

UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA GRANADA



**USO DE LA TECNICA MLPA PARA LA DETECCION DE REARREGLOS
SUBTELOMÉRICOS EN PACIENTES CON DISCAPACIDAD INTELECTUAL IDIOPÁTICA
EN COLOMBIA**

Código del proyecto: 201048

Autor:

ADALBEIS MEDINA LEMUS

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de
Neuróloga Pediatra

ASESORES TEMATICOS

EUGENIA ESPINOSA GARCIA, MD
Jefe Postgrado Programa Neuropediatría

ASESORES METODOLOGICOS

LINDA MARGARITA IBATA
Médica Cirujana- Epidemióloga HMC
FERNANDO PEÑA
Oftalmólogo – Epidemiólogo HMC
GUILLERMO DIAZ MORENO
Asesor Estadístico

INVESTIGADOR PRINCIPAL

CLARA EUGENIA ARTEAGA DIAZ, MD
GENETISTA HUMANA

UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA GRANADA
FACULTAD DE MEDICINA
PROGRAMA NEUROLOGIA PEDIATRICA
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
BOGOTA
2012

USO DE LA TECNICA MLPA PARA LA DETECCION DE REARREGLOS
SUBTELOMÉRICOS EN PACIENTES CON DISCAPACIDAD INTELECTUAL
IDIOPÁTICA EN COLOMBIA

Código del proyecto: 201048

ADALBEIS MEDINA LEMUS

Código: 19000008

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de
Neuróloga Pediatra

Investigador principal
CLARA EUGENIA ARTEAGA DIAZ

Coinvestigadores
EUGENIA ESPINOSA GARCIA
HARVY MAURICIO VELASCO PARRA
ALVARO HERNANDO IZQUIERDO BELLO
ALEJANDRO GIRALDO RIOS
LADY LORENA PIÑEROS URREGO
ADALBEIS MEDINA LEMUS

UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA GRANADA
FACULTAD DE MEDICINA
PROGRAMA NEUROLOGIA PEDIATRICA
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
BOGOTA
2012

DEDICADO A:

Mi familia y esposo, porque con su comprensión, amor y apoyo, permitieron la realización de este trabajo, siendo incondicionales en todo momento y fuente de mi inspiración.

AGRADECIMIENTOS

A la Doctora Clara Eugenia Arteaga Díaz, investigadora principal, por su orientación y apoyo.

A la Doctora Eugenia Espinosa, asesor de tesis y Jefe de Postgrado Neurología Pediátrica, por su valiosa colaboración y apoyo para la culminación de este proyecto.

Al Dr. Harvy Velasco, Dr. Álvaro Izquierdo, Coinvestigadores, por su colaboración en la consecución de pacientes.

A Lorena Piñeros por la realización de las pruebas de laboratorio y su incondicional ayuda.

A los Hospitales participantes por permitir el desarrollo de este trabajo.

CONTENIDO

LISTA DE TABLAS.....	7
LISTA DE FIGURAS	8
LISTA DE ANEXOS	9
RESUMEN	10
ABSTRACT	12
INTRODUCCION.....	14
1. MARCO TEORICO	15
1.1 DISCAPACIDAD INTELECTUAL	15
1.2 DATOS EPIDEMIOLOGICOS	18
1.3 ETIOLOGIA DE LA DISCAPACIDAD INTELECTUAL	19
1.3.1 Causas prenatales	20
1.3.2 Perinatales	20
1.3.3 Factores postnatales.....	20
1.4 CLASIFICACION DE LA DISCAPACIDAD INTELECTUAL.....	22
1.5 DIAGNOSTICO	26
1.5.1 HISTORIA CLINICA	27
1.5.2 REALIZACION DE PRUEBAS DE INTELIGENCIA	29
1.5.4 ESTUDIOS DE NEUROIMÁGEN	31
1.5.5 ESTUDIOS METABÓLICOS	32
1.5.6 ESTUDIOS NEUROFISIOLÓGICOS	33
1.5.7 ESTUDIOS CITOGENÉTICOS	33
1.5.8 REGIONES SUBTELOMÉRICAS.....	36
1.5.9 TÉCNICA MLPA.....	39
1.6 COMORBILIDADES ASOCIADAS A LA DISCAPACIDAD INTELECTUAL	45
1.7 TRATAMIENTO DE LA DISCAPACIDAD INTELECTUAL	46

1.8	PRONOSTICO	48
2.	PROBLEMA	49
3.	JUSTIFICACION.....	50
4.	OBJETIVOS	51
4.1	OBJETIVO GENERAL.....	51
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	51
5.	METODOLOGIA	52
5.1	Tipo de estudio.....	52
5.2	Población.....	52
5.3	Criterios de inclusión	52
5.4	Criterios de exclusión	52
5.5	Procedimiento de recolección de la información	52
5.6	Procedimiento de recolección y análisis de la muestra.....	54
5.7	Variables a evaluar	57
5.8	Análisis.....	59
	CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	60
	CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD Y RIESGO AMBIENTAL.....	61
	DECLARACIÓN DE EXISTENCIA DE CONFLICTO DE INTERÉS	62
6.	RESULTADOS.....	63
7.	DISCUSIÓN	80
8.	CONCLUSIONES	88
9.	RECOMENDACIONES	90
	BIBLIOGRAFIA.....	91
	TRAYECTORIA DE INVESTIGADORES.....	105

LISTA DE TABLAS

Tabla 1 SALSALSA MLPA P070-B1 Human Telomere-5 probemix	55
Tabla 2 Descripción de las variables.....	57
Tabla 3 Características demográficas.....	64
Tabla 4 Información general de los pacientes con rearrreglos subteloméricos.....	66
Tabla 5 Comparación entre los pacientes con y sin rearrreglos subteloméricos.....	67
Tabla 6 Frecuencias para REARREGLO por Consanguinidad.....	70
Tabla 7 Pruebas de Independencia REARREGLO por Consanguinidad.....	71
Tabla 8 Frecuencias para REARREGLO por DI familiar	72
Tabla 9 Pruebas de Independencia REARREGLO por DI familiar	73
Tabla 10 Frecuencias para REARREGLO por Familiar enfermedad neurológica.....	74
Tabla 11 Pruebas de Independencia REARREGLO por Familiar enf neurológica.....	75
Tabla 12 Distribución de Frecuencias para REARREGLO por Severidad	76
Tabla 13 Pruebas de Independencia REARREGLO por Severidad	77
Tabla 14. Frecuencias para REARREGLO por Anomalía	78
Tabla 15 Pruebas de Independencia REARREGLO por Anomalía	79

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de Barras para REARREGLO según Consanguinidad.....	70
Figura 2. Diagrama de Barras para REARREGLO según DI familiar	72
Figura 3. Diagrama de Barras para REARREGLO según Familiar enf neurológica	74
Figura 4. Diagrama de Barras para REARREGLO según Severidad	76
Figura 5. Diagrama de Barras para REARREGLO según Anomalía	78

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Flujograma de la metodología.....	118
Anexo 2. Cconsentimiento informado para participar en el proyecto de investigación.....	119
Anexo 3. Formato de recolección de información	121
Anexo 4. Tabla con los valores de Odds Ratio obtenidas con el Kit P070.	123
Anexo 5. Tabla con los valores de Odds Ratio obtenidas con el Kit P036.	125
Anexo 6. Listado de genes presentes en las regiones con rearrreglos.....	127

RESUMEN

La Discapacidad Intelectual, aún conocida como Retardo Mental, es una patología crónica y frecuente, siendo el tercer motivo de consulta en pediatría, después de parálisis cerebral y epilepsia, con un importante impacto socioeconómico. Constituye un trastorno con múltiples causas que alteren el desarrollo cerebral del individuo. Se estima que en alrededor del 40% de los casos no se logra determinar la causa, por lo cual se denomina Discapacidad Intelectual Idiopática.

Un porcentaje no despreciable, hasta 50% de estos pacientes podrían tener una causa genética, por lo cual es importante la utilización de herramientas específicas como estudios moleculares de diagnóstico específico, que incluyan la determinación de alteraciones en las secuencias subteloméricas, siendo útil la técnica de Amplificación de Sondas dependiente de Ligamiento Múltiple (Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification, MLPA), que ofrece un nuevo panorama hacia el manejo integral y asesoramiento genético de estos pacientes.

La determinación de la causa de la discapacidad tiene una enorme relevancia, debido a que permite valorar el riesgo de recurrencia, pronóstico a corto y largo plazo, mediante un asesoramiento genético adecuado, y decidir sobre las opciones de tratamiento.

Este es un estudio descriptivo de corte transversal, donde el objetivo fue determinar la prevalencia, origen y caracterización de los rearrreglos subteloméricos por medio de la técnica MLPA en un grupo de pacientes colombianos diagnosticados como DI idiopática en edad pediátrica. Se analizaron 119 pacientes pediátricos, que consultaron al Hospital Militar Central, Instituto de Genética de la Universidad Nacional de Colombia y Fundación Hospital de la Misericordia a quienes se les aplicó un formato de recolección de información que permitió detectar a los pacientes con DI idiopática y determinar las variables del

estudio. Se tuvo en cuenta niños con DI idiopática, entre los 5 y 18 años, que aceptaron participar, y tenían a los dos padres vivos y ubicables.

Como resultados, al aplicar la técnica de MLPA se logró establecer que la prevalencia de rearrreglos subteloméricos fue de 4,2%. Tres de los cinco rearrreglos son deleciones y dos duplicaciones. Cuatro pacientes tuvieron origen “de novo” y un paciente tuvo origen hereditario por línea materna. En los pacientes con rearrreglo subtelomérico, fue mas frecuente la DI moderada y severa, las anomalías fenotípicas menores y se observó que el antecedente de familiar con otra enfermedad neurológica podría ser un factor predictor de presencia de rearrreglos subteloméricos en pacientes con DI idiopática.

Este es uno de los estudios pioneros realizados en Colombia, donde se utiliza esta técnica de MLPA, para la detección de rearrreglos subteloméricos en pacientes con DI idiopático.

Palabras clave: discapacidad intelectual, retardo mental, rearrreglos subteloméricos, MLPA.

ABSTRACT

Intellectual Disability, still known as Mental Retardation, is a chronic and frequent disease, commonly consulted in pediatric practice, after cerebral palsy and epilepsy, with a significant socioeconomic impact. It is a disorder with multiple causes that alter brain development of the individual. It is estimated that about 40% of cases cannot be determined the cause, which is called Idiopathic Intellectual Disability (ID).

A considerable percentage of these patients, up to 50%, may have a genetic basis. Thus, it is important to use specific tools, such as specific molecular diagnosis, that permit the identification of alterations in subtelomeric sequences. Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification (MLPA) technique offers a new outlook towards the integrated management and genetic counseling of these patients.

Determining the cause of disability is critical since it allows assessing recurrence the risk, short and long term prognosis, through appropriate genetic counseling. This gives the patients and his or her family treatment options.

A cross-sectional study was performed to determine the prevalence, origin and characterization of subtelomeric rearrangements by MLPA technique in a group of Colombian pediatric patients diagnosed as idiopathic DI. We analyzed 119 pediatric that visited the following centers: "Hospital Militar Central", "Instituto de Genética de la Universidad Nacional de Colombia" and "Fundación Hospital de la Misericordia". These centers were provided a data collection format that allowed detection of patients with idiopathic ID to determine the study variables. Children with idiopathic ID, between the ages of 5 and 18 were considered for the study, after informed signed consent. An additional pre-requisite was that both parents would be alive, and easy to contact.

MLPA technique results revealed 4.2% subtelomeric rearrangement prevalence. Three of the five rearrangements were deletions and two duplications. Four patients had a "de novo" origin and one patient inherited from the mother. In patients with subtelomeric rearrangement, moderate and severe the idiopathic ID and minor phenotypic abnormalities were more frequent. Last, family history of another neurological disease could be a predictor of subtelomeric rearrangements in patients with idiopathic ID.

This work contributed to pioneering studies in Colombia using MLPA to detect subtelomeric rearrangements in pediatric patients with idiopathic ID.

Keywords: intellectual disabilities, mental retardation, subtelomeric rearrangements, MLPA.

INTRODUCCION

La discapacidad intelectual (DI), comúnmente conocida como retardo mental (RM) o Retardo Global del Desarrollo (RGD), son entidades crónicas con limitaciones en el neurodesarrollo de los niños (1). Representa la tercera condición neurológica más frecuente después de la parálisis cerebral y epilepsia en la consulta pediátrica (2). Su variabilidad etiológica la convierte en un reto para los profesionales de la salud en varios niveles, incluyendo reconocimiento temprano, lograr un diagnóstico preciso, determinación de la etiología, asegurar las intervenciones necesarias, asignación de recursos y predicción de resultados finales (1).

Es una condición frecuente, con gran impacto en la vida de la persona afectada, familia y sociedad (2). Las causas específicas son identificables en menos del 50% de los individuos afectados (3). En general las causas genéticas representan el 40-50% (4), no se logra llegar a la etiología clara en el 30-50% (4,5,6). Este último grupo se denomina como DI o RM idiopático y es la población de estudio del presente trabajo (4,5).

En el estudio genético de esta patología se han desarrollado múltiples técnicas. Una de ellas es la detección de rearrreglos subteloméricos que inicio desde la década de los noventa (7). Este trabajo sería la primera descripción en población pediátrica colombiana. El presente proyecto está dirigido al estudio de la DI idiopática en pacientes en edad pediátrica, Colombianos. Se determinó la prevalencia, origen y caracterización de rearrreglos subteloméricos mediante la técnica de Amplificación de Sondas dependiente de Ligamiento Múltiple (Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification, MLPA).

La determinación de la etiología de la DI, tiene implicaciones con respecto a la estimación de riesgo de recurrencia, modificación del manejo médico y plan terapéutico (1).

1. MARCO TEORICO

1.1 DISCAPACIDAD INTELECTUAL

La discapacidad intelectual (DI), comúnmente conocida como retardo mental (RM) es una condición frecuente, con gran impacto en la vida de la persona afectada, familia y sociedad. En los niños representa la tercera condición neurológica más frecuente después de la parálisis cerebral y epilepsia (2).

La DI o el Retardo Global del Desarrollo (RGD), son entidades crónicas con discapacidades en el neurodesarrollo de los niños, las cuales representan un reto para los profesionales de la salud en varios niveles, incluyendo reconocimiento temprano, lograr un diagnóstico preciso, determinación de la etiología, asegurar las intervenciones necesarias, asignación de recursos y predicción de resultados finales (1).

El término “retraso mental” (RM) fue presentado en el año 2002, definiéndose como “una discapacidad caracterizada por limitaciones significativas en el *funcionamiento intelectual* y en la *conducta adaptativa* expresada en habilidades adaptativas conceptuales, sociales y prácticas”. La DI o RM es una entidad de por vida y se origina en una edad temprana, antes de los 18 años (1).

Recientemente, en el año 2004 el término “discapacidad intelectual” (DI) ha surgido para sustituir al término de RM. Este cambio de terminología se refleja en el cambio de título de la Asociación Americana de Retraso Mental por el título de Asociación Americana de Discapacidades Intelectuales y del Desarrollo (siglas en inglés AAIDD American Association of Intellectual and Developmental Disabilities) (8).

El uso del término DI es preferible, ya que refleja el reciente cambio en el concepto de discapacidad y se alinea mejor con el reciente énfasis emergente en las conductas funcionales y factores contextuales (1). DI será el término que

sustituirá a RM en la quinta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales [DSM 5]) (9).

Los niños menores de 5 años con discapacidades o retraso en su neurodesarrollo se diagnostican como retraso psicomotor o Retardo Global del Desarrollo (RGD) (1,9,10), describiendo a los niños pequeños cuyas limitaciones aún no han dado lugar a un diagnóstico formal de DI, que por lo general será evidente después de los 3-5 años de edad (3).

Los niños mayores de 5 años pueden realizar pruebas de inteligencia objetivas (1) que son reproducibles y validadas (10), para determinar el coeficiente intelectual (CI) y si este puntaje es menor a 70, se diagnostican como DI (1), ya que a partir de esta edad los resultados de las pruebas de CI son más confiables (9,11).

La DI idiopática se define como el grupo de pacientes con DI en los cuales después de la elaboración de historia clínica completa, examen físico riguroso, pruebas imagenológicas, metabólicas, hormonales y genéticas generales o específicas, no es posible establecer la causa (genética, ambiental o multifactorial) de su patología.

Según la Asociación Psiquiátrica Americana en el DSM IV – TR (cuarta edición, revisión del texto), del año 2000, la AAIDD, y el Acta de Educación de Individuos con discapacidades (Individuals with Disabilities Education Act [IDEA]), requiere 3 criterios diagnósticos (3):

A. Funcionamiento intelectual significativamente inferior al promedio: un puntaje de CI de 70 o inferior, en un test de CI administrado individualmente para niños. Aproximadamente dos desviaciones estándar (DE) por debajo del promedio, para una prueba que tiene una media de 100 y desviación estándar de 15, las puntuaciones de CI por debajo de 70 cumplen estos criterios (3,12,13,14,15).

B. Deficiencias asociadas en el funcionamiento adaptativo actual (es decir, la eficacia de la persona en el cumplimiento de los estándares esperados para su edad por su grupo cultural), en por lo menos dos de las 10 áreas siguientes:

comunicación, autocuidado, vida en el hogar, habilidades sociales e interpersonales, uso de los recursos de la comunidad, autodirección, habilidades académicas funcionales, trabajo, ocio, salud y seguridad (3,13).

C. El inicio es antes de los 18 años. Esto distingue a las disfunciones que se originan durante el periodo de desarrollo. El diagnóstico de DI se puede hacer después de 18 años de edad, pero la disfunción cognitiva y adaptación se han manifestado antes de los 18 años. IDEA, debido a su enfoque en niños en edad escolar, no requiere un límite de 18 años, pero se refiere al "periodo de desarrollo" (3).

La clasificación de la conducta adaptativa según la AAIDD aborda 3 grandes grupos de competencias: conceptuales, sociales y prácticas (3).

Habilidades conceptuales incluyen lenguaje, la lectura y la escritura, los conceptos de dinero y la autodirección. Las habilidades sociales incluyen habilidades interpersonales, responsabilidad personal, autoestima, credulidad, ingenuidad, y capacidad de seguir reglas, obedecer leyes, y evitar la victimización. Las habilidades prácticas son el desempeño de las actividades de la vida diaria (vestirse, comer, ir al baño y bañarse, movilidad), las actividades instrumentales de la vida diaria (trabajo doméstico, gestión de dinero, tomar la medicación, ir de compras, preparar alimentos, uso del teléfono, etc), las competencias profesionales, y mantenimiento de un entorno seguro (3).

Para que un déficit en la conducta adaptativa este presente, un retraso significativo en una de las 3 áreas debe estar presente, esto debido a que empíricamente se encuentran personas con DI que pueden tener diferentes patrones de habilidad y no puede tener déficit en las 3 áreas (3).

Los niños pequeños pueden mostrar limitaciones cognitivas, sin retrasos significativos en la conducta adaptativa. Como resultado, los nuevos casos de DI leve siguen siendo diagnosticados hasta la 9 años de edad. Además, los niños con DI pueden ser incorporados en otro diagnóstico (por ejemplo, autismo, parálisis cerebral) (3).

IDEA requiere que la disfunción cognitiva afecte el rendimiento escolar (3).

El término DI se utiliza cada vez más en su lugar, pero no ha sido adoptado universalmente, las leyes y derechos concomitantes todavía utilizan el término RM. En Europa, el término “discapacidad de aprendizaje” se utiliza a menudo para describir la DI (3).

1.2 DATOS EPIDEMIOLOGICOS

La prevalencia de la DI depende de la definición, el método de determinación, y la población. Según las estadísticas (sobre la base de la definición del DSM-IV-TR) (3), el 1-2,5% de la población tiene DI en los países desarrollados (4), otros autores reportan prevalencias en los países industrializados de 0,3% a 3% (9). En general se aceptan tasas de prevalencia oscilan entre 1% y 3% (16,18), dependiendo de las poblaciones muestreadas, criterios utilizados y métodos de muestreo (5).

En Colombia en el año 2005, mostró una prevalencia general de discapacidad de 6.3% (19). La DI leve representa a la mayoría de los paciente (85%), aproximadamente el 0,4% de la población en general presenta DI severa (9).

Las discapacidades en el neurodesarrollo o DI son entidades crónicas que tienen un impacto socioeconómico importante (20); afectan el 17% de los pacientes menores de 18 años en los Estados Unidos, algunos autores reportan un 5-10% de todos los niños (10). La detección e intervención en los pacientes con estos desordenes se estiman que para el año 2000 tenía un costo a lo largo de la vida de \$50 billones de dólares, otras entidades reportan \$11 billones en parálisis cerebral, \$2 billones en pérdida auditiva, y \$2.5 billones en alteración visual según el Centro de Control de Enfermedades de Atlanta 2008 (USA) (21).

La recurrencia de la DI en las familias con un hijo anterior con DI grave se informó entre el 3% y 9% (Centros para el Control y Prevención de Enfermedades [CDC], 2009) (9).

1.3 ETIOLOGIA DE LA DISCAPACIDAD INTELECTUAL

En la actualidad, hay más de 750 causas conocidas de DI/RM (5). Existe una amplia variación en los porcentajes de su etiología, 18.6% a 44.5% de los casos tienen causa exógena, como exposición a teratógenos o infección (10). En general las causas genéticas representan el 40-50% (4,6), siendo las más frecuentes, causas ambientales 15-20% (4), causa desconocida o que no se logra llegar a la etiología clara en el 30-50% (4,5,6). Este último grupo se denomina como DI o RM idiopático y es la población de estudio del presente trabajo (4,5). Las causas específicas son identificables en <50% de los individuos afectados (3).

Las principales categorías etiológicas que representan aproximadamente tres cuartas partes de todos los diagnósticos etiológicos realizados incluyen (en orden descendente de frecuencia aparente) (i) síndrome genético o anomalías cromosómicas, (ii) asfixia durante el parto, (iii) disgenesia cerebral, (iv) privación psicosocial severa y (v) la exposición a tóxicos prenatal (es decir, el alcohol o múltiples fármacos) (1).

El establecimiento de un diagnóstico etiológico es un desafío importante debido a que el espectro de las posibles causas es enorme y la variedad de estudios diagnósticos son extensos y costosos.

El principio más importante es una evaluación racional y secuencial; los elementos clave incluyen historial médico, familiar, desarrollo psicomotor, los exámenes dismorfológico y neurológico, así como un uso adecuado de las pruebas de laboratorio y neuroimágenes (2,22).

1.3.1 Causas prenatales

- Infecciones (embriopatía por rubeola, toxoplasmosis, listeriosis, citomegalovirus, entre otros) (23).
- Enfermedades maternas: diabetes, lupus, fiebre alta y sostenida) (23).
- Factores endocrinos (hipotiroidismo congénito).
- Factores metabólicos (Errores innatos del metabolismo).
- Alteraciones nutritivas y vitamínicas (23).
- Exposición a teratógenos (23), alcohol (incluyendo el síndrome alcohólico fetal) (24,25), cocaína, anfetaminas y otras drogas (misoprostol, anticonvulsivantes), intoxicación con plomo, intoxicación con metilmercurio.
- Factores mecánicos, radiaciones (23) y perturbaciones psíquicas.

1.3.2 Perinatales

Representan una frecuencia de 2-10%. (26,27)

- Hipoxia perinatal y postnatal (23).
- Prematurez y recién nacidos de bajo peso.
- Trauma obstétrico (23).
- Hemorragia intracraneal (23).
- Hiperbilirrubinemias (enfermedad hemolítica).
- Alteraciones metabólicas (errores innatos del metabolismo) (23)
- Hipoglucemias (23), hipernatremia, acidosis.
- Hipotermia (23).
- Infecciones (meningitis, encefalitis, etc).

1.3.3 Factores postnatales

Representan una frecuencia de 3-12%. (28)

- Infecciones (meningitis, encefalitis) (23)
- Vacunaciones (reactivación de virus atenuados)
- Alteraciones metabólicas (errores innatos del metabolismo)

- Enfermedades vasculares (23)
- Hipoglucemia, hipernatremia, hipercalcemia.
- Endocrinopatías (hipotiroidismo).
- Convulsiones (encefalopatías epilépticas).
- Hipoxia (cardiopatías congénitas, paro cardíaco, broncoaspiración).
- Intoxicaciones (23) (monóxido de carbono, plomo, mercurio).
- Traumatismos craneoencefálicos.
- Causas socioculturales. Deprivación emocional (23), carencia afectiva (estimulación ambiental deficiente).
- Desnutrición (23)

Dentro de los factores ambientales se describe fumar durante el embarazo, lo cual se asocia con un aumento de más del 50% en la prevalencia de la DI (9).

Los estudios han demostrado aproximadamente un tercio de los diagnósticos etiológicos se realizan con posterioridad a la historia clínica y examen físico. En un tercio, las pruebas de laboratorio se utilizan para confirmar un diagnóstico de sospecha basado en la historia clínica y el examen físico, y en el tercio restante, el diagnóstico etiológico se realiza teniendo en cuenta las pruebas de laboratorio solamente, por lo general llevado a cabo sobre una base de selección (1).

El éxito en la búsqueda de una etiología subyacente puede ser potenciado por ciertos hallazgos del examen clínico y físico, como ausencia de la coexistencia de rasgos autistas, historia anormal prenatal o perinatal, microcefalia, o examen neurológico anormal (1).

Además, los resultados de hallazgos neurológicos y microcefalia mejoran el rendimiento en los estudios de neuroimagen, mientras que hallazgos como la dismorfología mejora el rendimiento de la citogenética y estudios de genética molecular (1).

Como regla general, las personas con DI severa son más propensas a tener una causa biológica definida, mientras que aquellos con DI leve tienden a provenir de entornos desfavorecidos socialmente y con frecuencia tienen una historia familiar de DI leve (9,29,30).

La DI leve es 4 veces más probable que se encuentre en la descendencia de mujeres que no han terminado la escuela secundaria que en las mujeres que se han graduado. Antecedente familiar es común. Se ha visto menor detección de niños pequeños con DI leve, una posible causa de esto es que algunos niños son diagnosticados con trastornos del espectro autista y su DI no es tratada, y otra posible causa es el subdiagnóstico (3).

En general, la DI se presenta más en niños que en niñas en relación de 2:1 en la DI leve y 1,5:1 en DI severa. En parte, esto puede ser una consecuencia de que muchos de los trastornos ligados a X se asocian con DI, el más destacado es el síndrome de X frágil (3). Alrededor del 15% de los hombres con DI presentan alteraciones genéticas ligadas al cromosoma X (Stevenson y Schwartz, 2009) (9).

1.4 CLASIFICACION DE LA DISCAPACIDAD INTELECTUAL

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en su Clasificación Internacional de Enfermedades en su décima edición (CIE10) y el DSM IV distingue cuatro niveles de gravedad: DI leve (CI de 50-69), DI moderada (índice de inteligencia de 35-49), DI severa (índice de inteligencia de 20-34), y DI profunda (CI <20) (3).

A continuación se describen las características de los individuos pertenecientes a cada grupo de severidad.

- DI leve (CIE10: CI 50-69 y DSM IV CI 50-55 a 70) (31)

Es el grupo más frecuente con 85% de los casos (5), se considera que tienen una edad intelectual: 9-11 años (3) / 7-12 años. (4) Estos pacientes presentan retraso

en la adquisición de los hitos del desarrollo y del lenguaje. Suelen desarrollar habilidades sociales y comunicación durante los años preescolares (0-5 años de edad), adquieren el lenguaje con cierto retraso, pero la mayoría logran la capacidad de utilizar el lenguaje para el día a día, mantener conversaciones, y participar en la entrevista clínica. Las principales dificultades se observan en el trabajo académico, y muchos tienen problemas en lectura y escritura (31).

Tienen insuficiencias mínimas en las áreas sensoriales o motoras y con frecuencia no son distinguibles de otros niños sin DI hasta edades posteriores. Acostumbran adquirir habilidades sociales y laborales adecuadas para una autonomía mínima, pero pueden necesitar supervisión, orientación y asistencia en situaciones de estrés social o económico. Con adecuado entrenamiento, la mayoría logran la independencia en el cuidado personal (comer, lavarse, vestirse, control de esfínteres), habilidades prácticas (31).

Se puede observar inmadurez emocional y social, como incapacidad para hacer frente a las exigencias del matrimonio o de crianza de los hijos, o dificultad en adopción de las tradiciones culturales (31).

Contando con apoyos adecuados, los sujetos con DI/RM leve acostumbran a vivir satisfactoriamente en la comunidad, sea independientes, o en establecimientos supervisados (31).

- DI moderada (CIE10: CI 35-49 y DSM IV CI 35-40 a 50-55) (31)

Este grupo constituye alrededor del 10% de la población con DI (5), estos pacientes se consideran con edad intelectual: 6-8 años (3) / 4-8 años (4). Las personas en esta categoría tienen déficits más serios en el lenguaje y comprensión, y su realización final en este ámbito es limitado.

Requieren alguna guía durante su vida. Adquieren habilidades de comunicación durante los primeros años de la niñez. El logro de auto-cuidado y habilidades motoras se dificultan, algunos necesitan supervisión durante toda la vida (31).

Los avances en el trabajo escolar son limitados, una proporción de estas personas aprende habilidades básicas necesarias para lectura, escritura, y conteo, aunque es improbable que progresen más allá de un segundo nivel de escolaridad. Como adultos, las personas con DI/RM moderado son capaces de realizar trabajos prácticos sencillos, si las tareas están estructuradas y bajo supervisión calificada. Se adaptan a la vida en comunidad, usualmente en instituciones con supervisión (31).

- DI severa (CIE10: CI 20-34 y DSM IV CI 20-25 a 35-40) (31)

Incluye el 3-4% de los individuos con DI (5), estos individuos se considera que tiene una edad intelectual: 3-5 años (3) / 2-5 años. (4) Poseen menor progreso que los pacientes con severidad moderada. Requieren mayor soporte y supervisión en la gran mayoría de sus actividades durante su vida.

Presentan un mayor déficit motor o de otro tipo de déficit relacionado, indicando la presencia de daño clínicamente significativo o trastornos del desarrollo del SNC. Durante la niñez adquieren un lenguaje comunicativo escaso o nulo, en la edad escolar pueden aprender a hablar y ser adiestrados en habilidades elementales de cuidado personal (31).

Se benefician limitadamente de la enseñanza de materias preacadémicas como la familiaridad con el alfabeto y cálculo simple, pero pueden dominar ciertas habilidades como aprendizaje de lectura global de algunas palabras imprescindibles para la "supervivencia". Los adultos pueden ser capaces de realizar tareas simples estrechamente supervisadas en instituciones.

En su mayoría se adaptan a la vida en la comunidad a no ser que sufran alguna discapacidad asociada que requiera cuidados especializados o cualquier otro tipo de asistencia (31).

La DI severa está más a menudo relacionada con causas biológicas, más comúnmente prenatales, puede ser identificada su causa en más del 75% de los casos. Las causas incluyen trastornos genéticos y epigenéticos cromosómicos (por ejemplo, el síndrome de Down, Síndrome de Wolf-Hirschhorn, el síndrome de delección 1p36, el síndrome X frágil, síndrome de Rett, Angelman y los síndromes de Prader-Willi), anomalías del desarrollo del cerebro (lisisencefalia), y los errores innatos del metabolismo o trastornos neurodegenerativos (mucopolisacaridosis).

Debido a que los trastornos que alteran la embriogénesis temprana son comunes y graves, mientras más temprano se produce el problema en el desarrollo, sus consecuencias tienden a ser las más graves (3).

- DI profunda (IQ) (CIE10: CI inferior a 20 y DSM IV CI 20-25) (31)

Presente en el 1-2% de las personas con DI (5), se considera que tienen una edad intelectual: <3 años (3) /0-2 años (4). La mayoría presentan una enfermedad neurológica identificada que explica la DI. Durante los primeros años desarrollan considerables alteraciones del funcionamiento sensorio motor. Las personas afectadas tienen severas limitaciones en la comprensión y expresión del lenguaje y habilidad para comprender instrucciones (31).

La mayoría de estas personas no tienen movilidad o está restringida, presentan incontinencia, y comunicación no verbal rudimentaria. Poseen poca o ninguna capacidad para atender a sus propias necesidades básicas, requieren ayuda y supervisión constantes (31).

El desarrollo motor, habilidades para la comunicación y cuidado personal pueden mejorar si se les somete a un adiestramiento adecuado. Algunos de ellos llegan a realizar tareas simples en instituciones protegidas y estrechamente supervisados (31).

En la clasificación de la CIE10 se incluyen otras 2 categorías que son (31):

- Otra DI o RM (CIE10) (31)

Esta categoría debe usarse cuando la evaluación del grado de retraso intelectual por medio de los procedimientos habituales es difícil o imposible por deficiencias sensoriales o físicas (ciegos, sordo-mudos o personas con discapacidad física) (31).

- DI no especificada (CIE10 y DSM IV) (31)

En las pruebas para clasificar la discapacidad, la información disponible es insuficiente para asignar al paciente a una de las categorías anteriores (31).

1.5 DIAGNOSTICO

Se ha observado que la determinación de una etiología subyacente frecuentemente tiene implicaciones con respecto a la estimación de riesgo de recurrencia y modificación del manejo médico y plan terapéutico para un niño en particular (1).

El diagnóstico etiológico es un reto, debido a diversos factores genéticos y ambientales pueden contribuir a su patogénesis (32,33).

En el enfoque de un paciente con DI o RM se debe tener en cuenta confirmar y clasificar la discapacidad del desarrollo neurológico de forma precisa, a través de

pruebas de laboratorio, antecedentes y examen físico, lograr la determinación de la etiología, la identificación y organización de los apoyos necesarios e intervenciones de rehabilitación de servicios; asesorar a la familia acerca de las consecuencias del diagnóstico desde la perspectiva individual y familiar, incluyendo una discusión de los posibles riesgos de recurrencia y posibles resultados y la identificación de posibles condiciones médicas o de comportamiento que pueden requerir intervenciones médicas específicas o de otro tipo para optimizar la realización del pleno potencial de desarrollo y cognitivo del niño (es decir, trastornos convulsivos, dificultades de atención, trastornos del sueño, espasticidad, trastornos de conducta) (1,2,3,4,5).

Esta evaluación detallada a menudo requiere la colaboración de varios profesionales de la salud, incluyendo genetistas, neuropediatra, psiquiatras infantiles, endocrinólogos pediatras, oftalmólogos, otorrinolaringólogos, etc, quienes apoyarán el manejo terapéutico del paciente y orientan a terapeutas físico, ocupacional y lenguaje (1).

1.5.1 HISTORIA CLINICA

En la elaboración de la historia clínica se deben incluir los antecedentes del paciente (9,10), incluyendo antecedentes prenatales durante el embarazo de la madre con el niño afectado, sangrado vaginal, diabetes gestacional, infecciones intercurrentes, o condiciones médicas. El uso materno de medicaciones, tabaco, alcohol, o drogas ilícitas. El trabajo de parto, si fue espontáneo o inducido, su duración, el modo de presentación, aspiración de meconio, anomalías en el monitoreo cardíaco fetal, e indicación para la cesárea si es que ocurrió. Parámetros importantes como peso de nacimiento, puntaje del APGAR, duración de la estancia hospitalaria neonatal, y aparición de síntomas neurológicos (1).

Indagar en profundidad y detalle la historia de la familia completa que abarca tres generaciones (10), consanguinidad de los padres, anteriores muertes neonatales

o en la niñez familiares o pérdidas maternas durante el embarazo. El origen étnico y el origen geográfico (1).

Antecedentes patológicos o condiciones médicas crónicas en curso, admisiones hospitalarias, procedimientos quirúrgicos, uso de medicaciones (1).

Antecedentes psicosociales como estado matrimonial de los padres, custodia, y socioeconomía, como empleo y educación de los padres, relaciones interpersonales, adopción, negligencia parental, abuso, o eliminación de la atención del niño de un cuidador. Situación actual con respecto a la prestación de los servicios de rehabilitación (1).

Determinar la edad del niño donde los padres perciben preocupación inicial sobre dificultades en el desarrollo, determinar la edad de logro de los hitos del desarrollo. Determinar específicamente si ha habido alguna pérdida de la función o habilidades de desarrollo. El rendimiento actual de desarrollo en cada dominio, comportamiento con pares, actividades de la vida diaria, tiene que ser comprobado, posibles comorbilidades paroxísticas como conductas disruptivas, trastornos del sueño, importantes inquietudes sobre el comportamiento y dificultades de alimentación (1).

El examen físico general, incluye medición de altura, peso y su clasificación correspondiente, cuidadosa búsqueda de rasgos dismórficos dentro del contexto de la variación familiar y étnica. El niño debe evaluarse la piel, descartar visceromegalias, columna, y circunferencia de la cabeza (1,10).

Examen neurológico que incluya los nervios craneales, componente motor posibles asimetrías, masa muscular, fuerza, tono, reflejos de estiramiento, y las respuestas plantares. Movimientos anormales, marcha, pruebas de destreza manual. Evaluación del neurodesarrollo, competencias lingüísticas, comprensión de conceptos abstractos y analogías. Expresión espontánea y la respuesta a las preguntas directas, habilidades motoras finas (1,10).

1.5.2 REALIZACION DE PRUEBAS DE INTELIGENCIA

El uso de pruebas estandarizadas de desarrollo e inteligencia. Se ha observado que la puntuación obtenida realmente en la aplicación de una sola prueba no es precisa, por lo que en la actualidad la realización de estas pruebas por parte de psicología, se desarrolla en varias sesiones para determinar el puntaje final del CI (1).

Las comparaciones de las tasas de identificación de DI entre los diferentes grupos culturales están sujetas a debate debido a factores de confusión importantes. Estos incluyen el efecto de la educación, especialmente en los estudios de los niños, y adecuación cultural de los test de inteligencia. A menudo se argumenta que las pruebas basadas en el rendimiento en lugar de la capacidad verbal podrían ser más apropiadas en algunos grupos (34).

Algunos ejemplos de evaluación individual estandarizada son los siguientes: (31)

Lactantes:

- Escala de Bayley del desarrollo de lactantes y preescolares, tercera edición (Bayley–III™) (edad de 1 a 42 meses).
- Direccionamientos de IDEA 2004 regulaciones que requieren los lactantes y preescolares para recibir servicios de desarrollo en áreas física, cognitiva, comunicación, social–emocional y desarrollo adaptativo (31).

Preescolares:

- Escala de Inteligencia en preescolares y primaria, cuarta edición (WPPSI-IV®) (edades 2 años 6 meses a 7 años 3 meses), con evaluación de habilidades cognitivas (verbal, perceptual, memoria de trabajo, and velocidad de procesamiento).
- Escala de habilidades de niños de McCarthy (edades 2 años 6 meses a 8 años 6 meses) (31).

Niñez y adolescencia (temprana o media)

- Escala de inteligencia para niños de Wechsler, cuarta edición, integrada (WISC-IV®) (edad 6 años a 16 años 11 meses), Evalúa habilidades cognitivas (verbal, perceptual, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento). Es la prueba más usada por los psicólogos (3,31).

Evaluación no verbal

- Escala de desempeño internacional Leiter Revisada (Leiter International Performance Scale: Revised) (edad 2 años a 21 años). Evalúa las habilidades cognitivas de niños con bajo desempeño académico (visualización, razonamiento, atención, y memoria) (31).

Para medir su impacto, se usan escalas estandarizadas internacionales como Vineland Adaptive Behavior Scales (VABS) y Escala de conducta adaptativa de la AARM. La VABS es la prueba más común de la conducta adaptativa, consiste en entrevistas semi-estructuradas con los padres y cuidadores y profesores que evalúan la conducta adaptativa en cuatro ámbitos: comunicación, habilidades de vida diaria, la socialización y las habilidades motoras (3).

Otras pruebas de comportamiento de adaptación incluyen Escala de Comportamiento Independiente los Woodcock-Johnson -Revisado, Escala de Conducta adaptativa de la AAIDD (ABS-2^a edición) y Sistema de Evaluación del Comportamiento Adaptativo (ABAS-2^a edición) (3).

1.5.3 EXAMENES PARACLINICOS

Los exámenes de laboratorio se basan en las directrices del Colegio Americano de Genética Médica, Academia Americana de Neurología/Neurología infantil y Academia Americana de Pediatría (AAP), mediante un enfoque selectivo, racional, individualizado para el contexto particular del niño y familia en proceso de evaluación (1).

El comité de genética de la AAP en 2006 propuso una evaluación genética óptima en niños con retraso en su neurodesarrollo o DI, en el “tamizaje y vigilancia del desarrollo de lactantes y niños menores”, resalta la detección temprana y remisión para valoración por pediatría. El objetivo de la evaluación diagnóstica es detectar la etiología de la discapacidad, incluyendo cualquier causa médica genética”. Esta evaluación pediátrica determina la necesidad de valoración neurológica, pediatras del desarrollo, evaluación audiológica, oftalmológica y rehabilitación (10).

La AAP ha publicado unas directrices para los niños con alteraciones genéticas específicas asociadas a DI (síndrome de Down, síndrome X frágil, y síndrome de Williams) (3).

Las pruebas médicas de diagnóstico para niños con DI mas frecuentemente utilizadas incluyen neuroimágen, pruebas metabólicas, genéticas, cromosómicas, análisis de microarrays y electroencefalograma (EEG). Estas pruebas no deben utilizarse como instrumentos de evaluación para todos los niños con DI (3).

La realización de pruebas diagnósticas debe basarse en el historial médico y familiar, examen físico, pruebas de otras disciplinas, y deseos de la familia (3). Si después de una historia clínica detallada, examen físico, el diagnóstico clínico específico se sospecha, las investigaciones de laboratorio de forma selectiva debería dirigir esa sospecha clínica (1).

1.5.4 ESTUDIOS DE NEUROIMÁGEN

Si hay evidencia para una posible asfixia intraparto, la realización de neuroimágen debe llevarse a cabo (1,9,10). El rendimiento etiológico de la neuroimágen ha mejorado por la presencia de hallazgos neurológicos (microcefalia, asimetrías), con la resonancia magnética (1).

La tomografía computarizada (TC) contribuye al diagnóstico etiológico del RGD en aproximadamente el 30% de los niños, con el aumento del rendimiento, si los

hallazgos del examen físico están presentes. La resonancia magnética cerebral es más sensible que la TC, con anomalía encontrada en un 48,6% a 65,5%, promedio de 50% de los niños con discapacidad (1,9). La resonancia magnética explora un número significativo de marcadores sutiles de la disgenesia cerebral en los niños con DI (3).

La tomografía por emisión de positrones (PET), ha permitido nuevas incursiones en la etiología, a través de la evaluación del metabolismo de la glucosa, síntesis de serotonina y estado del receptor, como γ -aminobutírico (GABA) (9,35). La investigación en la estructura e imagen funcional pueden contribuir en el estudio de estos pacientes (9,36).

La Espectroscopia por resonancia magnética (MRS) proporciona el mecanismo de medición de la bioquímica del cerebro a nivel regional y útil en el diagnóstico de ciertas condiciones genéticas y metabólicas (1).

1.5.5 ESTUDIOS METABÓLICOS

Las enfermedades metabólicas hereditarias son responsables de 1% a 5% de la DI no especificada, el rendimiento promedio de las investigaciones metabólicas es de un 1% (1,37). Se puede obtener un rendimiento más alto en la detección específica, siguiendo indicios clínicos como (i) antecedentes familiares de un niño afectado de manera similar, (ii) consanguinidad de los padres, (iii) regresión del desarrollo, (iv) descompensación episódica, (v) hallazgo dismórfico, que puede incluir la participación de diferentes órganos, (vi) falta de crecimiento adecuado y (vii) anomalías oftalmológicas diversas; anomalías en los resultados de neuroimagen, con la participación de los ganglios basales en ausencia de asfixia intraparto evidente o inexplicables cambios en la sustancia blanca (1).

Pocas enfermedades metabólicas hereditarias causan DI/RM aislado y estable. Otros signos neurológicos tales como regresión, ataxia, convulsiones, trastornos del movimiento o problemas de comportamiento son más comunes (2).

El tamizaje metabólico implica prueba de gases en sangre capilar, lactato, amoníaco, función hepática, amino ácidos en sangre y orina, ácidos orgánicos, niveles de carnitina, ácidos grasos de cadena muy larga, y función tiroidea (1,9).

Formas frustras de trastornos de aminoácidos y ácidos orgánicos se asocian con DI en la ausencia de las manifestaciones comúnmente asociados del cambio de comportamiento, letargo y coma (3).

Los programas de tamizaje neonatal han disminuido el número de personas con DI/RM debido a enfermedades metabólicas y endocrinas en muchos países, para la detección de trastornos potencialmente tratables (2).

Algunas pruebas metabólicas en poblaciones relativamente homogéneas, pueden tener un rendimiento más alto de trastornos metabólicos específicos, por ejemplo la población finlandesa, Judios Ashkenazi o tribus árabes (2).

1.5.6 ESTUDIOS NEUROFISIOLÓGICOS

El electroencefalograma (EEG) es apropiado cuando la historia clínica sugiere convulsiones, eventos paroxísticos, o un síndrome epiléptico subyacente (1,9). La electromiografía o estudios de conducción nerviosa se justifican cuando hay sospecha clínica de afectación periférica neuromuscular o las neuroimagen indican participación de la sustancia blanca central (1).

1.5.7 ESTUDIOS CITOGENÉTICOS

Es necesario conocer la causa de la discapacidad para valorar el riesgo de recurrencia, pronóstico a corto y largo plazo, mediante asesoramiento genético

adecuado, y decidir sobre opciones de tratamiento (6,38). Los estudios citogenéticos estudian alteraciones numéricas y estructurales de los cromosomas y permiten la detección de portadores, asesoramiento genético, diagnóstico prenatal y el diagnóstico genético preimplantacional (9).

Los defectos genéticos son causas importantes que ameritan identificación y en los últimos años se ha observado un progreso importante en la identificación de los genes implicados (9).

El rendimiento combinado para lograr el diagnóstico de los análisis genéticos convencionales es del 5-10%. Las nuevas tecnologías de alta resolución de todo el genoma proporcionan mayor tasa de detección de desequilibrios cromosómicos sutiles, lo que es necesario para mejorar el diagnóstico de pacientes con RGD o DI/RM (38).

La consanguinidad de los padres, la pérdida o regresión de los hitos del desarrollo, o pérdida inexplicable previa de los padres de un niño son probablemente causados por una enfermedad definida, y una evaluación genética global se debe considerar (9,11).

Si existen antecedentes familiares de consanguinidad o un miembro cercano de la familia (hermano, tía/tío, o primo) tiene DI de causa conocida, la prueba específica a la enfermedad conocida debe ser realizada (9).

El *cariotipo de bandejo G* convencional hace especial hincapié en el número de cromosomas, duplicaciones, deleciones o translocaciones cromosómicas (3). Tiene un rendimiento diagnóstico de 3.7%, para anomalías estructurales y 8% para anomalías numéricas (39); permitiendo identificar aberraciones, deleciones, inversiones, inserciones, translocaciones, sitios frágiles y otros reordenamientos más complejos (40,41).

Esta técnica es el método estándar de la investigación de anomalías cromosómicas y una prueba clínica habitual para pacientes con RGD o DI/RM, está indicado en niños con múltiples anomalías o una historia familiar positiva

(3,6); con una frecuencia de detección de anomalías cromosómicas microscópicas que varía entre el 9% - 36% (10,42).

En recién nacidos el porcentaje de detección varía desde 3 a 15% dependiendo de la selección de los pacientes y la inclusión del síndrome de Down en la cohorte (10,43). Esta técnica no puede detectar pequeñas anomalías estructurales de menos de 4Mb (6).

Variaciones en el número de copias (VNC) se definen como cambios en el ADN mayores a 1kb que difieren entre los individuos. Estas variaciones incluyen duplicaciones o deleciones y puede implicar grandes regiones de ADN. Las VNC tienen un papel importante en la modulación del espectro fenotípico tanto en un solo gen y enfermedades multigénicas. Ellos no están distribuidos al azar a través del genoma, y su presencia se correlaciona con características cromosómicas estructurales (repeticiones invertidas, duplicaciones, regiones altamente homólogas).

En los últimos años, microarrays de ADN han aumentado la capacidad para la detección de variaciones polimórficas tanto patológicas y neutras, mediante el análisis completo del genoma (44).

Los **factores epigenéticos** (por ejemplo, remodelación de la cromatina) también juegan un papel en el estudio de pacientes con RGD o DI/RM (9,45).

La sospecha clínica de una posible etiología subyacente o síndromes específicos puede indicar pruebas moleculares dirigidas. Estos estudios especializados y específicos son mejor orientados en conjunto con la colaboración de un genetista clínico o neurogenetista (1).

Van Karnebeek et al. encontró que las anomalías cromosómicas detectables mediante estudios citogenéticos clásicos en niños con RGD o DI/RM obtuvieron un porcentaje de detección del diagnóstico en aproximadamente el 10% de los pacientes (1,9). Estos estudios se utilizan y recomiendan en niños donde no se conozca la etiología de su discapacidad (10).

Varios métodos basados en hibridación fluorescente in situ (FISH), la reacción en cadena de polimerasa (PCR), y las técnicas de arrays, se han desarrollado durante los últimos años para aumentar la tasa de detección (6).

Los rasgos dismórficos observados pueden impulsar a realizar pruebas específicas para entidades tales como el síndrome de Down, síndrome de X frágil (las pruebas de repetición del triplete FMR1) (1,9,10). Dieciocho genes se han asociado con alteraciones ligadas al cromosoma X, tanto sindrómico como no sindrómico), síndrome de Rett, síndrome de Prader-Willi/Angelman, mediante la técnica FISH hibridación fluorescente in situ) (1,9,46).

Hibridación genómica comparativa, mide el número cambios de copias en las secuencias de ADN en pequeños segmentos de todo el genoma (supresiones, duplicaciones), ha dado resultados positivos con cariotipo normal, antes de documentarse en el contexto clínico de RGD o DI/RM (1). La ganancia o pérdida de genoma de la muestra respecto al control es representada en coeficientes que permitirán su posterior identificación y cuantificación mediante microscopio de fluorescencia (47,48). Esta es una de varias nuevas tecnologías que permiten la rápida detección de anomalías cromosómicas como microdeleciones y microduplicaciones de las muestras de ADN genómico (9,49).

1.5.8 REGIONES SUBTELOMÉRICAS

Partiendo de que todos los pacientes con DI/RM deben ser investigados por el origen causal de la enfermedad, los acontecimientos recientes en la tecnología de genética molecular han cambiado fuertemente el enfoque genético la DI/RM (50,51). Las causas más frecuentes de DI/RM son trisomía 21, anomalías cromosómicas en regiones subteloméricas (52), síndrome de alcohol fetal, y síndrome de X frágil (2).

Las regiones subteloméricas están ubicadas en la porción más distal del cromosoma, se estima que estas regiones abarcan el 5% del genoma. La mayoría de estas regiones presentan elevada concentración de genes y son propensas a sufrir recombinaciones debido a la gran similitud de secuencias (53,54,55). Estas regiones tienen varias funciones, como incrementando la diversidad génica, participan en regulación y estabilización de la estructura cromosómica, bloqueando o propagando el silenciamiento génico, y participan en el mantenimiento del telómero en ausencia de la telomerasa, impidiendo la degradación de los nucleótidos (56,57).

Las regiones subteloméricas suelen estar enriquecidas por muchos genes, y más susceptibles a reordenamientos aberrantes que otras regiones cromosómicas (58).

Las bandas ricas en genes de las terminales de los cromosomas suelen ser bandas de luz y por lo tanto sus deleciones/duplicaciones son difíciles de identificar en el bandeo G convencional de los cromosomas. Este concepto ha generado interés en el tamizaje de las regiones subteloméricas de todos los cromosomas en los niños con DI/RM (6).

Desde la identificación de reordenamientos subteloméricos submicroscópicos como causa de DI/RM idiopático en 1995, las pruebas para detectar anomalías subteloméricas se han convertido en un paso importante para la evaluación clínica y diagnóstico etiológico de RGD/DI inexplicable en países occidentales (58).

La prevalencia de aberraciones subteloméricas se ha informado variable entre los diferentes estudios en función de los criterios de inclusión seleccionados. Se ha informado tan bajo como cero en casos seleccionados levemente afectados, hasta 15.9% en DI/RM moderado a grave altamente seleccionados, con rasgos dismórficos, malformaciones congénitas, historia familiar de abortos (59,60). Estas

aberraciones pueden llegar a ser la causa de un 2 a 7% de los casos de DI/RM idiopático (61,62).

Las alteraciones subteloméricas son ampliamente aceptadas de estar presentes en el RGD o DI/RM o anomalías congénitas múltiples (ACM), aunque el mecanismo de causa-efecto exacto no ha sido bien definido (58). Los reordenamientos submicroscópicos teloméricos representan aproximadamente la mitad de las anomalías cromosómicas estructurales (1,10).

Pequeñas deleciones en las bandas de luz terminales pueden ser ignorados por cariotipo convencional. Cuando el cariotipo convencional es normal, el estudio de rearrreglos subteloméricos es un importante componente diagnóstico en la evaluación de un niño con retraso del desarrollo o DI/RM (1,6,10).

Los reordenamientos relacionados con los extremos de los cromosomas se encuentran para ser responsable de aproximadamente 5-7% de todos los casos de DI/RM (6).

Los avances en técnicas de citogenética molecular, como la hibridación fluorescente in situ (FISH), técnica de Amplificación de Sondas dependiente de Ligamiento Múltiple (MLPA) y la técnica de hibridación genómica comparativa array (HGCa), han dado como resultado la detección de reordenamientos subteloméricos submicroscópicos en aproximadamente el 5% (0-23%) de pacientes con RGD/RM (58).

En una revisión sistemática de la literatura de estudios de diagnóstico de DI/RM (Van Karnebeek et al. 2005), las aberraciones cromosómicas detectables mediante estudios citogenéticos clásicos demostraron tener un rendimiento diagnóstico en 9.5%. El promedio de beneficio adicional con los estudios subteloméricos es del 4,4%, aunque la tasa de anomalías subteloméricas en DI puede ser tan alta como 10% (2,9,52,63).

En el 50-60% de los casos de DI/RM catalogados como «criptogénicos o idiopáticos» se considera que las causas genéticas no bien conocidas

desempeñan un papel importante. Esta alta tasa de casos en los que no es posible determinar la etiología, limita tanto el diagnóstico etiológico como eficiencia de la consejería genética, e impide la detección de portadores y el diagnóstico prenatal en familias que tienen uno o más miembros afectados de DI/RM (64).

En la última década se ha constatado que los reordenamientos cromosómicos submicroscópicos que afectan a los telómeros pueden ser una causa significativa de DI o DI/RM esporádico y familiar, con o sin malformaciones asociadas, explicando entre un 5% y un 30% de los pacientes con DI o RM criptogénico. (65,66,67,68,69,70,71,72).

Alrededor del 6% de la DI idiopática puede ser explicada por anomalías microcromosómicas que pueden ser identificadas por bandeo cromosómico de la alta resolución, FISH o reordenamientos subteloméricos cromosómicos (3). Sin embargo, la obtención de una prevalencia exacta de las alteraciones en las regiones subteloméricas en RGD/RM idiopático es difícil (3,58).

Se han usado diferentes técnicas como FISH, con reconocimiento de alteraciones en el 7.4% de los pacientes con DI moderado a severo y 0.5% de pacientes con DI/DI leve, donde no se habían detectado alteraciones en exámenes genéticos de rutina (1,10). Al comparar la técnica de cariotipo convencional, se ha descrito detección de anomalías en un 6,5%, mientras que la técnica de MLPA identificó 31,8% (58).

1.5.9 TÉCNICA MLPA

La técnica de Amplificación de Sondas dependiente de Ligamiento Múltiple_(sigla en inglés MLPA, Multiplex ligation-dependent probe amplification) (9), es una técnica molecular que contiene sondas específicas para cada región subtelomérica para detectar deleciones o duplicaciones y permite la detección de reordenamientos subteloméricos (58). Esta técnica es un método sencillo basado en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la cuantificación relativa de

alrededor de 45 secuencias de ácidos nucleicos en una sola reacción. Es sensible y requiere una cantidad muy pequeña de ADN (20 ng de ADN). Es una técnica reproducible, con un alto rendimiento y costo (71).

La interpretación de los resultados se realiza mediante la comparación de los picos del paciente con los del control mediante un examen visual de los perfiles de los picos o por análisis estadístico de la altura de los picos (6).

Los productos de un tamaño diferente, son separados por electroforesis capilar (73,74,75). Esta específicamente diseñada con un conjunto de sondas para pruebas de los desequilibrios subteloméricos en kits de prueba en humanos SALSA P070 y P036B del telómero (MRC-Holland, Amsterdam, Holanda; <http://www.mrc-holland.com>) (58).

Toda alteración detectada se recomienda sea confirmada por un segundo kit de MLPA u otra técnica en función del material disponible: PCR cuantitativa, hibridación in situ con fluorescencia (FISH) o Hibridación genómica comparativa array (HGCa). En este estudio se usó un kit de MLPA P070 y luego un segundo kit de MLPA P036 para su confirmación, siguiendo las instrucciones del fabricante (58).

Para que los resultados sean consistentes y positivos en cada paciente, las muestras de sus padres deben ser evaluadas (58). MLPA es más eficiente cuando las muestras de pacientes y los padres se recogen al mismo tiempo, y estrecha comunicación entre la clínica y laboratorio (76).

La técnica MLPA es una alternativa rápida, precisa, fiable y rentable comparada con la técnica de FISH, para la detección de reordenamientos subteloméricos en pacientes con DI idiopática (58,77). Demostrando ser una técnica fiable y sensible para detectar reordenamientos subteloméricos según estudios de Koolen et al (71), con una tasa de detección de aberraciones subteloméricas por MLPA del

6,7%, con aberraciones clínicamente relevantes de un 4,3%. Esta técnica fue utilizada en el presente estudio (6,78.79).

Rooms et al, evaluó 275 pacientes con DI idiopático, usando la técnica MLPA y detectó en un 4,4% alteraciones subteloméricas (6,78.79).

En el estudio de K. Mandal, et al. la tasa de detección fue de 4,6%, donde fueron más frecuentes la deleciones (dos pacientes) que las duplicaciones (un paciente). Las tasas de detección aumentan en los pacientes con características dismórficas como se puede observar en el estudio de K. Mandal, et al. donde se encontró que el 13% de las alteraciones subteloméricas fueron en niños dismórficos contra 4,6% en todos los niños con DI/RM idiopático) (6,79).

En 2010 Ye Wu, et al, usaron la técnica de MLPA seguido por el análisis confirmatorio, logrando una tasa de detección de 5,1% (23/451) en pacientes chinos con RGD/RM moderado a severo sin explicación clínica (58).

Estudios basados en la técnica FISH son capaces de detectar translocaciones, sin embargo, duplicaciones segmentarias pequeñas pueden pasar desapercibidas (6).

Para identificar los desequilibrios subteloméricos y microdeleciones, la técnica FISH es costosa. Por lo tanto, el bajo costo de la técnica MLPA la convierte en una alternativa viable que aumentaría la identificación de alteraciones cromosómicas (58).

Otros métodos para la detección de los subtelómeros son hibridación genómica comparativa array (HGCa) y FISH telomérico (58), FISH multicolor/cariotipo espectral (M-FISH/SKY), prueba de hibridación amplificable múltiple (MAPH) y marcaje de primed in situ (PRINS) (6).

HGCarray esta descrita como una técnica robusta para la detección de variaciones de número de copias; la tasa de detección es 4,8% a 20% de todo el tamizaje del genoma (80) y 4,4% cuando sólo los subtelómeros son tamizados

(52). Se reveló alteraciones submicroscópicas en el 5-17% de los pacientes con DI/RM con resultados normales de las pruebas citogenéticas convencionales.

Pruebas genómicas de microarrays tienen una resolución 10-10000 veces mayor que la de cariotipo convencional, identificando desequilibrios raros, de novo, submicroscópicos intersticiales o VNC en aproximadamente 5-20% de los casos de DI/RM idiopático y anomalías congénitas múltiples, dependiendo de la selección clínica de pacientes (51).

Sin embargo, esta técnica de array es relativamente difícil, costosa y requiere un escenario diferente para su instrumentación. La multiprueba telomérica FISH es otra técnica para examinar los subtelómeros. Tasa de detección de reordenamientos subtelo méricos cromosómicos no balanceados por FISH varía de 1,8% a 13,3% con un promedio de 4 a 8% (58).

Los modelos económicos son importantes para ayudar a los profesionales de la salud a tomar decisiones basados en las estrategias disponibles. La combinación de tres kits de MLPA para los desequilibrios submicroscópicos más frecuentes, es un recurso valioso para la detección de pacientes con ACM/RM. MLPA es una alternativa eficaz y puede aumentar el diagnóstico genético de los desequilibrios cromosómicos hasta cuatro veces (76).

La técnica MLPA es fácil de realizar y rentable en comparación con la multiprueba FISH e HGC array (77,81), y debe ser incorporado en la evaluación del RM/retraso del desarrollo (6).

La técnica de MLPA está siendo utilizado como herramienta de detección para diversos trastornos, incluyendo DI/RM (6).

Para la mayoría de los reordenamientos subtelo méricos, un fenotipo específico no se ha definido, por lo que el reconocimiento y la selección de pacientes para estas pruebas es un desafío en la práctica clínica. Algunas de las características clínicas comunes podrían ser compartidas por los pacientes con diversas anomalías subtelo méricas (58).

Una lista de cinco puntos de las características clínicas de pre-selección de pacientes para reordenamientos subteloméricos fue propuesto por De Vries et al, entre ellas: 1) historia de la familia de DI/RM, 2) aparición prenatal del retraso del crecimiento, 3) anomalías de crecimiento postnatal; 4) al menos dos rasgos faciales dismórficos, y 5) por lo menos una característica dismórfica no-facial y/o anomalía congénita (58).

Se ha observado que los pacientes con RGD o DI/RM moderado a severo con un cariotipo normal, microcefalia, bajo peso al nacer, antecedente materno de aborto, dismorfia facial y no facial y otras anomalías congénitas, pueden ser rasgos comunes compartidos por la mayoría de los pacientes con RGD o DI/RM con alteraciones subteloméricas submicroscópicas (58).

A pesar de que las variaciones subteloméricas benignas existen, la mayoría de las alteraciones subteloméricas de novo consideradas patógenas. Los pacientes con similares anomalías subteloméricas submicroscópicas pueden dar lugar al reconocimiento de los fenotipos específicos, y esto será útil en la práctica clínica para el diagnóstico etiológico del RGD/RM (58).

Las consecuencias clínicas son determinadas por la ubicación y tipo del reordenamiento, tal como deleciones o duplicaciones, así como el tamaño de las alteraciones, incluyendo el número y la función de los genes implicados (58).

Cuando hay una historia familiar de DI o RGD sin etiología clara, la prueba citogenética (por ejemplo, los estudios cromosómicos de alta resolución, pruebas de FISH para regiones subteloméricas e incluso de microarrays basados en citogenética) es apropiada (9).

La mayor identificación de nuevos síndromes de microdelección / microduplicación se basa en exacta correlación genotipo-fenotipo, que se caracteriza por la asociación de aberraciones cromosómicas similares y presentaciones clínicas superpuestas entre los pacientes afectados (51).

Se han reconocido algunos síndromes asociados a DI/RM por ejemplo deleciones en estas regiones subteloméricas como el síndrome de supresión 1p36, es el síndrome de microdeleción subtelomérica más común (1:5.000 nacimientos) (3,10). El síndrome cri-du-chat, causado por deleción del telómero en el brazo corto del cromosoma 5 (6,10). El síndrome de Wolf-Hirschhorn (4p-). Estos síndromes pueden no ser detectados en un cariotipo de rutina (6,11,82).

La mayoría de los síndromes subteloméricos que causan DI/RM, detectados por FISH no han sido totalmente delineados (10). Sin embargo, la mayoría de fenotipos por defectos subteloméricos quedan por definir (71).

Los anteriores hechos hacen énfasis en la utilidad de la detección de los subtelómeros en todos los pacientes con DI/RM, sobre todo cuando las características clínicas no son sorprendentemente sugerentes y el cariotipo es normal (6).

Con el advenimiento de nuevas técnicas genéticas, nuevas alteraciones cromosómicas críticas se han descubierto en los últimos años, y un número considerable de casos de DI/RM, que antes se consideraban formas "idiopáticas", se clasifican ahora como condiciones de síndromes clínicos reconocibles, con fenotipos (51).

Varias directrices han sido formuladas para una óptima evaluación clínica de un niño con retraso del desarrollo o DI/RM. Con el advenimiento de las nuevas tecnologías, la etiología de más casos de DI/DI idiopático se ha dilucidado. Nuevas directrices para la evaluación de niños con DI/RM, recomienda la evaluación de los subtelómeros (6,22,83).

Estas herramientas moleculares ayudarán a los genetistas para evaluar el riesgo de recurrencia en la familia en la etapa de asesoramiento genético, siendo importante es el conocimiento de las bases moleculares de DI/RM (50).

La determinación de un diagnóstico etiológico específico es fundamental para comprender la naturaleza del problema, dando respuestas a las preguntas sobre

el pronóstico, riesgos de recurrencia, dirección de las terapias específicas, y lograr la inclusión significativa de las personas con discapacidad en la sociedad (51).

La capacidad de reconocer estos hallazgos patológicos y/o comportamientos ha llevado a una mejoría significativa en el rendimiento diagnóstico en pacientes con DI/RM (51).

1.6 COMORBILIDADES ASOCIADAS A LA DISCAPACIDAD INTELECTUAL

Los niños con DI a menudo tienen comorbilidades neurológicas y psiquiátricas. Hasta una quinta parte presentan epilepsia a la edad de 10 años (9,84). La probabilidad de desarrollar epilepsia es cinco veces mayor para los niños con DI severa (35%) que para las personas con DI leve (7%) (9).

La coexistencia de parálisis cerebral está presente en el 6 al 8% de los pacientes con DI leve y del 30% con DI severa. La microcefalia se presenta en una quinta parte de síndromes ligados a X. La macrocefalia ocurre secundaria a aumento del volumen cerebral o hidrocefalia. El deterioro de la visión ocurre en el 15% al 50% y el deterioro de la audición en un 20% (9).

En los entornos institucionales hasta el 10% de las personas con DI o RM tienen algún tipo de psicopatología o comportamental (5,9). En un estudio epidemiológico, casi el 40% de las personas con DI también tenía un diagnóstico psiquiátrico, en el 42% con DI severa y 33% con DI leve (9,85). Los diagnósticos más comunes psiquiátricos comórbidos fueron trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y trastorno del espectro autista (TEA). Las características autistas se informó en un 9% a 15% de los pacientes con DI leve y 12% a 20% con DI severa (9).

1.7 TRATAMIENTO DE LA DISCAPACIDAD INTELECTUAL

Aunque la DI no es curable y ningún agente farmacológico se ha encontrado que mejorar la función intelectual. Sin embargo, muchos trastornos asociados son susceptibles de intervención y beneficiarse de la identificación temprana (3).

La mayoría de los niños con DI no tienen un trastorno del comportamiento o emocional, como un deterioro asociado, pero los comportamientos problemáticos (agresión, auto-lesión, oposicional desafiante) y enfermedades mentales (trastornos del estado de ánimo y la ansiedad) se presentan con mayor frecuencia en esta población que entre los niños con inteligencia normal. Estos trastornos de conducta y emocionales son la causa principal para la colocación fuera del hogar, las perspectivas de reducción de empleo y oportunidades de la disminución de integración social (3).

La evidencia disponible demuestra los beneficios de la intervención temprana a través de una variedad de programas, al menos en lo que respecta a resultados a corto plazo, y sugiere que el diagnóstico precoz de un niño con RGD puede mejorar la evolución a largo plazo (9,11).

Algunas técnicas de intervención son un cambio del medio ambiente, como un aula más apropiada, puede mejorar algunos problemas de comportamiento. Técnicas de control de la conducta son útiles y psicofármacos puede ser apropiado en ciertas situaciones o síntomas específicos como el TDAH, la conducta de autolesión y agresión (neurolépticos), y trastorno de ansiedad obsesivo-compulsivo y depresión (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina) (3).

Antes de terapia farmacológica a largo plazo, un ensayo a corto debe llevarse a cabo. Incluso si un medicamento tiene éxito, se re-evalúa por lo menos una vez al año para decidir la necesidad de continuar el tratamiento (3).

El manejo interdisciplinario donde participan pediatría, psicología, terapeutas de lenguaje, física, ocupacional, audiología, nutrición, enfermería y/o trabajo social,

así como las especialidades médicas, como neuropediatría, genética, psiquiatría y/o especialidades quirúrgicas (3).

El contacto con la intervención temprana y personal de la escuela es igualmente importante, donde el programa educativo debe ser pertinente a las necesidades del niño y hacer frente a las fortalezas individuales de cada niño y sus debilidades. Ayudar a preparar al niño en un futuro plan de talleres u oficios según la severidad de la DI. La familia debe ser una parte integral de la planificación y dirección de este proceso (3).

Realizar una reevaluación periódica, debido a que las capacidades del niño y necesidades de la familia cambian con el tiempo. A medida que el niño crece, más información se debe proporcionar al niño y la familia, las metas deben ser evaluadas de nuevo, y las necesidades de programación deben ser ajustadas (3).

Una revisión periódica debe incluir información sobre el estado de salud del niño, así como su funcionamiento en el hogar, en la escuela, y en otros ambientes comunitarios. Otra información, como las pruebas psicológicas o educativas formales, puede ser útil (3).

La re-evaluación debe llevarse a cabo en intervalos de rutina (6-12 meses durante la primera infancia), en cualquier momento que no se cumplieron las expectativas, o cuando él o ella se está moviendo de un sistema de prestación de servicio a otro.

Esto es especialmente cierto durante la transición a la edad adulta, comenzando a la edad de 14 años según lo dispuesto por las enmiendas de IDEA de 2004. Esta transición debe incluir la transferencia de la atención al sistema de atención médica para adultos (3).

Se recomienda realizar consejería familiar, debido a que muchas familias se adaptan bien a tener un hijo con discapacidad intelectual, pero algunos tienen dificultades emocionales o sociales (3).

1.8 PRONOSTICO

En las últimas décadas las personas con DI tienen una esperanza de vida larga, debido a factores como mejoría en servicios médicos, control de infecciones y cuidados en la vida en comunidad. Los problemas en salud relacionados con la edad tales como cáncer o enfermedad cardiovascular son comunes.

Históricamente, los servicios de salud, educación, entrenamiento, proporción de herramientas para la vida adulta y laboral, con el apoyo de mejoras en las políticas de salud, han ido incrementándose hasta la actualidad (4). Adicionalmente se deben motivar programas de prevención.

El resultado a largo plazo de las personas con DI depende de la causa subyacente, el grado de deficiencias cognitivas y adaptación, presencia de trastornos médicos asociados, del desarrollo, capacidades de las familias, apoyos escolares, comunitarios, y capacitación para el niño y familia (3).

2. PROBLEMA

Debido a la gran variabilidad de las posibilidades etiológicas en la Discapacidad Intelectual, la determinación de un diagnóstico en el enfoque de estos pacientes, se convierte en un reto para los profesionales de la salud.

Por otra parte, el conocimiento de la causa de la DI genera tranquilidad en los padres, orientación genética en cuanto al riesgo de recurrencia, pronóstico a corto y largo plazo, y permite optimizar el manejo de estos pacientes.

En un porcentaje importante de pacientes con Discapacidad Intelectual no se logra determinar su causa. La técnica de diagnóstico genético MLPA reconoce alteraciones cromosómicas en las regiones subteloméricas. Según la literatura mundial estas alteraciones pueden estar involucradas hasta en un 7% de los pacientes con Discapacidad Intelectual idiopática.

De esta manera, se estableció la pregunta de investigación: ¿En un grupo de pacientes pediátricos colombianos con diagnóstico de Discapacidad Intelectual idiopática, en qué proporción se puede detectar rearrreglos subteloméricos?

3. JUSTIFICACION

La Discapacidad Intelectual o DI es una condición con variadas etiologías y notorias implicaciones sociales y económicas. Actualmente es la tercera causa de consulta más frecuente en población pediátrica y teniendo en cuenta que es una entidad crónica, el tratamiento a largo plazo de estos pacientes, genera un importante rubro económico en el sector de la salud a nivel de atención tanto de medicina general como de psiquiatría, psicología, terapias, educación especial, etc. Los pacientes con Discapacidad intelectual donde no se determina la causa alcanzan un porcentaje importante a tener en cuenta.

Es por esto, que la investigación en esta área, con fines de determinar su etiología y el desarrollo de programas de prevención y promoción en salud, que beneficien el desarrollo neurológico pediátrico normal en nuestro país.

Los estudios citogenéticos determinan las alteraciones numéricas y estructurales de los cromosomas, y una técnica que ha demostrado ser costo efectiva ha sido la técnica MLPA.

Es necesario conocer la causa de la discapacidad para valorar el riesgo de recurrencia, pronóstico a corto y largo plazo, mediante un asesoramiento genético adecuado, y decidir sobre las opciones de tratamiento.

De esta manera, es de vital importancia el desarrollo de este estudio, ya que sería la primera descripción para Colombia, y de esta forma un avance en la comprensión de esta patología.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Calcular la prevalencia de rearrreglos subteloméricos en un grupo de pacientes pediátricos colombianos, diagnosticados como DI idiopática, mediante la técnica MLPA.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Caracterizar a los pacientes con DI idiopática de acuerdo a la presencia o no de rearrreglos subteloméricos.
2. Describir los rearrreglos subteloméricos encontrados en un grupo de pacientes pediátricos colombianos, con diagnóstico de DI idiopática.
3. Establecer el origen de los rearrreglos subteloméricos como “de novo” o hereditarios.
4. Identificar posibles relaciones de dependencia entre la presencia de rearrreglos subteloméricos y antecedentes perinatales o familiares.

5. METODOLOGIA

5.1 Tipo de estudio

Se realizó un estudio descriptivo de tipo corte transversal.

5.2 Población

Universo: Pacientes con Discapacidad Intelectual (DI) idiopática

Blanco: Pacientes con DI idiopática que asistieron a consulta de neuropediatría o genética en el Hospital Militar Central, Hospital de la Misericordia o Instituto de Genética de la Universidad Nacional de Colombia.

Estudio: Pacientes con DI idiopática que hayan consultado al servicio de neuropediatría o genética en el Hospital Militar Central, Hospital de la Misericordia o Instituto de Genética de la Universidad Nacional de Colombia, diagnosticados como DI idiopática durante los meses de Diciembre 2010 a Septiembre 2011.

Muestra: No se seleccionó muestra pues se incluyeron en el estudio a todos los pacientes de la población a estudio.

5.3 Criterios de inclusión

- Pacientes con edad entre los 5 y 18 años.
- Pacientes con diagnóstico confirmado de DI idiopática.

5.4 Criterios de exclusión

- Pacientes y responsables que no acepten participar.
- Pacientes sin los dos padres vivos y ubicables.

5.5 Procedimiento de recolección de la información

Se incluyeron todos los niños que asistieron a consulta de neuropediatría o genética en el Hospital Militar Central, Hospital de la Misericordia o Instituto de Genética de la Universidad Nacional de Colombia, diagnosticados como DI

idiopática durante el periodo Diciembre 2010 a Septiembre 2011, previa autorización y aprobación del estudio por los Comités de Ética de cada institución. El flujograma de la metodología utilizada para el desarrollo del presente estudio se describe en el anexo 1.

Los padres o responsables de cada uno de los pacientes firmaron el consentimiento informado permitiendo toma de muestra de sangre del paciente y realización de registro fotográfico, éste se presenta en el anexo 2.

A los padres o responsables de estos niños se les aplicó una encuesta de confirmación diagnóstica para descartar otras etiologías de la DI como causas genéticas, ambientales o adquiridas.

A los pacientes se les realizó historia clínica prenatal y postnatal, examen físico y valoración por Neuropediatría. Según las características de cada paciente se requirió valoración por Genética, Oftalmología y Psiquiatría, entre otros.

Se describe los estudios paraclínicos complementarios como CI (Coeficiente intelectual), el cual se obtuvo de todos los individuos, y otros exámenes como Cariotipo convencional, X frágil, Tamizaje metabólico, Neuroimágenes, Pruebas tiroideas, hormona tiroestimulante (TSH) neonatal, Audiometría, dependiendo de la sospecha diagnóstica. Se utilizó un formato de recolección de la información al cual se le asignó un código individual. Ver anexo 3.

De esta manera se obtuvo un grupo de niños diagnosticados como DI idiopática, donde no fue posible aclarar la causa de su patología y fue la población de estudio del presente trabajo. Adicionalmente, se verificaron los criterios de inclusión y exclusión para ingresar al estudio.

Posterior a la firma del consentimiento informado, se tomó la muestra de sangre a los 119 pacientes con DI idiopática, con las medidas de asepsia necesarias. Una

vez detectado el rearrreglo subtelomérico mediante la técnica de MLPA, se tomaron muestras de sangre de los respectivos padres, con el fin de determinar su origen, aplicando en ellos la misma técnica de MLPA.

Finalmente los resultados de la prueba genética se entregaron a cada uno de los padres o responsables, en consulta especial de asesoramiento genético. Se recomendó llevar a sus respectivos especialistas de neuropsiquiatría y genética remitentes, estos resultados, con el fin de continuar el respectivo manejo clínico.

Se consolidó la información y se creó una base de datos en Excel, procediendo al análisis estadístico.

5.6 Procedimiento de recolección y análisis de la muestra

Se tomó 5 mL de sangre periférica por personal de salud experto, a cada uno de los pacientes en tubo con anticoagulante EDTA, procedimiento que implicó riesgo mínimo ya que se tomaron las medidas necesarias de asepsia minimizando el riesgo de infección. Dicha muestra se empleó para extracción de ADN con el kit Ultra clean DNA blood Isolation Kit 100 purification, a partir de una muestra de 300 µl de sangre, según las instrucciones del fabricante.

Se realizó la Amplificación y electroforesis capilar usando el kit MLPA MRC Holland para Telómeros (SALSA MLPA kit P070 Human Telomere-5), el cual contiene sondas para detectar deleciones o duplicaciones de cada región subtelomérica. (Tabla 1).

Los amplificados se analizaron por electroforesis capilar en un ABI 310 de Applied Biosystem.

Tabla 1 SALSA MLPA P070-B1 Human Telomere-5 probemix (Prueba para humanos Telomero-5)

Longitud (nt)	Posición cromosoma	Gen detectado	Sonda de MLPA	MapView
64-70-76-82	Q-fragmentos: Cantidad de DNa; solo visibles con menos de 100ng de DNA			
88-92-96	D-fragmentos: Baja señal, fragmentos de 88 o 96 indican denaturación incompleta			
100	X-fragmento: Específico para el cromosoma X (gen AMOT; X-111.95)			
105	Y-fragmento: Específico para el cromosoma Y (gen UTY; Y-013.98)			
118	Y-fragmento: Específico para el cromosoma Y (DDX3Y; Y-013.54)			
132	1q	SH3BP5L (KIAA1720)	04084-L03605	01-247.08
139	2q	ATG4B (=APG4B)	02781-L03168	02-242.25
145	3q	KIAA0226	02690-L02842	03-198.88
152	4q	FRG1	02691-L02843	04-191.10
160	5q	GNB2L1	02790-L02232	05-180.60
166	6q	TBP	02694-L02844	06-170.71
172	7q	VIPR2	02793-L03167	07-158.63
179	8q	RECQL4	02695-L00610	08-145.71
186	9q	EHMT1	02792-L02846	09-139.78
193	10q	ECHS1	02696-L02847	10-135.03
202	11q	IGSF9B (=KIAA1030)	02697-L02848	11-133.29
211	12q	ZNF10	02686-L02849	12-132.24
218	13q	CDC16	02698-L00753	13-114.03
226	14q	MTA1	02699-L02850	14-104.99
233	15q	TM2D3 (=FLJ22604)	02701-L02851	15-100.01
241	16q	GAS8 (=GAS11)	02702-L00734	16-088.64
250	17q	SECTM1	02703-L03169	17-077.87
258	18q	CTDP1	02704-L03607	18-075.58
265	19q	BC-2	02705-L02853	19-063.76
274	20q	UCKL1 (=FLJ20517)	02706-L00642	20-062.05
281	21q	S100B	02587-L02854	21-046.85
290	22q	ARSA	02707-L00661	22-049.41
298	X/Yq (PAR2)	VAMP7 (=SYBL1)	02708-L02855	X-154.82 + Y-057.68 (región PAR)
306	1p	TNFRSF18	02270-L01762	01-001.13
315	2p	ACP1	02709-L02856	02-000.27
323	3p	CHL1	02896-L02363	03-000.34
329 *	4p	PIGG	14440-L16146	04-000.51
337	5p	CCDC127 (=LOC133957)	02791-L02233	05-000.26
346	6p	IRF4	04077-L03462	06-000.34
355	7p	UNC84A	02780-L02857	07-000.84
362	8p	FBXO25	02715-L00973	08-000.40

370	9p	DOCK8 (=FLJ00026)	02716-L00688	09-000.38
379 ¥	10p	ZMYND11 (=BS69)	05180-L16343	10-000.22
387	11p	BET1L	02784-L02226	11-000.20
393	12p	JARID1A (=RBBP2)	02787-L02229	12-000.29
402 +	“13p”	PSPC1	02717-L03608	13-019.25 (Acrocentrico)
409 +	“14p”	ADPRTL2	02718-L00732	14-019.90 (Acrocentrico)
418 +	“15p”	NDN	04026-L01542	15-021.48 (Acrocentrico)
427	16p	DECR2	02720-L00648	16-000.40
436	17p	RPH3AL	04081-L03465	17-000.18
444	18p	THOC1	02789-L02231	18-000.20
450	19p	PPAP2C	03501-L02880	19-000.23
459	20p	ZCCHC3 (=FLJ22115)	02723-L00641	20-000.23
466 +	“21p”	STCH	02724-L00334	21-014.68 (Acrocentrico)
478 + ¥	“22p”	IL17RA	02725-L16344	22-015.96 (Acrocentrico)
484 ¥	X/Yp (PAR1)	SHOX	03714-L16345	X/Y-000.52 (región PAR)

El análisis de los datos obtenidos de la electroforesis capilar, se llevó a cabo en el software Coffalyser, recomendado por el fabricante del kit de MLPA. (<http://www.mrc-holland.com/WebForms/WebFormMain.aspx>).

Aquellos cuya relación de fluorescencia con las sondas del control empleado fue inferior a 0.7, fueron considerados como deleciones y relaciones superiores a 1.3 como duplicaciones.

Todos los pacientes que cumplieron este criterio fueron confirmados con el kit SALSA MLPA P036 Telomere-3, que cubre regiones colindantes al kit P070 empleado en este estudio. Ver anexos 4 y 5.

Los resultados obtenidos del software, fueron comparados con bases de datos de literatura médica y genética de acceso libre, determinándose así la presencia de rearrreglos subteloméricos mediante la técnica de MLPA.

5.7 Variables a evaluar

Las variables a evaluar en los pacientes diagnosticados como DI idiopática fueron: edad, sexo, procedencia, edad materna, edad paterna, consanguinidad, antecedente familiar de DI/RM, antecedente familiar de enfermedad neurológica, fenotipo y severidad de la DI idiopática.

Tabla 2 Descripción de las variables

Nombre	Definición	Tipo	Medición (escala)	Tratamiento estadístico
Edad	Tiempo de años cumplidos que ha vivido el paciente	Variable cuantitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Años de 5 – 18 	<ul style="list-style-type: none"> • Media • desviación estándar • mediana • rango • coeficiente de variación
Sexo	Condición orgánica o características biológicamente determinadas que distingue al macho de la hembra en los seres humanos.	Variable cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Femenino • Masculino 	<ul style="list-style-type: none"> • Porcentaje
Edad materna	Tiempo de años cumplidos de la madre biológica del paciente en el momento del parto	Variable cuantitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Años 	<ul style="list-style-type: none"> • Media • desviación estándar • mediana • rango • coeficiente de variación
Edad Paterna	Tiempo de años cumplidos del padre biológico del paciente en el momento del parto	Variable cuantitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Años 	<ul style="list-style-type: none"> • Media • desviación estándar • mediana • rango

				<ul style="list-style-type: none"> • coeficiente de variación
Consanguinidad	Relación de parentesco entre individuos con progenitores comunes.	Variable cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No 	<ul style="list-style-type: none"> • Porcentaje
Antecedente familiar de DI	Historia médica de DI entre los familiares del padre o madre.	Variable cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No 	<ul style="list-style-type: none"> • Porcentaje
Antecedente familiar de otra Enfermedad Neurológica	Historia médica de enfermedad neurológica diferente a DI entre los familiares de padre o madre.	Variable cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No 	<ul style="list-style-type: none"> • Porcentaje
Fenotipo	<p>Conjunto de todas los caracteres aparentes expresados por un organismo, sean o no hereditarias.</p> <p><i>Anomalía mayor</i>⁷⁰: características morfológicas que comprometen la salud y estética de forma moderada o severa para el paciente.</p> <p><i>Anomalía menor</i>: característica morfológicamente infrecuente, menor al 4% en recién nacidos de una raza, sin consecuencias estéticas o médicas serias para el paciente.</p> <p><i>Ninguna</i>: variantes o características inusuales, mayor al 4% en recién nacidos de una raza, o sin anomalías.</p>	Variable cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Anomalías mayores • Anomalías menores • Ambas • Ninguna 	<ul style="list-style-type: none"> • Porcentaje
Severidad de la DI	Clasificación de la DI según las limitaciones asociadas en el paciente. Puede ser subjetiva (médico especialista) y/o objetiva (puntaje en el Coeficiente Intelectual).	Variable cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Leve, • Moderado, • Severo 	<ul style="list-style-type: none"> • Porcentaje

5.8 Análisis

Se realizó análisis estadístico descriptivo tipo proporción y porcentaje para las variables categóricas o cualitativas. Se calculó la media, desviación estándar, mediana, rango y coeficiente de variación para las variables numéricas o cuantitativas.

Con el fin de identificar posibles relaciones de dependencia entre la presencia de rearreglos subteloméricos y antecedentes perinatales o familiares, se establecieron tablas de contingencia de 2 x 2 y análisis mediante la prueba de χ^2 (Ji-cuadrado). Se consideró un nivel de significación estadística del 5% para comparar los valores P de las pruebas de independencia.

CONSIDERACIONES ÉTICAS.

En la realización de este trabajo se tuvieron en cuenta las normas éticas internacionales, particularmente la resolución 8430 de 1993 en la que se regula en nuestro país la investigación con seres humanos. La participación en el presente trabajo dependió de la aceptación por parte de los padres o representantes legales de los niños, los cuales firmaron el consentimiento informado en el que se establecieron los propósitos de la investigación, los posibles beneficios directos o indirectos y los riesgos inherentes a la intervención, confinados a la toma de muestra sanguínea en el paciente y en algunos casos de los padres, y el registro fotográfico. La disposición de las fotos fue exclusivamente para uso académico y en caso de publicación se utilizarán para el mismo fin, ninguna de estas incluye el área genital.

De acuerdo con la clasificación de la mencionada resolución 8430, se trató de una investigación con riesgo mínimo, en la cual se tomó una muestra de sangre de 5cc por una sola vez, para proceder al establecimiento del protocolo para MLPA. Esta toma de sangre se llevó a cabo por parte de personal idóneo en el Hospital Militar Central, Fundación Hospital La Misericordia y el Instituto de Genética de la Universidad Nacional siguiendo los protocolos estandarizados para el efecto.

El manejo de los datos fue anónimo y se utilizó un código para cada uno de los pacientes, conocido sólo por los investigadores principales. Los resultados de la prueba, fueron entregados a cada uno de los padres y responsables en consulta especial de asesoramiento genético y fueron enviados a los especialistas neuropediatras remitentes por su relevancia.

DILEMAS ÉTICOS

Este proyecto no propone ningún dilema ético en cuanto al respeto de la autonomía del paciente, no se pone en riesgo la vida, ni la integridad de los

sujetos de investigación; no se genera omisión en el actuar médico por parte de los investigadores y los exámenes médicos, de laboratorio y el manejo de la información se realizarán de la misma manera en todos los participantes protegiendo su identidad y respetando la confidencialidad de los datos.

PROCEDIMIENTO PARA LA TOMA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

El ingreso a este estudio fue totalmente voluntario y el no ingreso al mismo o su retiro posterior no influirá con la relación médico paciente. A los pacientes a participar, lo mismo que a sus padres o sus adultos responsables de su patria potestad, se les invitará a participar en el proyecto comentándoles verbalmente los objetivos de la investigación. Luego se les entregará el consentimiento informado, el cual será leído a los padres, familiares o adultos responsables del menor por parte del investigador, se aclararán las dudas y se procederá a la firma del mismo de acuerdo a la voluntad autónoma del sujeto de investigación o de los adultos responsables del menor. Dicho consentimiento se archivó como parte del procedimiento propio de la investigación mencionada.

De acuerdo a lo planteado en la metodología, los pacientes que ingresaron al estudio de investigación deben cumplir los criterios de inclusión.

CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD Y RIESGO AMBIENTAL

El presente proyecto vincula pacientes de ambos sexos con diagnóstico de DI idiopática, a los cuales se les tomó una muestra de sangre periférica. La recolección de la muestra y los productos derivados de la toma y procesamiento de la misma, deben ser descartados en condiciones especiales, para protección del personal que realiza la toma y del medio ambiente que lo rodea, evitando el posible contacto con otros humanos. Las agujas vacutainers serán recolectadas en contenedores rígidos de paredes imperforables (guardianes); los tubos de

vidrio, guantes y demás material de laboratorio, serán recolectados en bolsas rojas de material biológico, los materiales contaminados usados en el laboratorio serán descartados en recipientes de plástico de sellado hermético, según las indicaciones establecidas por el Ministerio de Salud, para finalmente ser descartados por la empresa contratada por cada institución participante para dicha actividad.

La manipulación de material biológico e inorgánico (plástico y vidrio), produce un impacto de alcance local transitorio, pues contribuye a generar material de desecho para la ciudad, que generalmente es quemado (impacto de alcance directo sobre la capa de ozono) o reciclado (ganancia ecológica). Además, el impacto ambiental según su intensidad es mínimo o bajo, sólo por la afectación del ozono durante la quema de desechos orgánicos y la utilización de congeladores (freezers) para el mantenimiento adecuado de las muestras recolectadas.

En conclusión, el proyecto tiene mínimo impacto ambiental, que se genera de forma indirecta por realizar actividades que producen como cualquier actividad humana, residuos que son desechados de acuerdo a las normas vigentes para esto.

DECLARACIÓN DE EXISTENCIA DE CONFLICTO DE INTERÉS

Los investigadores y coinvestigadores de esta propuesta declaran no tener conflictos de intereses en el desarrollo de este trabajo de investigación.

6. RESULTADOS

Se estudiaron 119 pacientes con un rango de edad entre 5 y 18 años con diagnóstico de DI idiopática, remitidos de los servicios de neuropediatría y genética del Hospital Militar Central (HOMIC), Fundación Hospital de la Misericordia (HOMI) y la consulta en genética del Instituto de Genética de la Universidad Nacional (IGUN), a los cuales se les realizó historia clínica completa y examen físico.

Los pacientes fueron valorados por especialidad de neuropediatría 119 pacientes (100%) y según sus características fueron evaluados por otras especialidades como Genética 88 pacientes (73,95%), Oftalmología 80 pacientes (67,23%), Psiquiatría 43 pacientes (36,13%), Psicología 3 pacientes (2,52%), y un mismo paciente podría tener valoraciones por diferentes especialidades.

Todos los pacientes tuvieron reporte de coeficiente intelectual, seguido por neuroimagen, audiometría, cariotipo, pruebas tiroideas, tamizaje metabólico, test de X frágil, hibridación genómica comparativa (HGC) y otros estudios. De esta manera se confirmó el diagnóstico de DI idiopática.

A continuación se describen las variables demográficas de la población estudio. Ver tabla 3.

Tabla 3 Características demográficas

VARIABLE	Discapacidad Intelectual idiopática	
	N	%
Edad		
De 5 a 9 años	45	37,82
De 10 a 14 años	39	32,77
De 15 a 18 años	35	29,41
Sexo		
Masculino	69	57,98
Femenino	50	42,02
Edad materna (años)		
16-35	100	84,03
36-40	19	15,97
Edad paterna (años)		
18-35	74	62,18
36-59	45	37,82
Sitio de remisión		
HMC	52	43,70
HOMI	29	24,36
IGUN	38	31,93
Procedencia		
Bogotá	83	69,75

Cundinamarca	9	7.56
Tolima	4	3.36
Boyacá	4	3.36
Otros	19	15.97

Se observó que los grupos de edad tuvieron similar número de participantes, 5 a 9 años 37%, 10 a 14 años 32% y 15 a 18 años 29%. Del total de la población 69 pacientes (57%) fueron hombres. La mayoría de madres y padres en el momento del parto se encontraban en el rango de edad de 16–35 años (84,03%) y 18-35 años (62,18%), respectivamente.

El mayor lugar de procedencia fue Bogotá con 83 pacientes (69,7%), seguido por Cundinamarca. La distribución en cuanto al sitio de remisión fue Hospital Militar Central (HOMIC) 52 pacientes (43,70%), Fundación Hospital de la Misericordia (HOMI) 29 pacientes (24,36%) y Instituto de Genética de la Universidad Nacional (IGUN) 38 pacientes (31,93%).

Una vez aplicada la técnica de MLPA en los 119 pacientes con DI idiopática, se identificaron 5 individuos no emparentados entre sí, con rearrreglos subteloméricos, lo que representó una prevalencia de 4.2%. De estos, 3 de sexo masculino y 2 femenino. Ver Tabla 4.

En cuanto a las anomalías cromosómicas estructurales, 3 pacientes presentaron deleciones y 2 pacientes duplicaciones, distribuidos así:

- Deleción en el brazo largo del cromosoma 1, 1q44,
- Deleción en el brazo corto del cromosoma 1, 1p36.3
- Deleción en el brazo largo del cromosoma 8, 8q24.3
- Duplicación en el brazo largo del cromosoma 15, 15q11.2-q12
- Duplicación en el brazo largo del cromosoma 21, 21q22.3.

Los padres de los 5 pacientes con rearrreglos subteloméricos se analizaron mediante la técnica de MLPA, para detección del origen. En uno de los pacientes se detectó que el origen fue hereditario y en los 4 restantes el origen fue “de novo”.

Tabla 4 Información general de los pacientes con rearrreglos subteloméricos

	Pacientes				
	007	032	036	056	087
Sexo.	M	F	M	M	F
Edad.	18	5	12	15	6
Clasificación de DI.	Moderada	Severa	Moderada	Moderada	Leve
Antecedentes.	Tía paterna con epilepsia	Primo autista, primo sordomudo	2 tíos de la madre sordomudos y DI. Primo autista. Personal: Epilepsia	NR	Sobrina paterna autista
Herencia.	<i>de novo</i>	<i>de novo</i>	Materna	<i>de novo</i>	<i>de novo</i>
Padres consanguíneos.	Si	No	No	No	No
Tipo de rearrreglo subtelomérico.	Delección	Delección	Delección	Duplicación	Duplicación
Posición del rearrreglo subtelomérico.	1q44	1p36.3	8q24.3	15q11.2-q12	21q22.3
Sitio de remisión.	HOMIC	HOMI	HOMI	HOMI	IGUN

M: masculino, F: femenino, NR: no registra.

De los 5 pacientes con DI idiopática y rearrreglos subteloméricos, 3 presentaron DI moderada, 1 DI severo y 1 DI leve. Además 4 pacientes presentaron antecedente de otra enfermedad neurológica en la familia y 4 pacientes no tuvieron consanguinidad entre sus padres.

Se realizó también una comparación de los pacientes con rearrreglos subteloméricos Vs los pacientes sin dichos rearrreglos, con respecto a la edad materna, paterna, consanguinidad, antecedente familiar de DI o RM, de enfermedad neurológica, severidad de la DI y fenotipo, que se puede apreciar en la Tabla 5.

Tabla 5 Comparación entre los pacientes con y sin rearrreglos subteloméricos.

VARIABLE	PRESENCIA DE REARREGLOS		
	Si (n= 5)	No (n= 114)	Total (n= 119)
Edad Materna			
Media	28,6	28,1	28,1
Desv. est.	6,3	6,0	6,0
Mediana	28	28	28
Rango	22 a 38	16 a 40	16 a 40
Coefficiente de variación	22.02%	21.35%	21.35%
Edad Paterna			
Media	32,8	33,0	33,0
Desv. est.	10,0	8,6	8,6
Mediana	33	32	32

Rango	18 a 45	19 a 59	18 a 59
Coefficiente de variación	30.48%	26.06%	26.06%
Consanguinidad			
Si	1(20)	5 (4,3)	6(5,04)
No	4(80)	109 (95,6)	113(94,96)
DI Familiar			
Si	1(20)	15(13,1)	16(13,45)
No	4(80)	99(86,8)	103(86,55)
Familiar enf. neurológica			
Si	4(80)	18(15,7)	22(18,4)
No	1(20)	96(84,2)	97(81,5)
Severidad			
DI severa	1(20)	6 (5,2)	7(5,8)
DI moderada	3(60)	65 (57,0)	68(57,1)
DI leve	1(20)	43 (37,7)	44(36,9)
Fenotipo			
Anomalías mayores	0(0)	1(0,8)	1(0,8)
Anomalías menores	4(80)	37(32,4)	41(34,4)
Ambas	1(20)	8(7,01)	9(7,5)
Ninguna	0(0)	68(59,6)	68(57,1)

No se observaron diferencias importantes en el promedio de edad materna y paterna en el momento del parto, entre los pacientes con y sin rearrreglos subteloméricos con DI idiopática. Los coeficientes de variación aplicados para

dichas edades fueron mayores de 20%, indicando que los datos fueron heterogéneos.

La gran mayoría de pacientes no tenían antecedente de consanguinidad entre los padres (94,9%). Sin embargo, al comparar los 2 grupos, se observó que la consanguinidad en el grupo con rearrreglos subteloméricos fue mayor que en el grupo sin rearrreglos (20% Vs 4,3%).

El antecedente de familiares con diagnóstico de DI fue negativo en la mayoría de pacientes con DI idiopática (86,5%). Sin embargo, al comparar los 2 grupos, se observó que el antecedente de familiares con DI en el grupo con rearrreglos fue mayor que en el grupo sin rearrreglos (20% Vs 13,1%).

El antecedente de otras enfermedades neurológicas en la familia fue mayor en el grupo con rearrreglos comparado con el grupo sin rearrreglos (80% Vs 15,7%).

La mayoría de los pacientes tenían DI moderada (57.1%), seguido por leve (36.9%) y severa (5.8%). En el grupo con rearrreglos fue mayor la proporción de pacientes con DI severa y moderada, 80% Vs 62,2% en el grupo sin rearrreglos.

Se observó que la mayoría de los pacientes (57.1%) con DI idiopática no presentaron anomalía en su fenotipo. Además se pudo establecer que las anomalías menores fueron más frecuentes en el grupo de pacientes con rearrreglos subteloméricos, comparado con el grupo sin estos rearrreglos (80% Vs. 32,4%).

Con el fin de identificar posibles relaciones de dependencia entre la presencia de rearrreglos subteloméricos y otras variables como consanguinidad, antecedentes familiares de DI u otra enfermedad neurológica, severidad de la DI y anomalías en el fenotipo, se establecieron tablas de contingencia de 2 x 2 y se realizó análisis mediante la prueba de χ^2 (Ji-cuadrado), que se describen a continuación.

Análisis Rearreglo subtelomérico – Consanguinidad

Los pacientes estudiados con respecto a la presencia de Rearreglo subtelomérico relacionado con consanguinidad entre los padres de los pacientes, presentaron un comportamiento que se puede ver en la figura 1.

Figura 1. Diagrama de Barras para REARREGLO según Consanguinidad

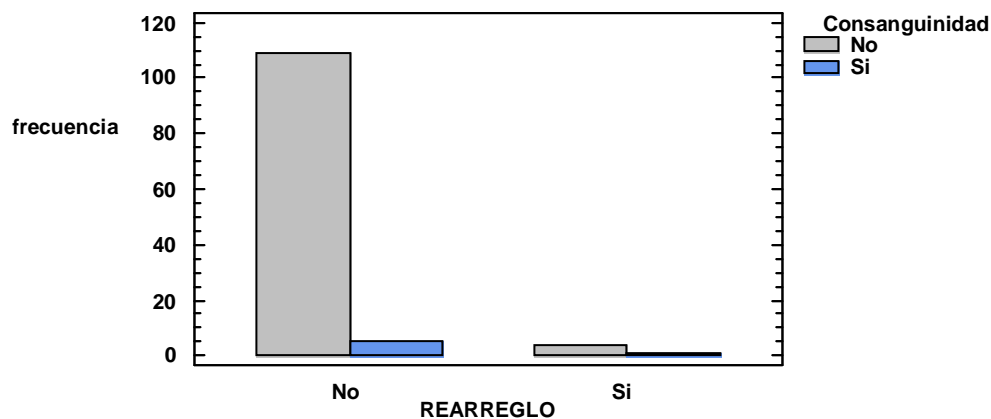


Tabla 6 Frecuencias para REARREGLO por Consanguinidad

Rearreglo	Consanguinidad		
	No	Si	Total por Fila
No	109	5	114
Porcentaje de la Tabla	91,60%	4,20%	95,80%
Porcentaje de la Fila	95,61%	4,39%	
Porcentaje de la Columna	96,46%	83,33%	
Si	4	1	5
Porcentaje de la Tabla	3,36%	0,84%	4,20%
Porcentaje de la Fila	80,00%	20,00%	
Porcentaje de la Columna	3,54%	16,67%	
Total por Columna	113	6	119
	94,96%	5,04%	100,00%

En la distribución de frecuencias de la Tabla 6 se observó que solo 1 paciente tuvo rearreglo subtelomérico y consanguinidad, correspondiente al 0.84% del total

de los 119 pacientes. 4 pacientes presentaron rearrreglo pero no consanguinidad entre sus padres, representando el 3,36% de total.

Tabla 7 Pruebas de Independencia

<i>Prueba</i>	<i>Valor-P</i>
Chi-Cuadrado	0,1183
Rearreglo subtelomérico Vs Consanguinidad	

Realizando una prueba de independencia entre las variables Rearreglo subtelomérico y consanguinidad entre los padres, se obtuvo un valor-P de 0.11, el cual al ser mayor de 0.05, significa que no se puede rechazar la hipótesis de que estas dos variables son independientes, con un nivel de confianza del 95,0%.

Análisis Rearreglo subtelomérico – Discapacidad Intelectual Familiar

Los pacientes estudiados con respecto a la presencia de Rearreglo subtelomérico relacionado con el antecedente de discapacidad intelectual en la familia, presentó un comportamiento que se puede ver en la figura 2.

Figura 2. Diagrama de Barras para REARREGLO según DI familiar

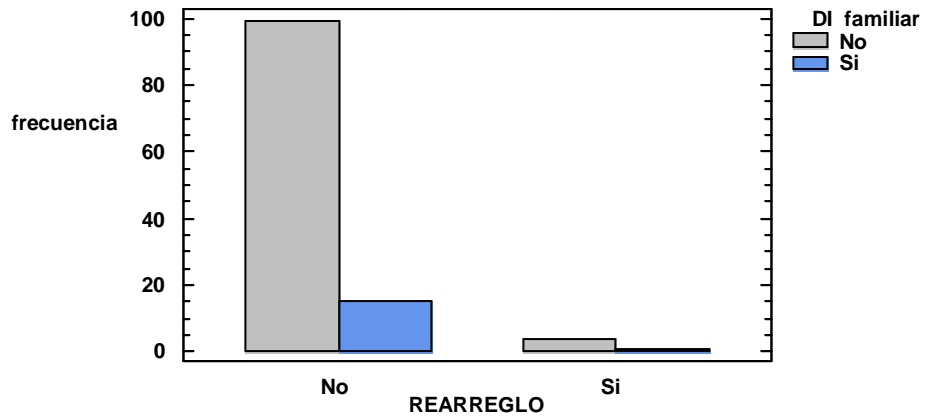


Tabla 8 Frecuencias para REARREGLO por DI familiar

Rearreglo	DI familiar		Total por Fila
	No	Si	
No	99	15	114
Porcentaje de la Tabla	83,19%	12,61%	95,80%
Porcentaje de la Fila	86,84%	13,16%	
Porcentaje de la Columna	96,12%	93,75%	
Si	4	1	5
Porcentaje de la Tabla	3,36%	0,84%	4,20%
Porcentaje de la Fila	80,00%	20,00%	
Porcentaje de la Columna	3,88%	6,25%	
Total por Columna	103	16	119
	86,55%	13,45%	100,00%

En la distribución de frecuencias de la Tabla 8 se observó que 99 pacientes no presentaron rearreglo ni antecedente de discapacidad intelectual familiar, esto representa el 86,84% de los 106 pacientes sin este antecedente familiar. Solo 1 paciente tuvo rearreglo y dicho antecedente, correspondiente al 0.84% del total.

Tabla 9 Pruebas de Independencia

<i>Prueba</i>	<i>Valor-P</i>
Chi-Cuadrada Rearreglo subtelomérico Vs discapacidad intelectual familiar	0,6607

Realizando una prueba de independencia entre las variables Rearreglo subtelomérico y antecedente de DI familiar, el valor-P obtenido fu 0.66, el cual es mayor que 0.05, por lo cual no se puede rechazar la hipótesis de estas dos variables son independientes, con un nivel de confianza del 95,0%.

Análisis Rearreglo subtelomérico – Familiar con enfermedad neurológica

Los pacientes estudiados con respecto a la presencia de Rearreglo subtelomérico relacionado con el antecedente familiar de otra enfermedad neurológica diferente a DI, presentaron un comportamiento que se puede ver en la figura 3.

Figura 3. Diagrama de Barras para REARREGLO según Familiar enf neurológica

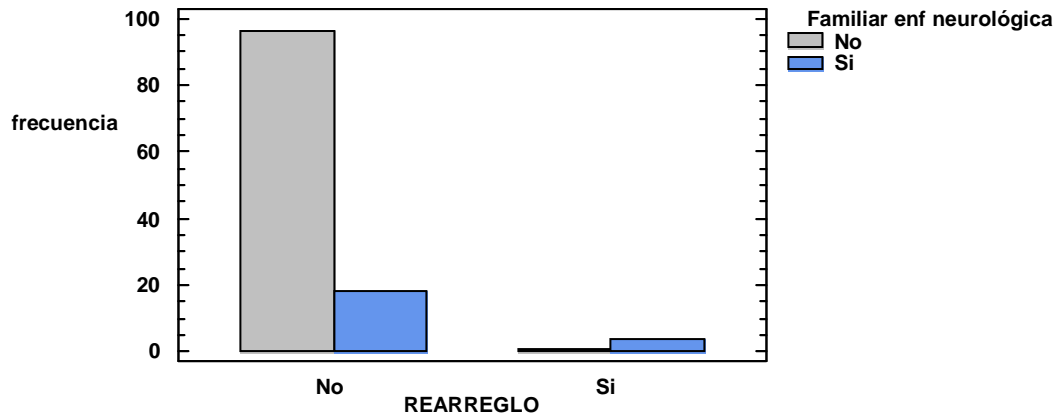


Tabla 10 Frecuencias para REARREGLO por Familiar enfermedad neurológica

Rearreglo	Familiar enfermedad neurológica		Total por Fila
	No	Si	
No	96	18	114
Porcentaje de la Tabla	80,67%	15,13%	95,80%
Porcentaje de la Fila	84,21%	15,79%	
Porcentaje de la Columna	98,97%	81,82%	
Si	1	4	5
Porcentaje de la Tabla	0,84%	3,36%	4,20%
Porcentaje de la Fila	20,00%	80,00%	
Porcentaje de la Columna	1,03%	18,18%	
Total por Columna	97	22	119
	81,51%	18,49%	100,00%

En la distribución de frecuencias de la Tabla 10 se observó que 96 no presentaron rearreglo ni tampoco antecedente de familiar de otra enfermedad neurológica diferente a DI, esto representó el 84,21% de los 114 pacientes sin rearreglos. 18 pacientes no presentaron el rearreglo pero si el antecedente familiar descrito, representando el 15,13% de los 119 pacientes total.

Tabla 11 Pruebas de Independencia

<i>Prueba</i>	<i>Valor-P</i>
Chi-Cuadrada	0,0003
Rearreglo subtelomérico Vs antecedente de familiar con otra enfermedad neurológica	

Realizando una prueba de independencia entre las variables Rearreglo subtelomérico y antecedente de familiar con otra enfermedad neurológica, el valor-P obtenido fue 0.0003, el cual es menor que 0.05, lo que significa que estas dos variables son dependientes, con un nivel de confianza del 95,0%.

Análisis Rearreglo subtelomérico – Severidad de la discapacidad intelectual

Los pacientes estudiados con respecto a la presencia de Rearreglo subtelomérico relacionado con el grado de severidad de la DI, presentan un comportamiento que se puede ver en la figura 4.

Figura 4. Diagrama de Barras para REARREGLO según Severidad

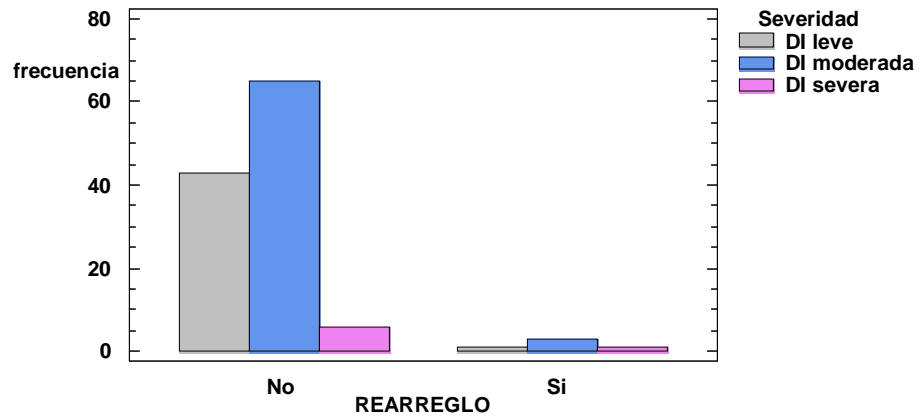


Tabla 12 Distribución de Frecuencias para REARREGLO por Severidad

Rearreglo	Severidad			Total por Fila
	DI leve	DI moderada	DI severa	
No	43	65	6	114
Porcentaje de la Tabla	36,13%	54,62%	5,04%	95,80%
Porcentaje de la Fila	37,72%	57,02%	5,26%	
Porcentaje de la Columna	97,73%	95,59%	85,71%	
Si	1	3	1	5
Porcentaje de la Tabla	0,84%	2,52%	0,84%	4,20%
Porcentaje de la Fila	20,00%	60,00%	20,00%	
Porcentaje de la Columna	2,27%	4,41%	14,29%	
Total por Columna	44	68	7	119
	36,97%	57,14%	5,88%	100,00%

De los 44 pacientes con DI leve, 68 con DI moderada y 7 con DI severa, 97,73%, 95,59% y 85,71% no presentaron rearreglo subtelomérico. De los pacientes sin rearreglo subtelomérico, 43 (36,13%), presentaron DI leve, 65 (54,62%) DI moderada y 6 (5,04%) DI severa.

Tabla 13 Pruebas de Independencia

<i>Prueba</i>	<i>Valor-P</i>
Chi-Cuadrada Rearreglo subtelomérico vs grado de severidad	0,3358

Realizando una prueba de independencia entre las variables Rearreglo subtelomérico y grado de severidad de la DI, el valor-P obtenido fue 0.3358, es decir mayor que 0.05, por lo cual no se puede rechazar la hipótesis de estas dos variables son independientes, con un nivel de confianza del 95,0%.

Análisis Rearreglo subtelomérico – Anomalía fenotípica

Los pacientes estudiados con respecto a la presencia de Rearreglo subtelomérico relacionado con la presencia de anomalías fenotípicas, mayor, menor, ambas o ninguna, presentan un comportamiento que se puede ver en la figura 5.

Figura 5. Diagrama de Barras para REARREGLO según Anomalía

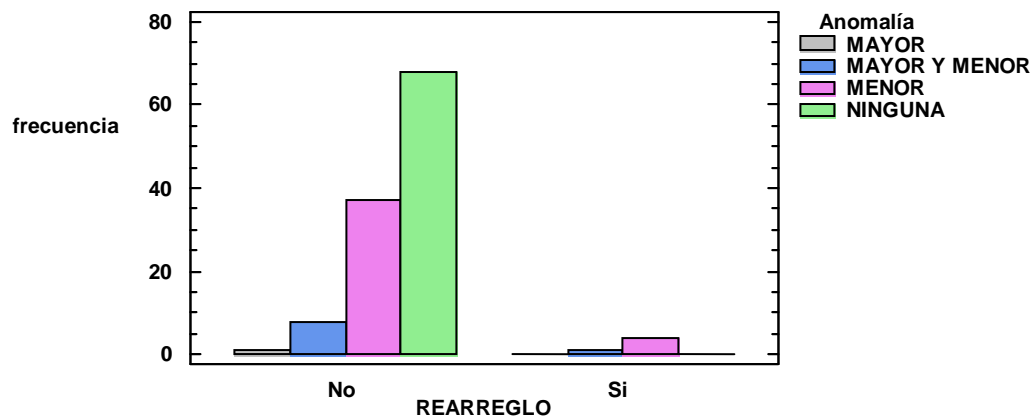


Tabla 14. Frecuencias para REARREGLO por Anomalía

	MAYOR	MAYOR Y MENOR	MENOR	NINGUNA	Total por Fila
No	1	8	37	68	114
Porcentaje de la Tabla	0,84%	6,72%	31,09%	57,14%	95,80%
Porcentaje de la Fila	0,88%	7,02%	32,46%	59,65%	
Porcentaje de la Columna	100,00%	88,89%	90,24%	100,00%	
Si	0	1	4	0	5
Porcentaje de la Tabla	0,00%	0,84%	3,36%	0,00%	4,20%
Porcentaje de la Fila	0,00%	20,00%	80,00%	0,00%	
Porcentaje de la Columna	0,00%	11,11%	9,76%	0,00%	
Total por Columna	1	9	41	68	119
	0,84%	7,56%	34,45%	57,14%	100,00%

En los 119 pacientes se observó que 1 paciente presentó anomalía mayor, 9 pacientes anomalía mayor y menor, 41 pacientes anomalía menor y 68 pacientes ninguna anomalía, esto representa el 0,84%, 7,56%, 34,45% y 57,14%, respectivamente. Se observó que 4 pacientes presentaron rearrreglos y anomalías menores, esto representó el 3.36% del total de los 119 pacientes.

Tabla 15 Pruebas de Independencia

<i>Prueba</i>	<i>Valor-P</i>
Chi-Cuadrada	0,0647
Rearreglo subtelo mérico Vs Anomalía en el fenotipo	

Realizando una prueba de independencia entre las variables Rearreglo subtelo mérico y anomalía en el fenotipo, se obtuvo un valor-P de 0.0647, que es mayor de 0,05, esto significa que no se puede rechazar la hipótesis de estas dos variables son independientes, con un nivel de confianza del 95,0%.

7. DISCUSIÓN

La discapacidad intelectual (DI) o el Retardo Global del Desarrollo (RGD), son entidades crónicas con discapacidades en el neurodesarrollo de los niños, las cuales representan un reto para los profesionales de la salud en varios niveles, incluyendo un reconocimiento temprano, lograr un diagnóstico preciso, la determinación de la etiología, asegurar las intervenciones necesarias, la asignación de recursos y la predicción de resultados finales (1).

Conocer la causa de la discapacidad es necesario para valorar el riesgo de recurrencia, pronóstico a corto y largo plazo, mediante un asesoramiento genético adecuado, y decidir sobre las opciones de tratamiento (1,38).

Se estima que la DI conocida como retardo mental, tiene una prevalencia en la población general entre 1 y 3%. En 50% de los pacientes podría llegarse a una causa genética. En alrededor del 40% de los casos no se logra determinar la etiología y se denominan como DI idiopática (86,87,88).

Las pruebas clínicas genéticas, incluyendo el análisis de cromosomas, es una práctica estándar para los pacientes con diagnósticos de DI/RDSM inexplicable retraso, trastornos del espectro autista (TEA), y anomalías congénitas múltiples (ACM). En estas entidades la mayoría de los pacientes carecen de suficiente historia específica o las características de la exploración física que sugieren una causa genética específica (o no genética). Las recomendaciones actuales sugieren realizar en estos pacientes (1) las pruebas para detectar anomalías cromosómicas por el cariotipo de bandeado G y (2) pruebas de comunes los trastornos monogénicos, como síndrome de X frágil. Estudios de microarray y cariotipo molecular (89).

Se estudiaron 119 niños con diagnóstico de DI idiopática, de los cuales 5 presentaron rearrreglos subteloméricos, con una prevalencia de 4.2%, resultado

congruente con lo reportado en la literatura internacional, que registra cifras entre 2-7% (6,58-62,64-68,71,79,90-100), en este tipo de patología. El estudio de A. Verdú et al (59), reportó detección de rearrreglos subteloméricos en un 4.5%, el estudio de Ye Wu et.al, (58) reportó 5% de detección y K. Mandal, et al (6), la tasa de detección fue de 4,6%, donde fueron más frecuentes la deleciones que las duplicaciones. En el estudio de Koolen et al (71), la tasa de detección de aberraciones subteloméricas por MLPA fue del 6,7%, con aberraciones clínicamente relevantes de un 4,3%.

La muestra de nuestra población de estudio no está especialmente seleccionada, siendo el criterio de inclusión la presencia de DI en cualquier grado, de causa desconocida, independientemente de la presencia de dismorfias u otras alteraciones fenotípicas, coincidiendo con otras poblaciones a estudio.

Se ha reportado mayor prevalencia en otros estudios (53,101), sin embargo esto puede deberse a que las poblaciones estudiadas cumplen diferentes criterios de inclusión, como por ejemplo la presencia de dismorfias, malformaciones congénitas, historia familiar de abortos u otras alteraciones fenotípicas (59,60).

Del total de rearrreglos, en 4 de los 5 casos se observó un origen “de novo”, los cuales han sido previamente descritos como patológicos (39,99,100), por lo que pueden considerarse causantes de la clínica que presentan los pacientes. En el caso restante se detectó el mismo rearrreglo tanto en el niño como en la madre, sugiriendo herencia por línea materna. En la literatura se describe que el 50% de los casos con rearrreglos subteloméricos, son rearrreglos desbalanceados que fueron transmitidos por padres portadores (60). En este estudio fueron más frecuentes los casos de herencia “de novo”, coincidiendo con descripciones de la literatura (59).

En el presente estudio, 3 de los 5 rearrreglos, correspondieron a deleciones y 2 a duplicaciones, coincidiendo con la literatura (6,77,102,103), que describe a las

deleciones como los rearrreglos subteloméricos más frecuentemente encontrados en pacientes con DI/RM idiopático.

La mayoría de madres y padres en el momento del parto presentaron edades menores de 35 años, por fuera de las edades extremas, lo que disminuiría el riesgo de alteración genética.

Comparando los 2 grupos, se observó que la consanguinidad en el grupo con rearrreglos fue mayor que en el grupo sin rearrreglos (20% Vs 4%). Sin embargo al realizar relación de dependencia entre rearrreglos y consanguinidad, no se obtuvo valor de P significativo. Este hallazgo puede deberse al tamaño de la muestra y debe confirmarse en otros estudios.

El antecedente de familiares con diagnóstico de DI fue negativo en la mayoría de pacientes con DI idiopática, y al realizar la prueba de dependencia se obtuvo un valor de P no significativo, por lo tanto no hubo relación de dependencia entre estas 2 variables.

Al comparar los casos con y sin rearrreglos subteloméricos, se pudo observar que solo 1 de los 5 pacientes, es decir el 20%, tenía el rearrreglo y antecedente de DI en la familia, lo cual está de acuerdo con la descripción de la literatura, donde solo el 15.9% de los pacientes con rearrreglos subteloméricos, tiene historia familiar de DI (59,60,104).

Es importante mencionar que 4 de los 5 pacientes con rearrreglos subteloméricos, tuvieron antecedente familiar de otras enfermedades neurológicas (autismo, epilepsia, sordomudez) y 1 de ellos, antecedente personal de epilepsia.

Al realizar la prueba de dependencia relacionando rearrreglo subtelomérico con antecedente familiar de enfermedad neurológica diferente a DI, se observó un valor-P significativo (0,0003), indicando relación de dependencia entre estas dos

variables, con un nivel de confianza del 95,0%. Esto indicaría que el antecedente de familiar con otra enfermedad neurológica podría ser un factor predictor de presencia de rearrreglos subteloméricos en pacientes con DI idiopática. Sin embargo es necesario realizar más estudios para confirmar este hallazgo.

La mayoría de pacientes con DI idiopática y rearrreglo subtelomérico, presentaron DI moderado y severo (80%), coincidiendo con lo descrito en la literatura mundial, donde estos rearrreglos son mas frecuentemente observados en pacientes con este tipo de severidad de la DI (99,100,105,106).

Las anomalías fenotípicas menores fueron más frecuentes en el grupo de pacientes con rearrreglos subteloméricos, comparado con el grupo sin ellos (80% Vs. 32%), lo que podría ser una característica a tener en cuenta en pacientes con DI idiopática, aunque no se observó relación de dependencia estadísticamente significativa entre las variables presencia de rearrreglos y anomalías en el fenotipo (valor P 0,0647).

En el estudio de Ye Wu et.al. (58), se detectaron con mas frecuencia alteraciones fenotipicas en el grupo de rearrreglos subtelomericos mediante la tecnica MLPA, por ejemplo microcefalia, dismorfias menores faciales y no faciales y otras anormalidades congenitas. K. Mandal, et al (6) describen que el 13% de los rearrreglos subteloméricos se presentaron en niños con hallazgos dismorficos contra 4,6% en todos los niños con RM idiopático.

En este estudio se encontraron rearrreglos subteloméricos en los cromosomas 1, 8, 15 y 21; ninguno en el cromosoma X, aunque la literatura reporta un gran porcentaje de DI asociado a daños en este cromosoma (107,108).

Todos se presentaron en condición de heterocigocidad, coincidiendo con reportes de la literatura que registran mayor frecuencia de rearrreglos en pacientes con herencia autosómica recesiva en casos de DI (105,109).

Al revisar bases de datos de literatura médica y genética de acceso público (por ejemplo, NCBI, Pubmed, Database of genomic variants, Map viewer), para determinar los genes mapeados en cada una de las regiones subteloméricas que se vieron afectadas en este estudio (110,111,112). Se encontraron descripciones de estos rearrreglos como causantes o en asociación con DI, apoyado en diversos estudios de la literatura internacional los cuales se especificarán más adelante. Ver anexo 6.

Se observó que el paciente No. 1 con el código asignado 007, presentó un rearrreglo subtelomérico en la región 1q44; en la literatura se han reportado al menos 30 casos de deleciones 1q42-44 en pacientes con DI de severidad variable, convulsiones y numerosas anomalías congénitas. Por ejemplo el gen HNRPU (ribonucleoproteína heterogénea nuclear U), que está involucrado en la regulación del desarrollo cerebral embrionario, se ha asociado a retardo del desarrollo, lenguaje, hipotonía, hipogenesia o agenesia del cuerpo calloso y convulsiones en pacientes con deleción en 1q44.70 (113,114,115).

El paciente No. 2, con el código asignado 032, presentó la deleción 1p36.3; la monosomía 1p36 es la más común (1 en 5000 nacidos vivos) y una causa conocida de amplio rango de características clínicas, incluyendo moderadas a severas dificultades en el aprendizaje. (116.117.118) Se acepta que representan el 0,5-1,2% de la RM idiopático (19,20). Esta alteración está bien documentada en las bases de datos de literatura médica y genética de acceso libre. La monosomía de 1p36 es la causante del síndrome de microdeleción terminal más frecuente (51).

Las dismorfias son muy notables y distintivas de esta condición: microcefalia, fontanela anterior amplia, el cráneo con forma de turricefalia, frente prominente, cejas rectas, ojos hundidos, puente nasal plano, con hipoplasia del tercio medio facial, orejas anormales, braquidactilia / camptodactilia, retraso del crecimiento,

hipotonía severa, convulsiones, disfagia orofaríngea, y defectos del corazón (3,51,59). DI/RM de cualquier grado de severidad, en su mayoría de moderada a grave, deterioro del lenguaje severo y un control deficiente de la coordinación de los movimientos (51).

Se observó que el paciente No. 3 con el código asignado 036, con el rearrreglo subtelomérico en la región 8q24.3, donde se han descrito aproximadamente 74 genes, que han sido asociados con alteraciones en sistema nervioso central. (119,120) Adicionalmente se observó que este paciente posee características clínicas similares a las descritas en pacientes con el síndrome Birk Barel (121), reportado en un grupo de hermanos de ancestro Arabe-Israelí con padres sanos. Al parecer es debido a mutación del gen KCNK9 (Canal de potasio, miembro 9 de la subfamilia K), que causa la pérdida de función de este canal de potasio.

El paciente No. 4 con el código asignado 056, presentó un rearrreglo en la región subtelomérica 15q11.2-q12, tipo duplicación que abarca la región 15q11.2-15q12. En esta región, conocida por su inestabilidad, se encuentran los genes cuya delección se asocia a los síndromes de Angelman y Prader-Willi (59), por mecanismos como deleciones, disomías uniparentales o alteraciones en la metilación. El caso estudiado presentó una duplicación de esta región. En la literatura esta región se ha asociado a DI, características dismórficas y espectro autista pero no ha sido posible delinear un síndrome, debido a la gran variabilidad de las manifestaciones clínicas. (112,122,123,124)

También se han descrito varios genes que codifican diversas subunidades del receptor GABA-A. Los fenotipos descritos en casos con dup15q subtelomérica, en bases de datos de literatura médica y genética, incluyen rasgos dismórficos craneofaciales, hipotonía y retraso psicomotor grave, así como epilepsia y rasgos autistas en aproximadamente la mitad de los casos.

Las alteraciones cromosómicas submicroscópicas subteloméricas se encuentran detrás de algunos RM/RGD de causa desconocida. Su detección permite establecer un diagnóstico y ofrecer consejo genético a las familias mediante estudios en los padres para determinar si se trata de alteraciones «de novo» (esporádicas) o bien heredadas al ser uno de los progenitores portador de translocación balanceada (59).

El paciente No. 5 con el código asignado 087, presenta una duplicación en la región 21q22.3 (región crítica del síndrome de Down). Esta región comprende 64 genes aproximadamente, entre ellos el gen S100B, considerado como un gen importante en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas, epilepsia y síndrome de Down.

El diagnóstico genético específico de la DI, mediante la identificación de rearrreglos subteloméricos como causa genética, es de gran utilidad para los genetistas clínicos, neurólogos pediatras y pediatras de desarrollo y es en cierta forma tranquilizador para la familia de un paciente en donde la causa de su discapacidad era desconocida.

Una vez se conoce la causa de su discapacidad, se facilita la atención médica integral y el asesoramiento acerca del riesgo de recurrencia para la familia, teniendo en cuenta el origen de la patología como “de novo” o hereditaria. Finalmente permite optimizar el enfoque terapéutico a estos pacientes; todo esto con el fin de mejorar la calidad de vida del paciente y su familia.

Este estudio además permitirá el establecimiento de correlaciones fenotipo-genotipo en individuos en los que se hayan detectado anomalías subteloméricas y permitirá analizar algunas variables clínicas como indicadores de alteraciones de este tipo para delimitar diferentes síndromes a futuro (59).

Este es uno de los estudios pioneros realizados en Colombia, donde se utiliza esta técnica de MLPA, para la detección de rearrreglos subteloméricos en pacientes con DI idiopático y ha permitido obtener un valor acerca de su prevalencia en población colombiana.

El uso en este estudio, de la técnica de MLPA para la detección de rearrreglos subteloméricos, se consideró altamente confiable y reproducible, ya que los resultados fueron confirmados en todos y cada uno de los 119 pacientes mediante el kit P070 y el kit P036, así, esta técnica se propone como una herramienta de apoyo diagnóstico en los pacientes con DI donde no se ha encontrado una causa, teniendo en cuenta que alrededor del 50% tienen una causa genética y que esta patología es un motivo de consulta importante y frecuente.

Se considera que una limitante del estudio es que no se pudo obtener una muestra aleatoria, por lo que los resultados no pueden ser inferidos a la población general y esto motiva a la realización de investigaciones con mayor tamaño muestral.

8. CONCLUSIONES

En el presente estudio se pudo concluir lo siguiente: Se logró establecer la presencia de rearrreglos subteloméricos en 5 de 119 pacientes en edad pediátrica con diagnóstico de discapacidad intelectual idiopática o de causa desconocida, representando una prevalencia de 4,2% en población colombiana. Este resultado está de acuerdo con los datos registrados en la literatura.

Dentro de la caracterización de los pacientes con discapacidad intelectual idiopática, de acuerdo a la presencia o no de rearrreglos subteloméricos, se encontró que estos rearrreglos son más frecuentes en pacientes con discapacidad intelectual con severidad importante, de moderada a severa y estos resultados coinciden con lo descrito en la literatura.

Dentro de la descripción de los rearrreglos subteloméricos, se observó que 3 (60%) de los 5 pacientes con rearrreglos correspondieron a deleciones y 2 (40%) a duplicaciones, características que han se observado en otros estudios.

Se estableció que el origen de los rearrreglos subteloméricos, después de realizar la técnica de Amplificación de Sondas dependiente de Ligamiento Múltiple (MLPA) a los padres de los 5 pacientes, fue “de novo” en 4 casos y hereditario en 1 caso, por línea materna.

Se logró identificar relación de dependencia entre la presencia de rearrreglos subteloméricos y el antecedente familiar de enfermedad neurológica diferente a discapacidad intelectual, lo que podría ser un factor predictor de presencia de dichos rearrreglos en pacientes con discapacidad intelectual idiopática. Sin embargo se requieren más estudios para su confirmación.

Se observó que la severidad de la discapacidad intelectual en los pacientes con rearrreglos subteloméricos, fue mas frecuente moderada y severa (80%), coincidiendo con otras descripciones.

Las anomalías fenotípicas menores fueron mas frecuentememnte observadas en los pacientes con rearrreglos subteloméricos en un 80% de los pacientes, siendo frecuentes en otros estudios.

Se observó que la técnica de Amplificación de Sondas dependiente de Ligamiento Múltiple (MLPA), para la detección de rearrreglos subteloméricos es confiable y reproducible, debido a que después de la utilización del kit P070 y el kit P036, se logró establecer la confirmación del resultado en cada uno de los 119 pacientes.

Este estudio permitió determinar una causa genética en 5 pacientes con discapacidad intelectual de causa desconocida, siendo útil para la familia el conocer una etiología y recibir asesoría genética, con respecto al riesgo de recurrencia en las familias, según el origen de la patología como “de novo” o hereditaria.

9. RECOMENDACIONES

Se recomienda como parte del enfoque diagnóstico de los pacientes con discapacidad intelectual idiopática, incluir la realización de estudios genéticos en los padres de estos pacientes. Esto permitirá orientar la consejería genética en la familia, disminuir el riesgo de recurrencia y delinear nuevos fenotipos y factores predictores, que estén asociados a rearrreglos subteloméricos específicos, esto último apoyado en la revisión de bases de datos de literatura médica y genética.

Recomendamos el análisis citogenético, donde se incluya la técnica de Amplificación de Sondas dependiente de Ligamiento Múltiple (Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification, MLPA), usada en este estudio, como parte del protocolo de abordaje diagnóstico de los pacientes con discapacidad intelectual idiopática.

En la realización de esta técnica de MLPA, recomendamos realizar pruebas confirmatorias por ejemplo un segundo kit de MLPA u otra técnica como reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuantitativa, hibridación con fluorescencia in situ (FISH) o Hibridación genómica comparativa array (HGCa) y de esta manera evitar falsos positivos.

Finalmente, recomendamos este estudio como punto de partida para futuros trabajos, que comparen la eficacia de las diferentes pruebas para la detección de alteraciones subteloméricas, la delimitación de nuevas características fenotípicas y la determinación de factores predictores asociados a rearrreglos subteloméricos específicos en pacientes con discapacidad intelectual idiopática.

BIBLIOGRAFIA

1. Michael Shevell. Global Developmental Delay and Mental Retardation or Intellectual Disability: Conceptualization, Evaluation, and Etiology. *Pediatr Clin N Am* 55 (2008) 1071–1084
2. A. García-Cazorla, N. I. Wolf, M. Serrano, U. Moog, B. Pérez-Dueñas, P. Póo, et.al. Mental retardation and inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis* (2009) 32:597–608
3. Bruce K. Shapiro, Mark L. Batshaw, Chapter 33 – Intellectual Disability. Part IV Learning Disorders. En: Kliegman: *Nelson Textbook of Pediatrics*, 19th ed. Elsevier. P. 122-129e1. 2011
4. Karen Ryan, Regina McQuillan, and Philip Dodd. Capítulo 187. Congenital Intellectual Disability. En: *Nervous System and Musculoskeletal Disorders*. Sección B. p. 1027-1033. 2008
5. John N. Julian, MD, MS. Chapter 20 – Mental Retardation. En: *Stern: Massachusetts General Hospital Comprehensive Clinical Psychiatry*, 1st ed. Mosby, An Imprint of Elsevier. P. 247-254. 2008
6. Kausik Mandal, Vijay R Boggula, Minal Borkar, Suraksha Agarwal and Shubha Phadke. Use of Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification (MLPA) in Screening of Subtelomeric Regions in Children with Idiopathic Mental Retardation. *Indian Journal of Pediatrics*, October 2009; 76:1027-1031.
7. Flint J, Knight S. The use of telomere probes to investigate submicroscopic rearrangements associated with mental retardation. *Curr Opin Genet Dev* 2003; 13: 310-6.
8. American Association of Intellectual and Developmental Disabilities [internet]. Disponible en: [http:// www.aaidd.org](http://www.aaidd.org) [en línea]
9. Ruth Nass, Gail Ross. Chapter 61. Intellectual Disability. *Developmental Disabilities*. En: Daroff: *Bradley's Neurology in Clinical Practice*, 6th ed. Saunders, An Imprint of Elsevier. P. 1422-1443. 2012
10. John B. Moeschler, MD, Michael Shevell, MD, and the Committee on Genetics. *Clinical Genetic Evaluation of the Child With Mental Retardation or*

Developmental Delays. Guidance for the Clinician in Rendering Pediatric Care. American Academy of Pediatrics. PEDIATRICS Volume 117, Number 6, June p. 2304-2316. 2006

11. Shevell M., Ashwal S., Donley D., et al: 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; 60:367-380.

12. Yonata Levy. IQ predicts word decoding skills in populations with intellectual Disabilities. *Research in Developmental Disabilities* 32 (2011) 2267–2277.

13. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, cuarta edición, revisión del texto, Washington, DC, 2000, Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV. (2000). Washington, DC: American Psychiatric Association.

14. Harris, C. Intellectual disability: Understanding its development, causes, classification, evaluation and treatment. [internet] New York: Oxford University Press. (2006) Disponible en: http://books.google.com.co/books?id=upvU1-agasgC&printsec=frontcover&hl=es&source=gbs_vpt_buy#v=onepage&q&f=false.

15. McCarthy, M., Bangalore, S., Asato, M., McGonigle, J., Lubetsky, M. J., & Johnson, K.. Intellectual and developmental disabilities. In D. H. Kupfer, S. Michelle, D. A. Brent, D. A. Lewis, C. F. Reynolds, M. E. Thase, & M. J. Travis (Eds.), *Oxford American handbook of psychiatry* (pp. 887–939). New York, NY, US: Oxford University Press. (2008)

16. Roeleveld N, Zielhuis GA, Gabreels F. The prevalence of mental retardation: a critical view of recent literature. *Dev Med Child Neurol.* 1997;39:125-32.

17. Shaffer LG, American College of Medical Genetics Professional Practice and Guidelines Committee: American college of medical genetics guideline on the cytogenetic evaluation of the individual with developmental delay or mental retardation. *Genet Med* 2005, 7:650-654.

18. Leonard H, Wen X: The epidemiology of mental retardation: challenges and opportunities in the new millennium. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002, 8:117-34.
19. Mercadante M, Evans-Lackob S, Paula C. Perspectives of intellectual disability in Latin American countries: epidemiology, policy, and services for children and adults. *Current Opinion in Psychiatry* 2009; 22: 469–474
20. Developmental Disabilities, Part I. Preface. *Pediatric Clinic North America* 55 (2008) xi–xii.
21. Centers for Disease Control and Prevention. [internet] Disponible en: <http://www.cdc.gov>. [en línea] Accessed July 22, 2008.
22. Moeschler J.B., Shevell M.: American Academy of Pediatrics Committee on Genetics, Clinical genetic evaluation of the child with mental retardation or developmental delays. *Pediatrics* 2006; 117(6):2304-2316.
23. M. del Valle Torrado. Evaluación etiológica del retardo mental de origen genético. Algoritmo diagnóstico y nuevas técnicas moleculares. *Arch Argent Pediatr* 2009; 107 (3): 246-255
24. Moeschler J. Genetic Evaluation of Intellectual Disabilities. *Semin Pediatr Neurol*. 2008; 15:2-9
25. Moeschler JB, Bennett FC, Cromwell LD. Use of the CT scan in the medical evaluation of the mentally retarded child. *J Pediatr*.1981; 98: 63-65.
26. Mukherjee R, Eastman N, Turk J, Hollins S. Fetal alcohol syndrome: law and ethics. *Lancet*. 2007; 369(9568): 1149-50
27. Battaglia A y Carey J. Diagnostic Evaluation of Developmental Delay/Mental Retardation: An overview. *Am Jour of Med Genet Part C (Semin. Med. Genet.)* 2003; 117C: 3–14
28. Ramos-Fuentes 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
29. Opitz J.M.: Vision and insight in the search for gene mutations causing nonsyndromal mental deficiency. *Neurology* 2000; 55:328-330.

30. Stromme P., Magnus P.: Correlations between socioeconomic status, IQ and aetiology in mental retardation: a population-based study of Norwegian children. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2000; 35:12-18.
31. Helen D. Pratt, Donald E. Greydanus. Intellectual Disability (Mental Retardation) in Children and Adolescents. *Primary Care: Clinic in Office Practice* 34 (2007) 375–386
32. Ropers HH: Genetics of intellectual disability. *Curr Opin Genet Dev* 2008, 18:241-250.
33. Moeschler JB, Shevell M, American Academy of Pediatrics Committee on Genetics: Clinical genetic evaluation of the child with mental retardation or developmental delays. *Pediatrics* 2006, 117:2304-16.
34. Laura Allison Andre Strydom. Intellectual disability across cultures. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved. *Psychiatry*. September 2009; vol 8, Issue 9, Pages 355-357.
35. Sundaram S.K., Chugani H., Chugani T., et al: Positron emission tomography methods with potential for increased understanding of mental retardation and developmental disabilities. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2005; 11:325-330.
36. Gothelf D., Furfaro J.A., Penniman L., et al: The contribution of novel brain imaging techniques to understanding the neurobiology of mental retardation and developmental disabilities. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2005; 11:331-339.
37. Van Karnebeek C.D., Jansweijer M.C., Leenders A.G., et al: Diagnostic investigations in individuals with mental retardation: a systematic literature review of their usefulness. *Eur J Hum Genet* 2005; 13:6-25.
38. Antoinet CJ Gijsbers, Janet YK Lew, Cathy AJ Bosch, Janneke HM Schuurs-Hoeijmakers, Arie van Haeringen, Nicolette S den Hollander. A new diagnostic workflow for patients with mental retardation and/or multiple congenital abnormalities: test arrays first *European Journal of Human Genetics* (2009) 17, 1394 – 1402
39. Madrigal I, Rodríguez-Revenga L, Costa L, Xunclà M, Sánchez A, Milà M. Estudio de reordenamientos subteloméricos en 300 pacientes con retraso mental

y anomalías congénitas múltiples: caracterización clínica y molecular. *Rev Neurol* 2010; 51: 465-70.

40. Trask B. Human cytogenetics: 46 chromosomes, 46 years and counting. *Nat Rev Genet.* 2002; 3: 769-778

41. Klein A. Genetics. *Sem in Pediat Surg.* 2010; 19: 234-239

42. Schreppers-Tijdink GA, Curfs LM, Wiegers A, Kleczkowska A, Fryns JP: A systematic cytogenetic study of a population of 1170 mentally retarded and/or behaviourly disturbed patients including fragile Xscreening. The Hondsberg experience. *J Genet Hum* 1988, 36:425-46.

43. A. Rauch, J. Hoyer, S. Guth, C. Zweier, C. Kraus, C. Becker, M. Zenker, U. Huffmeier, C. Thiel, F. Ruschendorf, P. Nurnberg, A. Reis, U. Trautmann, Diagnostic yield of various genetic approaches in patients with unexplained developmental delay or mental retardation, *Am. J. Med. Genet. Part A* 140 A (2006) 2063e2074.

44. L. Bernardini, V. Alesi, S. Loddo, A. Novelli, I. Bottillo, A. Battaglia, et.al. High-resolution SNP arrays in mental retardation diagnostics: how much do we gain? *European Journal of Human Genetics* (2010) 18, 178–185

45. Tsankova N., Renthall W., Kumar A., et al: Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci* 2007; 8:357-363.

46. Jones KL Smith. *Recognizable Patterns of Human Malformations.* 6th ed. Elsevier Saunders; Philadelphia, WB. 2006.

47. Kallioniemi A, Sudar D, Ray J, Waldman F, Pinkel D. Comparative Genomic Hybridization for molecular Cytogenetics analysis of solid tumors. *Science*; 1992: 258-261

48. Bar-Shia A, Rosner G, Rosner S, Goldstein N, Orr-Urtreger A. Array based comparative genome. Hybridization in clinical genetics. *Ped Res.* 2006; 60(3): 353-358

49. Engels H.A., Brockschmidt A., Hoischen C., et al: DNA microarray analysis identifies candidate regions and genes in unexplained mental retardation. *Neurology* 2007; 68:743-750.

50. A. Goldenberg a,b, P. Saugier-veber . Genetics of mental retardation. *Pathologie Biologie* 58 (2010) 331–342
51. Cinzia Galasso, Adriana Lo-Castro*, Nadia El-Malhany, Paolo Curatolo. “Idiopathic” mental retardation and new chromosomal abnormalities. *Italian Journal of Pediatrics* 2010, 36:17
52. Shao L., Shaw C.A., Lu X.Y., et al: Identification of chromosome abnormalities in subtelomeric regions by microarray analysis: a study of 5,380 cases. *Am J Med Genet A* 2008; 146A(17):2242-2251.
53. Northrop E, Ren H, Bruno D, McGhie J, Coffa J, Schouten J, Choo A, Slater H. Detection of Cryptic Subtelomeric Chromosome Abnormalities and Identification of Anonymous Chromatin Using a Quantitative Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification (MLPA) Assay. *Hum Mut.* 2005; 26(5): 477- 486
54. Meffort H, Trask B, The complex structure and dynamic evolution of human subtelomeres. *Nature Reviews Genetics.* 2002; 3: 91-102
55. Riethman H. Human Telomere Structure and Biology. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2008; 9:1–19
56. Marta Colombo C. Errores innatos en el metabolismo del niño. Editorial Universitaria. [internet] 2003. [consultado 2012 jul 24]. Disponible en: http://books.google.com.co/books?id=ey4gV3rCprUC&printsec=frontcover&hl=es&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false [en línea]
57. Knight, S., Flint, J., “perfect ending: a review of subtelomeric probes and their use in clinical diagnosis”, *Journal of Medical Genetics*, 2000, 37, 401-409.
58. Ye Wu, Taoyun Ji, Jingmin Wang, Jing Xiao, Huifang Wang, Jie Li. Submicroscopic subtelomeric aberrations in Chinese patients with unexplained developmental delay/mental retardation. *BMC Medical Genetics* 2010, 11:72
59. A. Verdú, P. García, O. García, F. López, G. Arriola, M. Alcaraz, et.al. Anomalías cromosómicas subteloméricas en pacientes con retraso mental criptogénico. *An Pediatr (Barc).* 2011;75(6):365---371
60. Federación Médica de la Provincia de Buenos Aires. Boletín del Centro Nacional de Genética Médica. Min. de Salud. Número 5 – Abril 2004. [internet] [Consultado 04 agosto 2012]. Disponible en:

<http://www.femeba.org.ar/fundacion/quienessomos/Novedades/boletingen5abril04.pdf>

61. Riethman H, Ambrosini A, Paul S. Human subtelomere structure and variation. *Chromosome Research*. 2005; 13: 505–515
62. Riethman H. Human subtelomeric copy number variations. *Cyto and Genome Res*. 2008; 123: 244-252
63. Lamm A.C., Lamm S.T., Lai K.K., et al: High rate of detection of subtelomeric aberration by using combined MLPA and subtelomeric FISH approach in patients with moderate to severe mental retardation. *Clin Biochem* 2006; 39:196-202.
64. Kriek M, White SJ, Bouma MC, Dauwerse HG, Hansson KBM, Nijhuis JV, Bakker B, van Ommen G-JB, Den Dunnen JT, Breuning MH. Genomic imbalances in mental retardation. *J Med Genet*. 2004;41:249-55.
65. Knight SJL, Regan R, Nicod A, Horsley SW, Kearney L, Homfray T, Winter RM, Bolton P, Flint J. Subtle chromosomal rearrangements in children with unexplained mental retardation. *Lancet*. 1999;354:1676-81.
66. De Vries BBA, White SM, Knight SJL, Regan R, Homfray T, Young ID, Super M, McKeown C, Splitt M, Quarrell OWJ, Trainer AH, NieDI eijer MF, Malcolm S, Flint J, Hurst JA, Winter DI . Clinical studies on submicroscopic subtelomeric rearrangements: a checklist. *J Med Genet*. 2001;38:145-50.
67. Flint J, Wilkie AO, Buckle VJ, Winter RM, Holland AJ, McDermot HE. The detection of subtelomeric chromosomal rearrangements in idiopathic mental retardation. *Nat Genet*. 1995;9:132-40.
68. Regel M, Castellan C, Balmer D, Brecevic L, Schinzel A. Terminal deletion, del (1)(p36.3), detected through screening for terminal deletions in patients with unclassified malformation syndromes. *Am J Med Genet*. 1999;82:249-53.
69. De Vries BBA, Knight SJL, Homfray T, Smithson SF, Flint J, Winter RM. Submicroscopic subtelomeric 1qter deletions: a recognisable phenotype? *J Med Genet*. 2001;38:175-8.
70. De Vries BBA, Bitner-Glindzicz M, Knight SJL, Tyson J, MacDermid KD, Flint J, Malcolm S, Winter RM. A boy with a submicroscopic 22qter deletion,

general overgrowth and features suggestive of FG syndrome. *Clin Genet.* 2000;58:483-7.

71. Koolen DA, Nillesen WM, Versteeg MH, Merkx GF, Knoers NV, Kets M, Vermeer S, Van Ravenswaaij CM, De Kovel CG, Brunner HG, Smeets D, De Vries BB, Sistermans EA. Screening for subtelomeric rearrangements in 210 patients with unexplained mental retardation using multiplex ligation dependent probe amplification (MLPA). *J Med Genet.* 2004;41:892-9.

72. Borck G, Rio M, Sanlaville D, Redon R, Molinari F, Bacq D, Raoul O, Cormier-Daire V, Lyonnet S, Amiel J, Le Merrer M, De Blois MC, Prieur M, Vekemans M, Carter NP, Munnich A, Colleaux L. Genome-wide screening using automated fluorescent genotyping to detect cryptic cytogenetic abnormalities in children with idiopathic syndromic mental retardation. *Clin Genet.* 2004;66:122-7.

73. Moog U, Arensa Y, van Lent-Albrechtsa J, Huijtsa P, Smeetsa E, Schrandt-Stumpela C, Engelen .Subtelomeric chromosome aberrations: still a lot to learn. *Clin Genet.* 2005; 68: 397–407

74. Vries BB, White SM, Knight SJ, Regan R, Homfray T, Young ID, Super M, McKeown C, Splitt M, Quarrell OW, Trainer AH ,Niermeijer MF, Malcolm S, Flint J, Hurst JA, Winter RM. Clinical studies on submicroscopic subtelomeric rearrangements: a checklist. *J Med Genet.*2001; 38: 145-50.

75. Ütine G, Çelik T, Alanay Y, Alıkaşifoglu A, Tunçbilek K, Aktaç D. Subtelomeric rearrangements in mental retardation: Hacettepe University experience in 130 patients. *Turk Jour of Ped.* 2009; 51: 199-206

76. F. Sarquis, J. Tetsuo, P. Vasconcelos, A. Pordeus, F. Roche, D. Romeo, et.al. Using a combination of MLPA kits to detect chromosomal imbalances in patients with multiple congenital anomalies and mental retardation is a valuable choice for developing countries. *European Journal of Medical Genetics* 54 (2011) e425-e432

77. Palomares M., Delicado A., Lapunzina P., et al: MLPA vs multiprobe FISH: comparison of two methods for the screening of subtelomeric rearrangements in 50 patients with idiopathic mental retardation. *Clin Genet* 2006; 69:228-233.

78. Rooms L, Reyniers E, van Luijk R et al. Subtelomeric deletions detected in patients with idiopathic mental retardation using multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA). *Hum Mutat* 2004;23:17–21.
79. Rooms L, Reyniers E, Wuyts W et al. Multiplex ligation-dependent probe amplification to detect subtelomeric rearrangements in routine diagnostics. *Clin Genet* 2006;69:58–64.
80. Moeschler JB. Medical genetics diagnostic evaluation of the child with global developmental delay or intellectual disability. *Curr Opin Neurol* 2008;21:117-122
81. Erjavec-Škerget A, Stangler-Herodeg S, Zagorac A, Zagradišnik B, Kokalj-Vokac N. Subtelomeric Chromosome Rearrangements in Children with Idiopathic Mental Retardation: Applicability of Three Molecular-cytogenetic Methods. *Croat Med J* 2006; 47:841-850.
82. Battaglia A, Filippi T, Carey JC. Update on the clinical features and natural history of Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome: experience with 87 patients and recommendations for routine health supervision. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2008;148C:246-251.
83. Irons M. Use of subtelomeric fluorescence in situ hybridization in cytogenetic diagnosis. *Curr Opin Pediatr* 2003;15:594-597 .
84. Airaksinen E.M., Matilainen R., Mononen T., et al: A population-based study on epilepsy in mentally retarded children. *Epilepsia* 2000; 41:1214-1220.
85. Stromme P., Diseth T.H.: Prevalence of psychiatric diagnoses in children with mental retardation: data from a population-based study. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42:266-270.
86. González S, Sanz R, García J, Gaztañaga R, Bengoaa A, y Pérez-Yarزاب E.G. Criterios de diagnóstico genético en casos de retraso mental y del desarrollo de origen idiopático. *An Pediatr (Barc)*. 2008; 69(5): 446-53
87. 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): 654-44

88. Classification of Mental and Behavioural Disorders. WHO. International Classification of Diseases (ICD) 10. [internet] [consultado 2012 jul 24]. Disponible en: <http://www.who.int/classifications/icd/en/>
89. D. Miller, M. Adam, S. Aradhya, L. Biesecker, A. Brothman, N. Carter, et.al. Consensus Statement: Chromosomal Microarray Is a First-Tier Clinical Diagnostic Test for Individuals with Developmental Disabilities or Congenital Anomalies. *The American Journal of Human Genetics* 86, 749–764, May 14, 2010
90. Slavotinek A, Rosenberg M, Knight S, Gaunt L, Fergusson W, Killoran C, Clayton-Smith J, Kingston H, Campbell RHA, Flint J, Donnai D, Biesecker L. Screening for submicroscopic chromosome rearrangements in children with idiopathic mental retardation using microsatellite markers for the chromosome telomeres. *J Med Genet.* 1999;36:405-11.
91. Vorsanova S, Kolotii D, Sharonin V, Soloviev V, Yurov Y. FISH analysis of microaberrations at telomeric and subtelomeric regions in chromosomes of children with mental retardation. *Am J Hum Genet.* 1998;63 Suppl:A154.
92. Anderlid B, Anneren G, Blennow E, Nordenskjöld M. Subtelomeric rearrangements detected by FISH in patients with unexplained mental retardation. *Am J Hum Genet.* 1999;65 Suppl:A67.
93. Joyce C, Hart H, Fischer A, Browne C. Use of subtelomeric FISH probes to detect abnormalities in patients with idiopathic mental retardation and characterize rearrangements at the limit of cytogenetic resolution. *J Med Genet.* 1999;36 Suppl:S16.
94. Ballif B, Kashork C, Shaffer L. The promise and pitfalls of telomere region-specific probes. *Am J Hum Genet.* 2000;67:1356-9.
95. Sogaard M, Tümer Z, Hjalgrim H, Hahnemann, Friis B, Ledaal P, Pedersen V, Baekgaard P, Tommerup N, Morten Duno S, Brøndum-Nielsen K. Subtelomeric study of 132 patients with retardations reveals 9 chromosomal anomalies and contributes to the delineation of submicroscopic deletions of 1pter, 2qter, 4pter, 5qter and 9qter. *BMC Med Genet.* 2005;6:1-21.
96. Rio M, Molinari F, Heuertz S, Ozilou C, Gosset P, Raoul O, Cormier-Daire V, Amiel J, Lyonnet S, Le Merrer M, Turleau C, De Blois MC, Prieur M, Romana S,

Velemans M, Munnich A, Colleaux L. Automated fluorescent genotyping detects 10% of cryptic subtelomeric rearrangements in idiopathic syndromic mental retardation. *J Med Genet.* 2002;39:266-70.

97. Rong LI, Zheng-yan Z. Two subtelomeric chromosomal deletions in forty-six children with idiopathic mental retardation. *Chin Med J.* 2004;117:1414-7.

98. Monfort S, Orellana C, Oltra S, Rosello M, Guitart M, Martinez F. Evaluation of MLPA for the detection of cryptic subtelomeric rearrangements. *J Lab Clin Med.* 2006;147:295-300.

99. Ravnan J B, Tepperberg J H, Papenhausen P, Lamb A N, Hedrick J, Eash D, Ledbetter D H, Martin C L. Subtelomere FISH analysis of 11 688 cases: an evaluation of the frequency and pattern of subtelomere rearrangements in individuals with developmental disabilities. *J Med Genet* 2006; 43: 478–489

100. Berg JS, Potocki L, Bacino CA. Common recurrent microduplication syndromes: Diagnosis and management in clinical practice. *Am J Med Genet Part A* 2010; 152A: 1066–1078

101. Walter S, Sandig K, Hinkel GK, Mitulla B, Ounap K, Sims G, Sitska M, Utermann B, Viertel P, Kalscheuer V, Bartsch O. Subtelomeric FISH in 50 children with mental retardation and minor anomalies, identified by a checklist, detects 10 rearrangements including a de novo balanced translocation of chromosomes 17p13.3 and 20q13.33. *Am J Med Genet A.* 2004;128:364-73.

102. J Huazhong Univ Sci Technol. Primed In Situ Labeling Technique for Subtelomeric Rearrangements in 70 Children with Idiopathic Mental Retardation. *Med Sci* 31(6):834-836, 2011.

103. Anita Rauch, Juliane Hoyer. Diagnostic Yield of Various Genetic Approaches in Patients With Unexplained Developmental Delay or Mental Retardation. *American Journal of Medical Genetics Part A* 140A:2063–2074 (2006).

104. Rooms L, Reyniers E, Kooy RF. Subtelomeric rearrangements in the mentally retarded: a comparison of detection methods. *Hum Mutat.* 2005; 25(6): 513-24.

105. Rodríguez-Revenga L, Madrigal-Bajo I, Milà-Recasens M. Retraso mental de origen genético. *Rev Neurol* 2006; 43 Supl 1: S181-6
106. Thapar A, Gottesman II, Owen MJ, O'Donovan MC, McGuffin .The genetics of mental retardation.*Br J Psychiatry*. 1994; 164(6): 747-58
107. Tarpey P y col. A systematic, large-scale resequencing screen of X-chromosome coding exons in mental retardation. *Nat Genet* 2009; 41(5): 535-543
108. Froyen G, Bauters M, Voet T, Marynen P. X-linked mental retardation and epigenetics. *J Cell Mol Med*. 2006; 10(4): 808-25
109. Rodríguez-Revenga L, Badenas C, Sánchez A, Mallolas J, Carrió A, Pedrinaci S, et al. Cryptic chromosomal rearrangement screening in 30 patients with mental retardation and dysmorphic features. *Clin Genet* 2004; 65: 17-23.
110. Wu Y, Ji T, Wang J, Xiao J, Wang H, Li J, Gao Z, Yang Y, Cai B, Wang L, Zhou Z, Tian L, Wang X, Zhong N, QinJ, Wu X, Jiang Y. Submicroscopic subtelomeric aberrations in Chinese patients with unexplained developmental delay/mental retardation. *BMC Medical Genetics*. 2010; 11: 72-78
111. Gurney AL, Marsters S A, Huang A, Pitti Rm, Mark M, Baldwin DT, Gray AM, Dowd P, Brush J, Heldens S, Schow P, Goddard A D, Wood WI, Baker KP, Godowski PJ, Ashkenazi A. Identification of a new member of the tumor necrosis factor family and its receptor, a human ortholog of mouse GITR. *Curr. Biol*. 1999; 9: 215-218
112. Hogart A, Wu D, LaSalle J,. The Comorbidity of Autism with the Genomic Disorders of Chromosome 15q11.2-q13. *Neurobiol Dis*. 2010; 38(2): 181–191.
113. Boland E, Clayton-Smith J, Woo VG, McKee S, Manson F, Medne L, Zackai E, Swanson E, Fitzpatrick D, Millen K, Sherr E, Dobyns W, Black G. Mapping of Deletion and Translocation Breakpoints in 1q44 Implicates the Serine/Threonine Kinase AKT3 in Postnatal Microcephaly and Agenesis of the Corpus Callosum. *Am. J. Hum. Genet*. 2007; 81: 292–303
114. Caliebe A, Kroes H, Van der Smagt J, Martin-Subero J, Tönnies H, van 't Slot R, Nievelstein R, Muhle H, Stephani U, Alfke K, Stefanova I, Hochstenbach Y, Siebert R, Poot M. Four patients with speech delay, seizures and variable corpus

callosum thickness sharing a 0.440 Mb deletion in region 1q44 containing the HNRPU gene. *Europ Jour of Med Genet.* 2010; 53: 179e-185

115. Gentile M, Di Carlo A, Volpe P, Pansini A, Nanna P, Valenzano MC, Buonadonna A.L. FISH and Cytogenetic Characterization of a Terminal Chromosome 1q Deletion: Clinical Case Report and Phenotypic Implications. *Am Jour of Med Genet.* 2003: 117A; 251–254

116. Fitzgibbon G, Clayton-Smith J, Banka S, Hamilton S, Needham M, Dore J, Miller J, Pawson G Gaunt L. Array comparative genomic hybridisation-based identification of two imbalances of chromosome 1p in a 9-year-old girl with a monosomy 1p36 related phenotype and a family history of learning difficulties: a case report. *Jour of Medic Case Reports.* 2008; 2: 355-362

117. Carta al editor. Síndrome de microdelección 1p36. *An Pediatr.* 2011; 3(3): 197-214

118. Kim, Y., Bang, H., and Kim, D. TASK-3, a new member of the tandem pore Kp channel family. *J. Biol. Chem.* 2000; 275: 9340–9347.

119. Solomon B, Lange E, Shubrook J, Service F, Herman G, Karne R, Gorden P, Muenke M, Stratakis C. Deletion of 8q24 in an Adult with Mild Dysmorphic Features, Developmental Delay, and Ketotic Hypoglycemia. *Am J Med Genet A.* 2010; 152A(6): 1545-1549

120. Koifman A, Feigenbaum A, Bi W, Shaffer LG, Rosenfeld J. A homozygous deletion of 8q24.3 including the NIBP gene associated with severe developmental delay, dysgenesis of the corpus callosum, and dysmorphic facial features. *Am J Med Genet Part A.* 2010; 152A: 1268–1272

121. Barel O, Shalev S, Ofir R, Cohen A, Zlotogora J, Shorer Z, Mazor G, Finer G, Khateeb S, Zilberberg N, Birk O. Maternally Inherited Birk Barel Mental Retardation Dysmorphism Syndrome Caused by a Mutation in the Genomically Imprinted Potassium Channel KCNK9. *The Am J Hum Genet.* 2008; 83: 193-199

122. Frye R. 15q11.2-13 Duplication, Mitochondrial Dysfunction and Developmental Disorders. *J Child Neurol.* 2009; 24(10): 1316–1320

123. Hogart A, Leung K, Wang N, Wu D, Driscoll J, Vallero O, Schanen N. Chromosome 15q11-13 duplication syndrome brain reveals epigenetic alterations

in gene expression not predicted from copy number. *J Med Genet.* 2009; 46(2): 86–93.

124. Boltona P, Veltman M, Weisblatt E, Holmes J, Thomas N, Youings S, Thompson R, Roberts S, Dennisd R, Browne C, Goodson S, Moore V, Browne J. Chromosome 15q11-13 abnormalities and other medical conditions in individuals with autism spectrum disorders. *Psychiatric Genetics.* 2004; 14: 131–137.

TRAYECTORIA DE INVESTIGADORES

Nombre	Clara Eugenia Arteaga Díaz
Nombre en citas	ARTEAGA DÍAZ, CLARA EUGENIA
Nacionalidad	Colombiana

Formación Académica

- **Maestría/Magister** Universidad Nacional De Colombia - Sede Bogotá
Genética Humana
de 1980 - de 1992
Anomalías Congénitas y factores de riesgo en el Instituto Materno Infantil
- **Maestría/Magister** Universidad El Bosque - Escuela Colombiana De Medicina
Bioética
de 2001 - de 2003
La Autonomía en el menor con ambigüedad sexual
- **Pregrado/Universitario** Universidad Nacional De Colombia - Sede Bogotá
Medicina
de 1969 - de 1976

Artículos (publicados después de 2000)

- **Producción bibliográfica _ Artículos publicados en revistas científicas _ Completo**

DORA FONSECA, ANDRES GUTIERREZ, CLAUDIA SILVA, MAURICIO COLL, GUSTAVO MALO, CAMILO ORJUELA, CLARA EUGENIA ARTEAGA DIAZ, ALEJANDRO GIRALDO, "Identificación de mutaciones puntuales del gen de la 21 hidroxilasa en pacientes afectados con hiperplasia suprarrenal congénita" . En: Argentina

Biomédica ISSN: 0 ed:

v.25 fasc. p.220 - 2230 ,2005

Palabras:

Ambigüedad Sexual, Hiperplasia suprarrenal congénita,

- **Producción bibliográfica _ Artículos publicados en revistas científicas _ Completo**

CLARA EUGENIA ARTEAGA DIAZ, ALEJANDRO GIRALDO, DORA FONSECA, MAURICIO COLL, CAMILO ORJUELA, ANDRES GUTIERREZ, GUSTAVO MALO, CLAUDIA SILVA, "Identification of point mutations in the 21-hydroxylase gene in patients affected with congenital adrenal hyperplasia" . En: Colombia
Biomedica: Revista Del Instituto Nacional De Salud ISSN: 0120-4157 ed: Instituto Nacional de Salud

v.25 *fasc.*2 p.220 - 230 ,2005

Palabras:

ambigüedad sexual, mutaciones puntuales, 21-hidroxilasa,

Sectores:

Salud humana - Cuidado a la salud de las poblaciones humanas,

• **Producción bibliográfica _ Artículos publicados en revistas científicas _ Completo**

CLARA EUGENIA ARTEAGA DIAZ, LILIANA MUNOZ, HERNANDEZ RUBINSTEIN, JUAN CARLOS SABOGAL, "Relación entre los Niveles del Factor de Crecimiento Insulínico (IGF-I) y la Presencia o Ausencia de retardo de Crecimiento Intrauterino" . En: Colombia

SALUDARTE. Revista de Salud por los Niños de América *ISSN:* 0 *ed:*

v. *fasc.*9 p.7 - 24 ,2003

Palabras:

Retardo de crecimiento intrauterino, Genética del crecimiento y desarrollo, IGF-I,

• **Producción bibliográfica _ Artículos publicados en revistas científicas _ Completo**

HERBERT GARCIA, GUSTAVO SALGUERO, JEFFER MORENO, CLARA EUGENIA ARTEAGA DIAZ, ALEJANDRO GIRALDO, "Frecuencia de anomalías congénitas en el Instituto Materno Infantil de Bogotá" . En: Colombia

Biomedica: Revista Del Instituto Nacional De Salud *ISSN:* 0120-4157 *ed:* Instituto Nacional de Salud

v.23 *fasc.* p.161 - 172 ,2003

Palabras:

Anomalías congénitas, Vigilancia epidemiológica,

Sectores:

Salud humana - Cuidado a la salud de las poblaciones humanas,

• **Producción bibliográfica _ Artículos publicados en revistas científicas _ Corto (Resumen)**

CLARA EUGENIA ARTEAGA DIAZ, PRIMAVERA GRIGORIU DE BUENDIA, OLGA LUCIA HERRERA SALAZAR, "Different contributions of pre- and post-replication DNA repairs for information maintenance" . En: Estados Unidos

Environmental And Molecular Mutagenesis *ISSN:* 0893-6692 *ed:* Wiley Liss

v.41 *fasc.* p.169 - 169 ,2003

Palabras:

DNA repair, information maintenance, information errasing,

Sectores:

Salud humana - Cuidado a la salud de las poblaciones humanas,

• **Producción bibliográfica _ Artículos publicados en revistas científicas _ Revisión (Survey)**

GIRALDO, GUTIERREZ, FONSECA, CLARA EUGENIA ARTEAGA DIAZ, "Identificación de mutaciones del gen para el receptor de andrógenos por medio de la técnica sscpen pacientes colombianos con

insensibilidad androgénica" . En: Colombia

ISSN: ed:

v. fasc. p. - ,2001

Palabras:

Enfermedades genéticas, Ambigüedad Sexual, Diferenciación sexual,

Sectores:

Salud humana - Cuidado a la salud de las poblaciones humanas,

• Producción bibliográfica _ Artículos publicados en revistas científicas _ Revisión (Survey)

GIRALDO, GUTIERREZ, FONSECA, CLARA EUGENIA ARTEAGA DIAZ, "Identificación de mutaciones del gen para el receptor de andrógenos por medio de la técnica sscpen pacientes colombianos con insensibilidad androgénica" . En: Colombia

ISSN: ed:

v. fasc. p. - ,2001

Palabras:

Enfermedades genéticas, Ambigüedad Sexual, Diferenciación sexual,

Sectores:

Salud humana - Cuidado a la salud de las poblaciones humanas,

• Producción bibliográfica _ Artículos publicados en revistas científicas _ Caso clínico

SADI IENTO, BEDI UDEZ, CRUZ, CLARA EUGENIA ARTEAGA DIAZ, CORTEZ, "Las enfermedades metabólicas son frecuentes en nuestro medio, Acidemia Isovalérica como ejemplo" . En: Colombia
Pediatria *ISSN: 0031-3904 ed:*

v. fasc. p. - ,2001

Palabras:

Enfermedades genéticas, Errores innatos del metabolismo,

Sectores:

Salud humana - Cuidado a la salud de las poblaciones humanas,

• Producción bibliográfica _ Artículos publicados en revistas científicas _ Caso clínico

CLARA EUGENIA ARTEAGA DIAZ, CIFUENTES YOLANDA, "Recién nacido hipoglicémico que desarrolla hepatomegalia, Hiperbilirrubinemia no conjugada y acidosis metabólica" . En: Colombia
Revista De La Facultad De Medicina *ISSN: 0798-0469 ed:*

v. fasc. p. - ,2002

Palabras:

Errores del metabolismo, Anomalías congénitas, Enfermedades genéticas,

Sectores:

Salud humana - Cuidado a la salud de las poblaciones humanas,

• Producción bibliográfica _ Artículos publicados en revistas científicas _ Caso clínico

CLARA EUGENIA ARTEAGA DIAZ, CIFUENTES YOLANDA, "Recién nacido hipoglicémico que desarrolla hepatomegalia, Hiperbilirrubinemia no conjugada y acidosis metabólica" . En: Colombia

Revista De La Facultad De Medicina ISSN: 0798-0469 ed:

v. fasc. p. - ,2002

Palabras:

Errores del metabolismo, Anomalías congénitas, Enfermedades genéticas,

Sectores:

Salud humana - Cuidado a la salud de las poblaciones humanas,

• **Producción bibliográfica _ Artículos publicados en revistas científicas _ Caso clínico**

SADI IENTO, BEDI UDEZ, CRUZ, CLARA EUGENIA ARTEAGA DIAZ, CORTEZ, "Las enfermedades metabólicas son frecuentes en nuestro medio, Acidemia Isovalérica como ejemplo" . En: Colombia

Pediatría ISSN: 0031-3904 ed:

v. fasc. p. - ,2001

Palabras:

Enfermedades genéticas, Errores innatos del metabolismo,

Sectores:

Salud humana - Cuidado a la salud de las poblaciones humanas,

• **Producción bibliográfica _ Artículos publicados en revistas científicas _ Caso clínico**

CLARA EUGENIA ARTEAGA DIAZ, BEDI UDEZ MARTHA, CIFUENTES YOLANDA, ESPINOSA, URIBE, "Hiperglicemia cetósica y no cetósica. Forma típica y atípica. Presentación de casos diagnosticados en Colombia" . En: Colombia

Pediatría ISSN: 0031-3904 ed:

v.36 fasc.2 p. - ,2001

Palabras:

Errores del metabolismo, Enfermedad Genética,

Sectores:

Salud humana - Cuidado a la salud de las poblaciones humanas, Salud humana - Desarrollo de productos tecnológicos para la salud humana,

• **Producción bibliográfica _ Artículos publicados en revistas científicas _ Caso clínico**

CLARA EUGENIA ARTEAGA DIAZ, BEDI UDEZ MARTHA, CIFUENTES YOLANDA, ESPINOSA, URIBE, "Hiperglicemia cetósica y no cetósica. Forma típica y atípica. Presentación de casos diagnosticados en Colombia" . En: Colombia

Pediatría ISSN: 0031-3904 ed:

v.36 fasc.2 p. - ,2001

Palabras:

Errores del metabolismo, Enfermedad Genética,

Sectores:

Salud humana - Cuidado a la salud de las poblaciones humanas, Salud humana - Desarrollo de productos tecnológicos para la salud humana,

Trabajos dirigidos/tutorías concluidas (después de 2000)

• **Trabajos dirigidos/Tutorías concluidas _ Tesis de maestría**

CLARA EUGENIA ARTEAGA DIAZ, GRIGORIUM DE BUENDIA PRIMAVERA, Estudios de los posibles efectos de las deficiencias en los distintos tipos de reparación del ADN sobre el mantenimiento de la información genética y de la viabilidad en células germinales de *Drosophila Melanogaster* Universidad Nacional De Colombia - Sede Bogotá Genética Humana ,2003, . *Persona orientada:* Grigorium de Buendía Primavera , *Dirigió como:* Tutor principal, 0 meses

Areas:

Ciencias Biológicas -- Genética -- Genética Animal -- Genotoxicidad,

Sectores:

Educación, Otros sectores - Otro, Salud humana - Cuidado a la salud de las poblaciones humanas,

• **Trabajos dirigidos/Tutorías concluidas _ Tesis de maestría**

CLARA EUGENIA ARTEAGA DIAZ, HERNANDEZ RUBINSTEIN, Determinación perinatal de niveles de Igf1 en madres y neonatos con retardo de crecimiento intrauterino Pontificia Universidad Javeriana - Puj - Sede Bogotá Maestría En Biología ,2001, . *Persona orientada:* Hernández Rubinstein , *Dirigió como:* Tutor principal, 0 meses

Areas:

Ciencias de La Salud -- Medicina -- Genética Clínica -- Anomalías Congénitas, Ciencias de La Salud - - Medicina -- Genética Clínica -- Enfermedades Metabólicas, Ciencias Biológicas -- Genética -- Genética Humana y Médica -- Perinatología,

Sectores:

Salud humana - Cuidado a la salud de las poblaciones humanas,

• **Trabajos dirigidos/Tutorías concluidas _ Tesis de maestría**

CLARA EUGENIA ARTEAGA DIAZ, LILIANA MUNOZ, Determinación perinatal de niveles de leptina en madres y neonatos con diagnóstico de retardo de crecimiento intrauterino Pontificia Universidad Javeriana - Puj - Sede Bogotá Maestría En Biología ,2001, . *Persona orientada:* Liliana Munoz , *Dirigió como:* Tutor principal, 0 meses

Areas:

Ciencias de La Salud -- Medicina -- Genética Clínica -- Anomalías Congénitas, Ciencias de La Salud - - Medicina -- Genética Clínica -- Enfermedades Metabólicas, Ciencias Biológicas -- Genética -- Genética Humana y Médica -- Perinatología,

Sectores:

Salud humana - Cuidado a la salud de las poblaciones humanas,

• **Trabajos dirigidos/Tutorías concluidas _ Tesis de maestría**

CLARA EUGENIA ARTEAGA DIAZ, GRIGORIUM DE BUENDIA PRIMAVERA, Estudios de los posibles efectos de las deficiencias en los distintos tipos de reparación del ADN sobre el mantenimiento de la información genética y de la viabilidad en células germinales de *Drosophila Melanogaster* Universidad Nacional De Colombia - Sede Bogotá Genética Humana ,2003, . *Persona orientada:* Grigorium de Buendía Primavera , *Dirigió como:* Tutor principal, 0 meses

Areas:

Ciencias Biológicas -- Genética -- Genética Animal -- Genotoxicidad,

Sectores:

Educación, Otros sectores - Otro, Salud humana - Cuidado a la salud de las poblaciones humanas,

• Trabajos dirigidos/Tutorías concluidas _ Tesis de maestría

CLARA EUGENIA ARTEAGA DIAZ, HERNANDEZ RUBINSTEIN, Determinación perinatal de niveles de Igf1 en madres y neonatos con retardo de crecimiento intrauterino Pontificia Universidad Javeriana - Puj - Sede Bogotá Maestría En Biología ,2001, . *Persona orientada:* Hernández Rubinstein , *Dirigió como:* Tutor principal, 0 meses

Areas:

Ciencias de La Salud -- Medicina -- Genética Clínica -- Anomalías Congénitas, Ciencias de La Salud -
- Medicina -- Genética Clínica -- Enfermedades Metabólicas, Ciencias Biológicas -- Genética --
Genética Humana y Médica -- Perinatología,

Sectores:

Salud humana - Cuidado a la salud de las poblaciones humanas,

• Trabajos dirigidos/Tutorías concluidas _ Tesis de maestría

CLARA EUGENIA ARTEAGA DIAZ, LILIANA MUNOZ, Determinación perinatal de niveles de leptina en madres y neonatos con diagnóstico de retardo de crecimiento intrauterino Pontificia Universidad Javeriana - Puj - Sede Bogotá Maestría En Biología ,2001, . *Persona orientada:* Liliana Munoz , *Dirigió como:* Tutor principal, 0 meses

Areas:

Ciencias de La Salud -- Medicina -- Genética Clínica -- Anomalías Congénitas, Ciencias de La Salud -
- Medicina -- Genética Clínica -- Enfermedades Metabólicas, Ciencias Biológicas -- Genética --
Genética Humana y Médica -- Perinatología,

Sectores:

Salud humana - Cuidado a la salud de las poblaciones humanas,

Nombre	Eugenia Espinosa García
Nombre en citaciones	ESPINOSA GARCÍA, EUGENIA
Nacionalidad	Colombiana

Formación Académica

- **Especialización-residencia médica** Universidad Del Rosario
Especialización en Pediatría
Enero de 1974 - Noviembre de 1976
- **Especialización** Hospital Militar Central

Neurología Pediátrica

Enero de 1977 – Noviembre de 1979

- **Perfeccionamiento** Hospital Militar Central
Internado Rotatorio Medicina y Cirujía
Enero de 1972 - Diciembre de 1972
- **Pregrado/Universitario** Pontificia Universidad Javeriana - Puj - Sede Bogotá
Médico Cirujano
de 1966 - de 1972
- **Secundario** Colegio de Las Esclavas Del Sagrado Corazón de Jesús
de 1960 - de 1962
- **Secundario** Colegio del Rosario del Santo Domingo
Enero de 1963 – Noviembre de 1965

Artículos (posterior 2000)

• **Producción bibliográfica _ Artículos publicados en revistas científicas _ Completo**

D PRADA, EUGENIA ESPINOSA GARCIA, O. RANGEL, "Enfermedad Cerebro vascular en niños. Enfoque diagnóstico y guías de manejo" . En: Colombia

Acta Neurológica Colombiana ISSN: 0120-8748 ed: Editora Guadalupe Ltda. (Bogotá)
v.20 fasc. p.23 - 38 ,2004

• **Producción bibliográfica _ Artículos publicados en revistas científicas _ Completo**

A URIBE, EUGENIA ESPINOSA GARCIA, M SOLANO, "Tamizaje para enfermedades neurodegenerativas" . En: Colombia

Acta Neurológica Colombiana ISSN: 0120-8748 ed:
v.18 fasc. p.3 - 17 ,2002

• **Producción bibliográfica _ Artículos publicados en revistas científicas _ Completo**

JUAN CARLOS PEREZ, EUGENIA ESPINOSA GARCIA, A MARTINEZ, MONICA CEDIEL, G ROZO, F ORTIZ, "Guías de Manejo de Síndrome de Guillain Barre en el Instituto de Ortopedia Infantil. Medicina Basada en la Evidencia." . En: Colombia

Pediatría ISSN: 0031-3904 ed:
v.37 fasc. p.40 - 47 ,2002

• **Producción bibliográfica _ Artículos publicados en revistas científicas _ Completo**

E HERNANDEZ, Z ZORRO, EUGENIA ESPINOSA GARCIA, A URIBE, "Guía de manejo de errores congénitos del metabolismo" . En: Colombia

Pediatría ISSN: 0031-3904 ed:
v.36 fasc. p.130 - 141 ,2001

• **Producción bibliográfica _ Artículos publicados en revistas científicas _ Completo**

EUGENIA ESPINOSA GARCIA, "Abordaje Farmacológico del espectro autista" . En: Colombia

Pediatría *ISSN:* 0031-3904 *ed:*

v.36 *fasc.* p.94 - 99 ,2001

• **Producción bibliográfica _ Artículos publicados en revistas científicas _ Caso clínico**

C. QUINTERO, G. SIERRA, A. FAJARDO, I. SALVATIERRA, EUGENIA ESPINOSA GARCIA, "Síndrome de West en el Hospital Militar Central y en el Instituto de Ortopedia Infantil Roosevelt: Análisis retrospectivo de los casos presentados entre los años 2002-2004" . En: Colombia

Acta Neurológica Colombiana *ISSN:* 0120-8748 *ed:* Editora Guadalupe Ltda. (Bogotá)

v.21 *fasc.* p.115 - 129 ,2005

• **Producción bibliográfica _ Artículos publicados en revistas científicas _ Caso clínico**

EUGENIA ESPINOSA GARCIA, JAIME BERNAL, M BEDI UDEZ, W CORNEJO, IGNACIO BRICENO, JUAN CARLOS PRIETO, L. ARRIETA, "Propuesta para un protocolo de diagnóstico bioquímico de homocistinuria." . En: Colombia

Universitas Medica *ISSN:* 2011-0839 *ed:*

v.44 *fasc.* p.119 - 124 ,2003

• **Producción bibliográfica _ Artículos publicados en revistas científicas _ Caso clínico**

M BEDI UDEZ, JAIME BERNAL, EUGENIA ESPINOSA GARCIA, W CORNEJO, JUAN CARLOS PRIETO, L. ARRIETA, B. MERINERO, C. PEREZ, M UGARTE, "Homocistinuria. Casos diagnosticados en Colombia." . En: Colombia

Acta Neurológica Colombiana *ISSN:* 0120-8748 *ed:* Editora Guadalupe Ltda. (Bogotá)

v.19 *fasc.* p.63 - 68 ,2003

• **Producción bibliográfica _ Artículos publicados en revistas científicas _ Caso clínico**

EUGENIA ESPINOSA GARCIA, JUAN CARLOS PEREZ, "Epilepsia parcial continua (Síndrome de Kojewnikow)." . En: Colombia

Acta Neurologica *ISSN:* 0001-6276 *ed:*

v.18 *fasc.* p.167 - 170 ,2002

• **Producción bibliográfica _ Artículos publicados en revistas científicas _ Caso clínico**

JUAN CARLOS PEREZ, EUGENIA ESPINOSA GARCIA, "Guías de manejo en esclerosis múltiple en niños." . En: Colombia

Acta Neurologica *ISSN:* 0001-6276 *ed:*

v.18 *fasc.* p.154 - 159 ,2002

• **Producción bibliográfica _ Artículos publicados en revistas científicas _ Caso clínico**

JUAN CARLOS PEREZ, M.L CHARRY, EUGENIA ESPINOSA GARCIA, O. FLOREZ, J. LONDONO, "Espectroscopia por resonancia magnética en pacientes pediátricos con epilepsia en el hospital Militar Central" . En: Colombia

Acta Neurológica Colombiana *ISSN:* 0120-8748 *ed:* Editora Guadalupe Ltda. (Bogotá)

v.18 *fasc.* p.124 - 131 ,2002

• **Producción bibliográfica _ Artículos publicados en revistas científicas _ Caso clínico**

M BEDI UDEZ, C ARTEAGA, YOLANDA CIFUENTES, EUGENIA ESPINOSA GARCIA, A URIBE, LUIS

ALEJANDRO BARRERA AVELLANEDA, T TOQUINO, JUAN CARLOS PRIETO, A MARTINEZ, J MESA,
"Hiperglicemia no cetósica forma típica y atípica. Presentación de casos diagnosticados en
Colombia." . En: Colombia
Pediatría ISSN: 0031-3904 ed:
v.36 fasc. p.123 - 129 ,2001

Nombre	Harvy Mauricio Velasco Parra
Nombre en citaciones	VELASCO PARRA, HARVY MAURICIO
Nacionalidad	Colombiana

Formación Académica

- **Especialización-residencia médica** Pontificia Universidad Javeriana - Puj - Sede Bogotá
de2002 - de 2005
GENETICA MEDICA
- **Pregrado/Universitario** Universidad Nacional De Colombia - Sede Bogotá
Medicina
de1995 - de 2001
- **Secundario** Instituto Tecnico Industrial de Malaga
de1990 - de 1994
- **Primario** Escuela Anexa A La Normal de Malaga
de1983 - de 1989

Artículos

- **Producción bibliográfica _ Artículos publicados en revistas científicas _ Completo**

HARVY MAURICIO VELASCO PARRA, ". SINDROME DE WALKER – WARBUR. PRESENTACION DE
CASO." . En: Colombia

ACTA NEUROLÓGICA COLOMBIANA. ISSN: 0 ed:

v.20 fasc.1 p. - ,2004

Palabras:

CLINICA, DISMORFOLOGIA, GENETICA HUMANA,

- **Producción bibliográfica _ Artículos publicados en revistas científicas _ Completo**

HARVY MAURICIO VELASCO PARRA, ". ESQUIZENFALIA COMO PARTE DE LAS ALTERACIONES DE LA

MIGRACION NEURONAL: REPORTE DE CASO Y ESTADO DEL ARTE." . En: Colombia

REVISTA COLOMBIANA DE PEDIATRIA *ISSN: 0 ed:*

v.48 *fasc.4 p. - ,2003*

Palabras:

CLINICA, DISMORFOLOGIA, GENETICA HUMANA,

• **Producción bibliográfica _ Artículos publicados en revistas científicas _ Completo**

LUIS ALFONSO DIAZ, NODI A CECILIA SERRANO DIAZ, HARVY MAURICIO VELASCO PARRA, "Impact of the new definitions in the prevalence of the metabolic syndrome in an adult population at Bucaramanga, Colombia" . En: Colombia

Biomedica: Revista Del Instituto Nacional De Salud *ISSN: 0120-4157 ed: Instituto Nacional de Salud*

v.1 *fasc.1 p.172 - 179 ,2007*

• **Producción bibliográfica _ Artículos publicados en revistas científicas _ Caso clínico**

HARVY MAURICIO VELASCO PARRA, "COMPLICACIONES MATERNO FETALES" . En: Colombia

Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología *ISSN: 0 ed:*

v.57 *fasc.2 p.19 - 26 ,2006*

Proyectos

• **Investigación**

FENOTIPIFICACION POR LA ESCALA MULTIMODAL Y ANALIIS DE POLIMORFISMOS DE LAS VIAS DOPAMINERGICAS, SEROTONINERGICA, NORADRENERGICAS Y SNAP 25 EN PACIENTES CON THDA

Inicio: 2003 Duración

Resumen

Observaciones

• **Otro**

Polimorfismos de la Óxido Nítrico Sintasa Endotelial, de relevancia clínica en Enfermedades Cardiovasculares: efecto de la etnicidad sobre la distribución en la población colombiana.

Inicio: Duración

Resumen

Observaciones

• **Otro**

GENOTIPO DE LA PCR E IL 6 Y EL RIESGO DE PREECLMPSIA EN LA POBLACION COLOMBIANA: ESTUDIO MULTICENTRICO DE CASOS Y CONTROLES

Inicio: Duración

Resumen

Observaciones

- **Otro**

Homocisteína y Preeclampsia: evaluación de causalidad mediante "aleatorización mendeliana".
Estudio multicéntrico colombiano a gran escala

Inicio: Duración

Resumen

Observaciones

- **Otro**

Preeclampsia como factor de riesgo para autoinmunidad: un modelo con Lupus Eritematoso
Sistémico

Inicio: Duración

Resumen

Observaciones

Nombre	Lady Lorena Piñeros Urrego
Nombre en citaciones	Piñeros Urrego, Lorena
Nacionalidad	Colombiana

Formación Académica

- **Maestría/Magister** Universidad Nacional De Colombia - Sede Bogotá
Maestría en Genética Humana
Enero de 2009 - de
- **Pregrado/Universitario** Universidad Colegio Mayor De Cundinamarca
Bacteriología Y laboratorio clínico
Febrero de 2002 - Diciembre de 2006

Formación Complementaria

- **Otros** Universidad Nacional De Colombia - Sede Bogotá
Dipomado de Citogenética
Julio de 2009 - Diciembre de 2009

Trabajos en eventos (capítulos de memoria)

• **Producción bibliográfica _ Trabajos en eventos (Capítulos de memoria) _ Resumen**

LADY LORENA PINEROS URREGO, "Efectividad del Cariotipo y del uso de bases de datos en la obtención de un diagnóstico sindrómico en pacientes con múltiples anomalías" En: Colombia. 2009.
Evento: X congreso Colombiana de Genética Humana Ponencia: Libro: , , p. - , v. <, fasc.

Participación en eventos

• **Datos complementarios _ Participación en eventos _ Congreso**

X Congreso Colombiano de Genética Humana

Nombre	Adalbeis Medina Lemus
Nombre en citas	Medina, Adalbeis
Nacionalidad	Colombiana

Formación Académica

- **Especialización – Residencia Médica** Neurología Pediátrica Universidad Militar Nueva Granada
Especialización Neurología Pediátrica
2009 - 2013
- **Pregrado/Universitario** Universidad Nacional De Colombia - Sede Bogotá
Medica Cirujana
Junio 2000 - Junio 2006
- **Secundario** Liceo femenino de Cundinamarca Mercedes Nariño
1994-1999
- **Primario** Liceo femenino de Cundinamarca Mercedes Nariño
1989-1993

Formación Complementaria

- **Otros / Especialización** Especialista en Salud Ocupacional, Seguridad Industrial y Prevención de Riesgos Profesionales
2007-2008

Publicaciones

• **Producción bibliográfica _ Colaboradores – Capítulos de Libro**

GUIAS DE MANEJO DE PACIENTE INTOXICADO EN URGENCIAS. Ministerio de la Protección Social. 2007. ISBN 978-958-8361-17-8

INTOXICACION POR FOSFORO BLANCO. Salud Trabajo y Ambiente / Vol.14, No.51 (Ene-Mar 2007), p. 24-28

USO DE ANALGÉSICOS DERIVADOS DEL OPIO EN EL AMBIENTE LABORAL. Salud Trabajo y Ambiente / Vol.14, No.53 (Jul.-Sep 2007), p. 8-11

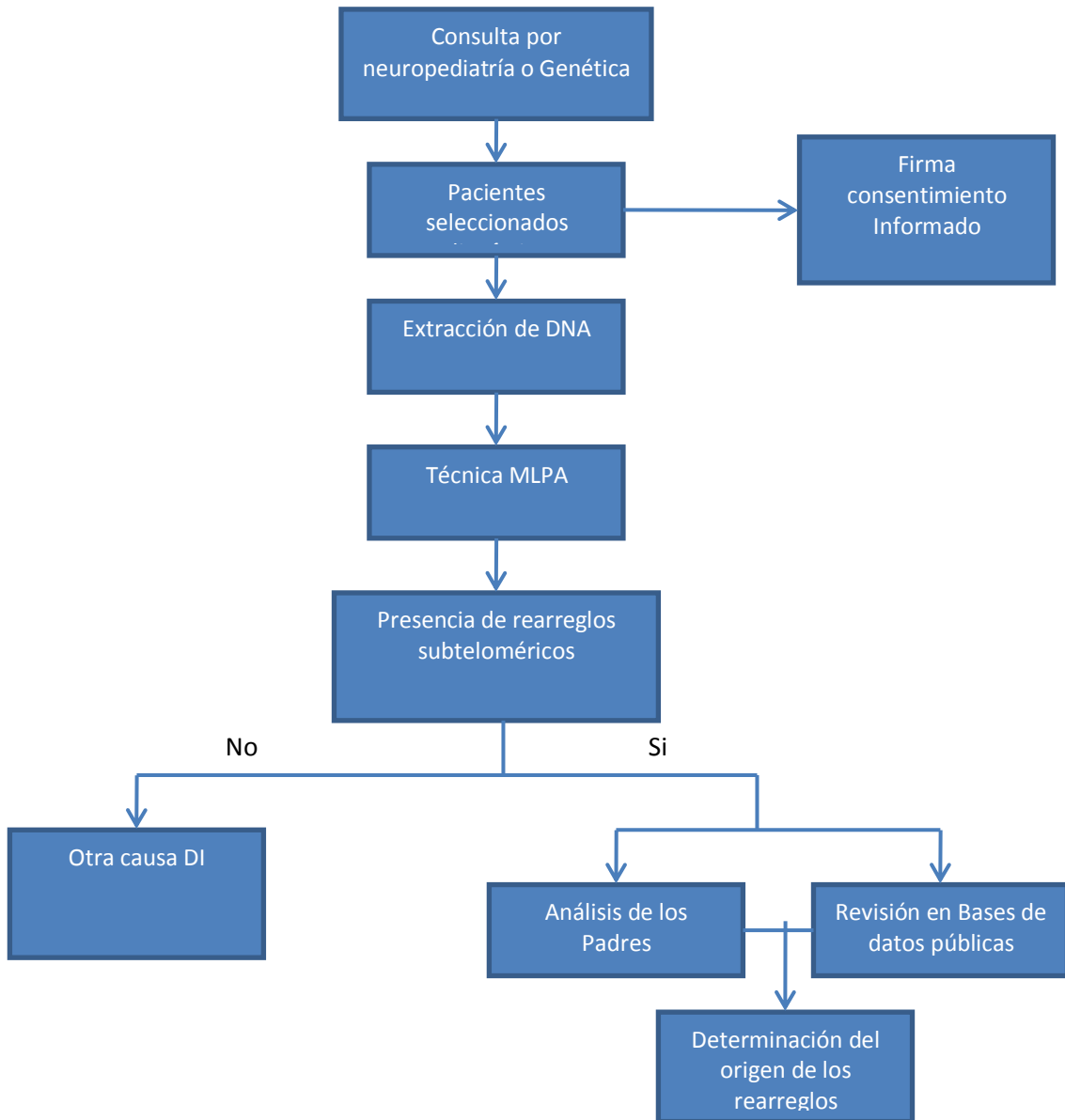
INTOXICACIÓN POR ESCOPOLAMINA Y DERIVADOS ATROPÍNICOS USO MEDICINAL Y CRIMINAL. Salud Trabajo y Ambiente / Vol.14, No.53 (Jul.-Sep 2007), p. 20-23

INFODI E DE LA REVISION DE HOJAS DE DATOS DE SEGURIDAD DE LOS PRODUCTOS QUIMICOS UTILIZADOS EN EL AREA DE SCREEN DEL CONSEJO COLOMBIANO DE SEGURIDAD. Marzo 2008

DISEÑO Y VALIDACIÓN DE UNA PROPUESTA PARA EL REGISTRO Y ANÁLISIS DE LOS EVENTOS TOXICOLÓGICOS Y TECNOLÓGICOS CON PLAGUICIDAS EN COLOMBIA. Publicación: 2008 Bogotá Inteseg. Salud Trabajo y Ambiente / Vol.16, No.60 (Abr.-Jun. 2009), p. 7-19

BEBIDAS ENERGIZANTES: ¿HIDRATANTES O ESTIMULANTES?. Revista Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia. ISSN 0120-0011. Rev.fac.med.unal v.59 n.3 Bogotá jul./set. 2011.

Anexo 1 FLUJOGRAMA DE LA METODOLOGÍA



Anexo 2 CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

USO DE LA TECNICA MLPA PARA LA DETECCION DE REARREGLOS SUBTELOMÉRICOS EN PACIENTES CON DISCAPACIDAD INTELECTUAL IDIOPÁTICA EN COLOMBIA

Bogotá DC, _____ de 20__

Yo _____ identificado con cedula de ciudadanía N° _____ de _____ en calidad de padre/madre/tutor del paciente _____, autorizo su participación en el estudio "USO DE LA TECNICA MLPA PARA LA DETECCION DE REARREGLOS SUBTELOMÉRICOS EN PACIENTES CON DISCAPACIDAD INTELECTUAL IDIOPÁTICA EN COLOMBIA", a la cual ha sido invitado por el Instituto de Genética Humana de la Universidad Nacional de Colombia, ya que en una consulta previa en neuropediatría o genética, fue diagnosticado con discapacidad intelectual de etiología desconocida. Es decir, que hasta el momento no se conoce cuál es la causa de su enfermedad.

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 discapacidad intelectual. Se me ha informado que el instituto de genética humana investiga la presencia de estas anomalías cromosómicas con el fin de establecer su relación con el cuadro clínico de mi hijo. 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 la técnica de MLPA, la cual podrá establecer con una probabilidad del 5-7% la presencia de una anomalía en la región subtelomérica de los cromosomas de mi hijo 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. Además de la muestra de sangre, autorizo también la toma de fotografías a mi hijo.

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 dirigiéndome a la investigadora Lorena Piñeros o a la doctora Clara Arteaga al teléfono 3165000 extensión 11631, Adalbeis Medina al teléfono 3486868 extensión 5155, a quienes también podré 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 los genetistas vinculados a la investigación me brindarán 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 (Universidad Nacional de Colombia).

Finalmente, aunque nuestro propósito es utilizar la muestra de sangre tomada a su hijo exclusivamente en la presente investigación, si usted lo acepta, la misma muestra podrá ser utilizada en otras investigaciones de nuestro grupo en la misma área del conocimiento.

Firma de quien autoriza
CC

Testigo 1 _____
CC: _____
Dirección: _____
Relación con el paciente: _____
Testigo 2: _____

CC: _____
Dirección: _____
Relación con el paciente: _____

Acepto que la muestra de sangre tomada a mi hijo pueda ser utilizada en otras investigaciones similares:
Sí: _____ No: _____

Firma de quien autoriza
CC

Anexo 3. FORMATO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

USO DE LA TECNICA MLPA PARA LA DETECCION DE REARREGLOS SUBTELOMÉRICOS EN PACIENTES
CON DISCAPACIDAD INTELECTUAL IDIOPÁTICA EN COLOMBIA

Fecha: //	Código: _____				
Nombre del paciente: _____					
Edad: _____	Fecha de nacimiento: dd / mm/ aaaa				
Natural y procedente: _____	Raza: _____				
Identificación: _____	<table border="1"><tr><td>C.C</td><td>T.I</td><td>R.C</td><td>NUIP</td></tr></table>	C.C	T.I	R.C	NUIP
C.C	T.I	R.C	NUIP		
Sexo F / M					
Dirección: _____	Teléfono: _____ Ciudad: _____				
Madre: _____	Edad: _____ años				
Padre: _____	Edad: _____ años				
Teléfono Madre: _____	Teléfono Padre: _____				
Remitido por	<table border="1"><tr><td>IGUN</td><td>HOMI</td><td>HOMIC</td><td>OTRO</td></tr></table> Cuál: _____	IGUN	HOMI	HOMIC	OTRO
IGUN	HOMI	HOMIC	OTRO		

Antecedentes perinatales			
Madre Edad materna _____ años. Edad paterna _____ años. G _____ P _____ C _____ M _____ E _____ V _____ A _____ (Causa: _____) Planificación Si _____ No _____ Número de Gestación: _____ Producto de gestación múltiple: Si _____ No _____ Control prenatal: Si _____ N°: _____ No _____ Exposición a: Teratógenos _____ Tóxicos _____ Fármacos _____ Inmunizaciones: _____ Otro: _____ Cuál: _____ EG _____ sem Tiempo de exposición: _____ Ecografía anormales: Si _____ No _____ Resultado: _____ STORCH-VIH: (+) _____ (-) _____ EG: _____ Tratamiento: Si _____ No _____ Enfermedades maternas: Si _____ No _____ Cuál: _____			
Recién Nacido			
EG: _____ sem Parto: Vaginal _____ Cesárea _____ (Causa: _____) Fórceps _____ Espátulas _____ Apgar: <table border="1"><tr><td>5'</td><td>10'</td><td>15'</td></tr></table> Adaptación: _____ Peso (gr): _____ Talla (cm): _____ Perímetro cefálico (cm): _____ Arco (cm) _____ Hemoclasificación: Madre: _____ Hijo: _____	5'	10'	15'
5'	10'	15'	

Antecedentes Personales
Patológicos: _____
Traumáticos: _____ Psicosociales _____
Otros: _____

Antecedentes Familiares
Padres consanguíneos: Si _____ No _____ Grado _____ DI en HeDI anos: _____ Padres: _____ Otros familiares _____ Sospecha Diagnóstica: _____

Desarrollo psicomotor (meses)
Motor: Sostén cefálico: _____ Sedestación _____ Gateo _____ Marcha _____ Lenguaje _____
Escolaridad _____ Social: _____ Otros: _____

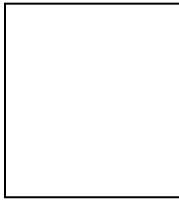
Examen Físico

Talla (mts): _____ Perc: _____ Peso(Kg): _____ Perc: _____ Perímetro cefálico(cm): _____ Perc _____

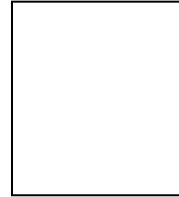
Fotos: Anterior



Lateral



Posterior

**Hallazgos Fenotípicos**

Cabeza y cuello: _____

Cara: _____

Tórax: _____

Abdomen: _____

Genitales externos: _____

Miembros superiores: _____

Miembros Inferiores: _____

Otros: _____

Valoraciones complementarias

ESPECIALIDAD	SI	NO	FECHA	CONCEPTO FINAL
Genética				
Neuropediatría				
Oftalmología				
Psiquiatría				
Otros				

Paraclínicos

PRUEBA	SI	NO	FECHA	RESULTADO
CI				
Cariotipo convencional				
X frágil				
Tamizaje metabólico				
Neuroimágenes				
Pruebas tiroideas, TSH neon				
Audiometría				
Otros				

Impresiones diagnósticas: 1. DI leve _____ Moderada _____ Severa _____

2. _____

Abreviaturas: F: femenino M: masculino. HOMIC: Hospital Militar Central. HOMI: Fundación Hospital de la Misericordia. IGUN: Instituto de Genética Universidad Nacional G: gestaciones, P: partos, C: cesáreas, M: mortinatos, E: ectópicos, V: vivos, A: abortos, EG: Edad gestacional. STORCH: Sigla que hacen referencia a sífilis, toxoplasmosis, rubeola, citomegalovirus, herpes. APGAR: puntaje obtenido en los primeros minutos de vida extrauterina, evaluando la condición física del neonato. Gr: gramos, cm: centímetros, Kg kilogramos, mts: metros, DI: Discapacidad intelectual. CI: Coeficiente Intelectual.

Anexo 4 Tabla con los valores de Odds Ratio obtenidas con el Kit P070.

Posicion Cromosomica	longitud	Gen	OR	OR	OR	OR	OR
			007	032	036	056	087
01p36.3	306	TNFRSF18 probe 2270-L1762	1,1	0,66	1,02	0,89	1
01q44	132	SH3BP5L probe 4084-L3605	0,67	1	1,01	0,99	1,1
02p25	315	ACP1 probe 2709-L2856	1,07	0,74	0,89	0,94	1,11
02q37.2	139	ATG4B probe 2781-L3168	0,88	1,24	1,14	1,02	0,98
03p26.1	323	CHL1 probe 2896-L2363	0,81	1,29	1,26	1,02	0,9
03q29	145	KIAA0226 probe 2690-L2842	1	0,92	1,19	0,98	1,07
04p16.3	329	PIGG probe 14440-L16146	1,01	0,98	0,93	1	0,93
04q35	152	FRG1 probe 2691-L2843	0,97	1,03	0,84	0,97	0,88
05p15.33	337	LOC133957 probe 2791-L2233	0,99	0,94	0,9	1,09	1,17
05q35.3	160	GNB2L1 probe 2790-L2232	1,03	1	0,86	1,05	0,98
06p25-p23	346	IRF4 probe 4077-L3462	0,79	1,28	1,03	1,13	1,03
06q27	166	TBP probe 2694-L2844	0,86	0,83	0,89	1,05	0,99
07p22.3	355	UNC84A probe 2780-L2857	1,08	1,22	0,92	1	1,12
07q36.3	172	VIPR2 probe 2793-L3167	0,9	0,93	0,85	0,99	0,95
08p23.3	362	FBXO25 probe 2715-L0973	0,98	0,98	0,99	1,01	1,07
08q24.3	179	RECQL4 probe 2695-L0610	0,72	1,17	0,65	1,04	0,92
09p24.3	370	DOCK8 probe 2716-L0688	1,11	0,87	0,93	1,03	1,11
09q34.3	186	EHMT1 probe 2792-L2846	0,86	1,02	1,02	0,96	0,98
10p14	379	ZMYND11 probe 5180-L16343	0,97	1,27	0,93	1	1
10q26.2-q26.3	193	ECHS1 probe 2696-L2847	0,95	0,84	1,02	1,02	1,05
11p15.5	387	BET1L probe 2784-L2226	1,07	1,01	0,93	1	0,94
11q25	202	IGSF9B probe 2697-L2848	1,13	0,73	0,77	0,97	1,01
12p11	393	JARID1A probe 2787-L2229	0,9	0,79	1,28	0,92	0,92
12q24.33	211	ZNF10 probe 2686-L2849	1,04	0,82	0,94	0,98	0,96
13q12.11	402	PSPC1 probe 2717-L3608	0,74	1,29	1,02	1	0,95
13q34	218	CDC16 probe 2698-L0753	0,95	1,1	1,13	0,95	0,97
14q11.2-q12	409	PARP2 probe 2718-L0732	1,01	0,87	0,94	1,09	0,98
14q32.3	226	MTA1 probe 2699-L2850	0,93	1,21	0,87	1,02	0,89
15q11.2-q12	418	NDN probe 4026-L1542	1,02	1,02	0,93	1,8	1,01
15q26.3	233	TM2D3 probe 2701-L2851	0,98	0,75	1	1	1,1
16p13.3	427	DECR2 probe 2720-L0648	1,02	1,06	0,71	0,86	1,12



16q24.3	241	GAS8 probe 2702-L0734	1	0,96	0,95	1	1,03
17p13.3	436	RPH3AL probe 4081-L3465	1,08	0,96	1,07	1,04	1,05
18p11.32	444	THOC1 probe 2789-L2231	0,89	1,07	1,29	1,04	1,06
18q23	258	CTDP1 probe 2704-L3607	1,09	0,72	1,04	1,02	1,23
19p13	450	PPAP2C probe 3501-L2880	0,98	1,07	0,99	0,92	0,96
19q13.43	265	CHMP2A probe 2705-L2853	1,05	1,01	1,01	0,97	0,94
20p13-p12.2	459	ZCCHC3 probe 2723-L0641	0,88	0,93	1,14	1	1,06
20q13.33	274	UCKL1 probe 2706-L0642	1,07	1,06	1	0,96	1,17
21q11	466	STCH probe 2724-L0334	0,92	0,81	1,1	1,02	1,03
21q22.3	281	S100B probe 2587-L2854	1,3	0,79	0,88	1	2,83
22q11.1	478	IL17RA probe 2725-L16344	1,05	0,85	1	0,95	0,93
22q13.33	290	ARSA probe 2707-L0661	1,22	1,12	0,72	0,96	1
Xpter-p22.32	484	SHOX probe 3714-L16345	1,26	1,16	0,86	0,96	0,94
Xq28	298	SYBL1 probe 2708-L2855	1,26	1,01	0,94	1	0,9

 Normal
  Perdida < 0,7
  Ganancia > 1,3

Anexo 5 Tabla con los valores de Odds Ratio obtenidas con el Kit P036.

Posicion Cromosomica	longitud	Gen	OR	OR	OR	OR	OR
			007	032	036	056	087
01p36.3	130	TNFRSF4 probe 2269-L01761	1	0,66	1,21	1,04	0,99
01q44	306	KIAA1720 probe 2392-L02149	0,66	1	0,95	1,07	1,1
02p25	137	ACP1 probe 2274-L08758	1	0,74	1,28	1,01	1,16
02q37.2	314	CAPN10 probe 1742-L01308	0,98	1,24	0,9	0,91	1,06
03p26.1	144	CHL1 probe 1721-L01329	0,94	1,29	1,04	1,04	0,92
03q29	322	BDH probe 2013-L02052	0,97	0,92	0,86	1,13	1,04
04p16.3	151	FLJ20265 probe 2005-L02047	1,05	0,98	0,95	1,06	0,93
04q35	330	TRIML2 probe 7046-L06655	1,01	1,03	1,01	1,08	0,98
05p15.33	158	PDCD6 probe 1723-L01327	0,9	0,94	1,01	1,03	1,05
05q35.3	338	GNB2L1 probe 3319-L02737	0,97	1	1,15	0,96	1,15
06p25-p23	165	IRF4 probe 1724-L02048	0,97	1,28	1,05	1,01	1,05
06q27	346	PSMB1 probe 1746-L01304	0,95	0,83	0,99	1,04	1,03
07p22.3	172	CENTA1 probe 2275-L02049	0,95	1,22	1,03	1	1,05
07q36.3	354	VIPR2 probe 1747-L01303	0,99	0,93	1,01	1,07	0,93
08p23.3	179	FBXO25 probe 2397-L01845	1,05	0,98	0,94	0,93	0,99
08q24.3	362	KIAA0150 probe 1748-L01302	0,99	1,17	0,6	0,84	0,89
09p24.3	186	DMRT1 probe 1727-L02050	1,07	0,87	1,18	1	1,13
09q34.3	370	EHMT1 probe 8205-L08170	0,97	1,02	0,87	0,87	0,95
10p14	194	KIAA0934 probe 2277-L01768	0,98	1,27	0,93	0,96	0,97
10q26.2-q26.3	378	PAO probe 9142-L09953	0,98	0,84	0,96	1,01	0,99
11p15.5	202	RIC-8 probe 3315-L02733	1,05	1,01	0,97	0,93	0,94
11q25	386	KIAA0056 probe 1751-L01299	1	0,73	0,93	1,07	0,99
12p11	208	SLC6A12 probe 2276-L01767	1,11	0,79	0,98	1,12	1,17
12q24.33	394	ZNF10 probe 2687-L02154	0,84	0,82	0,91	0,86	1,01
13q12.11	218	PSPC1 probe 2399-L01847	1,01	1,29	1,09	0,97	1,01
13q34	402	F7 probe 1753-L01297	0,93	1,1	0,98	0,86	1
14q11.2-q12	226	HEI10 probe 1732-L01318	0,98	0,87	0,94	1,01	1,01
14q32.3	410	MTA1 probe 2778-L02201	0,91	1,21	1,02	0,97	1,01
15q11.2-q12	234	MKRN3 probe 7291-L08858	1,03	1,02	1,02	1,54	0,88
15q26.3	418	ALDH1A3 probe 1755-L01295	0,92	0,75	0,96	1,05	1,06
16p13.3	242	POLR3K probe 1734-L01316	0,95	1,06	0,85	0,88	0,98

17p13.3	250	RPH3AL probe 1735-L01315	0,97	0,96	1,09	1,03	1,21
17q25	434	TBCD probe 1757-L01293	1,03	0,87	1,14	1,05	1
18p11.32	258	USP14 probe 1736-L02051	1	1,07	0,84	0,97	0,92
18q23	442	FLJ21172 probe 1758-L01292	1,04	0,72	0,79	1	0,94
19p13	266	CDC34 probe 1737-L01313	1,03	1,07	0,84	0,92	1,19
19q13.43	450	BC-2 probe 9143-L10626	1,08	1,01	0,98	0,99	0,99
20p13-p12.2	274	SOX12 probe 2396-L01844	0,85	0,93	1,12	0,87	0,93
20q13.33	458	OPRL1 probe 2688-L02884	1,03	1,06	1,18	0,96	1,25
21q11	282	RBM11 probe 1739-L01311	1,04	0,81	0,93	0,97	1
21q22.3	466	HMT1 probe 2586-L02059	1,06	0,79	1,04	1,03	1,45
22q11.1	290	BID probe 1740-L01310	1,15	0,85	1,05	0,89	0,89
22q13.33	474	RABL2B probe 1762-L08761	1,01	1,12	1,21	0,9	1,17
Xpter-p22.32	298	SHOX probe 1148-L01331	1	1,16	0,91	0,99	0,98
Xq28	482	SYBL1 probe 1763-L02150	1,13	1,01	1,16	1,11	0,98

 Normal
  Perdida < 0,7
  Ganancia > 1,3

Anexo 6 Listado de genes presentes en las regiones con rearrreglos.

Genes de la Región 1p36						
NPHP4	KCNAB2	CHD5	RNF207	ACOT7	GPR153	HES3
ICMT	RPL22	ESPN	MIR4252	TNFRSF25	PHF13	KLHL21
THAP3	NOL9	PLEKHG5	TAS1R1	ZBTB48	DNAJC11	CAMTA1
SKI	MORN1	PEX10	RER1	PANK4	HES5	PLCH2
TNFRSF14	MMEL1	PRKCZ	LOC100128003	LOC100129534	LOC115110	C1orf86
PRDM16	FLJ42875	MEGF6	ARHGEF16	TPRG1L	WRAP73	TP73-AS1
TP73	LRRC47	CCDC27	DFFB	AJAP1	MXRA8	CPSF3L
MIR200A	B3GALT6	TAS1R3	SDF4	TNFRSF4	ACAP3	DVL1
PUSL1	MIR429	TNFRSF18	MIR200B	TLL10	FAM132A	GLTPD1
SCNN1D	UBE2J2	GNB1	SLC35E2B	SLC35E2	NADK	MMP23A
CDK11B	CDK11A	OR4F5	WASH7P	FAM138A	FAM138F	chr1
FAM41C	C1orf170	NCRNA00115	LOC643837	PRKCZ	CCNL2	HES4
FLJ39609	AURKAIP1	MRPL20	TMEM88B	LOC148413	AGRN	LOC441869
KLHL17	C1orf159	ISG15	NOC2L	PLEKHN1	ATAD3A	MMP23B
MIB2	SSU72	LOC100288069	OR4F3	LOC100132287	LOC100132062	OR4F16
LOC100133331	OR4F29	C1orf70	LOC100288778	ATAD3B	VWA1	ATAD3C
CALML6	TMEM52	KIAA1751	GABRD	SAMD11	TLL10	B3GALT6
SCNN1D	ACAP3	SLC35E2B	CDK11B	GNB1		

Genes de la Región 21q22.3						
BACE2	PLAC4	MX2	MX1	TMPRSS2	LINC00111	PRDM15
C2CD2	ZNF295	UMODL1	ABCG1	TFF2	UBASH3A	RSPH1
SLC37A1	PDE9A	NDUFV3	PKNOX1	CRYAA	SIK1	HSF2BP
TRPM2	PFKL	C21orf2	LRRC3	C21orf29	PDXK	CSTB
LOC284837	RRP1	ICOSLG	AGPAT3	DNMT3L	KRTAP10-8	KRTAP10-7
KRTAP10-5	PWP2	KRTAP10-3	TRAPPC10	KRTAP10-10	KRTAP10-6	KRTAP10-9
KRTAP10-4	KRTAP10-2	KRTAP10-11	KRTAP10-1	C21orf33	C21orf90	KRTAP12-4
KRTAP12-1	KRTAP12-2	KRTAP12-3	ICOSLG	PTTG1IP	ITGB2	ADARB1
COL18A1	SLC19A1	COL6A1	FTCD	LSS	PRMT2	S100B
DIP2A						

Genes de la Región 1q44

ZNF238	CEP171	OPN3	SDCCAG8	AKT3	ADSS	LOC339529
C1orf100	HNRNPU	FAM36A	EFCAB2	KIF26B	SMYD3	KIF26B
CNST	TFB2M	AHCTF1	OR2T35	OR14I1	OR2T27	OR2T10
OR2T11	OR2T34	OR2T29	OR2T5	OR2G6	OR2W5	OR2L1P
OR2L13	OR2AK2	OR2T8	OR14A16	TRIM58	OR2M1P	OR6F1
OR2G3	OR1C1	OR2L2	OR2M5	OR2L3	OR13G1	OR2L8
OR2W3	OR11L1	OR2T3	OR2T2	OR2M3	OR2T33	OR2M4
OR2M7	OR2M2	OR2T12	C1orf150	OR2G2	OR14C36	OR2T6
OR2T6	OR2T1	OR2T4	ZNF695	OR2B11	C1orf229	AHCTF1
VN1R5	OR2C3	ZNF496	ZNF670	NLRP3	ZNF124	ZNF669
LOC148824	ZNF692	LOC646627	SH3BP5L	MIR3124	ZNF672	NLRP3
OR2W5	TRIM58	OR2L13	OR2AK2	OR2T35	OR2T27	OR2T3
OR2T11	OR2T34	OR2T5	OR2T10	OR2T29	OR2G6	NLRP3
PGBD2						

Genes de la Región 15q11.2-q12

NF1P1	GOLGA6L6	BCL8	OR4N3P	HERC2P3	LOC727924	LOC646214
POTEB	GOLGA8C	OR4M2	RERP3	CXADRP2	OR4N4	NIPA1
GOLGA8DP	GOLGA6L1	GOLGA8IP	GOLGA8E	HERC2P2	NIPA2	HERC2P7
WHAMML1	TUBGCP5	CYFIP1	MKRN3	NF1P1	GOLGA6L6	BCL8
OR4N3P	HERC2P3	LOC727924	LOC646214	POTEB	GOLGA8C	OR4M2
RERP3	CXADRP2	OR4N4	PWRN1	PWRN2	SNRPN	SNORD116-20
SNORD116-11	SNORD116-21	SNORD116-1	SNORD116-8	SNORD116-19	SNORD116-5	SNORD116-12
SNORD116-3	SNORD116-7	SNORD116-9	SNORD116-2	SNORD116-13	SNORD116-14	SNORD116-16
SNORD116-4	SNORD116-10	SNORD116-6	SNORD116-15	SNORD116-17	SNORD116-18	ATP10A
SNORD115-21	HBII-52-27	SNORD115-33	SNORD115-32	SNORD115-4	SNORD115-10	SNORD115-5
SNORD115-8	SNORD115-6	SNORD115-7	SNORD115-12	SNORD115-9	SNORD115-3	UBE3A
SNORD115-11	SNORD115-30	SNORD115-41	SNORD115-38	SNORD115-34	SNORD115-43	SNORD115-42
SNORD115-36	SNORD115-44	SNORD115-15	SNORD115-37	SNORD115-35	SNORD115-29	SNORD115-40
SNORD115-39	SNORD115-31	SNORD115-19	HBII-52-28	SNORD115-22	PAR4	SNORD115-20
SNORD115-16	SNORD115-24	SNORD115-18	SNORD115-13	SNORD115-26	SNORD115-23	SNORD115-17
SNORD115-25	SNORD115-14	SNORD115-2	SNORD115-48	SNORD109B	SNORD109A	HBII-52-45
HBII-52-46						

Genes de la Región 08q24.3

KCNK9	TRAPPC9	EIF2C2	PTK2	DENND3	SLC45A4	PTP4A3
FLJ43860	GPR20	LOC731779	TSNARE	BAI1	ARC	LY6K
LYNX1	LY6D	SLURP1	PSCA	C8orf55	JRK	LYPD2
CYP11B1	GML	LOC100133669	GPIHBP1	RHPN1	PYCRL	EEF1D
TIGD5	NAPRT1	MAFA	ZC3H3	TSTA3	TOP1MT	ZNF623
MAPK15	FAM83H	PLEC	NRBP2	ADCK5	BOP1	HEATR7A
SCXB	SCXA	CYHR1	EPPK1	SPATC1	OPLAH	MIR661
KIAA1875	MAF1	DGAT1	HSF1	SCRT1	MIR1234	RECQL4
LRRC14	LRRC24	PPP1R16A	GPT	MFSD3	GPAA1	EXOSC4
CYC1	SHARPIN	KIFC2	FOXH1	PARP10	GRINA	VPS28
FBXL6	GPR172A	TONSL	ADCK5			