



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

---

---

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"

**"MICRODELECCIONES CROMOSÓMICAS 1p36 y 22q13  
DIAGNOSTICADAS CON HIBRIDACIÓN IN SITU POR  
FLUORESCENCIA (FISH) EN PACIENTES CON RETRASO  
MENTAL IDIOPÁTICO DEL CMN LA RAZA"**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN GENÉTICA MÉDICA

P R E S E N T A :

DRA. KARLA GARCIA HELMES

TUTORES: DRA. EUGENIA DOLORES RUIZ CRUZ  
M.C. ROBERTO GUEVARA YAÑEZ.



MÉXICO, D.F.

MAYO 2011.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **AGRADECIMIENTOS**

### **A Dios**

Gracias por la vida, por darme salud, por una familia hermosa, por rodearme de personas maravillosas de quienes puedo aprender y seguir creciendo.

### **A mis padres**

Gracias por todo, por la vida, por su amor incondicional, por las noches de desvelo, por su entrega total, por su ejemplo para hacerme la profesionista y mujer que soy ahora. Los Amo.

### **A mis Hermanos**

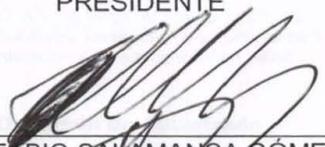
Gracias por estar ahí siempre que los he necesitado, los llevo siempre conmigo los quiero mucho.

### **A mis maestros**

En especial a la Dra. Dolores Ruiz Cruz y al M.C. Roberto Guevara Yañez por sus enseñanzas y su apoyo incondicional en todo momento y que hicieron posible la realización de esta tesis. Siempre los llevaré en mi corazón.

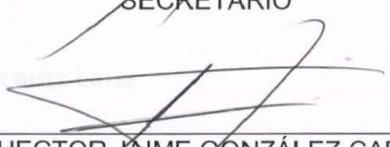
**“ MICRODELECCIONES CROMOSÓMICAS 1p36 y 22q13 DIAGNOSTICADAS  
CON HIBRIDACIÓN IN SITU POR FLUORESCENCIA (FISH) EN PACIENTES  
CON RETRASO MENTAL IDIOPÁTICO DEL CMN LA RAZA”**

PRESIDENTE



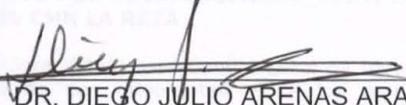
DR. FABIO SALAMANCA GÓMEZ  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD IMSS

SECRETARIO



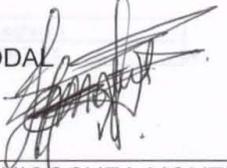
DR. HECTOR JAIME GONZÁLEZ CABELLO  
ENCARGADO DE LA JEFATURA DE DIVISION DE EDUCACIÓN EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA CMN SIGLO XXI

SINODAL



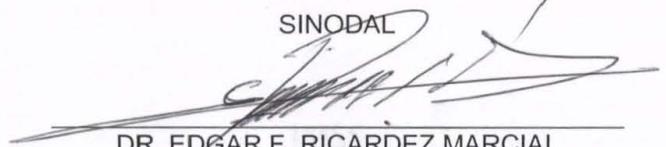
DR. DIEGO JULIO ARENAS ARANDA  
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN GENÉTICA HUMANA  
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA CMN SIGLO XXI

SINODAL



DR. JUAN CARLOS HUICOCHEA MONTIEL  
ESPECIALISTA EN GENÉTICA MÉDICA  
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA CMN SIGLO XXI

SINODAL



DR. EDGAR F. RICARDEZ MARCIAL  
ESPECIALISTA EN GENÉTICA MÉDICA  
UMAE HOSPITAL GENERAL CMN LA RAZA





**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud

**Dictamen de Autorizado**

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 3502  
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, 2 NORESTE DEL  
D.F.

FECHA 27/09/2010

**DR.(A). EUGENIA DOLORES RUIZ CRUZ**

**PRESENTE**

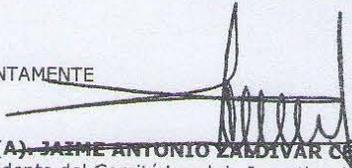
Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**FRECUENCIA DE MICRODELECCIONES CROMOSÓMICAS 1P36 Y 22Q13 DIAGNOSTICADA CON HIBRIDACIÓN IN SITU POR FLUORESCENCIA (FISH) EN PACIENTES CON RETRASO MENTAL IDIOPÁTICO DEL CMN LA RAZA**

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2010-3502-75

ATENTAMENTE

  
**DR.(A). JAIME ANTONIO ZALDIVAR CERVERA**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud núm 3502

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

<b>INDICE</b>	<b>PAG</b>
<b>Resumen</b>	9
<b>1. Marco Teórico</b>	10
1.1 Retraso Mental Genético	10
1.1.2 Abordaje del paciente Retraso Mental	12
1.2 Síndrome de Microdelección 1p36	13
1.2.1 Historia	13
1.2.2 Datos Clínicos	14
1.2.3 Etiología	14
1.2.4 Correlación Genotipo-Fenotipo	15
1.3 Síndrome de Microdelección 22q13	16
1.3.1 Historia	17
1.3.2 Datos Clínicos	17
1.3.3 Etiología	17
1.3.4 Correlación Genotipo-Fenotipo	18
1.4 Mecanismos Moleculares en Síndromes de Microdelección	18
1.5 Técnicas utilizadas en el diagnóstico de Síndromes Genómicos	19
<b>2. Justificación</b>	22
<b>3. Planteamiento del Problema</b>	23
<b>4. Objetivos</b>	24
4.1 Objetivo General	24
4.2 Objetivos Específicos	24
<b>5. Hipótesis de Trabajo</b>	24
<b>6. Diseño del Estudio</b>	24
<b>7. Criterios de Inclusión</b>	25
<b>8. Criterios de Exclusión</b>	25
<b>9. Criterios de Eliminación</b>	25
<b>10. Material y Métodos</b>	26
10.1 Pacientes	26
10.2 Diseño de la muestra	28

10.3 Universo de trabajo	28
10.4 Universo Cronológico	28
10.5 Universo Geográfico	29
<b>11. Variables</b>	29
11.1 Variable Independiente	29
11.2 Variable Dependiente	29
<b>12. Organización de la Investigación</b>	30
<b>13. Consideraciones Éticas</b>	30
<b>14. Análisis Estadístico</b>	30
<b>15. Resultados</b>	31
15.1 Grupos de edad	32
15.2 Análisis de los Datos Clínicos	32
15.2.1 Alteraciones Neurológicas	32
15.2.2 Dismorfias Craneofaciales	33
15.2.3. Alteraciones Auditivas y Otorinolaringológicas	34
15.2.4 Alteraciones Gastrointestinales	34
15.2.5 Malformaciones Cardíacas	34
15.2.6 Peso y Talla	34
15.3 Citogenética Molecular (FISH)	35
15.3.1 CASO 1	35
15.3.2 CASO 2	38
<b>16. Discusión</b>	43
<b>17. Conclusión</b>	51
<b>18. Bibliografía</b>	53
<b>19. Anexo 1.</b> Cuestionario	57
<b>20. Anexo 2.</b> Consentimiento informado	59
<b>21. Anexo 3.</b> Técnica para cariotipo de linfocitos de sangre periférica.	61
<b>22. Anexo 4.</b> Técnica de hibridación in situ con Fluorescencia (FISH)	63
<b>23. Anexo 5.</b> Valoración Neuroconductual del desarrollo del Lactante (VANEDELA)	66

<b>24. Anexo 6.</b> WPPSI (Escala de Inteligencia Wechsler para los niveles Preescolar y Primario 4 a 6 años)	68
<b>25. Anexo 7.</b> WISC-IV (Escala de Inteligencia Wechsler para Niños 6-16 años)	70
<b>27. Anexo 8.</b> WAIS (Escala de Inteligencia Wechsler para Adultos 16 años)	72

## ABREVIATURAS

**BAC:** Cromosoma artificial de bacteria

**CEP:** Sonda centromérica

**CGH:** Comparative Genomic Hybridization

**DNA:** Acido Desoxirribonucleico

**FISH:** Hibridación in situ por fluorescencia

**LINES:** Elementos nucleares dispersos largos, autónomos, pueden codificar los productos necesarios para asegurar las retrotransposición.

**LSI:** Son secuencias de DNA homologas a regiones especificas de genes marcadas con fluorocromo, incluidas en la sonda.

**KCl:** Cloruro de Potasio

**Mb:** Megabase (1000000 pares de bases)

**M-BAND:** Multibanding-FISH

**M-FISH:** Multicolor FISH

**RM:** Retraso Mental

**RPM:** revoluciones por minuto

**SIMO:** Sistema de Información Médico Operativo

**SINEs:** Elementos nucleares dispersos cortos, no codifican ninguna proteína, no son autónomos, tienen alrededor de 100 a 400 pares de bases de largo

**SKY:** Spectral Karyotyping

**TAR:** Secuencias de repetidos asociados al telómero

**TEL:** Telómero

**WCP:** Whole Chromosome Painting

## Resumen

**Antecedentes:** El retraso mental (RM) es un desorden que afecta de 1 a 3% de la población, su patogénesis es entendida parcialmente, pero frecuentemente se encuentran asociadas anomalías cromosómicas, entre ellas las microdeleciones críticas, sus manifestaciones más comunes son RM y/o malformaciones congénitas. Gracias a las técnicas de citogenética molecular como hibridación *in situ* fluorescente (FISH), se han detectado anomalías críticas, de estas los síndromes de microdelección 1p36 y 22q13, son los más frecuentemente detectados.

**Planteamiento del problema:** ¿Los síndromes de microdelección de 1p36 y 22q13, son causa del retraso mental idiopático en pacientes del Hospital General CMN La Raza?

**Justificación:** El Retraso Mental representa una importante causa de discapacidad en el Mundo, es uno de los pocos desordenes en los cuales la etiopatogenia frecuentemente es desconocida, se considera un problema de gran preocupación para la salud pública y la sociedad, por ser un padecimiento crónico que implica compromiso psicológico y económico en la familia y gasto financiero en las instituciones a cargo de estos pacientes.

**Objetivo General:** Diagnosticar con hibridación *in situ* por fluorescencia(FISH) el síndrome de deleción 1p36 y síndrome de deleción 22q13, en pacientes con retraso mental idiopático de la consulta de Genética del Hospital General CMN La Raza.

### Material y Métodos

**Diseño del estudio:** Transversal, prospectivo y descriptivo.

**Diseño de la muestra:** Muestreo no probabilístico consecutivo, pacientes que acudan durante los meses de Enero a Julio del año 2010 a la consulta externa de Genética en el Hospital General, Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social, y que cubrieron los criterios de inclusión.

**Criterios de Inclusión:** Individuos de ambos géneros, pacientes de cualquier edad, que presenten RM y/o Retraso en el desarrollo psicomotor de moderado a severo, en quienes por valoración clínica se excluyó una etiología multifactorial u otra entidad sindrómica de causa identificable, Que deseen participar en el estudio, que cuente con cariotipo bandas G y resultado normal o que incluya alteraciones cromosómicas de las regiones críticas estudiadas.

**Método:** Se incluyeron a 40 pacientes que acudieron a consulta de genética de Enero a Julio del 2010 y cumplieron los criterios de inclusión, con diagnóstico de retraso mental moderado a severo, en los cuales las técnicas de citogenética convencional (bandas G) han resultado insuficientes en la detección y/o caracterización de una determinada anomalía cromosómica, y en quienes se implemento la técnica de FISH con sondas específicas para búsqueda de microdelección 1p36 y 22q13, posteriormente se analizaron estadísticamente los resultados.

**Resultados:** Se encontró la microdelección 1p36 en una paciente de 3 años con RM moderado, cariotipo previo 46, XX y el FISH reveló: 46,XX.ish del(1)(p36)(CDC2L2-,FLJ13062). Y en una paciente de 4 años 6 meses con RM moderado y Crisis de Ausencia, cariotipo con resultado: 46,XX,t(11;22)(q24;q?), se demostró por FISH la presencia de una translocación aparentemente balanceada entre el cromosoma 11q y 22q, mostrando el siguiente resultado: 46,XX.ish t(11;22)(q24;q?)(ARSA+;TUPLE1+); se realizó a los padres estudio citogenético en sangre periférica con resultado normal en ambos.

**Discusión:** Ambas alteraciones se presentaron de *novo*, por lo tanto consideramos necesario contar con técnicas de citogenética molecular y genómica para el estudio de pacientes con RM idiopático, con la finalidad de realizar una búsqueda intencionada de microdelección, ya que una gran porcentaje de estos casos presentan rearrreglos cromosómicos en regiones subteloméricas

**Palabras Clave:** Retraso mental; microdelección 1p36; microdelección 22q13; FISH

## **1. Marco Teórico**

### **1.1 Retraso mental genético.**

El retraso mental (RM) es un desorden que afecta de 1 a 3% de la población, su patogénesis es entendida parcialmente, se han postulado diversos factores genéticos implicados, entre ellos mutaciones monogénicas con un patrón de herencia conocido como el síndrome de X frágil, alteraciones cromosómicas numéricas como trisomía 21 que además presenta múltiples malformaciones congénitas, la identificación de anomalías cromosómicas en pacientes con malformaciones congénitas ha permitido acotar las regiones del genoma en dónde buscar los genes responsables de dichos desórdenes. Si la citogenética convencional ha permitido identificar anomalías cromosómicas microscópicas, el desarrollo de las técnicas como la Hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH), y otras técnicas moleculares, ha permitido la identificación de anomalías submicroscópicas aportando innumerables ventajas en la identificación precisa de muchas alteraciones cromosómicas por su alta resolución, automatización, rapidez y sensibilidad. La combinación de técnicas de bandeado cromosómico clásico y de FISH han permitido profundizar en el papel que juegan determinadas alteraciones cromosómicas crípticas en la aparición de malformaciones congénitas específicas. Así con la técnica FISH y el uso de sondas subteloméricas se han detectado anomalías crípticas de un 4 a 28% de pacientes con retraso mental idiopático<sup>1</sup>.

Dentro de las anomalías cromosómicas asociadas a RM se encuentran las microdeleciones cromosómicas crípticas, éstas involucran los espacios intersticiales y extremos terminales de los cromosomas, manifestándose con RM, dismorfias y/o malformaciones congénitas, los síndromes de Microdeleción 1p36 y 22q13, son los más frecuentemente detectados, y son considerados como Desórdenes Genómicos ya que existen cambios en la dosis génica lo cual juega un papel muy importante en la expresión fenotípica y evolución de estos pacientes.<sup>2</sup>

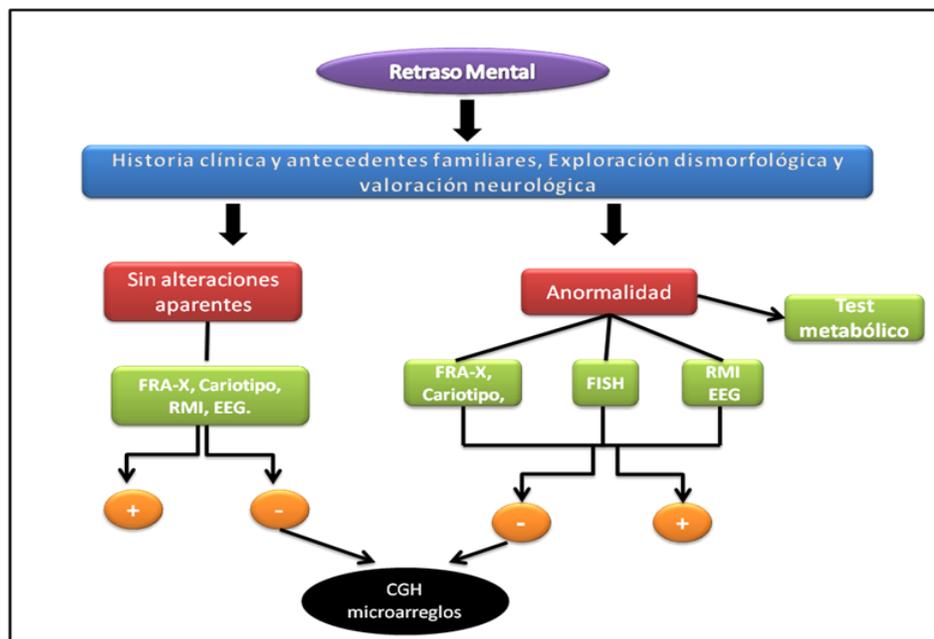
El concepto de desórdenes genómicos fue introducido por James Lupski en el año 1998. El término se utiliza para definir aquellas condiciones que surgen por inestabilidad en la molécula de DNA y que ocasionan, debido a una compleja estructura genómica, rearrreglos cromosómicos que involucran regiones de uno o varios pares de megabases. Estos rearrreglos determinan la pérdida, ganancia o disrupción de genes cuya expresión fenotípica varía de acuerdo a la cantidad de secuencia codificante presente (*dosage-sensitive-genes*). Estas anormalidades genómicas surgen predominantemente en eventos de recombinación no alélica entre cromosomas homólogos y también mediante la unión de terminaciones no homólogas presentes en los puntos de ruptura dispersos en el genoma.

Actualmente, los desórdenes genómicos y los eventos de recombinación no alélica entre cromosomas homólogos se consideran la principal causa de la mayoría de las enfermedades humanas <sup>3,4</sup>.

### 1.1.2 Abordaje del paciente con Retraso Mental

La Asociación Americana para el Retraso Mental (RM) define esta condición como la discapacidad caracterizada por importantes limitaciones en el funcionamiento intelectual y la conducta adaptativa, que se expresa en destrezas conceptuales, sociales y de adecuación y que se presenta antes de los 18 años.<sup>5</sup>

Cuando se valora un paciente con retraso mental es importante realizar un protocolo de estudio basado en la evaluación de la historia clínica, antecedentes familiares, exploración física, estudios de imagenología y laboratorio, posteriormente y en ausencia de un diagnóstico se deberá proceder a la realización de Cariotipo, FISH, estudios específicos de algunas entidades genéticas como síndrome de X-frágil, o bien como último recurso estudios moleculares como CGH microarreglos. Fig.1.1



**Fig. 1.1** Logaritmo propuesto para abordaje diagnóstico de Retraso Mental Idiopático. FRA-X (estudio molecular para Síndrome de X-Frágil), RMI (resonancia magnética), FISH (hibridación in situ por fluorescencia), EEG (electroencefalograma).

## 1.2 Síndrome de Microdelección 1p36

También llamado Monosomía 1p36, este síndrome ocasionado por la microdelección terminal e intersticial del brazo corto del cromosoma 1, se encuentra en forma heterocigota, es la microdelección más frecuente observada en humanos, su prevalencia se estima en 1: 5000 recién nacidos vivos, de acuerdo a datos de una revisión realizada por Shaffer<sup>2</sup>, en 1500 individuos con RM utilizando CGH array, se encontró que 84 mostraron anomalías cromosómicas y de estos 8 (10%) presentaban una microdelección 1p36, sin predominio entre géneros, el 95% son de *novo*, 60% ocurren en el cromosoma de origen materno y 40% ocurren en el cromosoma de origen paterno<sup>6</sup>. La edad en la cual se ha diagnosticado varía, el 67% se diagnostican antes de los 2 años de edad, 6% entre los 3 y 6 años, 10% se diagnostica entre los 7 y 10 años.<sup>5</sup>

### 1.2.1 Historia.

La microdelección 1p36 fue la primera identificada en 1993 por Biegel *et al.*, en un niño con neuroblastoma, malformaciones congénitas y dismorfias faciales que incluían; hipertelorismo, puente nasal deprimido, paladar alto y manifestaciones neurológicas como retraso en el desarrollo psicomotor e hipotonía.<sup>7</sup> En 1997 Shapira *et al.*, delinean el fenotipo del síndrome 1p36, siendo las características más comunes las siguientes: retraso mental o retraso en el desarrollo psicomotor, fontanela anterior amplia, hipotonía, problemas de audición y visión, convulsiones y retraso en el crecimiento.<sup>8</sup> Heilsted *et al.*, en el 2003, realizan un estudio con 61 sujetos diagnosticados con monosomía 1p36, utilizaron un cromosoma artificial de bacteria (BAC) y lograron identificar las alteraciones cromosómicas estructurales más frecuentes en este síndrome, las cuales se encontraban en un segmento de 10.5 Mb en la parte más distal de 1p36.<sup>9</sup>

Existen 4 clases de rearrreglos cromosómicos identificados en la monosomía 1p36:

Translocaciones desbalanceadas, Microdelecciones Intersticiales, Microdelecciones Terminales y Rearreglos cromosómicos complejos.<sup>3</sup>

### 1.2.2 Datos clínicos

En la tabla 1.2, se muestran los porcentajes de las principales características clínicas de pacientes con microdelección 1p36.<sup>10,11,12,13,14</sup>

La microdelección cromosómica localizada en 1p36, también se ha encontrado en varias neoplasias incluyendo; neuroblastoma, cáncer de próstata, cáncer pulmonar, melanoma maligno, carcinoma cervical, cáncer de mama, adenocarcinoma colorectal, cáncer de ovario y linfoma maligno, la presencia de neoplasias se asocia a una pérdida de heterocigocidad y a otros genes situados en esta región.<sup>15</sup>

### 1.2.3 Etiología

Las características clínicas del síndrome de microdelección 1p36, se deben a una haploinsuficiencia génica dentro de esta región, el tamaño de la delección varía de 1.5 Mb a 10 Mb y el punto de ruptura más común se localiza en 1p36.13 a 1p36.33, cerca del 70% de las microdelecciones 1p36 son una microdelección terminal verdadera, 7% microdelecciones intersticiales y un 23% tiene un cromosoma derivativo 1, donde el telómero 1p es reemplazado por material de otro cromosoma como resultado de un rearreglo de *ново* o como consecuencia se heredan por padres portadores de translocaciones que involucran al cromosoma 1 en esta región.<sup>16</sup>

**Tabla 1.2 Principales características clínicas en pacientes con Monosomía 1p36.**

Característica Clínica	Porcentaje
<b>Dismorfias Craneofaciales</b>	
Fontanela anterior amplia	<b>74%</b>
Microcefalia	61%
Ojos profundos	<b>73%</b>
Puente nasal plano	<b>74%</b>
Mentón en punta	63%
<b>Neurológico</b>	

Retraso mental moderado a severo	<b>100%</b>
Retraso en el desarrollo psicomotor	<b>100%</b>
Retraso en el lenguaje	<b>98%</b>
Convulsiones	<b>79%</b>
Hipotonía	<b>92%</b>
<b>Oftalmológico y Audiológico</b>	
Sordera Neurosensorial	<b>77%</b>
Estrabismo	67%
<b>Cardiológico</b>	
Defectos Estructurales Congénitos	<b>75%</b>
<b>Gastroenterología</b>	
Constipación	65%

FUENTE: Slavotinek *et al.*,<sup>10</sup> Okamoto *et al.*,<sup>11</sup> Minami *et al.*,<sup>12</sup> Heildsted *et al.*,<sup>13</sup> Rodriguez *et al.*<sup>14</sup>

#### 1.2.4 Correlación Genotipo-Fenotipo

En la parte distal del cromosoma 1p, se localizan múltiples genes, esto ha dificultado identificar a todos los genes específicos para cada una de las características fenotípicas. A pesar de esto, se han relacionado algunos genes con algunas características clínicas del síndrome<sup>17</sup>. En la tabla 1.3, se muestran los genes relacionados con este síndrome.<sup>18,19,20,21</sup>

**Tabla 1.3. Genes Relacionados con el Síndrome de Deleción 1p36.**

<b>GEN</b>	<b>FUNCIÓN</b>
<b>SKY</b>	Protooncogen, se ha relacionado con defectos de línea media (Labio y Paladar Hendido).
<b>KCNAB2</b>	Participa en excitabilidad neuronal, por reducción de los canales de potasio, relacionado con crisis convulsivas.
<b>GABRD</b>	Relacionado con crisis convulsivas, espasmos infantiles.
<b>KIF1B<math>\beta</math></b>	Participa en el metabolismo de glutámato y stress oxidativo, relacionado con tumores de la cresta neural.
<b>MMP23</b>	Gen de la matriz metaloproteinasas, se expresa a nivel de suturas craneales, regula el cierre de fontanelas
<b>MBP-1</b>	Gen tumor supresor
<b>XBX1, FRAP2, PTPRZ2, ENO1L1</b>	Se han relacionado con presencia de tumores

Fuente: Heilstedt *et al.*,<sup>18</sup> Redon *et al.*,<sup>19</sup> Bahi-Buisson *et al.*,<sup>20</sup> Onyango *et al.*<sup>21</sup>

### 1.3 Síndrome de Microdeleción 22q13

El síndrome de microdeleción 22q13.3 o también llamado Phelan-Mc Dermid, es también considerado un desorden Genómico. La incidencia de la microdeleción 22q13 no ha sido determinada, pero revisiones recientes reportan un incidencia del 2% en pacientes con RM idiopático<sup>22</sup>, pero la naturaleza críptica de esta deleción apoya a que esté subdiagnóstica, ocurre con la misma frecuencia en mujeres y hombres, estas alteraciones cromosómicas pueden presentarse de *novo* o ser producto de una translocación heredada de los padres, actualmente se considera que la deleción 22q13 ocupa el segundo lugar después de la deleción 1p36 como una de las microdeleciones cromosómicas más frecuentes de ahí su gran importancia clínica.<sup>1</sup>

### 1.3.1 Historia

El primer caso de microdelección 22q13.3 se identificó citogenéticamente y fue resultado de un rearrreglo cromosómico familiar, el cual implicaba una inversión pericéntrica del cromosoma 22, desde entonces se han reportado aproximadamente 100 casos, revisiones recientes de pacientes con microdelección 22q13, identifican características fenotípicas comunes entre ellas; retraso en el desarrollo psicomotor, retraso mental, retraso en el lenguaje e hipotonía están presente en el 97% de los casos, y 95 % de los casos presentaron crecimiento normal o acelerado.<sup>23</sup>

### 1.3.2 Datos clínicos

En la tabla 1.4, se muestran las principales características clínicas en los pacientes con síndrome de delección 22q13.<sup>23,24</sup>

**Tabla 1.4. Principales Características Clínicas del Síndrome de Phelan-McDermid.**

Presente en > 95% de los pacientes	Presente en >75% de los pacientes	Presente en >50% de los pacientes
Retraso del desarrollo psicomotor severo	Pestañas largas	Dolicocefalia
Retraso en el lenguaje	Pabellones displásicos	Mentón en punta
Hipotonía	Uñas displásicas/hipoplásicas	Ojos profundos
Crecimiento normal o acelerado	Sensibilidad al dolor disminuida	Hipoplasia medio facial
		Puente nasal amplio

Fuente: Phelan *et al.*,<sup>23</sup> Bonaglia *et al.*,<sup>24</sup>

### 1.3.3 Etiología

Existe evidencia que la haploinsuficiencia de SHANK3 juega un papel muy importante en la mayoría de anomalías neurológicas, ya que también se ha identificado como causa monogénica de autismo.<sup>25</sup>

### *1.3.4 Correlación Genotipo – Fenotipo*

En los estudios recientes de pacientes con microdelección cromosómica de 22q13.3, el tamaño de la microdelección varía de 130 Kb a 9 Mb, la más pequeña se correlacionaba con la presencia de pocos datos clínicos como la presencia de retraso leve, ausencia de lenguaje y sin datos dismórficos comunes a este síndrome, esto ha llevado a correlacionar la presencia y severidad de las características clínicas con el tamaño de la deleción<sup>25</sup>. En estos estudios también informan la presencia de microdeleciones a nivel germinal siendo más frecuentes las de origen paterno comparado con microdeleciones de origen materno. Dentro de los genes involucrados en esta microdelección destaca *SHANK3*, y *RABL2B*. *SHANK3* es el principal gen involucrado, la sobreexpresión de este gen provoca alteraciones en la morfología de las dendritas y su maduración, lo que sugiere una gran importancia en funciones de memoria y aprendizaje, y contribución a la presencia de atrofia cerebral, y *RABL2B* es un miembro de la familia RAB GTPasas implicada en transducción de señal celular.<sup>26</sup>

### *1.4 Mecanismos Moleculares en Síndromes de Microdelección*

Se ha postulado que los rearrreglos cromosómicos no ocurren al azar, sino que surgen en secuencias que presentan una estructura genómica compleja. Los puntos de ruptura implicados en estos rearrreglos se distribuyen principalmente en regiones pericentroméricas y subteloméricas. Estos puntos de ruptura concentran particularmente regiones inestables de la molécula de DNA como lo son las secuencias repetidas llamadas LINEs y SINEs o los sitios palindrómicos ricos en adenina - timina.<sup>27</sup> Esto sugiere que las secuencias de elementos repetidos de DNA pueden tener un papel importante en la generación y/o estabilización de la deleción terminal 1p36 y 22q13.3, los mecanismos por los cuales estos elementos repetidos pueden estar implicados en la formación de deleciones mediante una recombinación ilegítima (Fig. 1.5).<sup>28,29</sup>

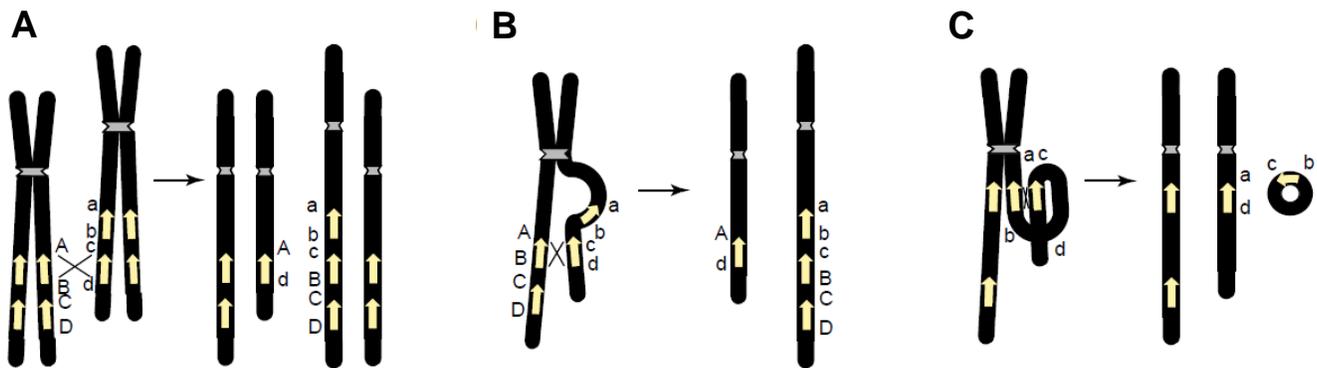


Fig. 1.5 **Mecanismos Moleculares de Rearreglos Cromosómicos.** Representación esquemática de rearrreglos genómicos por recombinación homóloga no alélica basada en la alineación entre repetidos en bajo número de copias (LCR/NAHR). Los cromosomas se muestran en negro, las flechas amarillas representan LCRs. La figura describe las LCRs de forma horizontal acorde a la orientación y estructura. Los rearrreglos cromosómicos y los productos predecibles son descritos por los mecanismos: intercromosómicos (A); intracromosómicos (B); e intracromátide (C)<sup>29</sup>

### 1.5 Técnicas utilizadas en el diagnóstico de Síndromes Genómicos.

El número de desórdenes genómicos reconocidos hasta ahora aumenta en forma continua y se han utilizado varias herramientas de estudio a nivel molecular para ponerlos en evidencia.

Las técnicas citogenéticas más utilizadas se basan en el estudio de cariotipo convencional y por bandeo G resulta útil para el diagnóstico de grandes deleciones, duplicaciones y translocaciones que afectan los diferentes cromosomas.

Las alteraciones cromosómicas de un tamaño < 3-5 Mb o las reorganizaciones complejas son muy difíciles de identificar mediante las técnicas de bandas convencionales. Las modernas técnicas de citogenética molecular, basadas en la Hibridación in Situ por Fluorescencia (FISH, ver Anexo 4) y que combinan la citogenética convencional con la genética molecular, intentan disminuir dicha limitación. La técnica de FISH consiste en preparar secuencia cortas de DNA, de una hebra llamada “sonda” que son complementarias de las secuencias de DNA que se quieren marcar y examinar, estas sondas se marcan con moléculas fluorescentes,

lo cual permite localizar las secuencias en las que se encuentra y en las que no se encuentra.<sup>30</sup>

El FISH utiliza 4 tipos de sondas:

1. Sondas específicas de locus: Hibridan a una región particular de un gen.
2. Sondas subteloméricas: Contienen secuencias específicas para cada cromosoma de regiones próximas a los telómeros.
3. Sondas centroméricas: Contienen secuencias complementarias de las secuencias repetidas que se encuentran en los centrómeros de los cromosomas.
4. Sondas de pintado cromosómico completo; Son colecciones de sondas, cada una de las cuales se hibrida a una secuencia diferente a lo largo de todo un cromosoma.

El FISH provee un puente entre el análisis de DNA y la citogenética, esto ha mejorado nuestra habilidad para diagnosticar microdeleciones cromosómicas, diagnosticar cromosomas marcadores no identificables por métodos de citogenética convencional, además de su rapidez en cuanto al diagnóstico. Esto hace del FISH una herramienta de citogenética molecular ideal para el diagnóstico de microdeleciones cromosómicas y rearrreglos complejos, facilitando de esta manera abordaje diagnóstico integral en estos pacientes.<sup>28</sup>

Recientemente han aparecido nuevas tecnologías de FISH, que resuelven las carencias de las sondas “convencionales” y aportan una mayor información que permite una completa caracterización del cariotipo. Dichas metodologías comprenden entre otras, la técnica de Hibridación Genómica Comparada (CGH), FISH-*Multicolor* (M-FISH), *Spectral Karyotyping* (SKY), *Multibanding-FISH* (M-BAND) y más recientemente los microchips de ADN, de estas la Hibridación Genómica Comparativa por Microarreglos (CGH microarreglos) ha permitido la detección de aberraciones submicroscópicas en un 5 al 17% de los pacientes con retraso mental idiopático, con poder de detección de rearrreglos menores a 3Mb, en los cuales las técnicas de citogenética convencional como Cariotipo y FISH no pueden proveer de un diagnóstico. Todas ellas son herramientas muy útiles para su aplicación en

diagnóstico citogenético. Sin embargo, hay que tener en cuenta el elevado costo que supone realizar estos análisis, y la necesidad de personal y equipo especializado para el uso de unas técnicas, que en la mayoría de los casos, no sustituyen a los estudios citogenéticos clásicos sino que los amplían y complementan.<sup>31</sup>

## **2. Justificación**

El Retraso Mental representa una importante causa de discapacidad en el Mundo, es uno de los pocos desórdenes en los cuales la etiopatogenia frecuentemente es desconocida, se considera un problema de gran preocupación para la salud pública y la sociedad, por ser un padecimiento crónico que implica compromiso psicológico y económico en la familia y gasto financiero en las instituciones a cargo de estos pacientes, sólo el conocer las causas podría ayudar a establecer un riesgo de recurrencia, conocer un pronóstico de certeza, establecer un plan para mantener la salud, iniciar un tratamiento adecuado, así como referir oportunamente al paciente y su familia a un grupo de apoyo.

De acuerdo a datos obtenidos del registro diario de consulta externa del SIMO (Sistema de Información Médico Operativo), incluyendo a los departamentos de Genética, Neurología Pediatría e Higiene mental del Hospital General CMN la Raza, en 2007 y 2008 la consulta por retraso mental y/o retraso psicomotor fue de 4.2 % y 5.3% respectivamente, en el 80% en estos pacientes no se encuentran alteraciones cromosómicas con las técnicas de citogenética convencionales, reportándose la mayoría de la veces un cariotipo con bandas G normal.

En el Hospital General del CMN la Raza, en estos pacientes no se han descartado síndromes de microdeleciones cromosómicas 1p36 y 22q13, siendo los síndromes más frecuentemente asociados a retraso mental, y en el cual se conoce la participación de genes y los efectos pleiotrópicos que tienen sobre la expresión del fenotipo, por lo que creemos pertinente la realización de este estudio.

### **3. Planteamiento del Problema**

El retraso en el desarrollo psicomotor y/o retraso mental afecta del 2 al 3% de la población, se identifican factores etiológicos en menos de la mitad de los pacientes que acuden a consulta. Dada la elevada frecuencia de pacientes en los cuales no se puede determinar una etiología, nos planteamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Los síndromes de microdelección de 1p36 y 22q13, son causa del retraso mental idiopático en pacientes del Hospital General CMN La Raza?

## **4. Objetivos**

### 4.1 Objetivo General:

Diagnosticar con hibridación in situ por fluorescencia(FISH) el síndrome de deleción 1p36 y síndrome de deleción 22q13, en pacientes con retraso mental idiopático de la consulta de Genética del Hospital General CMN La Raza.

### 4.2 Objetivos específicos:

1. Detectar anomalías cromosómicas que involucren las regiones 1p36 y 22q13 no identificadas por Cariotipo bandas G.
2. Obtener un banco de DNA de los pacientes y padres.

## **5. Hipótesis de Trabajo**

El Síndrome de Microdeleción 1p36 y Síndrome de Microdeleción 22q13 son los síndromes más frecuentes asociados a retraso mental idiopático, esperamos encontrar un porcentaje de similar a lo reportado en la bibliografía internacional

## **6. Diseño del Estudio:** Transversal, Prospectivo, Descriptivo

### **7. Criterios de Inclusión**

1. Individuos de ambos géneros.
2. Pacientes de cualquier edad
3. Que presenten RM y/o Retraso en el desarrollo psicomotor moderado a severo idiopático
4. Paciente con valoración clínica en el cual se excluyó una etiología multifactorial u otra entidad sindrómica de causa identificable.
5. Que cuente con cariotipo bandas G con resultado normal o que incluya alteraciones cromosómicas de las regiones críticas estudiadas.

### **8. Criterios de Exclusión**

1. Que tengan antecedentes de asfixia perinatal u otro factor ambiental que provoque un retraso en el desarrollo psicomotor del niño y/ retraso mental
2. Que tengan diagnóstico confirmado de otra entidad sindrómica (metabólica, cromosómica, genética, genómica, epigenética...)
3. Cariotipo con resultado de otro rearrreglo cromosómico.
4. Antecedente de transfusión en periodo menor a 60 días.

### **9. Criterios de Eliminación**

1. Que la muestra sea insuficiente o de mala calidad.

## **10. Material y Métodos**

### **10.1 Pacientes:**

Se estudiaron a todos los pacientes con diagnóstico de retraso mental moderado a severo, que acudieron a consulta externa de Enero a Julio del año 2010 al Departamento de Genética del Hospital General CMN La Raza, en los cuales las técnicas de citogenética convencional (bandas G) resultaron insuficientes en la detección y/o caracterización de una determinada anomalía cromosómica y que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio, se realizó historia clínica genética en busca de antecedentes familiares de RM, exploración física minuciosa en búsqueda de dismorfias asociadas, Tamiz Metabólico Cualitativo, se determinó el tipo de retraso psicomotor o retraso mental mediante diferentes escalas, apropiadas a cada edad; niños menores de 2 años Valoración Neuroconductual del Desarrollo del Lactante (VANEDELA), en los pacientes en etapa preescolar( 3-5 años) se evaluaron de acuerdo a la escala de WPPSI ESPAÑOL(Escala de inteligencia para los niveles preescolar y primaria), y en pacientes de 6-16 años se evaluó con WISC-IV 2007 (Escala de Weschler de Inteligencia para niños IV) y en pacientes mayores de 16 años o más se evaluaron de acuerdo a la Escala WAIS(Escala de Inteligencia Weshler para Adultos). Además se captaron de Expediente Clínico los resultados de estudios de neuro-imagen como tomografía y/o resonancia magnética, valoraciones médicas como Cardiológica, Oftalmológica, Audiológica, y las diversas especialidades necesarias para su valoración integral.

Con la información se llenaron los formatos estipulados para ello. (Anexo 1).

Previa lectura y firma de consentimiento informado (Anexo 2), se tomó de 1 a 3 ml de sangre periférica en niños y 5 ml en adultos en un tubo vacutainer o jeringa con heparina de sodio, la muestra se etiqueto con el nombre del paciente, folio o clave del hospital, datos y hora de la toma.

Se realizó el cultivo de linfocitos se estimuló el crecimiento de linfocitos con fitohemaglutinina, después de 48 hrs se cultivó a 37°C se agregó colchicina para detener la división en metafase, las células se trataron con solución hipotónica, por lo

general basada en KCl, que permite obtener metafases con cromosomas dispersos. La fijación celular se realizó con metanol:ácido acético 3:1, se goteó parte del botón de linfocitos sobre un portaobjetos de vidrio (ver Anexo 3) posteriormente se realizó la técnica de FISH (ver Anexo 4). Utilizando las siguientes sondas: Sonda LSI 1p36 (Fig. 10.1) , Sonda LSI 22q11.2 (Fig. 10.2) y Sonda LSI 11q22.3 (Fig. 10.3)

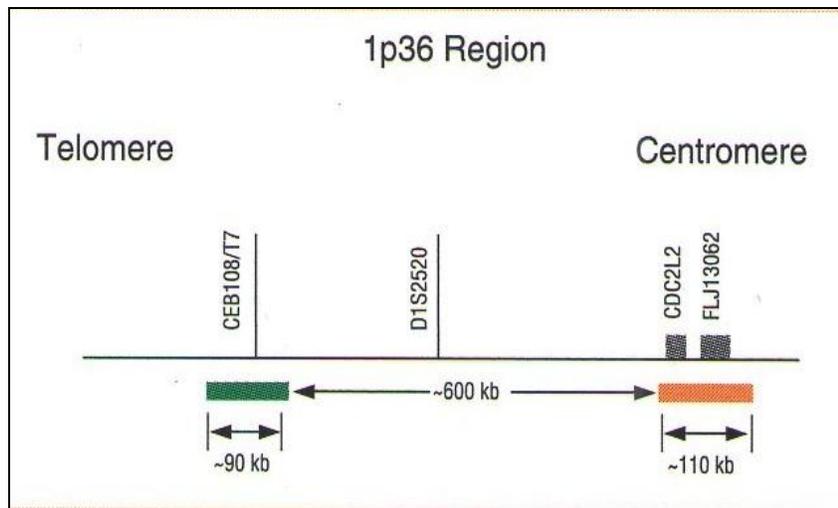


Fig. 10.1 Sonda telomérica p(CEB108/T7) espectro verde, 1p36 (CDC2L2/FLJ13062), espectro naranja, sonda de copia única LSI 1q25 espectro aqua VYSIS.

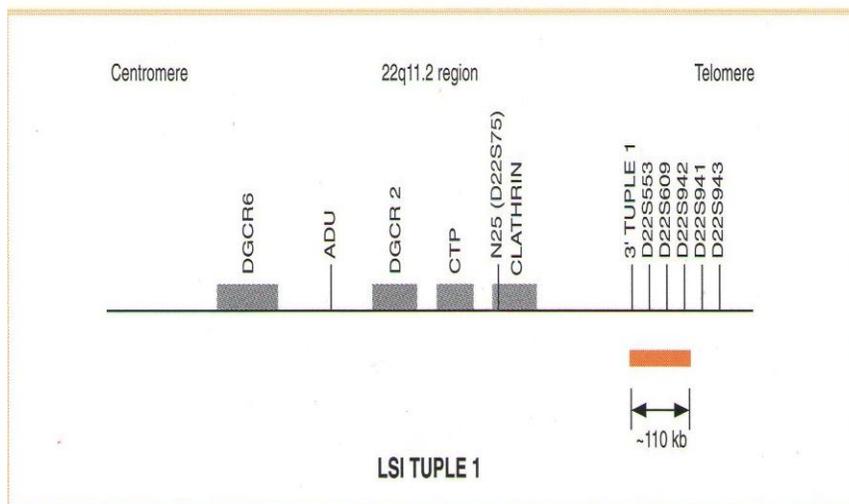


Fig. 10.2 Sonda de copia única LSI TUPLE1 locus ( 22q11) espectro rojo, sonda de copia única LSI ARSA locus (22q13) espectro verde VYSIS.

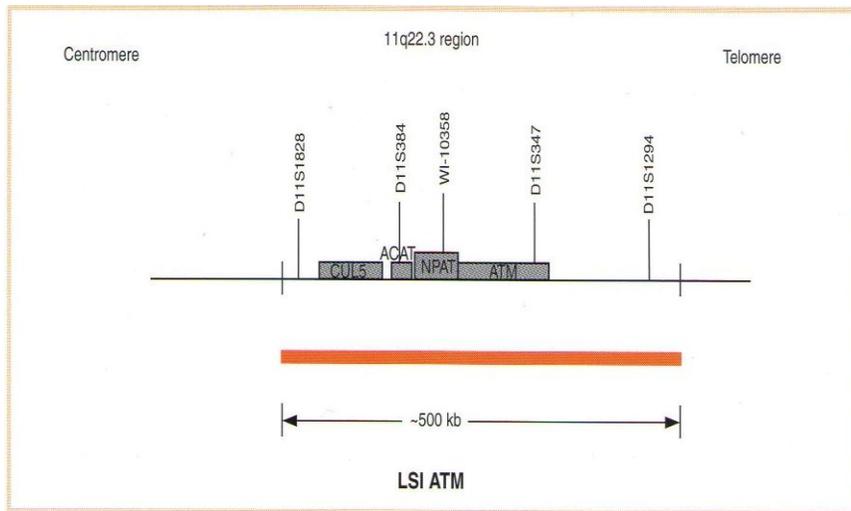


Fig. 10.3 Sonda de copia única LSI ATM (11q22.3) espectro naranja.

## 10.2 Diseño de la muestra

Muestreo no probabilístico consecutivo, pacientes que acudieron durante los meses de Enero a Julio del año 2010 a la consulta externa de genética en el Hospital General GGG, Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social, y que cubrieron los criterios de inclusión.

## 10.3 Universo de Trabajo

Pacientes de ambos géneros de cualquier edad con RM/Retraso en el desarrollo psicomotor moderado a severo, en los cuales las técnicas de citogenética convencional (bandas G) resultaron insuficientes en la detección y/o caracterización de una determinada anomalía cromosómica, descartándose además otro tipo de etiología como enfermedades metabólicas, multifactoriales, teratogénicas, etc.

## 10.4 Universo Cronológico

Periodo de trabajo Enero 2010 a Julio 2010

### 10.5 Universo Geográfico

Departamento de Genética Humana, Hospital General CMN La Raza.

## 11. Variables

### 11.1 Variable Independiente

Microdelección cromosómica 1p36 y 22q13.

### 11.2 Variable Dependiente

Retraso mental y/o Retraso en el desarrollo psicomotor moderado a severo idiopático.

**Tabla 11.1 Definición Operacional de Variables**

VARIABLE	DEFINICION	TIPODE VARIABLE	VALORACION
<b>DELECIÓN CROMOSOMICA 1p36</b>	Pérdida de un segmento cromosómico en el brazo corto del cromosoma 1, identificado por FISH	Dicotómica	Presente o ausente
<b>DELECIÓN CROMOSOMICA 22q13</b>	Perdida de un segmento cromosómico en el brazo largo del cromosoma 22, identificado por FISH	Dicotómica	Presente o ausente
<b>RETRASO MENTAL</b>	Trastorno caracterizado por función intelectual inferior a la media, con déficits y anomalías en la capacidad de aprendizaje y adaptación social: retraso mental moderado CI (35-49),severo CI (20-34)en mayores de 2 años.	Cualitativa	Escala Psicométrica WISPP, WISC-IV, WAIS (valoración por neuropsicología) determinación de CI) ver Anexos 6,7 y 8.
<b>RETRASO EN EL DESARROLLO PSICOMOTOR</b>	Limitación en el desarrollo caracterizado por dificultades adaptativas y problemas de aprendizaje en menores de 2 años	Cualitativa	Valoración VANEDELA( Ver Anexo 5)
<b>ASFIXIA PERINATAL</b>	Cuadro causado por la falta de oxígeno en el aire inspirado, que afecta la vida o lleva a la muerte.	Cualitativa	APGAR

## **12. Organización de la Investigación**

La Dra. Karla García Helmes, Médico residente de Tercer año en Genética Médica, realizó la investigación clínica, asesorada por la Dra. Eugenia Dolores Ruiz en Hospital General GGG CMN La Raza.

Del mismo modo, el estudio citogenético molecular (FISH) se realizó, en las instalaciones y con el microscopio de Epifluorescencia Marca Olympus Modelo BX-41 del Laboratorio de Análisis Clínicos y Citogenéticos “Biogen”, bajo la supervisión y asesoría del Dr. Roberto Guevara Yáñez responsable del laboratorio.

## **13. Consideraciones Éticas.**

La toma de muestra tiene repercusión mínima sobre la salud del paciente por lo que no se contrapone con lo establecido por la Comisión de Ética de Helsinki y de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud , en su capítulo 1 de los Aspectos Éticos de la Investigación en seres Humanos se están respetando los artículos 13, 14, 15 y 16, así como el artículo 17 en su inciso II clasificando la presente investigación con riesgo de daño mínimo para los sujetos de estudio.

El presente estudio fue aprobado por el Comité Local de Investigación en Salud 3502 con número de registro: R-2010-3502-75, con consentimiento informado.

## **14. Análisis Estadístico**

Los resultados se analizarán por medio de estadística descriptiva.

## 15. Resultados

Los pacientes fueron captados en diferentes departamentos del Hospital General CMN La Raza (Neurología, Pediatría, Neuropsicología y Genética Médica) atendidos entre Enero y Julio del 2010. El número de pacientes incluidos en este estudio fue de 40, de los cuales fueron 21 mujeres (53%) y 19 varones (47%), todos ellos sin relación consanguínea. Fig.1.

En todos los casos se realizó valoración de los pacientes, basado en historia clínica, antecedentes familiares, exploración física, estudios de imagen y laboratorio, en ausencia de un diagnóstico clínico, se procedió a la realización de cariotipo con bandas GTG y estudios específicos de algunas entidades genéticas como síndrome de X-frágil, descartándose entidades cromosómicas, monogénicas o sindrómicas específicas.

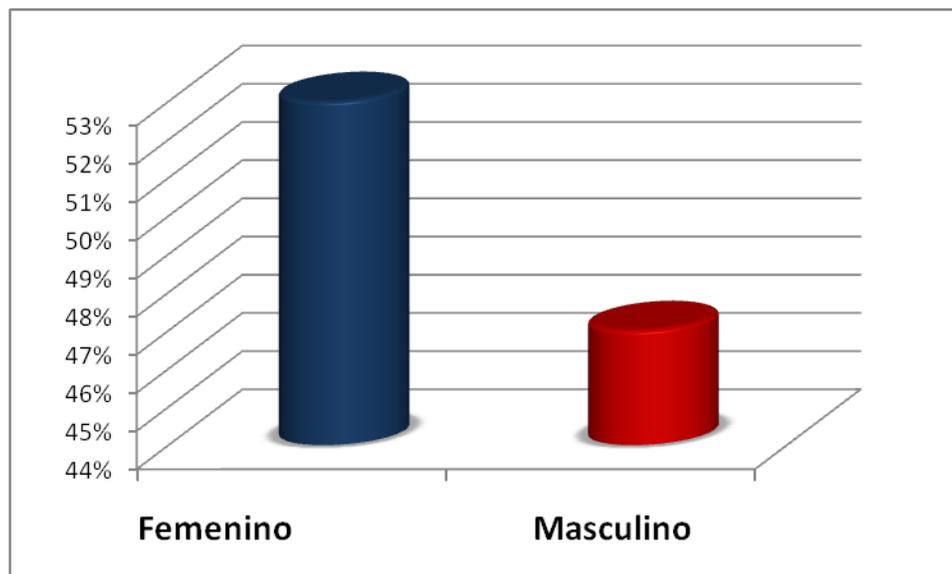


Fig. 15.1. Distribución de acuerdo a sexo de los pacientes con retraso mental idiopático estudiados.

De los 40 pacientes, 35 casos fueron casos únicos en la familia y 5 casos (12.5%) formaban parte de familias con dos o más casos de retraso mental.

A continuación se describirá las características fenotípicas de los pacientes estudiados.

### 15.1 Grupos de Edad.

El rango de edad de los pacientes en estudio, fue de 6 meses a 18 años, el grupo etario con mayor número de casos fueron los preescolares (45%). (Tabla 15.3.)

**Tabla 15.2 Edad de los pacientes analizados.**

<b>Grupo de Edad</b>	<b>No de pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>0-2 años</b>	2	5%
<b>3-5 años</b>	18	45%
<b>6-16 años</b>	16	40%
<b>&gt;16 años</b>	4	10%
<b>Total</b>	40	100%

\*Los rangos de edad se tomaron en base a las valoraciones neuropsicológicas( VANEDELA, WIPPS, WISC-IV y WAIS).

### 15.2 Análisis de los Datos Clínicos

#### *15.2.1. Alteraciones Neurológicas*

Para evaluar el tipo de RM se utilizaron diferentes escalas de acuerdo a la edad del paciente, en niños de 0 a 24 meses se utilizó la escala de Valoración Neuroconductual del Desarrollo del Lactante (VANEDELA), en los pacientes en etapa preescolar( 3-5 años) se evaluaron de acuerdo a la escala de WPPSI ESPAÑOL(Escala de inteligencia para los niveles preescolar y primaria), y en pacientes de 6-16 años se evaluó con WISC-IV (Escala de Weschler de Inteligencia para niños IV) y en pacientes mayores de 16 años o más se evaluaron de acuerdo a la Escala WAIS(Escala de Inteligencia Weshler para Adultos), todas estas evaluaciones fueron realizadas por la Neuropsicología en Servicio de Higiene Mental del Hospital General CMN La Raza.

El 80% de los pacientes presentaba RM moderado y el 20% RM severo, los datos se muestran en la Tabla 15.4.

**Tabla 15.4. Pacientes con RM moderado y severo.**

EDAD	RM Moderado CI: 40-54 (Número de pacientes)	%	RM Severo CI: 25-39 (Número de pacientes)	%	% TOTAL DE PACIENTES
0-2	2	5	0	0	5
3-5	15	37.5	3	7.5	45
6-16	12	30	4	10	40
>16	3	7.5	1	2.5	10
<b>TOTAL</b>	32	80	8	20	100

Los datos neurológicos encontrado en este grupo de pacientes, fueron el retraso en el lenguaje (57.5%) y crisis convulsivas (35%). (Tabla 15.5)

**Tabla 15.5. Frecuencia de pacientes con datos neurológicos.**

Alteración	No de afectados	Porcentaje
<b>Crisis convulsivas</b>	14(40)	35%
<b>Hipotonía</b>	11(40)	27.5%
<b>Dificultad para la alimentación</b>	8(40)	20%
<b>Datos de autismo</b>	6(40)	15%

### 15.2.2 Dismorfias Craneofaciales.

Al realizar la exploración física todos los pacientes presentaron por lo menos un carácter dismórfico.

Los datos fenotípicos más frecuentemente encontrados fueron; pabellones auriculares de implantación baja (67.5%), ojos profundos (62.5%), hipoplasia medio facial (62.5%) y clinodactilia (52.5%). (Tabla 15.6)

**Tabla 15.6. Frecuencia de Dismorfias Craneofaciales.**

DISMORFIA CRANEOFACIAL	AFECTADOS (TOTAL DE SUJETOS EXAMINADOS)	PORCENTAJE
Fontanela Anterior Amplia	10(40)	25%
Microcefalia	13(40)	32.5%
Braquicefalia	15(40)	37.5%
Sinofridia	8(40)	20%
Ojos Profundos	25(40)	62.5%
Hipoplasia medio facial	25(40)	62.5%
Puente nasal deprimido	15(40)	37.5%
Barbilla en punta	19(40)	47.5%
Pabellones auriculares de implantación baja	27(40)	67.5%
Clinodactilia	21(40)	52.5%

### 15.2.3. Alteraciones Auditivas y Oftalmológicas

Dentro de las alteraciones oftalmológicas y auditivas, el 30% de los pacientes presentaron sordera neurosensorial, y el 17.5% estrabismo.

### 15.2.4. Alteraciones Gastrointestinales

El 30% presentó constipación como el dato más frecuente.

### 15.2.5 Malformaciones Cardíacas

El 55% de los pacientes presentaron defecto cardíaco congénito, la malformación más frecuente fue PCA con un 22.5%. (Tabla 15.7)

### 15.2.6 Peso y Talla

Un 13% de los pacientes presentó talla y peso para la edad por debajo de percentila 3, 2.5 % presentó talla por arriba de percentila 97 para la edad.

**Tabla 15.7. Frecuencia de Malformaciones Cardiacas**

<b>Tipo de malformación</b>	<b>Afectados(total de sujetos examinados)</b>	<b>Porcentaje</b>
Cardiomiopatía	0 (40)	0
Defectos de septo IV	5(40)	12.5%
PCA	9(40)	22.5%
CIA	5(40)	12.5%
FOP	2(40)	5%
Anomalía de Ebstein	1(40)	2.5%

### 15.3 Citogenética Molecular (FISH)

Al realizarse el estudio de FISH en los 40 pacientes, se encontró un paciente positivo para delección 1p36 y uno para 22q13.

#### 15.3.1 Caso 1

Paciente femenino de 2 años de edad, hija de madre de 19 años de edad, sana y padre de 25 años, sano, sin antecedentes de consanguinidad ni endogamia, abuela materna con talla baja y braquidactilia. Producto de la gesta II, con control prenatal regular, niega exposición a teratógenos y mutágenos, se obtiene por cesárea a las 37 semanas de gestación indicada por preeclampsia, peso al nacimiento 2250 gr, talla: 47 cm, Apgar: 6-7, posteriormente se diagnostica insuficiencia de la válvula tricúspidea y estenosis de la válvula pulmonar (Anomalía de Ebstein leve), a los 3 meses inicia con crisis convulsivas parciales requiriendo tratamiento con DFH y fenobarbital, se realizó valoración neuropsicológica mediante test de VANEDELA con resultado de CI: 50 lo que corresponde a un retraso en el desarrollo psicomotor moderado.

Estudios realizados: Cariotipo con bandas GTG 46,XX en 20 metafases, Tamiz Metabólico Cualitativo: Normal.

*Exploración Física.-* Normocéfala, estrechamiento bitemporal, frente amplia, con línea de implantación capilar normal, ceja poblada, pestaña en una sola línea, fisuras palpebrales horizontales, puente nasal deprimido, narinas antevertidas, columnela y filtrum sin malformaciones, boca con labios delgados, cavidad oral con paladar integro, dentición adecuada, úvula sin alteración, micrognatia, pabellones auriculares de implantación baja rotados posteriormente, cuello normal, tórax normolíneo, teletelia, abdomen blando sin hernias ni visceromegalias palpables, genitales con hipoplasia de labios menores, hipertrofia de clítoris, ano en situación normal, extremidades superiores íntegras y simétricas, extremidades inferiores simétricas con limitación a la extensión de rodillas, foseta sacra e hiperlaxitud articular generalizada.(Fig.15.2)



Fig. 15.2 Fenotipo de la paciente.

Encontrando el siguiente resultado: 46,XX, ish del(1)(p36)(CDCDL2-, FLJ13062-).  
(Fig. 15.3)

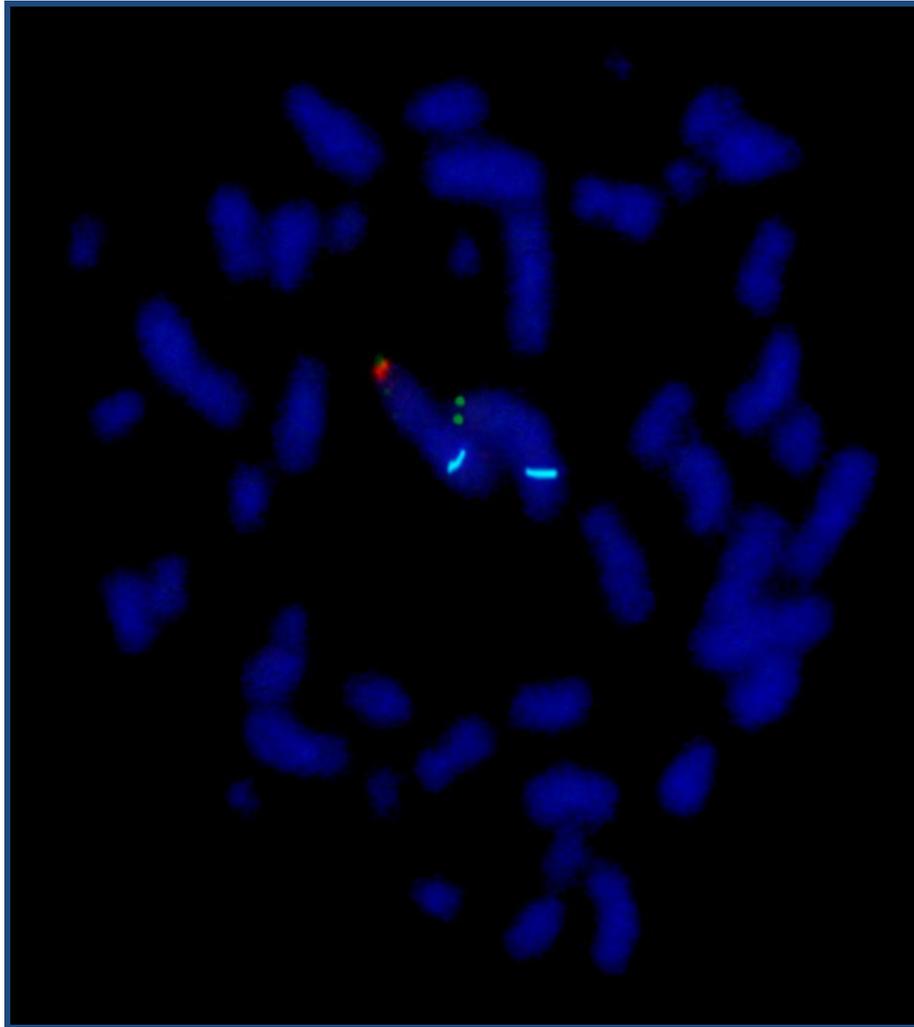


Fig.15.3 FISH utilizando sonda telomérica p(CEB108/T7) espectro verde, 1p36 (CDC2L2/FLJ13062), espectro naranja, sonda de copia única LSI 1q25 de control espectro aqua VYSIS.

### 15.3.2 Caso 2

Paciente de 4 años 6 meses, hija de madre de 33 años, aparentemente sana y padre de 34 años, aparentemente sano, sin antecedentes de consanguinidad ni endogamia, por rama paterna se refiere antecedente de 2 primos con retraso mental, cuenta con un hermano de 8 años sano. Producto de la gesta II, embarazo normoevolutivo, obtenida de término por parto eutócico, peso: 3100 gr, Apgar: 8-9, al nacimiento se diagnosticó luxación congénita de cadera. Desarrollo psicomotor: marcha a los 2 años, control de esfínteres a los 3 años, retraso en el lenguaje. A los 2 años inicia con crisis epilépticas caracterizadas por aumento de tono, sacudidas de manos y movimiento de los ojos.

Se realizó TAC de cráneo encontrando atrofia cortical subcortical y valoración psiconeurológica con test de WIPPSI con resultado de CI:52 lo que corresponde a un retraso mental moderado. Tamiz Metabólico sin alteraciones, Cariotipo en sangre periférica con el siguiente complemento cromosómico: 46,XX, t(11;22)(q24;q?).

*Exploración física.*- Macrocefalia, cabello delgado de coloración rubio, implantación alta de cabello, frente amplia y prominente, cejas horizontales, fisuras palpebrales con el canto externo dirigido hacia abajo, puente nasal ancho, narinas antevertidas, filtrum corto, comisuras labiales dirigidas hacia abajo, múltiples caries dentales, paladar alto y estrecho, implantación de pabellones auriculares baja, cuello sin alteraciones, tórax normolíneo, ruidos cardiacos con desdoblamiento de segundo ruido, abdomen sin visceromegalias palpables, genitales de acuerdo de características normales para sexo y edad, extremidades superiores con hiperlaxitud en codo, extremidades inferiores con *genu valgo*, pie plano, columna aparentemente integra. (Fig. 15.4)



Fig. 15.4 Fenotipo de la paciente.

En el cariotipo se encontró un complemento cromosómico: 46,XX, t(11;22)(q24;q?).  
(Fig. 15.5)

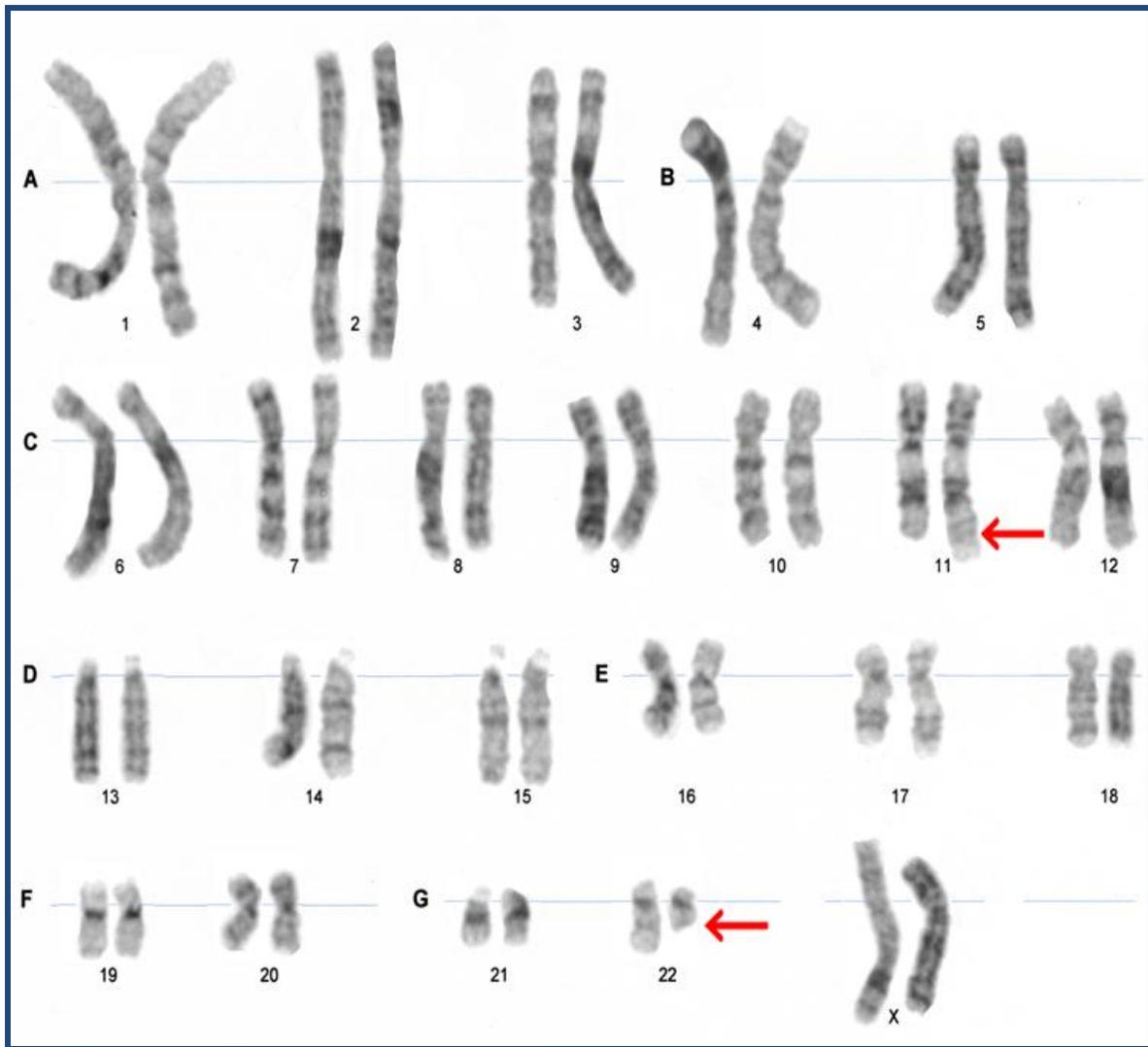


Fig. 15.5 Cariotipo en sangre periférica con resultado 46, XX, t(11;22)(q24;q?).

Esta translocación se considerará con una presentación de *novo*, ya que se realizó cariotipo en los padres con resultado normal en ambos.

Al realizarse la técnica de FISH se utilizó sonda de Di George TUPLE1(22q11.2 espectro rojo) con su sonda de control ARSA(22q13 espectro verde), para comprobar la presencia de la translocación aparentemente balanceada entre el

cromosoma 11q y 22q, mostrando el siguiente resultado: 46,XX.isht(11;22)(q24;q?)(ARSA+;TUPLE1+). (Fig. 15.6)

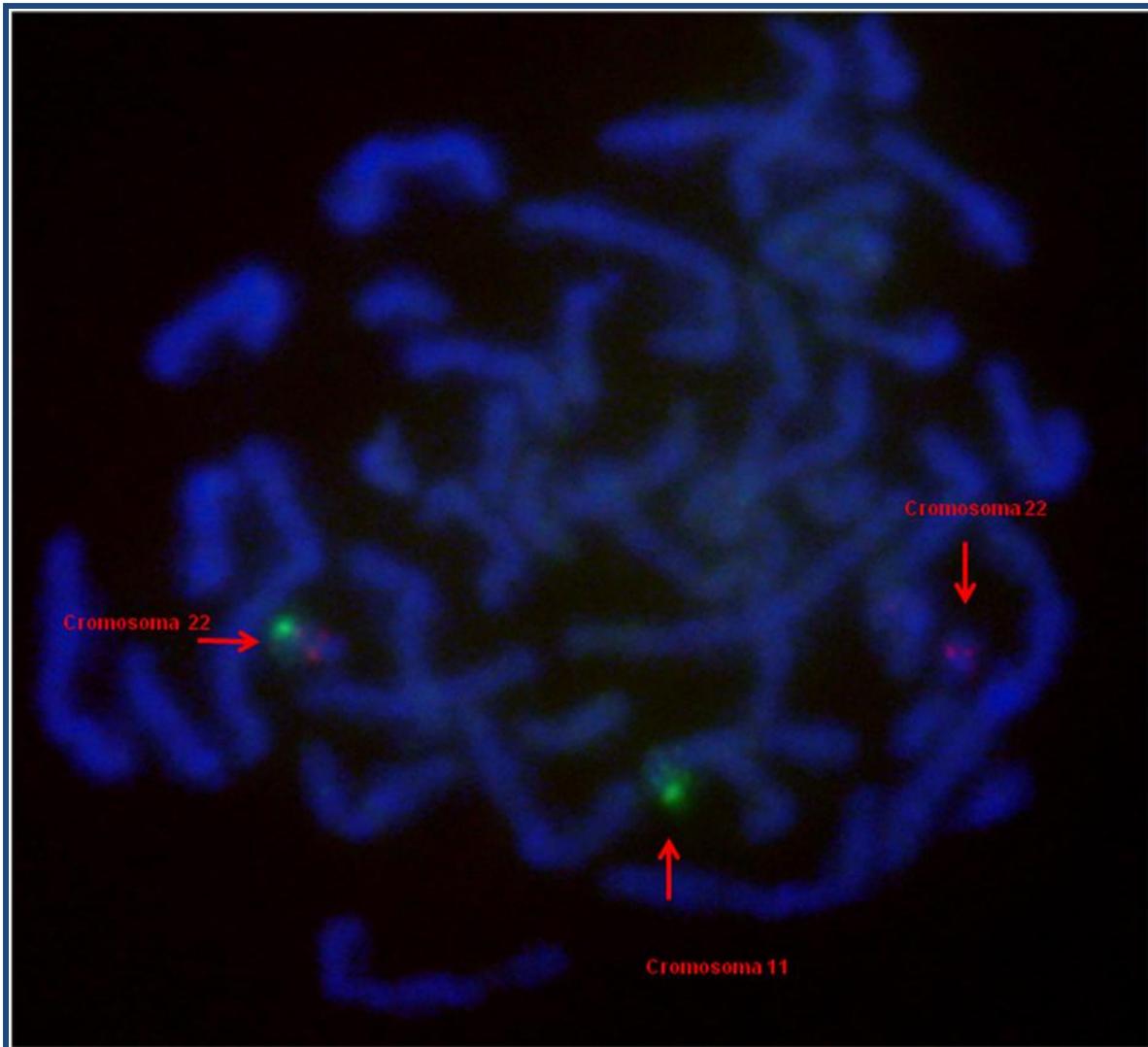


Fig. 15.6 46,XX.isht(11;22)(q24;q?)(ARSA+;TUPLE1+)

Así mismo se utilizó sonda de doble fusión 11q22.3 para comprobar punto de ruptura, observándose la presencia de ambas señales en el cromosoma 11 concluyendo que el punto de ruptura esta en 11q23. (Fig. 15.7)

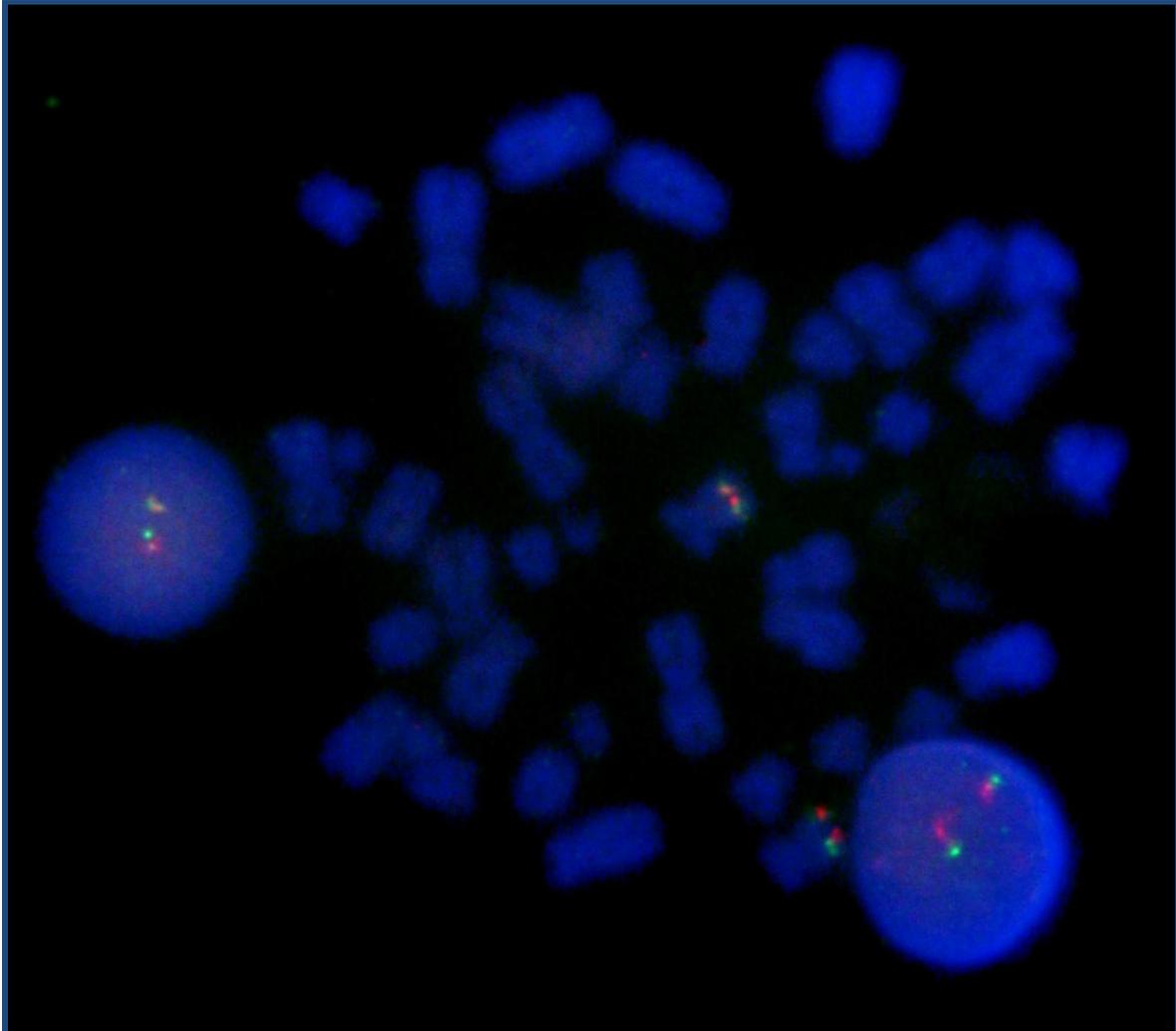


Fig. 15.7 FISH Sonda doble fusión 11q22.3 46,XX.ish11q22.3 (MLLX2)

## **16. Discusión**

Las microdeleciones subteloméricas pueden ocasionar una variedad de síndromes con múltiples malformaciones y retraso mental, forman parte de las anomalías estructurales cromosómicas más frecuentemente detectadas, de las cuales el Síndrome de Microdeleción 1p36 y Síndrome de Microdeleción 22q13 o también llamado Síndrome de Phelan McDermid forman parte de los síndromes asociados a retraso mental idiopático y por lo tanto merece especial atención en la población atendida en nuestro Institución, ya que nuestro Hospital es centro de referencia nacional para pacientes con enfermedades complejas.

En esta tesis se describe la frecuencia de dismorfias craneofaciales y malformaciones asociadas en pacientes con retraso mental idiopático, así como el abordaje integral que incluyen estudios de citogenética clásica y molecular (FISH) realizado en un periodo de Enero a Julio del 2010.

En el Departamento de Genética del Hospital General CMN la Raza, existe una amplia experiencia clínica en esta patología teniendo como finalidad de integrar un diagnóstico de entidades con etiología monogénica, teratogénica, multifactorial, metabólica, etc., así como en el manejo integral del paciente con retraso mental, requiriendo en esta actividad la participación de los Departamentos de Genética, Higiene Mental (Neuropsicología) y Neurología Pediátrica.

En el presente trabajo de tesis se revisaron 40 pacientes con RM idiopático, en todos ellos se realizó historia clínica genética, haciendo hincapié en antecedentes familiares de RM y malformaciones congénitas, la exploración física se efectuó con búsqueda intencionada de dismorfias y/o malformaciones asociadas.

Consideraremos dos puntos en los cuales se enfocará la presente discusión: 1. Frecuencia de las características clínicas y 2. Análisis de los casos que resultaron positivos por FISH para las microdeleciones estudiadas, en conjunto ambos puntos tienen implicaciones para el manejo multidisciplinario y asesoramiento genético a la familia.

En relación al primer punto, los hallazgos demográficos encontrados fueron que el 53% correspondía al sexo femenino y 47% sexo masculino, con una proporción mujer-hombre de 1.15 :1, que es similar a lo reportado en la literatura.<sup>32</sup>

En cuanto a la edad, el grupo etario en el que se llevó a cabo la mayoría del análisis fue en los preescolares 45%, esto se justifica ya que el retraso psicomotor en menores de 5 años es una causa frecuente de consulta y se observó que frecuentemente se acompañaba de otras alteraciones como crisis convulsivas y retraso en el lenguaje.

Se realizaron en todos nuestros paciente cariotipo con bandas GTG, considerando este estudio necesario e indispensable para descartar rearrreglos cromosómicos en pacientes con RM, en caso de encontrar cromosomopatías en los *propositus*, es obligada la búsqueda intencionada de portadores de translocaciones balanceadas o desbalanceadas en familiares, con la finalidad de proporcionar una asesoramiento genético y seguimiento adecuado.

El análisis de la frecuencia de los hallazgos fenotípicos se llevó a cabo con el uso de un cuestionario (Anexo 1) que comprende una lista de los datos clínicos que se consideraron se presentan con una frecuencia por arriba del 70% para ambos síndromes, estos fueron revisados al momento de realizar la exploración física en el paciente así como en el expediente clínico.

Uno de los aspectos que llamaron nuestra atención, fue la elevada frecuencia de dismorfias de predominio craneofacial, en nuestro grupo de estudio los pabellones auriculares de implantación baja, ojos profundos, hipoplasia medio facial y clinodactilia fueron las características más frecuentes, todos estas dismorfias se han reportado con una frecuencia similar en pacientes con RM idiopático.<sup>32</sup> En cuanto a los datos neurológicos el 80% presentaba RM moderado y el 20% RM severo, así como retraso en el lenguaje (57.5%) y crisis convulsivas (35%), cabe recalcar que las

crisis convulsivas y retraso mental son frecuentemente encontrados en síndromes con alteraciones cromosómicas.

Dentro otras alteraciones, se observó que el 30% de nuestros pacientes tenían sordera neurosensorial, y el 17.5% estrabismo, recientemente se han publicado los resultados de estudios que incluyen pacientes con RM idiopático, reportando que el estrabismo es una característica frecuentemente observada, en el síndrome de microdelección 1p36.<sup>2</sup> El estrabismo se ha encontrado en más del 50% de los casos y en Síndrome de Phelan Mc Dermid hay reportes de una frecuencia mayor del 25%.<sup>33</sup> La constipación la presentaron el 30% de los pacientes estudiados, siendo la característica gastrointestinal más frecuente, el antecedente de constipación se ha encontrado con una frecuencia del 65% en los pacientes con síndrome de microdelección 1p36.<sup>2</sup>

A nivel cardiovascular el 55% tenía antecedente de malformación cardiaca congénita, de este porcentaje la persistencia de conducto arterioso fue la más frecuente con un 22.5%, es importante estar alerta en estos pacientes con aparente cardiopatía no sindrómica, en la mayoría de los casos se considera una entidad de etiología multifactorial, pero existen síndromes de microdelección que pudieran ser la causa de estas patologías y se debería considerar el realizar prueba de citogenética molecular como el FISH.

A continuación realizamos el análisis de los casos que resultaron positivos para las microdeleciones estudiadas.

En la tabla 16.1 se comparan las características clínicas encontradas en una paciente reportada en la literatura con microdelección 1p36 y en la paciente con FISH positivo en nuestro estudio para la microdelección 1p36.

**Tabla 16.1** Comparación de las Características Clínicas reportadas en la literatura y características clínicas encontradas en nuestra paciente.

Características clínicas descritas en el Síndrome de Microdelección 1p36	Características Clínicas encontradas en el caso 1
Microbraquicefalia	<i>ausente</i>
Hipoplasia mediofacial	<i>presente</i>
Cejas espesas	<i>presente</i>
Ojos profundos	<i>presente</i>
Puente nasal ancho y deprimido	<i>presente</i>
Filtrum largo	<i>ausente</i>
Barbilla en punta	<i>ausente</i>
Cierre tardío de fontanela	<i>presente</i>
Epicanto	<i>presente</i>
Pabellones auriculares de implantación baja	<i>presente</i>
Retraso en el desarrollo psicomotor	<i>presente</i>
Hipotonía	<i>ausente</i>
Convulsiones	<i>presente</i>
Defectos cardiacos	<i>presente</i>



Fig. 16.1 **A.** Fenotipo de un paciente publicado por Koiffman CP *et al*, 2010 con síndrome por microdelección 1p36<sup>34</sup> y **B.** Fenotipo de la propósito donde se puede apreciar la similitud de las dismorfias faciales.

En cuanto al tipo de deleción, el 52% de los pacientes estudiados a nivel mundial con este síndrome, presentan una deleción distal del segmento 1p36, un 29% presentan una deleción intersticial este tipo de deleción es la que presenta nuestra paciente y finalmente un 12% presentan rearrreglos cromosómicos complejos.<sup>6</sup>

Está descrito una relación 2:1 mujer- hombre en cuanto al sexo más afectado en el síndrome de microdelección 1p36.<sup>8</sup>

La microdelección encontrada en nuestra paciente es de *novus*, lo cual coincide con el 95% reportado en la literatura para este síndrome. Es importante mencionar que en el caso 1 presenta como antecedente un APGAR 6-7 que nos podría llevar a pensar en una probable asfixia perinatal, sin embargo la paciente fue egresada sin complicaciones posteriores al nacimiento presentando el cuadro neurológico a los 3 meses, debido a la presencia de dismorfias de predominio craneofacial compatible con Síndrome de Microdelección 1p36 y al resultado de FISH se confirmó el diagnóstico. Actualmente se sabe que la puntuación de APGAR por sí sola no debe utilizarse como evidencia de que el daño neurológico fue secundario a hipoxia o por manejo inadecuado intraparto.<sup>35</sup>

Con respecto a las herramientas de diagnóstico el cariotipo de una moderada resolución puede detectar deleciones >5Mb, en un 25% de los casos, mientras que el FISH de copia única nos detecta >95% de los casos de microdeleciones < de 5Mb por lo tanto podemos suponer que el rango de la deleción de nuestra paciente corresponde a una deleción < 5Mb.<sup>11</sup>

Actualmente no se ha encontrado una correlación genotipo-fenotipo en base al tamaño de la deleción, se considera hasta el momento que el fenotipo de 1p36, es el resultado del efecto de genes contiguos.

Algunas de las características clínicas como las crisis convulsivas se han relacionado a un efecto monogénico, el gen candidato relacionado con esta característica clínica es *KCNAB2*, se postula como un posible modificador para otros genes de la región involucrada. Así mismo se ha propuesto que el gen *MMP23* localizado en la región 1p36 regula el cierre de las suturas craneales, relacionado con el cierre tardío de fontanelas. En nuestro paciente estas características se encuentran presentes.

Con respecto al Caso 2, en la tabla 16.2, se comparan con las características clínicas de nuestra paciente y las características informadas en la literatura internacional para este síndrome, solo se refieren las encontradas en más del 50% de los pacientes.<sup>23</sup>

**Tabla 16.2** Comparación de las Características Clínicas reportadas en la literatura y las características clínicas encontradas en nuestra paciente.

Características Clínicas en pacientes con microdelección 22q13	Características Clínicas en el caso 2 t(11;22)(q24;q?)
Retraso en el desarrollo psicomotor leve o moderado	<i>presente</i>
Ausente o Retraso severo del lenguaje	<i>presente</i>
Hipotonía neonatal	<i>ausente</i>
Sobrecrecimiento	<i>presente</i>
Pestañas largas	<i>presente</i>
Pabellones auriculares displásicos	<i>presente</i>
Uñas hipoplásicas	<i>presente</i>
Disminución de sensibilidad al dolor	<i>ausente</i>
Puente nasal ancho	<i>presente</i>
Crisis convulsivas y/o crisis de ausencia	<i>presente</i>
Dolicocefalia	<i>ausente</i>
Frente amplia	<i>presente</i>
Ptosis palpebral	<i>presente</i>
Hipoplasia medio facial	<i>presente</i>
Foseta sacra	<i>presente</i>
Maloclusión dental	<i>presente</i>



Fig. 16.2. Fenotipo de la propósito.

En la paciente, se diagnosticó por cariotipo la presencia de una translocación balanceada que involucraba los cromosomas 11 y 22 con el siguiente resultado: 46,XX,t(11;22)(q24;q?) originada de *novo*. Fig. 16.3

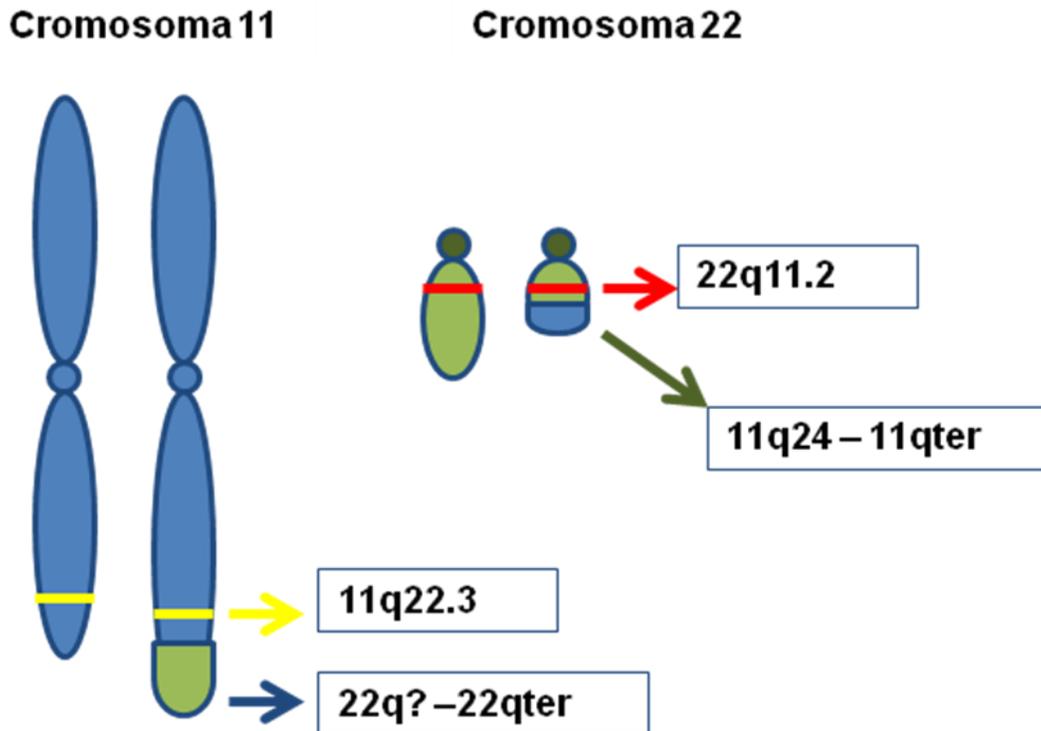


Fig. 16.3 Esquema de Translocación 11; 22. Flecha amarilla FISH sonda doble fusión 11q22.3, flecha azul segmento cromosómico translocado de 22q?-22qter, flecha roja FISH sonda Di George 22q11.2, flecha verde segmento cromosómico translocado 11q24-11qter.

Esta translocación no robertsoniana es la más frecuentemente reportada en la literatura, los puntos de ruptura de ambos cromosomas incluyen secuencias de cientos de pares de bases caracterizadas por repetidos palindrómicos ricos en AT que al parecer ocasionan inestabilidad genómica.<sup>33</sup>

Está descrito que en la región estudiada se localiza el gen *SHANK3*, involucrado en los datos neurológicos del síndrome y el cual con mayor frecuencia se pierde en este tipo de rearrreglos cromosómicos, así como haploinsuficiencia de otros genes.

Cabe mencionar que en la región de 11q24-qter es una región rica en genes esto incluye 342 genes, de los cuales 174 están localizados en esta región entre ellos destacan *FLI-1* localizado en 11q24 y relacionado con Síndrome de Jacobsen y que juega un papel importante en diferenciación de células sanguíneas, *ETS* gen que participa en vasculogénesis, hematopoyesis y adhesión celular, *BARX 2* gen que codifica una proteína *homeobox* y que participa en desarrollo neuronal y de estructuras craneofaciales, por lo tanto al presentarse un rearrreglo cromosómico que involucre esta región puede existir pérdida de genes adyacentes a la misma y que agregado a la haploinsuficiencia de *SHANK3* localizado en 22q13 nos da como resultado una variabilidad en la expresión del fenotipo.

Esta descrito que al generarse estas alteraciones cromosómicas existen elementos repetitivos (LINE's, SINE's) que pueden jugar un papel importante para generar y/o estabilizar, así como promover una recombinación ilegítima entre secuencias de repetidos que influyen en la variabilidad de expresión fenotípica, pero hasta el momento y de acuerdo a reportes de la literatura no se ha establecido una correlación genotipo-fenotipo en este síndrome.

Cabe mencionar que en nuestro estudio encontramos 5 familias que presentaron 2 o más afectados con retraso mental y en los cuales no encontramos causas como síndromes monogénicos, causas teratogénicas o mutagénicas que pudiesen explicar la recurrencia de esta patología, también se descartaron aberraciones cromosómicas a nivel de citogenética clásica y molecular pero solo para microdeleciones 1p36 y 22q13, por lo tanto no cabe duda que debe existir alguna predisposición genómica o ambiental que este causando la aparición de este retraso mental familiar, en estos casos se requiere la aplicación de tecnología genómica como microarreglos entre ellas CGH, que es capaz de detectar aberraciones submicroscópicas como microdeleciones y microduplicaciones hasta en un 15 al 24%, así como rearrreglos subteloméricos en un 5.8% en casos de retraso mental idiopático.<sup>34</sup>

## 17. Conclusión

El nuestro estudio tamaño de muestra es aún pequeño y poco representativo de la población nacional, por lo que debería continuar ampliándose el estudio con la finalidad de conocer con mayor exactitud su incidencia en población mexicana.

Es importante reconocer que los pacientes con RM idiopático, como muchos otros padecimientos requieren la atención de un grupo multidisciplinario para su diagnóstico y seguimiento, que se conozcan las características fenotípicas de estos síndromes por las diversas especialidades pediátricas, ya que en muchas ocasiones estos síndromes de microdelección quedan subdiagnosticados o calificados como retraso mental idiopático, un punto muy importante en ambos síndromes es el manejo multidisciplinario, referir al momento del diagnóstico a una valoración integral por especialidades como Cardiología, Audiología, Oftalmología, Neurología e inicio de manera temprana con terapia de estimulación física y de lenguaje. Identificar precozmente la etiología del RM en un niño permite conocer el pronóstico y riesgo de recurrencia, establecer intervenciones terapéuticas, ayudar a la adaptación de la familia y lograr una mejor integración del individuo afectado a la sociedad; así como proporcionar a los padres un asesoramiento genético completo y acceder a mayor información y grupos de apoyo.

Dentro del protocolo de estudio de estos pacientes es importante contar con estudios de citogenética molecular como el FISH, con el objetivo de identificar alteraciones cromosómicas pequeñas entre 3 a 5 Mb, no identificadas con citogenética convencional, por lo tanto se requiere contar en el servicio de Genética con técnicas de citogenética molecular de forma asistencial, debido a que el FISH ocupa un lugar importante en el abordaje del paciente con RM y otras patologías que son problemas de salud pública como el cáncer.

En el Hospital General del CMN la Raza, existen una gran cantidad de familias que a pesar de la implementación de estudios como cariotipo y FISH con las sondas para

los síndromes más frecuentes relacionados a retraso mental, aun continúan sin un diagnóstico definitivo, por lo que es en estos casos necesario la realización de un estudio de tecnología genómica como los microarreglos basada en el CGH, capaz de detectar aberraciones submicroscópicas como microdeleciones y microduplicaciones.

## 18. Bibliografía consultada

1. Sogaard M, Tümer Z, Hjalgrim H, Hahnemann J, Friis B, Ledaal P, Pedersen F, Baekgaard P, Tommerup N, Cingöz S, Duno M, Bromdum NK. 2005. Subtelomeric study of 132 patients with mental retardation reveals 9 chromosomal anomalies and contributes to the delineation of submicroscopic deletions of 1pter, 2qter, 4pter, 5qter and 9qter. *BMC Med Genet* 21: 1471-2350.
2. Shaffer L, Mackay K, Gajecka M. 2007. Monosomy 1p36 Deletion Syndrome. *Am J Med Gen* 145: 346-356
3. Stankiewicz P and Lupski, JR. 2002. Genome architecture, rearrangements and genomic disorders. *Trend Genet* 18:74-82.
4. Lupski JR and Stankiewicz P. 2005. Genomic disorders: Molecular mechanisms for rearrangements and Conveyed Phenotypes. *Plos Genetics* 1: 627-633.
5. Galoso C, Lo-Castro A, Malhany N. 2010. "Idiopathic" mental retardation and new chromosomal abnormalities. *Ital Journ of Pediat.* 36:17.
6. Shaffer L and Heilstedt H. 2001. Terminal Deletion of 1p36. *Lancet Suppl* 9: 358-360.
7. Biegel JA, White PS, Marshall HN, Fujimori M, Zackai EH, Scher CD, Brodeur GM, Emanuel BS. 1993. Constitutional 1p36 Deletion in a child with neuroblastoma. *Am J Hum Genet* 52:176-182.
8. Shapira SK, McCaskill C, Northrup H, Spikes AS, Elder FF, Sutton VR, Korenberg JR, Greenberg F, Shaffer LG. 1997. Chromosome 1p36 Deletions: The clinical phenotype and molecular characterization of a common newly delineated syndrome. *Am J Hum Genet* 61:642-650
9. Heilstedt HA, Ballik BC, Howard LA, Lewis RA, Stal S, Kashork CD. 2003. Physical Map of 1p36, Placement of Breakpoints in Monosomy 1p36 and Clinical Characterization of the Syndrome. *Am J Hum Genet* 72: 1200-1212.
10. Slavotinek A, Shaffer L, Shapira S. 1999. Monosomy 1p36. *J Med Genet* 36: 657-663.
11. Okamoto N, Toribe Y, Nakajima T, Okinaga T, Kurosawa K, Nonaka I. 2002. A girl with 1p36 deletion syndrome and congenital fiber type disproportion myopathy. *J Med Genet* 47:556-559.

12. Minami K, Boshi H, Minami T, Tamura A, Yanagawa T, Uemura S 2005. 1p36 deletion syndrome with intestinal malrotation and annular pancreas. *Eur J Pediatr* 164:193-194.
13. Heilstedt H, Ballif B, Howard L, Kashork C, Shaffer LG. 2003 Population data suggest that deletions of 1p36 are relatively common chromosome abnormality. *Clin Genet* :310-316
14. Rodríguez VR, Mazzucato LF, Pina-Neto JM. 2008. Lack of Evidence for Monosomy 1p36 in patients with Prader-Willi-like phenotype. *Braz J of Med and Biol Res* 41: 681-683
15. Yeh IT, Lenci RE, Qin Y, Buddavarapu K, Ligon AH, Leteurtre E, Cao DC, Bauters CC, Pigny P, Dahia PL. 2008. A germline mutation of the *KIF1B $\beta$*  gene on 1p36m in a family with neural and nonneural tumors. *Hum Genet* 124: 279-285.
16. Achuthan R, Carr IM, Bell SM, Roberts P, Markham AF, Bonthron DT. 2002. Evaluation of 1p36 region by FISH-catching the one that almost got away!. *Br J Surg Suppl.* 1: 89
17. Fitzgibbon GJ, Clayton-Smith J, Banka S, Hamilton SJ, Needham M, Dore JK. 2008. Array comparative genomic hybridization-based identification of two imbalances of chromosome 1p in a 9-year-old girl a monosomy 1p36 related phenotype and a family history of learning difficulties. A case report. *J Med Case Reports* 2:355
18. Heilstedt H, Burgess D, Anderson A, Chedrawi A, Tharp B, Lee O. 2001. Loss of the Potassium Channel  $\beta$ -Subunit Gene, , is Associated with Epilepsy en Patients with 1p36 Deletion Syndrome. *Epilepsia* 42: 1103-1111.
19. Redon R, Rio M, Gregory S, Cooper R, Fiegler H, Sanlaville D. 2005. Tiling path resolution mapping of constitutional 1p36 deletions by array CGH: contiguous gene deletion or "deletion with positional effect" syndrome?. *J Med Genet* 42: 166-171.
20. Bahi-Buisson N, Gutierrez-Delicado E, Soufflet C, Rio M, Cormier V, Lacombe D. 2008. Spectrum of epilepsy in terminal 1p36 deletion syndrome. *Epilepsia* 49:509-515.
21. Onyango P, Lubyova B, Gardellin P, Kurzbauer Robert, Weith A. 1998. Molecular cloning and Expression Analysis of Five Novel Genes in Chromosome 1p36. *Genomics* 50: 187-198
22. Dhar SU, del Gaudio D, German JR, Peters SU, Ou Z, Bader PI, Berg JS, Blazo M, Brown CW, Graham BH, Grebe TA, Lalani S, Irons M, Sparagana S, Williams M, Phillips JA, Beaudet AL, Stankiewicz P, Patel A, Cheung SW,

- Sahoo T. 2010. 22q13.3 deletion syndrome: clinical and molecular analysis using array CGH. *Am J Med Genet* 152A:573-81.
23. Phelan MC. 2008. Deletion 22q13.3 syndrome. *Orph J Rare Diseases* 3:14-18.
24. Bonaglia MC, Giorda R, Mani E, Aceti G, Anderlid BM, Baroncini A. 2006. Identification of a recurrent breakpoint within the SHANK3 in the 22q13.3 deletion syndrome. *J Med Genet* 43:822-828.
25. Moessner R, Marshall CR, Sutcliffe JS, Skaug J, Pinto D, Vincent J, Zwaigenbaum L, Fernandez B, Roberts W, Szatmari P, Scherer SW. 2007. Contribution of SHANK3 mutations to autism spectrum disorder. *Am J Hum Genet* 81:1289–1297.
26. Wilson HL, Wong ACC, Shaw SR, Tse W-Y, Stapleton GA, Phelan MC. 2003. Molecular characterization of the 22q13 deletion syndrome supports the role of haploinsufficiency of SHANK3/PROSAP2 in the major neurological symptoms. *J Med Genet* 40:575-584.
27. Blake CB, Yu W, Shaw AC, Kashork CD, Shaffer LG. 2003. Monosomy 1p36 breakpoint suggest pre-meiotic breakage-fusion-bridge cycles are involved in generating terminal deletions. *Hum Mol Genet Suppl* 17: 2153-2165.
28. Luque J and Herraes A. 2006. *Biología Molecular e Ingeniería Genética*. 2nd ed. Madrid: Harcourt.
29. Shaffer LG and Lupski JR. 2000. Molecular Mechanisms for Constitutional Chromosomal Rearrangements in Humans. *Ann Rev Genet* 34:297-329
30. Gersen SL and Keagle MB. 2005. *The Principles of Clinical Cytogenetics*. 2<sup>nd</sup> ed. New Jersey: Human Press.
31. Bejjani BA, Theisen AP, Ballif BC, Shaffer LG. 2005. Array-based comparative genomic hybridization in clinical diagnosis. *Exp Rev Mol Diag* 5: 421-9.
32. Belligni EF, Biamino E, Molinatto C, Messa J, Pierluigi M, Faravelli F. 2009. Subtelomeric FISH analysis in 76 patients with syndromic developmental delay/intelectual disability. *Italian J Pediatrics* 35:9-14.
33. Dhar SU, Del Gaudio D, German JR, Peters SU, Ou Z, Bader PI. 2009. 22q13.3 Deletion Syndrome: Clinical and Molecular Analysis Using Array CGH. *Am J Med Genet Part* 152A: 573-581.
34. Koiffmann C, D' Angelo C, Kohl I, Castro M, Castro C, Chong A. 2009. Extending the phenotype of Monosomy 1p36 Syndrome and Mapping of a Critical Región for Obesity and Hyperphagia. *Am J Med Genet Part A* 152A:102-110.

35. Gomella, Cunningham, Eyal, Zenk. 2004. Neonatología. Editorial Panamericana.



Hipotonía: SI:\_\_\_\_\_ NO:\_\_\_\_\_
   
Dificultad para la alimentación SI:\_\_\_\_\_ NO:\_\_\_\_\_
   
Datos de autismo SI:\_\_\_\_\_ NO:\_\_\_\_\_
   
OTROS:\_\_\_\_\_

### OFTALMOLOGICO Y AUDIOLOGICO

Estrabismo SI:\_\_\_\_\_ NO:\_\_\_\_\_ TIPO:\_\_\_\_\_
   
Hipoacusia SI:\_\_\_\_\_ NO:\_\_\_\_\_
   
Sordera Neurosensorial SI:\_\_\_\_\_ NO:\_\_\_\_\_

### GASTROINTESTINAL

Constipación SI:\_\_\_\_\_ NO:\_\_\_\_\_
   
Reflujo SI:\_\_\_\_\_ NO:\_\_\_\_\_

### CARDIOVASCULAR

Defectos estructurales congénitos: SI:\_\_\_\_\_ NO:\_\_\_\_\_
   
ESPECIFICAR:\_\_\_\_\_
   
Cardiomiopatía SI:\_\_\_\_\_ NO:\_\_\_\_\_
   
Defectos de septum ventricular SI:\_\_\_\_\_ NO:\_\_\_\_\_
   
PCA SI:\_\_\_\_\_ NO:\_\_\_\_\_

### ANORMALIDADES DE IRM

Leuco encefalopatía SI:\_\_\_\_\_ NO:\_\_\_\_\_
   
Polimicrogiria SI:\_\_\_\_\_ NO:\_\_\_\_\_

**TAMIZ METABOLICO:** SI:\_\_\_\_\_ NO:\_\_\_\_\_

CUALITATIVO:\_\_\_\_\_

CUANTITATIVO:\_\_\_\_\_

**OTROS DATOS CLINICOS:**\_\_\_\_\_

NOMBRE DE LA PERSONA QUE REALIZO EL CUESTIONARIO:

FIRMA:\_\_\_\_\_

**Anexo 2** Consentimiento Informado

HOSPITAL GENERAL "GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"  
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

**Departamento de Genética**

**Protocolo Microdeleciones cromosómicas 1p36 y 22q13 diagnosticadas con hibridación in situ por fluorescencia (FISH) en pacientes con retraso mental idiopático del CMN La Raza**

**Consentimiento Informado**

:

Yo: \_\_\_\_\_ en pleno uso de mis facultades mentales autorizo que mi hijo (a): \_\_\_\_\_ participe en el proyecto de Investigación:

**"Microdeleciones cromosómicas 1p36 y 22q13 diagnosticadas con hibridación in situ por fluorescencia (FISH) en pacientes con retraso mental idiopático del CMN La Raza"** registrado ante el Comité Local de Investigación con el numero: \_\_\_\_\_

El objeto de este estudio, es determinar la presencia o pérdida (microdelección) dentro del material que porta la información genética llamados cromosomas, estas pérdidas se buscaran en dos cromosomas específicamente el 1 y 22, con el fin de diagnosticar a mi hijo, contar con datos para identificar la frecuencia de este síndrome y si las características físicas de mi hijo son semejantes a las reportadas en la literatura internacional.

**PROCEDIMIENTOS A REALIZARSE**

Se me realizará una valoración por la Dra. Ruiz y/o Dra. García médicos del servicio de Genética, que incluyen historia clínica requiriendo información de mi familia (elaboración de un árbol genealógico), y de acuerdo a los resultados obtenidos, identificar a otros familiares en riesgo de presentar la pérdida de material genético.

Se tomará una muestra de sangre periférica, al paciente y a sus padres, la cual se estudiara por FISH (Hibridación In Situ por Fluorescencia), la cual consiste en colocar una sonda con un color específico y observar si se tiñe (presencia) o no (ausencia) del material genético.

Con los resultados se dará una nueva cita en consulta externa de Genética para asesoramiento genético de acuerdo con los resultados.

**EFFECTOS INDESEABLES Y RIESGOS**

La punción para obtener la sangre periférica puede causar dolor leve. Raras veces ocurren infecciones o inflamación local. Los riesgos se reducen al emplear personal altamente calificado para la toma de muestras.

**BENEFICIOS PARA LAS PERSONAS PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO**

Mi participación en este estudio permitirá identificar o descartar la presencia de una pérdida de material genético (microdelección) en el cromosoma 1 y cromosoma 22 que se asocia a Retraso Mental idiopático. De resultar positivo para la microdelección se buscará intencionadamente alteraciones del material genético en los padres (portadores de translocaciones), así como se iniciará asesoramiento genético,

realizar las valoraciones y seguimiento médicos necesarios para su valoración integral.

### CONFIDENCIALIDAD

Los resultados de este estudio serán confidenciales y cuando se publiquen, no se podrán identificar a los pacientes.

### CONSIDERACIONES ECONOMICAS

Se me ha informado que el presente estudio no tiene ningún costo y que en caso de no aceptar su realización, no se afectara mi atención en el instituto.

### ACLARACIONES

Si usted considera que los puntos antes mencionados, no le quedan claros o le surgen nuevas dudas, puede dirigirse directamente con los responsables de este estudio: Dra. Dolores Eugenia Ruiz y Dra. Karla García Helmes a los teléfonos:5529146651/ 5539035409

### OTROS ESTUDIOS

Estoy de acuerdo que mi muestra de sangre pueda ser usada para otras investigaciones que se realizan en este Hospital.

ESTOY DE ACUERDO:\_\_\_\_\_

NO ESTOY DE ACUERDO:\_\_\_\_\_

He sido informado que mi **participación** en este estudio es **voluntaria** y **consciente** de los riesgos y beneficios.

FIRMA \_\_\_\_\_ DEL \_\_\_\_\_ PACIENTE \_\_\_\_\_ y/o  
FAMILIAR:\_\_\_\_\_

Nombre \_\_\_\_\_ y \_\_\_\_\_ firma \_\_\_\_\_ del \_\_\_\_\_ representante  
legal:\_\_\_\_\_

Teléfono \_\_\_\_\_ casa  
(\_\_\_\_\_) \_\_\_\_\_ Otro:\_\_\_\_\_

Nombre y Firma Testigo 1:\_\_\_\_\_

Nombre y Firma Testigo 2:\_\_\_\_\_

Nombre \_\_\_\_\_ y \_\_\_\_\_ firma \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ quien \_\_\_\_\_ obtuvo \_\_\_\_\_ el  
consentimiento:\_\_\_\_\_

### **Anexo 3** Técnica para cariotipo en linfocitos de sangre periférica (modificada de Moorhead y cols. 1960)

#### FUNDAMENTO

El cultivo de leucocitos en sangre periférica permite detectar anomalías numéricas, estructurales, mosaicos y variantes cromosómicas.

Las técnicas citogenéticas se llevan a cabo en el momento de la metafase, cuando los cromosomas se mantienen a nivel de la placa ecuatorial por el huso mitótico en el interior de la membrana citoplasmática. Tres pasos son fundamentales para la obtención de los cromosomas: la primera etapa consiste en adicionar un inhibidor del huso mitótico para bloquear la evolución de la mitosis hacia la anafase, y obtener un máximo de células en metafase.

Durante la segunda etapa el choque hipotónico aumenta la presión osmótica e hincha las células para dispersar a los cromosomas. En la tercera etapa se adiciona la solución fijadora para preservar la morfología, detener todas las funciones celulares y evitar otro hinchamiento de la célula además dispersa los cromosomas por el efecto mecánico del pipeteo, agitación o vortex.

#### PREPARACION DEL PACIENTE

Ninguna preparación especial es necesaria, sin embargo para obtener mejores resultados el paciente no debe de presentar enfermedades infecciosas, estar en tratamiento con antibióticos o antimetabólicos, si es posible posponer la toma-

#### TOMA DE LA MUESTRA

Tomar de 1 a 3 ml de sangre periférica en niños y 5 ml en adultos en un tubo vacutainer o jeringa con heparina de sodio, sangre coagulada no sirve para el estudio, la muestra debe ser trasladada al laboratorio para su estudio inmediatamente, en caso de no ser posible mantener la muestra a temperatura ambiente y entregar dentro de 24 hrs.

Las muestras deben ser etiquetadas con el nombre del paciente, folio o clave del hospital, datos y hora de la toma.

#### REACTIVOS

- 1.-Medio de cultivo McCoy  
Alicuotas de 5 ml en tubos estériles.
- 2.- Suero fetal bovino.  
Casa comercial GIBCO  
Alicuotas de 10 ml
- 3.- Fitohemaglutinina  
Casa comercial GIBCO, alícuotas de 1 ml
- 4.-Solución de colchicina 10 mg/ml
- 5.- Solución de cloruro de potasio/EDTA
- 6.-Acido acético glacial
- 7.- Metanol

Preparación en el laboratorio:

Mezclar metanol y ácido acético glacial (3:1)

## CONTROL DE CALIDAD

Los procedimientos en los laboratorios de citogenética son muy variados, por lo que es necesario que cada laboratorio tome las acciones correctivas para la calidad en las técnicas de citogenética.

La solicitud del estudio de las muestras deben tener especificado el tipo y razón del estudio con un posible diagnóstico.

En el laboratorio los tubos de cultivo deben tener número de identificación, tipo de cultivo.

El cuarto de cultivo debe estar limpio para prevenir la contaminación, el material utilizado debe ser estéril y desechable.

## PROCEDIMIENTO

- 1.- Adicionar a un tubo con 5 ml de medio McCoy, 100ml de fitohemaglutinina, 5 ml de suero fetal bovino con 1ml de sangre.
- 2.- Mezclar por inversión
- 3.- Incubar el tubo en forma inclinada por 72 hrs a 37 grados centígrados.
- 4.- Agregar 50 ml de colchicina
- 5.- Incubar por 25 min a 37 grados
- 6.- Centrifugar a 1500 rpm por 5 minutos.
- 7.- Retirar el sobrenadante con una pipeta Pasteur
- 8.- Agregar solución hipotónica (0.075 M KCl) lentamente a 37 grados centígrados y aforar a 10 ml.
- 9.- Incubar los tubos en baño maría a 37 grados centígrados
- 10.- Prefijar con solución de Carnoy fresca (metanol y ácido acético glacial 3:1 v/v) 2 ml
- 11.- Centrifugar a 1500 rpm por 10 minutos.
- 12.- Retirar sobrenadante y dejar 2ml de este sobre el botón.
- 13.- Resuspender con solución Carnoy lentamente en vortex aforando a 10 ml
- 14.- Centrifugar y lavar hasta dejar claro el sobrenadante
- 15.- Preparar laminillas re suspendiendo el botón con 0.5 ml solución Carnoy

## **Anexo 4**      Técnica de Hibridación *in situ* con Fluorescencia (FISH)

### Introducción

La hibridación “in situ” con fluorescencia o FISH consiste en el marcaje de genes, cromosomas o parte de ellos con fluorocromos que se evidencian con un microscopio de luz ultravioleta (epifluorescencia) utilizando filtros adecuados.

Esta técnica se basa en abrir las cadenas de la doble hélice del ADN en estudio, utilizando formamida y así mismo hacerlo con la sonda marcada, la cual se coloca a temperatura de 75 grados centígrados para este efecto, ambas sonda y blanco se unen por complementariedad de bases.

Existen diferentes tipos de sondas:

LSI: Locus específicas, son secuencias de DNA homologas a regiones específicas de genes marcadas con fluorocromo, incluidas en la sonda hay secuencias bloqueadoras para suprimir secuencias contenidas en el locus y que son comunes a otras cromosomas.

CEP: Son sondas que marcan ADN satélite altamente repetitivo de los centrómeros son utilizadas para la identificación y enumeración de los cromosomas, con una brillantez tanto en metafases como en núcleos interfásicos, dependiendo del estadio del ciclo celular, de la condensación del ADN y la relativa distancia entre las cromátidas, algunas veces pueden aparecer difusas o partidas o rotas llamadas Split, la marca puede variar en tamaño debido al polimorfismo de estas regiones entre individuos. Son utilizadas para estudiar cuerpos polares, blastómeros, muestras prenatales, tumores y procesos malignos hematológicos.

WCP: Estas sondas van a marcar el cromosoma entero y son aplicables para detectar, translocaciones, análisis de rearrreglos cromosómicos múltiples, rearrreglos por mutágenos, radiaciones.

TEL: Sondas que marcan las regiones teloméricas de los cromosomas.

Es recomendable trabajar con las sondas en un lugar de poca luz para que el fluorocromo no pierda su brillantez y las sondas se guardan a bajas temperaturas de 4 a 6 grados centígrados las de uso y las almacenadas a -20 grados centígrados. Se utiliza formamida a temperatura de 75 grados centígrados.

### Elaboración de laminillas

Se realiza un concentrado de la muestra obtenida en fijador Carnoy a base de ácido acético y metanol 1:3, hasta que se encuentre libre de detritos para evitar ruido de fondo, esto depende de cada muestra en particular y se formara el criterio de cuando la muestra ya no requiere de lavados con el fijador y cual sea la densidad celular requerida para un buen diagnóstico.

Se deja caer una gota en el portaobjetos previamente desengrasado en alcohol de 70% y con un paño limpio se seca, se marca la laminilla con el número correspondiente al caso en cuestión y con un lápiz diamante se delimita la zona que se va a hibridar calculando que se usara un área de 18 por 18 mm.

Se dejan secar y se observa al microscopio en contraste de fases.

El criterio a seguir es un material limpio cuyas células no se encuentren encimadas, pues esto va a dar una errónea observación de la marca, así mismo cuidando que no existan detritos que también interfieran a la observación

### Cohibridación

Posteriormente se colocan 5ml de la sonda en un cubreobjetos de 18X18 y se hace coincidir la zona marcada con la sonda. Se sella con un pegamento llamado Iris cuyas características son adecuadas para que no se deseque el material y sea fácil de retirarlo, poniendo cuidado de que toda la orilla del cubreobjetos quede perfectamente sellada.

Se coloca sobre la plancha a una temperatura de 75°C +-1 por 5 minutos e inmediatamente se coloca la lamina dentro de la cámara por hibridación que contiene humedad y se encuentra a 37°C dentro de la estufa durante 48 hrs.

### Lavados post-hibridación

Se saca la lamina de la cámara de hibridación y se retira el pegamento con mucha precaución, teniendo en cuenta que el cubreobjetos no debe moverse, este paso es muy delicado porque el material puede maltratarse con el simple movimiento del cubreobjetos, posteriormente se sumerge la lamina en un vaso de Koplín con 2XSSC a temperatura ambiente. Esto con el fin de que solo resbale el cubreobjetos.

Inmediatamente se sumerge la lámina en un vaso Koplín que contiene un detergente llamado NP40, con el fin de evitar uniones específicas de la marca, esta solución debe de encontrarse a 75°C y su concentración es 0.4XSSC/0.3% NP40 durante 5 minutos, agitando de vez en cuando para aumentar el efecto por la misma acción mecánica. Posteriormente se saca y se sumerge en otro vaso de Koplín conteniendo el mismo detergente ya sea NP40 pero ahora en una concentración de 2XSSC/0.1%, también durante 5 minutos, el paso siguiente consiste en sumergir la lamina en agua destilada y agitar un poco, para quitar el residuo de detergente, se saca del agua y se coloca vertical para que drene y se seque.

### Contratinción

Este paso tiene por objeto teñir el ADN de un color azul con excepción de las secuencias que se encuentran hibridadas en la sonda y proporcionar un mayor contraste para dar una mejor lectura a la marca, se realiza con DAPI II y ANTIFADE en un proporción de 1:1, se colocan sobre el cubreobjetos 5ml de esta mezcla y se procede a empalmar con el área de material hibridado. Se deja un tiempo mínimo de 10 minutos para que la contratinción penetre y la observación pueda realizarse de una manera adecuada.

### Observación al microscopio

Para este paso es necesario contar con un microscopio de luz de epifluorescencia, esto es una fuente de luz ultravioleta que incida por arriba del objeto para que el fluorocromo de la sonda sea excitado por dicho rayo y pueda observarse. Se estudiaron 15 metáfases.

## Anexo 5

### Valoración Neuroconductual del Desarrollo del Lactante (VANEDELA)

El objetivo de este instrumento es detectar los riesgos para las secuelas neurológicas tales como los problemas motores, sensoriales, cognoscitivos del lenguaje y aprendizaje. Evalúa 60 manifestaciones conductuales propias de los lactantes que se agrupan en las siguientes áreas:

- Alimentación
- Perceptual Auditivo
- Perceptual visual
- Reflejos
- Motor grueso
- Coordinación ojo mano
- Motor fino manipulación
- Emocional Social
- Cognoscitivo
- Lenguaje expresivo
- Lenguaje receptivo

Las manifestaciones conductuales seleccionadas agrupadas por áreas, se distribuyen en 6 columnas, correspondientes a las edades 1,4,8,12,18,24, con 7 filas de cuadros que representan en forma grafica una conducta, cuya descripción se encuentra en la parte inferior de cada figura.

#### Forma de Aplicación

Se inicia por la pregunta sobre la alimentación, permitiendo que el niño se vaya familiarizando con el examinador, se prosigue con los indicadores que evalúan las áreas motor fino, perceptual, cognoscitivo y emocional social, se continua con los de postura antigraavitatorio y deambulación, que permiten los cambios necesarios para que el niño coopere, por último se explora los indicadores del lenguaje.

#### Características del Registro

Numero de indicadores a explorar: 10 por edad  
 Indicadores por Figura: 1 o 2 comportamientos por área  
 Edad de aplicación : de 1 a 24 meses  
 Dos intentos permitidos por reactivo o por extremidad.

#### Calificación

Positivo: Equivalente a conducta adquirida con el numero 1  
 Negativa o falla en el reactivo por la no adquisición de la conducta explorada con el numero 0.  
 Rechazado o reactivo no aplicado con las siglas NA.

### Formas de Registro

Descripción de las conductas: puede tratarse de 1 o 2 conductas por cuadro a explorar. En el segundo caso el registro llevara el número correspondiente (1,0 NA) seguido de una coma después del registro de la primera conducta explorada.

### Criterios Calificación

NORMAL	10 indicadores calificados como positivos
ANORMAL	7 o menos indicadores son calificados como positivos
DUDOSO	8 o 9 indicadores son calificados como positivos
INAPLICABLE	2 o mas rechazos

**Anexo 6 WPPSI** (Escala de Inteligencia para los niveles Preescolar y Primario 4 y 6 ½ años ).

Se aplica entre los 4 y 6 1/2 años de edad por el crucial desarrollo intelectual del niño. El WPPSI se divide como el WISC en dos grupos de subescalas: Verbales y Ejecución. Conserva el CI como la medida más efectiva de expresar el potencial de un niño en relación con los de su misma edad.

<b>VERBALES</b>	<b>EJECUCION</b>
Información	Casa de los animales
Vocabulario	Figuras incompletas
Aritmética	Laberintos
Semejanzas	Diseño geométricos
Comprensión	Diseño con prismas
Frases (subescala complementaria)	

- Aplicación por un examinador competente con entrenamiento.
- El tiempo para la aplicación de las baterías de subescalas es de entre 50 y 75 minutos
- Lugar apropiado para la aplicación.
- Establecer un rapport que mantenga el interés del niño y que lo motive.
- Comenzar diciéndole que quiere jugar con él varios juegos.

#### ORDEN DE APLICACIÓN

- 1) Información
- 2) Casa de los animales
- 3) Vocabulario
- 4) Figuras incompletas
- 5) Aritmética
- 6) Laberintos
- 7) Diseños geométricos
- 8) Semejanzas
- 9) Diseños con prismas
- 10) Comprensión  
(reaplicación de casa de los animales)

## CLASIFICACION DE LA INTELIGENCIA SEGÚN WECHSLER

<b>CLASIFICACIÓN</b>	<b>C.I</b>
Retardo (Discapacidad Intelectual)	Hasta 69
Limítrofe	70 a 79
Normal Lento	80 a 89
Normal Promedio	90 a 109
Normal Superior	110 a 119
Superior	120 a 129
Muy Superior	130 y más

## ANEXO 7 **WISC- IV** ( Escala de Inteligencia Wechsler para Niños 6-16 años)

Instrumento clínico de aplicación individual, evalúa la capacidad cognoscitiva desde los 6-16 años. Proporciona subpruebas y puntuaciones compuestas que representan el funcionamiento intelectual en dominios cognoscitivos específicos, así como una puntuación compuesta que representa la capacidad intelectual, se actualizaron los dibujos, se hicieron modificaciones al proceso de aplicación y calificación. Mayor atención a velocidad de procesamiento.

WISC – III	Nuevas
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diseño con cubos</li> <li>• Semejanzas</li> <li>• Retención de dígitos</li> <li>• Claves</li> <li>• Vocabulario</li> <li>• Comprensión</li> <li>• Figuras incompletas</li> <li>• Información</li> <li>• Aritmética</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Conceptos con dibujos</li> <li>• Sucesión de números y letras</li> <li>• Matrices</li> <li>• Búsqueda de símbolos</li> <li>• Registros</li> <li>• Palabras en contexto</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ordenamiento de figuras</li> <li>• Ensamble de objetos</li> <li>• Laberintos</li> </ul>

### PUNTUACIONES COMPUESTAS

- Índice de Comprensión Verbal
  - Semejanzas
  - Vocabulario
  - Comprensión
    - Información
    - Palabras en contexto
- Índice de Razonamiento Perceptual
  - Diseño con cubos
  - Conceptos con dibujos
  - Matrices
    - Figuras incompletas

- Índice de Memoria de Trabajo
  - Retención de dígitos
  - Sucesión de números y letras
    - Aritmética
- Índice de Velocidad de Procesamiento
  - Claves
  - Búsqueda de símbolos
    - Registros
- CI Total
  
- Tiempo de aplicación: 65 – 80 min.
- 1 sesión ó 2 en el transcurso de la misma semana.
- Las pruebas se deben aplicar según el orden que aparece en el protocolo de registro.

## ANEXO 8 **WAIS** (Escala de Inteligencia Wechsler para Adultos 16 años)

Aplicación individual, se utiliza desde los 16 años consta de dos escalas:

- Verbal (6 sub test)
- y Manual o de Ejecución (5 sub test)

### ESCALA VERBAL

Sub Test	Ítems	PB Máximo
<b>Información</b>	29 preguntas	29
<b>Comprensión</b>	14 preguntas	28
<b>Aritmética</b>	14 preguntas	18
<b>Semejanzas</b>	13 preguntas	26
<b>Dígitos</b>	9 y 8 series	17
<b>Vocabulario</b>	40 preguntas	80

### ESCALA MANUAL

Sub Test	Ítems	PB Máximo
<b>Símbolos</b>	90 casilleros	90
<b>Completación</b>	21 preguntas	21
<b>Cubos</b>	10 dibujos	48
<b>Ordenación</b>	8 historietas	36
<b>Ensamblaje</b>	4 figuras	44

Se acostumbra aplicar los 11 sub test en orden predefinido el tiempo total de aplicación depende de la capacidad del examinado y de la destreza del examinador. Puede aplicarse en 1 o 2 sesiones (tiempo total: 1 hora como mínimo, 2 horas como máximo)

### REGISTRO DE INFORMACION

- Existe un protocolo para registrar las respuestas. Se recomienda:

- Consignar el tiempo que demora el sujeto en dar la respuesta en todos los sub test que tienen tiempo límite.
- Anotar textualmente las respuestas del examinado, sin importar que tan largas puedan ser.
- Registrar los comentarios, gesticulaciones, exclamaciones y cualquier otro dato que perciba el examinador.
- Indicar con una marca (?) cuando el examinador haya interrogado al sujeto para clarificar sus respuestas.