

CARACTERIZACIÓN DEL CUADRO CLÍNICO DE PACIENTES CON RETRASO
PSICOMOTOR, ANOMALÍAS DEL DESARROLLO Y/O DEL
COMPORTAMIENTO, Y SU RELACIÓN CON MICRODELECCIONES/MICRO
DUPLICACIONES CROMOSÓMICAS EN BARRANQUILLA, 2012 – JULIO 2019

TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO

Estudiantes:

María Luisa Cepeda Moreno

Yuly Andrea Martínez López

Moisés Ortiz Obeso

Sebastián Ruiz Franco

Andrés Vélez Portilla

Universidad del Norte

Programa de Medicina

Barranquilla, Colombia.

2019

CARACTERIZACIÓN DEL CUADRO CLÍNICO DE PACIENTES CON RETRASO
PSICOMOTOR, ANOMALÍAS DEL DESARROLLO Y/O DEL
COMPORTAMIENTO, Y SU RELACIÓN CON MICRODELECCIONES/MICRO
DUPLICACIONES CROMOSÓMICAS EN BARRANQUILLA, 2012 – JULIO 2019

TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO

Estudiantes:

María Luisa Cepeda Moreno

Yuly Andrea Martínez López

Moisés Ortiz Obeso

Sebastián Ruiz Franco

Andrés Vélez Portilla

Asesores de contenido:

Carlos Arturo Silvera Redondo. Médico cirujano, Especialista en
Genética clínica, con doctorado en Medicina y cirugía.

María del Pilar Garavito Galofre. Médica cirujana, con maestría en Biología
con Énfasis Genética Humana y doctorado en Neurociencias y Genética
Molecular

Asesora metodológica:

Luz Dary Quintero Torres, Epidemióloga

Universidad del Norte

Programa de Medicina

Barranquilla, Colombia.

2019

AGRADECIMIENTOS

El agradecimiento de este proyecto de grado va primeramente dirigido a Dios, ya que sin su bendición hubiese sido un total fracaso. A nuestros asesores de contenido de contenido Pilar Garavito y Carlos Silvera por el apoyo y conocimiento brindado; A nuestra asesora Luz Dary Quintero la cual fue nuestra guía para la correcta realización del proyecto; A nuestras familias gracias por su apoyo y cariño incondicional.

TABLA DE CONTENIDO

<i>AGRADECIMIENTOS</i>	3
1. <i>RESUMEN</i>	5
2. <i>INTRODUCCIÓN</i>	6
3. <i>JUSTIFICACIÓN</i>	9
4. <i>MARCO TEÓRICO</i>	10
5. <i>OBJETIVOS</i>	18
6. <i>ASPECTOS METODOLÓGICOS</i>	19
7. <i>RESULTADOS</i>	21
8. <i>DISCUSIONES</i>	28
9. <i>CONCLUSIONES</i>	30
10. <i>RECOMENDACIONES</i>	31
11. <i>GLOSARIO</i>	32
12. <i>BIBLIOGRAFÍA</i>	34

1. RESUMEN

Se realizó un estudio cuyo propósito fue proporcionar datos epidemiológicos locales acerca del cuadro clínico de pacientes con retraso psicomotor, anomalías en el desarrollo y/o del comportamiento y su relación con anomalías cromosómicas no evidenciables en el cariotipo convencional, pero si en microarreglos, es decir las microdeleciones y/o microduplicaciones. De esta manera, se realizó un estudio tipo observacional, descriptivo en el cual se analizaron historias clínicas de 61 pacientes remitidos o que consultaron de manera particular a la especialidad de genética clínica del Hospital Universidad del norte o en el consultorio particular del Doctor Carlos Silvera por signos de retraso psicomotor durante el periodo de 2012 a julio del 2019 en la ciudad de barranquilla los cuales tuviesen cariotipo normal y sin ninguna enfermedad metabólica congénita. La información del presente estudio se obtuvo a través del estudio clínico, tomando como base la historia clínica del paciente con principal énfasis en el fenotipo del paciente y el estudio de microarreglos previos. Los resultados de los estudios de hibridación genómica mostraron que en la población estudiada con retraso psicomotor más de la mitad tenían un microarreglo patológico, microdeleciones con un porcentaje de 27% en comparación con microduplicaciones con un porcentaje del 21% en relación a toda la muestra. Más de tres cuartos de la muestra estudiada presentaba algún tipo de dimorfismo en relación a esto las alteraciones en el microarreglo reportaban por igual anomalías que hacen parte de síndromes ya descritos como el síndrome 22q11 y otras más que no se relacionan con manifestaciones clínicas descritas. El retraso psicomotor tiene una prevalencia mundial del 5% y más de la mitad de los pacientes con algún tipo de retraso psicomotriz, del lenguaje o con alteraciones comportamentales presentó un estudio de microarreglos patológico, esto toma importancia en la búsqueda de un diagnóstico etiológico acertado en estos pacientes, teniendo en cuenta la poca indicación de estos estudios en el panorama actual.

2. INTRODUCCIÓN

Todos los seres vivos contamos con información genética necesaria para el funcionamiento de todos los órganos de nuestro cuerpo, por ende, de todos los procesos que se dan en cada uno de ellos. Esta información es única para cada ser vivo, y está dada por el intercambio genético que ocurre entre el óvulo y el espermatozoide durante la fecundación. El material genético de todos los organismos está compuesto por ácidos nucleicos (1), los cuales se organizan en una secuencia específica y tienen como unidad base a los nucleótidos. Existen dos tipos ácidos nucleicos: el desoxirribonucleico (ADN) y el ribonucleico (ARN) cuya función se evidencia durante la replicación y transcripción del ADN y en la traducción hacia las proteínas resultantes (1).

Durante las diferentes etapas del desarrollo del feto, se llevan a cabo diferentes procesos que ocurren dependiendo de la información genética transmitida por los cromosomas; que son estructuras de ADN altamente condensado. Los cromosomas se componen del ADN propiamente dicho y de proteínas alcalinas conocidas como histonas. Este grado de condensación del ADN en los cromosomas permite que quepan dentro del núcleo (1). Adicionalmente, los seres humanos tenemos 23 pares de cromosomas. Toda la información genética contenida dentro de los cromosomas está organizada en forma de genes: secuencias específicas de nucleótidos que codifican para cada una de las proteínas en el cuerpo humano. Cada uno de los genes proporciona caracteres transmisibles (1), que son imprescindibles para el correcto crecimiento, desarrollo y funcionamiento de un ser vivo, en donde podemos incluir tanto la parte embriológica como su crecimiento y desarrollo luego de su nacimiento.

Estos caracteres antes mencionados, necesitan de la integridad total de la información genética para ejercer adecuadamente su función. De esta parte de la genética se encarga la genómica, “el estudio integral de las funciones e interacciones de todos estos genes en el genoma” (2). Es importante resaltar que cuando se hace referencia a las interacciones, además de aquellas entre el mismo genoma, deben adicionarse las interacciones con el medio, que actualmente juegan un papel fundamental; esto basado en otra definición importante que es el concepto de epigenética, la cual podemos definir como “los cambios que ocurren en la cromatina y el ADN, que son hereditarios y no afectan la secuencia del ADN primario” (2). Es importante tener en cuenta a la epigenética, dado que hasta hace poco tiempo fue que se le dio la importancia al componente ambiental.

Existen factores que pueden modificar la información genética a los cuales todos estamos expuestos. Además de la epigenética, existen otras formas en las que nuestro material genético puede sufrir daños o modificaciones; a su vez, estos pueden generar o no mutaciones. Sabemos que somos el resultado de variaciones evidenciadas en los polimorfismos de genes (2); que pueden ser propias de un individuo o características de una población o grupo étnico. Otro tipo de errores son las alteraciones numéricas y las estructurales, que incluyen la duplicación, translocación, rotación y delección del material genético. Algunas mutaciones más puntuales son las mutaciones *missense* y *nonsense*, estas se diferencian de las primeras en la cantidad de pares de bases afectadas, que pueden ir desde una o dos

hasta millones de bases (2).

Entre de las anomalías cromosómicas numéricas más comunes tenemos la trisomía 21 o síndrome de Down, siendo ésta la más frecuente a nivel mundial con 14 casos por cada 10000 nacidos vivos (3); la trisomía 18 (síndrome de Edwards) y la trisomía 13 (síndrome de Patau). Éstas últimas dos tienen prevalencias más bajas, de aproximadamente 0,12 a 0,07 por cada 1000 nacidos vivos (4). En este grupo también encontramos anomalías numéricas de los gonosomas (cromosomas sexuales) como el síndrome de Turner (monosomía del cromosoma X) y el síndrome de Klinefelter (existencia de dos o más cromosomas X acompañados de un cromosoma Y) (5).

El otro tipo de anomalías cromosómicas numéricas son las estructurales, como ejemplos está el síndrome de Cri du Chat, el cual ocurre por una deleción en la parte terminal del brazo corto del cromosoma 5. Este síndrome también es llamado “síndrome del maullido de gato” por el llanto característico que presentan los bebés con esta patología al nacer (5). Además de las anteriormente mencionadas, en los últimos años se ha descubierto la existencia de otro tipo de anomalías cromosómicas conocidas como microdeleciones y microduplicaciones, de las cuales se sabe muy poco y se estudian desde hace aproximadamente 11 años cuando se comenzó a estudiar el genoma humano en el 2008 (1).

Actualmente, existen un sin número de enfermedades de las cuales no se sabe mucho acerca de su etiología y fisiopatología, y muchas veces pueden estar o no asociadas a mutaciones genéticas. Es importante resaltar que muchas de las enfermedades a estudiar pueden acompañarse de malformaciones, las cuales podemos definir como alteraciones en el funcionamiento de un órgano por factores intrínsecos relacionados con errores en el crecimiento o desarrollo de este (4). Otro caso en el cual no estarían involucrados directamente los genes sería en las deformaciones, éstas son alteraciones en la forma o posición de un órgano dada por causas ajenas a las anomalías genéticas. Como ejemplo tendríamos una enfermedad materna como la diabetes que puede provocarle al bebé obesidad y macrosomía, lo que se consideraría una deformidad. Cabe aclarar que las deformaciones pueden ser consecuencia de una malformación que afecta otro sistema u órgano diferente

Es importante resaltar que el eje central de nuestro estudio es el retraso psicomotor, y en el caso de la diabetes hay estudios que han confirmado que las madres que tienen un mal control de su diabetes durante el segundo trimestre del embarazo tienen un alto riesgo de que el producto presente una deficiencia cognitiva, en donde se destaca el poco desarrollo del lenguaje (6)(7).

Por todo lo anterior, en este estudio nos enfocamos en caracterizar una gran cantidad de patologías que comparten un cuadro clínico compuesto por retraso psicomotor, que se define como “la manifestación clínica de patologías del sistema nervioso central debidas a trastornos genéticos y/o factores ambientales, con especial incidencia en el desarrollo psicomotor del paciente” (8) y relacionarlas con su causa directa, que al final de la investigación concluiremos si están relacionadas o no a microdeleciones y microduplicaciones cromosómicas en pacientes que posean

dichas patologías.

Dentro del grupo de enfermedades a estudiar incluiremos a las más comunes, la frecuencia con la que ocurren estas patologías nos muestra que existe una cantidad considerable de pacientes con deficiencias psicomotoras y cognitivas a causa de estos síndromes, y se convierten en un importante pilar a tratar en el campo de la salud pública, puesto que suponen un mayor gasto en la atención tanto clínica como por parte de sus familias. Entre nuestros objetivos está investigar si un diagnóstico temprano nos ayudaría a controlar los síntomas y por ende a mejorar su calidad de vida.

3. JUSTIFICACIÓN

El retraso psicomotor al no ser una enfermedad propiamente dicha, sino una manifestación clínica de una posible anomalía de base en el sistema nervioso central es difícil cuantificar su incidencia y prevalencia, aun así, hay aproximados, según la Sociedad Europea de Neurología pediátrica se estima que la incidencia de alteraciones psicomotoras en diferentes partes del mundo pueden variar de un modo significativo, de entre el 1,8% en reino unido a una estimación sorprendentemente alta del 19% de niños en Grecia (10). Todo esto en edad escolar, de un modo u otro las alteraciones psicomotoras pueden tener una prevalencia de un 6% en niños en edad escolar (11). En la región España el 11% de las consultas de neuropediatría son motivadas por la presencia de algún tipo de retraso psicomotor en las cuales un 50% pertenece a encefalopatías prenatales entre las que se incluyen problemas genéticos. En Latinoamérica, estudios en Ecuador por ejemplo han calculado una incidencia 11% de retraso psicomotor, entre esta población un 6% presentó retraso sin discapacidad y 5% retraso discapacitante (12). En México se tiene una prevalencia de hasta el 13-14% en grupos de riesgo (10). En el caso de Colombia o Barranquilla son pocos los datos que se tienen al respecto.

El desarrollo psicomotor en su normalidad es la progresiva adquisición de habilidades funcionales del niño a medida que éste crece, el cumplimiento adecuado de sus hitos del desarrollo, estos hitos son logros motrices o comportamientos que se van alcanzando conforme a la edad, al ser secuenciales es posible identificar las etapas, su cumplimiento y en dado caso sus alteraciones. Algunos problemas del desarrollo pueden ser transitorios durante la infancia y el paciente con el apoyo multidisciplinario adecuado puede superar esta etapa, en otros casos cuando usualmente hay una etiopatología de base la cual tenga limitaciones en su tratamiento (Como los retrasos psicomotores originados por alteraciones genéticas) el paciente se verá envuelto en un descenso en su calidad de vida y posible discapacidad, debido a que el retraso psicomotor usualmente no se manifiesta como una entidad aislada, sino que se encuentra asociado a comorbilidades tales como como retardo mental, parálisis cerebral, autismo, anomalías en el lenguaje y en el aprendizaje (13). Esto a la larga se ve manifestado en años de vida perdidos por discapacidad, que según la RAE se define como la “falta o limitación de alguna facultad física o mental que imposibilita o dificulta el desarrollo normal de la actividad de una persona” y los gastos económicos anuales, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), 15% de la población mundial padece de algún tipo de discapacidad en alguna de sus formas, si extrapolamos esos valores al territorio colombiano de los 49 millones de colombianos que hay, 7.393.741 habitantes del total Nacional se encontraban en condición de discapacidad, aun así se estima que en Colombia no se alcanza este porcentaje (14). Esta población de un modo u otro de pérdidas para la economía colombiana.

La normatividad en el país posee diferentes leyes y decretos, en aras de promover la protección, la inclusión e incorporación de personas en estado de discapacidad. La más reciente de estas es la Ley estatutaria 1618 de 2013 “por medio de la cual se establecen las disposiciones para garantizar el pleno ejercicio de los derechos de las personas con discapacidad” (15) y antes de estas estuvieron la ley 1145 de 2077, la ley 1346 del 2009 y la ley 762 de 2002 estas a grandes rasgos serían el cuadro normativo mediante

las cuales se maneja la discapacidad en el país (16).

4. MARCO TEÓRICO

4.1 DESARROLLO PSICOMOTOR

El desarrollo psicomotor según la Asociación Española de Pediatría se define como un proceso continuo que va desde la concepción hasta la madurez, con una secuencia similar en todos los niños, pero con un ritmo variable. Mediante este proceso el niño adquiere habilidades en distintas áreas: lenguaje, motora, manipulativa y social, que permiten una progresiva independencia y adaptación (17). Otra definición sería aquella dada por el neuropsiquiatra alemán Carl Wernicke, como aquel “fenómeno evolutivo de adquisición continua y progresiva de habilidades a lo largo de la infancia” (18).

El desarrollo psicomotor se mide normalmente comparando logros en el infante con hitos esperados para su edad, de manera regular en cada consulta a Pediatría. El cribado del desarrollo son pruebas más específicas y dirigidas, que se realizan cuando el niño no alcanza los hitos para su edad, pero aún requiere una evaluación más profunda. La American Academy of Pediatrics (AAP) recomienda que se realicen pruebas de cribado profilácticas en niños de 9, 18 y 24 – 30 meses y que se aumente este número cuando el niño presenta factores de riesgo como la pobreza (17)(19)

En Colombia, la Estrategia AIEPI (Atención Integrada a las Enfermedades Prevalentes de la Infancia) recomienda que sean evaluados 4 dominios: el área motora gruesa, el área motora fina, el lenguaje y la interacción personal-social. También recomienda que el médico indague al padre o cuidador acerca de comportamientos del niño, de cómo se compara con otros niños de su misma edad (con la encuesta PEDS: Parent’s evaluation of developmental status), sobre la presencia de problemas durante la gestación, la edad gestacional al nacer, si requirió de UCI neonatal, si sufrió de ictericia antes de las primeras 48 horas, si ha tenido el niño alguna enfermedad grave, si los padres son parientes y si hay algún factor de riesgo presente (20)

Para una medición más objetiva, existen diferentes escalas que hacen parte de los tests de cribado y constituyen una herramienta fundamental para el médico en la evaluación del desarrollo psicomotor. Existen diferentes escalas, y cada una diseñada para un grupo etario diferente. Como ejemplo tenemos el Inventario del Desarrollo de Battelle, aplicable desde los 0 a 8 años, y que evalúa: área personal/social, conducta adaptativa, área motora, comunicación y cognición. Aspectos similares a los propuestos por la Estrategia AIEPI, por lo que podemos concluir que es aplicable en Colombia.

Existen también múltiples factores que influyen tanto positiva como negativamente sobre el grado de desarrollo psicomotor de un niño. Estos factores podemos clasificarlos según su naturaleza en: biológicos y socioambientales. Entre los factores biológicos tenemos la prematuridad, la cual es de suma importancia porque según datos de la OMS al año nacen 15 millones de niños prematuros (< 37 semanas de gestación) y va en aumento (21); la asfixia perinatal o encefalopatía hipóxico-isquémica leve (EHI-L) que implica un riesgo de presentar retrasos en el desarrollo psicomotor del 6 al 24% (22); las infecciones perinatales, la hiperbilirrubinemia neonatal y los síndromes genéticos. Entre los factores socioambientales tenemos la desnutrición, el analfabetismo materno, el desempleo y la inaccesibilidad al sistema de salud (13).

Además, otros factores de riesgo han sido asociados con retraso en el habla y el lenguaje, como lo son: ser de sexo masculino, tener antecedentes familiares de retraso del habla y lenguaje, que los padres tengan un bajo nivel educativo y la existencia de factores de riesgo perinatales (prematuridad, bajo peso al nacer y dificultades al nacer) (23). Sin embargo, existen ocasiones donde no hay causas aparentes para que el niño desarrolle retraso psicomotor, anomalías en el desarrollo o del lenguaje, y aun así las presentan. Evidencia científica reciente sugiere que, en pacientes con estas características, deben llevarse a cabo estudios genéticos en búsqueda de posibles síndromes reconocidos, y en caso de no ser concluyentes, continuar con pruebas genéticas moleculares (24). Estas pruebas deben realizarse en todas las personas con retraso en el desarrollo inexplicable (idiopático), como lo recomienda la American Academy of Pediatrics, y el American College of Medical Genetics (ACMG), para poder tener un diagnóstico molecular definitivo (25).

4.2 RETRASO PSICOMOTOR

El retraso psicomotor como eje central de nuestro estudio, merece que se le haga claridad sobre el concepto que queremos tomar de referencia y diferenciarlo de otras definiciones que pueden causar confusión. Es importante saber que cada bibliografía revisada ha tenido un concepto que, si bien no son totalmente diferentes entre sí, tienen cierto grado de variabilidad unos con otros dependiendo de su enfoque.

La Real Academia Española define retrasar como “hacer que algo llegue o suceda más tarde del tiempo debido o acordado” (17). Y a su vez define discapacidad como “una disminución física, sensorial o psíquica que incapacite total o parcialmente para el trabajo o para otras tareas ordinarias de la vida”, es decir que no es lo mismo hablar de retraso psicomotor que hablar de discapacidad intelectual. La discapacidad intelectual está definida como un desorden del neurodesarrollo que implica un déficit de 2 áreas: Cognición (en donde incluimos los dominios de lenguaje, conocimiento y memoria) y función adaptativa (empatía, juicio social y seguimiento de reglas) (26), mientras que el retraso psicomotor se refiere a “manifestaciones clínicas de patologías del SNC (sistema nervioso central) debidas a trastornos genéticos y/o factores ambientales, con especial incidencia en el desarrollo psicomotor (DPM) del niño”, el DPM del niño se evalúa con el progreso que tiene en las 4 áreas principales mencionadas anteriormente (8), desde este punto de vista tendríamos entonces que la discapacidad intelectual es un

diagnóstico ya establecido y el retraso psicomotor son solo manifestaciones que pueden o no normalizarse a largo plazo si se hace la correcta estimulación al menor (27).

En este contexto resulta primordial mencionar que en la mayoría de los estudios solo se considera que hay retraso psicomotor en niños menores a 5 años, dado que hasta esta edad se considera que tiene una capacidad importante para la adquisición de conocimientos esenciales y no esenciales para su diario vivir, otras literaturas como la asociación española de pediatría, afirman que se habla de retraso psicomotor cuando durante los primeros 3 años se alcanzan en un ritmo más lento de lo que se esperaría para su edad. A todo esto, podemos concluir que el RPM es una manifestación que se da en los primeros años de vida y que según habíamos mencionado antes es un motivo de consulta importante dado que representa una preocupación en los cuidadores, quienes se convierten en la principal fuente de información para saber si estamos hablando de un retraso psicomotor, dado que son los principales observadores (26) (27) (28).

En una revisión sistemática acerca de las intervenciones para evaluar, mejorar y tratar el RPM, se discute si es apropiado y a su vez beneficioso o no, intervenir a niños menores de 4 años, porque en algunos casos no consideran que haya suficientes criterios para afirmar que hay retraso psicomotor, mientras que a partir de los 5 años sería más confiable evaluarlos, dado que se espera que ya hayan adquirido ciertas capacidades que se consideran suficientes para evaluar el desarrollo psicomotor, aquí se llega a la conclusión de que no hay evidencia suficiente para recomendar un intervalo etario en el que se deba iniciar la intervención, sin embargo en nuestro país las guías y estrategias elaboradas por el gobierno recomiendan las consultas periódicas para detectar problemas en el crecimiento y desarrollo de los niños, al igual que la AAP (academia americana de pediatría) como lo habíamos citado recomienda cierto número de visitas al pediatra en niños aparentemente sanos (20)(26).

Hay una subclasificación del RPM que resulta muy útil e importante al momento de hacer el diagnóstico o de buscar la causa o etiología de este. Se habla de RPM global cuando están afectados varios o todos los dominios en estudio, mientras que el RPM focal se define como la afección de una de las áreas en específico. Esta última clasificación resulta difícil de hacer dado que al estar comprometido uno de los campos, tendremos signos de que hay otras áreas subsecuentemente afectadas. Cuando se hace muy evidente que está perjudicando uno de los dominios, se recomienda hacer referencia a que hay retraso de esa área específicamente y no un RPM dado que es un término más general (8).

4.3 RETRASO DEL LENGUAJE

Adicionalmente, estos trastornos pueden manifestarse en varias áreas, o tener predominio de una en específico, sea motora-postural, del lenguaje, a nivel social o cognitivo, conservando las demás intactas o afectadas hasta cierto nivel. Esto dependerá de factores como un correcto desarrollo del sistema nervioso central, de

factores genéticos, además de los antecedentes prenatales y perinatales (28).

Dentro de las otras posibles áreas afectadas tenemos las anomalías en el lenguaje y las anomalías en el comportamiento. El lenguaje es la capacidad del ser humano para expresar o dar a entender lo que piensa, transmitir información de una manera eficaz ya sea de modo verbal o no verbal. Para la producción y comprensión del lenguaje de una manera eficiente es necesario la interacción de diferentes áreas corticales y subcorticales, el hemisferio izquierdo es el área del cerebro la cual de manera predominante se encarga de estas funciones en un 95% de los casos (29). Entre las principales áreas que se encargan del lenguaje están el área de Broca, a cargo de la producción y articulación del lenguaje, se localiza en el lóbulo frontal izquierdo, en las áreas de Brodmann 44 (pars opercularis) y 45 (pars triangularis), El área de Wernicke que se encuentra en el lóbulo temporal izquierdo en las áreas de Brodmann 22 y 42, complementario al área de Broca, Wernicke se encarga de la comprensión auditiva y la utilización del léxico y el fascículo longitudinal superior que conecta las diferentes áreas comprometidas con el lenguaje, entre estos fascículos destaca el fascículo arqueado, conecta el área de Wernicke con el área de Broca (29).

Las anomalías del lenguaje en un individuo con retraso psicomotor se pueden observar desde los primeros meses de vida con señales sutiles, que luego con el paso del tiempo se harán más evidentes, la alteración en el cumplimiento de los hitos del desarrollo nuevamente en esta área toma importancia, un niño puede presentar un retraso en el cumplimiento de estos y en cuanto más se retrase en relación con el promedio general, más probabilidades hay que una anomalía esté presente. Un bebé con retraso en el lenguaje, desde su primer trimestre de vida puede presentar ausencia del balbuceo no imitativo y de la sonrisa mimética social; y en vez de esto tener llanto excesivo e irritabilidad persistente con ausencia de sonrisa, estas pueden ser las primeras señales. Ya en el segundo trimestre comúnmente inician los gorjeos cosa que se puede encontrar ausentes en pacientes con retraso psicomotor, al tercer trimestre el niño sano pronuncia monosílabos y cerca al año empieza a imitar los fonemas de la lengua que está aprendiendo, con una evolución progresiva ya a los 2 años puede comprender hasta 500 palabras y frases sencillas, el niño socializa, se comunica mientras aprende a manejar conceptos de diferente tipo (17).

4.4 RETRASO MOTRIZ

En cuanto al desarrollo motriz, este comprende todo el proceso del neurodesarrollo mediante el cual los individuos logran controlar el uso de sus músculos de manera voluntaria para conseguir desarrollar su equilibrio, buena postura y movilidad (desde cosas tan básicas como el sostén cefálico, gateo, marcha y manipulación de objetos), se puede verificar si el desarrollo motriz de un lactante, escolar, infante etc. Es el adecuado mediante el cumplimiento temporalmente adecuado de los hitos del desarrollo relacionados con la motricidad (30).

Las habilidades motrices pueden clasificarse en gruesas, finas y orales. Englobando la primera las actividades que reclutan grupos musculares grandes como el colocarse de pie, sentarse o gatear, la segunda se refiere a los movimientos necesarios para

actividades de más cuidado tales como agarrar un lápiz o un vaso, por último, las habilidades orales son tales como el masticar alimentos, deglutir y la producción verbal. Cualquiera de estas tres competencias motrices se puede ver afectadas en los trastornos de motricidad.

Un punto a favor es el hecho de la fácil identificación del incumplimiento de los hitos en el caso algún retraso en las habilidades motrices, unos padres atentos pueden marcar la diferencia y permitir una intervención oportuna. Dado que los trastornos genéticos de base pueden ser los causantes de este retraso, esto toma importancia en niños en los que no hay un factor de riesgo evidente. Por ejemplo, hay anomalías cromosómicas y genéticas que presentan dentro de la clínica característica alteraciones ya sea del comportamiento o la motricidad como en los pacientes con enfermedad de Huntington, o siendo más específicos en la microdelección 16.p11.2 en la cual se presenta un retraso en la habilidad motriz fina y gruesa además de una hipotonía marcada (30)(32).

Tabla 1: Hitos motrices del desarrollo

Edad	Motricidad gruesa	Motricidad fina
Nacimiento a 6 semanas	<ul style="list-style-type: none"> ▪ presencia de reflejos tempranos 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ agarra el dedo de un adulto con un puño apretado
6 semanas a 4 meses	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mantiene erguida la cabeza ▪ acostado de espaldas, se pone de lado 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ sostiene una sonaja ▪ tiende ambas manos hacia un objeto que se balancea en el aire
4 a 8 meses	<ul style="list-style-type: none"> ▪ los reflejos tempranos pierden intensidad ▪ puede mantener la cabeza estable ▪ rueda sobre sí mismo hasta quedar boca abajo ▪ se sienta por sí solo 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ recoge un cubo ▪ golpea los juguetes entre sí ▪ coge objetos entre el pulgar y el índice
8 a 12 meses	<ul style="list-style-type: none"> ▪ gatea sobre manos y rodillas ▪ se para por sí solo ▪ camina con ayuda 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ apila dos cubos ▪ suelta los objetos que tenía agarrados ▪ usa la prensión de pinza ▪ puede sujetar un crayón
12 a 18 meses	<ul style="list-style-type: none"> ▪ lanza una pelota ▪ gatea o sube por los escalones ▪ estando de pie, se baja al piso ▪ camina por sí solo 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ hace girar las perillas de las puertas ▪ empuja, tira y golpea los juguetes ▪ hojea los libros encuadernados

Imagen tomada de normas de práctica clínica: trastornos de la motricidad (31)

4.5 MICRODELECIÓN, MUCRODUPLICACIÓN Y SINDROMES

Para lograr entender mejor las enfermedades a estudiar en este estudio necesitamos entender primero varios conceptos. Las mutaciones cromosómicas estructurales son el resultado de la rotura y posterior unión de los cromosomas. Dentro de éstas tenemos las deleciones, las duplicaciones, las translocaciones (recíprocas y robertsonianas), las inversiones, los cromosomas en anillo, las inserciones y los

isocromosomas (33). A su vez, las podemos dividir entre aquellas que resultan en pérdida o ganancia de material genético y aquellas en las que la cantidad del material genético permanece constante.

Como parte de nuestro estudio, nos enfocaremos en aquellas anomalías que hay un desequilibrio en la cantidad de la información genética; pero no en una escala evidenciable en el estudio citogenético convencional, sino en una en la que se necesitan estudios más complejos y con una sensibilidad mayor como los microarreglos, la hibridación fluorescente in situ (FISH) y la reacción en cadena de la polimerasa fluorescente cuantitativa (QF-PCR). A esta escala, las anomalías que resultan en pérdida o ganancia de material genético reciben el nombre de microdeleciones y microduplicaciones respectivamente. Se sabe, además, que entre un 7 a 11% de pacientes con un cariotipo normal presentan desequilibrios (pérdidas o ganancias) detectadas mediante estudios genéticos molecular (5).

Hablamos de microdeleciones cuando tenemos una pérdida de hasta 5 millones de pares de bases (megabases: Mb) (34). El mecanismo por el cual ocurren es similar al de las deleciones. Cuando el ADN se rompe, puede hacerlo de diferentes maneras: una sola rotura en uno de los brazos del cromosoma dará lugar a una *delección terminal*, mientras que dos roturas en un mismo lado del centrómero con posterior unión de los extremos se origina una *delección intersticial*. Por otro lado, el mecanismo por el cual las duplicaciones (y por ende las microduplicaciones) ocurren es mucho más complejo y por lo general son el resultado de errores en la replicación y reparación del ADN. Los mecanismos son: el cruce desigual entre cromosomas no homólogos, la retrotransposición (cuando el ARNm se transcribe a ADN complementario y es insertado en el genoma) y el deslizamiento de replicación (35).

El deslizamiento de replicación es el principal mecanismo por el cual se generan duplicaciones de segmentos cortos de ADN en los seres humanos. Esta ocurre cuando durante la replicación del genoma hay algún error que lleva a la polimerasa a disociarse del ADN, lo que detiene el proceso. Luego, cuando la polimerasa se une nuevamente al ADN, esta se coloca sobre una posición incorrecta y copia la misma información dos o más veces (36)(37).

La gran cantidad de síndromes genéticos existentes en la actualidad, se asocian en muchos casos a modificaciones en la dosis de genes; ya sea por las anomalías estructurales ya discutidas: delección y duplicación, como también alteraciones en la función: la impronta genética y la disomía uniparental (38). Entre los ejemplos clásicos de deleciones evidenciables en el cariotipo convencional tenemos al síndrome de Cri du chat (maullido de gato), el cual ocurre por una delección terminal del brazo corto del cromosoma 5; se caracteriza por llanto neonatal agudo similar al de un gato, microcefalia, rasgos faciales dismórficos, hipotonía, defectos cardíacos y retraso mental grave. Afecta aproximadamente a 1 en 50.000 nacidos vivos y siempre están ausentes las bandas 5p15.2 y 5p15.3, las cuales conforman la región crítica de este fenotipo; una microdelección de estas coincidiría con un cuadro clínico similar (5)(39). Otro ejemplo clásico sería el síndrome de Wolf-Hirschorn, en donde una delección distal en el brazo corto del cromosoma 4 genera manifestaciones como la restricción del crecimiento intrauterino, la microcefalia, defectos estructurales en la línea media,

defectos cardiacos septales e hipospadias; ocurre también en 1 de cada 50.000 nacidos vivos y su región crítica es la banda 4p16.3 (38)(40).

Así mismo, hay un número mucho mayor de síndromes causados por microdeleciones y microduplicaciones. Entre los cuales tenemos algunos ejemplos resumidos en la siguiente tabla:

Tabla 2. Síndromes con microarreglos

Microdeleciones		Microduplicaciones	
Síndrome de DiGeorge	Síndrome velocardiofacial (VCFS), hipoplasia tímica, hipoparatiroidismo, alteraciones renales, inmunológicas y psiquiátricas (41)	Duplicación 22q11.2	Similar a VCFS, discapacidad visual y auditiva, convulsiones, microcefalia, ptosis y anomalías urogenitales (42)
	Delección 22q11.2 (40)		Duplicación de 1.5 a 3 mb en 22q11.2 (42)
	1 en 4.000 a 6.000 nacidos vivos (41)		Prevalencia desconocida
Síndrome de Williams-Beuren	Facies características, retraso en el crecimiento y desarrollo, valvulopatías (estenosis aórtica) (38)	Duplicación 7q11.23	Retraso del habla, discapacidad intelectual, epilepsia, cejas rectas y gruesas y trastornos del espectro autista (43)
	Delección de 1550 kb en 7q11.23 (5)		Duplicación de 7q11.23 (43)
	1 en 7.500 a 20.000 nacidos vivos (40)		1 en 7.500 a 20.000 nacidos vivos (44)
Síndrome de Smith-Magenis	Anomalías congénitas múltiples, retraso mental y del habla, problemas de sueño y de conducta (45)	Síndrome de Potocki-Lupski	Hipotonía, disfagia, talla baja, retraso en el desarrollo, discapacidad intelectual, problemas de comportamiento y trastornos del espectro autista ()
	Delección de 3,5 Mb en 17p11.2 (40)		Duplicación de 1.3 a 3.7 mb en 17p11.2 (42)
	1 en 15.000 a 25.000 nacidos vivos (45)		1 en 25.000 nacidos vivos (46)
Síndrome de Sotos	Hipercrecimiento, dificultades de aprendizaje y rasgos	Duplicación 5q35	microcefalia, retraso del crecimiento y desarrollo, baja

	faciales típicos, edad ósea avanzada (40).		estatura y retraso en la edad ósea (42).
	Deleción de 1500 kb en 5q35.3 (5).		Duplicación de 5q35 (47).
	1 en 10,000 a 14,000 nacidos vivos (48).		<1 en 1.000.000 de nacidos vivos (47).
Síndrome de Miller-Dieker	Estatura corta, rasgos faciales anormales y discapacidad intelectual (43).	Duplicación 17p13.3	retraso del desarrollo, anomalías del sistema nervioso central y trastornos del espectro autista (42).
	Deleción de 72 kb en 17p13.3 (43).		Duplicación en 17p13 (49).
	1 en 100.000 nacidos vivos (50).		<1 en 1.000.000 de nacidos vivos (49).

Por otra parte, existen otros síndromes que están dados por alteraciones en mecanismos reguladores de la expresión genómica; como la impronta genética. Este es un fenómeno por el cual los genes se expresan de diferente manera dependiendo de si la copia proviene del padre o de la madre. Como ejemplo tenemos a los síndromes de Prader-Willi y Angelman, ambos comparten el mismo locus: 15q11-13 y ambos pueden ocurrir por disomía uniparental (ambas copias provienen del mismo progenitor) de la madre o padre, respectivamente. O como resultado de una microdeleción, que si ocurre en el cromosoma materno, se desarrollaría el síndrome de Angelman mientras que si ocurre en el paterno, se desarrollaría el síndrome de Prader-Willi (51)(52).

Dicho todo lo anterior, podemos concluir que el relacionar el retraso psicomotor como síntoma cardinal de todos los síndromes mencionados que se encuentran asociados a mutaciones de tipo microdeleciones y microduplicaciones, existen ciertas concordancias, pero el hecho de que haya tantos de ellos y con síntomas tan parecidos nos complica un tanto el hecho de clasificarlos, caracterizarlos y atribuirlos a un error cromosómico específico. Con todo esto tenemos evidencia de que existe relación entre los síntomas y las mutaciones, pero no la suficiente para tener un diagnóstico temprano, ni para realizar un diagnóstico diferencial rápido, que nos ayude a darle una intervención satisfactoria al paciente, en caso de que la patología así lo requiera.

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

Estudiar la frecuencia de anomalías cromosómicas tipo microdelección/microduplicación en un grupo de pacientes con retraso psicomotor, retraso mental, anomalías del desarrollo y/o del comportamiento en la ciudad de Barranquilla

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Caracterizar clínicamente a un grupo de pacientes con retraso psicomotor, retraso mental, anomalías del desarrollo y/o del comportamiento.
2. Estudiar desde el punto de vista cromosómico a través de estudio de microarreglos a los pacientes parte de la muestra.
3. Identificar la frecuencia de las anomalías cromosómicas con el cuadro clínico de los pacientes parte de la muestra.
4. Proporcionar información epidemiológica sobre la frecuencia de anomalías cromosómicas tipo microdelección/microduplicación en pacientes de la ciudad de Barranquilla.

6. ASPECTOS METODOLÓGICOS

6.1 TIPO DE ESTUDIO

Es un estudio de tipo observacional, descriptivo y retrospectivo de fuente secundaria, dado que la información se obtuvo de historias clínicas y no directamente del paciente.

6.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO

- Población diana: Todos los pacientes que fueron remitidos o que consultaron de manera particular a la consulta de genética clínica por signos de retraso psicomotor durante el periodo de 2012 a julio del 2019 en la ciudad de Barranquilla.
- Población Accesible: Todos los pacientes que fueron remitidos o que consultaron de manera particular a la especialidad de genética clínica del Hospital Universidad del norte o en el consultorio particular del Doctor Carlos Silvera por signos de retraso psicomotor durante el periodo de 2012 a julio del 2019 en la ciudad de barranquilla.
- Población elegible:
 - Criterios de inclusión:
 - Que tenga signos de retraso psicomotor confirmados midiendo el desarrollo del niño de acuerdo con los hitos esperados para su edad.
 - Criterios de exclusión
 - Que tengan un cariotipo con algún tipo de alteración.
 - Que tenga otra patología metabólica congénita de base
- Muestra: 61 participantes.

6.3 VARIABLES

Tabla 3. Variable de estudio

Macrovariables	Variables
Características Sociodemográficas	Edad
	Sexo
Antecedentes Prenatales	Complicaciones durante el embarazo
	Agudización de patologías maternas de base
	Patologías de la madre durante el embarazo
	Hábitos maternos
Antecedentes Perinatales	Edad gestacional al nacer
	Complicaciones durante el parto
	Edad gestacional al nacer
	Características físicas dismórficas
Características Clínicas del Paciente	Signos
	Manifestaciones
	Características fenotípicas
Características de la microdelección/microduplicación	Lugar dentro del cromosoma
	Tamaño en pares de base (o múltiplos)

6.4 PLAN DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Durante el proceso de ejecución del proyecto, se solicitó permiso al comité de ética del Hospital Universidad del Norte, así también a los docentes y especialistas en genética clínica, la Dra. María del Pilar Garavito Galofre y el Dr. Carlos Arturo Silvera Redondo quienes cuentan con consultorio particular. Se presentó el proyecto a los profesionales involucrados en la realización del proyecto con el objetivo de que facilitasen el material necesario para el desarrollo de este.

Los datos se tomaron de fuente secundaria, constituida por las historias clínicas de los pacientes candidatos. Se Recolectaron los datos y posteriormente a la recolección, se realizó el ordenamiento y análisis de la información. Como método de recolección de la información se empleó la observación de las historias clínicas y su posterior análisis.

6.5 CONSIDERACIONES ÉTICAS

La información del presente estudio se obtuvo a través del estudio clínico, tomando como base la historia clínica del paciente con principal énfasis en el fenotipo del paciente y el estudio de microarreglos previos. Por lo anterior, la realización de este trabajo de investigación según la Resolución del Ministerio de Salud 8430 de 1993 en su artículo 11 está clasificado como una investigación sin riesgos (53)

No se realizó consentimiento informado puesto que se recolectó la información de manera anónima. Se garantizó en todos los casos la total confidencialidad de la información. La información obtenida de los pacientes no se proporcionó ni tuvieron acceso personas ajenas a este estudio.

6.6 PLAN DE PROCESAMIENTO

La información y los datos obtenidos de las instituciones hospitalarias y de los consultorios particulares, se tabularon mecánica y organizadamente, usando la aplicación de Excel y StatData para así formar las bases de datos de acuerdo con las variables en estudio y su consiguiente análisis. Las variables cualitativas se codificaron para su manejo. Finalmente, la información de las bases de datos se precisó en el software Epi-info para un análisis satisfactorio de todas las variables con relación a los objetivos propuestos en el proyecto.

6.7 PLAN DE PRESENTACIÓN

Para la presentación de los resultados obtenidos en este estudio descriptivo, se usaron tablas univariadas, con las cuales se pretende relacionar las variables como, por ejemplo, signos y síntomas con el locus del cromosoma donde se ubica la mutación referida en el estudio de microarreglos. Todo lo anterior se llevó a cabo en relación con los objetivos específicos

6.8 PLAN DE ANÁLISIS

Para el análisis de los datos se emplearon medidas estadísticas de conformidad con la naturaleza de las variables a analizar, utilizando medidas de tendencia central, como promedio, mediana y moda, para las variables cuantitativas; y medidas de frecuencia, como porcentaje y proporción, para las variables cualitativas.

7. RESULTADOS

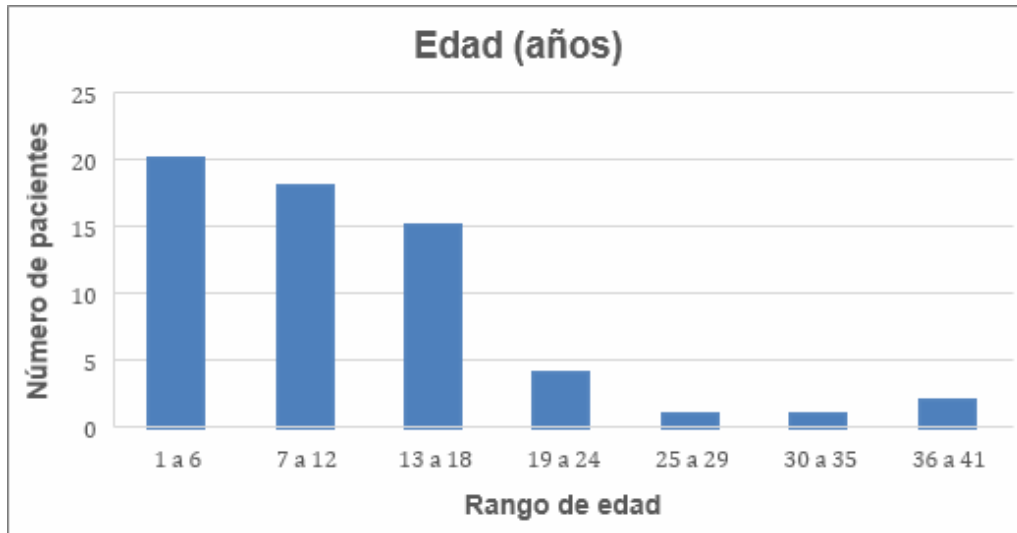
7.1 CARACTERIZACIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Esta investigación logró reunir información de un total de 61 pacientes que consultaron entre los años 2012 y 2019 en el Hospital Universidad del Norte -HUN-. El HUN recibe pacientes de varios municipios de los departamentos del Atlántico (en su gran mayoría), Magdalena y de Bolívar y en el consultorio particular del doctor Carlos Silvera, especialista en genética humana, ubicado en la ciudad de Barranquilla, Atlántico.

De acuerdo con los resultados presentados en la tabla 4, la mayoría de los pacientes participantes fueron del sexo masculino, con edades entre 2 y 10 años, las edades más

frecuentes fueron 2, 3, 7 y 10 años (ver figura 1).

Figura 1. Edad en años cumplidos de los pacientes con retraso psicomotor, retraso mental, anomalías del desarrollo y/o del comportamiento en la ciudad de Barranquilla, entre los años 2012 y 2019.



Respecto a las características dismórficas, estas fueron agrupados anatómicamente así:

- Características dismórficas en cabeza y cuello: Cabeza aplanada, braquicefalia, microcefalia, frente en punta, pobre sostén cefálico, frente estrecha, braquicefalia, frente amplia, macrocráneo, microcráneo, dolicocefalia, cuello corto.
- Características dismórficas en cara: Facie triangular, facie tosca, filtrum marcado, maxilar prominente, facie alargada, facie atípica, maxilar alargado, micrognatia, facie aplanada, facie alérgica, hipoplasia medifacial, filtrum alargado, fisuras palpebrales oblicuas hacia arriba, ptosis palpebral, microftalmia, catarata, estrabismo, fisuras palpebrales rectas, fisuras antimongoloides, epicanto interno, hipertelorismo ocular, hipotelorismo ocular, pliegues epicanticoepicánticos, fisuras palpebrales cortas, nariz ancha, nariz en punta, nariz pequeña, puente nasal deprimido o plano, nariz afilada, puente nasal prominente, narinas evertidas, narinas antevertidas, nariz delgada, puente nasal alto, nariz bulbosa, boca amplia, boca pequeña, labios gruesos, maloclusión dental, boca en carpa, paladar ojival, microstomía, dientes pequeños, boca abierta, labios en arco de cupido, orejas pequeñas, pabellón auricular prominente, orejas aladas, orejas de baja implantación, pabellón auricular antevertido, efélides en cara, efélides en punta de la lengua.
- Características dismórficas en tórax: Pectus excavatum, ginecomastia o dipomastia, hipertelorismo mamario, mamilas de baja implantación, posición anómala del tórax, efélides en tórax.

- Características dismórficas en abdomen: Abdomen globoso, obesidad central, obesidad abdominal marcada.
- Características dismórficas en zona pélvica y urogenital: Genitales hipoplásicos, ano imperforado, criptorquidia, grasa en caderas.
- Hirsutismo: Desarrollo excesivo de vello debido a un trastorno de las glándulas suprarrenales.
- Características dismórficas en articulaciones: Hiperelasticidad articular, hiperlaxitud articular.
- Características dismórficas en extremidades superiores: Manos grandes, pliegue transversal en manos, manos pequeñas, dedos alargados, manos gruesas, dedos cortos, manos empuñadas, cubito valgo, deformidad de Madelung bilateral, asimetría de miembros, clindactilia de 5° dedo.
- Características dismórficas en extremidades inferiores: Pies grandes, pie plano, pies pequeños, genu varo, sindactilia del 3° y 4° dedo del pie izquierdo y, 2° y 3° del pie derecho, dedos alargados, pie plano, desviación de talones, asimetría de miembros.

Como se puede apreciar en la descripción anterior se encontró una gran variedad de signos que clínicamente se consideran dismórficos, de los grupos mencionados las más frecuentes fueron las características dismórficas en la cara (Figura 3), que se encontraban en más de la mitad de los pacientes. Siguiendo a este grupo, otro muy común fueron las características dismórficas de la cabeza y del cuello.

La figura 2 presenta el número de anomalías cromosómicas presentes con mayor frecuencia en la población de estudio. En total, la frecuencia de microdelecciones fue del 27,86%, de microduplicaciones fue de 21,31% y de ambas fue del 4,91%.

Figura 2. Anomalías cromosómicas de los pacientes con retraso psicomotor, retraso mental, anomalías del desarrollo y/o del comportamiento en la ciudad de Barranquilla, entre los años 2012 y 2019.

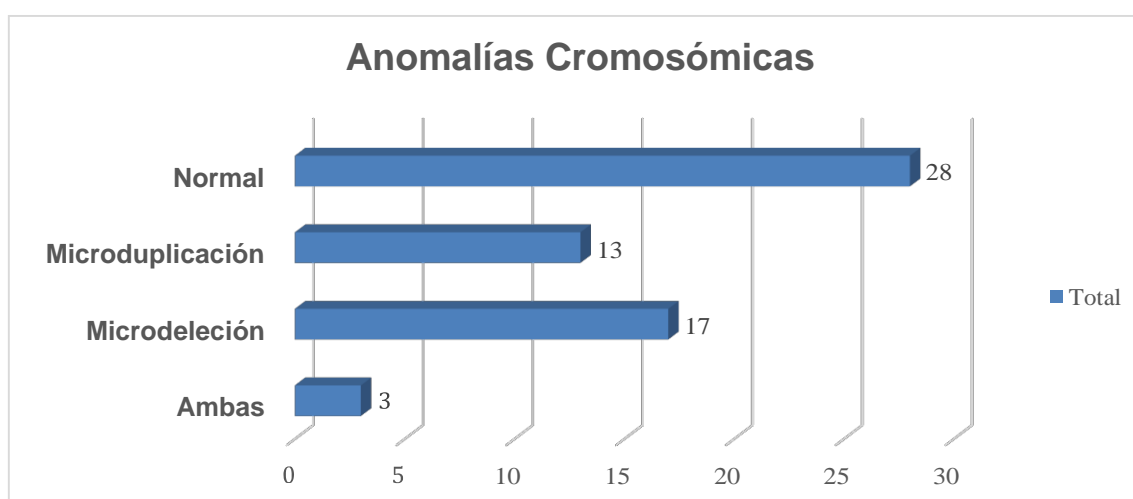
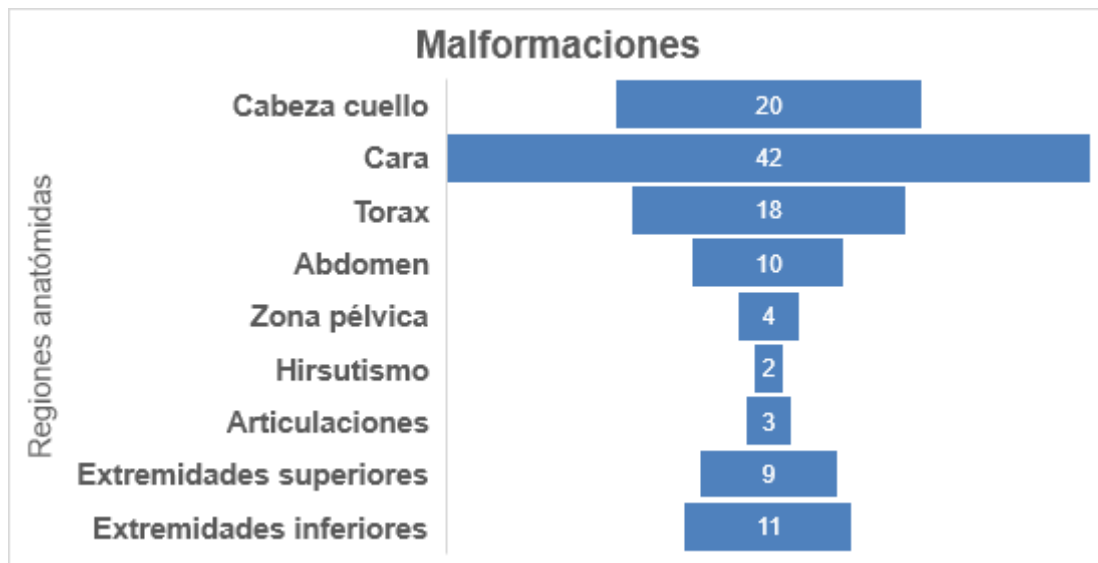


Figura 3. Regiones anatómicas con malformaciones de los pacientes con retraso psicomotor, retraso mental, anomalías del desarrollo y/o del comportamiento en la ciudad de Barranquilla, entre los años 2012 y 2019.



Los pacientes se agruparon en 4 categorías de acuerdo con la cantidad de agrupaciones anatómicas con dimorfismo: los que no tuvieron ninguna, una agrupación, dos agrupaciones y tres o más agrupaciones. Se encontró que la mayoría tenían tres o más agrupaciones anatómicas con dimorfismo.

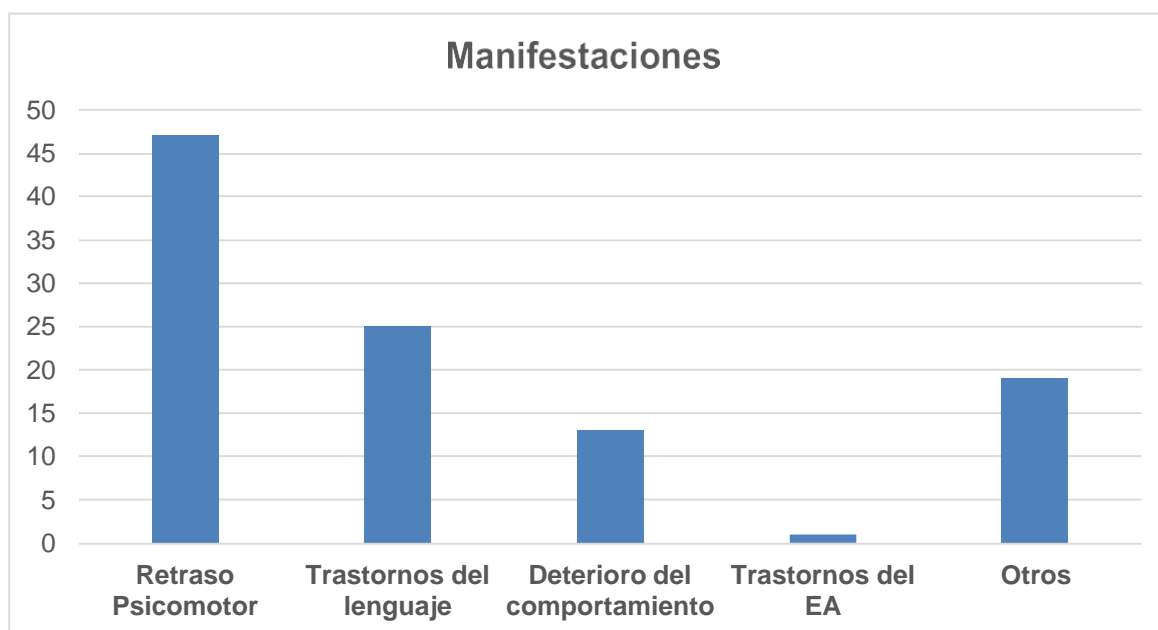
El cuadro clínico de retraso psicomotor, además de incluir los hallazgos del examen físico de los pacientes, se incluyen las manifestaciones reportadas en la consulta, como un indicio importante de las patologías evaluadas. En nuestro estudio, se indago acerca de las manifestaciones y es importante resaltar que todos los pacientes, por lo menos tenían una manifestación. Se agruparon de la siguiente manera:

- Retraso psicomotor En este grupo, se incluyeron a los pacientes que consultaron por retraso en la adquisición de los hitos del desarrollo para la edad o perdida de estos que anteriormente habían sido expresados o desarrollados por el paciente. No se incluyeron retrasos relacionados con el lenguaje, pues se le dio su propia categoría, dado la variedad de hallazgos que se tuvieron con respecto a este.
- Trastornos en el lenguaje: Se decidió que se tomaría una categoría aparte para este ítem, porque no todas las manifestaciones estaban relacionadas con un retraso del lenguaje, si no con un contexto más amplio; en esta categoría se incluyeron pacientes que tenían retraso en el desarrollo del lenguaje, problemas para la articulación del lenguaje, alteraciones en la expresión del lenguaje escrito y verbal u oral.
- TEA: Se incluyeron a pacientes con diagnóstico anterior de Trastorno del espectro autista.
- Deterioro del comportamiento: Aquí se incluyen todas las conductas que se

encontraron como por ejemplo agresividad contra personas de su entorno o contra ellos mismo y dificultad para socializar o relacionarse con las demás personas.

- **Otros:** aquí encontramos cardiopatías, ansiedad por la comida, movimientos repetitivos, hiperactividad, convulsiones.

Figura 4. Frecuencia de manifestaciones de los pacientes con retraso psicomotor, retraso mental, anomalías del desarrollo y/o del comportamiento en la ciudad de Barranquilla, 2012 – julio 2019



En los pacientes incluidos en el estudio se evidencio que la manifestación más común es el retraso psicomotor (50.81%), seguido en frecuencia de los trastornos del lenguaje (32.78%) (ver figura 4). Es importante destacar que había pacientes que presentaban más de una manifestación, el 64% de ellos consulto por 2 o más manifestaciones y en nuestro análisis incluimos las combinaciones más frecuentes de estas, encontramos que el 23% de los pacientes consulto por retraso psicomotor y otras manifestaciones (cardiopatías, ansiedad por la comida, movimientos repetitivos, hiperactividad, convulsiones) y el 15% de los pacientes consultaron por retraso psicomotor y trastornos del lenguaje.

Tabla 4. Caracterización clínica de los pacientes con retraso psicomotor, retraso mental, anomalías del desarrollo y/o del comportamiento en la ciudad de Barranquilla, 2012 – julio 2019

Variables	n=61	
	n	%
Edad (años)		
2-10	28	45.90
10-17	19	31.14
17-25	10	16.39
25-32	1	1.63
32-40	2	3.27
40-47	1	1.63
Sexo		

Masculino	36	59.01
Femenino	25	40.99
Características físicas dismórficas*		
Ninguna	10	16.39
Una agrupación	13	21.31
Dos agrupaciones	17	27.86
Tres o más agrupaciones	21	34.42
Manifestaciones		
Retraso psicomotor	31	50.81
Trastornos del lenguaje	20	32.78
TEA	1	1.63
Deterioro del comportamiento	12	19.67
Otros	19	31.14

7.2 RESULTADO DE LOS ESTUDIOS DE HIBRIDACIÓN GENÓMICA DE LOS PACIENTES

Los resultados de los estudios de hibridación genómica mostraron que en la población estudiada se presentan alteraciones en el estudio mencionado en un 54% de los pacientes, de estos se presentaron más microdeleciones con un porcentaje de 27% en comparación con microduplicaciones que corresponden a un 21% de los pacientes.

En relación con las anomalías encontradas, es importante anotar que, al tratarse de la lectura de resultados de laboratorios diferentes, cada uno tiene una nomenclatura que podría ser diferente para una misma lesión cromosómica y que además cada especialista plasmo en la historia clínica de la misma manera que los laboratorios reportaban. En los resultados encontrados (ver tabla 5), se reportaron anomalías que hacen parte de síndromes ya descritos como el síndrome 22q11 y otros que no se relacionan con manifestaciones clínicas descritas.

Tabla 5. Descripción de resultados de los estudios de hibridación genómico en pacientes de la ciudad de Barranquilla, 2012 – 2019.

Variables	n=61	
	n	%
Tipo de anomalía en estudio		
Estudio genético normal	28	45.90
Microduplicación	13	21.31
Microdelección	17	27.86
Más de 1 anomalía*	3	4.91
LOCUS		
22q11.21	2	3.27
3p24.4	2	3.27
8p11.1	1	1.63
4p16.1	3	4.91
8p23.2	1	1.63
Xp22	2	3.27
7q11.21	1	1.63
15q11	2	3.27
16p11.2	1	1.63
12p12.1	2	3.27
Xq28	1	1.63
7p21.3	1	1.63
7p11.2	1	1.63
15q26.2	1	1.63
22q11.21	3	4.91
5p15 y Xp22	1	1.63
4p16.3 y 12P13	2	3.27
No refiere	37	60.65
Gen		
RBMS3, RBMS2-AS3B	1	1.63
TANGO2	1	1.63
SHOX2	1	1.63
SOX5	2	3.27
AFF2	1	1.63
THSD7A	1	1.63
SEC61G y EGFR.	1	1.63
WFS1, LETM1, MSX1	1	1.63
Ninguno	50	81.96

Respecto a la agudización de patología materna no se encontró información en las historias clínicas del 47% de los participantes, con respecto a los hábitos maternos, no se encontró evidencia de estos en la historia clínica, por lo que estas variables no fueron analizadas, debido a que la información no sería significativa en nuestro estudio no se analizó.

También, se pudo identificar la frecuencia de anomalías cromosómicas teniendo en cuenta el tipo de manifestación clínica de los pacientes estudiados. De esta manera, en los pacientes que presentaron un estudio genético normal el 82% no presentaron retraso psicomotor, el 25% presentaron trastorno del lenguaje, el 10% deterioro del comportamiento y ninguno presentó trastorno del espectro autista. Por su parte, en los pacientes cuyos hallazgos de hibridación genómica se identificaron micro duplicaciones, el 11% presentaban retraso psicomotor, el 47% trastorno del lenguaje, y el 17% deterioro del habla. A su vez, los pacientes que presentaron microdeleciones, el 66% tuvieron retraso psicomotor, el 100% trastorno psicomotor y el 66% deterioro del comportamiento. Por último, es importante mencionar que aquellos pacientes que presentaron en el estudio de hibridación genómica micro duplicaciones y microdeleciones, el 91% presentaban trastornos del espectro autista (ver tabla 5).

Tabla 5. Frecuencia de tipos de anomalía de acuerdo con el tipo de manifestación clínica de los pacientes

Variable	n=61			
		Tipo de anomalía cromosómica n (%)		
	Estudio genético normal	Microduplicación	Microdelección	Microduplicación y Microdelección
Retraso psicomotor				
Si	5(17,85)	2(11,76)	2(66,66)	5(33,33)
No	23(82,14)	15(88,23)	1(33,33)	8(66,66)
Trastornos del lenguaje				
Si	9(25,23)	8(47,55)	3(100)	5(33,33)
No	19(67,85)	9(52,94)	0(0)	8(66,66)
Trastorno del espectro autista				
Si	0(0)	0(0)	0(0)	11(91,66)
No	28(100)	17(100)	3(100)	1(8,33)
Deterioro del comportamiento				
Si	3(10,71)	3(17,64)	2(66,66)	5(33,33)
No	25(89,28)	14(82,35)	1(33,33)	8(66,66)

8. DISCUSIONES

Con la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión se realizó la recolección de 61 historias clínicas para posterior análisis, un número inferior a lo esperado debido a una reducción del tiempo de recolección de datos planteado en un inicio, sumado al gran número de historias clínicas a analizar de la mano con una poca frecuencia en la

solicitud de los exámenes clínicos necesarios para la investigación. De igual manera, gran número de los pacientes abandona con frecuencia el seguimiento por consulta externa antes de que los estudios de hibridación genética sean realizados o bien, den resultados, este fenómeno puede ser causado debido al tiempo prolongado de espera antes de que conocer los resultados del estudio o un fallo de asesoramiento a consulta genética por parte de los pacientes que consultan. Se cumplen los objetivos del estudio, aunque como se manifiesta anteriormente, es necesario realizar un estudio con un mayor tamaño de muestra para lograr correlacionar las variables implicadas con las anomalías y para identificar las asociaciones respectivas. La propia naturaleza de las enfermedades por microdelección o microduplicación albergan una gran cantidad de variables a estudiar, estas fueron organizadas de acuerdo con el sexo, la edad gestacional al momento del parto (a término o pretérmino) las posibles complicaciones durante el embarazo: agudas (aborto, amenaza de parto pretérmino, ruptura prematura de membranas), infecciosas (microorganismos del grupo TORCH, infecciones de vías urinarias, vaginosis), o trastornos hipertensivos. En caso de presentar dimorfismos estos fueron clasificados de acuerdo con el sitio anatómico en el cual se hallaron al momento del examen físico, ya sea en cabeza y cuello, cara, tórax, área genital o extremidades superiores e inferiores. Las manifestaciones clínicas que afectan la esfera mental fueron catalogadas de acuerdo con la presencia de retraso psicomotor, retraso del lenguaje, trastorno del espectro autista o deterioro del comportamiento, ninguna de estas es excluyentes entre ellas, en varios casos se presentan ambas en un mismo paciente. Al momento de organizar la información referente a los estudios de hibridación genética, estos se clasificaron en no patológicos o microdelecciones y microduplicaciones, en estas dos últimas se documentó el locus en el cual se presentaron, los genes afectados y su frecuencia en relación con los demás pacientes del estudio.

En un estudio similar realizado en Perú por Abarca-Barriga HH. et al, pudieron hacer ciertas conexiones entre el retraso del desarrollo psicomotor y/o la discapacidad intelectual en una población que asistió a consultas de genética en una institución especializada para ello. En dicho estudio analizaron las manifestaciones de estos pacientes mediante estudios de laboratorio objetivos, teniendo en cuenta como principal estudio fue un cariotipo normal o alterado y además de ello, un estudio molecular de dichos pacientes en busca de anomalías genéticas a nivel molecular que podrían estar o no relacionadas con las manifestaciones que estos individuos presentaban, así como con un cariotipo con o sin alteraciones (45).

En este estudio, a diferencia del realizado por Abarca-Barriga HH. et al, no fue incluido el cariotipo por tratarse de anomalías que ya han sido estudiadas en un gran porcentaje. A pesar de ello, estos dos estudios se centran en pacientes con trastornos del desarrollo y/o discapacidad del intelecto demostrando una relación no muy lejana entre personas con estas manifestaciones clínicas y aquellas con un estudio molecular alterado. Es poca la información concisa que se puede extrapolar a partir de estas dos investigaciones, pero lo que si podemos deducir es que sin lugar a duda existe una conexión aun no muy clara entre estos pacientes con retraso del desarrollo y del intelecto y las alteraciones a nivel molecular de sus genes. Por otra parte, ambos estudios llegan a un consenso claro y definitivo, y es que este tipo de enfermedades son sin lugar a dudas complicadas de

estudiar por múltiples motivos, pero estos motivos no deberían sopesar el bienestar y calidad de vida de aquellos afectados por estas entidades, ya que hoy en día, gracias a estas tecnologías se pueden orientar diagnósticos, pronósticos, manejos y asesorías genéticas. Habiendo dicho esto, es evidente que estas tecnológicas (estudios de microarreglos, cariotipo, etc.) son indispensables y costo-efectivas a la hora de la práctica clínica, por lo que se sustenta la necesidad y utilidad de continuar con estas pruebas, así como de seguir estudiando estos fenómenos genéticos.

9. CONCLUSIONES

El retraso psicomotor, las alteraciones del lenguaje y del comportamiento son fenómenos que ocurren con marcada frecuencia, con una prevalencia mundial de hasta el 5%, entre las causas de base se encuentran las anomalías genéticas tales como las microdeleciones, microduplicaciones entre otras. De acuerdo a los datos analizados más de la mitad de los pacientes con algún tipo de retraso psicomotriz, del lenguaje o con alteraciones comportamentales presentó un estudio de microarreglos patológico, esto toma importancia en la búsqueda de un diagnóstico etiológico acertado en estos pacientes, teniendo en cuenta la poca indicación de estos estudios en el panorama actual. Aunque debido al número limitado de muestra no se pudo encontrar frecuencias marcadas o repetitivas en los resultados de los microarreglos, está claro que la presencia de estas alteraciones puede estar relacionada a gran cantidad de trastornos morfológicos o psíquicos, Aún en conciencia de nuestras limitaciones al momento de realizar el estudio, se espera que este pueda servir al como aporte para el entendimiento de estos trastornos.

10.RECOMENDACIONES

Con la elaboración de este proyecto se descubrieron fallas que pudieron haber mejorado la metodología de este estudio. Consideramos pertinente que en futuros proyectos se cuente con una base de datos de pacientes con alteraciones genéticas para facilitar la recolección de información. Por otro lado, es necesario mejorar la accesibilidad a los pacientes para poder confirmar sus estudios moleculares alterados que se asocien al cuadro clínico específico de cada paciente y poder así realizar un diagnóstico, seguimiento y tratamiento oportuno y adecuado que beneficie la posterior evolución de estos individuos con las afectaciones tratadas en esta investigación.

11. GLOSARIO

- **Alelo:** Cada una de las formas alternativas de un gen que ocupan el mismo lugar en los cromosomas homólogos y cuya expresión determina las características del mismo rasgo de organización, como el color de los ojos.
- **ADN:** Biopolímero cuyas unidades son desoxirribonucleótidos y que constituye el material genético de las células y contiene en su secuencia la información para la síntesis de proteínas, conocido más por sus siglas ADN o DNA.
- **ARN:** Biopolímero cuyas unidades son ribonucleótidos y que, según su función, puede ser mensajero, ribosómico o de transferencia.
- **Cromosoma:** Filamento condensado de ácido desoxirribonucleico, visible en el núcleo de las células durante la mitosis y cuyo número es constante para las células de cada especie animal o vegetal.
- **Cromatina:** Sustancia constituida esencialmente de ADN y proteínas, que se encuentra en el núcleo de las células eucariontes.
- **Delección:** Mutación genética que consiste en la pérdida de uno o más nucleótidos de la secuencia del ADN.
- **Discapacitado:** Dicho de una persona: que padece una disminución física, sensorial o psíquica que la incapacita total o parcialmente para el trabajo o para otras tareas ordinarias de la vida.
- **Duplicación:** Mutación genética que consiste en la repetición de uno o más nucleótidos de la secuencia del ADN.
- **Fenotipo:** Manifestación variable del genotipo de un organismo en un determinado ambiente.
- **Gen:** Secuencia de ADN que constituye la unidad funcional para la transmisión de los caracteres hereditarios.
- **Genética:** Parte de la biología que trata de la herencia y de lo relacionado con ella.
- **Genotipo:** Conjunto de los genes de un individuo, de acuerdo con su composición alélica.
- **Herencia:** Conjunto de caracteres que los seres vivos reciben de sus progenitores.
- **Idiopático:** Dicho de una enfermedad de causa desconocida.
- **Lenguaje:** Facultad del ser humano de expresarse y comunicarse con los demás a través del sonido articulado o de otros sistemas de signos.
- **Locus:** Lugar de un cromosoma en el que se encuentra un gen determinado.

- **Malformación:** Anomalía en el desarrollo, especialmente cuando constituye un defecto estructural.
 - **Motricidad:** Capacidad del sistema nervioso central de producir la contracción de un músculo.
 - **Mutación:** Alteración en la secuencia del ADN de un organismo, que se transmite por herencia.
 - **Nucleótido:** Compuesto orgánico constituido por una base nitrogenada, un azúcar y ácido fosfórico.
-
- **Síndrome:** Conjunto de síntomas característicos de una enfermedad o un estado determinado.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Rozman C, Cardellach F, Domarus A von, Farreras P. Bases Moleculares de la Herencia. Genes y Enfermedad. In: Farreras Rozman Medicina Interna. 18th ed. Barcelona: Elsevier España, S.L.U.; 2016. p. 1121–9.
2. Gleason CA, Juul SE, Avery ME. Genoma Humano y Asistencia Neonatal. In: Avery Enfermedades del Recién Nacido. 10th ed. Barcelona: Elsevier España, S.L.U.; 2018. p. 180–9.
3. Bruckner TA, Singh P, Lelong N, Khoshnood B. Down syndrome among primiparae at older maternal age: A test of the relaxed filter hypothesis. Wiley Online Libr. 2019;(May):1–7.
4. Norton ME, Scoutt LM, Feldstein VA. Genética y Diagnóstico Prenatal. In: Callen Ecografía en Obstetricia y Ginecología. 6th ed. Barcelona: Elsevier España, S.L.U.; 2018. p. 24–56.
5. Rozman C, Cardellach F, Domarus A von, Farreras P. Anomalías Cromosómicas. In: Farreras Rozman Medicina Interna. 18th ed. Barcelona: Elsevier España, S.L.U.; 2016. p. 1151–61.
6. Riskin A, Garcia-Prats JA. UpToDate: Infants of women with diabetes [Internet]. UpToDate. 2019 [cited 2019 Jul 10]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/infants-of-women-with-diabetes>
7. Aguilar Cordero MJ, Baena García L, Rodríguez Blanque R, Latorre García J, Mur Villar N, Sánchez López MA. Diabetes mellitus materna y su influencia en el neurodesarrollo del niño; revisión sistemática. Nutr Hosp. 2015;32(6):2484–95.
8. Martín Fernández-Mayoralas D, Fernández-Jaen A, Fernández Perrone AL, Calleja-Pérez B, Muñoz-Jareño N. Detección y manejo del retraso psicomotor en la infancia. Pediatría Integr. 2015;19(1):532–9.
9. García Pérez MA, Martínez Granero MA. Desarrollo psicomotor y signos de alarma. Asoc Española Pediatría. 2016;81–93.
10. Schonhaut B. L, Álvarez J, Salinas P. El pediatra y la evaluación del desarrollo psicomotor. Rev Chil Pediatr. 2008;79(1):26–31.
11. Marcdante KJ, Kliegman RM, Nelson WE. Disorders of Development. In: Nelson Essentials of Pediatrics. 8th ed. Elsevier; 2019. p. 16–9.
12. Ministerio de Salud y Protección Social. Atención Integrada a las Enfermedades Prevalentes de la Infancia (AIEPI). 2016.
13. World Health Organization. Nacimientos Prematuros [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2018 [cited 2019 Aug 3]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
14. García-Alix A, Martínez Biarge M, Arnaez J, Valverde E, Quero J. Asfixia intraparto y encefalopatía hipóxico-isquémica. Asoc Española Pediatría. 2018;242–52.
15. Berkman ND, Wallace I, Watson L, Coyne-Beasley T, Cullen K, Wood C, et al. Screening for Speech and Language Delays and Disorders in Children Age Years or Younger. In: Agency for Healthcare Research and Quality US Department of Health and Human Services. 2015.
16. Muhle RA, Reed HE, Vo LC, Mehta S, McGuire K, Veenstra-Vander Weele J, et al. Clinical Diagnostic Genetic Testing for. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2017;56(11):910–3.
17. Schaefer GB, Mendelsohn NJ. Clinical genetics evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders: 2013 guideline revisions. Am Coll Med Genet. 2013;15(5):399–407.

18. Ma RW, Ma MK, Bennett T, Msw DF, Ali MU. Screening for developmental delay among children aged 1-4 years: a systematic review. *C Open*. 2019;4(1):E20–7.
19. Vericat A, Orden AB. El desarrollo psicomotor y sus alteraciones : entre lo normal y lo patológico Psychomotor development and its disorders : between normal and pathological development. *Cien Saude Colet*. 2013;18(10):2977–84.
20. Narbona J, Schlumberger É. Retraso psicomotor. *Asoc Española Pediatría*. 2018;151–7.
21. González V. R, Hornauer-Hughes A. Cerebro y lenguaje. *Rev Hosp Clínico Univ Chile*. 2014;25:143–53.
22. Arteaga C. La Genética y el comportamiento. Universidad Nacional de Colombia. 2010.
23. Trastornos de la motricidad, Evaluación e intervención para niños pequeños (de 0 a 3 años). In: Normas de práctica clínica: Guía rápida de consulta para padress y profesionales. 2006. p. 10.
24. Unique. Microdeleciones 16p11.2 [Internet]. *Rare Chromosome Disorders*. 2012. Available from: [https://www.rarechromo.org/media/translations/Espanol/16p11.2 Microdeleciones Spanish FTNW.pdf](https://www.rarechromo.org/media/translations/Espanol/16p11.2%20Microdeleciones%20Spanish%20FTNW.pdf)
25. Theisen A, Shaffer LG. Disorders caused by chromosomal abnormalities. *Dove Press J Appl Clin Genet*. 2010;3:159–74.
26. Del Castillo Ruiz V, Uranga Hernández RD, Zafra de la Rosa G. Patología cromosómica Anexo III: Citogenética molecular. In: *Genética Clínica. Manual Moderno*; 2012. p. 141–6.
27. Zhang J. Evolution by gene duplication: an update. *Elsevier Trends Ecol Evol*. 2003;18(6):292–8.
28. Viguera E, Canceill D, Dusko Ehrlich S. Replication slippage involves DNA polymerase pausing and dissociation. *EMBO J*. 2001;20(10):2587–95.
29. Levinson G, Gutman GA. Slipped-Strand Mispairing: A Major Mechanism for DNA Sequence Evolution. *Mol Biol Evol*. 1987;4(3):203–21.
30. Gleason CA, Juul SE, Avery ME. Trastornos cromosómicos específicos en el recién nacido. In: *Avery Enfermedades del Recién Nacido*. 10th ed. Barcelona: Elsevier España, S.L.U.; 2018. p. 204–15.
31. Schrijver I, Zehnder JL, Cherry AM. Chromosomal translocations, deletions, and inversions [Internet]. *UpToDate*. 2019 [cited 2019 Aug 2]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/chromosomal-translocations-deletions-and-inversions>
32. Guitart-Feliubadaló M, Brunet-Vega A, Villatoro-Gómez S, Baena-Díez N, Gabau-Vila E. Causas cromosómicas que originan el retraso mental: alteraciones cromosómicas diagnosticables en el paciente. *Rev Neurol*. 2006;42(Supl 1):21–6.

33. Sierra Santos L, Casaseca García P, García Moreno A, Martín Gutiérrez V. Síndrome de Di George. *Rev Clín Med Fam*. 2014;7(2):141–3.
34. Bacino CA. Microduplication Syndromes [Internet]. UpToDate. 2019 [cited 2019 Aug 2]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/microduplication-syndromes>
35. Nevado J, Mergener R, Palomares-Bralo M, Souza KR, Vallespín E, Mena R, et al. New microdeletion and microduplication syndromes: A comprehensive review. *Genet Mol Biol*. 2014;1:210–9.
36. 7q11.23 Duplication Syndrome [Internet]. Genetics Home Reference. 2019 [cited 2019 Aug 2]. Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/7q1123-duplication-syndrome#>
37. Smith-Magenis Syndrome [Internet]. Genetics Home Reference. 2019 [cited 2019 Aug 2]. Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/smith-magenis-syndrome#>
38. Potocki-Lupski Syndrome [Internet]. Genetics Home Reference. 2019 [cited 2019 Aug 2]. Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/potocki-lupski-syndrome#>
39. Síndrome de microduplicación 5q35 [Internet]. Orphanet. [cited 2019 Aug 2]. Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=228415
40. Sotos Syndrome [Internet]. Genetics Home Reference. 2019 [cited 2019 Aug 2]. Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/sotos-syndrome#>
41. Síndrome de microdelección 17p13.3 [Internet]. Orphanet. 2019 [cited 2019 Aug 2]. Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=217385
42. Miller-Dieker Syndrome [Internet]. Orphanet. 2019 [cited 2019 Aug 2]. Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=531
43. Clayton-Smith J, Laan L. Angelman syndrome: a review of the clinical and genetic aspects. *J Med Genet*. 2003;40:87–95.
44. Gunay-aygun M, Schwartz S, Heeger S, O’Riordan MA, Cassidy SB. The Changing Purpose of Prader-Willi Syndrome Clinical Diagnostic Criteria and Proposed Revised Criteria Meral. *Am Acad Pediatr*. 2001;108(5).
45. Abarca-Barriga, H. H. (2017). *Análisis de micromatíces en niños peruanos con retraso en el desarrollo psicomotor o discapacidad intelectual*. Mexico: Rev Peru Med Exp Salud Publica.