



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA Y CIENCIAS DE LA  
SALUD

ESCUELA PROFESIONAL DE TECNOLOGÍA MÉDICA  
ÁREA DE LABORATORIO CLÍNICO Y ANATOMÍA  
PATOLOGICA

**“DETECCIÓN DE ALTERACIONES CROMOSÓMICAS EN  
NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DISCAPACIDAD  
INTELLECTUAL EN DOS CENTROS EDUCATIVOS BÁSICOS  
ESPECIALES DEL DEPARTAMENTO DE ANCASH.”**

TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE LICENCIADO  
TECNÓLOGO MÉDICO EN EL ÁREA DE LABORATORIO  
CLÍNICO Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

HEILA ZARELA CHINCHA ALVARADO

ASESORES:

Ph.D MARTÍN ALFONSO CABELLO VILCHEZ  
Mg. HECTOR EPIFANIO HERRERA REYNOSO

Lima, Perú  
2017

## HOJA DE APROBACIÓN

HEILA ZARELA CHINCHA ALVARADO

**“DETECCIÓN DE ALTERACIONES CROMOSÓMICAS EN NIÑOS Y  
ADOLESCENTES CON DISCAPACIDAD INTELECTUAL EN DOS  
CENTROS EDUCATIVOS BÁSICOS ESPECIALES DEL  
DEPARTAMENTO DE ANCASH.”**

Esta tesis fue evaluada y aprobada para la obtención del título de Licenciado en Tecnología Médica en el área de Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica por la Universidad Alas Peruanas.

---

---

---

LIMA – PERÚ

2017

Se Dedicar este Trabajo:

A Dios y a mi Señor Jesucristo, por estar conmigo en cada paso que doy.

A mis Padres, por acompañarme en este camino, por su apoyo, aliento, amor y cariño en momentos difíciles.

A mis Hermanas, mis tíos y mis primos, que siempre están alentándome para alcanzar mis objetivos.

Al Lic. T.M. Hector Herrera Reynoso, mi tutor, por todos sus consejos, para ser mejor persona y profesional cada día de mi vida.

Se Agradece por su Contribución para el  
Desarrollo de esta Tesis a:

Al Lic. T.M. Hector Epifanio Herrera  
Reynoso, por su asesoría y ayuda  
constante, por abrirme las puertas de su  
laboratorio, para la realización del  
presente trabajo.

A mi gran amigo Carlos Enrique Raúl  
Collado Geronimo, por su preocupación,  
apoyo y ayuda, en la culminación de esta  
investigación.

A mi Alma Mater “UNIVERSIDAD ALAS  
PERUANAS” quien la llevo en mi corazón  
a todo lugar y en todo momento.

EPIGRAFE: “En todo tecnólogo médico ha de haber una primavera de dudas, un verano de reposo, un otoño de conocimientos y un invierno de sabiduría.” (Lic. T.M. Sedano Gelvet E.).

## RESUMEN

La Discapacidad intelectual se estima que afecta al 3 por ciento de la población, uno de los factores que causan esta condición es el genético y constituye aproximadamente el 30 por ciento de los casos con discapacidad intelectual.

Objetivos: detectar alteraciones cromosómicas en niños y adolescentes con discapacidad intelectual de dos centros educativos básicos especiales de Ancash.

Materiales y métodos: Se incluyeron 50 alumnos entre niños y adolescentes con Discapacidad Intelectual. El examen utilizado fue el cariotipo convencional, donde se tomó una muestra sanguínea a cada uno de ellos para su estudio.

Resultados: El 14% de los pacientes tiene una alteración cromosómica numérica, todos ellos son Síndrome de Down.

Conclusiones: Determinar la etiología de la Discapacidad Intelectual con una detección temprana, permitirá una intervención adecuada y mejoramiento de la calidad de vida del paciente y su familia. El examen de cariotipo convencional sigue siendo la primera herramienta de diagnóstico genético.

Palabras clave: Alteraciones cromosómicas, Discapacidad Intelectual, cariotipo convencional.

## **ABSTRACT**

Intellectual disability is estimated to affect 3 percent of the population, one of the factors that cause this condition is genetic and constitutes approximately 30 percent of cases with intellectual disability.

Objectives: to detect chromosomal alterations in children and adolescents with intellectual disabilities of two special basic educational centers of Ancash.

Materials and methods: Fifty students were included among children and adolescents with Intellectual Disability. The test used was the conventional karyotype, where a blood sample was taken from each of them for study.

Results: 14% of the patients have a chromosomal alteration, all of them are Down Syndrome.

Conclusions: To determine the etiology of Intellectual Disability with an early detection, will allow an adequate intervention and improvement of the quality of life of the patient and his family. Conventional karyotype examination remains the first genetic diagnostic tool.

Key words: Chromosomal alterations, Intellectual disability, conventional karyotype.

## ÍNDICE

PORTADA .....	1
HOJA DE APROBACIÓN.....	2
DEDICATORIA.....	3
AGRADECIMIENTO .....	4
RESUMEN.....	6
ABSTRACT .....	7
LISTA DE CONTENIDO ( ÍNDICE).....	8
INTRODUCCIÓN.....	13
CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN .....	14
1.1.Planteamiento del Problema:.....	14
1.2.Formulación del Problema: .....	15
1.2.1.ProblemaGeneral: .....	15
1.2.2.ProblemasEspecíficos:.....	15
1.3.Objetivos:.....	16
1.3.1.Objetivo General: .....	16
1.3.2.Objetivos Específicos:.....	16
1.4.Justificación : .....	16
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO .....	18
2.1.Bases Teóricas:.....	18
2.1.1. Definición actual de Discapacidad Intelectual.....	18



2.1.1.1. Epidemiología .....	18
2.1.1.2. Etiología. ....	18
2.1.1.3. Clasificación de la Discapacidad Intelectual. ....	22
2.1.1.4. Pruebas Genéticas para el Diagnóstico de DI .....	24
2.1.2. Discapacidad Intelectual y las Alteraciones Cromosómicas .....	26
2.1.3. Clasificación de las Alteraciones Cromosómicas .....	27
2.1.3.1. Alteraciones Cromosómicas Numéricas .....	28
2.1.3.2. Alteraciones Cromosómicas Estructurales .....	29
2.2 Antecedentes:.....	31
2.2.1. Antecedentes Internacionales: .....	31
2.2.2. Antecedentes Nacionales: .....	39
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA .....	41
3.1. Diseño del Estudio: .....	41
3.2. Población Y Muestra .....	41
3.2.1. Criterios de Inclusión:.....	41
3.2.2. Criterios de Exclusión: .....	42
3.3. Operacionalización de Variables: .....	42
3.4. Procedimientos y Técnicas: .....	43
3.5. Plan de Análisis de Datos: .....	46
CAPITULO IV RESULTADOS .....	47

4.1. RESULTADOS .....	47
4.2. Discusión de Resultados:.....	53
4.3. Conclusiones: .....	55
4.4.Recomiendaciones.....	56
REFERENCIAS BIBLIOGRAFIAS .....	57
ANEXO A.....	62
ANEXO B .....	63
ANEXO C.....	64
ANEXO D.....	66
ANEXO E.....	68
ANEXO F.....	70
MATRIZ DE CONSISTENCIA.....	72

## LISTA DE TABLAS

Tabla N° 1: Causas y frecuencia de la DI.....	19
Tabla N° 2: Principales Síndromes cromosómicos asociados a DI.....	20
Tabla N° 3: Distribución por género del alumno.....	47
Tabla N° 4: Distribución de los alumnos por edades.....	48
Tabla N° 5: Información general de los 50 alumnos con DI participantes del estudio.....	49
Tabla N° 6: Diagnóstico citogenético.....	51
Tabla N° 7: Tipos de Síndrome de Down.....	52
Tabla N° 8: Distribución del Diagnóstico según clasificación de DI.....	53

## LISTA DE FIGURAS

Figura N° 1: Distribución de los alumnos por CEBEs.....	47
Figura N° 2: Distribución de 50 alumnos según su grado de DI.....	48
Figura N° 3: Distribución de Síndrome de Down por Sexo.....	52

## INTRODUCCIÓN

En la actualidad la Asociación Americana para la Discapacidad Intelectual y del Desarrollo (AAIDD, del inglés American Association for Intellectual and Developmental Disability) define a la Discapacidad intelectual (DI) que es caracterizado con un limitado funcionamiento intelectual y de la conducta adaptativa, que se expresa en las destrezas conceptuales, sociales y de adecuación, esto debido a la disminución del coeficiente intelectual (CI), y se manifiesta antes de los 18 años; con una prevalencia del 3%. Si el CI es menor a 70 corresponde a una DI, habiendo así cuatro grados de severidad: DI leve, moderado severo y profundo.

Las causas genéticas tienen un rol importante en el origen de la DI, los factores que la causan son muy heterogéneas haciendo difícil un diagnóstico certero para estos pacientes. Siendo así que aproximadamente el 40% a 60% de estos casos tienen un diagnóstico etiológico definitivo, mientras los demás son clasificados como idiopáticos.

Las alteraciones cromosómicas son la principal causa de DI con un 15% a 40% en los grados moderado a severo. Estas alteraciones cromosómicas ya sean numéricas o estructurales pueden ser diagnosticadas en su mayoría por cariotipo convencional, también existe otras técnicas citogenéticas moleculares con mayor resolución que permiten detectar genes más específicos.

Si detectamos las alteraciones que causan DI, es posible mejorar la calidad de vida del paciente, con una mejor integración a la sociedad, dar un mejor asesoramiento genético, así como informar a la familia sobre el pronóstico, riesgo de recurrencia, estrategias preventivas y establecer intervenciones terapéuticas y educativas.

## CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

### 1.1. Planteamiento del problema:

La Discapacidad Intelectual (DI), es una condición que es frecuente ver en la población, generando dificultades tanto sociales como económicas, que no sólo afecta la vida de la persona sino también a la familia y a la sociedad, más aún si se desconoce la etiología (1).

La Organización mundial de la salud (OMS) estima que en las poblaciones industrializadas la DI afecta aproximadamente al 3% de la población con variaciones entre 1% y 10% según el tipo de población (2,3). En Latinoamérica la prevalencia puede ser cuatro veces mayor debido a su asociación por diversos factores (4).

Mejorar la detección de DI también implica identificar sus posibles causas, la literatura actual informa que el 40 a 60% de los pacientes con DI obtienen un diagnóstico etiológico definitivo, mientras que el resto se clasifican como idiopáticos (5). Las causas son muy heterogéneas, 30% pueden ser genéticos (cromosómico, monogénico y multifactorial). (3,6).

Viendo que los factores genéticos juegan un rol importante en el origen de la DI, el estudio genético de la DI constituye un desafío constante para el equipo de salud, así también por el gran número de afecciones potenciales que esto puede provocar (2,7).

En el Perú al igual que a nivel poblacional las alteraciones cromosómicas son causas de muchas deficiencias en el individuo ya sea físico o mental, para detectar estas alteraciones se necesita de ciertas herramientas como el cariotipo; observando algunas regiones de nuestro país los establecimientos hospitalarios no cuentan con dichas herramientas, haciendo aún más difícil el diagnóstico etiológico.

Si conocemos la alteración responsable, es posible mejorar la calidad de vida del paciente, realizar una adecuada consejería genética, a través del asesoramiento genético, así también informar a la familia sobre el pronóstico, riesgo de recurrencia, estrategias preventivas, establecer intervenciones terapéuticas y educativas, de igual modo abordar el caso con mayor precisión (7,8).

Es así que el objetivo de este estudio es detectar a través del examen de cariotipo convencional alteraciones cromosómicas como factor etiológico de la DI en los niños y adolescentes de dos centros educativos básicos especiales del departamento de Ancash.

## **1.2. Formulación del problema:**

### **1.2.1. Problema general:**

¿Cuáles son las alteraciones cromosómicas en niños y adolescentes con discapacidad intelectual de dos centros educativos básicos especiales del departamento de Ancash?

### **1.2.2. Problemas Específicos:**

- ¿Cuáles son las alteraciones cromosómicas numéricas más frecuentes en niños y adolescentes con discapacidad intelectual de dos centros educativos básicos especiales del departamento de Ancash?
- ¿Cuáles son las alteraciones cromosómicas estructurales más frecuentes en niños y adolescentes con discapacidad intelectual de dos centros educativos básicos especiales del departamento de Ancash?
- ¿Cuál es el origen de las alteraciones cromosómicas son “de novo” o hereditarias?

### **1.3. Objetivos:**

#### **1.3.1. Objetivo General:**

Detectar alteraciones cromosómicas en niños y adolescentes con discapacidad intelectual de dos centros educativos básicos especiales del departamento de Ancash.

#### **1.3.2. Objetivos Específicos:**

- Determinar la frecuencia y tipo de alteraciones cromosómicas numéricas en niños y adolescentes con discapacidad intelectual de dos centros educativos básicos especiales del departamento de Ancash.
- Determinar la frecuencia y tipo de alteraciones cromosómicas estructurales más frecuentes en niños y adolescentes con discapacidad intelectual de dos centros educativos básicos especiales del departamento de Ancash.
- Establecer el origen de las alteraciones cromosómicas si son “de novo” o hereditarias.



#### **1.4. Justificación:**

La presente tesis buscó determinar la presencia de alteraciones cromosomales (numéricas y estructurales) empleando herramientas de citogenética y relacionarlo con la DI. Estos exámenes como el cariotipo convencional ha mejorado el diagnóstico, el conocimiento del pronóstico, y en otros países tienen la posibilidad de tomar una decisión reproductiva.

Conociendo el origen de la DI, permitirá a los profesionales de la salud dar un diagnóstico oportuno, establecer el riesgo de recurrencia, pronóstico, tomar medidas de tratamiento con una adecuada terapia física, de lenguaje, psicoterapia, intervenciones conductuales, etc. Así mismo, detectar y conocer el tipo de alteración cromosómica, permitirá brindar consejería genética a los padres de familia, y así contribuir al mejoramiento de la calidad de vida tanto de la familia como del individuo.

A través de este estudio, se propone observar las causas más probables que lo puedan originar.

## **CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO**

### **2.1. Bases Teóricas.**

#### **2.1.1. Definición Actual de Discapacidad Intelectual.**

La definición actual de DI es de La Asociación Americana para la Discapacidad Intelectual y del Desarrollo (AAIDD, del inglés American Association for Intellectual and Developmental Disability) antes llamada Asociación Americana de Retardo Mental (AARM). Se caracteriza por limitaciones significativas en el funcionamiento intelectual y en la conducta adaptativa, que se expresa en las habilidades adaptativas conceptuales, sociales y prácticas debido a una disminución del coeficiente intelectual (CI), y que se manifiesta antes de los 18 años (9).

Para definirlo y determinar su gravedad se utilizan pruebas de inteligencia estandarizadas y validadas en la población (10).

##### **2.1.1.1. Epidemiología.**

La prevalencia de la DI oscila entre 1-3% de la población en general (8,10). Por su asociación a diversos factores como la desnutrición, las complicaciones obstétricas y perinatales, la prematurez, la intoxicación por plomo, las infecciones del Sistema Nervioso Central y la pobreza, puede ser cuatro veces mayor en América Latina (4).

### 2.1.1.2. Etiología.

La etiología de la DI es compleja, los factores etiológicos pueden presentarse solos o combinarse entre ellos (11). Los factores más comunes que causan la DI son genéticos, ambientales y multifactoriales, y se estima que las causas genéticas representan un 40% de los casos (8).

En la **tabla 1** (ANEXO A) se expone las causas de la DI (12):

<b>Causas</b>	<b>%</b>
Anomalías cromosómicas	4-28%
Anomalías estructurales del sistema nervioso central	7-17%
Ambientales O teratogénicas	5-13%
Retraso mental “familiar-cultural”	3-12%
Complicaciones por prematuridad	2-10%
Enfermedades monogénicas conocidas	3-9%
Síndromes reconocibles	3-7%
Causas metabólicas/endocrinas	1-5%
Causas desconocidas	30-50%

**Tabla 1. Causas y frecuencia de la DI**

- **Causas Genéticas:**

Estudios realizados sobre la DI de origen genético estiman que las causas genéticas llegan a estar implicadas en un 30-50% de los casos (1). Se subdividen en:

**Anomalías cromosómicas:** Se sabe que estas anomalías ya sean numéricas o estructurales son una de las causas más comunes de DI (13). Según diversos estudios las alteraciones cromosómicas pueden llegar a ser la principal causa etiológica en un promedio entre un 15 a 40% (14-17).

Las anomalías cromosómicas más conocidas y que se asocian con la DI son **tabla 2 (ANEXO B) (14):**

<b>SINDROME</b>	<b>PRINCIPALES MANIFESTACIONES CLÍNICAS</b>	<b>ANOMALÍA CROMOSÓMICA</b>
S. Down	Braquicefalia, facies típica, macroglosia, braquiclinodactilia, hipotonía, cardiopatía, DI.	Trisomía 21
S. Edwards	Dolicocefalia, dismorfia facial, orejas bajas, micrognatia, anomalías en manos y pies (pie en mecedora), cardiopatía, DI.	Trisomía 18
S. Patau	Defectos de la línea media, labio leporino ± fisura palatina, polidactilia, cardiopatía, DI.	Trisomía 13
S. de Lejeune (maullido del gato)	Microcefalia, dismorfia facial, orejas bajas, llanto típico, DI.	Delección 5p

S. Wolf – Hirschhorn	Microcefalia, hipertelorismo ocular, nariz en “casco griego” orejas dirmóficas, DI	Delección 4p
La mayoría de las demás cromosomopatías autosómicas se asocian a DI. Las anomalías de los cromosomas sexuales mas comunes (S. Turner, S. Klinefelter) no suelen asociarse a DI.		

**Tabla 2. Principales Síndromes cromosómicos asociados a DI**

**Desregulación de la impronta de genes:** Se sabe que existe genes con impronta genómica (modificaciones epigeneticas), en ciertos cromosomas 7, 11, 14 y 15 así también el Sistema nervioso presenta marcas epigeneticas que regulan procesos celulares básicos, de igual modo hay un gran número de genes que codifican reguladores epigeneticos. La desregulación de estos son responsables de trastornos que se caracterizan por presentar DI; los más conocidos son el síndrome de Angelman (AS) y el síndrome de Prader-Willi (SPW), pero no son los únicos. (18).

**Causas Monogénicas ligadas al cromosoma X:** Son muchos los genes que están implicados con la DI, el cromosoma X es el más involucrado, y constituyen el 5 % de DI en general y el 30 % de DI en varones (17). El síndrome de X frágil (FRAX) es la causa conocida más frecuente de DI ligada al cromosoma X (19).

- **Causas Ambientales:**

Se han reportado en estudios epidemiológicos que hay un notable vínculo entre pobreza y DI. Los bebés ignorados o descuidados que no reciben la estimulación mental y física necesaria para un desarrollo normal pueden sufrir deterioros irreversibles de aprendizaje, la inestabilidad familiar, la mala atención de la salud prenatal debido a múltiples cuidadores y profesionales de la salud, además de maltrato infantil (20).

- **Causas Prenatales:**

Durante el embarazo pueden existir complicaciones, como la toxemia y la diabetes no controlada, desnutrición intrauterina, hemorragias vaginales, prolapso de cordón umbilical (19). Así también por exposición a teratógenos (alcohol, misoprostol, anticonvulsivantes), infecciones durante el embarazo (toxoplasmosis, citomegalovirus, rubéola), agentes físicos como fiebre alta y sostenida, radiación excesiva (21).

- **Causas perinatales:**

Los factores perinatales, son causa en 2-10% de los casos de DI (1). Entre ellos están: Hipoxia perinatal y postnatal, prematuridad y recién nacidos de bajo peso, trauma obstétrico, hemorragia intracraneal, Hiperbilirrubinemias (enfermedad hemolítica) Hipoglucemias, hipernatremia, acidosis, infecciones (meningitis, encefalitis, etc) (21).

- **Causas postnatales:**

Se estima que estos factores son la causa del 3-12% de los casos de DI, como pueden ser las Infecciones (meningitis, encefalitis), Vacunaciones (reactivación de virus atenuados), Metabolopatías. Hipoglucemia, hipernatremia, hipercalcemia, Endocrinopatías (hipotiroidismo), Convulsiones (síndrome de West), Hipoxia (cardiopatías congénitas, paro cardíaco, broncoaspiración), Intoxicaciones (monóxido de carbono, plomo, mercurio), Traumatismos craneoencefálicos, Carencia afectiva (estimulación ambiental deficiente), Desnutrición (1, 22).

### **2.1.1.3. Clasificación de la Discapacidad Intelectual**

Para la clasificación de la DI, se deben realizar evaluaciones mediante tests de inteligencia normalizados utilizados individualmente para determinar el Coeficiente Intelectual (CI), cuyo valor normal es mayor a 70 (23).

La clasificación internacional de enfermedades en su décima versión (CIE-10) de la OMS lo clasifica como leve cuando el CI se sitúa entre 50 y 69; moderado, entre 35 y 49; grave, entre 20 y 34, y profundo, por debajo de 20, otro Retardo mental y RM sin especificación (24). *El Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)* de la Asociación Americana de Psiquiátrica clasifica el Retardo Mental en cinco categorías: leve, moderado, grave, profundo y RM de gravedad no especificada (23).

- **RM Leve (Cociente Intelectual de 52 – 69)**

Incluye a la mayoría alrededor del 85 % de los casos, es el grupo más frecuente. Suelen desarrollar habilidades sociales y de comunicación durante los años preescolares (0-5 años de edad), tienen insuficiencias mínimas en las áreas sensoriales o motoras y con frecuencia no son distinguibles de otros niños sin retraso mental hasta edades posteriores (23).

- **RM Moderado (Cociente Intelectual de 36 – 51)**

El 10% de toda la población constituye a personas con retraso mental moderado. Las personas en esta categoría son lentas en el desarrollo de la comprensión y el uso del lenguaje, y su realización final en este ámbito es limitada. Algunos de ellos necesitan supervisión durante toda la vida, el auto cuidado y habilidades motoras se dificultan (23).

- **RM Severo (Cociente Intelectual de 20 – 35)**

La mayoría de las personas en esta categoría sufren de un notable grado de deterioro motor o de otro tipo de déficit relacionado, indicando la presencia de daño clínicamente significativo o trastornos del desarrollo del sistema nervioso central. Incluye el 3-4 % de los individuos con retraso mental (23).

- **RM Profundo (Cociente Intelectual menos de 20)**

Son aproximadamente el 1-2 % de las personas con retraso mental. Los individuos con este diagnóstico en su mayoría presentan una enfermedad neurológica identificada que explica su RM. La mayoría de estas personas



no tienen movilidad o está muy restringida, tienen incontinencia, y su comunicación es no verbal y rudimentaria. Poseen poca o ninguna capacidad para atender a sus propias necesidades básicas, y requieren ayuda y supervisión constantes (23).

- **Retraso mental, de gravedad no especificada**

La persona no puede ser evaluada satisfactoriamente mediante los tests de inteligencia usuales. Puede ser el caso de ciertos niños, adolescentes o adultos, con insuficiencia o falta de cooperación, lo que impide ser evaluados. También ocurre que cuando estas persona que clínicamente son consideradas con CI por debajo del promedio, pero que con los tests disponibles no proporcionan valores de CI (23).

#### **2.1.1.4. Pruebas genéticas para el diagnóstico de Discapacidad Intelectual.**

- **Cariotipo**

Es la prueba genética más utilizada en el diagnóstico de DI, este tiene un rendimiento diagnóstico de 3-5% excluyendo el síndrome de Down y otros clínicamente reconocibles, y aumenta en los casos de retraso mental grave con alteraciones morfológicas o del crecimiento (8).

Es una técnica que permite la identificación de los cromosomas por medio de patrones de bandas claras y oscuras a lo largo de los mismos en el rango de 400-550 bandas. Estos patrones se convirtieron en los códigos de barras con el que fácilmente se pueden identificar las aberraciones, deleciones,

inversiones, inserciones, translocaciones, sitios frágiles y otros reordenamientos más complejos (17). Las alteraciones cromosómicas constituyen un porcentaje elevado de las causas de la DI sindrómica, que como promedio superan el 20% de los casos (25).

Para la descripción de todas las anomalías cromosómicas, se utiliza la nomenclatura de consenso (International System for Human Cytogenetic Nomenclature: ISCN). El código ISCN escribe primero el número de cromosomas del individuo, seguido por sus cromosomas sexuales y, posteriormente, por la descripción de cualquier anomalía si la hubiera (26).

- **Hibridación in situ fluorescente (FISH)**

La hibridación “in situ” por fluorescencia es una técnica citogenética molecular en la que fragmentos de ADN conocidos están marcados con fluorocromos, estos fragmentos se unirán solamente a la región de ADN normal, si no hay fluorescencia revelaría una delección (21).

- **Amplificación de Sondas dependiente de Ligamiento Múltiple (MLPA)**

Es una técnica utilizada que detecta el número de copias de genes, y estudios de metilación de SNP (single nucleotids polymorphism) tiene la ventaja de poder analizar numerosos loci en una reacción y cuantificarlos, que permite valorar delecciones subteloméricas, microdelecciones y síndromes de genes contiguos (27).

En caso de DI se utilizan las regiones subteloméricas de todos los cromosomas. Los rearrreglos subteloméricos se detectan en el 0,5- 35% de los casos con retraso mental, dependiendo de los métodos de detección y los criterios de selección de pacientes (8).

- **Microarrays de hibridación genómica comparada (CGH-arrays)**

Son un nuevo método alternativo de rastreo de pequeñas pérdidas y/o ganancias de material genético en el paciente que permite la identificación de alteraciones inferiores a 1Mb (11).

Los arrays CGH consisten en dispositivos en los que las sondas se insertan como cromosomas artificiales bacterianos (BAC) u oligonucleótidos. Los ADN genómicos, el de prueba del paciente y un control de referencia, se marcan con fluorocromos diferentes y se hibridan a la matriz, luego los se cuantifican las intensidades relativas de fluorescencia de los ADN genómicos marcados que se hibridan con cada sonda a través de cada cromosoma para detectar desequilibrios genómicos, tanto deleciones como duplicaciones (8).

### **2.1.2. Discapacidad Intelectual y Alteraciones en los cromosomas**

Las alteraciones cromosómicas numéricas y estructurales son la causa genética más frecuente de DI con mayor proporción, que también se asocian a otras anomalías. Algunas de estas alteraciones cromosómicas, se pueden presentar en pacientes con DI con un fenotipo dismórfico mínimo (16).

Viendo algunos estudios la frecuencia de las alteraciones cromosómicas detectables al microscopio es muy variable de uno a otro. Revisando estos estudios según Xu y col (28) la media fue del 16,2% con un rango de 4-34,1%, Shevell y col (29) en su estudio la media fue de 3,7% con un rango de 2,9-11,6% y en la revisión de Kamebeek (30) y col describe un 9,5% (rango:0-48,5%). Esta variación se debe principalmente a las alteraciones numéricas. Así también hay variación en las alteraciones numéricas ya que se debería por la resolución de las bandas G, debido a que las alteraciones no se podrían identificar a una resolución de 450 bandas. Estas alteraciones son más frecuentes en DI graves que en las leves (30).

### **2.1.3. Clasificación de las Alteraciones Cromosómicas**

Las alteraciones cromosómicas se clasifican en numéricas las cuales afectan al número de cromosomas ya sean autosómicas o sexuales, y estructurales que afectan a la estructura de los cromosomas. Estas pueden afectar a todas las células corporales o en mosaico, con líneas celulares afectadas y otras no.

#### **2.1.3.1. Alteraciones Numéricas**

Las anomalías numéricas se dividen en poliploidías y aneuploidías. En la poliploidía, las células contienen un juego/s extra de cromosomas, múltiplo del número haploide = 23, la triploidía (69 cromosomas) es frecuente en abortos y rara en recién nacidos. La frecuencia de aneuploidías en recién nacidos es 3/1.000, con una frecuencia

muchísimo mayor en abortos y mortinatos, como refleja la tasa de anomalías cromosómicas presente en los gametos, 4-5% en espermatozoides y 12-15% en óvulos. En las aneuploidías, el número de cromosomas no es múltiplo del haploide, las más frecuentes son trisomías y monosomías, que pueden afectar a los autosomas o a los cromosomas sexuales (31).

### **2.1.3.2. Alteraciones Estructurales**

En estas alteraciones se produce un reordenamiento de material anormal. Las alteraciones estructurales pueden ser balanceadas, esto porque no existe pérdida de material genético, o desbalanceadas cuando hay pérdida o ganancia de material genético. Las anomalías estructurales son (31):

**Translocaciones:** Pueden ser recíprocas o robertsonianas. Las translocaciones recíprocas, suceden roturas entre cromosomas diferentes y se produce intercambio de material genético, las alteraciones cromosómicas robertsonianas suceden entre cromosomas acrocéntricos no homólogos que pierden los brazos cortos y los brazos largos se unen por los centrómeros, el número de cromosomas del individuo es de 45 (32).

**Inserción:** En esta la alteración el material de un cromosoma se inserta en otro cromosoma no homólogo (32).

**Inversión:** Es cuando hay dos roturas en un cromosoma y el fragmento perdido se inserta en sentido inverso. Estas pueden ser pericéntricas cuando incluyen el centrómero o paracéntricas cuando no incluyen el centrómero (32).

**Deleciones:** Sucede cuando existe pérdida de material genético en un cromosoma, se puede dar en extremos cromosómicos o en segmentos intersticiales (32).

**Duplicación:** Existe ganancia de material genético y causa un desequilibrio cromosómico (32).

**Isocromosomas:** Resultan de la división de un cromosoma por el eje perpendicular a su eje de división individual y consiste en que un brazo está duplicado y se forma dos brazos de igual longitud, con los mismos loci en secuencias invertidas, y el otro brazo está delecionado (32).

**Cromosoma en Anillo:** Se dan cuando existen roturas en los dos extremos de un cromosoma con deleción de los segmentos terminales y unión de la parte central en forma de anillo (31).

## 2.1. Antecedentes:

### 2.2.1. Antecedentes Internacionales:

**Andrade X.** en el 2006 en Ecuador, el objetivo fue conocer las causas genéticas más frecuentes de retraso mental y su caracterización clínica. Metodología: Se incluyeron a pacientes con diagnóstico de retraso mental o retraso del desarrollo psicomotor que acudieron al servicio de genética médica del hospital "Roberto Gilbert" de Guayaquil durante el período comprendido entre el 1 de abril al 31 de diciembre de 2006, en quienes se ha descartado previamente causas peri o posnatales. Resultados: la relación hombre mujer fue de 1,3:1. Las causas genéticas correspondieron al 77% de los casos; de ellas 61 (66%) correspondieron a cromosomopatías, 30 (33%) a enfermedades monogénicas y 1 (1%) etiología multifactorial. Las patologías asociadas más frecuentemente fueron las cardiopatías congénitas, seguida del hipotiroidismo, con 60% y 22% respectivamente. La edad a la cual los pacientes con Síndrome del X Frágil alcanzaron lenguaje hablado fue significativamente mayor a la encontrada en los grupos síndrome de Down ( $p=0,007$ ) y otras causas de RDPM ( $p=0,03$ ). Conclusiones: este estudio contribuye a la atención primaria de salud para una detección e intervención temprana y mejoramiento de la calidad de vida del paciente con RM incluida su familia (33).

**Alliende M, et al.** En el 2008 en Chile, el objetivo fue determinar, a través de una "pesquisa genética para pacientes con déficit intelectual" (PGPDI) la frecuencia de afecciones genéticas y no genéticas como factor etiológico de la DI de los niños que asisten a una escuela de educación especial. Material y métodos: Estudio clínico genetista realiza la anamnesis y la exploración física en ciento tres estudiantes de edades comprendidas entre los 5 y los 24 años (51 hombres). Una muestra de sangre se obtuvo en 92 de ellos para un cribado genético que incluía un cariotipo normal, la prueba genética molecular del cromosoma X frágil y la búsqueda de errores innatos del metabolismo por espectrometría de masas. Resultados: Este enfoque produjo un diagnóstico etiológico en hasta 29 pacientes. El tres por ciento de ellos tenía un síndrome X frágil. No se han detectado errores innatos del metabolismo. Conclusiones: Este tipo de detección se debe realizar siempre en los niños con discapacidad intelectual para establecer un diagnóstico etiológico (7).

**Verdú A. y col.** En el 2011 en España, El objetivo principal de este fue identificar reordenamientos cromosómicos subteloméricos no detectables con las técnicas citogenéticas convencionales en pacientes de edad pediátrica con retraso psicomotor global (RPM) o RM. Pacientes y métodos: Cohorte de 200 pacientes, con edades comprendidas entre los 2,5 y los 15 años, y retraso psicomotor (< 6 años) o retraso mental (> 6 años) criptogénicos. Variables: grado de retraso, dismorfias (faciales, manuales, macrosomía/microsomía),



crecimiento intrauterino retardado, epilepsia. Identificación de reordenamientos cromosómicos subteloméricos mediante MLPA (*multiplex ligation dependent probe amplification*), que detecta pérdidas o ganancias de material genético. Confirmación de los hallazgos patológicos mediante FISH (*fluorescent in situ hybridization*) y/o array de CGH (*comparative genomic hybridization*). Resultados: Se detectaron anomalías subteloméricas en 9 pacientes, lo que representa el 4,5% de los casos. El estudio de progenitores demostró en un caso una traslocación en equilibrio. El resto eran alteraciones «de novo». Existía asociación significativa con la presencia de más de un rasgo fenotípico dismórfico o el antecedente de crecimiento intrauterino retardado, pero no con el grado de retraso ni con la presencia de epilepsia. Conclusiones: Las alteraciones cromosómicas submicroscópicas subteloméricas explican el 4,5% de los retrasos mentales de causa desconocida en nuestra serie. En nuestra población se asocian a la presencia de más de un rasgo fenotípico anormal o al antecedente de crecimiento intrauterino retardado (34).

**Cabarcas L**, et al. Entre el 2009 a 2011 en Colombia, el estudio tuvo como objetivo Determinar la etiología en pacientes con retraso mental que asisten a la consulta de Neuropediatría en dos centros hospitalarios de tercer nivel. Materiales y métodos. Se incluyeron pacientes pediátricos con diagnóstico de retardo mental, para la evaluación se empleó el algoritmo diagnóstico propuesto por el Comité de Genética Médica y Academia de Pediatría.

Resultados. Se incluyeron 239 pacientes. Según la gravedad, 39 % de los pacientes presentaron retardo mental leve, 37,7 %, moderado, 13,4%, grave, y 9,6 %, profundo. Entre las manifestaciones clínicas se destacó la presencia de anomalías menores en el 70,3 %, hallazgos que al encontrarse en más de dos sugirieron una causa de origen genético. La etiología definitiva del retardo mental se determinó en el 64,4 %. Las causas ambientales explicaron el 36,4% de esta discapacidad, en la cual la hipoxia perinatal fue la más frecuente. Las causas genéticas explicaron el 23,8 % de los casos. Finalmente, el 23,8 % persistieron sin diagnóstico específico. Conclusiones. La hipoxia perinatal es la causa más frecuente de discapacidad cognitiva. Es por esto que el tratamiento precoz de las enfermedades concomitantes del recién nacido prematuro pueden causar un impacto en el resultado final, disminuyendo la discapacidad motora y cognitiva. La segunda causa de retardo mental es la genética. La proporción de pacientes sin diagnóstico específico posiblemente podría disminuirse si el acceso de esta población a estudios de genética fuera mayor y los estudios pudieran ser cubiertos, en cualquiera de sus afiliaciones, por el sistema de salud del país (5).

**Portuondo M.** en La Habana en el 2011, tuvo como objetivo principal de esta investigación, basada en el método clínico, fue describir las características clínico-genéticas de esta discapacidad mediante la aplicación de una herramienta de clasificación inicial que incluía la búsqueda de información

acerca de los factores que operan en el sistema nervioso central en las diferentes etapas de la vida, y el examen físico de los pacientes. Se logró identificar el período de origen en porcentaje superior a lo reportado, con ahorro de recursos en el 46% de los casos estudiados. La prevalencia, así como la distribución de frecuencias por sexos y grados de severidad se corresponde con lo reportado nacional e internacionalmente. La discapacidad se originó en el período prenatal con mayor frecuencia y se identificaron las causas ambientales, como las de mayor incidencia en la población estudiada. Se describieron las afecciones neurológicas que acompañan esta discapacidad y se realizó el análisis del diagnóstico de la misma durante el último quinquenio. Como resultado de este estudio quedó propuesto el algoritmo de estudio clínico-genético para esta discapacidad en nuestro país (35).

**Piñeros L.** en el año 2011 en Colombia, el objetivo de este estudio fue detectar rearrreglos subteloméricos por MLPA en un grupo de pacientes colombianos diagnosticados como RM idiopático, y determinar si ésta era la causa de su patología. Se analizó un grupo de 119 pacientes con y sin anomalías congénitas y con diferente grado de RM. Una vez realizada la técnica de MLPA en los pacientes, se encontró rearrreglos subteloméricos en 5 pacientes no relacionados (4.2%). Uno de ellos con una delección en la región 1q44, el segundo con una delección en la región 1p36.3, el tercero con una delección en 8q24.3, el cuarto con una duplicación en 15q11.2-q12 y el último

con una duplicación en 21q22.3. Se encontró que de los 5 casos, 3 eran de novo, 1 heredado y 1 en el que no se pudo determinar, por ausencia de los padres. En 4 casos las alteraciones detectadas pudieron considerarse como causantes del fenotipo que presentaban los pacientes, en el caso restante, se deben realizar otros estudios que permitan determinar su importancia. Se confirmó presencia de reordenamientos subteloméricos como causa de retardo mental y se refuerza la idea de analizar de forma rutinaria las regiones subteloméricas para llegar a un diagnóstico, establecer una correlación genotipo-fenotipo detallado y poder ofrecer un consejo genético adecuado (1).

**Lardoeyt R. et al.** Del 2012 en Ecuador. El estudio que realizaron tuvo como objetivo determinar la prevalencia de la discapacidad intelectual de etiología genética en la República del Ecuador. Se estudiaron 68 687 individuos con discapacidad intelectual en las cuatro regiones de la República del Ecuador a través de un diseño descriptivo transversal en el período comprendido de junio del 2009 a diciembre de 2010. La etiología prenatal genética representó el 28,45 % de la discapacidad intelectual y la evidencia prenatal ambiental y la inespecífica representaron un 6,61 % y 12,65 % respectivamente. La etiología prenatal genética representó casi el 30 % de las personas estudiadas de la región de la Sierra. El mayor porcentaje de la evidencia prenatal inespecífica se observó en la región de la Costa; la categoría prenatal ambiental fue mayor en la región Oriental (7,60 %). La etiología multifactorial predominó,

siguiéndole en orden de frecuencia la causa cromosómica y por último la monogénica. La etiología monogénica predominó en la Amazonía (15).

**Nasiri F, et al.** En el año 2012 en Irán. El objetivo de este estudio fue detectar alteraciones cromosómicas en pacientes iraníes con retardo mental idiopático. **Materiales y métodos.** Hemos llevado a cabo un estudio citogenético en 865 individuos con retraso mental idiopático (MR) que fueron ingresados en el Departamento de la Organización iraní de Transfusión Sanguínea (IBTO) Centro de Investigación, Teherán, Irán Citogenética; estos se realizaron en muestras de sangre usando métodos de tinción convencionales. **Resultados.** Las anomalías cromosómicas fueron identificadas en 205 de los pacientes (23,6%). La mayoría eran casos de síndrome de Down ( $n = 138$ ). En 33 varones, se encontró una anomalía de X frágil. El resto ( $n = 34$ ) tenía otras anormalidades cromosómicas incluyendo aberraciones estructurales de cromosomas ( $n = 23$ ), cromosomas marcadores con un origen desconocido ( $n = 3$ ), el sexo cromosoma aneuploidía ( $n = 6$ ) y trisomía 18 ( $n = 2$ ). **Conclusiones.** Los resultados de este estudio ilustran la contribución de anomalías cromosómicas a la patogénesis de RM en este grupo de pacientes iraníes con retraso mental. Por lo tanto, se recomienda el análisis citogenético para cada individuo con RM idiopático (13).

**Tos T. y col.** En el 2012 en Turquía. El objetivo de este estudio fue detectar y analizar los cromosomas por cariotipo convencional y análisis por FISH de una serie de 24 pacientes con Anomalías Congénitas Múltiples y Retardo Mental (MCA / MR). La detección de estos desequilibrios cromosómicos sobre todo se ha hecho por cariotipo convencional. Se detectaron anomalías cromosómicas estructurales en los 24 pacientes e incluyeron 5 deleciones, duplicaciones 2, 6 translocaciones desequilibradas, 3 inversiones, inserciones 2, 3 cromosomas derivados, 2 cromosomas marcadores y 1 isocromosoma. Confirmamos que un alto porcentaje de casos MCA / MR, considerados hasta ahora idiopática es causada por desequilibrios cromosómicos. Llegamos a la conclusión de que los pacientes con MCA / MR deben realizarse cariotipo de forma rutinaria (36).

**Goncalves W, et al.** Del 2014 en Brasil. Tuvieron como objetivo describir las alteraciones cromosómicas en pacientes con retraso mental (RM) utilizando el análisis de cariotipo de bandas G. Método: Se realizó un estudio retrospectivo de los resultados de análisis de cariotipo de bandas G de 369 pacientes investigados para RM. Con base en los reordenamientos estructurales encontrados, los autores buscaron todas las regiones cromosómicas relacionadas con los puntos de interrupción, y éstos se compararon con la literatura sobre RM y bases de datos. Resultados: Se identificaron 338 (91,6%) casos normales, y 31 (8,4%) con algún tipo de anomalía cromosómica. Entre los casos alterados, 21 pacientes (67,8%)

fueron identificados con alteraciones estructurales cromosómicas, nueve (29%) con alteraciones numéricas, y uno (3,2%) con alteraciones numéricas y estructurales. Conclusiones: Se observaron anomalías cromosómicas estructurales con más frecuencia en este estudio. El cariotipo de bandas G contribuye a la investigación de las causas de la RM, lo que demuestra que esta técnica puede ser útil para el cribado inicial de los pacientes. Sin embargo, las técnicas de resolución superior, tales como la hibridación genómica comparativa basada en matrices (aCGH) y la sonda de amplificación dependiente de ligado múltiple (MPLA) se pueden detectar alteraciones submicroscópicas comúnmente asociados con la RM (37).

### **2.2.2. Antecedentes Nacionales:**

**Mansilla M.** entre el 2011 a 2013 en Perú. El objetivo fue conocer la prevalencia de anomalías cromosómicas en recién nacidos del Hospital Edgardo Rebagliati Martins en el período Enero 2011 – Diciembre 2013. Material y métodos: Estudio descriptivo retrospectivo. Se realizó revisión de historias clínicas de recién nacidos vivos que tuvieron diagnóstico de cromosomopatía según el libro de registro del laboratorio de Citogenética del hospital. Se analizaron variables como: edad de la madre, número de embarazo, edad gestacional, género, peso al nacer, condición al alta (vivo o muerto) y malformaciones asociadas. Resultados: En este periodo hubieron 25, 086 nacidos vivos, de los cuales 138 recién nacidos presentaron alguna

alteración cromosómica, con una prevalencia de 0.6%. Hubo 51 recién nacidos (RN) referidos de otros Hospitales para manejo de mayor complejidad con lo que nuestra muestra constó de 189 recién nacidos, de los cuales el 51,9% fueron de sexo femenino. La cromosomopatía más frecuente fue el Síndrome Down 74,6%(n=139) seguida por el síndrome de Edwards 13,2%(n=25) y síndrome de Patau 5,8%(n=11), hubo un caso de síndrome de Turner. El 5.28% presentaron anomalías estructurales no balanceadas. La mediana de supervivencia fue de 17 días (95 % intervalo de confianza [IC]: 12,6-21,3) para los RN con síndrome de Edwards y 4 días (95% [IC]: 2,5-5,4) para RN con síndrome de Patau. La cardiopatía congénita fue la malformación asociada más frecuente (67,2%). Conclusiones: La prevalencia de anomalías cromosómicas encontrada enfatiza la necesidad de obtener el cariotipo en recién nacidos malformados con el fin de dar un asesoramiento correcto a la familia (38).



## **CAPITULO III: METODOLOGÍA**

### **3.1. Diseño del Estudio:**

El diseño del estudio es no experimental, descriptivo transversal.

### **3.2. Población y Muestra:**

La población comprende a todos los niños y adolescentes que asisten a dos Centros Educativos Básicos Especiales (CEBE) del departamento de Ancash. La distribución fue 24 alumnos con DI del CEBE San Antonio de Padua – Caraz y 53 alumnos con DI del CEBE Señor de los Milagros – Huaraz.

Teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión fueron incluidos 50 alumnos con DI leve, moderado, severo y profundo, 23 alumnos con DI fueron del CEBE San Antonio de Padua – Caraz y 27 alumnos con DI fueron del CEBE Señor de los Milagros – Huaraz, donde se empleó la técnica de muestreo no probabilístico por conveniencia.

#### **3.2.1. Criterios de Inclusión:**

- Niños y adolescentes con diagnóstico de discapacidad intelectual con o sin anomalías congénitas que asisten a los centros educativos básicos especiales.
- Mayores de 5 años hasta los 18 años.
- Obtener el consentimiento informado de los padres de familia para realizar el estudio citogenético.

### 3.2.2. Criterios de Exclusión:

- Que tengan antecedentes o sospecha de trauma durante el parto, anoxia o hipoxia intrauterina o post-parto, infección del sistema nervioso central o prematuridad extrema (<32 semana)

### 3.3. Operacionalización de las Variables:

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de Medición	Forma de Registro
<b><u>Principal:</u></b> Alteraciones Cromosómicas	Anomalía en los cromosomas que pueden causar DI	Estudio de los cromosomas mediante el examen de Cariotipo	Binaria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Positivo</li> <li>• Negativo</li> </ul>
<b><u>Secundarias:</u></b> Alteraciones cromosómicas Numéricas	Perdida o ganancia de uno o varios cromosomas	Estudio de los cromosomas mediante el examen de Cariotipo	Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monosomía</li> <li>• Trisomía</li> <li>• Poliploidías</li> </ul>
Alteraciones cromosómicas estructurales	Alteración en la estructura de los cromosomas	Estudio de los cromosomas mediante el examen de Cariotipo	Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deleción</li> <li>• Inversión</li> <li>• Traslocación</li> <li>• Duplicación</li> <li>• Isocromosomas</li> <li>• Cromosoma en anillo</li> </ul>
Nivel de discapacidad	Coficiente Intelectual <	Evaluación por de tests	Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leve</li> <li>• Moderado</li> </ul>

intelectual	70 puntos.	inteligencia normalizados para determinar el CI		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Severo</li> <li>• Profundo</li> </ul>
Sexo	Género sexual	Sexo biológico de la persona, definido por observación.	Binaria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Femenino</li> <li>• Masculino</li> </ul>

### 3.4. Procedimientos y Técnicas

#### 3.4.1. Colección de Datos

Una vez que se obtuvo el permiso de las dos CEBEs, se realizó una entrevista personal a cada padre de familia para obtener información de cada alumno. Esta ficha de recolección de datos fue diseñada según otros estudios internacionales, por lo cual se rediseño una ficha acorde a este estudio (ANEXO C). Durante la entrevista también se obtuvo la firma del consentimiento informado aprobado por la Universidad Alas Peruanas y de los dos CEBEs (ANEXO D).

#### 3.4.2. Toma de Muestra

Se tomaron las muestras de sangre en un tubo de 4 mL con anticoagulante Heparina de Sodio, por punción venosa, procedimiento que implica un riesgo mínimo ya que se tomaron las medidas necesarias de asepsia.

### **3.4.3. Técnica Cariotipo Convencional**

#### **Siembra de las muestras de sangre**

Las muestras obtenidas se centrifugaron a 1500 rpm por 10 minutos, luego se tomó la interfase, la capa de leucocitos con una pipeta pasteur estéril la cual fue sembrada en tubos estériles para centrifuga (15 mL). Se utilizó 6 mL de medio de cultivo PB-MAX: karyotyping médium (GIBCO). Se añadió aproximadamente 1mL de la interfase en condiciones de esterilidad al tubo conteniendo el medio de cultivo utilizando la cabina de flujo laminar. Los tubos se rotularon con un número asignado a cada paciente y se incubaron, en posición horizontal con una leve inclinación por 72 horas a 37°C en una incubadora celular.

#### **Cosecha de Linfocitos**

Pasadas las 72 horas, se sacaron los tubos de la incubadora y se adicionó 60 uL de colchicina 0.1ugr/ul se volvieron a incubar en la estufa por 50 minutos a 37°C para detener las células en metafase.

Se sacaron de la estufa los tubos y fueron centrifugados por 10 minutos a 1500 rpm. Se eliminó el sobrenadante con una pipeta Pasteur, al sedimento se agregó 6 ml Cloruro de Potasio (0.075 M) y luego se agitó en un Vortex por 5 segundos, y se incubaron por 20 minutos.

Luego a cada tubo se le agregó 10 gotas del fijador Carnoy (metanol-ácido acético) para la prefijación, se agitó en un Vortex por 10 segundos y se centrifugo inmediatamente por 10 minutos a 1,500 rpm.

Se elimina el sobrenadante utilizando una pipeta pasteur y se añade 5ml de Fijador Carnoy se dejó a +4°C hasta el día siguiente para continuar con el preparado cromosómico.

Para el preparado cromosómico se realizaron 3 lavados con el fijador Carnoy, para esto se centrifugó por 10 minutos a 1,500 rpm, se eliminó el sobrenadante, seguidamente se resuspende el sedimento y se añade 4 ml de fijador Carnoy, se agita por 10 segundos en el vortex y se centrifuga. Este procedimiento se realiza las veces necesarias hasta que el botón celular sea blanco.

### **Elaboración de las Láminas**

Después del anterior procedimiento se elimina el sobrenadante y se resuspende el sedimento añadiendo 1 ml del fijador carnoy. Luego con una pipeta pasteur se toma una alícuota y se dejan caer 4 gotas del material celular a las láminas portaobjetos previamente congeladas. Después de dejar caer el material celular, se sopló débilmente por uno de los extremos de la lámina e inmediatamente se pasó por la flama de un mechero. Las preparaciones se dejaron secar a temperatura de 37°C por 24 horas.

### **Bandeo Cromosómico**

#### **Bandas GTG:**

Se preparó una batería de bandeo que consistió en:

- I. En un vaso coplin se añade 25 mL de fosfato monopotásico (0.025 M Ph: 7.0), 25 mL Solución Salina Fisiológica y 5 mL de Tripsina al 1%. Este vaso se mantiene siempre a 37 °C.
- II. Un vaso coplin con 50 mL de Solución salina fisiológica.
- III. Un vaso coplin con 5 mL de Giemsa y se añade agua destilada 45 ml.
- IV. Un vaso coplin con Agua Destilada.

Las láminas son tripsinizadas en el primer coplin por 8 – 10 segundos, en el segundo coplin se lava inmediatamente, en la tercera que contiene el colorante Giemsa se dejó por 8 minutos, posteriormente se lavaron con agua destilada en el cuarto vaso, y se secaron a temperatura ambiente.

#### **Lectura y armado del cariograma**

Después de secadas las láminas, fueron analizadas 30 metafases por cada lámina, se tomaron fotografías a las metafases de cada paciente y se construyó el respectivo cariograma, para la descripción de las anomalías cromosómicas, se utilizó la nomenclatura de consenso (International System for Human Cytogenetic Nomenclature: ISCN).

Finalmente los resultados fueron entregados a cada padre de familia o tutor del alumno (ANEXO E).

### **3.5. Plan de Análisis de Datos**

La información obtenida se vació a una base de datos en el programa Excel 2013.

Para el análisis de los datos se utilizó el programa estadístico SPSS versión 24.0.

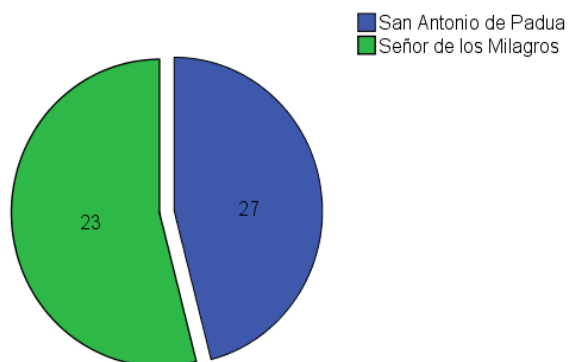
Se emplearon tablas de frecuencia y contingencia.

## CAPÍTULO IV: RESULTADOS

### 4.1. Resultados:

Se estudiaron a 50 alumnos con diagnóstico de Discapacidad Intelectual, 23 alumnos fueron del CEBE San Antonio de Padua y 27 alumnos del CEBE Señor de los Milagros (Figura 1). A este grupo de alumnos que se le realizó el examen de Cariotipo Convencional 28 (56%) son del género Femenino y 22 (44%) del género Masculino (Tabla 3) con un mínimo de 5 y máximo de 18 años y un promedio de edad de 9,76 años (Tabla 4).

**Figura 1: Distribución de los alumnos por CEBEs**



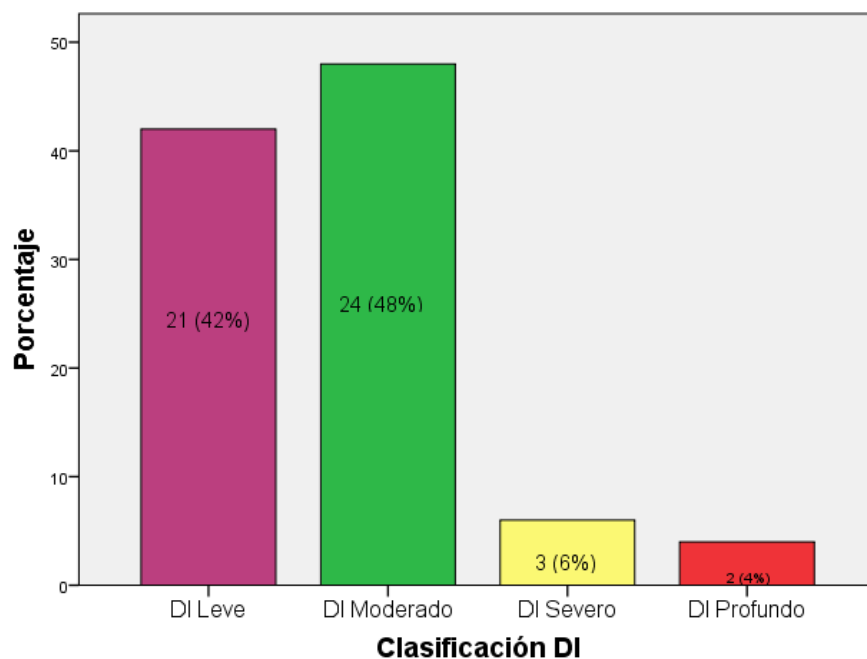
**Tabla 3: Distribución por Género del alumno**

Género	Número de alumnos	% del Total
Femenino	28	56,0
Masculino	22	44,0
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>100,0</b>

**Tabla 4: Distribución de alumnos por edades**

Edad	Número de alumnos	% del Total
5-9 años	27	54,0
10-14 años	13	26,0
15 a más	10	20,0
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>100,0</b>

De los 50 alumnos 21 (42%) presenta DI leve, 24 (48%) DI moderado, 3 (6%) DI severo y 2 (4%) DI profundo (Figura 2).

**Figura 2: Distribución de 50 alumnos según su grado de Discapacidad Intelectual**

En la recolección de datos se observó que 1 paciente tiene padres consanguíneos y 13 tienen antecedentes familiares de DI. Los resultados de la prueba de cariotipo convencional se encuentran en el ANEXO F (Tabla 5).



**Tabla 5:** Información general de los 50 alumnos con DI participantes en el estudio

<b>Código</b>	<b>Edad</b>	<b>Género</b>	<b>CEBE</b>	<b>Padres Consanguíneos</b>	<b>Antecedentes</b>	<b>Clasificación</b>
DI01	7	M	San Antonio de Padua	NO		DI leve
DI02	18	F	San Antonio de Padua	NO		DI moderado
DI03	17	F	San Antonio de Padua	NO		DI moderado
DI04	7	F	San Antonio de Padua	NO	Tío paterno con S. Down	DI moderado
DI05	17	M	San Antonio de Padua	NO	Tía Materna con DI	DI moderado
DI06	5	F	San Antonio de Padua	NO	Tío de la mamá con DI	DI leve
DI07	16	M	San Antonio de Padua	NO		DI moderado
DI08	4	F	San Antonio de Padua	NO	Sobrino con DI	DI severo
DI09	12	F	San Antonio de Padua	NO	Papá con epilepsia	DI moderado
DI10	12	F	San Antonio de Padua	NO		DI leve
DI11	10	M	San Antonio de Padua	NO	Tío de la mamá con DI	DI moderado
DI12	9	F	San Antonio de Padua	NO	Tía Materna con DI	DI leve
DI13	17	F	San Antonio de Padua	NO	Hermanos con Discapacidad Motora	DI moderado
DI14	17	F	San Antonio de Padua	NO	Medio hermano de la madre con DI	DI leve
DI15	6	M	San Antonio de Padua	NO	Hermano con DI leve	DI leve
DI16	10	M	San Antonio de Padua	NO		DI leve
DI17	7	F	San Antonio de Padua	NO	Tío del padre con DI y discapacidad motora	DI leve
DI18	18	M	San Antonio de Padua	NO		DI leve
DI19	10	F	San Antonio de Padua	NO	Hermanos con epilepsia	DI leve
DI20	9	F	San Antonio de Padua	NO	Papá con epilepsia	DI moderado
DI21	13	F	San Antonio de Padua	NO	Hermano con epilepsia	DI moderado
DI22	5	F	San Antonio de Padua	SI		DI leve
DI23	13	M	San Antonio de Padua	NO	Hermana con epilepsia	DI moderado

<b>Código</b>	<b>Edad</b>	<b>Género</b>	<b>CEBE</b>	<b>Padres Consanguíneos</b>	<b>Antecedentes</b>	<b>Clasificación</b>
DI24	17	F	Señor de los Milagros	NO	Tío materno con DI moderado	DI moderado
DI25	9	M	Señor de los Milagros	NO		DI leve
DI26	5	M	Señor de los Milagros	NO	Tío del padre con S. Down, 2 primos paternos de 2do grado Asperger y autismo	DI moderado
DI27	11	F	Señor de los Milagros	NO		DI moderado
DI28	7	F	Señor de los Milagros	NO	Tío de la mamá con DI	DI moderado
DI29	10	M	Señor de los Milagros	NO	Primo paterno con DI	DI moderado
DI30	6	M	Señor de los Milagros	NO	Prima materna de 1er grado con S. Down	DI moderado
DI31	5	M	Señor de los Milagros	NO	Tía Materna con DI	DI leve
DI32	12	M	Señor de los Milagros	NO		DI moderado
DI33	5	F	Señor de los Milagros	NO	Primo del papá de 1er grado con S. Down, Tío paterno con discapacidad motora murió a los 2 años	DI severo
DI34	7	M	Señor de los Milagros	NO	Medios hermanos del papá con Autismo	DI moderado
DI35	7	F	Señor de los Milagros	NO		DI leve
DI36	5	M	Señor de los Milagros	NO	Medios hermanos del papá con Autismo	DI leve
DI37	12	M	Señor de los Milagros	NO		DI profundo
DI38	5	F	Señor de los Milagros	NO	Primo materno 1er grado con DI	DI moderado
DI39	7	F	Señor de los Milagros	NO		DI moderado
DI40	10	M	Señor de los Milagros	NO		DI moderado
DI41	17	M	Señor de los Milagros	NO		DI leve
DI42	5	F	Señor de los Milagros	NO		DI leve
DI43	6	F	Señor de los Milagros	NO		DI severo
DI44	5	M	Señor de los Milagros	NO		DI moderado
DI45	5	M	Señor de los Milagros	NO		DI moderado
DI46	6	M	Señor de los Milagros	NO		DI leve

Código	Edad	Género	CEBE	Padres Consanguíneos	Antecedentes	Clasificación
DI47	7	F	Señor de los Milagros	NO		DI profundo
DI48	18	F	Señor de los Milagros	NO		DI leve
DI49	11	F	Señor de los Milagros	NO		DI leve
DI50	8	F	Señor de los Milagros	NO		DI leve

**F: Femenino, M: Masculino, DI: Discapacidad Intelectual**

El resultado del examen de cariotipo convencional de 43 alumnos de los 50 pacientes tuvieron un cariotipo normal, es decir ninguno de ellos presento alguna alteración cromosómica, y 7 (14%) de los alumnos tuvieron como diagnóstico Síndrome de Down (Tabla 6).

**Tabla 6: Diagnóstico citogenético**

	Casos (n)	% S. Down
<b>S. Down</b>	7	14,0

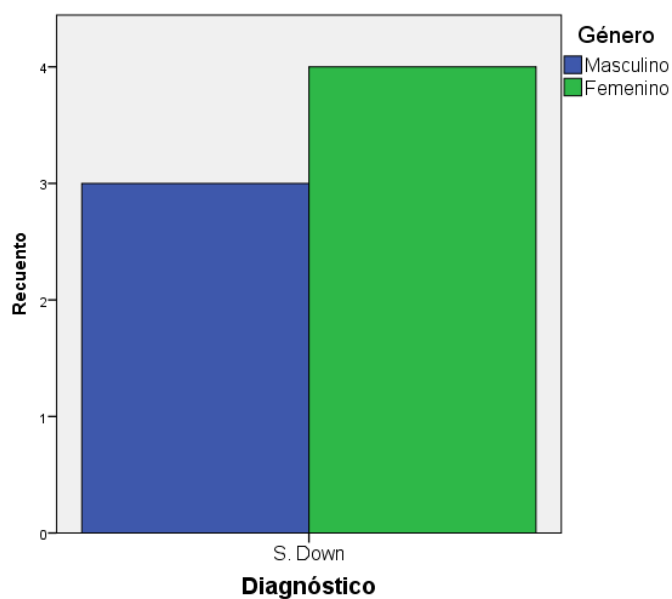
De los 7 alumnos con Síndrome de Down, 6 corresponden a trisomía libre (85,7%) y 1 a trisomía 21 por mosaico (14,3%) (**Tabla 7**).

**Tabla 7: Distribución de Tipos de Síndrome de Down**

		Casos (n)	% S. Down	% Del total de casos (n=50)
Trisomia libre	47, XX, +21	3	6,0	42,9
	47,XY,+21	3	6,0	42,9
Trisomia por mosaico	46,XX/47,XX,+21	1	2,0	14,3
	<b>Total</b>	<b>7</b>	<b>14,0</b>	<b>100,0</b>

De los 7 niños con síndrome de Down 4 son mujeres y 3 son Hombres (**Figura 3**).

**Figura 3: Distribución del Síndrome de Down por Sexo**



El 29,2 % (7 casos) con síndrome de Down, todos se clasificaban con DI moderado (**Tabla 8**).

**Tabla 8: Distribución del Diagnóstico Según clasificación de DI**

Clasificación DI	DI Leve	Recuento	Diagnóstico Sin		Total
			S. Down	Diagnóstico	
		0	21		21
		% dentro de Clasificación DI	0,0%	100,0%	100,0%
	DI Moderado	7	17		24
		% dentro de Clasificación DI	29,2%	70,8%	100,0%
	DI Severo	0	3		3
		% dentro de Clasificación DI	0,0%	100,0%	100,0%
	DI Profundo	0	2		2
		% dentro de Clasificación DI	0,0%	100,0%	100,0%
<b>Total</b>		7	43		50
		% dentro de Clasificación DI	14,0%	86,0%	100,0%

#### 4.2. Discusión de resultados:

Del total de casos estudiados 28 son del género femenino y 22 son masculinos, la relación mujer – hombre fue de 1,2:1 siendo la frecuencia favorable al sexo femenino, a diferencia de otros estudios la frecuencia es favorable para el sexo masculino en donde suponen que la diferencia encontrada en estos estudios se debe a enfermedades genéticas ligadas al cromosoma X que causan DI (37, 39, 40). Esta variación que se observó en esta investigación podría deberse al tipo de estudio, a la población estudiada y por los criterios de inclusión que se tuvo para realizar el estudio.

En este estudio las anomalías cromosómicas representaron el 14% (7 casos) de los casos. Estos hallazgos coinciden con otros estudios (37, 39, 41).

La alteración cromosómica identificable más frecuente encontrada sólo fue el Síndrome de Down, donde se encontró trisomía 21 libre en un 12% (n=6) y trisomía 21 por mosaico en un 2% (n=1) de los casos; no se encontró traslocación robertsoniana de cromosoma 21. Estos resultados también se comparan con otras literaturas, en donde la alteración cromosómica numérica más frecuente en pacientes con DI es el Síndrome de Down (5,39, 41).

En la distribución del grado de DI, se vio que el, 42% (21 casos) padecía de DI leve, 48 % (24 casos) DI moderado 6% (3 casos), DI severo y 4% (2 casos) de DI Profundo. De los casos con DI moderado el 29,2%, los 7 casos tienen Síndrome de Down. Si se hubiese incluido más pacientes con DI moderado, severo y profundo es posible que se encontrara otras alteraciones cromosómicas, ya que es más común encontrar estas alteraciones en este tipo de pacientes (7).

Los pacientes evaluados por DI según reportes el cariotipo convencional permite efectuar el diagnóstico en un 4-34,1% a través de este examen se puede identificar alteraciones cromosómicas numéricas y algunas estructurales (21), estas anomalías cromosómicas pueden estar presentes en todas las clasificaciones de DI. Sin embargo no fue posible identificar otro tipo de alteraciones cromosómicas como las estructurales, por tal razón se hace necesario incorporar la citogenética molecular

para poder lograr identificar aún más anomalías cromosómicas que las detectadas con un cariotipo convencional.

No se determinó si las alteraciones cromosómicas encontradas eran hereditarias, debido a que sólo se encontró Síndrome de Down por trisomía libre y por mosaicismo, ya que los potencialmente heredados es el Síndrome de Down por translocación (21).

#### **4.3. Conclusiones:**

Este estudio pudo contribuir al diagnóstico etiológico del tipo de trisomía 21 de estos pacientes, y así determinar si este síndrome es por no disyunción, con bajo riesgo de recurrencia o si es por translocación derivada de los padres con alto riesgo de recurrencia en próximas gestaciones.

Si se selecciona una población con determinadas características dismórficas y se utiliza herramientas de citogenética molecular, es probable que la frecuencia de alteraciones cromosómicas numéricas y estructurales se incremente.

El examen de cariotipo convencional sigue siendo la primera herramienta de diagnóstico genético, debe aplicarse en todo niño con DI sin importar la presencia o ausencia de caracteres dismórficos.

Ninguno de los pacientes con DI tenía diagnóstico etiológico, por lo que se hace necesario establecer un algoritmo diagnóstico de enfermedades genéticas, en todo niño con DI que asista a un Centro Educativo Básico Especial. Esto puede ayudar a

anticipar los planes de cuidado de la salud, sugerir una educación adecuada, facilitar al pacientes al acceso de posibles modos de terapia, a la integración escolar y social y adicionalmente a una acertada asesoría genética sobre el riesgo de recurrencia y que permita una planificación familiar.

#### **4.4. Recomendaciones:**

Siempre se desea que haya una mejora continua en el campo de la salud y debido a que no hay estudios sobre etiología genética en niños con DI en el Perú; se recomienda a los estudiantes y profesionales de la salud a realizar más investigaciones sobre el tema, con herramientas de citogenética molecular, y así poder contribuir a un diagnóstico etiológico definitivo.

Las herramientas diagnósticas como el cariotipo convencional más aún los exámenes citogenéticos moleculares, siguen siendo de difícil acceso para la población en nuestro país. El costo de los exámenes, la dificultad de practicarlo dentro del territorio nacional, se convierten en barreras para la búsqueda etiológica de casos de DI. Esto se debería descentraliza y es probable que estos casos disminuyan, en la medida en que los pacientes puedan acceder a estos exámenes, lo cual serviría de mucha ayuda en su diagnóstico etiológico.



## Referencias Bibliográficas

1. Piñeros L. Detección de rearrreglos subteloméricos por mlpa en un grupo de pacientes colombianos con retardo mental idiopático. (Tesis para optar el título de Magister en Genética Humana). Colombia. Universidad Nacional de Colombia. 2011.
2. Licea M, Taboada N, Lardoeyt R, Lardoeyt M. Genética y Discapacidad Intelectual. *Rev Cubana Genet Comunit.* 2011; 5 (2-3):14-19.
3. Tejada M. Retraso mental de origen genético. *Rev neurol.* 2006; 42 (Supl 1): S1-S6
4. Márquez E, Zanabria M, Pérez V, Aguirre E, Arciniega L, Galván C. Epidemiología y manejo integral de la discapacidad intelectual. *Salud Mental* 2011; 34(5): 443-449.
5. Cabarcas L, Espinosa E, Velasc H. Etiología del retardo mental en la infancia: experiencia en dos centros de tercer nivel. *Biomédica.* 2013; 33 (3):402-410.
6. Chelly J, Khelfaoui M, Francis F, Chérif B, Bienvenu T. Genetics and pathophysiology of mental retardation. *European Journal of Human Genetics.* 2006; 14(6): 701–713.
7. Alliende M, Cámpora L, Curotto B, Toro J, Valiente A, Castillo M, Cortés F, Trigo C, Alvarado C, Silva M, Caru M. Búsqueda de afecciones genéticas como etiología de déficit intelectual en individuos que asisten a escuelas de educación especial. *Rev Méd Chile* 2008; 136(12): 1542-155.
8. González G, Raggio V, Boidi M, Tapié A, Roch L. Avances en la identificación etiológica del retraso mental. *Rev Neurol* 2013; 57 (Supl 1): S75-S83.
9. Robert I. et al. El Nuevo concepto de retraso mental: comprendiendo el cambio al término Discapacidad Intelectual. *Rev. Esp.* Vol. 38 (4). Núm. 224. 2007. Pág 5-20.

10. Fernández A.; Jimenez M.; Palomo T.; Gomez M.; Vallejo J. et al. Manual de psiquiatría. Ene Life Publicidad S.A. y Editores. 2009; 39: 593-614.
11. González S., Sanz R., García J., Gaztañaga R., Bengoa A., Pérez E. Criterios de diagnóstico genético en casos de retraso mental y del desarrollo de origen idiopático. *An Pediatr.* 2008; 69 (5):446-53.
12. Ramos F. Evaluación y diagnóstico del paciente con retraso mental de origen genético: protocolos estandarizados de evaluación clínica. *Rev Neurol.* 2006; 42(supl.1): S93-S98.
13. Nasiri F., et al. Cytogenetic findings in mentally retarded Iranian patients. *Balkan J Med Genet.* 2012; 15(2):29-34.
14. Ramos F. Deficiencia Mental de Origen genético. *An Esp Pediatr* 1997; 47(2):121-125.
15. Lardoeyt R.; et al. Etiología Genética en el origen de la Discapacidad Intelectual en la República del Ecuador. *Rev Cubana Genet Comunit.* 2011; 5(2-3):44-49.
16. Guitart M.; Brunet A.; Villatoro S.; Baena N.; Gabau E. Causas cromosómicas que originan el retraso mental: alteraciones cromosómicas diagnosticables en el paciente. *Rev Neurol.* 2006; 42(supl 1): S21-S26.
17. Shaffer L. American College of Medical Genetics guideline on the cytogenetic evaluation of the individual with developmental delay or mental retardation. *Genet Med* 2005; 7(9): 650-654.
18. Licea M.; Taboada N.; Lardoeyt R.; Lardoeyt M. Genética y Discapacidad Intelectual. Revisión. *Rev Cub Gen.* 2011; 5(2-3): 14-19.

19. Rejeb I.; Ben L.; Chaabouni H. Genetique du retard mental lie au chromosome X. La tuniste Medicale. 2009; 87(5): 311-318.
20. Katz G.; Lazcano E. Intellectual disability: definition, etiological factors, classification, diagnosis, treatment and prognosis. Salud Pública Mex 2008; 50 (suppl 2):S132-S141.
21. Del Valle M. Evaluación etiológica del retardo mental de origen genético. Algoritmo diagnóstico y nuevas técnicas moleculares. Arch Argent Pediatr 2009; 107(3):246-255.
22. Martinez A.; Breve guía diagnóstica y pronostica de los retrasos mentales. Rev Arg Clínica Neuropsiquiatra. 1999; 8 (2):157-173.
23. DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.
24. CID 10. Classification of Mental and Behavioural Disorders WHO.
25. Mila M.; Rodriguez L.; Madrigal I. Diagnóstico del retraso mental de origen genético. Protocolo de estudio. Rev Neurol. 2006; 42(supl 1): S103-S107.
26. Simons A, Shaffer LG, Hastings RJ. Cytogenetic Nomenclature: Changes in the ISCN 2013 Compared to the 2009 Edition. Cytogenet Genome Res. 2013 Jun 28.
27. Galán E.; Méndez M.; Delgado A. Estudios genéticos en el retraso mental. An Pediatr Contin. 2012; 10 (1): 7-15.
28. Xu J, Chen Z. Advances in molecular cytogenetics for the evaluation of mental retardation. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2003; 117: 15-24.
29. Shevell M, Ashwal S, Donley D, Flint J, Gingold M, Hirtz D, et al. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology; Practice Committee of the

- Child Neurology Society. Practice parameter: evaluation of the child 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*. 2003; 60: 367-80.
30. Van Karnebeek CD.; Jansweijer MC.; Leenders AG.; Offringa M.; Hennekam RC. Diagnostic investigations in individuals with mental retardation: a systematic literature review of their usefulness. *Eur J Hum Genet*. 2005; 13: 6-25.
31. Carrera A. Clasificación de las alteraciones genéticas. *Pediatr Integral* 2006;X(8):543-554.
32. Cerezo A. Bases cromosómicas de las alteraciones genéticas humanas. *Química clínica*. 2007; 26(4) 224-228.
33. Andrade X. Caracterización clínica y citogenética del retraso mental y del desarrollo psicomotor en pacientes atendidos en el servicio de consulta externa de genética médica. (Tesis Doctoral). Ecuador. Universidad Católica de Santiago de Guayaquil. 2007.
34. Verdú A.; García P.; García.; et al. Anomalías cromosómicas subteloméricas en pacientes con retraso mental criptogénico. *An pediatr (Barc)*. 2011; 75(6): 365-371.
35. Portuondo M. "Enfoque Clínico-Genético de la Discapacidad Intelectual en Tres Municipios de La Habana". (Tesis para optar el Grado Doctora en Ciencias Médicas). Cuba. Universidad de Ciencias Médicas de la Habana. 2011.

36. Tos T.; Karaman A.; Aksoy A.; Tukun A. Structural chromosomal abnormalities in patients with mental retardation and/or multiple congenital anomalies: a new series of 24 patients. *Gent Couns.* 2012; 23(2): 289-296.
37. Goncalves W.; Kalina F.; Menezes M. Retrospective karyotype study in mentally retard patients. *Rev Assoc Med Bras.* 2014; 62(3):262-268.
38. Mansilla M. Prevalencia de Anomalías cromosómicas en recién nacidos del Hospital Edgardo Rebagliati Martins. (Tesis para optar el grado de licenciado médico cirujano). Perú. Universidad Nacional del Antiplano. 2014.
39. Stromme, P. Aetiology in severe and mild mental retardation: a population-based study of Norwegian children. *Dev Med Child Neurol.* 2000; 42(2):76-86.
40. Croen, LA, Grether, JK, Selvin, S. The epidemiology of mental retardation of unknown cause. *Pediatrics.* 2001; 107(6):E86.
41. Moeschler, JB, Shevell, M. Clinical genetic evaluation of the child with mental retardation or developmental delays. *Pediatrics.* 2006; 117(6):2304-2316.

## ANEXO A

Causas	%
Anomalías cromosómicas	4-28%
Anomalías estructurales del sistema nervioso central	7-17%
Ambientales O teratogénicas	5-13%
Retraso mental “familiar-cultural”	3-12%
Complicaciones por prematuridad	2-10%
Enfermedades monogénicas conocidas	3-9%
Síndromes reconocibles	3-7%
Causas metabólicas/endocrinas	1-5%
Causas desconocidas	30-50%

**Tabla 1. Causas y frecuencia de la DI**

## ANEXO B

SINDROME	PRINCIPALES MANIFESTACIONES CLÍNICAS	ANOMALÍA CROMOSÓMICA
S. Down	Braquicefalia, facies típica, macroglosia, braquiclinodactilia, hipotonía, cardiopatía, DI.	Trisomía 21
S. Edwards	Dolicocefalia, dismorfia facial, orejas bajas, micrognatia, anomalías en manos y pies (pie en mecedora), cardiopatía, DI.	Trisomía 18
S. Patau	Defectos de la línea media, labio leporino ± fisura palatina, polidactilia, cardiopatía, DI.	Trisomía 13
S. de Lejeune (maullido del gato)	Microcefalia, dismorfia facial, orejas bajas, llanto típico, DI.	Delección 5p
S. Wolf – Hirschhorn	Microcefalia, hipertelotismo ocular, nariz en “casco griego” orejas dirmólicas, DI	Delección 4p
La mayoría de las demás cromosopatías autosómicas se asocian a DI. Las anomalías de los cromosomas sexuales mas comunes (S. Turner, S. Klinefelter) no suelen asociarse a DI.		

**Tabla 2. Principales Síndromes cromosómicos asociados a DI**

## ANEXO C

### Recolección de Información

Fecha: \_\_\_\_\_

Nombre del paciente:

\_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_

Natural y procedente:

\_\_\_\_\_

Identificación: \_\_\_\_\_

Género: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_ Teléfono: \_\_\_\_\_ Ciudad: \_\_\_\_\_

Madre: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_

Padre: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_

Teléfono madre: \_\_\_\_\_ Teléfono padre: \_\_\_\_\_

#### **Antecedentes Antenatales:**

Abortos Espontáneos: SI: \_\_\_\_\_ NO: \_\_\_\_\_ ¿Cuántos? \_\_\_\_\_

#### **Antecedentes Perinatales:**

Número de Gestación: \_\_\_\_\_

Control Prenatal: SI \_\_\_ NO \_\_\_ Exposición a: Teratógenos \_\_\_ Tóxicos \_\_\_ Fármacos \_\_\_

Inmunizaciones \_\_\_ Cuál: \_\_\_\_\_

Ecografías anormales: SI \_\_\_ NO \_\_\_ Resultado \_\_\_\_\_

STORCH-VIH: (+) \_\_\_ (-) \_\_\_ Tratamiento: SI \_\_\_ NO \_\_\_ Serología: \_\_\_ Monitorias: \_\_\_

Enfermedades Maternas: SI \_\_\_ NO \_\_\_ Cuál: \_\_\_\_\_



**Recién Nacido:**

Parto: Vaginal \_\_\_\_ Cesárea \_\_\_\_ (Causa \_\_\_\_\_) Fórceps \_\_\_\_ Espátulas: \_\_\_\_

Peso \_\_\_\_ Talla \_\_\_\_ Perímetro cefálico: \_\_\_\_ Grupo sanguíneo: Madre: \_\_\_\_ Hijo: \_\_\_\_

**Antecedentes Personales**

Patológicos:

\_\_\_\_\_

Traumáticos: \_\_\_\_\_ Psicosociales: \_\_\_\_\_

Otros: \_\_\_\_\_

**Antecedentes Familiares:**

Padres consanguíneos SI: \_\_\_\_ NO: \_\_\_\_ DI en hermanos \_\_\_\_ Padres \_\_\_\_ Otros

familiares \_\_\_\_ Sospecha Diagnóstica: \_\_\_\_\_

**Desarrollo psicomotor (meses)**

Sostén cefálico \_\_\_\_\_ Sedestación \_\_\_\_\_ Gateo \_\_\_\_\_ Marcha \_\_\_\_\_ Lenguaje

\_\_\_\_\_ Escolaridad \_\_\_\_\_ Social \_\_\_\_\_ Otros: \_\_\_\_\_

**Diagnóstico Clínico:**

DI leve \_\_\_\_ DI Moderado \_\_\_\_ DI Severo \_\_\_\_ DI Profundo \_\_\_\_

**Referenciar el lugar de diagnóstico:**

Clínica: \_\_\_\_ Posta: \_\_\_\_ Hospital: \_\_\_\_ Nombre:

\_\_\_\_\_

**ANEXO D****CONSENTIMIENTO INFORMADO****Universidad Alas Peruanas**

Caraz, Ancash, \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_

Yo \_\_\_\_\_ identificado con Documento Nacional de Identidad N° \_\_\_\_\_ en calidad de padre/madre o responsable del paciente \_\_\_\_\_, autorizo su participación en la investigación “DETECCIÓN DE ALTERACIONES CROMOSÓMICAS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DISCAPACIDAD INTELECTUAL EN DOS CENTROS EDUCATIVOS BÁSICOS ESPECIALES DEL DEPARTAMENTO DE ANCASH”.

Los cromosomas son estructuras que contienen a los genes que proporcionan la información necesaria para el buen funcionamiento del organismo. Las anomalías como la ausencia o presencia adicional de un segmento de esta estructura pueden causar retardo mental. Se me ha informado que el Instituto Peruano de Ciencias Biomédicas investiga la presencia de estas anomalías cromosómicas con el fin de establecer su relación con el cuadro clínico del paciente. Para este estudio, se tomará una muestra de sangre (5 cc aprox.) mediante punción venosa, procedimiento que implica un riesgo mínimo ya que se tomarán las medidas necesarias de asepsia para minimizar el riesgo de infección y será tomada por personal capacitado para ello. El dolor será mínimo y la cantidad de sangre será la misma que se usa en el caso de las pruebas rutinarias de laboratorio clínico. Esta muestra será analizada mediante Cariotipo convencional, la cual podrá establecer una probabilidad de la presencia de una anomalía en los cromosomas, que pudieran explicar su problema, de ser así, en calidad de padres aceptamos también la toma de muestra para los mismos análisis y así permitir la interpretación adecuada de los resultados obtenidos.

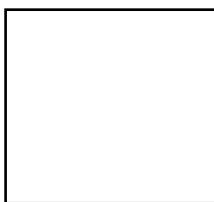
Igualmente se me ha informado la garantía de mantener la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad así como también la de recibir respuesta frente a cualquier duda acerca de los procedimientos.

También podrá manifestar el deseo de retirar a mi hijo del estudio en cualquier momento sin que esto tenga consecuencias. Todos los resultados obtenidos de los estudios serán de mi conocimiento tan pronto como sean obtenidos o cuando los solicite. Durante ese

proceso me brindaran el asesoramiento genético necesario para la comprensión del caso de mi hijo.

Por la colaboración en este estudio no recibiré ningún incentivo económico ni de otro tipo, así como tampoco me generará ningún costo, ya que los gastos de la investigación son asumidos por el investigador y/o la institución.

Finalmente, nuestro propósito es utilizar la muestra de sangre tomada a su hijo exclusivamente en la presente investigación.



\_\_\_\_\_  
Firma y huella de quien autoriza

DNI: \_\_\_\_\_

Testigo 1:

\_\_\_\_\_

DNI: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_

Relación con el paciente: \_\_\_\_\_



\_\_\_\_\_  
Firma y huella del testigo 1

Testigo 2:

\_\_\_\_\_

DNI: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_

Relación con el paciente: \_\_\_\_\_



\_\_\_\_\_  
Firma y huella del testigo 2

## ANEXO E

**IPCI<sup>B</sup>**  
Instituto Peruano de  
Ciencias Biomédicas



## LABORATORIO DE CITOGENETICA HUMANA

PACIENTE:

FECHA: 12 DE ENERO DEL 2016

EDAD: 17 AÑOS

SEXO: FEMENINO

MUESTRA: SANGRE PERIFERICA

## RESULTADO DEL ESTUDIO CITOGENÉTICO

**Tipo de Examen:** Estudio cromosómico  
**Fecha de Siembra:** 24 de noviembre del 2015  
**Fecha de Cosecha:** 27 de noviembre del 2015  
**Metafases**  
**Analizadas:** 30 metafases  
**Técnica de Bando:** GTG

**Cariotipo:** 47,XX, +21

**Diagnóstico**

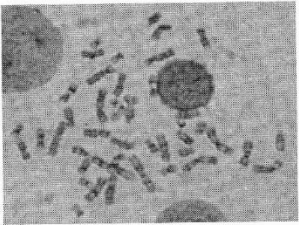
**Citogenético:** SINDROME DE DOWN

**Comentario:** .....

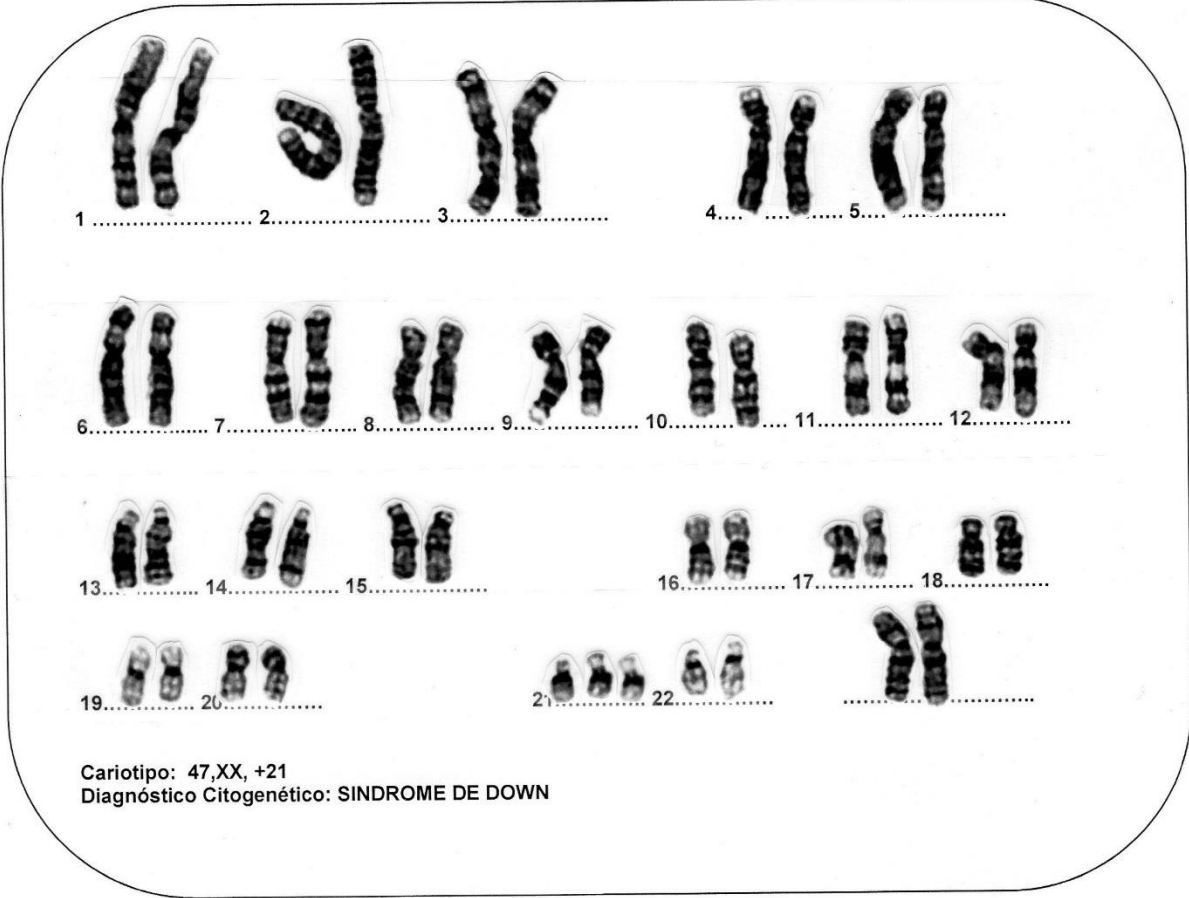
Hector Herrera Reynoso  
Tecnólogo Médico  
CTMP 1649

### LABORATORIO DE CITOGENETICA HUMANA

PACIENTE:  
MUESTRA: SANGRE PERIFERICA



### CARIOGRAMA



*H. Herrera R.*  
Hector Herrera Reynoso  
Tecnólogo Médico  
CTMP 1649

## ANEXO F

Tabla de Diagnóstico de los 50 pacientes

Código	Edad	Género	Cariotipo	Clasificación
DI01	7	M	46, XY	DI leve
DI02	18	F	47, XX, +21 (S.Down)	DI moderado
DI03	17	F	47, XX, +21 (S.Down)	DI moderado
DI04	7	F	47, XX, +21 (S.Down)	DI moderado
DI05	17	M	46, XY	DI moderado
DI06	5	F	46, XX	DI leve
DI07	16	M	46, XY	DI moderado
DI08	4	F	46, XX	DI severo
DI09	12	F	47, XX, +21 (S. Down)	DI moderado
DI10	12	F	46, XX	DI leve
DI11	10	M	46, XY	DI moderado
DI12	9	F	46, XX	DI leve
DI13	17	F	46, XX	DI moderado
DI14	17	F	46, XX	DI leve
DI15	6	M	46, XY	DI leve
DI16	10	M	46, XY	DI leve
DI17	7	F	46, XX	DI leve
DI18	18	M	46, XY	DI leve
DI19	10	F	46,XX	DI leve
DI20	9	F	46, XX	DI moderado
DI21	13	F	46, XX	DI moderado
DI22	5	F	46, XX	DI leve
DI23	13	M	46, XY, qh- (variante normal)	DI moderado
DI24	17	F	46, XX	DI moderado
DI25	9	M	46, XY	DI leve
DI26	5	M	46, XX	DI moderado
DI27	11	F	46, XX	DI moderado
DI28	7	F	46, XX	DI moderado
DI29	10	M	46, XY	DI moderado
DI30	6	M	47, XY, +21 (S. Down)	DI moderado
DI31	5	M	46, XY	DI leve
DI32	12	M	47, XY, +21 (S. Down)	DI moderado
DI33	5	F	46, XX	DI severo
DI34	7	M	46, XY	DI moderado

<b>Código</b>	<b>Edad</b>	<b>Género</b>	<b>Cariotipo</b>	<b>Clasificación</b>
DI35	7	F	46, XX	DI leve
DI36	5	M	46, XY	DI leve
DI37	12	M	46, XY	DI profundo
DI38	5	F	46, XX	DI moderado
DI39	7	F	46, XX	DI moderado
DI40	10	M	46, XY	DI moderado
DI41	17	M	46, XY	DI leve
DI42	5	F	46, XX	DI leve
DI43	6	F	46, XX	DI severo
DI44	5	M	47, XY, +21 (S. Down)	DI moderado
DI45	5	M	46, XY	DI moderado
DI46	6	M	46, XY	DI leve
DI47	7	F	46, XX	DI profundo
DI48	18	F	46, XX	DI leve
DI49	11	F	46, XX	DI leve
DI50	8	F	46, XX	DI leve

**MATRIZ DE CONSISTENCIA**  
**DETECCIÓN DE ALTERACIONES CROMOSÓMICAS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DISCAPACIDAD**  
**INTELLECTUAL EN DOS CENTROS EDUCATIVOS BÁSICOS ESPECIALES.**

PROBLEMA	OBJETIVOS	VARIABLES	DIMENSIONES E INDICADORE	INSTRUMENTO DE MEDICIÓN	METODOLOGÍA
<p><b>General</b>  <b>P<sub>G</sub></b> ¿Cuáles son las alteraciones cromosómicas en los niños y adolescentes con discapacidad intelectual de dos centros Educativos Básicos especiales del departamento Ancash?</p> <p><b>Específicos</b>  <b>P<sub>1</sub></b> ¿Cuáles son las alteraciones cromosómicas numéricas más frecuentes en los niños y adolescentes con discapacidad intelectual de dos centros Educativos Básicos especiales del departamento Ancash?  <b>P<sub>2</sub></b> ¿Cuáles son las alteraciones cromosómicas estructurales más frecuentes en los niños y adolescentes con discapacidad intelectual del centro Educativos Básicos especiales de Ancash?  <b>P<sub>3</sub></b> ¿Cuál es el origen de las alteraciones cromosómicas si son “de novo” o hereditarias?</p>	<p><b>General</b>  <b>O<sub>G</sub></b> Detectar alteraciones cromosómicas en niños y adolescentes con Discapacidad Intelectual de dos centros Educativos Básicos especiales del departamento de Ancash.</p> <p><b>Específicos</b>  <b>O<sub>1</sub></b> Determinar la frecuencia y tipo de alteraciones cromosómicas numéricas en niños y adolescentes con Discapacidad Intelectual de dos centros Educativos Básicos especiales del departamento de Ancash.  <b>O<sub>2</sub></b> Determinar la frecuencia y tipo de alteraciones cromosómicas estructurales en niños y adolescentes con discapacidad intelectual de dos centros Educativos Básicos especiales del departamento de Ancash.  <b>O<sub>3</sub></b> Establecer el origen de las alteraciones cromosómicas si son “de novo” o hereditarias.</p>	<p><b>Variable Principal</b></p> <p>Detección de Alteraciones Cromosómicas</p>	<p>Alteraciones cromosómicas numéricas</p>	<p>Cariotipo Convencional</p>	<p><b>Diseño del estudio</b></p> <p>Estudio descriptivo de tipo transversal</p> <p><b>Población</b></p> <p>Todos los niños y adolescentes de Dos Centros Educativos Básicos Especiales del departamento de Ancash.</p>
		<p><b>Variables Secundarias</b></p> <p>Discapacidad Intelectual</p>	<p>Leve Moderado Severo Profundo</p>	<p>Ficha de Datos</p>	
		<p>Alteraciones cromosómicas numéricas</p>	<p>Monosomía Trisomía Poliploidia</p>	<p>Cariotipo Convencional</p>	
		<p>Alteraciones cromosómicas estructurales</p>	<p>Delección Inversión Duplicación Traslocación Cromosoma en anillo</p>	<p>Cariotipo Convencional</p>	
		<p>Sexo</p>	<p>Masculino Femenino</p>	<p>Ficha de Datos</p>	



