, PERÚ**

2018

ÍNDICE

	Págs.
Portada	i
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.1 Descripción del problema	1
1.2 Formulación del problema	2
1.3 Objetivos	3
1.4 Justificación	3
1.4.1. Importancia	3
1.4.2. Viabilidad y factibilidad	4
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	6
2.1 Antecedentes	6
2.2 Bases teóricas	10
2.3 Definición de términos básicos	17
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	18
3.1 Formulación de hipótesis	18
3.2 Variables y su operacionalización	18
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	19
4.1 Tipo y diseño	19
4.2 Diseño muestral	19
4.3 Técnicas y procedimientos de recolección de datos	20
4.4 Procesamiento y análisis de los datos	20
4.5 Aspectos éticos	20
CRONOGRAMA	22
PRESUPUESTO	23
FUENTES DE INFORMACIÓN	24
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumentos de recolección de datos	

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la situación problemática

Las enfermedades genéticas de la piel ofrecen oportunidades únicas para estudiar los complejos patrones de expresión clínica y los modos poco frecuentes de herencia así como la capacidad de explorar nuevos abordajes terapéuticos moleculares como las estrategias de reemplazo enzimático y la terapia génica. Este concepto es especialmente válido para los trastornos cutáneos que clínicamente se presentan con “Mosaicismo”⁽¹⁾.

Numerosas enfermedades cutáneas genéticas reflejan mosaicismo y muchos representan una oportunidad para estudiar patologías sistémicas asociadas que de otro modo serían ocultas o incluso mortales⁽²⁻³⁾.

La prevalencia exacta de mosaicismo cutáneo es desconocida. Existen reportes y estudios aislados de las categorías y/o patrones de los mosaicismos cutáneos. Entre las entidades más reportadas a nivel mundial son los mosaicismos pigmentarios, entre los cuales destaca los nevus epidérmicos que se presentan en aproximadamente 1 a 3 por cada 1000 nacidos vivos reportados en estudios norteamericanos⁽⁴⁾, la hipomelanosis de Ito tiene una incidencia de 1 en 7540 recién nacidos, y predomina en mujeres según reportes de Corea⁽⁵⁾. Un estudio en niños latinoamericanos encontró que hipomelanosis de Ito estuvo presente en aproximadamente 1 de 8000 pacientes pediátricos⁽⁶⁾. Un 94-100% de pacientes presentaron

desórdenes neurológicos ⁽⁷⁾; como retraso mental o en el desarrollo; un 40-60% de los pacientes con hipomelanosis de Ito presentaron convulsiones en un 60-70% ⁽⁸⁾ y 10% de estos pacientes presentaron comportamiento autista ⁽⁹⁾.

En México la esclerosis tuberosa presenta una prevalencia baja de aproximadamente 5 a 7 casos por 10000 habitantes ⁽¹⁰⁾, las crisis convulsivas y el *status epilepticus* son las principales causas de morbilidad de esta población ⁽¹¹⁾.

El liquen estriado es una enfermedad que también se encuentra dentro del espectro de mosaicismo cutáneo, es relativamente rara, en Brasil ocurre con mayor frecuencia entre niños de 5 a 15 años de edad ⁽¹²⁾.

En Perú no se cuentan con estudios que engloben estas patologías, el Instituto Nacional de Salud del Niño cuenta con reportes de casos aislados, pero no con estudios grandes.

1.2 Formulación del problema

¿Cuál es la prevalencia de mosaicismos cutáneos en el Instituto Nacional de Salud del Niño del 2006-2016?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general

Determinar la prevalencia de mosaicismos cutáneos en el Instituto Nacional del Niño en el periodo de 2006 al 2016

1.3.2 Objetivos específicos

Determinar características demográficas de pacientes con mosaicismo cutáneo.

Establecer la distribución según categorías y patrones clínicos de mosaicismo cutáneo.

Identificar la frecuencia de manifestaciones extracutáneas que se asocian a los mosaicismos cutáneos.

1.4 Justificación

1.4.1 Importancia

La valoración clínica del tegumentario es relevante en el diagnóstico de varias entidades nosológicas, la alteración de ésta se integran en diferentes síndromes genéticos y de enfermedades que cursan con alteración del neurodesarrollo; dentro de estas entidades se encuentran los mosaicismos cutáneos; los cuales presentan un fenotipo heterogéneo que se asocia en muchas ocasiones a anomalías fuera de la piel como afectaciones del sistema

neurológico y sistema musculo-esquelético. El reconocimiento de estas entidades permitirá la identificación precoz de una población con riesgo biológico de problemas neurológicos y ayudará a incluirlos en programas para realizar seguimiento a estos casos y plantear tratamiento y/o intervenciones terapéuticas oportunas, y predecir una historia natural del trastorno aportando consejos genéticos familiares.

Por medio de este estudio se pretende conocer la prevalencia de estas entidades que serán de utilidad y de base dado que no se cuentan con estudios en nuestro medio.

Por otro lado, conocer las características demográficas asociadas, las categorías, patrones y manifestaciones extra cutáneas más frecuentes nos permitirá hacer el reconocimiento de estas alteraciones en una etapa primaria y esencial para el diagnóstico y así ayudará a reconocer los riesgos neuroevolutivos, para poder instaurar el seguimiento y en algunos casos iniciar medidas preventivas o terapéuticas precoces; como también nos ayudará a orientar y guiar a los padres para que sean partícipes de la evolución del niño.

Se trabajará con población infantil del Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN), y los resultados podrán ser extrapolados a la población peruana en general puesto que es el instituto de mayor referencia a nivel nacional.

1.4.2 Viabilidad y factibilidad

Este proyecto de investigación es viable porque se cuenta con el tiempo para la realización del estudio, tiene la posibilidad de tener accesibilidad al archivo de las historias clínicas de pacientes pediátricos atendidos en el INSN; adicionalmente la recolección de información no requiere un tiempo muy extenso y además se cuenta con el apoyo del servicio donde se realizara el estudio.

La dificultad que se puede encontrar al realizar este proyecto es un registro de datos incompletos y no actualizados o que se encuentren las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de mosaicismo cutáneo.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

Castro G, et al. en 2011, publicaron un estudio retrospectivo sobre patrones clínicos de mosaicismos pigmentarios, se empleó 79 pacientes. Se encontraron que las asociaciones extracutáneas se evidenciaron en el 43.03% de los pacientes estudiados, el 60.15% fue evaluado por primera vez antes de los 10 años de vida, las formas hiperpigmentadas fueron más frecuentes que las hipopigmentadas. Concluyendo que la el sexo masculino tiene mayor afectación. El patrón de pigmentación cutáneo más frecuente fue el tipo 1. Los trastornos neurológicos fueron las alteraciones extracutáneas más frecuentemente ⁽¹³⁾.

Cohen J, et al. en 2014, publicaron un estudio descriptivo, retrospectivo, se empleó 34 pacientes, encontrando que las lesiones fueron hipopigmentadas en 21 pacientes e hiperpigmentadas en 15. Ningún paciente presentó lesiones hipopigmentadas e hiperpigmentadas. Se observaron que los hallazgos extracutáneos en 13.9%. Concluyeron que las mujeres fueron las más afectadas, los hallazgos extracutáneos fueron con mayor frecuencia neurológica y de defectos en el neurodesarrollo ⁽¹⁴⁾.

Nehal K, et al. en 1996 desarrollaron un estudio retrospectivo sobre pigmentación a lo largo de las líneas de blaschko que empleó 54 pacientes encontrando que el 30% de pacientes presentaron características anormales

extracutáneas. Concluyeron que las anomalías pigmentarias a lo largo de las líneas de Blaschko se asocian con características sistémicas anormales con mucha menos frecuencia de lo que se ha informado previamente ⁽¹⁵⁾.

Hogeling M, et al. en 2010 publicaron un estudio retrospectivo sobre desórdenes de pigmentación segmentaria. Encontrando que el 77% de pacientes tenían hiperpigmentación segmentaria, mientras que 23% tenían hipopigmentación. Los parches se delinearón con mayor frecuencia en la línea media ventral que en la línea media dorsal. Solo 3 de los 39 pacientes tenían anomalías extracutáneas. Concluyendo que los trastornos de pigmentación son una anomalía pigmentaria relativamente común y la mayoría de individuos afectados son personas sanas ⁽¹⁶⁾.

Ruiz R, et al. en 1992 publicaron un estudio retrospectivo sobre hipomelanosis de Ito en 41 pacientes. Encontrando que 22 pacientes presentaron lesiones desde el nacimiento y unilaterales. El 90% de pacientes presenta alteraciones neurológicas. Concluyeron que no existe asociación con la transmisión hereditaria de la enfermedad. Y que las alteraciones extracutáneas asociadas fueron principalmente del sistema nervioso y musculoesquelético ⁽⁶⁾.

Paller A, et al. en 1994 realizaron una investigación sobre la base genética del nevus epidérmico del tipo epidermolítico hiperqueratótico. Encontraron que la correlación de mutaciones en el gen K10 con la piel lesional y la correlación del gen normal con la piel normal proporcionar evidencia de que mosaicismo genético puede causar mosaicismo clínico Concluyendo el nevus epidérmico

del tipo epidermolítico hiperqueratótico es un trastorno genético mosaico de queratina suprabasal ⁽¹⁷⁾.

Di Lernia V, et al. en 1999 publicaron un estudio retrospectivo sobre nevus despigmentoso segmentario. Encontrando que las anomalías extracutáneas estaban presentes en 10%. Las anomalías consistieron en el pie cavo ipsilateral a la hipopigmentación en un niño y retraso mental, convulsiones y hemihipertrofia en el segundo. Concluyeron que el nevo acrómico, incluso cuando se distribuye a lo largo de las líneas de Blaschko, es comúnmente una lesión benigna que se asocia con características sistémicas en una pequeña minoría de los casos ⁽¹⁸⁾.

Pascual I, et al. en 1998 publicaron un estudio sobre hipomelanosis de Ito en 76 pacientes, donde encontraron que el retraso mental se observó en 57% de casos. El 49% tuvieron convulsiones. Doce casos mostraron macrocefalia, seis tenían microcefalia, y 14 mostraron hipotonía con pes valgus y genu valgo. Se observaron tres casos de hipoplasia cerebelosa, otro de malformación arteriovenosa intracraneal y otro de la atrofia muscular espinal distal. Concluyeron que pacientes con lesiones hipo o hiperpigmentadas necesitan estudios de cariotipo para detectar mosaicismo ⁽¹⁹⁾.

Taniguchi K, et al. en 2004 publicaron un estudio de 89 casos de liquen estriado. Encontrando que 51% las lesiones fueron en los miembros inferiores y el 20% tuvo historia de atopía. Concluyendo que las lesiones predominaron en las extremidades inferiores, sin preponderancia de cualquier edad y que existe una posible asociación de liquen escleroso con atopía ⁽¹²⁾.

Minic S, et al. en 2013 publicaron un estudio revisión sistemática sobre anomalías sistema nervioso en la incontinencia pigmenti en 1393 casos. Encontrando que el 30,44% de pacientes tuvieron anomalías del sistema nervioso central. Los tipos más frecuentes de anomalías fueron convulsiones, deterioro motor, retraso mental y microcefalia. La frecuencia de anomalías del SNC fue similar a la frecuencia de anomalías retinianas en pacientes con incontinencia pigmenti ⁽²⁰⁾.

Kromann A, et al. en 2018 publicaron un estudio sobre mosaicismo pigmentario. Encontrando que 43% de los pacientes presentó hiperpigmentación, el 50% presentó hipopigmentación, el 56% presentó anomalías extracutáneas, 42% presentó cariotipo anormal. Concluyeron que las manifestaciones cutáneas más frecuentes fueron neurológicas y musculoesqueleticas, por otro lado no hay diferencia estadísticamente significativa en frecuencia de anomalías de cariotipo en los dos grupo sin y con manifestaciones extracutáneas ⁽²¹⁾.

Datta M, et al. en 2008 publicaron estudio en 41 pacientes sobre la presentación clínica de la esclerosis tuberosa, encontrando que 56% presentaron inicialmente un rabdomioma cardíaco, de los cuales 15 fueron identificados prenatalmente. El 34% presentaron inicialmente convulsiones, y 15% presentaron inicialmente máculas hipomelanóticas, 12% tenían antecedentes familiares de complejo de esclerosis tuberosa. Concluyeron que

el diagnóstico de esclerosis tuberosa en la infancia es altamente dependiente del diagnóstico por imágenes y clínico ⁽²²⁾.

2.2 Bases teóricas

Mosaicismo cutáneo

Se define como un organismo que se compone por dos o más poblaciones celulares genéticamente diferentes y que se originan a partir de un cigoto genéticamente homogéneo ⁽²³⁾.

Mecanismos

Mutación postzigótica (somática), error o mutación a nivel de la replicación cromosómica que sucede posterior a una fecundación.

La lyonización se presenta en el sexo femenino, y se presenta cuando un cromosoma X paterno o materno se inactiva de forma aleatoria en el desarrollo temprano del embrión, y esta variación se va llevar a cabo en todas las próximas divisiones celulares; el quimerismo ocurre cuando un organismo se compone de dos o más líneas celulares genéticamente distintas con una composición genética completamente diferente. Esto se da después de trasplante de médula ósea o de órgano o transfusión materno-fetal y el mosaicismo revertido que es la corrección espontánea de una mutación hereditaria ⁽²³⁾.

Patrones de mosaicismos cutáneos

El mosaicismo cutáneo da lugar a alteraciones en la piel que se disponen en determinados patrones (Figura 1).

Tipo 1: Líneas de Blaschko delgadas y gruesas

Tipo 2: Patrón en damero

Tipo 3: Patrón filoide

Tipo 4: Patrón en forma de parches sin separación de la línea media

Tipo 5: Patrón de lateralización ⁽³⁾.

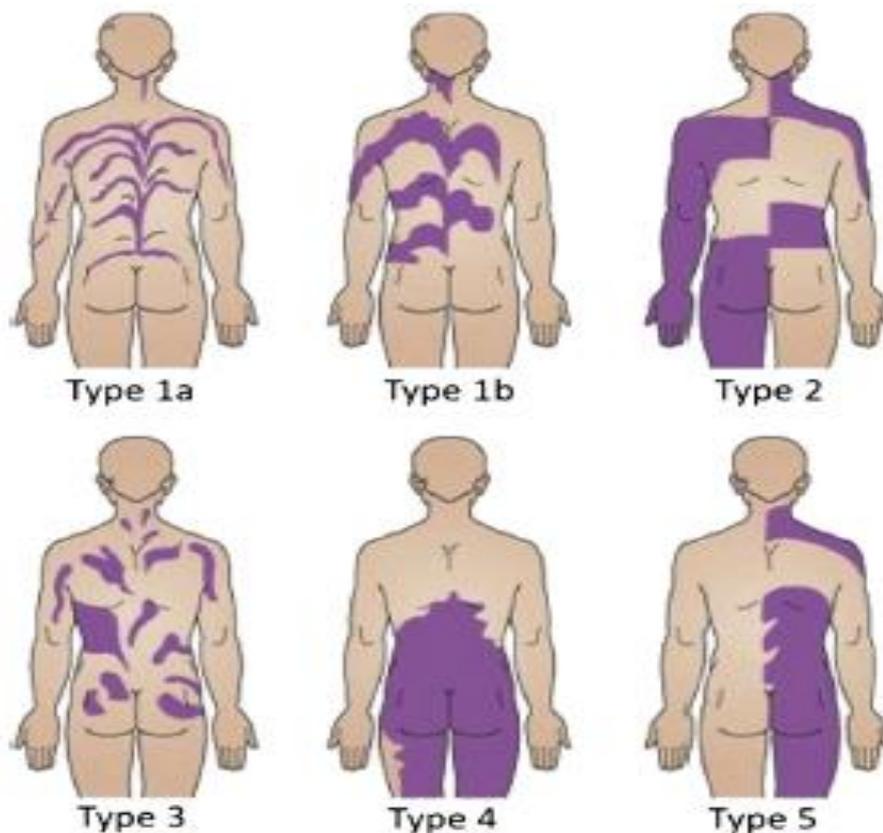


Figura 1: Patrones de mosaicismos cutáneos⁽³⁾

Tipo 1: Este patrón es el que se presenta con mayor frecuencia y se representa por seguir las líneas de Blaschko. Se cree que estas líneas representan vías de desarrollo ectodérmico, por lo que no es sorprendente que los trastornos de Blaschko-lineal típicamente involucren queratinocitos o melanocitos ⁽²⁴⁾. Este patrón se subdivide en dos: el tipo 1a o bandas angostas, que es el subtipo más frecuente, se representa en forma de una

V a nivel de la columna vertebral y una S a nivel de la región anterior y lateral del tronco; y a nivel de extremidades, estas siguen el eje longitudinal presentando una delimitación en la línea media. La incontinenia pigmentaria de tipo Bloch-Sulzberger, la mayoría de casos de Hipomelanosis de Ito y los nevus epidérmicos ⁽²⁶⁾. En algunos casos se observan bandas más amplias tipo 1b. En el síndrome de McCune-Albright, las manchas grandes e irregulares café con leche pueden representar amplias bandas de hiperpigmentación siguiendo líneas de Blaschko ⁽²⁵⁾. Algunos casos de psoriasis, liquen plano, el lupus eritematoso, dermatomiositis, blaschkitis, atrofodermia lineal de Moulin, morfea, la enfermedad injerto contra huésped, liquen escleroso extragenital, liquen estriado, granuloma anular, toxicodermias, poroqueratosis y la dermatitis atópica que siguen patrón blaschkoide.

Tipo 2: Se describe por alternar cuadrados de hiperpigmentación con piel sana, con una separación de la línea media ⁽²⁶⁾.

Las alteraciones cutáneas que provienen de alteraciones de mesodermo presentan este patrón como alteraciones vasculares, fibroblastos, o células del sistema nervioso y los melanocitos. En este patrón encontramos a nevus despigmentoso, manchas café con leche, nevus lentiginoso moteado, mancha de vino de Oporto, nevus de Becker, cutis marmorata telangiectática congénita, síndrome de Klippel-Trenaunay, síndrome Proteus, síndrome de Cobb, el síndrome de Beckwith-Wiedemann, síndrome Cloves, síndrome Clapo ⁽³⁾.

Tipo 3: Se presenta por una disposición de alteraciones pigmentarias que recuerdan a ornamentos florales. La palabra griega filoide significa hoja. Asimismo, este patrón muestra una separación dorsal y ventral de la línea media ⁽²⁸⁾.

Este patrón se asocia a lesiones derivadas de mosaicismos cromosómicos, como la trisomía 13 que se puede presentar como hipomelanosis con patrón y la tetrasomía 5p que se presenta con hiperpigmentación con patrón filoide ⁽³⁾.

Tipo 4: Se presenta con parches redondos o de forma irregular que no respetan la línea media. Es observado en el nevus melanocítico gigante ⁽²⁸⁾.

Tipo 5: Se presentan en un solo hemicuerpo como en el síndrome de Child o Congenital hemidysplasia, Ichthyosiform nevus y Limb defects, presenta en un hemicuerpo una placa delimitada eritematodescamativa, en la línea media, asociada a alteraciones viscerales y óseas, asociada a mutación del gen de NSDHL ⁽³⁾.

Categorías mosaicismos cutáneos

Happle ⁽²⁸⁾ en 2015 propone una clasificación según categorías genéticas y morfológicas donde distingue el mosaicismo epigénico o hereditario va ser causado por mutaciones ligadas al cromosoma X y se hereda y el mosaicismo genómico también llamado esporádico que se origina por una

mutación autosómica letal, como no letal y generalmente no se llega a heredar, excepto los que tienen rasgos paradominantes.

Mosaicismo genómico

Surge cuando una célula se somete a una de novo mutación postcigótica durante el desarrollo embrionario y, por lo tanto, las células que se derivan de esto llevarán la mutación. El embrión resultante será, por lo tanto, llevar a las dos poblaciones de células genéticamente distintas, una con la mutación, el otro sin el ⁽²⁾. Se subdivide en mosaicismo no segmentario, mosaicismo segmentario, didimosis.

Mosaicismo no segmentario: Incluye al mosaico único, pues es el grupo más común donde se encuentran los tumores solitarios como queratosis seborreica solitaria, nevus melanocítico común, nevus de spitz, cilindromas, siringoma, trichoepitelioma, pilomatrixoma, carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular, y melanoma; el mosaicismo diseminado; a esta categoría pertenecen todos los fenotipos autosómicos dominantes caracterizados por múltiples tumores donde existe pérdida de heterocigosidad como en la cilindromatosis, neurofibromatosis 1, leiomiomatosis y hamartomas de la esclerosis tuberosa; el mosaicismo irregular sin separación de la línea media es una rara categoría de mosaico irregular, el ejemplo son nevus melanocíticos congénitos, incluyendo el nevus melanocítico gigante ⁽²⁾.

Mosaicismo segmentario: Trastorno del mosaico implica una o más áreas del cuerpo separadas, usualmente en una configuración asimétrica y respetando la línea media, estos segmentos reflejan los movimientos embrionarios donde los melanocitos forman varias disposiciones diferentes: líneas de Blaschko, los patrones de tablero de ajedrez o filoide.

Se clasifica en manifestación segmentaria de mutaciones letales sobrevivientes por mosaicismo, no representan trastornos hereditarios porque la mutación subyacente, cuando está presente en todas las células del embrión, actúa como un factor letal, dando como resultado la muerte intrauterina temprana. El clon de células mutantes solo puede sobrevivir en un estado de mosaico, es decir, en una mezcla con células normales. La existencia de esta categoría de mosaicismo se ha demostrado, a nivel molecular, en varios fenotipos como en el síndrome de Cloves, Síndrome de malformación megalencefálica-capilar, síndrome de Maffucci, síndrome de Sturge-Weber, síndrome de García-Hafner-Happle, síndrome de Proteus y síndrome de McCune-Albright ⁽²⁸⁾.

Este tipo de mosaicismo se subdivide en tipo 1 donde un segmento corporal es afectado por la enfermedad en un individuo sano, como resultado de una mutación germinal poscigótica en este segmento como se observa en el hamartoma epidérmico de tipo epidermolítico, y el tipo 2 donde se observa una presentación difusa de la enfermedad combinada con la superposición de un segmento corporal con mayor afectación, lo que origina una pérdida de heterocigosidad en dicho segmento ocurrida

durante el desarrollo embrionario en un individuo heterocigoto para la enfermedad ⁽²⁸⁾.

Por último, el mosaicismo segmentario de trastornos de la piel poligénicos. La distribución de estas enfermedades tiende a ser simétrica y difusa. Sin embargo, es posible tener presentación lineal o unilateral, así como otras disposiciones segmentarias superpuestas en relación con la manifestación clásica de la enfermedad. Esta participación segmentaria pronunciado ha sido explicada por la pérdida de heterocigosidad en relación con uno de los genes que predispone a la enfermedad, durante una etapa precoz de su desarrollo. Ejemplos de enfermedades poligénicas que puede conllevar la presentación segmentaria incluyen: la psoriasis, el liquen plano, la dermatomiositis, la dermatitis atópica, lupus eritematoso sistémico, granuloma anular, enfermedad injerto contra huésped, eritema multiforme, erupciones medicamentosas, pénfigo vulgar, y el vitíligo, entre otros ⁽²⁾.

Didimosis: Es una forma particular de mosaicosmo genómico donde las manchas gemelas alélicas se van a manifestar como áreas donde convergen alteraciones «por exceso» y variaciones «por defecto» como ocurre cuando se presenta un nevus anémico y un nevo telangiectático o cutis tricolor ⁽²⁴⁾.

Mosaicismo epigenético

La mayoría de casos de mosaicismo epigenético está ligado al cromosoma X, aunque también podría ser autosómico. Los mosaicismos funcionales en

enfermedades ligadas al cromosoma X, se dividen en letales y no letales; las manifestaciones cutáneas tienden a distribuirse a lo largo del patrón de líneas Blaschko, en bandas estrechas, entre las letales donde solo sobreviven el sexo femenino, pueden sobrevivir debido a que constan de dos clones celulares diferentes, uno sano y otro patológico, como resultado de un fenómeno de lionización; como en el síndrome de Gorlin Goltz, el síndrome de Bloch Sulzberger, incontinencia pigmenti, síndrome de Child. Los mosaicismos funcionales en enfermedades ligadas al cromosoma X no letales, se pueden manifestar en ambos sexos; en el sexo masculino se puede producir una afectación difusa, en el sexo femenino la afectación es más atenuada, con manifestaciones cutáneas lineales las cuales van a indicar existencia de un fenómeno de lionización. Como ejemplos se encuentran la Displasia ectodérmica hipohidrótica ligada al cromosoma X, enfermedad de Menkes, Síndrome de Partington ⁽²⁸⁾.

2.2 Definición de términos básicos

Mosaicismo epigenético: Se produce cuando se expresan mutaciones que se heredan en un grupo de células y se inactivan en otras.

Mosaicismo genómico: Suele aparecer por mutación de novo en el genoma celular y se transmite a las poblaciones celulares provenientes de ella.

Patrones de mosaicismo: Disposición morfológica de las lesiones en piel.

Categorías de mosaicismo: Clasificación genética de los mosaicismos cutáneos.

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de hipótesis

Este estudio no cuenta con hipótesis por ser un trabajo descriptivo.

3.2 Variables y su operacionalización

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO POR SU NATURALEZA	INDICADOR	ESCALA DE MEDICIÓN	CATEGORÍA	MEDIO DE VERIFICACIÓN
Dependiente MOSAICISMO CUTÁNEO	Organismo que se compone por dos o más poblaciones de células genéticamente diferentes que se van originar a partir de un cigoto genéticamente homogéneo	Cualitativa	Categoría	Nominal	Epigenético	Historia Clínica
					Genético	
			Patrón	Nominal	TIPO 1	
					TIPO 2	
					TIPO 3	
					TIPO 4	
					TIPO 5	
			Manifestaciones extracutáneas	Nominal	Neurológicas	
					Osteomusculares	
					Cardiológicas	
Nefrológica						
Independiente PACIENTES DEL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO ATENDIDOS 2006-2016	Pacientes atendidos en el INSN desde 2006 hasta el 2016.	Cualitativa	Edad	Nominal	0-11m	Historia Clínica
					1 -5 a	
					5-11 a	
					12-17 a	
			Sexo	Nominal	Masculino	
					Femenino	

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Diseño metodológico

Es estudio descriptivo, retrospectivo de corte transversal.

Es descriptivo, pues se detalla las características de las variables que se estudian y se encuentran en las historias clínicas; retrospectivo, pues se trabajará con información obtenida anteriormente que procede de las historias clínicas de los pacientes y transversal porque se recogerán los datos en un momento determinado, al obtener la información de la historia clínica.

4.2 Diseño muestral

Población universo: Constituida por los pacientes atendidos en el INSN de 2006 al 2016.

Población de estudio: Constituida por todos los pacientes que tienen diagnóstico de mosaicismo cutáneo atendidos en el INSN de 2006 al 2016.

Tamaño de la población de estudio: Se considerará a la población de estudio, puesto que no son enfermedades muy frecuentes.

Muestreo o selección de la muestra

Criterios de inclusión

- Diagnóstico establecido de mosaicismo cutáneo.
- Que la historia clínica contenga los siguientes datos: nombre, edad, sexo, tiempo de la enfermedad, categoría y patrón del mosaicismo cutáneo.

Criterios de exclusión

- Se excluirán todas las historias con información incompleta, insuficiente o dudosa.

4.3 Técnicas y procedimientos de recolección de datos

Se obtendrá la autorización del Instituto Nacional de Salud del Niño acceder a las historias clínicas de los pacientes que cuentan con diagnóstico de Mosaicismo cutáneo o enfermedades asociadas a ello durante 2006-2016.

Los datos de la anamnesis, diagnóstico, de muestra seleccionada serán conseguidos de cada historia clínica y se registrarán en una ficha de recolección de datos. (Anexo 2).

4.4 Procesamiento y análisis de los datos

El análisis descriptivo para cada variable se realizará mediante el programa SPSS (tablas de frecuencias e indicando sus porcentajes).

4.5 Aspectos éticos

Los procedimientos del presente plan de tesis trataran e mantener la integridad y los derechos de los pacientes que estarán sujetos a la investigación, irá acorde con los lineamientos que se establecen en buenas prácticas clínicas y de ética en investigación biomédica. Se tendrá la privacidad de la información, y se pedirá autorización del director del hospital y de la oficina de estadística,

para accesibilidad a la base de datos y a las historias clínicas. El protocolo será revisado por el comité de ética en investigación del INSN y de la Universidad de San Martín de Porres.

CRONOGRAMA

	2018										
	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Setiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre
Redacción final del proyecto de investigación	X										
Aprobación del proyecto de investigación		X									
Recolección de datos			X	X							
Procesamiento y análisis de datos					X						
Elaboración del informe						X	X				
Correcciones del trabajo de investigación								X	X		
Aprobación del trabajo de investigación										X	
Publicación del artículo científico											X

PRESUPUESTO

RUBRO	DETALLE	MONTO
Asesoría	Estadístico	500
	Mecanógrafo	200
Utilería	Papel Bond	20
	USB	50
	Tinta de impresora	70
	Folder manila	20
	Lapicero	20
	Cámara digital	300
Servicios	Internet	50
	Movilidad	200
	Imprenta	80
	Empaste	40
	Mantenimiento PC	100
	Impresiones	100
TOTAL		1750

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Frank J, Happle R. Cutaneous mosaicism: right before our eyes. *J Clin Invest.* 2007 Jul. 117:1216-1219.
2. Kouzak S, Mendes M, Costa I. Cutaneous mosaicisms: concepts, patterns and classifications. *Anais Brasileiros de Dermatologia.* 2013;88:507-517.
3. Rodríguez A, Feito M, Vorlicka K, de Lucas Laguna R. Líneas de Blaschko y otros mosaicismos cutáneos. *Piel.* 2013;28(8):457-468.
4. Brandling H, Morel K. Epidermal nevi. *Pediatr Clin North Am* 2010; 57:1177.
5. Park J, Kim J., Kim T., Chae W. Sexual precocity in hypomelanosis of Ito: mosaicism-associated case report and literature review, *Int. J. Dermatol.*, 2011, 50: 168-174.
6. Ruiz R, Toussaint S, Tamayo L. Hipomelanosis de Ito: criterios diagnósticos y reporte de 41 casos. *Pediatr Dermatol* 1992; 9: 1.
7. Shobha N, Taly A, Sinha S, Arunodaya G, Srikanth S. Neurological pictures. Hypomelanosis of Ito. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:873.
8. Wiss K. Neurocutaneous disorders: tuberous sclerosis, incontinentia pigmenti, and hypomelanosis of Ito. *Semin Neurol* 1992;12:364-73.
9. Pascual I, Lopez L, de la Cruz M, Salamanca C, Roche C. Hypomelanosis of Ito. Neurological complications in 34 cases. *Can J Neurol Sci* 1988;15:124-9.

10. Bologna J: Disorders of hypopigmentation and hyperpigmentation. En: Harper JI, Orange AP, Prose NS, eds. Textbook of Paediatric Dermatology. Campidge, MA: Blackwell Science. 2000.
11. Padilla F, Mendizábal R. Esclerosis tuberosa. Arch Neurocién –Mex. INNN, 2012;17:2.
12. Taniguchi K, Parolin L, Giraldi S. Lichen striatus: description of 89 cases in children. Pediatr Dermatol 2004; 21:440.
13. Castro G, Della P, Cabrera H, García S. Patrones clínicos de mosaicismos pigmentarios. Nuestra experiencia. Trabajos originales. 2011.
14. Cohen J, Shahrokh K, Cohen B. Analysis of 36 Cases of Blaschkoid Dyspigmentation: Reading Between the Lines of Blaschko. Pediatric Dermatology. 2014;31(4):471-476.
15. Nehal K. Analysis of 54 cases of hypopigmentation and hyperpigmentation along the lines of Blaschko. Archives of Dermatology. 1996;132(10):1167.
16. Hogeling M, Frieden IJ. Segmental pigmentation disorder. Br J Dermatol 2010; 162:1337.
17. Paller A, Syder A, Chan Y, et al. Genetic and clinical mosaicism in a type of epidermal nevus. N Engl J Med 1994; 331:1408.
18. Di Lernia V. Segmental nevus depigmentosus: analysis of 20 patients. Pediatr Dermatol 1999; 16:349.

19. Pascual I, Roche C, Martinez A, Arcas J, Lopez V, Tendero A et al. Hypomelanosis of Ito. A study of 76 infantile cases. *Brain and Development*. 1998;20(1):36-43.
20. Minić S, Trpinac D, Obradović M. Systematic review of central nervous system anomalies in incontinentia pigmenti. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2013;8:25. doi:10.1186/1750-1172-8-25.
21. Kromann A, Ousager L, Mohammad I, Aydemir N, Bygum A. Pigmentary mosaicism: a review of original literature and recommendations for future handling. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2018) 13:39.
22. Datta M, Cecil D, Hahn D, Mustafa S. Clinical Presentation and Diagnosis of Tuberous Sclerosis Complex in Infancy. *Journal of Child Neurology* / Vol. 23, No. 3, March 2008.
23. Happle R. Mosaicism in human skin. Understanding the patterns and mechanisms. *Archives of Dermatology*. 1993;129(11):1460-1470.
24. Siegel D. Cutaneous Mosaicism: a Molecular and Clinical Review. *Advances in Dermatology*. 2008;24:223-244.
25. Molho-Pessach V, Schaffer J. Blaschko lines and other patterns of cutaneous mosaicism. *Clinics in Dermatology*. 2011;29(2):205-225.
26. Pérez L C. Hypopigmented skin disorders in children. *Rev Chil Pediatr* 76,1: 65-72, 2005.

- 27.Happle R, Bittar M. Patrones del mosaicismo en la piel humana: comprendiendo aspectos actuales y futuros. *Dermatol Pediatr Lat* 2009 4(3): 71-181.
- 28.Happle R. The categories of cutaneous mosaicism: A proposed classification. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2015;170(2):452-459.

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

TÍTULO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	OBJETIVOS	TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO	POBLACIÓN DE ESTUDIO Y PROCESAMIENTO DE DATOS	INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN
Prevalencia de mosaicismos cutáneos en pacientes atendidos en el instituto nacional de salud del niño 2006-2016	¿Cuál es la prevalencia de mosaicismos cutáneos en pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Salud del Niño en el periodo de 2006 al 2016?	<p>General</p> <p>Determinar la prevalencia de mosaicismos cutáneos en pacientes atendidos en el Instituto Nacional del Niño en el periodo de 2006 al 2016.</p> <p>Específicos</p> <p>Determinar características demográficas de pacientes con mosaicismo cutáneo.</p> <p>Establecer la distribución según categorías y patrones clínicos de mosaicismo cutáneo.</p> <p>Identificar la frecuencia de manifestaciones extracutáneas que se asocian a los mosaicismos cutáneos.</p>	Estudio descriptivo, retrospectivo de corte transversal.	Constituida por todos los pacientes con diagnóstico de mosaicismo cutáneo atendidos en el INSN de 2006 al 2016.	Ficha de recolección de datos

2. Ficha de recolección de datos

Nombre: _____

Edad: _____

Sexo: F (___) M (___)

Lugar de Nacimiento: _____

Procedencia: _____

Diagnóstico: _____

Patrón : _____

Categoría: _____

Manifestaciones extracutáneas: _____