



Nº 128 -2019-DG-INSN

### RESOLUCION DIRECTORAL

Lima, 25 de mayo de 2019

**Visto,** el expediente con Registro DG-007548-2019, que contiene el Memorando Nº 119-SG-DIDBT-INSN-2019 del Servicio de Genética y Errores Innatos del Metabolismo;

#### CONSIDERANDO:

Que, los numerales II y VI del Título Preliminar de la Ley Nº 26842, Ley General de Salud, establecen que la protección de la salud es de interés público y por tanto es responsabilidad del Estado regularla, vigilarla y promoverla;

Que, los literales c) y d) del Artículo 12º del Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Salud del Niño, aprobado por Resolución Ministerial Nº 083-2010/MINSA, contemplan dentro de sus funciones el implementar las normas, estrategias, metodologías e instrumentos de la calidad para la implementación del Sistema de Gestión de la Calidad, y asesorar en la formulación de normas, guías de atención y procedimientos de atención al paciente;

Que, con Memorando Nº 513-2019-DG/INSN, de fecha 17 de mayo de 2019, la Dirección General emite opinión favorable respecto a la "Guía Técnica para la solicitud de Análisis Cromosómico por Micromatrices (Microarray)", elaborada por el Servicio de Genética y Errores Innatos del Metabolismo del Instituto Nacional de Salud del Niño;

Con la Visación de la Dirección Adjunta, la Dirección Ejecutiva de Investigación, Docencia en Apoyo al Diagnóstico y Tratamiento, el Departamento de Biotecnología, la Oficina de Gestión de la Calidad, y la Oficina de Asesoría Jurídica del Instituto Nacional de Salud del Niño, y;

De conformidad con lo dispuesto en la Ley Nº 26842, Ley General de Salud, y el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Salud del Niño, aprobado con Resolución Ministerial Nº 083-2010/MINSA;

#### SE RESUELVE:

**Artículo Primero.** - Aprobar la "Guía Técnica para la solicitud de Análisis Cromosómico por Micromatrices (Microarray)", que consta de (20) folios, elaborada por el Servicio de Genética y Errores Innatos del Metabolismo del INSN.





**Artículo Segundo.** - Encargar a la Oficina de Estadística e Informática, la publicación de la "Guía Técnica para la solicitud de Análisis Cromosómico por Micromatrices (Microarray)" en la página web del Instituto Nacional de Salud del Niño.

**Regístrese, Comuníquese y Publíquese.**



MINISTERIO DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO  
*[Signature]*  
Dr. Jorge *[Signature]* Miranda  
DIRECTOR GENERAL  
C.M.F. 13616 R.N.E. 2027 - 6901

PERU Ministerio de Salud Instituto Nacional de Salud del Niño - Breña  
CERTIFICO: Que la presente copia fotostática es exactamente igual al original que he tenido a la vista y que he devuelto en este mismo acto al interesado  
**30 MAYO 2019**  
Reg. N° **404** *[Signature]*  
CARLOS ANTONIO CHAVEZ PASTRANA  
FEDATARIO - INSN

**JJM/CGS/achj**  
**DISTRIBUCIÓN:**

- ( ) DG
- ( ) DA
- ( ) DEIDADT
- ( ) DIDBT
- ( ) OEI
- ( ) OAJ
- ( ) OGC

# GUÍA TÉCNICA PARA LA SOLICITUD DE ANÁLISIS CROMOSÓMICO POR MICROMATRICES (*MICROARRAY*)

**SERVICIO DE GENÉTICA & EIM  
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO**

**2019**

**Autores:** Dr. Miguel Chávez Pastor

Dr. Hugo Hernán Abarca Barriga



MINISTERIO DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

Dr. Miguel Chávez Pastor  
Jefe del Servicio de Genética y EIM  
C.M.P. 17942 - REN 8074-21349

## I. FINALIDAD

Las enfermedades genéticas tienen una heterogeneidad clínica y genética muy amplia, así como una edad de aparición muy variable.

En relación con la heterogeneidad clínica, las enfermedades genéticas presentan diversa sintomatología como talla corta, discapacidad intelectual, macrocefalia, microcefalia, trastornos del desarrollo sexual, diabetes, retraso del desarrollo psicomotor, neuroregresión, movimientos involuntarios, epilepsia, malformaciones congénitas, displasias esqueléticas, entre muchas otras; formando parte de síndromes o podrían ser aisladas (no sindrómicas).

En la mayoría de los casos, se pueden ver casos "aislados", sin antecedentes familiares de por medio. En relación con la herencia pueden ser dominantes o recesivas, subclasificadas en autosómicas o ligadas al cromosoma X. Es de suma importancia; por lo tanto, definir el diagnóstico exacto, el cual permitirá conocer el pronóstico, el riesgo de recurrencia familiar y con mayor facilidad realizar el asesoramiento genético.

En tal sentido, el llegar al diagnóstico se convierte en un gran reto; sin embargo, en algunos casos, se puede llegar al diagnóstico sólo a través de una evaluación clínica, el cual está basado en la experiencia clínica del médico, o en programas informáticos como el *OMIM*, *Phenomizer*, *Face2Gene*, *London Medical Databases*, *Possum*, *FindZebra*, entre otros(1-5).

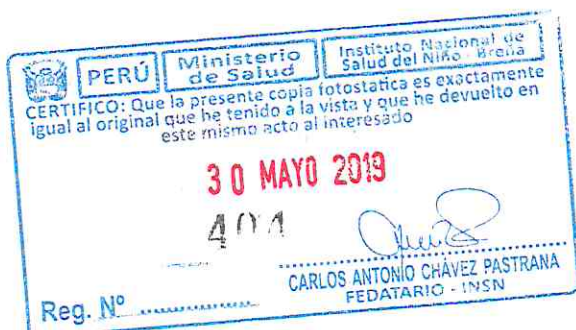
Estas enfermedades necesitan ser diagnosticadas para brindar el adecuado asesoramiento genético a las familias y evitar riesgos futuros que afecten su bienestar y su calidad de vida. Para el Estado, la práctica del diagnóstico genético y asesoramiento de las familias van a repercutir en el uso racional de los recursos de los establecimientos de salud. El diagnóstico molecular es imprescindible cuando otros métodos no nos brindan una ayuda diagnóstica (cariotipo, FISH, MLPA) y más aún sin no tenemos implementado en nuestro medio.

El determinar las variaciones en el número de copias (CNV- *copy number variation*-) con miras a brindar sugerencias para el manejo de la entidad, así como tratamiento y consejo familiar. **El método para determinar estas CNVs, es el Análisis Cromosómico por Micromatrices (*microarray*), el cual es una prueba molecular de laboratorio que se realiza a partir de una muestra de sangre u otro tejido en un individuo, con la finalidad de conocer las CNV frecuentes y raras presentes en el genoma de un individuo, causantes de alguna condición específica.**

## II. OBJETIVO

### a. General

Disminuir la variabilidad profesional y determinar los parámetros o indicaciones en la solicitud del análisis cromosómico por micromatrices en los profesionales con la finalidad de brindar el diagnóstico preciso y con esto conocer de una manera más oportuna el diagnóstico, y poder ofrecer el asesoramiento genético y pautas terapéuticas.



MINISTERIO DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

Dr. Miguel Chávez Pastor  
Jefe del Servicio de Genética y EIM  
C.M.P. 17942 - REN 8074-21349

## b. Específicos

1. Aumentar la tasa de diagnóstico molecular en pacientes evaluados en el Servicio de Genética.
2. Disminuir el número de personas afectadas, mediante un asesoramiento genético adecuado.
3. Ofrecer recomendaciones terapéuticas específicas, en correlación según los hallazgos moleculares.
4. Disminuir el número de solicitudes de exámenes complementarios innecesarios o de poca relevancia.

## III. AMBITO DE APLICACIÓN

Personal médico del Servicio de Genética & EIM del Instituto Nacional de Salud del Niño

## IV. NOMBRE DEL PROCESO A ESTANDARIZAR

Análisis cromosómico por micromatrices

## V. CONSIDERACIONES GENERALES

### 5.1. DEFINICIONES OPERATIVAS

1. **Variantes.** También conocidas, anteriormente, como mutaciones; los cuales son cambios relativos dentro de un genoma determinado.

i. Las variantes las podemos clasificar, según el número de nucleótidos en:

- a. Variante de un nucleótido.
- b. Variante de múltiples nucleótidos.
- c. Variantes en el número de copias.

ii. Las variantes en el número de copias o CNV (del inglés *copy number variation*), están definidas como variaciones con un tamaño mayor a 50 pb, las cuales podrían estar en ganancia (duplicaciones) o pérdida (deleciones) (6,7).

iii. Estas CNVs podrían ser clasificadas, según su patogenicidad en(1,8,9):

- a. *CNV patogénico*: aquellos que involucre a más de 100 genes, que han sido descritos en base de datos como *DECIPHER*®, *OMIM*, *NCBI*, etc., y que incluya a los genes con sensibilidad de dosis (haploinsuficiencia o triplosensibilidad).
- b. *CNV probablemente patogénico*: aquellos que tienen un tamaño que involucre entre 10 a 100 genes o CNVs con tamaño mayor a 500 kb y con una frecuencia menor a 0,1% en estudios poblacionales. También serán considerados aquellos CNVs encontrados en un caso aislado reportado en la literatura como patogénico y que afecten parcialmente a genes con sensibilidad de dosis.
- c. *CNV de patogenicidad desconocida*: su tamaño contiene a menos de 10 genes, no se ha reportado un hallazgo clínico, y no se encuentran dentro variaciones comunes.



- d. *CNV probablemente benigno*, hay alguna evidencia que no causaría el fenotipo clínico del paciente, y son encontrados por ejemplo en el DGV. No está reportado como un polimorfismo común.
- e. *CNV benigno*, son los que no tienen asociación con un fenotipo clínico, con conocidos como polimórficos, son muy frecuentes en la población (>1%) y son clasificadas en base de datos curadas.

2. **Pérdida de heterocigosidad (LOH-loss of heterozygosity).** Fenómeno por el cual se pierde la heterocigosidad en un segmento genómico largo(10).
3. **Regiones de homocigosidad (ROH- Regions of homozygosity).** Son segmentos del genoma que muestran homocigosidad continua sin heterocigosidad intermedia(10). Si el ROH está entre 5-10 Mb podría indicar sugestivo de una entidad recesiva autosómica. Si el ROH es mayor a 10 Mb se podría deber a una disomía uniparental(10). Por otro lado, si el porcentaje total de ROH en los cromosomas autosómicos es mayor a 0,5% nos indicaría consanguinidad según la siguiente tabla:

Parentesco	Grado de relación	Coefficiente de endogamia	Proporción teórica idéntica descendientes	Rango en Mb	Rango de Mb	Promedio Mb	Rango de %
Padres-hijos; hermanos	Primer	1/4	25%	540	1080	720	19 38
Tío-sobrino; primos de primer grado doble	Segundo	1/8	12.50%	270	539	360	9.4 19
Primos de primer grado	Tercer	1/16	6.25%	135	269	180	4.7 9.3
Primos de segundo grado	Cuarto	1/32	3.13%	68	134	90	2.4 4.7
Primos de tercer grado	Quinto	1/64	1.56%	0	67	0	0.5 2.4

4. **Micromatrices:** Las micromatrices es una tecnología utilizada desde el año 1995, que consiste en utilizar un "chip" ordenado en filas, con la intención de poder observar la expresión de genes, ARN, proteínas, etc. A través del uso las micromatrices con la genómica comparada (CGH- *comparative genome human-*) y/o los polimorfismos únicos de nucleótidos (SNP- *single nucleotide polymorphism*) se determina las variantes en el número de copias en el genoma(11). A la técnica que determina estos CNVs en todo el genoma se le conoce con el nombre de **análisis cromosómico por micromatrices(12)**.

- i. Los nombres alternativos utilizado en la la práctica clínica son(13,14):
  - a. *Chromosomal microarray analysis* (CMA).
  - b. Array CGH.
  - c. Microarreglos.
- ii. El análisis cromosómico por micromatrices se puede realizar mediante el uso de marcadores como los(15-17):



MINISTERIO DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO  
Dr. Miguel Chávez Pastor  
Jefe del Servicio de Genética y EIM  
C.M.P. 17942 - REN 8074-21349

- a. Oligonucleótidos.
- b. SNP.
- c. Las diferencias entre estas plataformas son la siguientes:

Diseño de matriz	Array- SNP	Array CGH	aCGH + SNP
<b>Número de marcadores</b>	Longitud de sondas de oligonucleótidos: ~25	Longitud de sondas de oligonucleótidos: 60-70 pb	Longitud de sondas de oligonucleótidos: 60-70 pb
<b>Modo de detección</b>	Sondas de número de copias + Sondas SNP (alta densidad)	Sólo sondas de número de copias	Sondas de número de copias + Sondas SNP (baja y media densidad)
<b>Modo de hibridización</b>	Sólo se hibrida el ADN del paciente	Hibridación del ADN del paciente y un ADN de referencia	Hibridación del ADN del paciente y un ADN de referencia
<b>Tipo de alteraciones detectadas</b>	Detección de DUP, consanguinidad, CNVs	CNVs No detecta DUP y consanguinidad	Detección de DUP, consanguinidad y CNV

El número de marcadores y la densidad en el genoma varía según los fabricantes, existiendo desde 60 000 hasta más de 2 000 000(18–21).

### 5.2. ETIOLOGÍA

Las variantes en el número de copias pueden ser ocasionadas *de novo* (dominantes), heredadas de ambos padres (recesivas autosómicas), o heredadas de un solo progenitor (dominantes, recesivas ligadas al cromosoma X, disomías uniparentales).

### 5.3. FISIOPATOLOGÍA

Las CNVs patogénicas o probablemente patogénicas provocarán un fenotipo determinado según el gen o los genes afectados, si son en ganancia o pérdida, así como la combinación con factores ambientales, y otras variantes modificadoras (SNV, CNV). Dependiendo de si existiera un CNV en ganancia o pérdida provocará triplosensibilidad o haploinsuficiencia respectivamente. Otra manera de provocar un fenotipo es por la fusión de genes o interrupción de estos. Se ha encontrado que algunos CNVs que no contienen genes (CNVs no codificantes), son regiones reguladoras de otro(s) gen(es) (22–25). Por otro lado el CMA con SNP, tiene la posibilidad de encontrar regiones con homocigosidad (ROH) el cual indicaría posibles disomías uniparentales o incluso indicarnos coeficiente de endogamia altos, lo cual estaría en relación a una posible entidad de herencia recesiva autosómica(26). Las disomías uniparentales, según la región afectada, estaría relacionada a genes que se ha modificado la impronta o la aparición de enfermedades recesivas autosómicas(27).



MINISTERIO DE SALUD  
 INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO  
 Dr. Miguel Chávez Pastor  
 Jefe del Servicio de Genética y EIM  
 B.M.P. 17942 - REN 8074-21349



#### 5.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Se ha descrito alrededor de **10 000** enfermedades genéticas distintas (28). Las enfermedades raras, son un grupo de estas enfermedades que tienen una presentación de 1 por cada 2 000 personas. Se estima que el número de pacientes afectados es el 6-8% (30-31) de la población en general; calculando por lo tanto que el número de personas afectadas en nuestro territorio es de hasta **2 400 000 personas**. El 80% de las personas afectadas tienen como base una etiología genética (29).

En relación a la heterogeneidad genética, hasta la fecha, se conoce que el número de fenotipos en los cuales hay una base genética es de alrededor de **6 077** (32); a pesar que hasta la fecha se ha descrito que el genoma humano contiene alrededor de **19 000 genes**(33).

Las manifestaciones clínicas se pueden observar desde la etapa fetal hasta la etapa de adulto mayor(34).

La prevalencia mundial de discapacidad intelectual (DI) oscila entre 1 y el 3% de la población, teniendo el 85% de estos una etiología genética (35). En Latinoamérica la prevalencia de DI está entre el 3% al 12,9% de la población(36), estimándose que entre 900 000 y 3 870 000 peruanos tendrían DI. La prevalencia del trastorno del espectro autista (TEA) en menores de 18 años de edad es de 1,5-2%(37). En este mismo sentido se estima que la prevalencia de talla corta en los niños es de 4,6%(38). La prevalencia de recién nacidos con síndrome malformativo (más de dos malformaciones mayores) se estima entre el 1-3% (39).

Los CNVs patogénicos (o probablemente patogénicos) que provocan síndromes de microdelección/microduplicación frecuentes tienen una prevalencia entre 1/1 000 a 1/25 000(40). Con relación a los CNVs patogénicos o probablemente patogénicos, tienen una frecuencia variable según el cuadro clínico. El uso de CMA en pacientes con DI, síndromes malformativos y TEA puede detectar la etiología entre el **15-22%** de los casos(41,42); sin embargo si sólo se realiza CMA a los pacientes con DI y dismorfia facial el rango puede llegar hasta en el **33,3%(43)**.

En pacientes con trastorno del espectro autista, los CNVs se observan en aproximadamente en el 16% de los pacientes(44,45).

En relación a anomalías congénitas, se estima que el 23% tiene una variante en el número de copias(46).

En relación a talla corta idiopática el CMA puede detectar la etiología en el 2,5-15,7%(47,48).

En pacientes con epilepsia, es variable los hallazgos de los CNVs como causa. Es así, que se observó CNVs en el 9,3% de los pacientes con epilepsia aislada(49). Este porcentaje aumenta si la condición es una epilepsia *plus* (referido como aquellos niños con algún fenotipo adicional) los CNVs se pueden observar en 10,9-17%(49,50). En aquellos niños con encefalopatía epiléptica se ha observado que los CNVs podrían ser causantes en el 6,34% de los casos(51).

Las anomalías cardíacas tienen como etiología a los CNVs en un 25%(52).

Las regiones de homocigosidad (ROH) mayor a 68 Mb nos indica consanguinidad parental. Esta consanguinidad no declarada es mayor en nuestro medio, llegando al **6,25%** de los pacientes(53), mientras que en



MINISTERIO DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO  
Dr. Miguel Ángel Pastor  
Jefe del Servicio de Genética y EIM  
C.M.P. 17942 - AEN 8074-21349





otras regiones alcanza el 3,25% de los casos(26). En este mismo sentido, el 2% de los padres de los pacientes eran consanguíneos de primer grado el cual también se encuentra por encima de lo reportado previamente (0,49%)(26,53).

## 5.5. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

### 5.5.1. Medio Ambiente

Exposición a mutágenos que provoquen variantes *de novo* en las células gonadales.

### 5.5.2. Estilos de vida

Matrimonios consanguíneos, los cuales incrementan el riesgo de enfermedades recesivas autosómicas.

Edad parental por encima de 30 años, el cual incrementa el riesgo de *variantes de novo*.

### 5.5.3. Factores hereditarios

Antecedentes de familiares con un patrón de herencia recesiva ligada al cromosoma X, dominante autosómica o ligada al cromosoma X.

## VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

### 6.1. CUADRO CLÍNICO

#### 6.1.1. Signos y síntomas

Los signos o síntomas que se manifiestan en las enfermedades genéticas tienen una heterogeneidad muy variable, por lo que se menciona a continuación los signos y síntomas más comunes:

- a. **Discapacidad intelectual:** La discapacidad intelectual (DI) se define en los pacientes menores de 18 años como la alteración en dos áreas: la inteligencia o capacidad mental y el comportamiento adaptativo en cualquiera de sus tres dominios: conceptual, social y práctico(54,55).
- b. **Retraso global del desarrollo psicomotor:** El retraso del desarrollo psicomotor (RDPM) representa la adquisición anormal de habilidades psicomotrices, ya sea porque el niño pequeño no alcanzó alguno los hitos del desarrollo, o los alcanzó después del tiempo esperado, o de una manera incompleta. Se podría plantear que el RDPM plantea una sospecha de DI, por ello, es importante identificar su etiología y mantener un monitoreo continuo(56).
- c. **Trastorno del espectro autista:** El trastorno del espectro autista (ASD, por sus siglas en inglés) abarca un rango de trastornos del neurodesarrollo que implican déficits en la interacción social, la comunicación y en características no sociales tales como comportamientos rígidos y estereotipados(57).
- d. **Epilepsia:** La epilepsia es una enfermedad del cerebro, definida por cualquiera de las siguientes condiciones: i) Por lo menos dos convulsiones no provocadas (o reflejas) que ocurren con una



MINISTERIO DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

Dr. Miguel Chávez Pastor  
Jefe del Servicio de Genética y EIM  
C.M.P. 17942 - REN 8074-21349



6

diferencia mínima de 24 horas; ii) una convulsión no provocada (o refleja) y una probabilidad de nuevas convulsiones similares al riesgo de recurrencia general (al menos 60%) después de dos convulsiones no provocadas, que ocurrirán durante los próximos 10 años; iii) diagnóstico de un síndrome de epilepsia. Se considera que la epilepsia se resuelve para los individuos que tenían un síndrome de epilepsia dependiente de la edad, pero que ya pasaron de la edad aplicable o que han permanecido libres de crisis durante los últimos 10 años y de los anticonvulsivos durante al menos los últimos 5 años. "Resuelto" no es necesariamente idéntico a la visión convencional de "remisión o" cura "(58).

- e. **Encefalopatía epiléptica:** Las encefalopatías epilépticas se refieren a un grupo de trastornos en los que la actividad epiléptica aumentada, contribuye a la aparición de deficiencia cognitiva y conductual grave por encima y más allá de lo que podría esperarse de la epilepsia; las cuales pueden empeorar con el tiempo y conducir a una disfunción cerebral progresiva(59,60).
- f. **Talla corta idiopática:** Altura que se encuentra por debajo de 2 DE (desviaciones estándar) según edad y sexo, en quienes se han descartado las causas conocidas de talla corta(61).
- g. **Síndrome malformativo:** Paciente que presenta dos o más malformaciones congénitas mayores(62).
- h. **Malformaciones cardíacas,** Paciente que presenta cualquier anomalía congénita del corazón y grandes vasos.
- i. **Consanguinidad:** Parentesco de dos o más individuos que tienen un antepasado común próximo. El coeficiente de endogamia (F) se relaciona con la probabilidad de que un hijo de una relación consanguínea sea homocigoto para un gen específico derivado de un antepasado común(63,64).

### 6.1.2. Interacción cronológica

Las enfermedades genéticas tienen una forma de presentación muy variable, pudiendo sólo manifestarse con algunos de los síntomas mencionados anteriormente o en combinación. Estos pueden aparecer congénitamente o a lo largo del desarrollo del niño o adolescente.

## 6.2. DIAGNÓSTICO

### 6.2.1. Criterios de diagnóstico

Desde el año 2010, Miller et al., y posteriormente asociaciones como el *American College of Medical Genetic & Genomic*, *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *American Academy of Pediatrics* declaran que el **primer test de elección para el diagnóstico** de discapacidad intelectual, retraso del desarrollo psicomotor, trastorno del espectro autista y síndromes malformativos es el CMA (65–69).



MINISTERIO DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO  
Dr. Miguel Chávez Pastor  
Jefe del Servicio de Genética y EIM  
C.M.P. 17942 - REN 8074-21349



Sin embargo, hemos enfocado que los pacientes beneficiados a quienes se les solicitará el CMA serán a los niños que presentan algunas de las siguientes patologías:

i. **Discapacidad intelectual.**

**Será requisito indispensable que tenga el diagnóstico por Salud Mental de Discapacidad intelectual, y que tenga la correspondiente evaluación neuropsicológica (CI) <sup>(29,30, 31)</sup>(73-75).**

*Criterios de inclusión*

- a. Paciente con DI no sindrómica con prueba molecular de FMR1 normal.
- b. Paciente con DI sindrómica: el cual está definido por presentar algún otro síntoma/signo adicional (v.gr. talla corta, microcefalia, etc).
- c. Paciente con antecedente de hermano(a) con DI que tenga un CNV que podría haber sido heredado.
- d. Paciente con antecedente de consanguinidad y diagnóstico de DI sindrómica o aislada, en el que se tenga una alta sospecha de un síndrome de microdelección de herencia recesiva autosómica.

*Criterios de exclusión*

- a. Paciente con DI donde la evaluación clínica y/o el uso de herramientas diagnósticas informáticas, como Face2Gene®, sugieren una entidad genética cuya etiología no es un CNV.
- b. Paciente con DI sindrómica o aislada, que presentan el test molecular de FMR1 anormal.

ii. **Trastorno del Espectro Autista (75-77)**

**Será requisito indispensable que tenga el diagnóstico por Salud Mental de TEA, y que tenga la correspondiente evaluación neuropsicológica.**

*Criterios de inclusión*

- a. Paciente con TEA no sindrómica con test molecular de FMR1 normales.
- b. Paciente con TEA sindrómica.
- c. Paciente con antecedente de hermano(a) con TEA y test molecular de FMR1 negativo.
- d. Paciente con antecedente de consanguinidad y diagnóstico de TEA sindrómica o aislada, en el que se tenga una alta sospecha de un síndrome de microdelección de herencia recesiva autosómica.

*Criterios de exclusión*

- a. Paciente con TEA donde la evaluación clínica y/o el uso de herramientas diagnósticas informáticas, como Face2Gene®, sugieren una entidad genética cuya etiología no es un CNV.
- b. Paciente con TEA sindrómica o aislada, que presentan el test molecular de FMR1 anormal.

iii. **Encefalopatía epiléptica (EE) (78)(79)(73)(80)**

*Criterios de inclusión*

PERÚ	Ministerio de Salud	Instituto Nacional de Salud del Niño - Breña
CERTIFICO: Que la presente copia fotostática es exactamente igual al original que he tenido a la vista y que he devuelto en este mismo acto al interesado		
30 MAYO 2019		
404		
		
CARLOS ANTONIO CHÁVEZ PASTRANA FEDATARIO - INSN		
Reg. N° .....		

MINISTERIO DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

Dr. Miguel Chávez Pastor  
Jefe del Servicio de Genética y EIM  
C.M.A. 17942 - REN 8974-21349



- a. Paciente con diagnóstico clínico de encefalopatía epiléptica.

*Criterios de exclusión*

- a. Paciente con diagnóstico de epilepsia y exámenes complementarios que sugieren una variante en un único nucleótido.

**iv. Talla corta idiopática (81)(82)**

*Criterios de inclusión*

- a. Paciente de sexo femenino, con talla corta idiopática y cariotipo normal.  
b. Paciente varón con talla corta idiopática, con evaluación endocrinológica dentro de parámetros normales.  
c. Paciente con talla corta sindrómica.

*Criterios de exclusión*

- a. Paciente con talla corta sindrómica que presente estudio citogenético convencional o molecular anormal.  
b. Paciente con talla corta que presente una alteración endocrinológica.  
c. Paciente con talla corta donde la evaluación clínica y/o el uso de herramientas diagnósticas informáticas, como Face2Gene®, sugieren una entidad genética cuya etiología no es un CNV, como por ejemplo displasia esquelética.

**v. Retraso del desarrollo psicomotor**

*Criterios de inclusión*

- a. Paciente con RDPM aislada o sindrómica.  
b. Paciente con antecedente de consanguinidad y diagnóstico de RDPM sindrómica o no sindrómica, en el que se tenga una alta sospecha de un síndrome de microdelección de herencia recesiva autosómica.

*Criterios de exclusión*

- a. Paciente con RDPM sindrómica o aislada, que presentan el test molecular de FMR1 anormal.  
b. Paciente con RDPM donde la evaluación clínica y/o el uso de herramientas diagnósticas informáticas, como Face2Gene®, sugieren una entidad genética cuya etiología no es un CNV.

**vi. Malformaciones congénitas (83)**

*Criterios de inclusión*

- a. Paciente con síndrome malformativo.  
b. Paciente con síndrome malformativo y antecedente de consanguinidad y sobretodo se sospeche clínicamente que sea un síndrome de microdelección de herencia recesiva autosómica.

*Criterios de exclusión*



MINISTERIO DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

Dr. Miguel Chávez Pastor  
Jefe del Servicio de Genética y EIM  
C.M.P. 17942 - REN 8074-21349



- a. Paciente con síndrome malformativo y análisis cromosómico convencional alterado.
- b. Paciente con síndrome malformativo donde la evaluación clínica y/o el uso de herramientas diagnósticas informáticas, como Face2Gene®, sugieren una entidad genética cuya etiología no es un CNV.

vii. **Malformaciones cardíacas**

*Criterios de inclusión*

- c. Paciente con malformaciones cardíacas.
- d. Paciente con malformaciones cardíacas, antecedente de consanguinidad y sobretodo se sospeche clínicamente que sea un síndrome de microdelección de herencia recesiva autosómica.

*Criterios de exclusión*

- c. Paciente con malformaciones cardíacas y análisis cromosómico convencional alterado.
- d. Paciente con malformaciones cardíacas donde la evaluación clínica y/o el uso de herramientas diagnósticas informáticas, como Face2Gene®, sugieren una entidad genética cuya etiología no es un CNV.

**6.2.2. Diagnóstico diferencial**

Las diferentes entidades clínicas que presenten cualquiera de las entidades mencionadas como discapacidad intelectual, retraso global del desarrollo, anomalías congénitas, talla corta que fueron originadas claramente por un efecto ambiental.

**6.3. EXÁMENES AUXILARES**

**6.3.1. De Patología clínica**

- Ninguno

**6.3.2. De Imágenes**

- Ninguno

**6.3.3. De Exámenes especializados complementarios**

- Análisis cromosómico por micromatrices.
- Determinación del número de CGG del gen FMR1.
- Cariotipo convencional.

**6.4. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA**

**6.4.1. Medidas generales y preventivas**

Se utilizará para el diagnóstico clínico según cada paciente tecnologías informativas como:

Programas informáticos:

- i. London Medical Databases®.
- ii. Possum®.
- iii. Face2Gene®.

Páginas de internet:

- i. On line Mendelian Inheritance in Man
- ii. Phenomizer



MINISTERIO DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

10

Dr. Miguel Chávez Pastor  
Jefe del Servicio de Genética y EIM  
C.M.P. 17942 - REN 8074-21349

iii. FindZebra

Según cada patología determinada se realizará las medidas generales como la evaluación y soporte de medicina física y rehabilitación.

**6.4.2. Terapéutica**

Se establecerá el tratamiento específico si el diagnóstico específico permite tratamiento individualizado.

Todas las entidades mencionadas tienen 100% de tratamiento ya que al conocerse la historia natural de la enfermedad, y el diagnóstico obtenido mediante la prueba, dirigimos la conducta terapéutica mejorando la calidad del acto médico buscando complicaciones y tomando medidas preventivas del caso. Así:

1. Discapacidad intelectual (terapias de aprestamiento, conductual).
2. Retraso global del Desarrollo (terapia física, terapia de lenguaje)
3. Trastorno del Espectro Autista (terapia de lenguaje, conducta)
4. Epilepsia (tratamiento farmacológico, terapia motora y lenguaje)
5. Encefalopatía epiléptica (Tratamiento farmacológico, terapia física)
6. Talla Corta idiopática (Hormona de crecimiento, nutrición)
7. Síndromes Malformativos (terapia física, quirúrgica, traumatológica)
8. Malformaciones cardíacas (tratamiento farmacológico, quirúrgico, rehabilitación)
9. Consanguinidad (es importante este dato para las enfermedades recesivas con un riesgo de recurrencia del 25%, asesoramiento para prevención).

**6.4.3. Efectos adversos o colaterales con el tratamiento**

Ninguno

**6.4.4. Signos de alarma**

Ninguno

**6.4.5. Criterios de alta**

Si el paciente presenta una variante genética patogénica, no se le realizará alguna prueba genética adicional.

**6.4.6. Pronóstico**

Según la entidad diagnosticada.

**6.5. COMPLICACIONES**

Ninguno

**6.6. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA**

Al ser pacientes con patología compleja, desde su etiología, pronóstico y terapéutica será recomendable que la mayoría de ellos sean atendidos en esta Institución, salvo que no contemos con la especialidad que amerita la entidad.

**6.7. PROCEDIMIENTO DE SOLICITUD Y TOMA DE MUESTRA**

- a. Pertinencia de la prescripción del análisis cromosómico por micromatrices.
- b. Tener en cuenta la patología del paciente y el motivo de solicitud de la prueba, para seleccionar la técnica molecular más adecuada.



MINISTERIO DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO  
Dr. Miguel Chávez Pastor  
Jefe del Servicio de Genética y EIM  
E.M.B. 17005 - REN 8074-21349



- c. Ejecución de la solicitud de la prueba: el paciente acudirá a la consulta de genética, en donde el personal médico evaluará la pertinencia del estudio molecular según el diagnóstico clínico planteado.
- d. El paciente no necesita ninguna preparación especial para la toma de muestra.
- e. Precauciones: Ninguna

## VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda que se evalúe la efectividad del diagnóstico molecular según:

- i. Número total de pacientes con DI aislada/Número de pacientes con CMA anormal.
- ii. Número total de pacientes con DI sindrómica/Número de pacientes con CMA anormal.
- iii. Número total de pacientes con talla corta/Número de pacientes con CMA anormal.
- iv. Número total de pacientes con epilepsia/Número de pacientes con CMA anormal.
- v. Número total de pacientes con síndrome malformativo/Número de pacientes con CMA anormal.
- vi. Número total de pacientes con TEA/Número de pacientes con CMA anormal.

## TÉRMINOS Y DEFINICIONES

DI= Discapacidad intelectual.

RDPM= Retraso del desarrollo psicomotor.

TEA= Trastorno del espectro autista.

CMA= *Chromosomal microarray analysis* (análisis cromosómico por micromatrices).

FMR1= Test de determinación de CGG en el gen FMR1.

CNV= *copy number variation* (variante en el número de copias).

BAC= cromosomas artificiales de bacterias.

SNP= polimorfismos únicos de nucleótidos.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en la elaboración del presente protocolo.



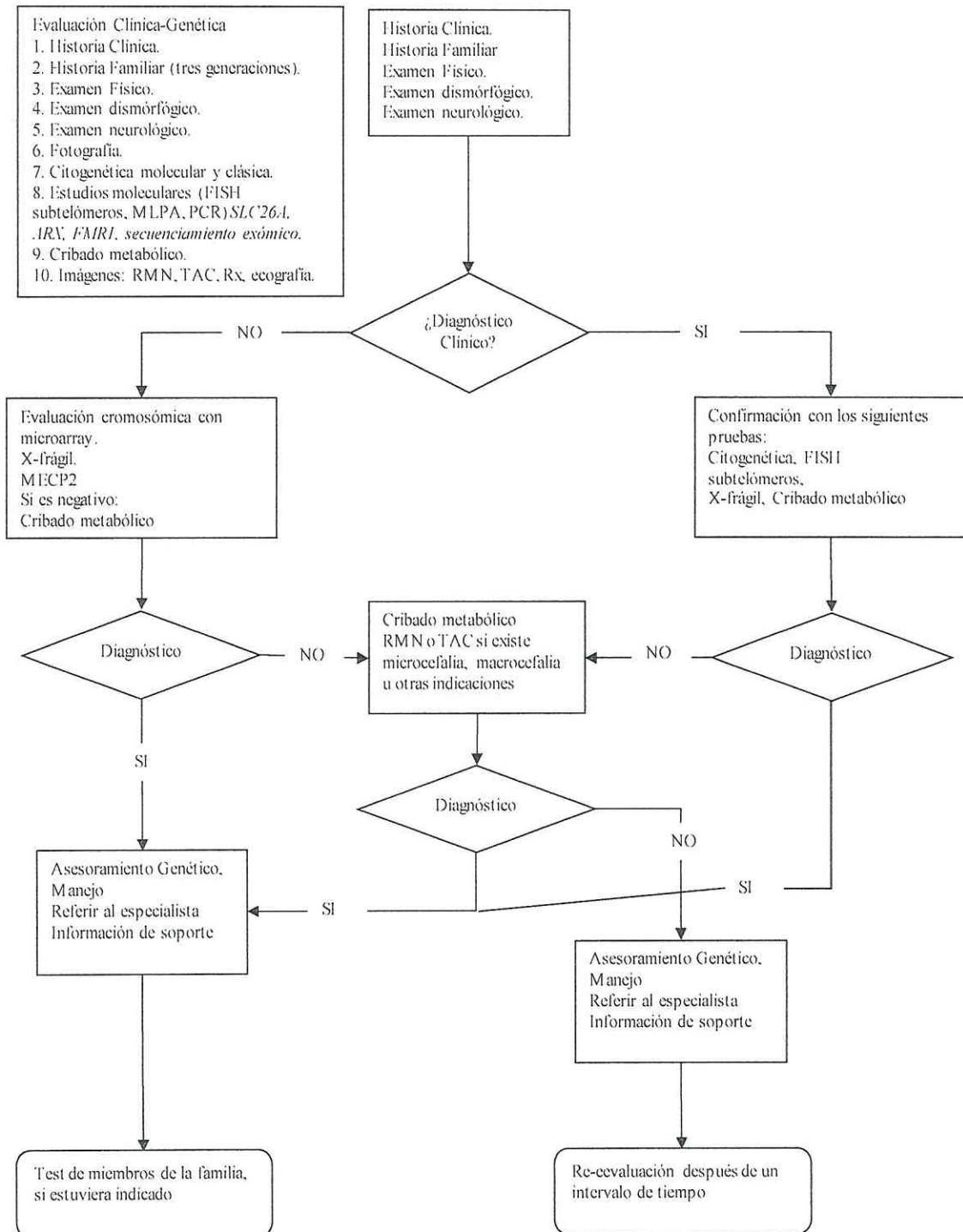
MINISTERIO DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

12

Dr. Miguel Chávez Pastor  
Jefe del Servicio de Genética y EIM  
C.M.P. 17942 - REN 8074-21349

## VII. ANEXOS

### Anexo 01. Algoritmo de atención de pacientes con Discapacidad Intelectual



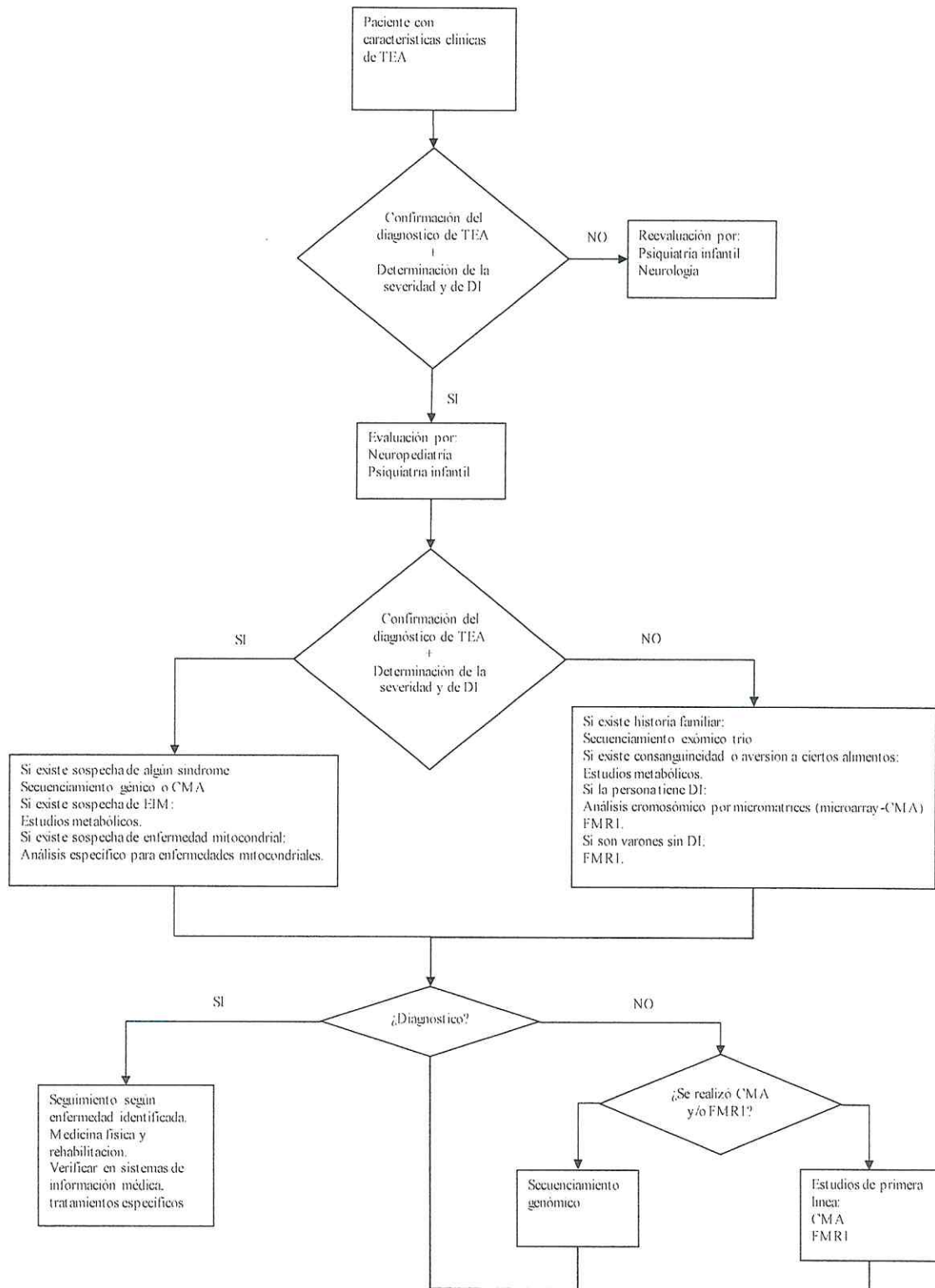
MINISTERIO DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

Dr. Miguel Chávez Pastor  
Jefe del Servicio de Genética y EIM  
C.M.P. 17942 - REN 8074-21349





**Anexo 02. Algoritmo de atención de pacientes con trastorno del espectro autista.**

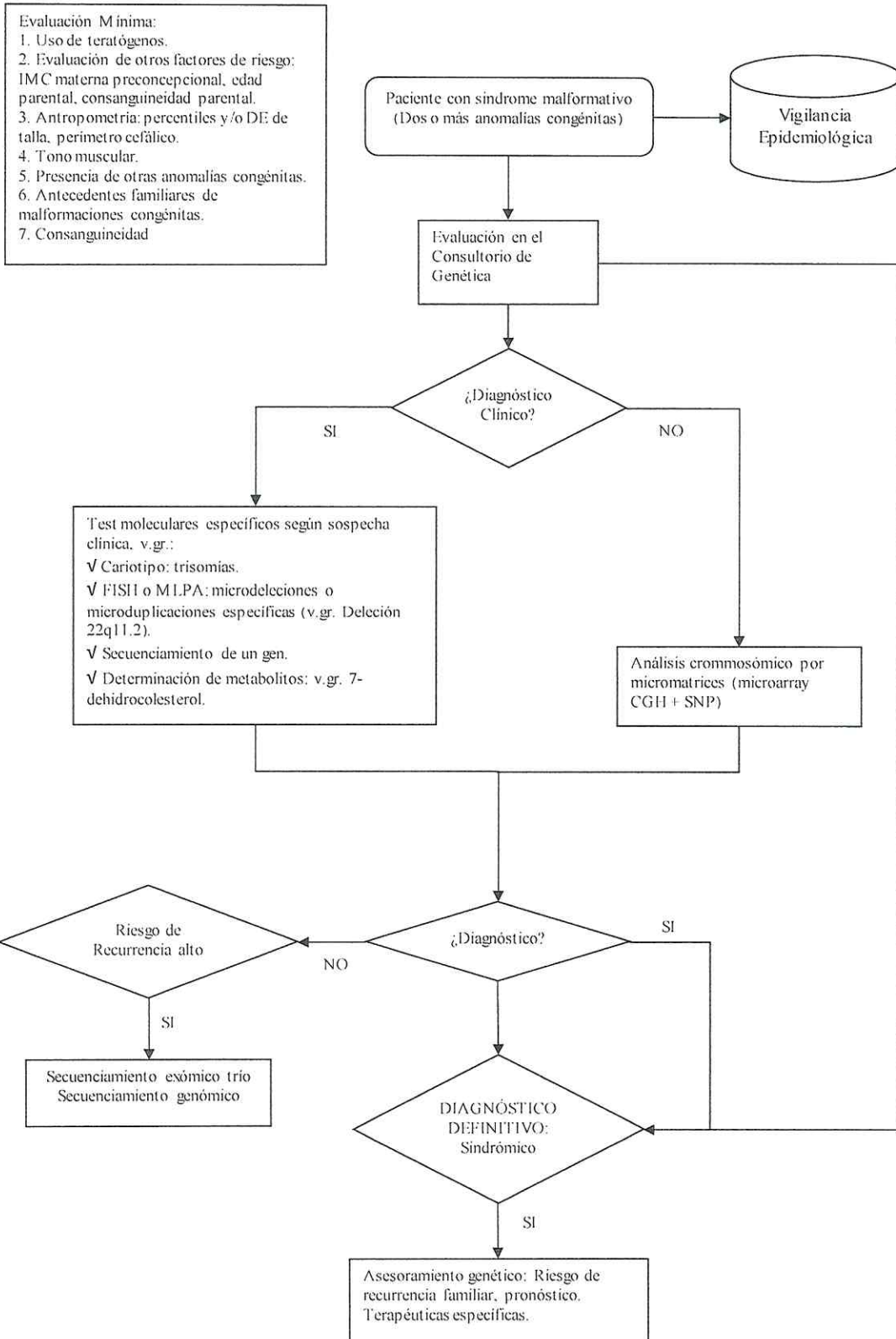



**PERÚ** **Ministerio de Salud** **Instituto Nacional de Salud del Niño - Breña**  
 CERTIFICO: Que la presente copia fotostática es exactamente igual al original que he tenido a la vista y que he devuelto en este mismo acto al interesado  
**30 MAYO 2019**  
**404**  
  
**CARLOS ANTONIO CHÁVEZ PASTRANA**  
 FEDATARIO - INSN  
 Reg. N° .....

**MINISTERIO DE SALUD**  
**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO**  
  
**Dr. Miguel Chávez Pastor**  
 Jefe del Servicio de Genética y EIM  
 C.M.P. 17942 - REN 8074-21349



### Anexo 03. Algoritmo de atención de pacientes con síndrome malformativo.



MINISTERIO DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

Dr. Miguel Chávez Pastor  
Jefe del Servicio de Genética y EIM  
C.M.P 17942 - REN 8074-21349



## IX. BIBLIOGRAFÍA

1. OMIM - Online Mendelian Inheritance in Man [Internet]. [citado 15 de mayo de 2016]. Disponible en: <http://www.omim.org/>
2. The Phenomizer - Clinical Diagnostics with Similarity Searches in Ontologies [Internet]. [citado 11 de octubre de 2017]. Disponible en: <http://compbio.charite.de/phenomizer/>
3. Face2Gene Library | London Medical Database (LMD) – The Genetics Resource [Internet]. [citado 11 de octubre de 2017]. Disponible en: <http://suite.face2gene.com/lmd-library-london-medical-database-dysmorphology/>
4. POSSUMweb [Internet]. [citado 11 de octubre de 2017]. Disponible en: <https://www.possuim.net.au/>
5. Douzgou S, Clayton-Smith J, Gardner S, Day R, Griffiths P, Strong K. Dysmorphology at a distance: results of a web-based diagnostic service. Eur J Hum Genet [Internet]. marzo de 2014 [citado 11 de octubre de 2017];22(3):327-32. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3925265/>
6. Zarrei M, MacDonald JR, Merico D, Scherer SW. A copy number variation map of the human genome. Nat Rev Genet [Internet]. marzo de 2015 [citado 13 de marzo de 2019];16(3):172-83. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrg3871>
7. Nowakowska B. Clinical interpretation of copy number variants in the human genome. J Appl Genet [Internet]. 2017 [citado 26 de abril de 2018];58(4):449-57. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5655614/>
8. Kearney HM, Thorland EC, Brown KK, Quintero-Rivera F, South ST, Working Group of the American College of Medical Genetics Laboratory Quality Assurance Committee. American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants. Genet Med Off J Am Coll Med Genet. julio de 2011;13(7):680-5.
9. Firth HV, Richards SM, Bevan AP, Clayton S, Corpas M, Rajan D, et al. DECIPHER: Database of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans Using Ensembl Resources. Am J Hum Genet [Internet]. 10 de abril de 2009 [citado 24 de julio de 2018];84(4):524-33. Disponible en: [https://www.cell.com/ajhg/abstract/S0002-9297\(09\)00107-4](https://www.cell.com/ajhg/abstract/S0002-9297(09)00107-4)
10. Sund KL, Rehder CW. Detection and reporting of homozygosity associated with consanguinity in the clinical laboratory. Hum Hered. 2014;77(1-4):217-24.
11. Marzancola MG, Sedighi A, Li PCH. DNA Microarray-Based Diagnostics. Methods Mol Biol Clifton NJ. 2016;1368:161-78.
12. DeCS Server - List Terms [Internet]. [citado 13 de marzo de 2019]. Disponible en: <http://decs.bvs.br/cgi-bin/wxis1660.exe/decsserver/>
13. Briebesca LB. Los microarreglos de DNA y su aplicación clínica. Acta Médica Grupo Ángeles [Internet]. 2004 [citado 13 de marzo de 2019];2(2):125-7. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=525>
14. Cheung SW, Shaw CA, Yu W, Li J, Ou Z, Patel A, et al. Development and validation of a CGH microarray for clinical cytogenetic diagnosis. Genet Med [Internet]. julio de 2005 [citado 13 de marzo de 2019];7(6):422-32. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/gim200581>
15. Ylstra B, van den IJssel P, Carvalho B, Brakenhoff RH, Meijer GA. BAC to the future! or oligonucleotides: a perspective for micro array comparative genomic hybridization (array CGH). Nucleic Acids Res [Internet]. 2006 [citado 13 de marzo de 2019];34(2):445-50. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1356528/>
16. Schaaf CP, Wiszniewska J, Beaudet AL. Copy number and SNP arrays in clinical diagnostics. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2011;12:25-51.
17. Bug S, Solfrank B, Schmitz F, Pricelius J, Stecher M, Craig A, et al. Diagnostic utility of novel combined arrays for genome-wide simultaneous detection of aneuploidy and uniparental isodisomy in losses of pregnancy. Mol Cytogenet [Internet]. 24 de junio de 2014 [citado 13 de marzo de 2019];7:43. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4090657/>
18. Hester SD, Reid L, Nowak N, Jones WD, Parker JS, Knudtson K, et al. Comparison of Comparative Genomic Hybridization Technologies Across Microarray Platforms. J Biomol Tech JBT [Internet]. abril de 2009 [citado 13 de marzo de 2019];20(2):135-51. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2685605/>
19. CytoScan HD Array Kit and Reagent Kit Bundle - Thermo Fisher Scientific [Internet]. [citado 13 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.thermofisher.com/order/catalog/product/901835>
20. Microarray Kits [Internet]. [citado 13 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.illumina.com/products/by-type/microarray-kits.html>
21. Agilent | Agilent 101: Intro to Microarrays & Genomics [Internet]. [citado 13 de marzo de 2019]. Disponible en: [https://www.agilent.com/labs/features/2011\\_101\\_microarray.html](https://www.agilent.com/labs/features/2011_101_microarray.html)
22. Almal SH, Padh H. Implications of gene copy-number variation in health and diseases. J Hum Genet [Internet]. enero de 2012 [citado 13 de marzo de 2019];57(1):6-13. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/jhg2011108>
23. Haraksingh RR, Snyder MP. Impacts of variation in the human genome on gene regulation. J Mol Biol. 1 de noviembre de 2013;425(21):3970-7.



MINISTERIO DE SALUD 16  
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

Dr. Miguel Chávez Pastor  
Jefe del Servicio de Genética y EIM  
G.M.P. 17942 - REN 8074-21349



24. Lohan S, Spielmann M, Doelken SC, Flöttmann R, Muhammad F, Baig SM, et al. Microduplications encompassing the Sonic hedgehog limb enhancer ZRS are associated with Haas-type polysyndactyly and Laurin-Sandrow syndrome. *Clin Genet.* octubre de 2014;86(4):318-25.
25. Flöttmann R, Kragesteen BK, Geuer S, Socha M, Allou L, Sowińska-Seidler A, et al. Noncoding copy-number variations are associated with congenital limb malformation. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* 2018;20(6):599-607.
26. Fan Y-S, Ouyang X, Peng J, Sacharow S, Tekin M, Barbooth D, et al. Frequent detection of parental consanguinity in children with developmental disorders by a combined CGH and SNP microarray. *Mol Cytogenet.* 20 de septiembre de 2013;6(1):38-43.
27. Sotomayor FV, Abarca-Barriga HH. Homozygous Deletion of the CFTR Gene Caused by Interstitial Maternal Isodisomy in a Peruvian Child with Cystic Fibrosis. *J Pediatr Genet [Internet].* 13 de febrero de 2019 [citado 14 de marzo de 2019]; Disponible en: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0039-1678682>
28. WHO | Genes and human disease [Internet]. WHO. [citado 12 de marzo de 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/genomics/public/geneticdiseases/en/index2.html>
29. INEI. Perú: Nacimientos, Defunciones, Matrimonios y Divorcios, 2011 [Internet]. 2013 [citado 27 de mayo de 2017]. Disponible en: [http://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones\\_digitales/Est/Lib1081/libro.pdf](http://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib1081/libro.pdf)
30. Richter T, Nestler-Parr S, Babela R, Khan ZM, Tesoro T, Molsen E, et al. Rare Disease Terminology and Definitions—A Systematic Global Review: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group. *Value Health [Internet].* septiembre de 2015 [citado 12 de marzo de 2017];18(6):906-14. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301515019798>
31. Rath A, Aymé S, Bellet B. Classification of rare diseases: a worldwide effort to contribute to the International Classification of Diseases. *Orphanet J Rare Dis [Internet].* 2010 [citado 27 de mayo de 2017];5(1):O21. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-5-S1-O21>
32. OMIM Gene Map Statistics [Internet]. [citado 11 de octubre de 2017]. Disponible en: <https://www.omim.org/statistics/geneMap>
33. Ezkurdia I, Juan D, Rodriguez JM, Frankish A, Diekhans M, Harrow J, et al. Multiple evidence strands suggest that there may be as few as 19 000 human protein-coding genes. *Hum Mol Genet [Internet].* 15 de noviembre de 2014 [citado 11 de octubre de 2017];23(22):5866-78. Disponible en: <https://academic.oup.com/hmg/article/23/22/5866/2900773/Multiple-evidence-strands-suggest-that-there-may>
34. David L. Rimoin, Reed E. Pyeritz, Bruce Korf. Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics. 6th ed. Academic Press; 2013.
35. Kaufman L, Ayub M, Vincent JB. The genetic basis of non-syndromic intellectual disability: a review. *J Neurodev Disord.* diciembre de 2010;2(4):182-209.
36. Katz G, Lazcano-Ponce E. Intellectual disability: definition, etiological factors, classification, diagnosis, treatment and prognosis. *Salud Pública México.* enero de 2008;50:s132-41.
37. Boat TF, Wu JT, Disorders C to E the SSIDP for C with M, Populations B on the H of S, Board on Children Y, Medicine I of, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder [Internet]. National Academies Press (US); 2015 [citado 28 de mayo de 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK332896/>
38. Poletti OH, Barrios L. Estudio de prevalencia de talla baja y factores de riesgo relacionados en escolares de Corrientes (Argentina). *An Pediatr [Internet].* 1 de enero de 2001 [citado 28 de mayo de 2018];55(4):300-4. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1695403301776898>
39. Stevenson R., Hall J. Human Malformations an Related Anomalies. 2ºedit. Oxford University Press; 2006.
40. Goldenberg P. An Update on Common Chromosome Microdeletion and Microduplication Syndromes. *Pediatr Ann.* 1 de mayo de 2018;47(5):e198-203.
41. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, Brothman AR, Carter NP, et al. Consensus Statement: Chromosomal Microarray Is a First-Tier Clinical Diagnostic Test for Individuals with Developmental Disabilities or Congenital Anomalies. *Am J Hum Genet.* 14 de mayo de 2010;86(5):749-64.
42. Battaglia A, Doccini V, Bernardini L, Novelli A, Loddo S, Capalbo A, et al. Confirmation of chromosomal microarray as a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental delay, intellectual disability, autism spectrum disorders and dysmorphic features. *Eur J Paediatr Neurol EJPJN Off J Eur Paediatr Neurol Soc.* noviembre de 2013;17(6):589-99.
43. Pratte-Santos R, Ribeiro KH, Santos TA, Cintra TS. Analysis of chromosomal abnormalities by CGH-array in patients with dysmorphic and intellectual disability with normal karyotype. *Einstein [Internet].* 2016 [citado 6 de marzo de 2018];14(1):30-4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4872914/>
44. Abarca Barriga HH, Trubnykova M, Montenegro X, Chávez Pastor M. Aproximación al diagnóstico etiológico de autismo. *Rev Inst Nac Salud Niño.* Enero de 2018;6(1):9-14.
45. Vicari S, Napoli E, Cordeddu V, Menghini D, Alesi V, Loddo S, et al. Copy number variants in autism spectrum disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 20 de febrero de 2019;92:421-7.
46. Mone F, Quinlan-Jones E, Ewer AK, Kilby MD. Exome sequencing in the assessment of congenital malformations in the fetus and neonate. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed [Internet].* 1 de febrero de 2019 [citado 12 de marzo de 2019];fetalneonatal-2018-316352. Disponible en:

	PERÚ	Ministerio de Salud	Instituto Nacional de Salud del Niño - Brona
CERTIFICÓ: Que la presente copia fotostática es exactamente igual al original que he tenido a la vista y que he devuelto en este mismo acto al interesado			
30 MAYO 2019			
404			
 CARLOS ANTONIO CHÁVEZ PASTRANA FEDATARIO - INSN			
Reg. N° .....			

**MINISTERIO DE SALUD** -  
**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO**

**Dr. Miguel Chávez Pastor**  
 Jefe del Servicio de Genética y EIM  
 C.M.P. 17942 - REN 8074-21349



<https://fn.bmj.com/content/early/2019/02/01/archdischild-2018-316352>

47. Hu G, Fan Y, Wang L, Yao R, Huang X, Shen Y, et al. Copy number variations in 119 Chinese children with idiopathic short stature identified by the custom genome-wide microarray. *Mol Cytogenet* [Internet]. 16 de febrero de 2016 [citado 2 de junio de 2018];9:16. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4755006/>
48. Singh H, Tiwari P, Bhavi V, Chaudhary PS, Suravajhala P, Mohan MK, et al. Application of Chromosomal Microarray for Evaluation of Idiopathic Short Stature in Asian Indian Children: A Pilot Study. *Indian J Endocrinol Metab* [Internet]. 2018 [citado 22 de febrero de 2019];22(1):100-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5838887/>
49. Striano P, Coppola A, Paravidino R, Malacarne M, Gimelli S, Robbiano A, et al. Clinical significance of rare copy number variations in epilepsy: a case-control survey using microarray-based comparative genomic hybridization. *Arch Neurol*. marzo de 2012;69(3):322-30.
50. Coppola A, Cellini E, Stamberger H, Saarentaus E, Cetica V, Lal D, et al. Diagnostic implications of genetic copy number variation in epilepsy plus. *Epilepsia*. 13 de marzo de 2019;
51. Hamdan FF, Myers CT, Cossette P, Lemay P, Spiegelman D, Laporte AD, et al. High Rate of Recurrent De Novo Mutations in Developmental and Epileptic Encephalopathies. *Am J Hum Genet*. 2 de noviembre de 2017;101(5):664-85.
52. Shanshen E, Rosenberg J, Van Bergen AH. Identification of Novel Congenital Heart Disease Candidate Genes Using Chromosome Microarray. *Pediatr Cardiol*. enero de 2018;39(1):148-59.
53. Abarca Barriga HH, Vásquez Sotomayor F, Trubnykova M, Chávez Pastor M, Gallardo Jugo BE, Poterico JA, et al. Appraisal of 400 Peruvian children through chromosomal microarray analysis in a pediatric Hospital. *Rev Chil Pediatr*. En Proceso de Publicación.
54. Lazcano-Ponce E, Katz G, Allen-Leigh B, Magaña Valladares L, Rangel-Eudave G, Minoletti A, et al. Trastornos del desarrollo intelectual en América Latina: un marco para establecer las prioridades políticas de investigación y atención. 2013 [citado 27 de mayo de 2017]; Disponible en: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/9077>
55. Enfoque Diagnóstico de la discapacidad intelectual | Revista Conexión Médica [Internet]. [citado 18 de mayo de 2016]. Disponible en: <http://revistaconexionmedica.com/?p=246>
56. Oberklaid F, Efron D. Developmental delay--identification and management. *Aust Fam Physician*. septiembre de 2005;34(9):739-42.
57. Liu T, Liu X, Li Y, Zhu C, Markey PS, Pelowski M. Assessing autism at its social and developmental roots: A review of Autism Spectrum Disorder studies using functional near-infrared spectroscopy. *NeuroImage*. 28 de septiembre de 2017;
58. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. abril de 2014;55(4):475-82.
59. Auvin S, Cilio MR, Vezzani A. Current understanding and neurobiology of epileptic encephalopathies. *Neurobiol Dis*. agosto de 2016;92(Pt A):72-89.
60. Jain P, Sharma S, Tripathi M. Diagnosis and Management of Epileptic Encephalopathies in Children. *Epilepsy Res Treat* [Internet]. 2013 [citado 12 de octubre de 2017];2013. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3736403/>
61. Diago Cabezudo JI, Carrascosa Lezcano A, del Valle Núñez CJ, Ferrández Longás A, Gracia Bouthelier R, Pombo Arias M. [Idiopathic short stature: definition and treatment]. *An Pediatr Barc Spain* 2003. abril de 2006;64(4):360-4.
62. Klein, Eva, Gallardo, Bertha, Chávez, Miguel, Abarca-Barriga, Hugo. Atlas de dismorfología pediátrica. 1º Edición. Fondo Editorial del INSJ; 2012.
63. ASALE R-. Diccionario de la lengua española - Edición del Tricentenario [Internet]. Diccionario de la lengua española. [citado 14 de octubre de 2017]. Disponible en: <http://dle.rae.es/?id=ANxRCgx>
64. Ian Young. Introduction to risk calculation in genetic counseling. Third Edition. OUP; 2007. 252 p.
65. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biasecker LG, Brothman AR, Carter NP, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet*. 14 de mayo de 2010;86(5):749-64.
66. Schaefer GB, Mendelsohn NJ. Clinical genetics evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders: 2013 guideline revisions. *Genet Med* [Internet]. mayo de 2013 [citado 16 de marzo de 2019];15(5):399-407. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/gim201332>
67. Volkmar F, Siegel M, Woodbury-Smith M, King B, McCracken J, State M. Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 1 de febrero de 2014 [citado 16 de marzo de 2019];53(2):237-57. Disponible en: [https://jaacap.org/article/S0890-8567\(13\)00819-8/abstract](https://jaacap.org/article/S0890-8567(13)00819-8/abstract)
68. Moeschler JB, Shevell M, Genetics CO. Comprehensive Evaluation of the Child With Intellectual Disability or Global Developmental Delays. *Pediatrics* [Internet]. 1 de septiembre de 2014 [citado 16 de marzo de 2019];134(3):e903-18. Disponible en: <https://pediatrics.aappublications.org/content/134/3/e903>
69. Waggoner D, Wain KE, Dubuc AM, Conlin L, Hickey SE, Lamb AN, et al. Yield of additional genetic testing after chromosomal microarray for diagnosis of neurodevelopmental disability and congenital anomalies: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* [Internet]. octubre de 2018 [citado 16 de marzo de 2019];20(10):1105. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41436-018-0040-6>
70. Gilissen C, Hehir-Kwa JY, Thung DT, van de Vorst M, van Bon BWM, Willemsen MH, et al.



MINISTERIO DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO  
Dr. Miguel Chávez Pastor  
Jefe del Servicio de Genética y EIM  
17942 - REN 8074-21349



- Genome sequencing identifies major causes of severe intellectual disability. Nature [Internet]. 17 de julio de 2014;511(7509):344-7. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nature13394>
71. Vissers LELM, Gilissen C, Veltman JA. Genetic studies in intellectual disability and related disorders. Nat Rev Genet [Internet]. enero de 2016 [citado 12 de octubre de 2017];17(1):9-18. Disponible en: <http://www.nature.com/nrg/journal/v17/n1/abs/nrg3999.html?foxtrotcallback=true>
  72. Evers C, Staufner C, Granzow M, Paramasivam N, Hinderhofer K, Kaufmann L, et al. Impact of clinical exomes in neurodevelopmental and neurometabolic disorders. Mol Genet Metab. agosto de 2017;121(4):297-307.
  73. Lin Z, Liu Z, Li X, Li F, Hu Y, Chen B, et al. Whole-exome sequencing identifies a novel de novo mutation in DYNC1H1 in epileptic encephalopathies. Sci Rep. 21 de marzo de 2017;7(1):258.
  74. Valencia CA, Husami A, Holle J, Johnson JA, Qian Y, Mathur A, et al. Clinical Impact and Cost-Effectiveness of Whole Exome Sequencing as a Diagnostic Tool: A Pediatric Center's Experience. Front Pediatr. 2015;3:67.
  75. C Yuen RK, Merico D, Bookman M, L Howe J, Thiruvahindrapuram B, Patel RV, et al. Whole genome sequencing resource identifies 18 new candidate genes for autism spectrum disorder. Nat Neurosci. 6 de marzo de 2017;
  76. Lee SH, Song WJ. Chromosomal Microarray Testing in 42 Korean Patients with Unexplained Developmental Delay, Intellectual Disability, Autism Spectrum Disorders, and Multiple Congenital Anomalies. Genomics Inform. septiembre de 2017;15(3):82-6.
  77. Ansel A, Rosenzweig JP, Zisman PD, Melamed M, Gesundheit B. Variation in Gene Expression in Autism Spectrum Disorders: An Extensive Review of Transcriptomic Studies. Front Neurosci [Internet]. 5 de enero de 2017 [citado 13 de marzo de 2017];10. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5214812/>
  78. Forman EB, Gorman KM, Conroy J, Arthur N, Grant C, Ennis S, et al. Cost of exome sequencing in epileptic encephalopathy: is it «worth it»? Arch Dis Child. 22 de septiembre de 2017;
  79. Wang J, Gao H, Bao X, Zhang Q, Li J, Wei L, et al. SCN8A mutations in Chinese patients with early onset epileptic encephalopathy and benign infantile seizures. BMC Med Genet. 18 de septiembre de 2017;18(1):104.
  80. Bruun TUJ, DesRoches C-L, Wilson D, Chau V, Nakagawa T, Yamasaki M, et al. Prospective cohort study for identification of underlying genetic causes in neonatal encephalopathy using whole-exome sequencing. Genet Med Off J Am Coll Med Genet. 17 de agosto de 2017;
  81. Kang MJ. Novel genetic cause of idiopathic short stature. Ann Pediatr Endocrinol Metab. septiembre de 2017;22(3):153-7.
  82. Hattori A, Katoh-Fukui Y, Nakamura A, Matsubara K, Kamimaki T, Tanaka H, et al. Next generation sequencing-based mutation screening of 86 patients with idiopathic short stature. Endocr J. 3 de agosto de 2017;
  83. Meng L, Pammi M, Saronwala A, Magoulas P, Ghazi AR, Vetrini F, et al. Use of Exome Sequencing for Infants in Intensive Care Units: Ascertainment of Severe Single-Gene Disorders and Effect on Medical Management. JAMA Pediatr. 2 de octubre de 2017;e173438.



MINISTERIO DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

Dr. Miguel Chávez Fasto  
Jefe del Servicio de Genética y EIM  
C.M.P. 17942 - REN 9074-21349