Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América

Dirección General de Estudios de Posgrado
Facultad de Medicina
Unidad de Posgrado

Determinación de variantes intragénicas en pacientes con discapacidad intelectual en el Instituto Nacional de Salud del Niño Breña. 2021-2023

TESIS

Para optar el Grado Académico de Doctor en Medicina

AUTOR

Hugo Hernán ABARCA BARRIGA

ASESOR

Dr. Heli Jaime BARRÓN PASTOR

Lima, Perú

2023



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Abarca H. Determinación de variantes intragénicas en pacientes con discapacidad intelectual en el Instituto Nacional de Salud del Niño Breña. 2021-2023 [Tesis de doctorado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina/Unidad de Posgrado; 2023.

Hoja de Metadatos complementarios

Datos de autor	
Nombres y apellidos	Hugo Hernán Abarca Barriga
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	23982195
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0002-0276-2557
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	Heli Jaime Barrón Pastor
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	09793154
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0002-4041-4406
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	Manuel Hernán Izaguirre Sotomayor
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	08732866
Miembro del jurado 1	
Nombres y apellidos	Carlos Alberto Zavala Coca
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	08815504
Miembro del jurado 2	
Nombres y apellidos	Cecilia Graciela Ruri Sogi Uematsu
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	10143433
Datos de investigación	
Línea de investigación	B.1.6.1 Enfermedades no infecciosas. Factores de riesgo. Prevención y tratamientos: Salud Mental.
Grupo de investigación	No aplica.
Agencia de financiamiento	Sin financiamiento
Ubicación geográfica de la investigación	Edificio: Instituto Nacional de Salud del Niño País: Perú Departamento: Lima

	Provincia: Lima Distrito: Breña Avenida Brasil Nº 600 Latitud: -12.075008 Longitud: -77.0244608
Año o rango de años en que se realizó la investigación	2021-2023
URL de disciplinas OCDE	Genética Humana https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.01.02 Neurociencias https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.01.04 Psiquiatría https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.02.24

Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA

FACULTAD DE MEDICINA

Vicedecanato de Investigación y Posgrado

SECCION DOCTORADO

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE DOCTOR

En la ciudad de Lima, a los trece días del mes de diciembre del año dos mil veintitrés, siendo las 12:00 m, ante el Jurado de sustentación, bajo la Presidencia del **DR. MANUEL HERNAN IZAGUIRRE SOTOMAYOR,** y los Miembros del mismo:

❖ **DR. MANUEL HERNAN IZAGUIRRE SOTOMAYOR**	**PRESIDENTE**
❖ **DR. CARLOS ALBERTO ZAVALA COCA**	**MIEMBRO**
❖ **DRA. CECILIA GRACIELA RURI SOGI UEMATSU**	**MIEMBRO**
❖ **DR. HELI JAIME BARRÓN PASTOR**	**ASESOR**

El postulante al grado de Doctor es **MAGÍSTER EN GENÉTICA**, don: **HUGO HERNÁN ABARCA BARRIGA,** procedió a la exposición y defensa pública de su tesis titulada: **"DETERMINACIÓN DE VARIANTES INTRAGÉNICAS EN PACIENTES CON DISCAPACIDAD INTELECTUAL EN EL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO BREÑA. 2021-2023"** para optar el Grado Académico de **DOCTOR EN MEDICINA**.

Concluida la exposición, se procedió a la evaluación correspondiente, la cual obtuvo la siguiente calificación: "**APROBADO POR DESTACADO" 18 (DIECIOCHO)** a continuación el Presidente del Jurado recomienda que la Facultad de Medicina, proponga que se le otorgue al Magister: **HUGO HERNÁN ABARCA BARRIGA**, el Grado Académico de **DOCTOR EN MEDICINA.**

Se expide la presente acta y siendo la 1:00 pm. se da por concluido el acto académico de sustentación presencial.

DR. MANUEL HERNAN IZAGUIRRE SOTOMAYOR
PRESIDENTE DEL JURADO DE SUSTENTACIÓN

DR. CARLOS ALBERTO ZAVALA COCA
MIEMBRO DEL JURADO DE SUSTENTACIÓN

DRA. CECILIA GRACIELA RURI SOGI UEMATSU
MIEMBRO DEL JURADO DE SUSTENTACION

DR. HELI JAIME BARRÓN PASTOR
ASESOR DE LA TESIS

CERTIFICADO DE SIMILITUD

Yo **Heli Jaime Barrón Pastor** en mi condición de asesor acreditado con Dictamen N° 001383-2022-UPG-VDIP-FM/UNMSM de la tesis, cuyo título es **"Determinación de variantes intragénicas en pacientes con discapacidad intelectual en el Instituto Nacional de Salud del Niño-Breña. 2021-2023**", presentado por el Mg: **Hugo Hernán Abarca Barriga**, para optar el grado académico de **Doctor en Medicina**.

CERTIFICO que se ha cumplido con lo establecido en la Directiva de Originalidad y de Similitud de Trabajos Académicos, de Investigación y Producción Intelectual. Según la revisión, análisis y evaluación mediante el software de similitud textual, el documento evaluado cuenta con el porcentaje de **18%** de similitud, nivel **PERMITIDO** para continuar con los trámites correspondientes y para su **publicación en el repositorio institucional.**

Se emite el presente certificado en cumplimiento de lo establecido en las normas vigentes, como uno de los requisitos para la obtención del grado Académico de Doctor.

Dr. Heli Jaime Barrón Pastor
DNI: 09793154

Huella digital

Se adjunta: resultado del Informe del Turnitin

DEDICATORIA

A la gran *fluctuación primordial*, Anahí, quien por su sola existencia puede darle un sentido a la propia vida.

A Micaela e Isabella, quienes son mi *fuerza-protón-motriz* diaría, y además me enseñan a caminar y disfrutar con ellas.

AGRADECIMIENTOS

Al Servicio de Genética & Errores Innatos del Metabolismo, que nos ha permitido poder realizar la presente investigación.

Otro muy especial a mis profesoras, Dra. Martina y Dra. Hurtado, quienes me guiaron y buscaron la excelencia en este manuscrito.

CONTENIDO

CAPÍTULO 1 ..... *1*

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA *1*

1.1. Situación problemática **1**

1.2. Formulación del problema **2**

1.3. Justificación del estudio **3**

1.4. OBJETIVOS **5**

1.4.1. Objetivo general 5

1.4.2. Objetivos específicos 5

CAPÍTULO 2 ..... *7*

2. MARCO TEÓRICO *7*

2.1. Antecedentes del estudio **7**

2.2. Bases teóricas **11**

2.2.1. Inteligencia 11

2.2.2. Trastornos del neurodesarrollo 11

2.2.3. Discapacidad intelectual: Definición y clasificación 12

2.2.4. Etiología de la discapacidad intelectual 14

2.2.5. Etiología genética de la discapacidad intelectual 14

2.2.6. Factores de riesgo 18

2.2.7. Prevención de la discapacidad intelectual 18

2.2.8. Comorbilidades 19

2.2.9. Diagnóstico etiológico de la discapacidad intelectual 19

2.2.10. Manejo integral de la discapacidad intelectual 22

2.3. Hipótesis de la investigación **23**

2.4. Identificación de variables (Anexo 1) **23**

2.4.1. Variable dependiente 24

2.4.2. Variables independientes 24

2.4.3. Intervinientes 24

3. METODOLOGÍA *25*

3.1. Tipo y diseño de la investigación **25**

3.2. Población de estudio **25**

3.3. Unidad de análisis **25**

3.4. Tamaño de la muestra **25**

3.5. Selección de la muestra **26**

3.5.1. Criterios de inclusión 26

3.5.2. Criterios de exclusión 26

3.6. Procedimiento de recolección de datos **26**

3.6.1. Supervisión y monitoreo de actividades 28

3.7. Plan de análisis de los datos **28**

3.8. Aspectos éticos en la investigación **30**

CAPÍTULO 4 ..... *32*

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN *32*

4.1. Resultados **32**

4.2. Discusión **53**

CAPÍTULO 5 ..... *64*

5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES *64*

5.1. Conclusiones **64**

5.2. Recomendaciones **65**

6. Referencias *66*

7. Glosario de términos *81*

8. ANEXOS *82*

Anexo 1. Operacionalización de variables 82
Anexo 2. Aprobación del Comité de Ética del INSN 83
Anexo 3: Consentimiento informado 84
Anexo 4. Matriz de consistencia 86
Anexo 5. Material Suplementario 1. Fenotipos humanos o HPs descritos en los pacientes con discapacidad intelectual con estudios genómicos. INSN. 2021-2023. 87
Anexo 6. Material Suplementario 2. Conglomerados jerárquicos de los fenotipos (HPs) de los pacientes con discapacidad intelectual con estudios genómicos. INSN. 2021-2023. 88

Lista de Tablas

Tabla 1. Clasificación de la discapacidad intelectual, distribución según el grado de severidad, prevalencia poblacional, criterios clínicos generales según DSM-5, AAIDD y SSI 13
Tabla 2. Pacientes con discapacidad intelectual con estudios genómicos en el INSN* (n=124). 2021-2023. 33
Tabla 3. Antecedente perinatales en pacientes con discapacidad intelectual con estudios genómicos en el INSN* (n=124). 2021-2023. 34
Tabla 4. Fenotipos asociados según los HP en pacientes con discapacidad intelectual con estudios genómicos en el INSN* (n=124). 2021-2023. 36
Tabla 5. Hitos del desarrollo psicomotor y la presencia de variantes patogénicas o probablemente patogénicas en pacientes con discapacidad intelectual. INSN*. 2021-2023 37
Tabla 6. Fenotipos HP y los resultados de secuenciación en pacientes con discapacidad intelectual en el INSN*. 2021-2023 39
Tabla 7. Número de HPs y los resultados de secuenciación en pacientes con discapacidad intelectual en el INSN. 2021-2023* 40
Tabla 8. Fenotipos HP agrupados y los resultados de secuenciación en pacientes con discapacidad intelectual en el INSN*. 2021-2023. n=124 41
Tabla 9. Distribución de las variantes intragénicas según distribución celular en pacientes con discapacidad intelectual. INSN* (n=86). 2021-2023 42
Tabla 10. Número de genes y variantes analizadas en pacientes con discapacidad intelectual en el INSN (n=124). 2021-2023* 43
Tabla 11. Variantes patogénicas y probablemente patogénicas en pacientes con discapacidad intelectual en el INSN* (n=38). 2021-2023. 45
Tabla 12. Variantes de significado incierto o desconocido en pacientes con discapacidad intelectual en el INSN* (n=48). 2021-2023. 48

Lista de Figuras

Figura 1. Clasificación de la inteligencia, según el coeficiente intelectual. 11
Figura 2. Etiología de la discapacidad intelectual. 14
Figura 3. Número de genes descritos anualmente ligados a DI aislada y sindrómica. 15
Figura 4. Proporción de genes según el tipo y patrón de herencia. 16
Figura 5. A. Tipo de herencia en pacientes con resultados positivos mediante la secuenciación. **B**. Genes con variantes patogénicas o probablemente patogénicas en pacientes con discapacidad intelectual. Instituto Nacional de Salud del Niño. 2022-2023. 44
Figura 6. Edad paterna **(A)** y materna **(B)** según el tipo de herencia. 51
Figura 7. Procedencia de los abuelos maternos y paternos en pacientes con DI con herencia **recesiva autosómica**. 52
Figura 8. Procedencia de la abuela materna de pacientes con DI con herencia **recesiva ligada al cromosoma X**. 52

RESUMEN

Introducción: La discapacidad intelectual es un problema de salud pública en Latinoamérica, pudiendo alcanzar una frecuencia de hasta el 12% de la población. En el 90% de los pacientes con discapacidad intelectual, la etiología puede atribuirse a variantes en el genoma, con distintas formas de herencia. Es así, que el riesgo de recurrencia familiar está comprendido entre un 25-50% y el riesgo individual hasta en un 50%. **Objetivo**: Determinar las variantes intragénicas en pacientes con discapacidad intelectual entre los 5-18 años que acuden al servicio de genética & EIM, del Instituto Nacional de Salud del Niño. **Metodología**: Es un estudio transversal descriptivo, con muestreo por conveniencia. Se realizó la secuenciación de exoma completo a 124 niños con diagnóstico de discapacidad intelectual. Adicionalmente se hizo el análisis cromosómico por micromatrices de 6,55 M a diez pacientes que tuvieron un resultado negativo en la secuenciación. Se determinó las frecuencias relativas y absolutas, así como las medidas de tendencia central y dispersión, según su naturaleza. Además, se utilizó regresión lineal múltiple y de Poisson para determinar la asociación entre algunas características clínicas y la probabilidad de aparición en los pacientes con resultados positivos. **Resultados:** La secuenciación del exoma completo determinó la etiología en el 30,6% de los pacientes con discapacidad intelectual, de los cuales el 52,6% eran de herencia dominante autosómica. Las variantes de significado incierto alcanzaron el 38,6%. Los genes más frecuentes hallados fueron el *MECP2, STXBP1* y *LAMA2.* La presencia de lesiones dermatológicas, distonía, alteraciones periféricas neurológicas y la limitación a la flexión del cuarto dedo se observaron en mayor frecuencia significativamente en los pacientes con discapacidad intelectual con "resultados positivos".

PALABRAS CLAVES: discapacidad intelectual (D008607), mutación puntual (D017354), mutación del sistema de lectura (D016368), secuenciación de nucleótidos de alto rendimiento (D059014), análisis por micromatrices (D046228).

Abstract

Introduction: Intellectual disability is a problem of public health in Latin-American, reaches frequencies up to 12%. Genetic etiology is in the 90% of patients with intellectual disability, all of them have a different inheritance. In this sense, familial and individual recurrence risk is 25-50% up to 50%, respectively. **Objective**: Establish frequency of intragenic variants related to intellectual disability in patients with intellectual disability between 5-18 years old evaluated at the *Servicio de Genética & EIM* of *Instituto Nacional de Salud del Niño*. **Methodology**: Transversal descriptive study with sample for convenience. Performed whole sequencing exome to 124 children with intellectual disability. Furthermore, ten patients performed chromosomal microarray analysis 6,55 M with previous negative results of sequencing. Showed relative and absolute frequencies, also measures of central tendency and dispersion according to them nature. Additionally, use Poisson and multiple lineal regression tests to determine if some phenotypes are more frequently in the group with pathogenic or likely pathogenic variants. **Results:** The whole sequencing exome determined the etiology in 30,6% of the patients with intellectual disability, of all of them 52,6% had an autosomal dominant inheritance. The variants of uncertain significance reached to 38,6%. The genes more frequently were *MECP2, STXBP1* y *LAMA2.* If the patient had a dermatologic lesion, dystonia, or accompanied of neurologic peripheral disorder and distal flexion limited of 4th digit showed more prevalence in the patients with intellectual disability with “positive results”.

Key words: Intellectual disability (D008607), point mutation (D017354), frameshift mutation (D016368), high-throughput nucleotide sequencing (D059014), microarray analysis (D046228).

CAPÍTULO 1

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1. Situación problemática

La prevalencia de la discapacidad intelectual (DI) es variable según cada población; sin embargo, el intervalo a nivel mundial es del 1-3% (Maulik et al., 2011). Según algunos estudios esta cifra podría alcanzar en Latinoamérica y en países de ingresos bajos hasta en el ~18% de la población (Maulik & Darmstadt, 2007; Mercadante et al., 2009; Ropers, 2010), por lo que en el Perú se estimaría que podría alcanzar hasta unos 5 millones de personas afectadas (H. Abarca-Barriga et al., 2020).

Existen varios reportes donde se estima que la etiología de la discapacidad intelectual es de un origen genético hasta en un 90% de los casos, utilizando las tecnologías de genómica disponibles a la fecha como el de secuenciación masiva o el análisis por micromatrices (*microarray*) (H. Abarca-Barriga et al., 2020; Kaufman et al., 2010; Malinowski et al., 2020; Willemsen & Kleefstra, 2014). Las variantes causantes de DI son de un único nucleótido (SNV, *single nucleotide variation*), variantes en múltiples nucleótidos (MNV, *multiple nucleotide variation*) o las del número de copias (CNV, *copy number variation*) (Haraksingh & Snyder, 2013). Las dos primeras son clasificadas como variantes intragénicas.

En nuestro medio, el Instituto Nacional de Salud del Niño-Breña (INSN) ha implementado la técnica de análisis cromosómico por micromatrices con 750 mil marcadores para determinar las variantes en el número de copias (CNV) en pacientes con discapacidad intelectual. Sin embargo, esta tecnología no llega a describir las otras variantes (SNV o MNV) (H. Abarca-Barriga et al., 2020).

Desde fines del 2021 en el Servicio de Genética & Errores Innatos del Metabolismo del INSN se han implementado la secuenciación de exoma total (para determinar las SNVs), y el análisis cromosómico por

micromatrices de 6,55 millones de marcadores (para determinar MNVs) para el diagnóstico de enfermedades raras.

La DI es un trastorno del neurodesarrollo frecuente en la atención del Servicio de Genética & EIM del INSN (~20%) y a la fecha no se ha descrito en una cohorte en Perú cuáles son las variantes intragénicas que son la etiología de este trastorno.

El describir si la DI tiene un origen genético, podremos establecer el tipo de herencia (dominante o recesivo), por lo que permitirá con precisión establecer el riesgo de recurrencia individual y familiar (H. Abarca-Barriga et al., 2020). Además, conoceremos el pronóstico y las comorbilidades asociadas (ej. trastorno del espectro autista, esquizofrenia). Por otro lado, el conocer la etiología desde un punto de vista molecular nos abre la posibilidad de plantear una *medicina de precisión*, es decir se tiene evidencia que existen condiciones genéticas que eventualmente pueden ser tratadas con tratamientos específicos (ej. errores innatos del metabolismo) (Hoytema van Konijnenburg et al., 2021; Maulik & Darmstadt, 2007).

Si bien, existen muchos pacientes con DI que tienen retraso del desarrollo psicomotor, no se ha encontrado hasta el momento algún signo/síntoma que permita su sospecha de tal modo se realicen las pruebas genéticas de manera más oportuna, en especial en la etapa neonatal. En la práctica clínica, hemos podido observar una frecuencia aumentada de sinfalangismo o la limitación a la flexión en especial del cuarto dedo; por lo que podría ser de suma importancia determinar la frecuencia exacta de este signo y determinar su aplicación como signo precoz durante el tamizaje neonatal.

1.2. Formulación del problema

General

¿Cuáles son las variantes patogénicas o probablemente patogénicas intragénicas en pacientes con discapacidad intelectual atendidos en el Instituto Nacional de Salud del Niño 2021-2023?

Específicos

a. ¿Cuál es la frecuencia de las variantes de un único nucleótido (patogénicas o probablemente patogénicas) en pacientes con discapacidad intelectual en el INSN?
b. ¿Cuál es la frecuencia de las variantes en múltiples nucleótidos (patogénicas o probablemente patogénicas) en pacientes con discapacidad intelectual en el INSN?
c. ¿Cuál es la frecuencia y su asociación de signos dismorfólogicos con el tipo de variante genética y la herencia mendeliana en el INSN?
d. ¿Cuál es la frecuencia y su asociación con otros trastornos del neurodesarrollo con el tipo de variante genética y la herencia mendeliana en el INSN?

1.3. Justificación del estudio

Justificación Legal

Muchas de las enfermedades raras suelen manifestarse, como parte de su espectro clínico, como *discapacidad intelectual* (H. Abarca Barriga et al., 2018).

En tal sentido, la **Ley Nº 29698**. "Ley que declara de Interés Nacional y Preferente Atención el Tratamiento de Personas que padecen *Enfermedades Raras* o Huérfanas" en su ***Artículo 4*** indican sobre el **diagnóstico** de las enfermedades raras o huérfanas y educación sobre este tipo de enfermedades, mencionando lo siguiente: "*El Poder Ejecutivo dicta las medidas necesarias para garantizar el **diagnóstico** de las enfermedades raras o huérfanas…*"(Congreso de la República del Perú, n.d.).

Así mismo, en el Reglamento de la misma Ley en su ***Artículo 8*** indica lo siguiente:

- *"El Ministerio de Salud dicta medidas necesarias para el diagnóstico de enfermedades raras o huérfanas en el marco de la normatividad vigente, promoviendo el **diagnóstico precoz** mediante **tecnologías costo efectivas**, así como el flujo para la referencia y contrarreferencia, que permitan la atención integral en el marco del presente reglamento.*
- *El Ministerio de Salud acredita la cartera de servicios especializados en el **diagnóstico**, tratamiento y rehabilitación de ERH, según lo establecido en la normativa vigente…"*(*Reglamento de la Ley N° 29698, Ley que declara de Interés Nacional y Preferente Atención el Tratamiento de personas que padecen Enfermedades Raras o Huérfanas-DECRETO SUPREMO-N° 004-2019-SA*, n.d.).

Además; en el mismo reglamento en el *artículo 10 y 11* comentan sobre la necesidad de las *"estrategias de generación del conocimiento producto de la **investigación** en las enfermedades raras o huérfanas y la gestión de **capacidades en el personal de salud***".

Justificación Teórica – Científica

Es de suma importancia reconocer si la etiología de la discapacidad intelectual es de origen genético, de ser así, podría determinarse el tipo de herencia y el riesgo de recurrencia familiar e individual, reconocer las otras manifestaciones clínicas (ej. anomalías congénitas, trastorno del espectro autista), así como reconocer los cambios intrínsecos relacionados al fenotipo que producen las variantes genéticas. Por otro lado, nos permitirá evaluar si nuestra información está en correlación con los estudios previos publicados en otras latitudes.

Además, no se ha reportado estudios que evalúen MNVs en pacientes con DI.

Justificación Práctica

Esta investigación será de importancia porque nos mostrará las ventajas del asesoramiento genético, la cual incluye el conocer la etiología, riesgo de recurrencia familiar, pronóstico y eventualmente posibilidades terapéuticas.

Además, el empezar a realizar estas pruebas en nuestro país, como parte de una rutina diagnóstica, nos abre la puerta hacia el nivel de la medicina preventiva, e incentivar a las otras instituciones de salud a incursionar e implementar de manera progresiva estas nuevas técnicas de diagnóstico genómico en medicina, el cual estaría mostrando sobre los beneficios de la medicina personalizada.

1.4. OBJETIVOS

1.4.1. Objetivo general

Determinar las variantes patogénicas o probablemente patogénicas intragénicas en pacientes con discapacidad intelectual en el Instituto Nacional de Salud del Niño entre los años 2021-2023.

1.4.2. Objetivos específicos

e. Establecer la frecuencia de las variantes de un único nucleótido (patogénicas o probablemente patogénicas) en pacientes con discapacidad intelectual en el INSN.
f. Determinar la frecuencia de las variantes en múltiples nucleótidos (patogénicas o probablemente patogénicas) en pacientes con discapacidad intelectual en el INSN.
g. Establecer la frecuencia y su asociación de signos dismorfólogicos con el tipo de variante genética y la herencia mendeliana en el INSN.
h. Establecer la frecuencia y su asociación con otros trastornos del neurodesarrollo con el tipo de variante genética y la herencia mendeliana en el INSN.

CAPÍTULO 2

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes del estudio

La prevalencia mundial de la DI oscila entre el 1 y 3% de la población (Maulik et al., 2011). En tanto que en Latinoamérica es de 3-12,9% de la población (Katz & Lazcano-Ponce, 2008). Sin embargo, estos valores podrían alcanzar el 18,3% en países de ingresos bajos o medianos (Maulik & Darmstadt, 2007; Mercadante et al., 2009; Ropers, 2010). Por lo que, se estima que en el Perú podría haber entre 0,9 y 5 millones de personas que padecen de DI.

En el Perú**, Guio et al. (2018),** reportaron que durante el 2015-2018, en el Servicio de Genética & EIM del INSN se evaluaron a 10 524 niños, de los cuales el 19% tenía un trastorno del neurodesarrollo como retraso del desarrollo psicomotor (RDPM), TEA y DI; de los cuales 517 niños (4,91%) tenían DI (Guio et al., 2018).

En otro estudio realizado en Perú**, Abarca et al. (2020)** evaluaron a 124 niños con discapacidad intelectual en el INSN, a quienes se les realizó el análisis cromosómico por micromatrices de 750K, encontrando que el 36,1% tenían variantes en el número de copias patogénicas y probablemente patogénicas (H. Abarca-Barriga et al., 2020). Aproximadamente el 6% de los pacientes con DI presentaron regiones de homocigosidad mayor a 2,56%, lo cual corresponde a un coeficiente de

endogamia de 1/32, indicándonos por lo tanto que la etiología podría ser de herencia recesiva autosómica (H. Abarca-Barriga et al., 2020).

No se han encontrado otros estudios genómicos en pacientes con DI en el Perú utilizando la tecnología del análisis por micromatrices de 6,55 M o la secuenciación del exoma o el genoma.

Variantes en un único nucleótido y secuenciación masiva

Con relación al uso de la secuenciación masiva, el número de genes que se estudian pueden ser los más frecuentes asociados a la entidad (paneles), exoma clínico (~6 500 genes), exoma total (~19 mil genes) o el de genoma completo (exones e intrones de 19 mil genes) (Mardis, 2013). En ese sentido, en las diferentes investigaciones se ha encontrado heterogeneidad en las diferentes pruebas genómicas usadas en la búsqueda de la etiología(Abarca-Barriga & Vásquez-Sotomayor, 2023)g.

El *Deciphering Developemental Disorders Study* (2017), realizó una investigación en Reino Unido y la República de Irlanda; encontrando que el 42% de los pacientes con DI presentaron variantes en un único nucleótido patogénicas *de novo* (n=4 293 familias) (Deciphering Developmental Disorders Study, 2017).

Anazi et al. (2016), en Estados Unidos, combinó diferentes pruebas genómicas a 337 pacientes con DI, encontrando que el estudio exómico o el de paneles determinó variantes de un único nucleótido o SNVs en el 43%. Si tuvieron un análisis cromosómico por micromatrices previo, el porcentaje de pacientes con SNVs asciende al 60%. De los 337 pacientes, en el 16% se llegó a definir el diagnóstico a través de la evaluación clínica; sin embargo, solo el 70% de estos pudo ser confirmado con las pruebas moleculares(Anazi et al., 2017).

Bowling et al. (2017), en Estados Unidos (Alabama), realizó la secuenciación de exoma a 365 individuos con DI, encontrando que el 29,8% presentaban SNVs patogénicas o probablemente patogénicas (Bowling et al., 2017).

Chérot et al. (2018), en Francia, utilizando la secuenciación de exoma a pacientes con DI aislada (n=216), encontró SNVs patogénicas en 30%, mientras que si tenían DI sindrómica (n=122) el diagnóstico se encontró en el 32% (Chérot et al., 2018).

Wright et al. (2018), en el Reino Unido, reanalizó a 1 133 niños con trastorno del neurodesarrollo severo encontrando que la secuenciación de exoma trío (padres y pacientes) determinaría la etiología hasta en el 50% de los casos (Wright et al., 2018).

Dentro de esta variabilidad en el uso de las diferentes plataformas genómicas**, Kim SH et al. (2019)**, en Corea, utilizó la secuenciación de exoma clínico a 108 pacientes con trastorno del neurodesarrollo, ya que el uso de la secuenciación trio (paciente/padres) eleva los costos. Estudiaron 4503 genes, encontraron una tasa de detección de SNVs en el 38% (Kim et al., 2019).

Metanálisis sobre secuenciación masiva y discapacidad intelectual

Srivastava et al. (**2019),** realizó un metanálisis de 30 artículos, encontrando que en los pacientes con DI aislada y sindrómica se observaron SNVs patogénicas en el 31% y el 53% respectivamente. Por lo que, recomienda que la secuenciación de exoma sea la primera prueba de elección en los pacientes con DI (Srivastava et al., 2019).

Malinowsky et al. (2020), realizaron una revisión sistemática (n=167) sobre la utilidad de la secuenciación de exoma y genoma encontrando un rango de detección entre el 28 y el 68%, permitiendo un mejor desenlace en el asesoramiento genético, entregando, así, con mayor exactitud el riesgo de recurrencia (Malinowski et al., 2020).

Abarca & Vásquez (2023), encontraron que la secuenciación masiva de segunda generación, además de poder detectar SNV (29,8%), determina CNVs en el 9,2% de los pacientes con DI. Por otro lado, la secuenciación de tercera generación tiene una mayor capacidad de identificar variantes

estructurales, disomías uniparentales, repetición de trinucléotidos, y SNVs(H. H. Abarca-Barriga & Vásquez-Sotomayor, 2023).

Reanálisis bioinformático

Las variantes encontradas, pueden ser declaradas como patogénicas o probablemente patogénicas dependiendo del programa informático, base de datos del propio programa y del laboratorio *in situ*. Es así, que se recomienda el reanálisis informático al cabo de 6-12 meses después del informe inicial, demostrando que se puede reclasificar o encontrar variantes que previamente no fueron descritas en el análisis primario.

Al-Nabhani et al. (2018), en Omán utilizó *ANNONVAR*, como herramienta bioinformática, para reanalizar 50 resultados negativos de pacientes con DI, a quienes se les realizó secuenciación de exoma. Este reanálisis encontró que el 12% presentaban variantes patogénicas y probablemente patogénicas y un 14% tenían genes candidatos que requerían estudios futuros posteriores (Al-Nabhani et al., 2018).

Li et al. (2019), en China, también realizaron un reanálisis bioinformático a 76 pacientes con DI a quienes se les hizo la secuenciación de exoma, encontrando que el 10,5% tenían variantes patogénicas (Li et al., 2019).

Análisis del exoma por micromatrices de 6,5 M

No se ha encontrado estudios de pacientes con DI y que se hayan sometido al análisis del exoma por micromatrices (de 6,5 M y con cobertura de más de 6 000 genes), con la finalidad de detectar deleciones/duplicaciones intragénicas. Sin embargo, **Aradhya et al. (2012)** en Estados Unidos, al utilizar esta prueba para 219 genes, en una cohorte (n=3018) con una sospecha alta de enfermedad mendeliana, pudieron detectar la etiología en el 3,3% (Aradhya et al., 2012).

2.2. Bases teóricas

2.2.1. Inteligencia

La inteligencia es la facultad para aprender de la experiencia y adaptarse, dar forma y seleccionar entornos (R. J. Sternberg, 2012). Otra manera de definirla, es la capacidad para planificar, aprender "rápido", razonar y resolver problemas (Goriounova & Mansvelder, 2019; Plomin & von Stumm, 2018). Por lo tanto, desempeña un papel vital en el logro educativo, el éxito profesional y los "desenlaces" positivos o negativos en salud (Deary et al., 2019; Plomin & von Stumm, 2018). Se determina mediante el coeficiente intelectual (CI) a través de diferentes pruebas (ej. Stanford-Binet, Wechsler), el cual cambia durante el transcurso de la vida y las generaciones (R. J. Sternberg, 2012). El CI poblacional tiene una distribución normal y se clasifica en 7 grupos (Figura 1) (Wechsler, 1958; R. Sternberg, 1994; Wechsler, 2008; Wrigth, 2015). Además, el CI es variable a través de las diferentes poblaciones, existiendo naciones que están alrededor de 70 y otras en 107, los cuales, además, se correlacionan fuertemente con los logros nacionales que se realizan en matemáticas y ciencias (ej. *TIMSS, PISA*) (Lynn et al., 2007; Lynn & Vanhanen, 2002).

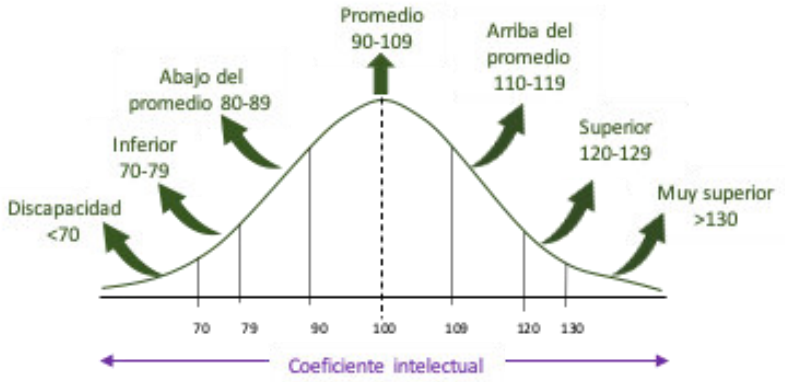


Figura 1. Clasificación de la inteligencia, según el coeficiente intelectual.
Fuente: Elaboración propia

2.2.2. Trastornos del neurodesarrollo

Los trastornos del neurodesarrollo son entidades que alteran el desarrollo del sistema nervioso central, como la discapacidad

intelectual (DI), retraso del desarrollo psicomotor (RDPM) y trastorno del espectro autista(TEA), entre otros (Reiss, 2009).

El RDPM se define como la no adquisición temporal normal de al menos dos habilidades psicomotrices, es decir que no alcanzó alguno de los hitos del desarrollo psicomotor, sino más bien los logra después del tiempo esperado o de una manera incompleta (Brown et al., 2020).

El trastorno del espectro autista (TEA) describe un comportamiento caracterizado por incapacidad en la interacción social, restricción de intereses y comportamientos repetitivos. El diagnóstico se realiza a través de pruebas neuropsicológicas especializadas (Bejerot & Nordin, 2014; S. R. Sharma et al., 2018; Shulman et al., 2020).

2.2.3. Discapacidad intelectual: Definición y clasificación

Conocida anteriormente como “retraso mental” es uno de los trastornos del neurodesarrollo más frecuentes (Boat et al., 2015; Brown et al., 2020). Se caracteriza por la limitación en el funcionamiento intelectual, así como dificultades conceptuales, sociales y áreas prácticas de la vida; que se observan en niños mayores de cinco años (o que pueda realizar la prueba correspondiente) y menores de 18 años (Association, 2013; Boat et al., 2015). El diagnóstico de DI requiere la presencia de los tres criterios siguientes (Association, 2013; Boat et al., 2015):

1. Deficiencia en el funcionamiento intelectual, que incluye razonamiento, resolución de problemas, planeamiento, pensamiento abstracto, juicio, aprendizaje académico, aprendizaje desde la experiencia; el cual ha sido confirmado clínicamente de manera individualizada con pruebas estandarizadas de CI.

2. Déficits en el funcionamiento adaptativo que obstaculiza significativamente la conformidad con los estándares de desarrollo y socioculturales para la independencia y la capacidad del individuo de cumplir con su responsabilidad social.
3. La edad de inicio de estas deficiencias es durante la niñez.

En EE.UU. y Europa la DI tiene un impacto social y económico muy alto en la salud pública; observándose que los costos durante la vida de un paciente es aproximadamente entre 1-2 millones de dólares, siendo más costoso que la demencia y el cáncer (Ropers, 2010).

La clasificación de la severidad de la DI es: (Tabla 1) (Boat et al., 2015).

Tabla 1. Clasificación de la discapacidad intelectual, distribución según el grado de severidad, prevalencia poblacional, criterios clínicos generales según DSM-5, AAIDD y SSI

Categoría de la severidad	Distribución aproximada del porcentaje según severidad	Prevalencia en la población	Criterio según DSM-IV (Basado sólo en CI)	Criterio según DSM-5 (clasificación de la severidad en base a las habilidades diarias)	Criterios según AAIDD (clasificación de la severidad basado en las necesidades de soporte)
Leve	85%	4-12%	~50–69	Puede vivir independientemente con un nivel mínimo de soporte	Se necesita apoyo intermitente durante las transiciones o períodos de incertidumbre.
Moderada	10%	2-2,5%	~36–49	La vida independiente se puede lograr con niveles moderados de apoyo, como los disponibles en hogares grupales	Apoyo limitado necesario en situaciones diarias
Severa	3,5%	0,5%	~20–35	Requiere diariamente asistencia con actividades de autocuidado y supervisión de seguridad	Apoyo amplio necesario para las actividades diarias.
Profunda	1,5%		<~20	Requiere 24 horas de cuidado	Se necesita apoyo generalizado para todos los aspectos de las rutinas diarias

Fuente: Traducido y modificado de Boat y col. 2015. DSM: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,* (Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales). AAIDD: *American Association on Intellectual and Development Disabilities* (Asociación Americana de Discapacidades Intelectuales y del Desarrollo).

Otra forma de clasificar la DI es en sindrómica y aislada. La primera es si la DI se asocia por ejemplo a anomalías congénitas, microcefalia, dismorfias faciales, talla baja, obesidad o epilepsia. Mientras que la DI aislada o no sindrómica, presenta como única

característica clínica la alteración de la inteligencia (Le Hellard & Steen, 2014).

2.2.4. Etiología de la discapacidad intelectual

La etiología de la DI es muy heterogénea; sin embargo, una forma práctica de clasificar es en: i) genéticas ii) teratogénicas (Klein, Eva et al., 2012).

Las pruebas genómicas de diagnóstico tal como la secuenciación masiva y el análisis cromosómico por micromatrices, determina la causa de la discapacidad intelectual hasta en un 90% (H. Abarca-Barriga et al., 2020; Kaufman et al., 2010; Malinowski et al., 2020; Willemsen & Kleefstra, 2014).

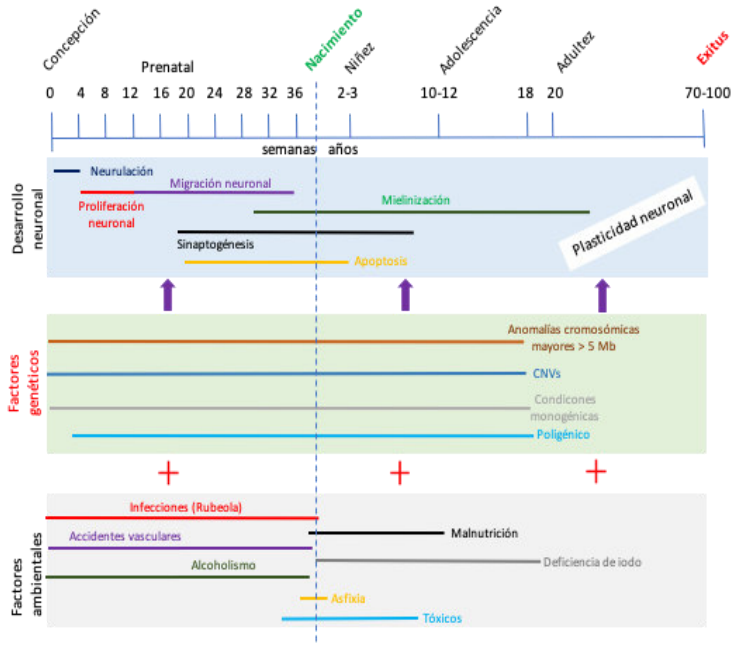


Figura 2. Etiología de la discapacidad intelectual. Los trastornos genéticos y ambientales pueden influir negativamente en el desarrollo neuronal. Estas variantes genéticas y ambientales actúan en conjunto para provocar un determinado fenotipo, el cual se puede observar, a través de otras comorbilidades, desde la etapa prenatal (ej. Malformaciones), neonatal (ej. Hipotonía, epilepsia), niñez (ej. Retraso del desarrollo psicomotor, TEA) o en la etapa adulta (ej. Esquizofrenia). **Fuente: Traducido de Hellard et al. 2014**

2.2.5. Etiología genética de la discapacidad intelectual

Las enfermedades genéticas que presentan DI son causadas por variantes como SNV, MNV o CNV (Haraksingh & Snyder, 2013). Estas variantes genéticas pueden ser determinantes para modificar la inteligencia, la cual dependerá de su función, la frecuencia de aparición

con relación a la población y su interrelación con el medio ambiente (**Figura 2**) (Le Hellard & Steen, 2014).

En pacientes con DI aislada o no sindrómica, se ha descrito que existe una alteración en la neurotransmisión glutamatérgica y dopaminérgica.(Lee et al., 2018) Estas alteraciones excitatorias-inhibitorias, no sólo ocurren en el cerebro, sino también en el conectoma cerebelar (cerebelo-núcleo-tálamo) (Sathyanesan et al., 2019).

A. Enfermedades monogénicas:

Provocado por variantes en un solo gen y pueden ser SNV, MNV o CNV (Haraksingh & Snyder, 2013).

En el catálogo de las enfermedades mendelianas u OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*) se encuentran registradas alrededor de 1330 entidades que como alguna característica clínica presentan DI (*ver* www.omim.org). No obstante, aún existen entidades que a la fecha no han sido catalogadas en OMIM **(Figura 3);** describiéndose a más de 1 000 loci asociados a DI (Tărlungeanu & Novarino, 2018) y que el número de genes implicados serían más de 3000 genes, según el portal de SysID (http://sysid.cmbi.umcn.nl/) (Kochinke et al., 2016; Vissers et al., 2016).

Se observan todas las formas de herencia en la DI, como dominantes autosómicas (ej. síndrome Sotos) o ligadas al cromosoma X (ej. síndrome del X frágil) y como recesivas autosómicas (ej. fenilcetonuria) o ligadas al cromosoma X (ej. síndrome de deficiencia de creatina 1) o mitocondriales.

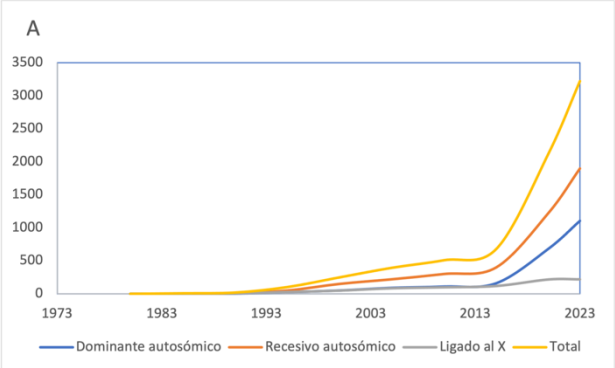


Figura 3. Número de genes descritos anualmente ligados a DI aislada y sindrómica.
Obsérvese un crecimiento exponencial en estos últimos años. Fuente: Elaboración Propia a partir de SysID

El número de genes que están relacionados a enfermedades de herencia recesiva autosómica son los más frecuentes en comparación a los otros tipos de herencia (**Figura 4**). Se ha reportado, que el número de genes que con certeza provocan DI de herencia recesiva autosómica estaría entre 1 222- 2 000(Jamra, 2018; Kochinke et al., 2016), y los genes candidatos adicionales serían de 1 127 (Kochinke et al., 2016).

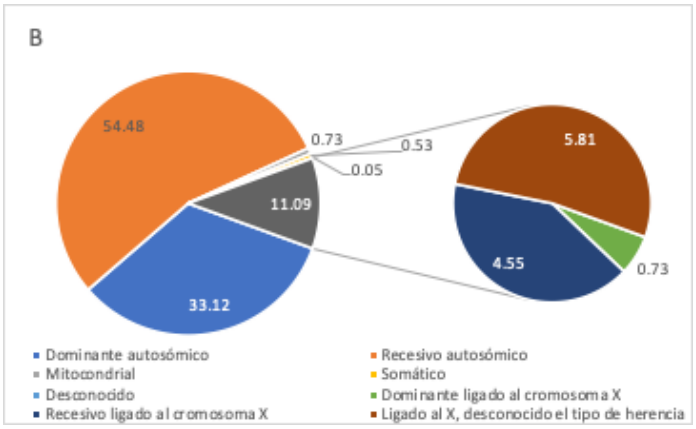


Figura 4. Proporción de genes según el tipo y patrón de herencia. Existen más genes de herencia recesiva autosómica. Fuente: Elaboración propia

En las entidades de herencia dominante, éstas pueden ser por variantes *de novo*, heredadas de uno de los padres o mosaicismos gonadales (H. Abarca Barriga et al., 2018). Lo que se conoce es que un neonato presenta 50-100 variantes *de novo* a nivel diploide (ej. 38 variantes por sustitución, 3 pequeñas inserciones deleciones y una variante en *splicing*), resultando en 0,86 variantes que modifican un aminoácido (Lynch, 2010; Tărlungeanu & Novarino, 2018).

La DI es más frecuente en varones que en mujeres (2:1). Esta diferencia se debe a la presencia de un segundo cromosoma X en la mujer, teniendo en cuenta que en el cromosoma X hay un gran número de genes (~120) que intervienen en aprendizaje y memoria; y que además el cromosoma X tiene una mayor densidad de estos genes en

comparación a los cromosomas autosómicos (Zechner et al., 2001; Skuse, 2005).

B. Alteraciones cromosómicas

Las anomalías cromosómicas microscópicas se observan en el 12-35% de los pacientes que tienen DI profunda, ~3% en DI moderada-severa, y en los casos leves entre el 1-3% (promedio del 4,6%) (Gardner & Amor, 2018; Ropers, 2010).

Variantes en el número de copias (CNV)

Las variantes en el número de copias o CNVs o conocidas anteriormente como microdeleciones o microduplicaciones, son segmentos de ADN mayores a 50 pb (Riggs et al., 2019; Zhang et al., 2009). Las CNVs más frecuentes tienen una prevalencia entre 1/1 000 a 1/25 000 (Goldenberg, 2018); y los fetos tienen una incidencia de 0,7% (Grati et al., 2015). En los pacientes con DI se pueden encontrar como causa de la DI en el 20-36% de los pacientes (H. Abarca-Barriga et al., 2020; R. Wang et al., 2019).

El fenotipo puede ser explicado en algunas ocasiones por los fenómenos de triplosensibilidad o haploinsuficiencia, en el caso que la CNV sea en ganancia o pérdida, respectivamente. Otra manera de provocar un fenotipo es por la fusión de genes o disrupción de estos. Se ha encontrado que algunas CNVs que no contienen genes (CNVs no codificantes), son regiones reguladoras de otro(s) gen(es) (Almal & Padh, 2012; Haraksingh & Snyder, 2013; Lohan et al., 2014; Flöttmann et al., 2018). Las alteraciones subteloméricas (un tipo de CNVs), provocan entre el 5-7% de los pacientes (Rooms et al., 2005).

Las CNVs frecuentes que ocasionan DI son por el síndrome Prader-Willi/Angelman, síndrome Williams, síndrome de deleción 22q11.2 (Ropers, 2010).

C. Etiología teratogénica:

Existen diversos teratógenos que tienen efectos adversos en el desarrollo del sistema nervioso central (Chiurazzi & Pirozzi, 2016). El mecanismo de sus efectos es muy complejo y depende de diversos factores, por ejemplo, del grado y tiempo de exposición; de la susceptibilidad genética de la madre y el embrión-feto, del tipo de teratógeno, entre otros. Se ha demostrado que la exposición aguda o crónica a factores ambientales como el abuso de drogas o sustancias tóxicas durante períodos críticos del desarrollo, causa alteraciones globales o específicas de genes a través de modificaciones de histonas, remodelación de cromatina o metilación de ADN en diferentes áreas del cerebro (Cummings et al., 2010).

2.2.6. Factores de riesgo

Los factores de riesgo de la DI son consanguinidad, edad materna mayor a 35 años, educación materna menor a 12 años, pretérmino (<37 semanas), sexo masculino, bajo peso al nacer (<2 500), paridad (>= 3), alcoholismo, tabaquismo, epilepsia y asma materno (Fan et al., 2013; Huang et al., 2016).

El riesgo de aparición de variantes en el número de copias *de novo* está relacionado a madres mayores de 35 años (Wadhawan et al., 2019). Sin embargo, es importante precisar que la edad paterna mayor a 29,7 años, es un factor de riesgo para la aparición de variantes *de novo* (sean SNV, MNV o CNV) asociados a trastornos del neurodesarrollo, incluida la DI (Kong et al., 2012; S.-H. Wang et al., 2022).

2.2.7. Prevención de la discapacidad intelectual

Están incluidas medidas como el tamizaje neonatal universal para condiciones potencialmente tratables (ej. hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria), vacunación contra rubeola, administración de ácido fólico perinatal, mejoras en el cuidado del embarazo y evitar el

consumo de alcohol (Calderón-González & Calderón-Sepúlveda, 2003; Silverman, 2009). Específicamente los errores innatos del metabolismo tienen tratamiento refinados, de ahí la importancia de su diagnóstico oportuno a través del tamizaje neonatal universal (Maulik & Darmstadt, 2007). Además, es importante el disminuir las uniones consanguíneas, por la posibilidad del riesgo de aparición de enfermedades recesivas (H. H. Abarca Barriga & Merino Rosas, 2023; Fan et al., 2013).

2.2.8. Comorbilidades

La DI puede acompañarse en el 30-57% con otros trastornos del neurodesarrollo, como encefalopatía epiléptica, TEA, esquizofrenia, parálisis cerebral, ceguera e hipoacusia.(Boat et al., 2015; Eiris-Puñal, 2006; Vissers et al., 2016) Otras comorbilidades son trastorno bipolar, trastorno de hiperactividad y déficit de atención (Chiurazzi & Pirozzi, 2016).

2.2.9. Diagnóstico etiológico de la discapacidad intelectual

Se ha determinado que la anamnesis general, antecedentes prenatales, perinatales, familiares y una exploración dismorfológica adecuada orientan certeramente el diagnóstico entre el 39% y 81% de los casos (Moeschler et al., 2006, 2014). La exploración neurológica contribuye en el 42% al diagnóstico clínico sindrómico. (Moeschler et al., 2006, 2014) También es importante indicar, que en muchas oportunidades el uso de motores de búsqueda informáticos es de mucha ayuda, los cuales podrían ser OMIM (www.omim.org), Face2gene/LMD (*London Medical Databases*), *Possum, Phenomizer* y *Findzebra* (*OMIM - Online Mendelian Inheritance in Man*, n.d.; *Face2Gene Library | London Medical Database (LMD) – The Genetics Resource*, n.d., p. 2; Robinson et al., 2008; Oti et al., 2009; Dragusin et al., 2013; Wadhwa et al., 2018; Mishima et al., 2019; Köhler et al., 2019; Myers et al., 2020).

Los exámenes genéticos son aquellos en los que se realiza una búsqueda dirigida de alguna alteración genética o también podría realizarse la exploración en todo el genoma. En muchos casos estas pruebas son complementarias entre sí, ya que a la fecha la secuenciación de tercera generación es una prueba que detectaría de manera simultánea todas las variantes genéticas, llámese SNV, MNV o CNV; sin embargo, su uso aún no es clínico (H. H. Abarca-Barriga & Vásquez-Sotomayor, 2023).

Si durante la evaluación clínica el paciente presenta características "patognomónicas" o gestálticas de alguna enfermedad genética, de preferencia se recomienda siempre confirmar mediante el examen genético correspondiente como por ejemplo el cariotipo (ej. trisomía 21), test de metilación (ej. síndrome Prader-Willi), análisis cromosómico o de exoma por micromatrices (ej. síndrome de deleción 1q21.1), o secuenciación.

Las pruebas cromosómicas convencionales o el cariotipo (>650 bandas), fue la primera prueba de diagnóstico de búsqueda de la etiología en pacientes con DI (Moeschler et al., 2006). Sin embargo, la eficacia de esta prueba alcanza al 3% de los pacientes con DI sin un diagnóstico clínico específico, y esto principalmente se debe porque sólo detecta variantes en el número de copias mayores a 3-5 Mb si la resolución es de 1 000 bandas, y CNVs de 10 Mb si la resolución es solo de ~400-500 bandas (Shaffer & Bejjani, 2004). En nuestro medio la mayoría de los laboratorios entregan resultados con bandas entre 400-500.

En aquellos pacientes en los que no se pueda concluir con un diagnóstico clínico y su posterior confirmación se procederá en realizar exámenes en una parte o todo el genoma. Así comenzaremos con la secuenciación de exoma o genoma; luego se utilizará el análisis cromosómico por micromatrices o CMA (del inglés *chromosomal microarray analysis*) (Miller et al., 2010; Srivastava et al., 2019).

La secuenciación masiva, específicamente la secuenciación completa del exoma o WES (*whole-exome sequencing*), tiene una tasa de detección superior al CMA (Monroe et al., 2016) y que está entre el 31% y 53% en pacientes con DI aislado y sindrómico, respectivamente (promedio del 36%) (Srivastava et al., 2019), por lo que actualmente debería ser la prueba de elección inicial para determinar la etiología de la DI (Stark et al., 2016).

El CMA determina CNVs, el cual en algunos centros sigue siendo el primer test de elección en niños con DI (Marzancola et al., 2016; Miller et al., 2010). El CMA detecta la etiología de la DI entre el 15-25,8% (Battaglia et al., 2013; Miller et al., 2010); sin embargo, si los pacientes presentan DI y dismorfia facial detecta el 33-40% de los casos (H. H. Abarca-Barriga et al., 2017; Han et al., 2019; Pratte-Santos et al., 2016). Además, el CMA que utiliza marcadores SNP detecta adicionalmente regiones de homocigosidad (ROH, *region of homozigosity*), el cual si estuviera alterada indicaría posibles disomías uniparentales o incluso podría indicar coeficiente de endogamia altos (Fan et al., 2013). Estas ROH, estarían relacionadas a un fenotipo si los genes son susceptibles a modificaciones de la impronta o la aparición de enfermedades recesivas autosómicas (H. H. Abarca Barriga & Merino Rosas, 2023; Sotomayor & Abarca-Barriga, 2019).

Es importante precisar que todo paciente con RDPM/DI, y en especial en aquellos sin compromiso motor, debería verificarse la expansión de tripletes CGG del gen *FMR1* (síndrome del X frágil). El síndrome del X frágil se observa en el 2-3% de los varones y en el 1-2% de las mujeres con DI (Moeschler et al., 2014), siendo por tanto la segunda causa más frecuente de DI, después del síndrome Down (Ciaccio et al., 2017).

Las pruebas para determinar errores innatos del metabolismo son múltiples y nos pueden ayudar en el diagnóstico en un 0-8,4% de los pacientes con DI, con un promedio del 1% (van Karnebeek et

al., 2005; Han et al., 2019). Estos exámenes son generales (ej. lactato, gases venosos, electrolitos, perfiles hepático y tiroideo, cetonas, amonio, magnesio, ceruloplasmina, cobre, hierro, CPK) y los especializados (ej. espectrometría de masas en tándem, cromatografía de alta eficiencia) (Guerrero et al., 2018; Han et al., 2019; Patel et al., 2020). La ventaja en la búsqueda de este grupo de patologías es que existen al menos 116 entidades que tienen una terapéutica específica (http://www.treatable-id.org) (Eiris-Puñal, 2006; Hoytema van Konijnenburg et al., 2021; van Karnebeek et al., 2012; van Karnebeek & Stockler, 2012); por lo tanto, el cribado neonatal universal mediante políticas públicas, es de suma importancia, teniendo como finalidad suprema el de diagnosticar oportunamente y sobre todo mejorar a largo plazo los objetivos del tratamiento (Patel et al., 2020).

Otros exámenes auxiliares como la tomografía espiral multicorte, y la resonancia magnética permiten establecer las alteraciones estructurales del desarrollo cerebral y ayudan en el diagnóstico etiológico entre el 0%-3,9%, siendo más sensible el uso de la RMN (van Karnebeek et al., 2005). En este mismo sentido, el uso del electroencefalograma, no tiene utilidad para fines de diagnóstico etiológico (van Karnebeek et al., 2005).

Es necesario destacar que existen una plétora de estudios que permiten establecer el diagnóstico de la DI, los cuales han servido para analizar sobre el costo/efectividad del CMA y de la secuenciación masiva en comparación a pruebas de rutina como la RMN, electroencefalograma o el propio cariotipo, concluyendo la superioridad de las pruebas genómicas (Monroe et al., 2016; *WHO | Cost-Effectiveness Analysis for Health Interventions*, n.d.; Tan et al., 2017; Sagoo et al., 2015; Vrijenhoek et al., 2018; Córdoba et al., 2018; X. Hu et al., 2018).

2.2.10. Manejo integral de la discapacidad intelectual

La heterogeneidad etiológica y clínica de la DI requiere por lo tanto consideraciones individualizadas; sin embargo, se puede tener un marco general para el manejo de los pacientes con DI, teniendo las siguientes consideraciones: i) tratamiento de complicaciones médicas; ii) atención médica preventiva general; iii) tratamiento de condiciones médicas y de otras comorbilidades neurológicas; iv) tratamiento de comportamientos agresivos; v) servicios de rehabilitación; vi) soporte educativo; vii) formación profesional; viii) apoyo social; ix) apoyo a la vida comunitaria; x) soporte para el nivel apropiado de empleo; xi) transición de servicios pediátricos a adultos; xii) tutela, consideraciones financieras y legales. El modelo óptimo de atención para personas con DI es un modelo de atención interdisciplinaria en el marco de un servicio clínico o centro médico. El profesional médico de atención primaria debe brindar atención médica preventiva y general, además de facilitar y coordinar la atención consultiva especializada y el acceso a los servicios de apoyo necesarios (Patel et al., 2020).

Se están creando las estrategias necesarias para el descubrimiento de nuevas drogas, utilizando la reprogramación de las células madre y edición génica, con la finalidad de realizar una medicina personalizada (Hettige et al., 2018; Tărlungeanu & Novarino, 2018).

2.3. Hipótesis de la investigación

No aplica.

2.4. Identificación de variables (Anexo 1)

Se clasificó en dependientes, independientes e intervinientes, porque se realizó un análisis exploratorio para identificar si algunas de las categorías de las variables podrían estar en mayor

prevalencia en aquellos pacientes con variantes intragénicas y discapacidad intelectual[1].

2.4.1. Variable dependiente

Discapacidad intelectual.

2.4.2. Variables independientes

Variantes patogénicas de un único nucleótido.
Variantes de múltiples nucleótidos.

2.4.3. Intervinientes

Dismorfias.
Fenotipos humanos.
Procedencia de los abuelos.
Tipo de herencia.
Edad.
Sexo.
Edad parental.
Herencia.
Otros genes.
Cambios epigenéticos.
Estimulación.

[1] Luijken K, Dekkers OM, Rosendaal FR, Groenwold RHH. Exploratory analyses in aetiologic research and considerations for assessment of credibility: mini review of literature. BMJ. 2022 May 3;377:e070113

CAPITULO 3

3. METODOLOGÍA

3.1. Tipo y diseño de la investigación

El diseñó de esta investigación fue descriptivo transversal. Es transversal porque se tomó la información de las variables en una sola oportunidad. Se realizó un análisis exploratorio, porque se realizó una exploración para establecer la asociación de signos dismorfológicos y trastornos del neurodesarrollo con el tipo de variante genética y la herencia mendeliana.

3.2. Población de estudio

La población en estudio fueron los niños con diagnóstico de discapacidad intelectual, atendidos en el Servicio de Genética & EIM en los años 2021-2023.

3.3. Unidad de análisis

Pacientes con diagnóstico de discapacidad intelectual a quienes se realizó la secuenciación de exoma completo.

3.4. Tamaño de la muestra

En un reporte previo el número de pacientes con análisis cromosómico por micromatrices en un plazo de 1 año fue de 124 pacientes, de los cuales en el ~74% de los casos (91 niños) no se encontró variantes patogénicas (H. Abarca-Barriga et al., 2020).

El total de pacientes a los que se realizó la secuenciación de exoma completo fue de 124.

La potencia estadística se calculó utilizando la fórmula con corrección de continuidad es del 100% mediante la fórmula, utilizando el número de genes analizados en los casos positivos y negativos:

$$\emptyset(-z_{1-\frac{\alpha}{2}} + \frac{\sqrt{n_1\Delta}}{\sqrt{\sigma_1^2 + \frac{\sigma_1^2}{\kappa}}})$$

3.5. Selección de la muestra

El muestreo fue no probabilístico por conveniencia, utilizando:

3.5.1. Criterios de inclusión

1. Consentimiento informado de los padres.
2. Diagnóstico de DI por el área de neuropsicología.
3. Paciente con DI y resultado del número de tripletes de CGG del gen *FMR1* normal.
4. Paciente con DI con resultado de CMA negativo.
5. Paciente con DI con resultado de CMA con ROH mayor a 2,56% o que presenten un ROH superior a 10Mb en un cromosoma.
6. Paciente sin estudios previos de CMA o FMR1, y que por el fenotipo o la herencia necesita la WES (criterio clínico).

3.5.2. Criterios de exclusión

1. Paciente con DI con CNV compatible con el fenotipo.
2. Paciente con DI con expansión de trinucleótidos del gen *FMR1.*

3.6. Procedimiento de recolección de datos

1. Debido a que los pacientes en este estudio corresponden a una población vulnerable, se procedió a realizar el consentimiento informado a los padres o familiares, siguiendo el principio de autonomía.
2. Se incluyó a todos los pacientes con DI y que cuenten con el análisis de CMA negativo o no concluyente, además de la determinación de tripletes CGG del gen *FMR1*, que acudan al Servicio de Genética & EIM del INSN y que los padres hallan firmado el consentimiento informado.
3. Se extrajo una muestra de sangre periférica recolectada en EDTA.

4. El ADN genómico que se aisló se empleó *gSYNC DNA Extraction Kit* (Geneaid, Taiwan), cuyas concentraciones se determinaron mediante fluorometría *Qubit Assays* (Thermo Fisher Scientific, EE. UU.).
5. Para el enriquecimiento del exoma y la construcción de bibliotecas se empleó el *kit Ion AmpliSeq Exome RDY* (Thermo Fisher Scientific, EE. UU.). La muestra se ligó con un adaptador y código de barras (*barcode*) mediante el *kit Ion Xpress* y la purificación del ADN se realizó con perlas *Agencourt Ampure XP* (Beckman Coulter, Indianápolis, IN, EE. UU.).
6. El equipo *Ion 540™ Kit-Chef* se empleó para la preparación de plantillas (*templating*) y el cargado de los chips para secuenciación. La secuenciación de exoma completo fue de 400 lecturas base con un total de 520 flujos y se realizó en un secuenciador *Ion GeneStudio S5* (*Life Technologies*). La alineación de las lecturas secuenciadas se realizó con el genoma de referencia hg19, *Homo sapiens*.
7. El llamado y la anotación de variantes de un único nucleótido fue realizada con la plataforma Varstation® utilizando el formato *Fasta.*
8. En el análisis bioinformático se correlacionó los hallazgos con el fenotipo con tres revisores de manera independiente.
9. Las probables variantes relacionadas al fenotipo se analizaron en otras bases de datos de genómica para verificar su patogenicidad (ej. *ClinVar, Franklin, Varsome*).
10. En los pacientes que no se observó variantes se realizó un reanálisis a los seis meses.
11. Cabe señalar que la realización de las pruebas genéticas el investigador del INSN-Breña brindó la asesoría pre-prueba y se entregó a los padres el consentimiento para la correspondiente firma. Este procedimiento se realizó teniendo en cuenta con las regulaciones de instituciones internacionales que nos sugieren que se debe proceder con un consentimiento informado antes de realizar cualquier prueba genética para establecer un diagnóstico definitivo de la enfermedad.

12. Todos los datos e información que se obtuvieron de este estudio se guardados con total confidencialidad y privacidad.
13. Se codificó las identificaciones de cada participante para evitar el nexo de la información clínica con los datos genéticos. La confidencialidad se mantuvo, ya que toda la información personal (ej. sexo, edad, diagnóstico) requerida se guardó en una computadora con encriptación del documento con dichos datos. El nombre o apellido del niño participante no apareció en ninguna de las publicaciones o reportes producidos de este estudio.
14. La depuración de datos se realizó a aquellos pacientes en los que no se encontró la información completa en las historias clínicas, registro del laboratorio de genética o a través de las llamadas telefónicas.

3.6.1. Supervisión y monitoreo de actividades

El proyecto fue controlado y evaluado por la Oficina de Investigación del INSN (OEAIDE) y el comité de ética del INSN.

Todos los procedimientos del presente estudio se preservaron la integridad y los derechos fundamentales de los pacientes sujetos a investigación, de acuerdo con los lineamientos establecidos en las buenas prácticas clínicas y de ética en investigación biomédica.

3.7. Plan de análisis de los datos

La DI fue categorizada en leve, moderada, severa o profunda según DSM-5. Adicionalmente se categorizó en dos grupos: aislada y sindrómica.

Además, se tuvo como variables independientes las SNVs y las MNVs descritas por las pruebas genéticas. Estas se clasificaron en patogénicas (P), probablemente patogénicas (PP), de significado incierto (VUS) y las no se encontró alguna variante relacionada al fenotipo. Adicionalmente, se categorizó en dos grupos como resultados positivos (P o PP) o negativos (VUS + sin variantes).

Durante la solicitud de las pruebas, los fenotipos se etiquetaron según los códigos *human phenotype*, extraído del Phenomizer (https://compbio.charite.de/phenomizer/) o HPO (https://hpo.jax.org/app/).

Otras variables que se consideraron fueron edad del paciente, sexo, edades parentales y procedencia de los abuelos, número de genes y variantes analizadas.

Los fenotipos humanos (HP, *human phenotypes*) fueron categorizados en 17 grupos, según criterio clínico de los autores: lesiones dermatológicas, anomalías toracoabdominales y columna vertebral, dismorfias craneofaciales, trastorno neuromuscular, anomalías en miembros superiores, malformaciones genitourinarias, convulsiones o movimientos anormales, anomalías oculares, alteraciones endocrinológicas, talla alta o baja, otros trastornos del neurodesarrollo, hipoacusia, cardiopatías congénitas, tumoraciones, anomalías en miembros inferiores.

Además, se realizó la agrupación de los fenotipos según conglomerados jerárquicos, con disimilitud usando la distancia de Hamming, y el método de aglomeración con vinculación completa y truncamiento de Calinsky & Harabasz, obteniendo finalmente 34 grupos.

Según el resultado de la secuenciación se incorporó el tipo de herencia (dominante o recesivo), y la expresión a nivel celular basado en GeneCards ® (www.genecards.org).

El análisis univariado de las variables cualitativas, se presentó a través de tortas o tablas, determinando las frecuencias absolutas y relativas. Adicionalmente, se determinó los intervalos de confianza de las frecuencias relativas del sexo, tipo de variante encontrada (SNVs/MNVs/ausente), formas de herencia dominante autosómica (DA), recesiva autosómica (RA), dominante ligada al cromosoma X (DLX) y recesiva ligada al cromosoma X (RLX), fenotipos agrupados y aislados, y procedencia. En aquellas condiciones que son de herencia recesiva

autosómica o ligada al cromosoma X, se estableció la procedencia del origen de los abuelos.

En el análisis univariado de las variables cuantitativas se estableció las medidas de tendencia central (media o mediana) y de dispersión (desviación estándar o rango intercuartílico) según su distribución normal utilizando las pruebas de Kolmogorov-Smirnov e histograma.

En el análisis exploratorio de análisis bi y multivariado, se usó un modelo de regresión de Poisson robusta. Se calculó la relación de prevalencia cruda y ajustada entre los pacientes en los que se encontró alguna variante genética (SNVs o MNVs) y según el tipo de DI aislada o sindrómica. Además, se utilizó la misma prueba entre los pacientes con DI con variantes patogénicas y probablemente patogénicas según los fenotipos agrupados y los HP aislados. Además, se utilizó la prueba de regresión lineal múltiple entre los hitos del desarrollo psicomotor y la presencia o no de variantes patogénicas y probablemente patogénicas.

Adicionalmente, se utilizó la prueba de ANOVA para identificar las diferencias del número de HPs encontrados en los grupos de pacientes con variantes patogénicas o probablemente patogénicas, de significado incierto, no variantes patogénicas. Se utilizó la prueba de t de *Student* para determinar las diferencias entre el número de genes y variantes entre los grupos con resultados negativos y aquellos con alguna variante identificada.

Por último, en los pacientes con resultados positivos, se graficó mediante la caja de bigotes la diferencia de las edades paternas y maternas según el tipo de herencia dominante y recesiva.

Los datos se plasmaron en tablas de Microsoft Excel ®, los cuales fueron trasladados al programa STATA ® versión 14 para el análisis correspondiente con un intervalo de confianza del 95% y un valor de p menor a 0,05.

3.8. Aspectos éticos en la investigación

Todos los procedimientos del presente estudio preservaron la integridad y los derechos fundamentales de los participantes sujetos a investigación, de acuerdo con los lineamientos de las buenas prácticas clínicas y de ética en investigación biomédica. El protocolo se sometió al Comité de Ética del Instituto Nacional de Salud del Niño para su aprobación y autorización con número de Oficio Nº 284/2021-CIEI-INSN e identificado con código PI-81/20 (Anexo 2). Se recibió financiación parcial del Programa de Proyectos de Investigación para Grupos de Investigación 2022 del Vicerrectorado de Investigación de la UNMSM (A22010651). Los datos se manejaron de manera anónima y se garantizó la confiabilidad de los datos obtenidos, al copiar de manera directa de la hoja de datos de *Google Forms ®* al *STATA*. Todo esto mediante la aprobación de un consentimiento informado por parte de los participantes (Anexo 3).

CAPÍTULO 4

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Resultados

Durante los años 2021 y 2023, se solicitaron los estudios genómicos de secuenciación de exoma total (WES) a 124 afectados con diagnóstico de DI.

En 58,9%(n=73) tuvieron un resultado negativo previo del CMA de 750 mil (750k). Posteriormente, a diez pacientes, quienes tuvieron un resultado de la WES con variantes de significado incierto o sin ninguna variante relacionada al fenotipo (prueba negativa), se les realizó el análisis cromosómico por micromatrices (CMA) de 6,55 millones (6,55M) (XON array ®).

Del total de pacientes incluidos, la mediana de la edad de los pacientes y de los padres fue de 6,3 y 33,8; respectivamente. El 57,3% fueron del sexo masculino y el 91,9% discapacidad intelectual leve (Tabla 2).

En el 93,6% de los pacientes evaluados tenían un diagnóstico de discapacidad intelectual sindrómica.

En la secuenciación del exoma completo, la media del número de genes y variantes analizadas fue de 18162,2 (DE= 285,5) y 130908,7 (DE=16090,6) . De los cuales en el 30,6% se halló variantes patogénicas o probablemente patogénicas (resultados positivos) y el 38,7% mostraron variantes de significado inciertos (Tabla 2). No se observó diferencia entre los resultados positivos o negativos de la secuenciación, si los pacientes se realizaron previamente el CMA de 750K (RP=1,43, IC 95% 0,846-2,421, p=0,1821).

Con el uso de CMA 6,55M se encontró deleciones en 2/10 pacientes que preliminarmente tuvieron la WES o CMA 750k negativos. En uno de ellos se observó dos deleciones que comprometían a los genes *NBEA* (exones 14-16) y *SPOP* (exón 1). En otro se encontró una deleción en el gen *YWAG* (exón 1) (Tabla 2).

Dentro de los antecedentes perinatales, el 21,9% y el 1,9% presentó historia de amenaza de aborto y fiebre en el primer trimestre, respectivamente; y el

51,5% el parto fue por cesárea. El 7,8% de los pacientes con DI, presentó depresión al nacer (Tabla 3). Las medianas de las semanas de gestación, peso, talla y peso al nacimiento fueron 39,5 semanas (RIC= 2), 3200 g (RIC= 800), 49,5 cm (RIC= 2) y 34,3 cm (RIC = 3).

Los fenotipos asociados según los HP reportados en las solicitudes de la WES fueron otros trastornos del neurodesarrollo (89,5%), dismorfias craneofaciales (70,2%), convulsiones y movimientos anormales (30,7%), las anomalías en miembros superiores (28,2%), alteraciones del tono y fuerza muscular/distrofias/neuropatías (27,4%) y talla alta o baja (25,8%) (Tabla 4).

No se encontró una razón de prevalencia superior en aquellos pacientes que tuvieron un resultado “positivo” con relación a alguno de los sexos (p=0,1389).

Tabla 2. Pacientes con discapacidad intelectual con estudios genómicos en el INSN* (n=124). 2021-2023.

Variables	Mediana	RIC
Edad de paciente (años)	6,3	5,95
Edad materna (años)	28,4	11,2
Edad paterna (años)	33,8	17,7
Desarrollo psicomotor (meses)		
Control cefálico	7	7
Control torácico	10	7,5

Primeros pasos	20		10	
Primeras palabras	20		18	
Dos palabras	30		22	
Sonrisa social	5,5		5	
Grado de discapacidad intelectual según DSM-V	**n**	**%**	**IC 95%**	**p**
Leve	114	91,9	85,5-95,6	<0,001
Moderada	8	6,5	3,2-12,5	
Severa	2	1,6	0,4-6,3	
Sexo				
Femenino	53	42,8	34,2-51,7	0,964
Masculino	71	57,3	48,3-65,7	
Tipo de discapacidad				
Sindrómica	116	93,6	87,5-96,8	<0,001
Resultado de la secuenciación				
Patogénica o probablemente patogénica	38	30,6	23,1-39,4	0,446
Variante de significado incierto	48	38,7	30,5-47,7	
No variantes detectadas	38	30,6	23,1-39,4	
Resultado del CMA 6,55M				
Patogénica o probablemente patogénica	2	20,0	3,7-62,2	0,025
Variante de significado incierto	1	10,0	0,9-57,8	
No variantes detectadas	7	70,0	31,0-92,4	

RIC= Rango intercuartílico, IC= Intervalo de confianza, CMA= Análisis cromosómico por micromatrices, M= Millones. P=Chi cuadrado con bondad de ajuste. * Instituto Nacional de Salud del Niño Breña. Fuente: Historias clínicas

Tabla 3. Antecedente perinatales en pacientes con discapacidad intelectual con estudios genómicos en el INSN* (n=124). 2021-2023.

Variables				
Amenaza de aborto	**n**	**%**	**IC 95%**	**Valor p**
Sí	23	21,9	14,9-30,9	<0,001
No	82	78,1	69,0-85,1	

Hospitalización al nacer				
Sí	16	16,7	10,4-25,7	<0,001
No	80	83,3	74,3-89,6	
Tipo de parto				
Vaginal	49	48,5	38,8-58,4	0,765
Cesárea	52	51,5	41,6-61,2	
Apgar				
Normal	71	92,2	0,765	<0,001
Depresión	6	7,8		

IC= Intervalo de confianza. * Instituto Nacional de Salud del Niño Breña. p= Chi2 con bondad de ajuste Fuente: Historias clínicas

Tabla 4. Fenotipos asociados según los HP en pacientes con discapacidad intelectual con estudios genómicos en el INSN* (n=124). 2021-2023.

Fenotipos asociados agrupados según HP	n	%	IC 95%	Valor p
Otros trastornos del neurodesarrollo	111	89,5	82,7-94,3	<0,001
Dismorfias craneofaciales	87	70,2	61,3-78,0	
Convulsiones/Movimiento anormales	38	30,7	22,8-39,6	
Anomalías en miembros superiores	35	28,2	20,5-37,0	
Alteraciones del tono y fuerza /distrofia / neuropatía	34	27,4	19,8-36,2	
Alteraciones de la talla	32	25,8	18-4-34,4	
Anomalías oculares	25	20,2	13,5-28,3	
Alteraciones dermatológicas	22	17,8	11,4-25,6	
Anomalías encefálicas	18	14,5	8,8-22,0	
Anomalías toraco-abdominales y de columna vertebral	13	10,5	5,7-17,3	
Anomalías genitourinarias	10	8,1	3,9-14,3	
Anomalías en miembros inferiores	8	6,5	2,8-12,3	
Alteraciones endocrinológicas	7	5,7	2,3-11,3	
Hipoacusia	5	4,0	1,3-9,2	
Hematológicas	4	3,2	0,8-8,1	
Cardiopatías congénitas	3	2,4	0,5-6,9	
Tumoraciones	1	0,8	0-4,4	

IC= Intervalo de confianza HP=*Human Phenotype Ontology*, P=Chi cuadrado con bondad de ajuste. *Instituto Nacional de Salud del Niño Breña. Fuente: Historias clínicas

Los pacientes con DI sindrómica tuvieron una variante patogénica o probablemente patogénica en un 54,5% (RPc=0,455; IC 95%= 0,247-0,837) menos frecuente, en comparación a aquellos con DI aislada (p=0,0433). No se observó diferencia cuando se utilizó el CMA 6,55 M.

Con relación a los antecedentes prenatales no se encontró una mayor prevalencia de amenaza de aborto (RP=1,13, IC=0,56-2,28; p=0,739), fiebre (RP=1,14, IC=0,107-12,27; p=0,9087) en los pacientes con resultados “positivos”. En ese mismo sentido, para las variables relacionadas a los hitos

del desarrollo psicomotor, tampoco se encontró que la edad de su adquisición eran diferentes en las personas con variantes patogénicas o probablemente patogénicas con relación al resto de la cohorte (Tabla 5).

Tabla 5. Hitos del desarrollo psicomotor y la presencia de variantes patogénicas o probablemente patogénicas en pacientes con discapacidad intelectual. INSN*. 2021-2023

Edad de adquisición en meses	Beta	IC (95%)	Valor p
Control cefálico	0,434	-0,884—1,752	0,516
Control torácico	0,804	-1,572-3,182	0,504
Primeros pasos	-0,149	-2,685-2,385	0,907
Primeras palabras	0,381	-3,092-3,854	0,828
Sonrisa social	-1,365	-7.188-4,458	0,643

IC= Intervalo de confianza. p de regresión lineal múltiple. * Instituto Nacional de Salud del Niño. Fuente: Historias clínicas. n=124.

El número de HP descritos observados fue de 274 (Anexo 5). Los HPs más frecuentes asociados a la DI fueron retraso del desarrollo psicomotor (84,7%), microcefalia (27,4%), convulsiones (25,0%), talla baja (19,4%), trastorno del espectro autista (16,9%), hipotonía generalizada (10,5%), retraso del lenguaje y el habla (9,7%), estrabismo (8,1%), hipertonía (6,5%), regresión del neurodesarrollo (6,5%), comisuras orales hacia abajo (6,5%) y limitación a la flexión distal del 4º dedo (6,5%) (Anexo 5. Material suplementario 1). Los fenotipos HPs que se observaron con más frecuencia en el grupo de pacientes que tuvieron un resultado patogénico o probablemente patogénico mediante la WES fueron la limitación a la flexión distal del cuarto dedo, bermellón del labio inferior grueso y distonía en el 189,0%, 89,9% y 188,0%; respectivamente (Tabla 4). Mientras que, si los pacientes con DI presentaban comisuras orales hacia abajo, estrabismo o epicanto, fue menos frecuente la presencia de variantes patogénicas o probablemente patogénicas (Tabla 6). Los HPs que se observaron en una mayor frecuencia en el análisis crudo y ajustado fue la limitación a la flexión distal del cuarto dedo y la distonía.

La media del número de HPs por paciente fue de 5,9. No se observó diferencias entre en las medias del número de HPs por paciente, cuando se

Cuando se agruparon los fenotipos según el HP y luego se asoció con los resultados de la secuenciación de exoma total, se encontró que aquellos pacientes con alteraciones dermatológicas tenían un 88,8% de variantes patogénicas o probablemente patogénicas superior, con relación aquellos con resultados negativos o la presencia de VUS. Además, cuando se realizó la razón de prevalencia ajustada, se observó que los pacientes con alteraciones dermatológicas, las anomalías tóraco-abdominales o de la columna vertebral, y las alteraciones del tono y fuerza/distrofias musculares/neuropatías tenían un 2,35; 2,21 y un 1,8 veces mayor la posibilidad de encontrar variantes patogénicas o probablemente patogénicas mediante la WES (Tabla 8).

El número de HPs por paciente según su resultado de la WES fue similar en los tres grupos (patogénicas/probablemente patogénicas, inciertas o sin variantes) (p=0,361) (Tabla 7).

Al evaluar los conglomerados jerárquicos (Anexo 6), se observó que algunos grupos estaban conformados por un solo HP. En ese sentido, los fenotipos de estrabismo y *pectus excavatum* se agruparon de manera independiente observando similares resultados cuando estos fueron analizados independientemente (RP crudo). En el resto de los grupos analizados no se observó diferencias significativas.

Cuando se agruparon los fenotipos según el HP y luego se asoció con los resultados de la secuenciación de exoma total, se encontró que aquellos pacientes con alteraciones dermatológicas tenían un 88,8% de variantes patogénicas o probablemente patogénicas superior, con relación aquellos con resultados negativos o la presencia de VUS. Además, cuando se realizó la razón de prevalencia ajustada, se observó que los pacientes con alteraciones dermatológicas, las anomalías tóraco-abdominales o de la columna vertebral, y las alteraciones del tono y fuerza/distrofias musculares/neuropatías tenían un 2,35; 2,21 y un 1,8 veces mayor la posibilidad de encontrar variantes patogénicas o probablemente patogénicas mediante la WES (Tabla 8).

Tabla 6. Fenotipos HP y los resultados de secuenciación en pacientes con discapacidad intelectual en el INSN*. 2021-2023

	Variantes patogénicas o probablemente patogénicas					
Fenotipos (HP)	**RPc**	**IC (95%)**	**p**	**RPa**	**IC (95%)**	**p**
HP:0002714 Comisuras orales hacia abajo	0,392	0,061-2,499	0,2497	0,014	0,002-0,117	**<0,001**
HP:0000322 Filtrum corto	1,093	0,341-3,499	0,8836	19,792	4,357-89,907	**<0,001**
HP:0000486 Estrabismo	0,633	0,178-2,252	0,4463	0,118	0,035-0,398	**0,001**
HP:0000286 Epicanto	0,532	0,087-3,245	0,4464	0,223	0,077-0,645	**0,006**
HP:0100477 Limitación a la flexión distal del 4º dedo	2,197	1,194-4,041	**0,0433**	2,890	1,162-7,194	**0,022**
HP:0000179 Bermellón del labio inferior grueso	1,090	0,215-5,523	0,9186	1,899	1,069-3,373	**0,029**
HP:0001332 Distonía	2,800	1,660-4,720	**0,0145**	2,880	1,062-7,810	**0,038**
HP:0000396 Hélix doblado	1,667	0,603-4,609	0,3934	4,368	0,908-21,021	0,066
HP:0001276 Hipertonía	0,392	0,061-2,499	0,2497	0,513	0,199-1,318	0,166
HP:0000750 Retraso del lenguaje y el habla	0,519	0,142-1,890	0,2691	0,404	0,101-1,617	0,200
HP:0012758 Retraso del desarrollo psicomotor	1,538	0,617-3,835	0,3243	1,772	0,698-4,498	0,229
HP:0009891 Arcos supraciliares hipoplásicos	1,686	0,723-3,932	0,2918	2,614	0,547-12,508	0,229
HP:0009765 Columela corta	0,811	0,145-4,251	0,8034	0,221	0,017-2,886	0,249
HP:0001290 Hipotonía generalizada	1,601	0,831-3,085	0,1999	1,612	0,706-3,679	0,257
HP:0000729 Trastorno del espectro autista	0,420	0,143-1,240	0,0744	0,479	0,131-1,757	0,268
HP:0000957 Máculas CAL	0,811	0,145-4,251	0,8034	0,364	0,055-2,392	0,293
HP:0004322 Talla baja	0,781	0,369-1,653	0,5041	0,706	0,303-1,643	0,419
HP:0040080 Pabellones auriculares antevertidos	0,452	0,072-2,827	0,3338	0,560	0,058-5,450	0,618
HP:0000325 Facies triangular	0,643	0,109-3,789	0,5982	0,759	0,206-2,802	0,680
HP:0001250 Convulsiones	1,222	0,690-2,164	0,4998	0,878	0,419-1,841	0,731
HP:0000767 *Pectus excavatum*	1,686	0,723-3,932	0,2918	1,177	0,459-3,012	0,734
HP:0000028 Criptorquidia	1,667	0,603-4,609	0,3934	1,137	0,463-2,791	0,779
HP:0002376 Regresión del neurodesarrollo	0,806	0,235-2,757	0,7203	0,891	0,367-2,162	0,799
HP:0000252 Microcefalia	0,822	0,435-1,551	0,5354	0,948	0,439-2,044	0,891
HP:0007429 Pocas máculas CAL	0,929	0,279-3,090	0,9025	0,993	0,317-3,109	0,991
HP:0001513 Obesidad	-	-	-	-	-	-
HP:0002463 Trastorno del lenguaje	-	-	-	-	-	-

HP:0100729 Facies larga	-	-	-	-	-	-
HP:0000506 Telecanto	-	-	-	-	-	-
HP:0012471 Bermellón de labio grueso	-	-	-	-	-	-

RP= Razón de prevalencia; IC= Intervalo de confianza, HP=*Human Phenotype*. CAL= *café au lait.* * Instituto Nacional de Salud del Niño Breña, Fuente: Historias clínicas. n=124.

Tabla 7. Número de HPs y los resultados de secuenciación en pacientes con discapacidad intelectual en el INSN. 2021-2023*

Tipo de resultado	Media	Desviación estándar
Patogénica o probablemente patogénica	5,6	2,71
Variante de significado incierto	6,4	2,83
No variantes detectadas	5,8	2,52

p=0,3601. * Instituto Nacional de Salud del Niño. HP=*Human phenotype*. n=124.

Tabla 8. Fenotipos HP agrupados y los resultados de secuenciación en pacientes con discapacidad intelectual en el INSN*. 2021-2023. n=124

		Variantes patogénicas o probablemente patogénicas				
Fenotipos agrupados según HP	**RPc**	**IC (95%)**	**p**	**RPa**	**IC (95%)**	**p**
Alteraciones dermatológicas	1,888	1,113-3,204	**0,0299**	2,350	1,243-4,441	**0,008**
Anomalías toraco-abdominales y columna vertebral	1,928	1,074-3,462	0,0551	2,218	1,174-4,189	**0,014**
Dismorfias craneofaciales	0,652	0,386-1,102	0,1191	0,443	0,230-0,853	**0,015**
Alteraciones del tono y fuerza /distrofias musculares / neuropatía	1,544	0,911-2,618	0,1179	1,881	1,099-3,219	**0,021**
Anomalías en miembros superiores	1,174	0,669-2,057	0,5813	1,712	0,947-3,097	0,075
Anomalías genitourinarias	0,633	0,178-2,252	0,4463	0,460	0,187-1,132	0,091
Anomalías en miembros inferiores	0,392	0,061-2,499	0,2497	0,301	0,059-1,523	0,147
Anomalías encefálicas	1,104	0,540-2,256	0,7890	1,425	0,655-3,001	0,371
Convulsiones/Movimiento anormales	1,177	0,678-2,041	0,5670	1,222	0,679-2,199	0,504
Anomalías oculares	0,894	0,447-1,788	0,7482	0,828	0,443-1,545	0,553
Alteraciones endocrinológicas	1,432	0,583-3,521	0,6397	0,809	0,350-1,865	0,619
Alteraciones de la talla	0,649	0,318-1,327	0,2115	0,831	0,399-1,727	0,620
Hematológicas	0,811	0,145-4,520	0,0850	0,678	0,126-3,677	0,652
Otros trastornos del neurodesarrollo	0,995	0,420-2,357	0,9918	1,239	0,467-3,288	0,666
Hipoacusia	0,643	0,109-3,789	0,5982	1,336	0,275-6,490	0,710
Cardiopatías congénitas	-	-	-	-	-	-
Tumoraciones	-	-	-	-	-	-

RP= Razón de prevalencia; IC= Intervalo de confianza. HP=*Human Phenotype Ontology* * Instituto Nacional de Salud del Niño Breña. n=124.

En los pacientes con variantes patogénicas, probablemente patogénicas y de significado desconocido determinado mediante la WES, los genes se expresan a nivel celular en el núcleo (36,1%), la membrana celular (25,6%) y el citoplasma (17,4%) (Tabla 9).

Tabla 9. Distribución de las variantes intragénicas según distribución celular en pacientes con discapacidad intelectual. INSN* (n=86). 2021-2023

Distribución celular	n	%	IC (95%)
Núcleo	31	36,1	26,5-46,9
Membrana celular	22	25,6	17,3-36,0
Citoplasma	15	17,4	10,7-27,2
Citoesquelético	4	4,7	1,7-12,0
Endosoma	3	3,5	1,1-10,5
Aparato de Golgi	3	3,5	1,1-10,5
Extracelular	3	3,5	1,1-10,5
Mitocondria	2	2,3	0,5-9,0
Membrana interna de mitocondria	1	1,2	0,2-8,0
Membrana externa de mitocondria	1	1,2	0,2-8,0
Lisosoma	1	1,2	0,2-8,0

* Instituto Nacional de Salud del Niño. IC= Intervalo de confianza

En los pacientes a quienes se les realizaron WES, durante el análisis bioinformático y previo a la búsqueda de la relación genotipo-fenotipo, se observó que los que tenían variantes patogénicas, probablemente patogénicas o variantes de significado incierto, presentaban un mayor número de genes (p=0,0136) y variantes encontradas en el estudio (p=0,0156) (Tabla 10).

De los pacientes con variantes patogénicas o probablemente patogénicas, se observó que el tipo de herencia más frecuente era el dominante autosómico (52,6%) seguido del recesivo autosómico (23,7%) (Figura 5A).

Los genes que se encontraron con mayor frecuencia, en este grupo, fueron el *MECP2* (12,8%) el cual está asociado a un grupo de enfermedades de herencia dominante ligada al cromosoma X; *LAMA2* (7,7%; recesiva autosómica) y el *STXBP1* (5,1%; dominante autosómica) (Figura 5B).

Los errores innatos del metabolismo representaron el 4,9%. Entre ellos se tiene al síndrome de deficiencia de *GLUT1* (n=1), síndrome de deficiencia de creatina cerebral 1 (n=1), enfermedad Menkes (n=1), aciduria metilmalónica tipo mut (0) (n=1), aciduria metilmalónica y homocistinuria tipo cblD (n=1) y homocistinuria por deficiencia de cistationina beta sintasa (n=1) (Tabla 11).

La media de la edad de los pacientes de este grupo con resultados "positivos" (n=38) fue de 7,3 años, 52,6% fueron del sexo femenino (Tabla 10). Las enfermedades asociadas a los cambios genéticos encontrados según el catálogo MIM (*Mendelian Inheritance in Man*) fueron más de dos entidades en el 34,2% (Tabla 10). Las variantes por sustitución se observaron en el 77,3% y las inserciones, deleciones o duplicaciones en el 22,8%. Además, los tipos de variantes funcionales encontradas fueron con cambio de sentido o *missense* (n=17), sin sentido o *non-sense* (n=12), cambio del marco de lectura y sin sentido o *frameshift/non sense* (n=7), cambio del marco de lectura o *frameshift* (n=2) (Tabla 12).

Las variantes de significado incierto (VUS) se encontraron en el 38,7% del total de pacientes analizados. El número de variantes encontradas por paciente fue de uno (81,3%), dos (10,4%), tres (6,3%) y cuatro variantes (2,1%) (Tabla 12).

Tabla 10. Número de genes y variantes analizadas en pacientes con discapacidad intelectual en el INSN (n=124). 2021-2023*

Resultado de la secuenciación	Número de genes	Número de variantes

	Media	DE	Media	DE
Sin variantes	18045,7	266,9	125928,8	15518,9
Patogénica/probablemente patogénica o variante de significado incierto	18181,5	285,7	133398,7	15906,3
	p=0.0136		p=0.0156	

DE= Desviación estándar. p de t de student. * Instituto Nacional de Salud del Niño Breña.

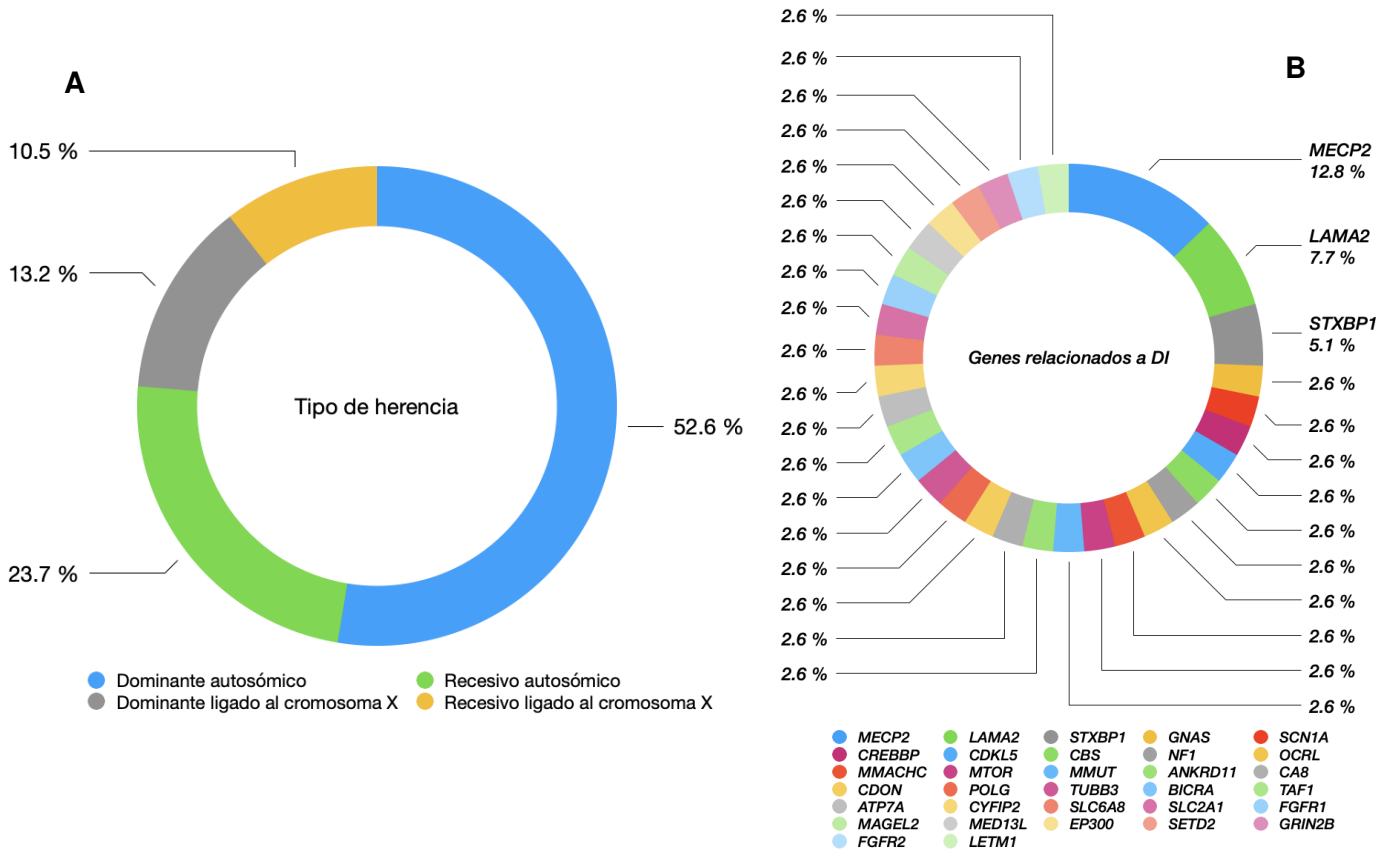


Figura 5. A. Tipo de herencia en pacientes con resultados positivos mediante la secuenciación. **B**. Genes con variantes patogénicas o probablemente patogénicas en pacientes con discapacidad intelectual. Instituto Nacional de Salud del Niño. 2022-2023.

Tabla 11. Variantes patogénicas y probablemente patogénicas en pacientes con discapacidad intelectual en el INSN* (n=38). 2021-2023.

Número de paciente	Edad (años)	Sexo	Gen	Posición	Tipo de variante	Enfermedad asociada a DI	MIM	Tipo de herencia
2	15	M	*GNAS*	c.175C>T	*Non sense*	Osteodistrofia hereditaria Albright	103580	Dominante autosómica
4	16	M	*SCN1A*	c.695delG	*Frameshift*	Trastornos convulsivos asociados a *SCN1A*	619317 607208 604403	Dominante autosómica
5	4	M	*LETM1*	*c.1791delinsAA*	*Frameshift, non sense*	Neurodegeneración de inicio infantil con compromiso multisistémico provocado por disfunción mitocondrial	604407	Recesiva autosómica
20	13	M	*TUBB3*	c.292G>A	*Missense*	**Displasia cortical compleja con otras anomalías del cerebro 1*** Fibrosis de músculos extraoculares congénitos 3A	614039 600638	Dominante autosómica
21	5	M	*BICRA*	c.2753_2754insC	*Frameshift, non sense*	Síndrome Coffin-Siris 12	619325	Dominante autosómica
25 **43** **49** **63** **93**	5 11 4 5 4	F	*MECP2*	c.316C>T[£] c.906delC[†] c.763C>T[†£] c.455C>G[†£] c.880C>T[†£]	*Missense* *Frameshift, non sense* *Non sense* *Missense* *Non sense*	Trastornos *MECP2*	312750 300496	Dominante ligada al cromosoma X
46	8	F	*CREBBP*	c.6046_6049del	*Frameshift, non sense*	**Síndrome Rubinstein-Taybi 1*** Síndrome Menke-Hennekam 1	180849 618332	Dominante autosómica
48	8	F	*EP300*	c.2959delC	*Frameshift, non sense*	Síndrome Rubinstein-Taybi 2 Síndrome Menke-Hennekam 2	613684 618333	Dominante autosómica
50	5	F	*CDKL5*	c.533G>A	*Missense*	Encefalopatía epiléptica y del desarrollo 2	300672	Dominante autosómica
53	4	F	*TAF1*	c.2324G>T	*Missense*	Síndrome del trastorno del desarrollo intelectual ligado al X 33	300966	Recesiva ligada al cromosoma X
60	4	M	*ATP7A*	c.907C>T	*Non sense*	**Enfermedad Menkes*** Atrofia muscular espinal distal ligada al X 33 Síndrome del cuerno occipital	309400 300489 304150	Recesiva ligada al cromosoma X
62	4	F	*CYFIP2*	c.2423A>G	*Missense*	Encefalopatía epiléptica y del desarrollo 65	618008	Dominante autosómica

66	4	F	*SLC6A8*	c.643G>T	*Non sense*	Síndrome de deficiencia de creatina cerebral 1	300352	Recesiva ligada al cromosoma X
73	9	F	*LAMA2*	c.3928G>T	*Non sense*	Distrofia muscular *LAMA2*	607855 618138	Recesiva autosómica
91	3	F		c.1798G>T				
111	3	M		c.7810C>T/c.9149_9155del	*Non sense, frameshift*			
74	16	M	*CBS*	c.836G>T/c.1081G>A	*Missense*	Homocistinuria por deficiencia de cistationina beta-sintasa	236200	Recesiva autosómica
			FBN1	c.1900T>C		*Ectopia lentis* familiar	129600	Dominante autosómica
75	10	M	*SLC2A1*	c.80G>A	*Missense*	**Síndrome de deficiencia de GLUT1 de inicio infantil***	606777	Dominante autosómica
						Síndrome de deficiencia de GLUT1 de inicio en la niñez	612126	
						Distonía 9	601042	
						Criohidrocitosis por deficiencia de estomatina con defectos neurológicos	608885	
						Susceptibilidad a epilepsia generalizada idiopática 12	614847	
79	4	F	*FGFR1*	c.1958A>G	*Missense*	**Síndrome Hartsfield***	615465	Dominante autosómica
						Síndrome Jackson-Weiss	123150	
						Trigonocefalia 1	190440	
81	13	M	*POLG*	c.1760C>T/c.752C>T	*Missense*	Síndrome de depleción del ADN mitocondrial 4A	203700	Recesiva autosómica
						Síndrome de depleción del ADN mitocondrial 4B	613662	
						Síndrome de ataxia mitocondrial recesiva	607459	
						Oftalmoplejia externa progresiva tipo 1	258450	
82	13	M	*SETD2*	c.19C>T	*Non sense*	Trastorno del desarrollo intelectual, dominante autosómica tipo 70	620157	Dominante autosómica
						Síndrome Luscan-Lumish	616831	
						Síndrome Rabin-Pappas	620155	
83	4	M	*GRIN2B*	c.2471T>A	*Missense*	Trastorno del desarrollo intelectual, dominante autosómico tipo 6	619370	Dominante autosómica

87	6	F	*NF1*	c.4284delT	*Frameshift, non sense*	**Neurofibromatosis 1*** Neurofibromatosis espinal familiar Síndrome Noonan-neurofibromatosis Síndrome Watson Leucemia mielomonocítica juvenil	162200 162210 601321 193520 607785	Dominante autosómica
90	7	F	*FGFR2*	c.1694A>G	*Missense*	**Síndrome Pfeiffer*** Otros síndromes con craneosinostosis	101600	Dominante autosómica
98	2	M	*OCRL*	c.2083C>T	*Non sense*	Síndrome Dent 2 Síndrome Lowe	300555 309000	Recesiva ligada al cromosoma X
102	6	M	*MMACHC*	c.394 C>T	*Non sense*	Aciduria metilmalónica y Homocistinuria, tipo cblD	277410	Recesivo autosómico
104	8	F	*MAGEL2*	c.1808C>G	*Non sense*	Síndrome Schaaf-Yang	615547	Dominante autosómica
106	5	F	*MTOR*	C.7216G>A	*Missense*	Síndrome Smith-Kingsmore	616638	Dominante autosómica
107	4	F	*MUT*	c.1084- 1_1084delinsTT c.785G>A	*Frameshift* *Missense*	Aciduria metilmalónica tipo mut(0)	251000	Recesivo autosómico
112 **115**	5 3	M	*STXBP1*	c.2T>G c.875G>A	*Missense*	Encefalopatía epiléptica y del desarrollo 4	612164	Dominante autosómica
118	9	M	*ANKRD11*	c.3562C>T	*Non sense*	Síndrome KBG	148050	Dominante autosómica
121	18	F	*CA8*	c.823C>T	*Missense*	Síndrome de ataxia cerebelar, desarrollo intelectual alterado y del desequilibrio	613227	Recesiva autosómica
			CDON	c.3493del	*Missense*	Holoprosencefalia	614226	Dominante autosómica
122	3	M	*MED13L*	c.5461C>T	*Non sense*	Trastorno del desarrollo intelectual y facies característica con o sin defectos cardíacos	616789	Dominante autosómica

* Condición que existe una mejor correlación genotipo-fenotipo. † Variantes en el exón 3 del MECP2. [£] Asociado a sindrome Rett clásico (Krishnaraj et al., 2017).

Tabla 12. Variantes de significado incierto o desconocido en pacientes con discapacidad intelectual en el INSN* (n=48). 2021-2023.

Paciente	Sexo	Edad (años)	Gen	Variante	Tipo de variante	Varsome/ Franklin	Enfermedad asociada a DI	Tipo de herencia	MIM
6	M	16	*PTPN23*	c.4634_4635delinsTA	*Frameshift*	PB/VUS	Trastorno del neurodesarrollo y anomalías cerebrales estructurales con o sin convulsiones y espasticidad	RA	618890
			DLL1	c.395C>G	*Missense*	VUS	Trastorno del neurodesarrollo con anomalías del cerebro no específicas con y sin convulsiones	DA	618709
9	F	8	*DYNC1H1*	c.1471G>A	*Missense*	PB/VUS	Displasia cortical compleja con otras anomalías cerebrales tipo 13 Atrofia muscular espinal a predominio de miembros inferiores dominante autosómico tipo 1 Enfermedad Charcot-Marie-Tooth axonal, tipo 2O	DA	614563 158600 614228
10	M	18	*PDE4D*	c.983A>C	*Missense*	VUS	Acrodisostosis tipo 2 con o sin resistencia hormonal	DA	614613
11	F	7	*SPTBN1*	c.1782C>G	*Missense*	VUS	Retraso del desarrollo con trastorno del lenguaje y del comportamiento	DA	619475
14	M	5	*SCN2A*	c.3043G>A	*Missense*	VUS	Encefalopatía epiléptica del desarrollo tipo 11 Ataxia episódica tipo 9	DA	613721 618924
18	M	3	*HK1*	c.1274G>A	*Missense*	VUS	Trastorno del neurodesarrollo con defectos visuales y anomalías del cerebro	DA	618547
19	M	6	*SPEN*	c.2243C>T	*Missense*	B/VUS	Síndrome Radio-Tartaglia	DA	619312
24	F	4	*ZNF292*	c.6542G>A	*Missense*	VUS/B	Trastorno del desarrollo intelectual, dominante autosómico tipo 64	DA	619188
27	M	16	*KAT6A*	c.3316G>A	*Missense*	PB/VUS	Síndrome Arboleda-Tham	DA	616268
30	M	11	*ASH1L* *KCNMA1*	c.5207C>G c.2391T>A	*Missense*	PB/VUS PB/VUS	Trastorno del desarrollo intelectual, dominante autosómico tipo 52	DA	617796
31	M	7	*TRAPPC9* *TRAPPC9* *ZMYND11*	c.1945G>T c.2983G>A c.137G>T	*Missense*	VUS VUS VUS	Trastorno del desarrollo intelectual, recesivo autosómico tipo 13 Trastorno del desarrollo intelectual, dominante autosómico tipo 30	RA DA	613192 616083
32	M	6	*KMT2C*	c.6401C>A	*Missense*	VUS	Síndrome Kleefstra tipo 2	DA	617768
34	M	6	*USP7*	c.229C>T	*Missense*	VUS	Síndrome Hao-Fountain	DA	616863
38	M	3	*NIPBL*	c.193C>G	*Missense*	VUS	Síndrome Cornelia de Lange tipo 1	DA	122470

39	M	7	*KMT2C* *ATP1A2* *CIC* *NBEA*	c.1513G>A c.2656G>A c..5261C>A c.3269T>C	*Missense*	PB/VUS PB/VUS PB/VUS PB/VUS	Síndrome Kleefstra tipo 2 Encefalopatía epiléptica y del desarrollo tipo 98 Trastorno del desarrollo intelectual dominante autosómico tipo 45 Trastorno del neurodesarrollo con o sin epilepsia generalizada de inicio infantil	DA	617768 619605 617600 610157
44	M	4	*IFT140* *IFT140*	c.2084T>C c.240G>T	*Missense*	VUS VUS	Displasia torácica de costillas cortas con o sin polidactilia tipo 9	RA	269220
45	F	9	*CNOT1*	c.1042C>A	*Missense*	PB/VUS	Síndrome Vissers-Bodmer	DA	619033
47	M	9	*NR2F1*	c.565A>C	*Missense*	VUS	Síndrome de atrofia óptica Bosch-Boonstra-Schaaf	DA	615722
51	M	10	*RAF1*	c.819C>G	*Missense*	VUS	Síndrome Noonan tipo 5	DA	611553
54	M	5	*GRIN2A*	c.3617G>A	*Missense*	PB/VUS	Epilepsia focal con trastorno del lenguaje con o sin trastorno del desarrollo intelectual	DA	245570
55	F	3	*HCN1*	c.1777C>G	*Missense*	B/VUS	Encefalopatía epiléptica del desarrollo tipo 24 Convulsiones febriles plus epilepsia generalizada tipo 10	DA	615871 618482
56	F	5	*CACNA1E*	c..3976G>A	*Missense*	PB/VUS	Encefalopatía epiléptica del desarrollo tipo 69	DA	618285
58	M	14	*KMT2D*	c.2751G>T	*Missense*	PB/VUS	Síndrome Kabuki tipo 1 Síndrome de anomalías branquiales, atresia de coanas, atelia, hipoacusia e hipotiroidismo	DA	147920 620186
59	M	5	*RBBP8*	c.1812G>T	*Missense*	VUS	Síndrome Jawad Síndrome Seckel tipo 2	RA	251255 606744
61	M	13	*SETD1B*	c.3470A>T	*Missense*	PB/VUS	Trastorno del desarrollo intelectual con convulsiones y retraso del lenguaje	DA	619000
64	F	4	*BICRA*	c.1375G>A	*Missense*	PB/VUS	Síndrome Coffin-Siiris tipo 2	DA	619325
65	M	15	*GRM1*	c.1817T>C	*Missense*	VUS	Ataxia espinocerebelar tipo 44	DA	617691
67	M	5	*SETD1B* *TCF20* *ARID1B*	c.3610G>A c.3874G>A c.6925C>T	*Missense*	PB/VUS VUS PB/VUS	Trastorno del desarrollo intelectual con convulsiones y retraso del lenguaje Retraso del desarrollo		619000
68	M	12	*NTRK2*	c.56G>A	*Missense*	VUS	Encefalopatía epiléptica y del desarrollo tipo 58 Obesidad, hiperfagia, y retraso del desarrollo	DA	617830 613886
69	F	3	*BPTF*	c.1625G>A	*Missense*	VUS	Trastorno del neurodesarrollo con facies dismórfica y anomalías distales en miembros inferiores	DA	617755
70	M	12	*CHD2*	c.4136A>G	*Missense*	VUS	Encefalopatía epiléptica y del desarrollo tipo 94	DA	615369
71	M	3	*RAI1*	c.5554G>A	*Missense*	VUS	Síndrome Smith-Magenis	DA	182290
72	F	8	*NLGN4X*	c.847G>T	*Missense*	VUS	Trastorno del desarrollo intelectual ligado al X	LX	300495
76	M	4	*KCNA2*	c.745G>A	*Missense*	VUS	Encefalopatía epiléptica y del desarrollo tipo 32	DA	616366

77	M	3	*HECW2*	c.1522C>G	*Missense*	PB/VUS	Trastorno del neurodesarrollo con hipotonía, convulsiones y ausencia del lenguaje	DA	617268
78	F	6	*FAT4* *FAT4* *MACF1*	c.10357G>A c.247A>G c.3337A>G	*Missense*	PB/VUS PB/VUS PB/VUS	Síndrome Van Maldergem tipo 2 Lisencefalia tipo 9 con malformaciones complejas del encéfalo	RA DA	615546 618325
80	M	9	*DYNC1H1*	c.13279G>A	*Missense*	VUS	Displasia cortical compleja con otras anomalías cerebrales tipo 13 Atrofia muscular espinal a predominio de miembros inferiores dominante autosómico tipo 1 Enfermedad Charcot-Marie-Tooth axonal, tipo 2O	DA	614563 158600 614228
84	F	7	*KMT2C*	c.12917C>G	*Missense*	VUS	Síndrome Kleefstra tipo 2	DA	617768
95	M	5	*CNOT3*	c.1186_1187insGCG GAG	*Frameshift*	PB/VUS	Trastorno del desarrollo intelectual con retraso del lenguaje, autismo y facies dismórfica	DA	618672
99	M	10	*MAGEL2*	c.244C>T	*Missense*	PB/VUS	Síndrome Schaaf-Yang	DA	615547
101	M	6	*TGFBR2*	c.1043G>A	*Missense*	PB/VUS	Síndrome Loeys-Dietz	DA	610168
103	F	18	*MED13L*	c.6380T>A	*Missense*	VUS	Deterioro del desarrollo intelectual y rasgos faciales gestálticos con o sin anomalías cardíacas	DA	616789
108	F	6	*POMGNT1* *POMGNT1*	c.1739G>A c.7G>A	*Missense*	PB/VUS PB/VUS	Síndrome Walker-Wargburg Distrofia muscular-distrogliconopatía tipo B3 Distrofia muscular-distrogliconopatía tipo C3	RA	253280 606822 613157
109	M	9	*DEPDC5*	c.3780A>G	*Missense*	PB/VUS	Epilepsia focal familiar con variables *foci* tipo 1	DA	604364
110	F	4	*NTRK2*	c.2192A>G	*Missense*	VUS	Encefalopatía epiléptica y del desarrollo tipo 58 Obesidad, hiperfagia, y retraso del desarrollo	DA	617830 613886
114	M	10	*GRIA3*	c.447T>G	*Missense*	VUS	Trastorno del desarrollo intelectual sindrómico ligado al X tipo Wu	RLX	300699
116	F	2	*SPTAN1*	c.3504G>C	*Missense*	PB/VUS	Encefalopatía epiléptica y del desarrollo tipo 5	DA	613477
119	M	6	*KCNN3* *SETD1B*	c.1124T>G c.3850C>T	*Missense*	VUS/PP PB/VUS	Síndrome Zimmermann-Laband tipo 3	DA	618658

DA: Dominante autosómico; RA: Recesivo autosómico; VUS: Variante de significado incierto; PB: Probablemente benigna; PP: Probablemente patogénica. *Paciente con variantes en homocigosis.* Instituto Nacional de Salud del Niño.

En el grupo de pacientes con variantes patogénicas o probablemente patogénicas, la mediana de la edad paterna y materna en los casos de herencia dominante (autosómica o ligada al cromosoma X) fue de 33,9 años y 29,3 años, respectivamente. En los pacientes con herencia recesiva (autosómica o ligada al cromosoma X) la mediana de la edad paterna y materna fue de 32,3 años y 29,3 años, respectivamente (Figura 6).

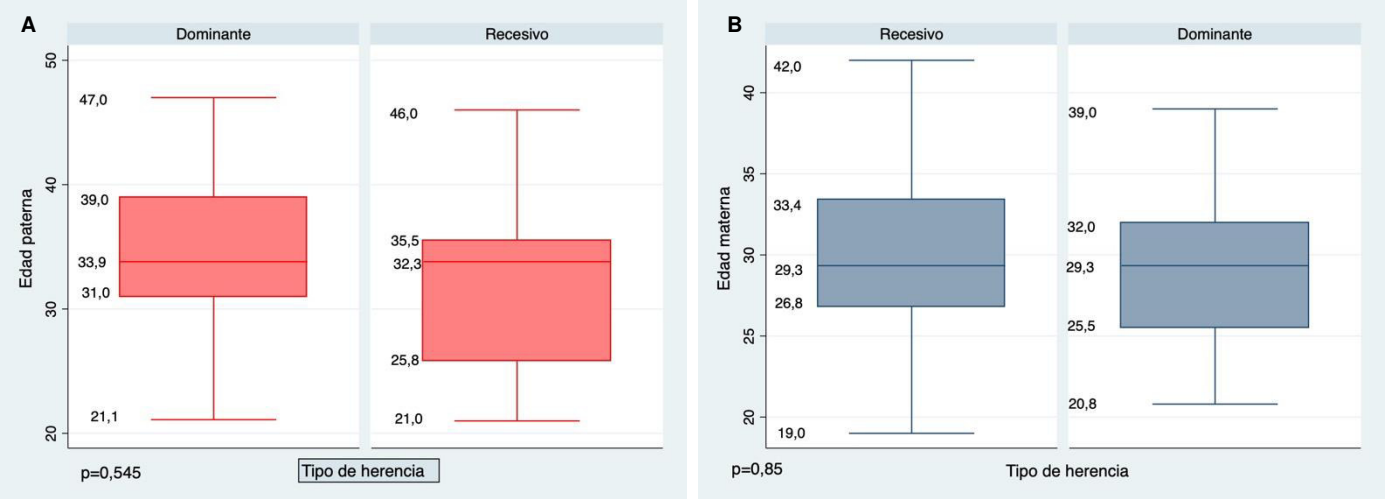


Figura 6. Edad paterna **(A)** y materna **(B)** según el tipo de herencia.

Pacientes con discapacidad intelectual y resultados con variantes patogénicas y probablemente patogénicas. Instituto Nacional de Salud del Niño. 2022-2023.

Un grupo de historias clínicas, no se pudo recuperar la información de la procedencia de los abuelos. Sin embargo, en los pacientes con variantes patogénicas o probablemente patogénicas relacionados a enfermedades recesivas autosómicas (n=7), la procedencia de los abuelos maternos y paternos fue de los departamentos de Ancash (n=7), Lima (n=6), Piura (n=4), Loreto (n=3), Lambayeque (n=2), Arequipa (n=2), Apurímac (n=2), Puno (n=1) y Cajamarca (n=1). De todas las variantes identificadas existen dos que podríamos asegurar el origen poblacional, siendo estas la de *LAMA2*:c.3928 G>T (Lima) y *CA8*:c.823C>T (Apurímac) (Figura 7).

En los pacientes con una herencia recesiva ligada al cromosoma X (n=4), el origen de la abuela materna muy probablemente fue Cajamarca (n=2), Ayacucho (n=1) y Venezuela (n=1) (Figura 8).

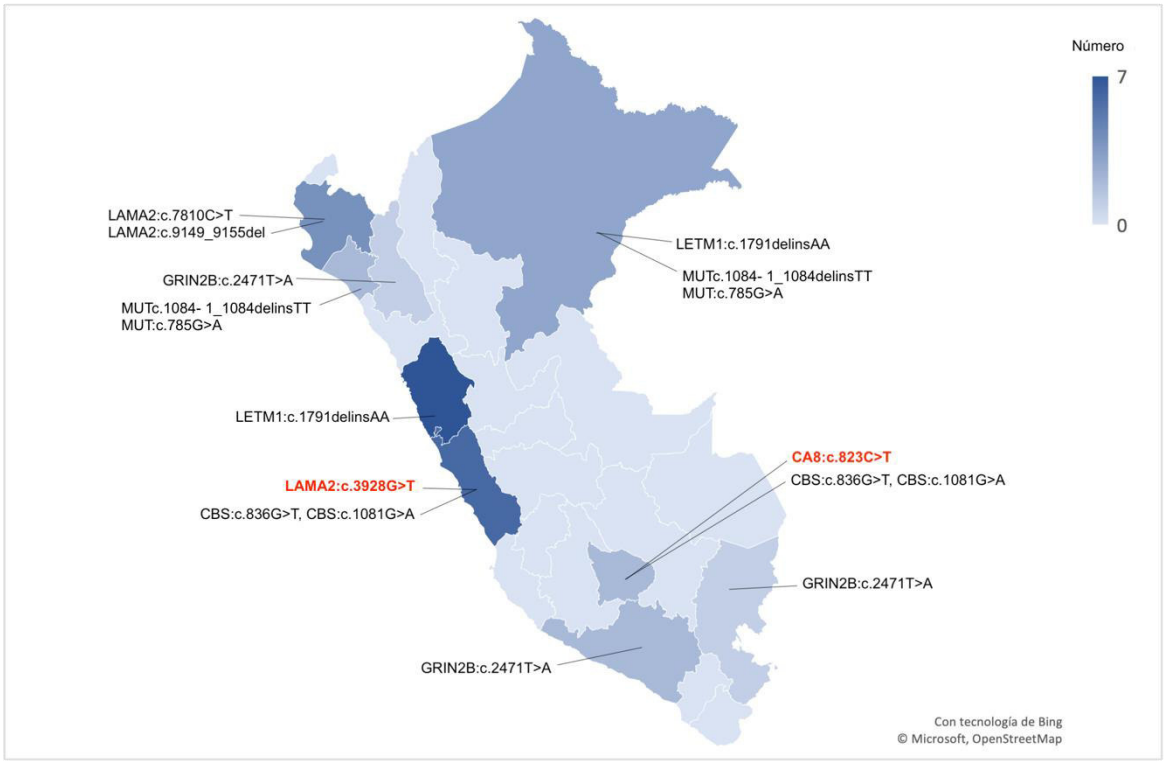


Figura 7. Procedencia de los abuelos maternos y paternos en pacientes con DI con herencia **recesiva autosómica**.
Se muestra el probable origen de las variantes. **Rojo**: mayor probabilidad. Instituto Nacional de Salud del Niño. 2022-2023

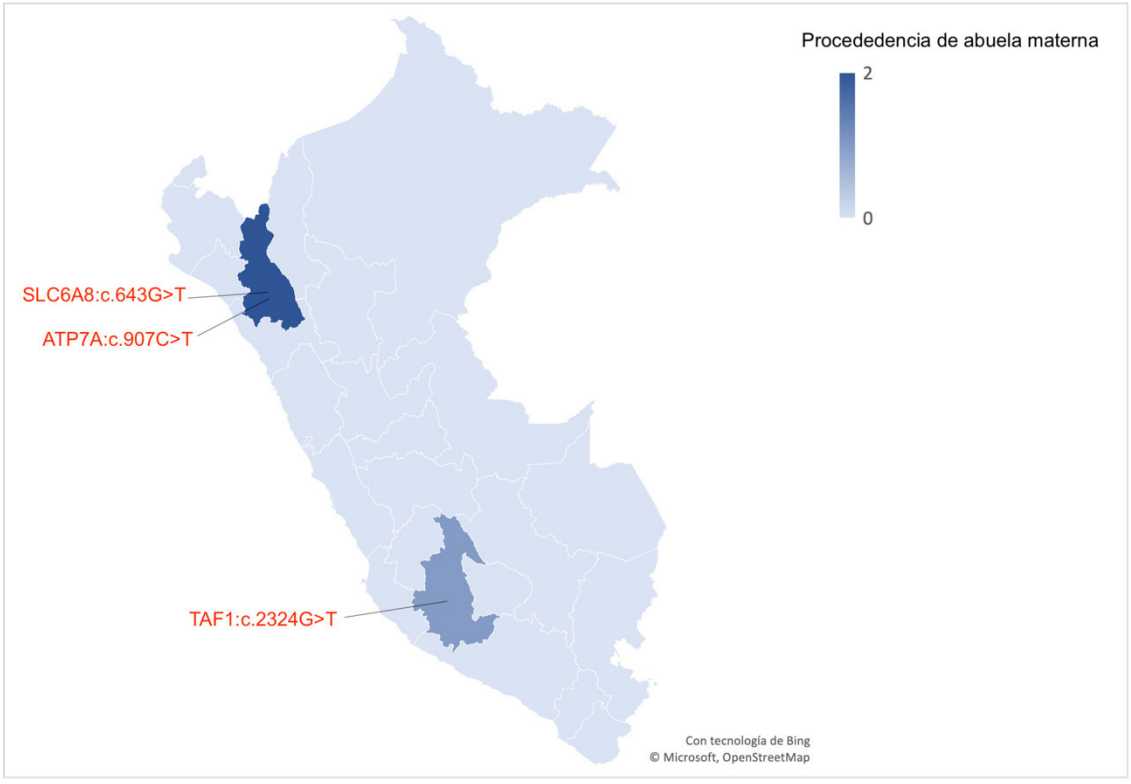


Figura 8. Procedencia de la abuela materna de pacientes con DI con herencia **recesiva ligada al cromosoma X**.
Se muestra el probable origen de las variantes. **Rojo**: mayor probabilidad. Instituto Nacional de Salud del Niño. 2022-2023

4.2. Discusión

Frecuencia de las variantes patogénicas y probablemente patogénicas y los tipos de herencia

Se encontró que el 30,6% de los pacientes a los que se les realizaron la secuenciación del exoma completo y que padecían de DI tenían variantes patogénicas o probablemente patogénicas. El porcentaje encontrado se encuentra dentro del rango publicado en metaanálisis previos (28,6-68%) (H. H. Abarca-Barriga & Vásquez-Sotomayor, 2023; Malinowski et al., 2020; Srivastava et al., 2019; Stefanski et al., 2021). Es así por ejemplo, existen publicaciones donde la frecuencia observada fue mayor (38-43%) (Anazi et al., 2017; Deciphering Developmental Disorders Study, 2017). Esta variabilidad en las frecuencias se debe probablemente al tipo de tecnología utilizada (ej. Ion Torrent ® vs Illumina ®) (Slatko et al., 2018), al número de genes analizados (ej. paneles, secuenciación de exoma completo o genoma), a la selección de pacientes incluidos o a la ampliación del estudio a los familiares (ej. secuenciación de trios). Otro factor que podría influir esta variación en los resultados es debido al número de cambios genómicos encontrados en genes asociados a una enfermedad descrita previamente o la cantidad de cistrones que se relaciona a una condición es mayor cada año (Amberger et al., 2019; Posey et al., 2019).

La prevalencia de variantes patogénicas o probablemente patogénicas no fue más frecuente en alguno de los sexos. Sin embargo, Kim et al. muestra que en los varones la presencia de resultados “positivos” era superior con relación a las mujeres (OR 7,8; IC= 2,4-25,7; p=0,0007) (Kim et al., 2019). Esta diferencia se debería a que uno de los genes más frecuentemente encontrados tiene un patrón de herencia dominante ligado al cromosoma X y solo se observa en mujeres (*MECP2*). No obstante, en la población total estudiada existe una mayor prevalencia en varones, y esto se explica por la mayor densidad de genes relacionados al funcionamiento intelectual ubicado en el cromosoma X en comparación a los cromosomas autosómicos (Skuse, 2005; Zechner et al., 2001).

El tipo de herencia más frecuentemente encontrado en los pacientes con resultados “positivos” fue la dominante autosómica 52,6%, la cual es disímil a otros estudios (7,7%-76%). La misma situación se observó en los que tenían herencia recesiva autosómica (23,7% vs 12-89%) y ligada al cromosoma X (23,7% vs 3,3-15,5%) (Anazi et al., 2017; Bowling et al., 2017; Chérot et al., 2018; Kim et al., 2019). Esta diferencia se debería probablemente a la composición genómica de cada población, es así que donde las uniones consanguíneas son muy frecuentes, el riesgo de enfermedades recesivas autosómicas asociadas a DI aumenta o el hecho de que algunas sociedades posterguen la paternidad incrementando la posibilidad de aparición de enfermedades dominantes *de novo* se incrementa (Mills et al., 2011; Taşkıran et al., 2021; Wood & Goriely, 2022).

Al no existir una diferencia significativa entre el número de pacientes a los que se les realizó previamente el CMA de 750K y un resultado de secuenciación con variantes “positivas” o “negativas”, esto afianzaría sobre el uso de la secuenciación como la primera prueba de elección en pacientes con DI (Manickam et al., 2021).

Frecuencia de variantes de significado incierto

Con relación a las variantes de significado incierto, esta fue del 38,6%, el cual es superior a lo reportado previamente (11-19,4%) (Bowling et al., 2017; Kim et al., 2019). Esto se debe a que en ninguno de los padres se pudo verificar si el cambio genético era *de novo* o heredado, lo cual hubiera permitido definir de mejor manera la patogenicidad, esto siguiendo los criterios de la *American College of Medical Genetic and Genomic* quienes recomiendan realizar la determinación parental de la VUS y según la penetrancia de la entidad y la presencia o no en los padres se puede reclasificar en una variante probablemente benigna o patogénica (Richards et al., 2015). Otra razón es que la base de datos en nuestro medio relacionado a la frecuencia poblacional de variantes es muy escasa; por lo que muchos cambios encontrados podrían ser propios de nuestra población e implícitamente estar sin relación a enfermedad. Es así, probablemente, la data del INSN sea la única con al menos doscientos pacientes analizados, por lo tanto, el número de variantes

que podrían ser consideradas como raras según *Gnomad* ® u otras plataformas serían calificados como cambios que son frecuentes en Perú (Gudmundsson et al., 2021; Kobayashi et al., 2017). Teniendo esta información previamente al estudio, se usaron plataformas adicionales, tales como VarSome ® o Franklin ®, además del Varstation ®, permitiendo definir en muchos pacientes la patogenicidad del cambio encontrado (Kopanos et al., 2019; Rodrigues et al., 2022).

En muchas ocasiones se ha observado que, a pesar de la determinación de la presencia de la variante en los padres, no se puede establecer su patogenicidad, sobre todo en aquellas enfermedades dominantes de baja penetrancia o las de herencia recesiva. En consecuencia, esto puede constituir un costo emocional y psicológico elevado en los pacientes y en la familia, pudiendo llevar a un manejo inadecuado (Postel et al., 2022). Es así, que la solución es realizar el análisis funcional proteico o la expresión del ARN, lo cual permite el estado de patogenicidad con más certeza (Postel et al., 2022; Richards et al., 2015).

Hitos del desarrollo psicomotor

En la mayoría de las series, el retraso del desarrollo es un antecedente frecuente; sin embargo, es mejor considerarlo como parte del espectro de manifestaciones precoces en los pacientes con discapacidad intelectual.

No obstante, al evaluar si algún hito del desarrollo pudiera tener un mayor retraso en los pacientes con DI y un resultado “positivo”, no se encontró relación alguna, a diferencia del estudio de Ahmed et al. donde se observa que las primeras palabras y el sentarse sin apoyo se retrasó en 0,205 y 0,125 años respectivamente (Deciphering Developmental Disorders Study, 2017). Esto se podría deber a que existe una gran variabilidad genotípica y fenotípica, así como la frecuencia poblacional de los genes asociados a DI.

Ontología del fenotipo humano (Human Phenotype Ontology-HPO).

Los HPs son recursos que son definidos de manera sistemática y con una organización lógica de los fenotipos humanos, lo cual no sólo es utilizado para la interpretación del diagnóstico; sino además, para el descubrimiento de

nuevos genes, los mecanismos asociados a enfermedad y el análisis de cohortes (Köhler et al., 2021).

El número de HPs descritos fue de 274, el cual es similar a una investigación anterior, donde muestran 333 (Bowling et al., 2017). Los fenotipos que se presentaron con mayor frecuencia con relación a un estudio previo fue la microcefalia (27,4% vs 9,16%) y talla baja (19,4% vs 4,85%), y aquellos con una menor proporción se tuvo a la macrocefalia (1,6% vs 9,7%), convulsiones (25,0% vs 45,3%), retraso en el habla (9,7% vs 68,7%), TEA (16,9% vs 25,6%) e hipotonía (10,5% vs 20,2%) (Bowling et al., 2017). Otra investigación no reportó todos los HPs asociados a la DI y solo se enfocó en la microcefalia y macrocefalia como fenotipo más importante, hallándose en el 30,5% y 12,9% (Kim et al., 2019).

De aquellos HPs que otras publicaciones encontraron una mayor prevalencia en los pacientes con variantes patogénicas o probablemente patogénicas, y que en la presente no se encontró diferencia, fueron la presencia de convulsiones, hipotonía, microcefalia y talla baja (Bowling et al., 2017).

Con relación a los HPs, describimos que la presencia de limitación a la flexión del cuarto dedo, el bermellón del labio inferior grueso y la distonía eran características clínicas más frecuentes en el grupo de pacientes con resultados “positivos”. No se encontró estudios previos que analizaran estos fenotipos asociados.

Al agrupar los HPs se encontró que aquellos asociados con características clínicas dermatológicas, anomalías tóraco-abdominales y columna vertebral, así como las alteraciones en el tono-fuerza muscular/distrofias o neuropatías eran características más prevalentes en el grupo de pacientes con DI con variantes patogénicas o probablemente patogénicas. De estos fenotipos agrupados, podemos dar explicación, por ejemplo la frecuencia superior de las lesiones de la piel y un resultado positivo, se debería a que muchos genes del desarrollo no solo se expresan en muchos órganos de manera simultánea o asincrónica (ej. SNC y piel), sino también por el propio origen de estos dos sistemas que es el ectodérmico (Bruce M Carlson, 2014; Tress et al., 2017).

Y la otra explicación, es porque algunos transcriptos alternativos se pueden expresar diferencialmente en los órganos o sistemas (Tress et al., 2017).

El número de HPs reportados y las diferencias entre las asociaciones de estos fenotipos que podrían ser más frecuentes a resultados "positivos" se puede deber a la experiencia del examinador, la interpretación de la característica clínica, el conocimiento *per se* de este tipo de nomenclatura, y la subjetividad en la interpretación de una característica clínica, la cual debiera ser por ejemplo medible y comparable según sus correspondientes percentiles (ej. macrotia, definido como una longitud mayor al percentil 97) (Hall et al., 2006; Hennekam et al., 2013; Tchuisseu-Kwangoua et al., 2023). Es así, mientras menos sesgo exista por parte del examinador, la probabilidad de éxito de encontrar alguna variante relacionada al cuadro clínico será mayor. La otra explicación es que mientras más "profunda" o específica se utilice el término HP, aumentará la posibilidad de encontrar un cambio genómico (Rojano et al., 2020). También podría deberse a que la evaluación clínica del genetista inicialmente y la petición de las pruebas genómicas tendería a ser más frecuente en pacientes que presenten una mayor cantidad de dismorfias o que las características clínicas sean más severas, lo cual podría deberse al grado de disimilitud percibido por los especialistas. Aclarando que la disimilitud se manifiesta porque el paciente al tener una enfermedad no presenta las manifestaciones clínicas del concepto prototípico humano, la etiqueta del paciente como una enfermedad o por la asimetría de poder entre el médico y el paciente (Haque & Waytz, 2012).

Esto podría mejorar con el uso de programas que buscan según los HPs los genes probables comprometidos o el uso de fotografías que serán sometidas a programas informáticos para plantear alguna posibilidad diagnóstica clínica (Mishima et al., 2019; Slavotinek et al., 2022).

Frecuencia de variantes patogénicas o probablemente patogénicas

Trastornos asociados a MECP2

El gen reportado más frecuentemente asociado a DI es el *MECP2*, lo que se encuentra superior a lo encontrado en otro estudio (12,8% vs 1%) (Gu et al., 2020). Este gen provoca en mujeres al síndrome Rett típico y atípico en el 95-

97% y en el 85%, respectivamente; estimándose una frecuencia a nivel poblacional de 7,1 por 100 000 mujeres (Petriti et al., 2023). El gen *MECP2* se expresa principalmente en las neuronas y funciona como un lector del metiloma del ADN, lo cual regula a su vez la expresión de otros genes (Tillotson & Bird, 2020).

Según la variantes encontradas en el gen *MECP2* (Krishnaraj et al., 2017), el síndrome Rett (MIM #312750) se ha observado en cuatro de las cinco pacientes, el cual se caracteriza por un desarrollo psicomotor normal hasta los seis u ocho meses, aunque algunas características clínicas como la hipotonía y la desaceleración del crecimiento del perímetro cefálico, puede observarse precoz y frecuentemente (Pejhan & Rastegar, 2021). Además, se caracteriza por presentar un retraso, detención o regresión en el desarrollo motor, pérdida o deficiencia severa del lenguaje, TEA y discapacidad intelectual (Pejhan & Rastegar, 2021; Vidal et al., 2019). También se ha asociado a trastornos gastrointestinales (ej. estreñimiento), de respiración y arritmias cardíacas (Pejhan & Rastegar, 2021). Otras características clínicas son epilepsia, ataxia, apraxia, características parecidas a Parkinson. La sobrevida es de hasta los 45 años (70%) (Tarquinio et al., 2015).

Variantes en LAMA2

El segundo gen más frecuente descrito que provoca DI fue el *LAMA2*, el cual codifica la subunidad alfa 2 de la proteína heterotrimérica laminina 2, que causa un espectro clínico muy amplio, desde un tipo de distrofia muscular congénita hasta una enfermedad progresiva de aparición tardía (Lindstrand et al., 2019; Sarkozy et al., 2020). Expresa una molécula que se encuentra en la matriz extracelular el cual estabiliza los miotúbulos y se asocia a apoptosis (Sarkozy et al., 2020).

Ésta se encontró con una prevalencia mayor que un reporte anterior (7,7% vs 1,3%) (Lindstrand et al., 2019). Además, en otra investigación se reporta que el 18,2% de todo este grupo de pacientes con variantes en *LAMA2* presentan DI (Camelo et al., 2023). Esta asociación se ha explicado en algunos por la presencia de malformaciones corticales (ej. polimicrogiria, lisencefalia),

aunque se ha observado la presencia de DI sin estas anomalías (Camelo et al., 2023).

Encefalopatía epiléptica y del desarrollo tipo 4

Las encefalopatías epilépticas y del desarrollo es un grupo heterogéneo genéticamente de herencia dominante o recesiva, describiéndose a la fecha 110 diferentes tipos (*Phenotypic Series - PS308350 - OMIM*, n.d.). La característica clínica en común es la presencia de actividad epileptiforme abundante y frecuente la cual incluso se observa sin la presencia de convulsiones, asociado a trastornos del comportamiento y cognitivo severo (Scheffer & Liao, 2020).

La tercera causa más frecuente asociada a DI son las variantes en el gen *STXBP1*, el cual provoca la encefalopatía epiléptica y del desarrollo tipo 4, donde todos los pacientes presentan DI y en un 85% alguna forma de epilepsia (Stamberger et al., 2016). La función de este gen es de mantener un complejo proteico (SNARE) el cual controla la liberación de neurotransmisores (Rizo & Südhof, 2012). Se ha reportado que en los pacientes con DI la prevalencia de variantes en *STXBP1* es similar a este estudio (5,1% vs 5,9%) (Rauch et al., 2012).

Errores innatos del metabolismo (EIM)

Existen más de 116 EIM que provocan DI, y que la importancia del diagnóstico oportuno es plantear medidas terapéuticas que sirven para disminuir la sintomatología o incluso evitar la aparición de trastornos del neurodesarrollo (ej. fenilcetonuria) (Hoytema van Konijnenburg et al., 2021; *Treatable Intellectual Disability*, n.d.; van Karnebeek & Stockler, 2012).

La frecuencia de personas con DI y variantes asociadas a EIM se encuentra dentro de lo reportado por otros autores (0-8,4%), aunque el promedio es del 1% (H. H. A. Abarca Barriga, 2021). Esta variabilidad es porque se usa como pruebas de búsqueda de EIM, tecnologías específicas para este grupo de patologías como la espectrometría de masas en tándem (MS/MS), cromatografía líquida de alta resolución (HPLC); y las muestras de los

diferentes estudios fueron diferentes (Han et al., 2019; van Karnebeek & Stockler, 2012).

Edad parental en los pacientes con variantes patogénicas y probablemente patogénicas

El número de variantes *de novo* por efecto de la edad materna y paterna es de 0,0172 y 0,03606 por año, respectivamente (Deciphering Developmental Disorders Study, 2017). Es así que el riesgo es de un 20% mayor de tener un hijo con DI de padres con una edad que fluctúa en la quinta década en comparación a los que oscila en los veinte (Taylor et al., 2019). Aunque Wang et al. menciona que la edad paterna por encima de los 35 años tiene una asociación lineal para el riesgo de tener un niño con DI (S.-H. Wang et al., 2022). En este sentido, se observó que la edad paterna en las afecciones dominantes se encuentra en un rango superior al grupo de pacientes con trastornos recesivos, aunque no de manera significativa. Se ha establecido que la aparición de estas variantes *de novo* durante la espermatogénesis, son por un mayor error de replicación del ADN, reparación ineficiente del ADN, acortamiento telomérico o exposición a mutágenos, el cual se incrementa por un aumento de la división celular asociado de manera proporcional a la edad (Cioppi et al., 2019; R. Sharma et al., 2015).

Origen departamental de enfermedades recesivas

Hemos encontrado muy probablemente el origen departamental de algunas variantes relacionadas a enfermedades recesivas autosómicas o ligadas al cromosoma X. Esto podría deberse a la deriva genética, el cual se explica por los efectos fundador o de cuello de botella. El efecto fundador es cuando una pequeña proporción de individuos de una población grande se aíslan y forman una “nueva población” (Jain et al., 2021). Y el cuello de botella es cuando una población grande se reduce drásticamente por efectos ambientales, seleccionándose de manera no estocástica una determina variante, el cual provocará el aumento de la frecuencia poblacional de una enfermedad genética (Jain et al., 2021).

Y la otra posibilidad sería que la frecuencia de variantes recesivas es inherente a cada ser humano, y la cual se observa una variabilidad según las diferentes poblaciones o la metodología utilizada, es así como por ejemplo en Brasil se encuentra la presencia de 1,32 variantes patogénicas o probablemente patogénicas por persona relacionadas a enfermedades recesivas autosómicas (Quaio et al., 2021).

No obstante, existen investigaciones que muestran que el número de alelos recesivos autosómicos por persona es en promedio de 2-2,8 para enfermedades recesivas autosómicas y entre 50-100 variantes asociadas a alguna enfermedad genética (1000 Genomes Project Consortium et al., 2010; Bell et al., 2011; Ceyhan-Birsoy et al., 2019).

Deleciones y duplicaciones encontradas mediante el CMA de 6,55 M

El CMA 6,55 M (XON array ®) explora el genoma que a la fecha está relacionada a alguna enfermedad genética, pudiendo determinar deleciones o duplicaciones del exoma, mientras que el CMA 750K podría detectar si el gen tiene un tamaño muy grande.

En nuestra cohorte se observó que un paciente tenía dos deleciones patogénicas que comprometían a los exones 14-16 del gen *NBEA* y el exón 1 del *SPOP*. Las variantes heterocigotas en *NBEA* se asocia al trastorno del neurodesarrollo con o sin epilepsia generalizada de inicio temprano (MIM #619157). El *NBEA* codifica a la neurobeaquina, la cual es una proteína quinasa de anclaje específica del cerebro, vinculada en el tráfico de vesículas y la función y estructura sináptica (Mulhern et al., 2018). Las características clínicas son discapacidad del neurodesarrollo, regresión del desarrollo psicomotor, TEA, microcefalia, epilepsia de aparición entre 1-4 años, cuyas convulsiones pueden ser de diferente tipo con actividad epileptiforme vericada por EEG, las cuales son compatibles con el fenotipo del paciente evaluado (Mulhern et al., 2018). En una cohorte de 24 pacientes con variantes en este gen, seis presentaron deleciones, ubicadas en diferentes exones (40-43, 2-34, 1-64, 40-43, 38-40, 37-39) (Mulhern et al., 2018). Esto significaría que es una región con un riesgo aumentado de deleciones o duplicaciones,

ocasionado probablemente por una tasa elevada de recombinaciones homólogas no alélicas (Feuk et al., 2006).

Adicionalmente, este mismo paciente presentó otra variante en el *SPOP*, este gen codifica la proteína BTB/POZ tipo-*spekle* que degrada las proteínas utilizando la vía ubiquitina proteosoma y participa en el desarrollo de múltiples órganos (W. Hu et al., 2022). Variantes en este gen se asocia a un espectro clínico variable, y según las características fenotípicas se ha subdividido en el síndrome Nabais Sa-de Vries tipo 1 (SNSDV 1, MIM #618828) y 2 (SNSDV 1 MIM #618829) (W. Hu et al., 2022). En SNSDV 1, se observa microcefalia, puente nasal deprimido y micrognacia, mientras que en SNSDV 2 se presenta macrocefalia, frente amplia, nariz bulbosa, puente nasal protruido (Nabais Sá et al., 2020). Hasta la fecha se han reportado 8 pacientes con variantes en este gen, por lo que la correlación genotipo-fenotipo no se conoce con claridad (W. Hu et al., 2022; Nabais Sá et al., 2020).

En el segundo afectado, se encontró una deleción patogénica en el exón 1 del gen *YWAG.* Variantes en este gen ocasiona la encefalopatía epiléptica y del desarrollo tipo 56 (MIM #617665), epilepsia mioclónica de la niñez o convulsión febril (Guella et al., 2017; Ye et al., 2021). La proteína codificada por *YWHAG* es altamente conservada y se expresa en el cerebro de los mamíferos, participando en la migración neuronal (Ye et al., 2021).

Limitaciones

Dentro de las limitaciones del presente estudio es el número de afectados analizados en comparación con otros reportes previos, aunque este es un reporte inicial de pacientes peruanos con DI y con resultados generales muy parecidos a otras poblaciones. Otra limitante importante es no contar con un estudio base inicial en una cohorte de sanos, tal como se realizó en otros espacios geográficos (Auton et al., 2015) o de realizar el estudio a los padres en el caso de las variantes de significado incierto; no obstante, el apoyo de las plataformas bioinformáticas pudo establecer con bastante certeza a los pacientes con variantes patogénicas o probablemente patogénicas.

Si bien el número de fenotipos descritos (HPs) son muy similares a otras investigaciones, creemos que podrían no estar siendo representadas en su

totalidad o sobre diagnosticadas, por lo que el uso de programas, como la fotogrametría, serían de un soporte relevante. En este mismo sentido, si bien algunos HPs se encontró en una frecuencia superior de manera significativa, el diseño del estudio podría ser taxativo.

Otra limitación, es una mejor caracterización del desarrollo psicomotor (ej. empleo de escalas como Bayley), lo cual podría predecir de mejor manera el riesgo de presentar DI. Sin embargo, la mediana de la edad del diagnóstico etiológico es aceptable.

El uso de CMA 6,55M se hizo solo a diez afectados con resultados de WES negativo, no obstante, el encontrar la etiología en dos pacientes es notablemente importante para la familia, disminuyendo la odisea diagnóstica, aliviando los factores sociales, familiares y emocionales. Además, muestra el potencial uso clínico para mejorar la capacidad de los laboratorios de genética, mientras otras tecnologías, como la secuenciación de tercera generación sea aprobada para uso clínico.

Y, por último, es que en los pacientes que no se realizaron previamente el CMA de 750 k, y con un resultado de WES que no encontró SNV, no se hizo el llamado bioinformático de CNVs y valorar su poder detección en nuestro medio. Aunque, el reanálisis en los pacientes con resultados negativos está pendiente de realizar.

CAPÍTULO 5

5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. Conclusiones

La secuenciación de exoma completo es una herramienta diagnóstica importante en los pacientes con DI, permitiendo el diagnóstico en el 30,6%, el cual es importante no solo para determinar el riesgo de recurrencia individual o familiar, sino además de establecer el pronóstico y el uso de terapéuticas dirigidas, tal como se observó en algunos errores innatos del metabolismo (ej. aciduria metilmalónica con homocistinuria). Sin embargo, una proporción superior de paciente con DI se encontró variantes de significado incierto.

En ese mismo sentido, el uso de tecnologías complementarias, como el CMA 6,55M, permite ampliar la cobertura diagnóstica, disminuyendo las brechas de diagnosis propias de la tecnología actual.

Los HPs más frecuentes, como la limitación a la flexión del cuarto dedo, lesiones dermatológicas, distonía o el bermellón del labio inferior grueso podrían ser buenos predictores de la utilidad diagnóstica en pacientes con DI, donde la WES con resultados positivos sería mayor.

El tipo de herencia más frecuente en los pacientes con DI fue la dominante autosómica, seguido de la recesiva autosómica, dominante ligada al cromosoma X y por último la recesiva ligada al cromosoma X.

5.2. Recomendaciones

Como parte del flujograma de diagnóstico en el caso de los pacientes con variantes de significado incierto se debería buscar el acceso a estas pruebas o similares a los padres (ej. secuenciación Sanger).

Realizar la WES y el análisis de los HPs a la población general, lo cual servirá no sólo para ayudar al algoritmo diagnóstico en pacientes con DI, sino con cualquier otro trastorno monogénico o establecer la presencia de portadores de variantes recesivas (autosómicas o ligadas al cromosoma X) o de variantes de penetrancia baja (ej. *BRCA1* asociado a cáncer de mama y ovario hereditario).

Ampliar la oferta diagnóstica de pruebas genómicas y genéticas en el INSN, como la CMA de 6,55 M, secuenciación Sanger, MLPA (*multiple ligation probe amplification*) o Q-PCR (quantitative PCR), actividad enzimática, cuantificación de aminoácidos (ej. *HPLC*), entre otros. En este mismo sentido, los otros laboratorios de genética de los hospitales del MINSA y EsSalud, debieran implementar estas tecnologías genómicas de diagnóstico de acuerdo a las revoluciones tecnológicas y científicas del presente siglo.

Establecer lazos más estrechos entre las Universidades y el INSN con la finalidad de no solo mejorar las tasas de diagnóstico, sino de poder hacer la búsqueda de causalidad de nuevas variantes en genes que se han relacionado a alguna enfermedad genética y poder descubrir y describir nuevos genes asociados a nuevas enfermedades genéticas.

Establecer, mediante políticas públicas, cuáles son los grupos poblacionales que tengan una mayor probabilidad de aparición de personas con DI, como la determinación de regiones endogámicas o mediante la promoción en la disminución de la edad parental en algunos niveles socioeconómicos.

6. Referencias

1000 Genomes Project Consortium, Abecasis, G. R., Altshuler, D., Auton, A., Brooks, L. D., Durbin, R. M., Gibbs, R. A., Hurles, M. E., & McVean, G. A. (2010). A map of human genome variation from population-scale sequencing. *Nature*, *467*(7319), 1061–1073. https://doi.org/10.1038/nature09534

Abarca Barriga, H. H. A. (2021). Avances genómicos de la última década y su influencia en el enfoque diagnóstico de la discapacidad intelectual. *Revista de Neuro-Psiquiatria*, *84*(1), Article 1. https://doi.org/10.20453/rnp.v84i1.3936

Abarca Barriga, H. H., & Merino Rosas, R. (2023). Consanguinidad no declarada en pacientes peruanos con trastorno del neurodesarrollo detectada a través de micromatrices. *Anales de la Facultad de Medicina*, *84*(2), Article 2. https://doi.org/10.15381/anales.v84i2.24304

Abarca Barriga, H., Trubnykova, M., Chávez Pastor, M., La Serna, J., & Poterico, J. A. (2018, January). Factores de riesgo en las enfermedades genéticas. *Acta Médica Peruana*, *35(1)*, 43–50.

Abarca-Barriga, H. H., Chávez Pastor, M. A., Trubnykova, M., Vásquez, F., & Poterico, J. A. (2017). [Chromosomal microarray analysis in peruvian children with delayed psychomotor development or intellectual disability]. *Revista Peruana De Medicina Experimental Y Salud Publica*, *34*(3), 572–574. https://doi.org/10.17843/rpmesp.2017.343.2741

Abarca-Barriga, H. H., & Vásquez-Sotomayor, F. (2023). Utilidad diagnóstica de la secuenciación de segunda y tercera generación en pacientes con discapacidad intelectual: Revisión rápida. *Psiquiatría Biológica*, *30*(1). https://doi.org/10.1016/j.psiq.2023.100392

Abarca-Barriga, H., Sotomayor, F. de M. V., Trubnykova, M., Velasquez, F. C., Pastor, M. A. C., Jugo, B. E. G., Rojas, J. P., Bedón, N. C., Infantes, J. L. S., & Loarte, T. V. (2020). Variantes en el número de copias en trastornos del neurodesarrollo, síndrome malformativo y talla baja en Perú. *Acta Médica Peruana*, *37*(2), Article 2. https://doi.org/10.35663/amp.2020.372.915

Almal, S. H., & Padh, H. (2012). Implications of gene copy-number variation in health and diseases. *Journal of Human Genetics*, *57*(1), 6–13. https://doi.org/10.1038/jhg.2011.108

Al-Nabhani, M., Al-Rashdi, S., Al-Murshedi, F., Al-Kindi, A., Al-Thihli, K., Al-Saegh, A., Al-Futaisi, A., Al-Mamari, W., Zadjali, F., & Al-Maawali, A. (2018). Reanalysis of exome sequencing data of intellectual disability samples: Yields and benefits. *Clinical Genetics*, *94*(6), 495–501. https://doi.org/10.1111/cge.13438

Amberger, J. S., Bocchini, C. A., Scott, A. F., & Hamosh, A. (2019). OMIM.org: Leveraging knowledge across phenotype-gene relationships. *Nucleic Acids Research*, *47*(D1), D1038–D1043. https://doi.org/10.1093/nar/gky1151

Anazi, S., Maddirevula, S., Faqeih, E., Alsedairy, H., Alzahrani, F., Shamseldin, H. E., Patel, N., Hashem, M., Ibrahim, N., Abdulwahab, F., Ewida, N., Alsaif, H. S., Al Sharif, H., Alamoudi, W., Kentab, A., Bashiri, F. A., Alnaser, M., AlWadei, A. H., Alfadhel, M., … Alkuraya, F. S. (2017). Clinical genomics expands the morbid genome of intellectual disability and offers a high diagnostic yield. *Molecular Psychiatry*, *22*(4), 615–624. https://doi.org/10.1038/mp.2016.113

Aradhya, S., Lewis, R., Bonaga, T., Nwokekeh, N., Stafford, A., Boggs, B., Hruska, K., Smaoui,

N., Compton, J. G., Richard, G., & Suchy, S. (2012). Exon-level array CGH in a large clinical cohort demonstrates increased sensitivity of diagnostic testing for Mendelian disorders. *Genetics in Medicine*, *14*(6), Article 6. https://doi.org/10.1038/gim.2011.65

ASALE, R.-. (n.d.). *Diccionario de la lengua española—Edición del Tricentenario*. Diccionario de La Lengua Española. Retrieved October 14, 2017, from http://dle.rae.es/?id=ANxRCgx

Association, A. P. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Pub.

Auton, A., Abecasis, G. R., Altshuler, D. M., Durbin, R. M., Abecasis, G. R., Bentley, D. R., Chakravarti, A., Clark, A. G., Donnelly, P., Eichler, E. E., Flicek, P., Gabriel, S. B., Gibbs, R. A., Green, E. D., Hurles, M. E., Knoppers, B. M., Korbel, J. O., Lander, E. S., Lee, C., … National Eye Institute, N. (2015). A global reference for human genetic variation. *Nature*, *526*(7571), Article 7571. https://doi.org/10.1038/nature15393

Battaglia, A., Doccini, V., Bernardini, L., Novelli, A., Loddo, S., Capalbo, A., Filippi, T., & Carey, J. C. (2013). Confirmation of chromosomal microarray as a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental delay, intellectual disability, autism spectrum disorders and dysmorphic features. *European Journal of Paediatric Neurology: EJPN: Official Journal of the European Paediatric Neurology Society*, *17*(6), 589–599. https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2013.04.010

Bejerot, S., & Nordin, V. (2014). [Autism spectrum syndrome replaces Asperger syndrome and autism]. *Lakartidningen*, *111*(39), 1660–1663.

Bell, C. J., Dinwiddie, D. L., Miller, N. A., Hateley, S. L., Ganusova, E. E., Mudge, J., Langley, R. J., Zhang, L., Lee, C. C., Schilkey, F. D., Sheth, V., Woodward, J. E., Peckham, H. E., Schroth, G. P., Kim, R. W., & Kingsmore, S. F. (2011). Carrier Testing for Severe Childhood Recessive Diseases by Next-Generation Sequencing. *Science Translational Medicine*, *3*(65), 65ra4. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3001756

Boat, T. F., Wu, J. T., Disorders, C. to E. the S. S. I. D. P. for C. with M., Populations, B. on the H. of S., Board on Children, Y., Medicine, I. of, Education, D. of B. and S. S. and, & The National Academies of Sciences, E. (2015). Clinical Characteristics of Intellectual Disabilities. In *Mental Disorders and Disabilities Among Low-Income Children*. National Academies Press (US). https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK332877/

Bowling, K. M., Thompson, M. L., Amaral, M. D., Finnila, C. R., Hiatt, S. M., Engel, K. L., Cochran, J. N., Brothers, K. B., East, K. M., Gray, D. E., Kelley, W. V., Lamb, N. E., Lose, E. J., Rich, C. A., Simmons, S., Whittle, J. S., Weaver, B. T., Nesmith, A. S., Myers, R. M., … Cooper, G. M. (2017). Genomic diagnosis for children with intellectual disability and/or developmental delay. *Genome Medicine*, *9*(1), 43. https://doi.org/10.1186/s13073-017-0433-1

Brown, K. A., Parikh, S., & Patel, D. R. (2020). Understanding basic concepts of developmental diagnosis in children. *Translational Pediatrics*, *9*(Suppl 1), S9–S22. https://doi.org/10.21037/tp.2019.11.04

Bruce M Carlson. (2014). *Embriología Humana y Biología del desarrollo* (978th-84th-9022nd-464th–9th ed.). Elsevier Sanders.

Calderón-González, R., & Calderón-Sepúlveda, R. F. (2003). [Prevention of mental

retardation]. *Revista De Neurologia*, *36*(2), 184–194.

Camelo, C. G., Artilheiro, M. C., Martins Moreno, C. A., Ferraciolli, S. F., Serafim Silva, A. M., Fernandes, T. R., Lucato, L. T., Rocha, A. J., Reed, U. C., & Zanoteli, E. (2023). Brain MRI Abnormalities, Epilepsy and Intellectual Disability in LAMA2 Related Dystrophy – a Genotype/Phenotype Correlation. *Journal of Neuromuscular Diseases*, *Preprint*(Preprint), 1–10. https://doi.org/10.3233/JND-221638

Ceyhan-Birsoy, O., Murry, J. B., Machini, K., Lebo, M. S., Yu, T. W., Fayer, S., Genetti, C. A., Schwartz, T. S., Agrawal, P. B., Parad, R. B., Holm, I. A., McGuire, A. L., Green, R. C., Rehm, H. L., & Beggs, A. H. (2019). Interpretation of Genomic Sequencing Results in Healthy and Ill Newborns: Results from the BabySeq Project. *American Journal of Human Genetics*, *104*(1), 76–93. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.11.016

Chérot, E., Keren, B., Dubourg, C., Carré, W., Fradin, M., Lavillaureix, A., Afenjar, A., Burglen, L., Whalen, S., Charles, P., Marey, I., Heide, S., Jacquette, A., Heron, D., Doummar, D., Rodriguez, D., Billette de Villemeur, T., Moutard, M.-L., Guët, A., … Mignot, C. (2018). Using medical exome sequencing to identify the causes of neurodevelopmental disorders: Experience of 2 clinical units and 216 patients. *Clinical Genetics*, *93*(3), 567–576. https://doi.org/10.1111/cge.13102

Chiurazzi, P., & Pirozzi, F. (2016). Advances in understanding – genetic basis of intellectual disability. *F1000Research*, *5*(F1000 Faculty Rev), 599–615. https://doi.org/10.12688/f1000research.7134.1

Ciaccio, C., Fontana, L., Milani, D., Tabano, S., Miozzo, M., & Esposito, S. (2017). Fragile X syndrome: A review of clinical and molecular diagnoses. *Italian Journal of Pediatrics*, *43*(1), 39. https://doi.org/10.1186/s13052-017-0355-y

Cioppi, F., Casamonti, E., & Krausz, C. (2019). Age-Dependent De Novo Mutations During Spermatogenesis and Their Consequences. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, *1166*, 29–46. https://doi.org/10.1007/978-3-030-21664-1_2

Congreso de la República del Perú. (n.d.). *Ley N° 29698*. Retrieved December 12, 2018, from http://www.leyes.congreso.gob.pe/Documentos/Leyes/29698.pdf

Córdoba, M., Rodriguez-Quiroga, S. A., Vega, P. A., Salinas, V., Perez-Maturo, J., Amartino, H., Vásquez-Dusefante, C., Medina, N., González-Morón, D., & Kauffman, M. A. (2018). Whole exome sequencing in neurogenetic odysseys: An effective, cost- and time-saving diagnostic approach. *PloS One*, *13*(2), e0191228. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191228

Cummings, J. A., Clemens, L. G., & Nunez, A. A. (2010). Mother counts: How effects of environmental contaminants on maternal care could affect the offspring and future generations. *Frontiers in Neuroendocrinology*, *31*(4), 440–451. https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2010.05.004

Deary, I. J., Harris, S. E., & Hill, W. D. (2019). What genome-wide association studies reveal about the association between intelligence and physical health, illness, and mortality. *Current Opinion in Psychology*, *27*, 6–12. https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2018.07.005

Deciphering Developmental Disorders Study. (2017). Prevalence and architecture of de novo mutations in developmental disorders. *Nature*, *542*(7642), 433–438. https://doi.org/10.1038/nature21062

Dragusin, R., Petcu, P., Lioma, C., Larsen, B., Jørgensen, H. L., Cox, I. J., Hansen, L. K., Ingwersen, P., & Winther, O. (2013). FindZebra: A search engine for rare diseases. *International Journal of Medical Informatics*, *82*(6), 528–538. https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2013.01.005

Eiris-Puñal, J. (2006). Aportación de la genética y de los estudios neurometabólicos al diagnóstico del retraso mental: Neurología.com. *Revista De Neurologia*, *43*, S177-180. https://doi.org/10.33588/rn.43S01.2006418

Face2Gene Library | London Medical Database (LMD) – The Genetics Resource. (n.d.). Retrieved October 11, 2017, from http://suite.face2gene.com/lmd-library-london-medical-database-dysmorphology/

Fan, Y.-S., Ouyang, X., Peng, J., Sacharow, S., Tekin, M., Barbouth, D., Bodamer, O., Yusupov, R., Navarrete, C., Heller, A. H., & Pena, S. D. (2013). Frequent detection of parental consanguinity in children with developmental disorders by a combined CGH and SNP microarray. *Molecular Cytogenetics*, *6*(1), 38–43. https://doi.org/10.1186/1755-8166-6-38

Fernández-Mayoralas, D. M., Fernández-Jaén, A., Perrone, A. L. F., Calleja-Pérez, B., & Muñoz-Jareño, N. (n.d.). *Detección y manejo del retraso psicomotor en la infancia*. 9.

Feuk, L., Carson, A. R., & Scherer, S. W. (2006). Structural variation in the human genome. *Nature Reviews. Genetics*, *7*(2), 85–97. https://doi.org/10.1038/nrg1767

Flöttmann, R., Kragesteen, B. K., Geuer, S., Socha, M., Allou, L., Sowińska-Seidler, A., Bosquillon de Jarcy, L., Wagner, J., Jamsheer, A., Oehl-Jaschkowitz, B., Wittler, L., de Silva, D., Kurth, I., Maya, I., Santos-Simarro, F., Hülsemann, W., Klopocki, E., Mountford, R., Fryer, A., … Spielmann, M. (2018). Noncoding copy-number variations are associated with congenital limb malformation. *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, *20*(6), 599–607. https://doi.org/10.1038/gim.2017.154

Gardner, M., & Amor, D. (2018). *Gardner and Sutherland's Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling* (4th ed.). Oxford University Press.

Goldenberg, P. (2018). An Update on Common Chromosome Microdeletion and Microduplication Syndromes. *Pediatric Annals*, *47*(5), e198–e203. https://doi.org/10.3928/19382359-20180419-01

Goriounova, N. A., & Mansvelder, H. D. (2019). Genes, Cells and Brain Areas of Intelligence. *Frontiers in Human Neuroscience*, *13*. https://doi.org/10.3389/fnhum.2019.00044

Grati, F. R., Molina Gomes, D., Ferreira, J. C. P. B., Dupont, C., Alesi, V., Gouas, L., Horelli-Kuitunen, N., Choy, K. W., García-Herrero, S., de la Vega, A. G., Piotrowski, K., Genesio, R., Queipo, G., Malvestiti, B., Hervé, B., Benzacken, B., Novelli, A., Vago, P., Piippo, K., … Vialard, F. (2015). Prevalence of recurrent pathogenic microdeletions and microduplications in over 9500 pregnancies. *Prenatal Diagnosis*, *35*(8), 801–809. https://doi.org/10.1002/pd.4613

Gu, Y., Xiang, B., Zhu, L., Ma, X., Chen, X., & Cai, T. (2020). Three intellectual disability-associated de novo mutations in MECP2 identified by trio-WES analysis. *BMC Medical Genetics*, *21*, 99. https://doi.org/10.1186/s12881-020-01042-w

Gudmundsson, S., Singer-Berk, M., Watts, N. A., Phu, W., Goodrich, J. K., Solomonson, M., Genome Aggregation Database Consortium, Rehm, H. L., MacArthur, D. G., & O'Donnell-

Luria, A. (2021). Variant interpretation using population databases: Lessons from gnomAD. *Human Mutation*. https://doi.org/10.1002/humu.24309

Guella, I., McKenzie, M. B., Evans, D. M., Buerki, S. E., Toyota, E. B., Allen, M. I. V., Adam, S., Boelman, C., Bolbocean, C., Candido, T., Eydoux, P., Horvath, G., Huh, L., Nelson, T. N., Sinclair, G., Karnebeek, C. van, Vercauteren, S., Suri, M., Elmslie, F., … Farrer, M. J. (2017). De Novo Mutations in YWHAG Cause Early-Onset Epilepsy. *The American Journal of Human Genetics*, *101*(2), 300–310. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.07.004

Guerrero, R. B., Salazar, D., & Tanpaiboon, P. (2018). Laboratory diagnostic approaches in metabolic disorders. *Annals of Translational Medicine*, *6*(24). https://doi.org/10.21037/atm.2018.11.05

Guio, H., Poterico, J. A., Levano, K. S., Cornejo-Olivas, M., Mazzetti, P., Manassero-Morales, G., Ugarte-Gil, M. F., Acevedo-Vásquez, E., Dueñas-Roque, M., Piscoya, A., Fujita, R., Sanchez, C., Casavilca-Zambrano, S., Jaramillo-Valverde, L., Sullcahuaman-Allende, Y., Iglesias-Pedraz, J. M., & Abarca-Barriga, H. (2018). Genetics and genomics in Peru: Clinical and research perspective. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, *6*(6), 873–886. https://doi.org/10.1002/mgg3.533

Hall, J., Allanson, J., Gripp, K., & Slavotinek, A. (2006). *Handbook of Physical Measurements*. Oxford University Press.

Han, J. Y., Jang, W., Park, J., Kim, M., Kim, Y., & Lee, I. G. (2019). Diagnostic approach with genetic tests for global developmental delay and/or intellectual disability: Single tertiary center experience. *Annals of Human Genetics*, *83*(3), 115–123. https://doi.org/10.1111/ahg.12294

Haque, O. S., & Waytz, A. (2012). Dehumanization in Medicine: Causes, Solutions, and Functions. *Perspectives on Psychological Science: A Journal of the Association for Psychological Science*, *7*(2), 176–186. https://doi.org/10.1177/1745691611429706

Haraksingh, R. R., & Snyder, M. P. (2013). Impacts of variation in the human genome on gene regulation. *Journal of Molecular Biology*, *425*(21), 3970–3977. https://doi.org/10.1016/j.jmb.2013.07.015

Hennekam, R. C., Biesecker, L. G., Allanson, J. E., Hall, J. G., Opitz, J. M., Temple, I. K., Carey, J. C., & Elements of Morphology Consortium. (2013). Elements of morphology: General terms for congenital anomalies. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, *161A*(11), 2726–2733. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36249

Hettige, N. C., Manzano-Vargas, K., Jefri, M., & Ernst, C. (2018). Strategies to Advance Drug Discovery in Rare Monogenic Intellectual Disability Syndromes. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, *21*(3), 201–206. https://doi.org/10.1093/ijnp/pyx090

Hoytema van Konijnenburg, E. M. M., Wortmann, S. B., Koelewijn, M. J., Tseng, L. A., Houben, R., Stöckler-Ipsiroglu, S., Ferreira, C. R., & van Karnebeek, C. D. M. (2021). Treatable inherited metabolic disorders causing intellectual disability: 2021 review and digital app. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *16*(1), 170. https://doi.org/10.1186/s13023-021-01727-2

Hu, W., Fang, H., Peng, Y., Li, L., Liu, S., Liao, H., Tang, J., Yi, J., Liu, Q., Xu, L., & Wu, L. (2022). Nabais Sa-de Vries syndrome in a Chinese infant associated with a novel SPOP mutation: A clinical study and genetic report. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, *10*(12), e2075.

https://doi.org/10.1002/mgg3.2075

Hu, X., Li, N., Xu, Y., Li, G., Yu, T., Yao, R.-E., Fu, L., Wang, J., Yin, L., Yin, Y., Wang, Y., Jin, X., Wang, X., Wang, J., & Shen, Y. (2018). Proband-only medical exome sequencing as a cost-effective first-tier genetic diagnostic test for patients without prior molecular tests and clinical diagnosis in a developing country: The China experience. *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, *20*(9), 1045–1053. https://doi.org/10.1038/gim.2017.195

Huang, J., Zhu, T., Qu, Y., & Mu, D. (2016). Prenatal, Perinatal and Neonatal Risk Factors for Intellectual Disability: A Systemic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*, *11*(4). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153655

Jain, A., Sharma, D., Bajaj, A., Gupta, V., & Scaria, V. (2021). Founder variants and population genomes-Toward precision medicine. *Advances in Genetics*, *107*, 121–152. https://doi.org/10.1016/bs.adgen.2020.11.004

Jamra, R. (2018). Genetics of autosomal recessive intellectual disability. *Medizinische Genetik*, *30*(3), 323–327. https://doi.org/10.1007/s11825-018-0209-z

Katz, G., & Lazcano-Ponce, E. (2008). Intellectual disability: Definition, etiological factors, classification, diagnosis, treatment and prognosis. *Salud Pública de México*, *50*, s132–s141. https://doi.org/10.1590/S0036-36342008000800005

Kaufman, L., Ayub, M., & Vincent, J. B. (2010). The genetic basis of non-syndromic intellectual disability: A review. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, *2*(4), 182–209. https://doi.org/10.1007/s11689-010-9055-2

Kim, S. H., Kim, B., Lee, J. S., Kim, H. D., Choi, J. R., Lee, S.-T., & Kang, H.-C. (2019). Proband-Only Clinical Exome Sequencing for Neurodevelopmental Disabilities. *Pediatric Neurology*, *99*, 47–54. https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2019.02.017

Klein, Eva, Gallardo, Bertha, Chávez, Miguel, & Abarca-Barriga, Hugo. (2012). *Atlas de dismorfología pediátrica* (1° Edición). Fondo Editorial del INSN.

Kobayashi, Y., Yang, S., Nykamp, K., Garcia, J., Lincoln, S. E., & Topper, S. E. (2017). Pathogenic variant burden in the ExAC database: An empirical approach to evaluating population data for clinical variant interpretation. *Genome Medicine*, *9*(1), 13. https://doi.org/10.1186/s13073-017-0403-7

Kochinke, K., Zweier, C., Nijhof, B., Fenckova, M., Cizek, P., Honti, F., Keerthikumar, S., Oortveld, M. A. W., Kleefstra, T., Kramer, J. M., Webber, C., Huynen, M. A., & Schenck, A. (2016). Systematic Phenomics Analysis Deconvolutes Genes Mutated in Intellectual Disability into Biologically Coherent Modules. *American Journal of Human Genetics*, *98*(1), 149–164. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2015.11.024

Köhler, S., Gargano, M., Matentzoglu, N., Carmody, L. C., Lewis-Smith, D., Vasilevsky, N. A., Danis, D., Balagura, G., Baynam, G., Brower, A. M., Callahan, T. J., Chute, C. G., Est, J. L., Galer, P. D., Ganesan, S., Griese, M., Haimel, M., Pazmandi, J., Hanauer, M., … Robinson, P. N. (2021). The Human Phenotype Ontology in 2021. *Nucleic Acids Research*, *49*(D1), D1207–D1217. https://doi.org/10.1093/nar/gkaa1043

Köhler, S., Øien, N. C., Buske, O. J., Groza, T., Jacobsen, J. O. B., McNamara, C., Vasilevsky, N.,

Carmody, L. C., Gourdine, J. P., Gargano, M., McMurry, J. A., Danis, D., Mungall, C. J., Smedley, D., Haendel, M., & Robinson, P. N. (2019). Encoding Clinical Data with the Human Phenotype Ontology for Computational Differential Diagnostics. *Current Protocols in Human Genetics*, *103*(1), e92. https://doi.org/10.1002/cphg.92

Kong, A., Frigge, M. L., Masson, G., Besenbacher, S., Sulem, P., Magnusson, G., Gudjonsson, S. A., Sigurdsson, A., Jonasdottir, A., Jonasdottir, A., Wong, W., Sigurdsson, G., Walters, G. B., Steinberg, S., Helgason, H., Thorleifsson, G., Gudbjartsson, D. F., Helgason, A., Magnusson, O. Th., … Stefansson, K. (2012). Rate of de novo mutations, father's age, and disease risk. *Nature*, *488*(7412), 471–475. https://doi.org/10.1038/nature11396

Kopanos, C., Tsiolkas, V., Kouris, A., Chapple, C. E., Albarca Aguilera, M., Meyer, R., & Massouras, A. (2019). VarSome: The human genomic variant search engine. *Bioinformatics*, *35*(11), 1978–1980. https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bty897

Krishnaraj, R., Ho, G., & Christodoulou, J. (2017). RettBASE: Rett syndrome database update. *Human Mutation*, *38*(8), 922–931. https://doi.org/10.1002/humu.23263

Le Hellard, S., & Steen, V. M. (2014). Genetic architecture of cognitive traits. *Scandinavian Journal of Psychology*, *55*(3), 255–262. https://doi.org/10.1111/sjop.12112

Lee, S., Rudd, S., Gratten, J., Visscher, P. M., Prins, J. B., & Dawson, P. A. (2018). Gene networks associated with non-syndromic intellectual disability. *Journal of Neurogenetics*, *32*(1), 6–14. https://doi.org/10.1080/01677063.2017.1404058

Li, J., Gao, K., Yan, H., Xiangwei, W., Liu, N., Wang, T., Xu, H., Lin, Z., Xie, H., Wang, J., Wu, Y., & Jiang, Y. (2019). Reanalysis of whole exome sequencing data in patients with epilepsy and intellectual disability/mental retardation. *Gene*, *700*, 168–175. https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.03.037

Lindstrand, A., Eisfeldt, J., Pettersson, M., Carvalho, C. M. B., Kvarnung, M., Grigelioniene, G., Anderlid, B.-M., Bjerin, O., Gustavsson, P., Hammarsjö, A., Georgii-Hemming, P., Iwarsson, E., Johansson-Soller, M., Lagerstedt-Robinson, K., Lieden, A., Magnusson, M., Martin, M., Malmgren, H., Nordenskjöld, M., … Nilsson, D. (2019). From cytogenetics to cytogenomics: Whole-genome sequencing as a first-line test comprehensively captures the diverse spectrum of disease-causing genetic variation underlying intellectual disability. *Genome Medicine*, *11*(1), 68. https://doi.org/10.1186/s13073-019-0675-1

Lohan, S., Spielmann, M., Doelken, S. C., Flöttmann, R., Muhammad, F., Baig, S. M., Wajid, M., Hülsemann, W., Habenicht, R., Kjaer, K. W., Patil, S. J., Girisha, K. M., Abarca-Barriga, H. H., Mundlos, S., & Klopocki, E. (2014). Microduplications encompassing the Sonic hedgehog limb enhancer ZRS are associated with Haas-type polysyndactyly and Laurin-Sandrow syndrome. *Clinical Genetics*, *86*(4), 318–325. https://doi.org/10.1111/cge.12352

Lynch, M. (2010). Rate, molecular spectrum, and consequences of human mutation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *107*(3), 961–968. https://doi.org/10.1073/pnas.0912629107

Lynn, R., Meisenberg, G., Mikk, J., & Williams, A. (2007). National IQs predict differences in scholastic achievement in 67 countries. *Journal of Biosocial Science*, *39*(6), 861–874. https://doi.org/10.1017/S0021932007001964

Lynn, R., & Vanhanen, T. (2002). *IQ and the Wealth of Nations*. Washington Summit

Publishers.

Malinowski, J., Miller, D. T., Demmer, L., Gannon, J., Pereira, E. M., Schroeder, M. C., Scheuner, M. T., Tsai, A. C.-H., Hickey, S. E., & Shen, J. (2020). Systematic evidence-based review: Outcomes from exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability. *Genetics in Medicine*, *22*(6), Article 6. https://doi.org/10.1038/s41436-020-0771-z

Manickam, K., McClain, M. R., Demmer, L. A., Biswas, S., Kearney, H. M., Malinowski, J., Massingham, L. J., Miller, D., Yu, T. W., Hisama, F. M., & ACMG Board of Directors. (2021). Exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability: An evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, *23*(11), 2029–2037. https://doi.org/10.1038/s41436-021-01242-6

Mardis, E. R. (2013). Next-Generation Sequencing Platforms. *Annual Review of Analytical Chemistry*, *6*(1), 287–303. https://doi.org/10.1146/annurev-anchem-062012-092628

Marzancola, M. G., Sedighi, A., & Li, P. C. H. (2016). DNA Microarray-Based Diagnostics. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*, *1368*, 161–178. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3136-1_12

Maulik, P. K., & Darmstadt, G. L. (2007). Childhood Disability in Low- and Middle-Income Countries: Overview of Screening, Prevention, Services, Legislation, and Epidemiology. *Pediatrics*, *120*(Supplement 1), S1–S55. https://doi.org/10.1542/peds.2007-0043B

Maulik, P. K., Mascarenhas, M. N., Mathers, C. D., Dua, T., & Saxena, S. (2011). Prevalence of intellectual disability: A meta-analysis of population-based studies. *Research in Developmental Disabilities*, *32*(2), 419–436. https://doi.org/10.1016/j.ridd.2010.12.018

Mercadante, M. T., Evans-Lacko, S., & Paula, C. S. (2009). Perspectives of intellectual disability in Latin American countries: Epidemiology, policy, and services for children and adults. *Current Opinion in Psychiatry*, *22*(5), 469–474. https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e32832eb8c6

Miller, D. T., Adam, M. P., Aradhya, S., Biesecker, L. G., Brothman, A. R., Carter, N. P., Church, D. M., Crolla, J. A., Eichler, E. E., Epstein, C. J., Faucett, W. A., Feuk, L., Friedman, J. M., Hamosh, A., Jackson, L., Kaminsky, E. B., Kok, K., Krantz, I. D., Kuhn, R. M., … Ledbetter, D. H. (2010). 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*(5), 749–764. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2010.04.006

Mills, M., Rindfuss, R. R., McDonald, P., te Velde, E., & ESHRE Reproduction and Society Task Force. (2011). Why do people postpone parenthood? Reasons and social policy incentives. *Human Reproduction Update*, *17*(6), 848–860. https://doi.org/10.1093/humupd/dmr026

Mishima, H., Suzuki, H., Doi, M., Miyazaki, M., Watanabe, S., Matsumoto, T., Morifuji, K., Moriuchi, H., Yoshiura, K.-I., Kondoh, T., & Kosaki, K. (2019). Evaluation of Face2Gene using facial images of patients with congenital dysmorphic syndromes recruited in Japan. *Journal of Human Genetics*, *64*(8), 789–794. https://doi.org/10.1038/s10038-019-0619-z

Moeschler, J. B., Shevell, M., & American Academy of Pediatrics Committee on Genetics.

(2006). Clinical genetic evaluation of the child with mental retardation or developmental delays. *Pediatrics*, *117*(6), 2304–2316. https://doi.org/10.1542/peds.2006-1006

Moeschler, J. B., Shevell, M., & Genetics, C. O. (2014). Comprehensive Evaluation of the Child With Intellectual Disability or Global Developmental Delays. *Pediatrics*, *134*(3), e903–e918. https://doi.org/10.1542/peds.2014-1839

Monroe, G. R., Frederix, G. W., Savelberg, S. M. C., de Vries, T. I., Duran, K. J., van der Smagt, J. J., Terhal, P. A., van Hasselt, P. M., Kroes, H. Y., Verhoeven-Duif, N. M., Nijman, I. J., Carbo, E. C., van Gassen, K. L., Knoers, N. V., Hövels, A. M., van Haelst, M. M., Visser, G., & van Haaften, G. (2016). Effectiveness of whole-exome sequencing and costs of the traditional diagnostic trajectory in children with intellectual disability. *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, *18*(9), 949–956. https://doi.org/10.1038/gim.2015.200

Mulhern, M. S., Stumpel, C., Stong, N., Brunner, H. G., Bier, L., Lippa, N., Riviello, J., Rouhl, R. P. W., Kempers, M., Pfundt, R., Stegmann, A. P. A., Kukolich, M. K., Telegrafi, A., Lehman, A., CAUSES study, Lopez-Rangel, E., Houcinat, N., Barth, M., den Hollander, N., … Sands, T. T. (2018). NBEA: Developmental disease gene with early generalized epilepsy phenotypes. *Annals of Neurology*, *84*(5), 788–795. https://doi.org/10.1002/ana.25350

Myers, L., Anderlid, B.-M., Nordgren, A., Lundin, K., Kuja-Halkola, R., Tammimies, K., & Bölte, S. (2020). Clinical versus automated assessments of morphological variants in twins with and without neurodevelopmental disorders. *American Journal of Medical Genetics. Part A*. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61545

Nabais Sá, M. J., El Tekle, G., de Brouwer, A. P. M., Sawyer, S. L., del Gaudio, D., Parker, M. J., Kanani, F., van den Boogaard, M.-J. H., van Gassen, K., Van Allen, M. I., Wierenga, K., Purcarin, G., Elias, E. R., Begtrup, A., Keller-Ramey, J., Bernasocchi, T., van de Wiel, L., Gilissen, C., Venselaar, H., … de Vries, B. B. A. (2020). De Novo Variants in SPOP Cause Two Clinically Distinct Neurodevelopmental Disorders. *American Journal of Human Genetics*, *106*(3), 405–411. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2020.02.001

OMIM - Online Mendelian Inheritance in Man. (n.d.). Retrieved May 15, 2016, from http://www.omim.org/

Oti, M., Huynen, M. A., & Brunner, H. G. (2009). The biological coherence of human phenome databases. *American Journal of Human Genetics*, *85*(6), 801–808. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2009.10.026

Patel, D., Cabral, M. D., Ho, A., & Merrick, J. (2020). A clinical primer on intellectual disability. *Translational Pediatrics*, *9*(1), S23–S25.

Pejhan, S., & Rastegar, M. (2021). Role of DNA Methyl-CpG-Binding Protein MeCP2 in Rett Syndrome Pathobiology and Mechanism of Disease. *Biomolecules*, *11*(1), 75. https://doi.org/10.3390/biom11010075

Petriti, U., Dudman, D. C., Scosyrev, E., & Lopez-Leon, S. (2023). Global prevalence of Rett syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews*, *12*(1), 5. https://doi.org/10.1186/s13643-023-02169-6

Phenotypic Series—PS308350—OMIM. (n.d.). Retrieved June 16, 2023, from https://omim.org/phenotypicSeries/PS308350

Plomin, R., & von Stumm, S. (2018). The new genetics of intelligence. *Nature Reviews. Genetics*, *19*(3), 148–159. https://doi.org/10.1038/nrg.2017.104

Posey, J. E., O'Donnell-Luria, A. H., Chong, J. X., Harel, T., Jhangiani, S. N., Coban Akdemir, Z. H., Buyske, S., Pehlivan, D., Carvalho, C. M. B., Baxter, S., Sobreira, N., Liu, P., Wu, N., Rosenfeld, J. A., Kumar, S., Avramopoulos, D., White, J. J., Doheny, K. F., Witmer, P. D., … Centers for Mendelian Genomics. (2019). Insights into genetics, human biology and disease gleaned from family based genomic studies. *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, *21*(4), 798–812. https://doi.org/10.1038/s41436-018-0408-7

Postel, M. D., Culver, J. O., Ricker, C., & Craig, D. W. (2022). Transcriptome analysis provides critical answers to the "variants of uncertain significance" conundrum. *Human Mutation*, *43*(11), 1590–1608. https://doi.org/10.1002/humu.24394

Pratte-Santos, R., Ribeiro, K. H., Santos, T. A., & Cintra, T. S. (2016). Analysis of chromosomal abnormalities by CGH-array in patients with dysmorphic and intellectual disability with normal karyotype. *Einstein*, *14*(1), 30–34. https://doi.org/10.1590/S1679-45082016AO3592

Quaio, C. R. D. C., Chung, C. H., Perazzio, S. F., Dutra, A. P., Moreira, C. M., Filho, G. M. N., Sacramento-Bobotis, P. R., Penna, M. G., de Souza, R. R. F., Cintra, V. P., Carnavalli, J. E. P., da Silva, R. A., Paixão, D., Baratela, W. A. da R., Olivati, C., Spolador, G. M., Santos, M. N. P., Pintao, M. C., Fornari, A. R. D. S., … Kim, C. A. (2021). Frequency of carriers for rare recessive Mendelian diseases in a Brazilian cohort of 320 patients. *American Journal of Medical Genetics. Part C, Seminars in Medical Genetics*, *187*(3), 364–372. https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31932

Rauch, A., Wieczorek, D., Graf, E., Wieland, T., Endele, S., Schwarzmayr, T., Albrecht, B., Bartholdi, D., Beygo, J., Di Donato, N., Dufke, A., Cremer, K., Hempel, M., Horn, D., Hoyer, J., Joset, P., Röpke, A., Moog, U., Riess, A., … Strom, T. M. (2012). Range of genetic mutations associated with severe non-syndromic sporadic intellectual disability: An exome sequencing study. *Lancet (London, England)*, *380*(9854), 1674–1682. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61480-9

Reglamento de la Ley N° 29698, Ley que declara de Interés Nacional y Preferente Atención el Tratamiento de personas que padecen Enfermedades Raras o Huérfanas-DECRETO SUPREMO-N° 004-2019-SA. (n.d.). Retrieved August 27, 2020, from http://busquedas.elperuano.pe/normaslegales/reglamento-de-la-ley-n-29698-ley-que-declara-de-interes-na-decreto-supremo-n-004-2019-sa-1743601-5/

Reiss, A. L. (2009). Childhood developmental disorders: An academic and clinical convergence point for psychiatry, neurology, psychology and pediatrics. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, *50*(1–2), 87–98. https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2008.02046.x

Richards, S., Aziz, N., Bale, S., Bick, D., Das, S., Gastier-Foster, J., Grody, W. W., Hegde, M., Lyon, E., Spector, E., Voelkerding, K., Rehm, H. L., & ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. (2015). Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, *17*(5), 405–424. https://doi.org/10.1038/gim.2015.30

Riggs, E. R., Andersen, E. F., Cherry, A. M., Kantarci, S., Kearney, H., Patel, A., Raca, G., Ritter, D. I., South, S. T., Thorland, E. C., Pineda-Alvarez, D., Aradhya, S., & Martin, C. L. (2019). Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Genome Resource (ClinGen). *Genetics in Medicine*, 1–13. https://doi.org/10.1038/s41436-019-0686-8

Rizo, J., & Südhof, T. C. (2012). The membrane fusion enigma: SNAREs, Sec1/Munc18 proteins, and their accomplices--guilty as charged? *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, *28*, 279–308. https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-101011-155818

Robinson, P. N., Köhler, S., Bauer, S., Seelow, D., Horn, D., & Mundlos, S. (2008). The Human Phenotype Ontology: A Tool for Annotating and Analyzing Human Hereditary Disease. *The American Journal of Human Genetics*, *83*(5), 610–615. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2008.09.017

Rodrigues, E. da S., Griffith, S., Martin, R., Antonescu, C., Posey, J. E., Coban-Akdemir, Z., Jhangiani, S. N., Doheny, K. F., Lupski, J. R., Valle, D., Bamshad, M. J., Hamosh, A., Sheffer, A., Chong, J. X., Einhorn, Y., Cupak, M., & Sobreira, N. (2022). Variant-level matching for diagnosis and discovery: Challenges and opportunities. *Human Mutation*, *43*(6), 782–790. https://doi.org/10.1002/humu.24359

Rojano, E., Seoane-Zonjic, P., Jabato, F. M., Perkins, J. R., & Ranea, J. A. G. (2020). Comprehensive Analysis of Patients with Undiagnosed Genetic Diseases Using the Patient Exploration Tools Suite (PETS). In I. Rojas, O. Valenzuela, F. Rojas, L. J. Herrera, & F. Ortuño (Eds.), *Bioinformatics and Biomedical Engineering* (pp. 775–786). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-45385-5_69

Rooms, L., Reyniers, E., & Kooy, R. F. (2005). Subtelomeric rearrangements in the mentally retarded: A comparison of detection methods. *Human Mutation*, *25*(6), 513–524. https://doi.org/10.1002/humu.20185

Ropers, H. H. (2010). Genetics of early onset cognitive impairment. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, *11*, 161–187. https://doi.org/10.1146/annurev-genom-082509-141640

Sagoo, G. S., Mohammed, S., Barton, G., Norbury, G., Ahn, J. W., Ogilvie, C. M., & Kroese, M. (2015). Cost Effectiveness of Using Array-CGH for Diagnosing Learning Disability. *Applied Health Economics and Health Policy*, *13*(4), 421–432. https://doi.org/10.1007/s40258-015-0172-7

Sarkozy, A., Foley, A. R., Zambon, A. A., Bönnemann, C. G., & Muntoni, F. (2020). LAMA2-Related Dystrophies: Clinical Phenotypes, Disease Biomarkers, and Clinical Trial Readiness. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, *13*, 123. https://doi.org/10.3389/fnmol.2020.00123

Sathyanesan, A., Zhou, J., Scafidi, J., Heck, D. H., Sillitoe, R. V., & Gallo, V. (2019). Emerging connections between cerebellar development, behaviour and complex brain disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, *20*(5), Article 5. https://doi.org/10.1038/s41583-019-0152-2

Scheffer, I. E., & Liao, J. (2020). Deciphering the concepts behind “Epileptic encephalopathy” and “Developmental and epileptic encephalopathy.” *European Journal of Paediatric Neurology: EJPN: Official Journal of the European Paediatric Neurology Society*, *24*, 11–14.

https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2019.12.023

Shaffer, L. G., & Bejjani, B. A. (2004). A cytogeneticist's perspective on genomic microarrays. *Human Reproduction Update*, *10*(3), 221–226. https://doi.org/10.1093/humupd/dmh022

Sharma, R., Agarwal, A., Rohra, V. K., Assidi, M., Abu-Elmagd, M., & Turki, R. F. (2015). Effects of increased paternal age on sperm quality, reproductive outcome and associated epigenetic risks to offspring. *Reproductive Biology and Endocrinology : RB&E*, *13*, 35–54. https://doi.org/10.1186/s12958-015-0028-x

Sharma, S. R., Gonda, X., & Tarazi, F. I. (2018). Autism Spectrum Disorder: Classification, diagnosis and therapy. *Pharmacology & Therapeutics*, *190*, 91–104. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.05.007

Shulman, C., Esler, A., Morrier, M. J., & Rice, C. E. (2020). Diagnosis of Autism Spectrum Disorder Across the Lifespan. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, *29*(2), 253–273. https://doi.org/10.1016/j.chc.2020.01.001

Silverman, W. (2009). Prevention of intellectual and developmental disabilities. *Intellectual and Developmental Disabilities*, *47*(4), 320–322. https://doi.org/10.1352/1934-9556-47.4.320

Skuse, D. H. (2005). X-linked genes and mental functioning. *Human Molecular Genetics*, *14 Spec No 1*, R27-32. https://doi.org/10.1093/hmg/ddi112

Slatko, B. E., Gardner, A. F., & Ausubel, F. M. (2018). Overview of Next Generation Sequencing Technologies. *Current Protocols in Molecular Biology*, *122*(1), e59. https://doi.org/10.1002/cpmb.59

Slavotinek, A., Prasad, H., Yip, T., Rego, S., Hoban, H., & Kvale, M. (2022). Predicting genes from phenotypes using human phenotype ontology (HPO) terms. *Human Genetics*, *141*(11), 1749–1760. https://doi.org/10.1007/s00439-022-02449-6

Smigiel, R., & Demkow, U. (2016). Chapter 7—Next Generation Sequencing in Dysmorphology. In U. Demkow & R. Płoski (Eds.), *Clinical Applications for Next-Generation Sequencing* (pp. 137–151). Academic Press. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801739-5.00007-6

Sotomayor, F. V., & Abarca-Barriga, H. H. (2019). Homozygous Deletion of the CFTR Gene Caused by Interstitial Maternal Isodisomy in a Peruvian Child with Cystic Fibrosis. *Journal of Pediatric Genetics*. https://doi.org/10.1055/s-0039-1678682

Srivastava, S., Love-Nichols, J. A., Dies, K. A., Ledbetter, D. H., Martin, C. L., Chung, W. K., Firth, H. V., Frazier, T., Hansen, R. L., Prock, L., Brunner, H., Hoang, N., Scherer, S. W., Sahin, M., Miller, D. T., & NDD Exome Scoping Review Work Group. (2019). Meta-analysis and multidisciplinary consensus statement: Exome sequencing is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with neurodevelopmental disorders. *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, *21*(11), 2413–2421. https://doi.org/10.1038/s41436-019-0554-6

Stamberger, H., Nikanorova, M., Willemsen, M. H., Accorsi, P., Angriman, M., Baier, H., Benkel-Herrenbrueck, I., Benoit, V., Budetta, M., Caliebe, A., Cantalupo, G., Capovilla, G., Casara, G., Courage, C., Deprez, M., Destrée, A., Dilena, R., Erasmus, C. E., Fannemel, M., …

Weckhuysen, S. (2016). STXBP1 encephalopathy: A neurodevelopmental disorder including epilepsy. *Neurology*, *86*(10), 954–962. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002457

Stark, Z., Tan, T. Y., Chong, B., Brett, G. R., Yap, P., Walsh, M., Yeung, A., Peters, H., Mordaunt, D., Cowie, S., Amor, D. J., Savarirayan, R., McGillivray, G., Downie, L., Ekert, P. G., Theda, C., James, P. A., Yaplito-Lee, J., Ryan, M. M., … White, S. M. (2016). A prospective evaluation of whole-exome sequencing as a first-tier molecular test in infants with suspected monogenic disorders. *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, *18*(11), 1090–1096. https://doi.org/10.1038/gim.2016.1

Stefanski, A., Calle-López, Y., Leu, C., Pérez-Palma, E., Pestana-Knight, E., & Lal, D. (2021). Clinical sequencing yield in epilepsy, autism spectrum disorder, and intellectual disability: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*, *62*(1), 143–151. https://doi.org/10.1111/epi.16755

Sternberg, R. (1994). *Encyclopedia of human intelligence*. Macmillan Library Reference.

Sternberg, R. J. (2012). Intelligence. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *14*(1), 19–27.

Tan, T. Y., Dillon, O. J., Stark, Z., Schofield, D., Alam, K., Shrestha, R., Chong, B., Phelan, D., Brett, G. R., Creed, E., Jarmolowicz, A., Yap, P., Walsh, M., Downie, L., Amor, D. J., Savarirayan, R., McGillivray, G., Yeung, A., Peters, H., … White, S. M. (2017). Diagnostic Impact and Cost-effectiveness of Whole-Exome Sequencing for Ambulant Children With Suspected Monogenic Conditions. *JAMA Pediatrics*, *171*(9), 855–862. https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.1755

Tărlungeanu, D. C., & Novarino, G. (2018). Genomics in neurodevelopmental disorders: An avenue to personalized medicine. *Experimental & Molecular Medicine*, *50*(8). https://doi.org/10.1038/s12276-018-0129-7

Tarquinio, D. C., Hou, W., Neul, J. L., Kaufmann, W. E., Glaze, D. G., Motil, K. J., Skinner, S. A., Lee, H.-S., & Percy, A. K. (2015). The Changing Face of Survival in Rett Syndrome and MECP2-Related Disorders. *Pediatric Neurology*, *53*(5), 402–411. https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.06.003

Taşkıran, E. Z., Karaosmanoğlu, B., Koşukcu, C., Ürel-Demir, G., Akgün-Doğan, Ö., Şimşek-Kiper, P. Ö., Alikaşifoğlu, M., Boduroğlu, K., & Utine, G. E. (2021). Diagnostic yield of whole-exome sequencing in non-syndromic intellectual disability. *Journal of Intellectual Disability Research: JIDR*, *65*(6), 577–588. https://doi.org/10.1111/jir.12835

Taylor, J. L., Debost, J.-C. P. G., Morton, S. U., Wigdor, E. M., Heyne, H. O., Lal, D., Howrigan, D. P., Bloemendal, A., Larsen, J. T., Kosmicki, J. A., Weiner, D. J., Homsy, J., Seidman, J. G., Seidman, C. E., Agerbo, E., McGrath, J. J., Mortensen, P. B., Petersen, L., Daly, M. J., & Robinson, E. B. (2019). Paternal-age-related de novo mutations and risk for five disorders. *Nature Communications*, *10*, 3043. https://doi.org/10.1038/s41467-019-11039-6

Tchuisseu-Kwangoua, L. A., Kamtchum-Tatuene, J., Tekendo-Ngongang, C., Pengelly, R. J., & Self, J. (2023). Bridging the language gap—A call for the wider use of Human phenotype ontology by non-geneticist clinicians when requesting genomic tests. *European Journal of Medical Genetics*, *66*(2), 104679. https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2022.104679

Tillotson, R., & Bird, A. (2020). The Molecular Basis of MeCP2 Function in the Brain. *Journal of Molecular Biology*, *432*(6), 1602–1623. https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.10.004

Treatable Intellectual Disability. (n.d.). Retrieved December 12, 2018, from http://www.treatable-id.org/

Tress, M. L., Abascal, F., & Valencia, A. (2017). Alternative splicing may not be the key to proteome complexity. *Trends in Biochemical Sciences*, *42*(2), 98–110. https://doi.org/10.1016/j.tibs.2016.08.008

van Karnebeek, C. D. M., Houben, R. F. A., Lafek, M., Giannasi, W., & Stockler, S. (2012). The treatable intellectual disability APP www.treatable-id.org: A digital tool to enhance diagnosis & care for rare diseases. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *7*, 47. https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-47

van Karnebeek, C. D. M., Jansweijer, M. C. E., Leenders, A. G. E., Offringa, M., & Hennekam, R. C. M. (2005). Diagnostic investigations in individuals with mental retardation: A systematic literature review of their usefulness. *European Journal of Human Genetics: EJHG*, *13*(1), 6–25. https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201279

van Karnebeek, C. D. M., & Stockler, S. (2012). Treatable inborn errors of metabolism causing intellectual disability: A systematic literature review. *Molecular Genetics and Metabolism*, *105*(3), 368–381. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2011.11.191

Vidal, S., Xiol, C., Pascual-Alonso, A., O'Callaghan, M., Pineda, M., & Armstrong, J. (2019). Genetic Landscape of Rett Syndrome Spectrum: Improvements and Challenges. *International Journal of Molecular Sciences*, *20*(16), 3925. https://doi.org/10.3390/ijms20163925

Vissers, L. E. L. M., Gilissen, C., & Veltman, J. A. (2016). Genetic studies in intellectual disability and related disorders. *Nature Reviews Genetics*, *17*(1), 9–18. https://doi.org/10.1038/nrg3999

Vrijenhoek, T., Middelburg, E. M., Monroe, G. R., van Gassen, K. L. I., Geenen, J. W., Hövels, A. M., Knoers, N. V., van Amstel, H. K. P., & Frederix, G. W. J. (2018). Whole-exome sequencing in intellectual disability; cost before and after a diagnosis. *European Journal of Human Genetics: EJHG*, *26*(11), 1566–1571. https://doi.org/10.1038/s41431-018-0203-6

Wadhawan, I., Hai, Y., Foyouzi Yousefi, N., Guo, X., Graham, J. M., & Rosenfeld, J. A. (2019). De novo copy number variants and parental age: Is there an association? *European Journal of Medical Genetics*, 103829. https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2019.103829

Wadhwa, R. R., Park, D. Y., & Natowicz, M. R. (2018). The accuracy of computer-based diagnostic tools for the identification of concurrent genetic disorders. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, *176*(12), 2704–2709. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.40651

Wang, R., Lei, T., Fu, F., Li, R., Jing, X., Yang, X., Liu, J., Li, D., & Liao, C. (2019). Application of chromosome microarray analysis in patients with unexplained developmental delay/intellectual disability in South China. *Pediatrics and Neonatology*, *60*(1), 35–42. https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2018.03.006

Wang, S.-H., Wu, C.-S., Hsu, L.-Y., Lin, M.-C., Chen, P.-C., Thompson, W. K., & Fan, C.-C. (2022). Paternal age and 13 psychiatric disorders in the offspring: A population-based cohort study of 7 million children in Taiwan. *Molecular Psychiatry*, *27*(12), Article 12. https://doi.org/10.1038/s41380-022-01753-x

Wechsler, D. (1958). *The Measurement And Appraisal Of Adult Intelligence* (Four). The

Williams & Wilkins Company.

Wechsler, D. (2008). *WAIS-IV Administration and Scoring Manual (Wechsler Adult Intelligence Scale* (4th ed.). Pearson.

WHO | Cost-effectiveness analysis for health interventions. (n.d.). WHO. Retrieved August 7, 2018, from http://www.who.int/heli/economics/costeffanalysis/en/

Willemsen, M. H., & Kleefstra, T. (2014). [Genetic diagnostics in intellectual disability: What is the benefit?]. *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde*, *158*, A8098.

Wood, K. A., & Goriely, A. (2022). The impact of paternal age on new mutations and disease in the next generation. *Fertility and Sterility*, *118*(6), 1001–1012. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.10.017

Wright, C. F., McRae, J. F., Clayton, S., Gallone, G., Aitken, S., FitzGerald, T. W., Jones, P., Prigmore, E., Rajan, D., Lord, J., Sifrim, A., Kelsell, R., Parker, M. J., Barrett, J. C., Hurles, M. E., FitzPatrick, D. R., Firth, H. V., & DDD Study. (2018). Making new genetic diagnoses with old data: Iterative reanalysis and reporting from genome-wide data in 1,133 families with developmental disorders. *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, *20*(10), 1216–1223. https://doi.org/10.1038/gim.2017.246

Wrigth, J. (2015). *International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences* (2nd ed.). Elsevier.

Ye, X.-G., Liu, Z.-G., Wang, J., Dai, J.-M., Qiao, P.-X., Gao, P.-M., & Liao, W.-P. (2021). YWHAG Mutations Cause Childhood Myoclonic Epilepsy and Febrile Seizures: Molecular Sub-regional Effect and Mechanism. *Frontiers in Genetics*, *12*, 632466. https://doi.org/10.3389/fgene.2021.632466

Zechner, U., Wilda, M., Kehrer-Sawatzki, H., Vogel, W., Fundele, R., & Hameister, H. (2001). A high density of X-linked genes for general cognitive ability: A run-away process shaping human evolution? *Trends in Genetics*, *17*(12), 697–701. https://doi.org/10.1016/S0168-9525(01)02446-5

Zhang, F., Gu, W., Hurles, M. E., & Lupski, J. R. (2009). Copy number variation in human health, disease, and evolution. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, *10*, 451–481. https://doi.org/10.1146/annurev.genom.9.081307.164217

7. Glosario de términos

Genoma: Es la instrucción entera del ADN encontrada en las células. Esta se puede encontrar en el núcleo o la mitocondria. Un genoma contiene toda la información necesaria para el desarrollo y adecuado funcionamiento de un individuo[2].

Genético, ca: Es el estudio de los genes y la herencia (como ciertos rasgos o cualidades son trasladadas de padres a la descendencia a través del ADN)[3].

Variación genómica: Se refiere a las diferencias de las secuencias entre individuos o poblaciones. Algunas variantes tienen influencias biológicas (ej. enfermedades genéticas), mientras que otras no provocan ninguna alteración, y otras son asociadas a evolución[4].

Variante genética: Cambio en la secuencia del ADN dentro de un gen. Estos cambios previamente se conocían con el nombre de mutaciones[5].

Síndrome: complejo reconocible de hallazgos físicos y síntomas el cual indican una "condición" la cual la causa es no necesariamente entendida[6].

Sindrómico: Perteneciente o relativo a un síndrome[7].

Discapacidad intelectual sindrómica: Es una discapacidad intelectual de origen genético y poco frecuente, caracterizada por discapacidad intelectual asociada a otras anomalías variables, en ausencia de un síndrome bien caracterizado. Las anomalías asociadas pueden incluir dismorfia facial, signos y síntomas neurológicos, trastornos de la conducta y anomalías de otros sistemas orgánicos diversos[8].

Fenotipo: Característica morfológica, fisiológica o bioquímica observable de un individuo determinado por la influencia de su genotipo y el medio ambiente[9].

Intragénico: Ser u ocurrencia dentro de un gen[10].

---

[2] https://www.genome.gov/genetics-glossary/Genome
[3] https://dle.rae.es/gen%C3%A9tico
[4] https://www.genome.gov/genetics-glossary/Genomic-Variation
[5] https://medlineplus.gov/spanish/genetica/entender/variantesytrastornos/genvariante/
[6] Calvo F, Karras BT, Phillips R, Kimball AM, Wolf F. Diagnoses, syndromes, and diseases: a knowledge representation problem. AMIA Annu Symp Proc. 2003;2003:802.
[7] https://dle.rae.es/sindr%C3%B3mico
[8] https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=528084
[9] Winawer MR. Phenotype definition in epilepsy. Epilepsy Behav. 2006 May;8(3):462-76
[10] https://www.merriam-webster.com/dictionary/intragenic

8. ANEXOS

Anexo 1. Operacionalización de variables

Variables	Definición		Valores posibles	Tipo de variable	Fuente
	Conceptual	Operacional			
Sociodemográficas					
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas (ASALE, n.d.)	Asignado en HC o DNI	Masculino /Femenino	Categórica, dicotómica	HC o DNI
Edad	Espacio de años que han corrido de un tiempo a otro (ASALE, n.d.)	Edad en HC al momento del estudio o partir de la fecha de nacimiento	Desde 0 días hasta 17 años con 11 meses y 30 días	Numérica, continua	HC o DNI
Edad de la madre	Espacio de años que han corrido de un tiempo a otro (ASALE, n.d.)	Edad en HC al momento del estudio o partir de la fecha de nacimiento	Mayor a 16 años	Numérica, continua	HC o DNI
Edad del padre	Espacio de años que han corrido de un tiempo a otro(ASALE, n.d.)	Edad en HC al momento del estudio o partir de la fecha de nacimiento	Mayor a 16 años	Numérica, continua	HC o DNI
Procedencia	Origen, principio de donde nace o se deriva algo (ASALE, n.d.)	Distrito, provincia, departamento	Abierta	Categórica, policotómica	Historia clínica
Ancestría	Perteneciente o relativo a los antepasados (ASALE, n.d.)	Lugar de procedencia de abuelos que se obtendrá de los heredogramas realizados en consulta	Abierta	Categórica, policotómica	Historia clínica
Evaluación antropométrica					
Peso	Fuerza con que la Tierra atrae a un cuerpo (ASALE, n.d.)	Medido en Kg	Mayor de 700 g menor de infinito	Numérica, continua	Historia clínica
Talla	Estatura o altura de las personas (ASALE, n.d.)	Medido en cm	Mayor de 32 cm menor de infinito	Numérica, continua	Historia clínica
Perímetro cefálico	Medida de la circunferencia cefálica dsdeel punto de la glabela y la parte más prominente del occipucio (Hall et al., 2006)	Medico en cm	Mayor de 25 cm menor de infinito	Numérica, continua	Historia clínica
Diagnóstico					
Patrón de Herencia	Forma en la que enfermedad se transmite (Klein, Eva et al., 2012)	Patrón obtenido por heredograma	Recesivo o dominante (ligado al X o autosómico), esporádico o *de novo*.	Categórica, policotómica	Heredograma
Genotipo	Variante patogénica o probablemente patogénica (Richards et al., 2015)	Hallazgo relacionado en el análisis de matrices o de secuenciación	Variante en un único nucléotido Variante en múltples nucléotidos	Catefórica, dicotómica	Historia clínica
Fenotipo	Características clínicas del sujeto (Köhler et al., 2019)	Cuadro clínico al momento del estudio	Abierta, HP (*Human Phenotype*)	Categórica, policotómica	Historia clínica
Retraso del desarrollo psicomotor (RDPM)	Retraso del desarrollo en el que los logros del desarrollo aparecen con una secuencia lenta para su edad o cualitativamente alterada(Katz & Lazcano-Ponce, 2008)	Compromiso de dos áreas: Motora Cognitiva Comportamiento Lenguaje	Con retraso psicomotor/sin retraso psicomotor	Categórica, dicotómica	Historia clínica
Discapacidad intelectual	Afectación en los 3 dominios: -intelectual -habilidades básicas -interacción social(Smigiel & Demkow, 2016)	Coeficiente intelectual medido a través de la prueba de Wechler	Coeficiente intelectual menor a 70	Numérica, discreta	Historia clínica
Dismorfias	Diferencia anormal en la estructura corporal. (ASALE, n.d.)	Se evaluará mediante la descripción de hallazgos físicos	Con o sin dismorfia	Categórica, dicotómica	Historia clínica
Comorbilidades	Presencia de dos o más enfermedades al mismo tiempo en una persona(ASALE, n.d.)	Se considerarán los hallazgos en esta institución y en otras si es pertinente	Trastorno del espectro autista / Epilepsia / Otras	Categórica, policotómica	Historia clínica

Anexo 2. Aprobación del Comité de Ética del INSN

PERÚ | MINISTERIO DE SALUD | INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para mujeres y hombres

"Año del Bicentenario del Perú: 200 años de Independencia"

Lima, 17 de noviembre de 2021

OFICIO N° 284-2021-CIEI-INSN

Sr.
Doctor
HUGO ABARCA BARRIGA
Investigador principal del proyecto de investigación **PI-81/20**
Presente. -

Asunto: Se aprueba el proyecto de investigación **PI-81/20**, titulado "Determinación de variantes intragénicas en pacientes de 5-18 años con discapacidad intelectual en el Instituto Nacional de Salud del Niño-Breña. 2021-2023".

De mi mayor consideración:

Es grato dirigirme a usted para saludarlo cordialmente y asimismo informarle que con relación al proyecto de investigación **PI-81/20**, titulado: *"Determinación de variantes intragénicas en pacientes de 5-18 años con discapacidad intelectual en el Instituto Nacional de Salud del Niño-Breña. 2021-2023"*,

El Comité Institucional de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Salud del Niño, en su sesión virtual N° 22-2021 de fecha 17 de noviembre de 2021, ha acordado la **APROBACIÓN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**, para lo cual se indica lo siguiente:

1. La vigencia de esta aprobación es desde el 17 de noviembre de 2021 al 16 de noviembre de 2022.
2. Toda enmienda o adenda que requiera el Protocolo debe ser presentado al CIEI y no podrá implementarla sin la debida aprobación.
3. Según reglamento deben presentar 01 informe de avance cumplidos los 06 meses y el informe final debe ser presentado al año de su aprobación.
4. Los trámites para su renovación deberán iniciarse 30 días antes de su vencimiento y deberá presentarse juntamente con el informe de avance correspondiente.

Sin otro particular, quedo de Ud.,

Atentamente,

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO
Dra. MARIA DEL CARMEN GASTAÑAGA RUIZ
C.M.P. 34500 R.N.E. 8543
PRESIDENTE
Comité Institucional de Ética en Investigación

DRA. MARÍA DEL CARMEN GASTAÑAGA RUÍZ
Presidenta del Comité Institucional de Ética en Investigación,
Instituto Nacional de Salud del Niño

Anexo 3: Consentimiento informado

Proyecto: Determinación de variantes genéticas intragénicas en pacientes con discapacidad intelectual en el Instituto Nacional de Salud del Niño-Breña. 2021-2023

Investigador:

- Hugo Hernán Abarca Barriga. Médico. Instituto Nacional de Salud del Niño. Tel: 3300066, Anexo 2370; Cel: 979301132; *e-dirección*: habarca@insn.gob.pe; hernanabar@yahoo.es

¿Cuál es el objetivo del Proyecto de la investigación?

Los seres humanos estamos formados por trillones de células, las cuales en su mayoría contiene el núcleo donde se encuentra una estructura conocida como **ADN (ácido desoxiribonucleico)**, la cual contiene la información que establece nuestras características: talla, voz, color de ojos, color de pelo, entre otros.

Los cambios en la información de ADN pueden ser en una sola letra (conocido como nucleótidos) o a veces compromete una o varias letras.

Estamos realizando una investigación para detectar estos cambios a nivel del ADN para poder establecer la causa de la discapacidad intelectual utilizando las técnicas de secuenciación de exoma total y del análisis de exoma por micromatrices. Tenemos una posibilidad de encontrar la etiología (causa) en un 60-70%.

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

Si usted accede a que su hijo(a) participe en este estudio, tendrá que haber entendido la finalidad del estudio y luego de absolver las preguntas que usted considere hacernos, firmar el consentimiento informado, y permitirnos extraer 3 ml de sangre (cerca de una cucharita de té) de su hijo(a) para realizar la técnica de *secuenciación de exoma total y* si esta prueba saliera negativa, pasaríamos a detectar *el análisis del exoma por micromatrices.*

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

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

¿Tengo que pagar algo para participar en este proyecto?

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

¿Qué beneficio obtengo?

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

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

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

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

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

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

¿Qué pasará si decido no aceptar?

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

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

Si tiene alguna duda sobre este proyecto, puede hacer preguntas en cualquier momento al investigador principal.

- Hugo Hernán Abarca Barriga. Médico. Instituto Nacional de Salud del Niño. Tel: 3300066, Anexo 2370; Cel: 979301132; *e-dirección*: habarca@insn.gob.pe; hernanabar@yahoo.es

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

Desde ya le agradecemos su participación.

Declaración Voluntaria de Participación

Yo,_____, responsable y apoderado directo del niño(a)_____, de _____meses/años de edad, con N° de DNI:_____, otorgo de manera voluntaria mi permiso para que se incluya como sujeto de estudio en el Proyecto de Investigación médica intitulado **Determinación de variantes genéticas intragénicas en pacientes de 5-18 años con discapacidad intelectual en el Instituto Nacional de Salud del Niño-Breña. 2021-2023.**

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

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

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

Que los datos clínicos de mi hijo(a) o poderdante sean utilizados por los investigadores para este estudio en especifico.	Sí☐	No☐
Que los datos clínicos de mi hijo(a) o poderdante sean utilizados por los investigadores para otras investigaciones que crean pertinentes.	Sí☐	No☐
Que los resultados del estudio molecular de mi hijo(a) o poderdante sean utilizados por los investigadores para este estudio en específico.	Sí☐	No☐
Que los resultados de mi hijo(a) o poderdante sean utilizados por los investigadores para otras investigaciones que crean pertinentes.	Sí☐	No☐
Que se le pueda realizar fotografías a mi hijo(a) el cual se cuidará la identidad. Estas imágenes podrían ser publicadas en una revista científica.	Sí☐	No☐
Que el ADN sea guardado por los investigadores para estudios posteriores.	Sí☐	No☐

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

_____

Nombre del Participante (en letra imprenta)

_____ _____ _____

Nombre del (la) Padre, Madre o Tutor Firma Fecha

(En letra imprenta) DNI:

_____ _____ _____

Nombre del Personal de Servicio Firma Fecha

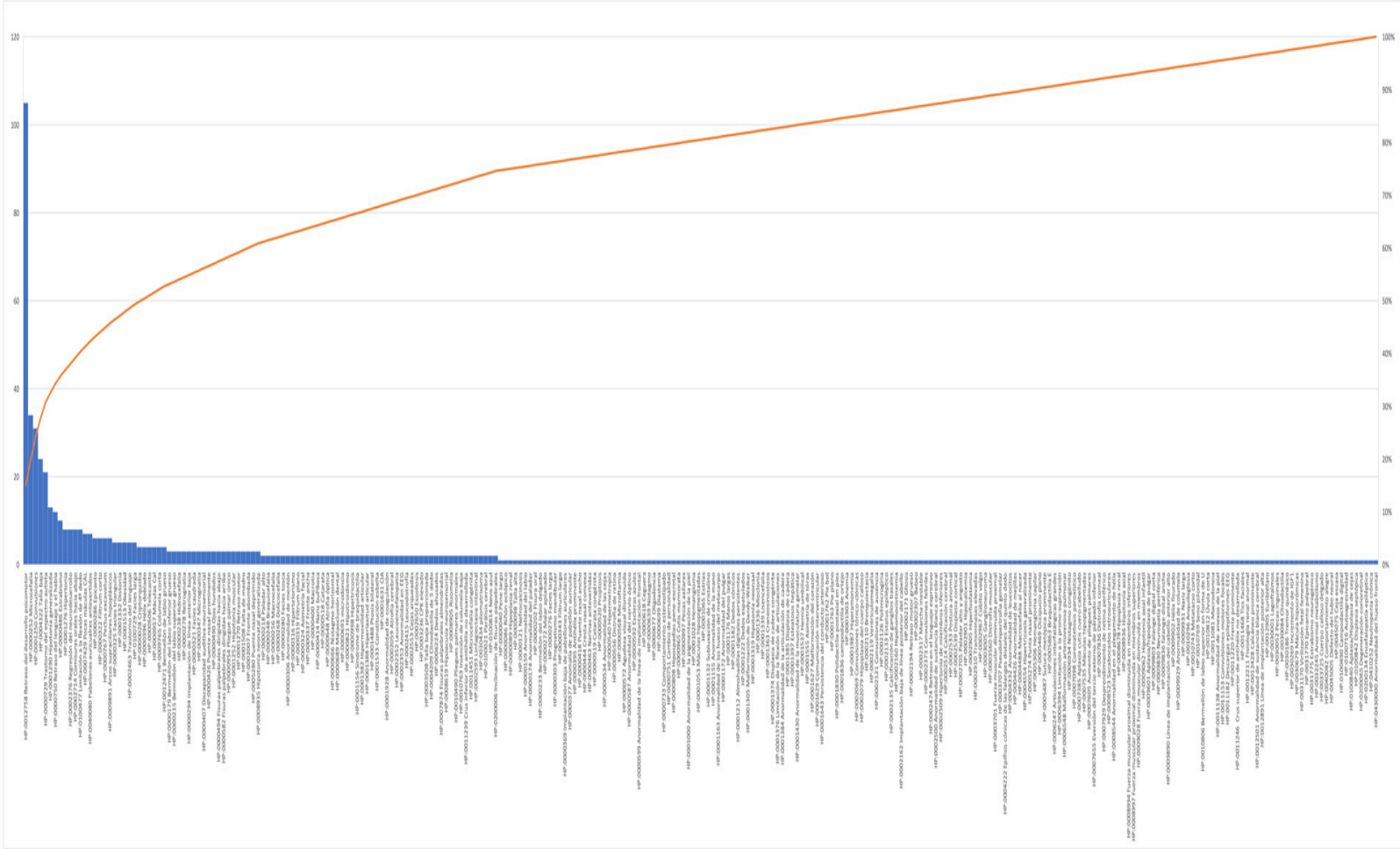
Responsable de Consentimiento Informado DNI:

(En letra imprenta)

Anexo 4. Matriz de consistencia

Problema	Objetivos	Hipótesis	Variables e indicadores
General ¿Cuáles son las variantes patogénicas o probablemente patogénicas intragénicas en pacientes con discapacidad intelectual atendidos en el Instituto Nacional de Salud del Niño 2021-2023? **Específicos** a. ¿Cuál es la frecuencia de las variantes de un único nucleótido (patogénicas o probablemente patogénicas) en pacientes con discapacidad intelectual en el INSN? b. ¿Cuál es la frecuencia de las variantes en múltiples nucleótidos (patogénicas o probablemente patogénicas) en pacientes con discapacidad intelectual en el INSN? c. ¿Cuál es la frecuencia y su asociación de signos dismorfólogicos con el tipo de variante genética y la herencia mendeliana en el INSN? d. ¿Cuál es la frecuencia y su asociación con otros trastornos del neurodesarrollo con el tipo de variante genética y la herencia mendeliana en el INSN?	**Objetivo general** Determinar las variantes patogénicas o probablemente patogénicas intragénicas en pacientes con discapacidad intelectual en el Instituto Nacional de Salud del Niño entre los años 2021-2023. **Objetivos específicos** Establecer la frecuencia de las variantes únicas de un nucleótido (patogénicas o probablemente patogénicas) en pacientes con discapacidad intelectual en el INSN. Determinar la frecuencia de las variantes en múltiples nucleótidos (patogénicas o probablemente patogénicas) en pacientes con discapacidad intelectual en el INSN. Establecer la frecuencia y su asociación de signos dismorfólogicos con el tipo de variante genética y la herencia mendeliana en el INSN. Establecer la frecuencia y su asociación con otros trastornos del neurodesarrollo con el tipo de variante genética y la herencia mendeliana en el INSN.	No aplica	**Variables** **Socio-demográficas** Sexo Edad Edad de la madre Edad del padre Procedencia Ancestría **Evaluación antropométrica** Peso Talla Perímetro cefálico **Dlagnóstico** Patrón de Herencia Genotipo Fenotipo Retraso del desarrollo psicomotor (RDPM) Discapacidad intelectual Dismorfias Comorbilidades

Anexo 5. Material Suplementario 1. Fenotipos humanos o HPs descritos en los pacientes con discapacidad intelectual con estudios genómicos. INSN. 2021-2023.



Anexo 6. Material Suplementario 2. Conglomerados jerárquicos de los fenotipos (HPs) de los pacientes con discapacidad intelectual con estudios genómicos. INSN. 2021-2023.

