



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**CARRERA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**

**“REGIONES DE HOMOCIGOSIDAD (ROH) EN PACIENTES CON  
TRASTORNOS DEL NEURODESARROLLO DEL INSTITUTO  
NACIONAL DEL NIÑO DURANTE PERIODO 2015-2020”**

Tesis para optar el título profesional de:

**MÉDICO CIRUJANO**

Presentado por:

Renzo Daniel Merino Rosas (0000-0003-1216-067X)

Asesor:

Hugo Hernán Abarca Barriga (0000-0002-0276-2557)

Lima – Perú

2022

**ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS**

Lima, 4 de abril de 2022.

Los integrantes del Jurado de tesis:

Presidente: Mg. Ramsés Salas Asencios	<input type="checkbox"/>
Miembro: Méd. Esp. Alexandra del Carmen Moya Naveda	
Miembro: Lic. Kattherine Malpartida Garay	

Se reúnen para evaluar la tesis titulada:  
**REGIONES DE HOMOCIGOSIDAD (ROH) EN PACIENTES CON TRANSTORNOS DEL NEURODESARROLLO DEL INSTITUTO NACIONAL DEL NIÑO DURANTE PERIODO 2015-2020**  
 Presentada por el estudiante  
**RENZO DANIEL MERINO ROSAS**  
 Para optar por el Título de Médico Cirujano

Asesorado por: Méd. Esp. Hugo Hernán Abarca Barriga

Luego de haber evaluado el informe final de tesis y evaluado el desempeño del estudiante de PREGRADO de la carrera Medicina Humana en la sustentación, concluyen de manera unánime (x) por mayoría simple ( ) calificar a:

Tesis: <b>RENZO DANIEL MERINO ROSAS</b>		Nota (en letras): Dieciocho (18)	
Aprobado ( )	Aprobado - Muy buena (x)	Aprobado - Sobresaliente ( )	Desaprobado ( )

Los miembros del jurado firman en señal de conformidad.



**Mg. Ramses Salas Asencios**  
 Presidente del Jurado



**Méd. Esp. Hugo Hernán Abarca Barriga**  
 Asesor



**Méd. Esp. Alexandra del Carmen Moya Naveda**  
 Miembro 1



**Lic. Kattherine Malpartida Garay**  
 Miembro 2

**Consanguinidad no declarada en pacientes con trastorno del neurodesarrollo en el Perú**

**Unreported consanguinity in patients with a neurodevelopmental disorder in Peru**

Renzo Merino Rosas<sup>1</sup>, Hugo Abarca Barriga<sup>2</sup>

1Carrera Profesional de Medicina Humana, Universidad Científica del Sur, Lima, Perú

2Servicio de Genética y EIM, Instituto Nacional de Salud del Niño-Breña, Lima, Perú

**Contribución de los autores:**

Ambos autores contribuyeron al diseño, recolección de datos y redacción del manuscrito

**Correspondencia:**

Renzo Daniel Merino Rosas, Carrera Profesional de Medicina Humana, Universidad Científica del Sur, Carretera Panamericana Sur 19, Villa el Salvador 15067

Número telefónico:(+51)936674521

Dirección Electrónica: dx\_renzo98@hotmail.com

### **Financiación**

El estudio fue financiado plenamente por los autores

### **Declaración de conflicto de intereses**

Ninguno declarado por los autores

### **Agradecimientos**

Primeramente, doy gracias a Dios por permitirme obtener una excelente experiencia dentro de mi carrera profesional. A mi familia cercana, amigos muy especiales para mí que me brindaron su apoyo incondicional a lo largo de la carrera de medicina humana y a la realización de este manuscrito, a mi madre que ha sido mi mayor motivación para nunca rendirme y seguir adelante siempre.

Además de agradecer especialmente Dr. Hugo Abarca Barriga y Blg.Félix Chavesta Velasquez en guiarme y brindarme sus conocimientos en la realización de mi tesis siendo esta una base de mi vida profesional.

## Resumen

**Introducción:** La consanguinidad es la unión entre personas que comparten un ancestro en común, de distribución geográfica variable, y presente desde la antigüedad; cuya descendencia presenta un mayor riesgo de aparición de enfermedades recesivas autosómicas, manifestándose en algunos pacientes como trastornos del neurodesarrollo.

**Objetivos:** Describir la consanguinidad parental en pacientes pediátricos de 0 a 18 años con trastornos del neurodesarrollo que presentan regiones de homocigosidad (ROH) mayores a 0,5%.

**Materiales y Métodos:** Se realizó el análisis cromosómico por micromatrices a 967 pacientes con trastorno del neurodesarrollo entre los años 2016-2021 y se analizó a través del programa ChAS (Chromosome Analysis Suite) según el consorcio del genoma humano de referencia construido (GRCh38), seleccionando regiones de homocigosidad mayor a 0,5%.

**Resultados:** El 58,3% de los pacientes fueron varones y el 29,8% tenía un ROH mayor o igual a 0,5%, de los cuales 25,9% representan un quinto grado y 0.83% al primer grado, el trastorno del neurodesarrollo más frecuente fue el retraso del desarrollo psicomotor con un 38,2%; finalmente los departamentos con mayor frecuencia de consanguinidad no declarada fueron Cajamarca, Huánuco y Junín.

**Conclusiones:** Si bien el estudio no es multicéntrico, es importante mencionar que existen aún regiones de nuestro país donde se evidencia este tipo de uniones parentales no avenidas, que conlleva consecuencias a su descendencia. Por otro lado, este trabajo muestra la importancia de implementar otras pruebas, como la secuenciación masiva para determinar la etiología.

Palabras Clave: discapacidad intelectual; consanguinidad; análisis cromosómico por micromatrices; endogamia; trastorno del espectro autista; descendencia.

## Abstract

**Introduction:** Consanguinity is the union between people who share a common ancestor, of variable distribution, and present since ancient times, resulting in their offspring of a higher risk of autosomal recessives diseases, manifesting in some patients such us neurodevelopmental disorders.

**Objectives:** To describe parental consanguinity in pediatric patients aged 0 to 18 years with neurodevelopmental disorders that present regions of homozygosity (ROH) greater than 0,5%.

**Materials and Methods:** Chromosomal microarray analysis was performed on 967 patients with neurodevelopmental disorders between the years 2016-2021 and it was analyzed through the ChAs (Chromosome Analysis Suite) program according to the constructed reference human genome consortium (GRCh38), selecting regions of homozygosity greater than 0,5%.

**Results:** 58,3% of the patients were male and 29,8% had an ROH greater than or equal to 0,5%, of which 25,9% represent a fifth-degree and 0,83% the first degree, the disorder The most frequent neurodevelopmental delay was psychomotor development delay with 38.2%; Finally, the departments with the highest frequency of unreported consanguinity were Cajamarca, Huánuco, and Junín.

**Conclusions:** Although the study is not multicenter, it is important to mention that there are still regions of our country where this type of uncoordinated parental union is evident, which has consequences for their offspring. On the other hand, this work shows the importance of implementing other tests, such as massive sequencing to determine the etiology.

**Keywords:** intellectual disability; consanguinity; chromosomal microarray analysis; inbreeding; autism spectrum disorder; offspring

## Introducción

La consanguinidad es un tema muy controversial por todo el aspecto moral que implica, pero que no es ajeno a nuestra realidad. La práctica de este tipo de relación data desde los tiempos bíblicos y con el pasar del tiempo la incidencia se incrementó en ciertas culturas. Es así, que en Medio Oriente y el norte de África se observa en el 20-50% de su población, entre el uno y 5% en el sur de Europa, América del Sur y Japón, y en menos del 1% en Europa Occidental, Oceanía y América del Norte (1). Siendo más frecuente en países como Qatar, Arabia Saudita, Pakistán y zonas del sur de la India(2). Esta práctica se fundamenta en diversos factores como religiosos, sociales, conveniencias económicas, aislamiento geográfico, entre otros(3,4); los cuales representan un 10,4% de la población mundial(5). Entre los distintos tipos de consanguinidad la más frecuente a nivel mundial es la relación establecida entre primos hermanos, las consecuencias que esta práctica genera a su descendencia son perjudiciales y entre ellas tenemos un mayor riesgo de presentar trastornos multifactoriales (ej. *diabetes mellitus*, psicosis, obesidad), partos prematuros, bajo peso al nacer, malformaciones congénitas, errores innatos del metabolismo y trastornos del neurodesarrollo (6).

Los trastornos del neurodesarrollo son alteraciones en el proceso madurativo a nivel motor, habla-lenguaje, socio-emocional y cognitivo. Incluyen al retraso del desarrollo psicomotor, discapacidad intelectual, parálisis cerebral, epilepsia, trastorno del espectro autista, discapacidades específicas en el aprendizaje, trastorno del lenguaje y trastorno de déficit de atención/hiperactividad. Los trastornos del neurodesarrollo poseen un rasgo heredable importante (7–10) y

representan el 19% de las atenciones de un hospital pediátrico de referencia nacional peruano(11).

Las regiones de homocigosidad (ROH) son regiones cromosómicas amplias que presentan haplotipos idénticos, lo cual podría deberse a uniones consanguíneas (12). El análisis cromosómico por micromatrices o CMA (del inglés *chromosomal microarray analysis*) que a partir del año 2010 (13) se planteó como la primera prueba para el diagnóstico de anomalías congénitas y algunos trastornos del neurodesarrollo, principalmente nos permite determinar las variantes en el número de copias, así como las ROH (14,15).

La consanguinidad no declarada varía según las poblaciones, es así que en Brasil y en el sur de Florida (n=607), el 3,46% (n=21) tuvieron un ROH que estimaba un coeficiente de endogamia de  $\frac{1}{4}$  (primer grado) (16) y otro estudio realizado al sur de Brasil mostró aproximadamente que el total de su población estudiada, el 8,5% eran consanguíneos, cuya distribución el primer grado fue el 0,2% y el quinto grado el 4,2% de la población estudiada(17).

El objetivo del presente estudio es determinar el porcentaje y la distribución geográfica de la consanguinidad no declarada, de los pacientes menores de 18 años que acudieron al Servicio de Genética & EIM del Instituto Nacional de Salud del Niño-Breña con el diagnóstico de trastornos del neurodesarrollo entre los años 2016 y 2020. Con este fin se ha recolectado los resultados de CMA de estos pacientes, eligiendo para este estudio aquellos que presentaban ROH mayores a 0,5%.

## Materiales y Métodos

El presente estudio fue descriptivo transversal retrospectivo, el cual se realizó a través de la revisión de las historias clínicas de los pacientes entre 0-18 años que acudieron al Servicio de Genética & Errores Innatos del Metabolismo del Instituto Nacional de Salud del Niño entre los años 2016-2020. Los pacientes incluidos fueron los que presentaron trastornos del neurodesarrollo, los que contaban con resultados de una prueba de CMA realizada en el INSN-Breña, y los que cumplían el criterio de ROH mayor a 0,5%, teniendo en cuenta la última actualización del genoma 38 utilizando el programa ChAS (*Chromosome Analyze Suite*); sin embargo, los que presentaban al menos dos regiones con un tamaño superior de 10 Mb en cromosomas autosómicos (por sospecha de disomía uniparental) fueron excluidos, Se mantuvo la privacidad y confidencialidad de los datos de los sujetos de estudio, con la aprobación por los comités de ética de la Universidad Científica del Sur y del Instituto Nacional de Salud del Niño-Breña.

La variable dependiente fue el ROH mayor a 0,5%, y como variables independientes se tiene al trastorno del neurodesarrollo definido como retraso del desarrollo psicomotor, discapacidad intelectual o trastorno del espectro autista. Además, las otras variables fueron la edad de los participantes, edad parental, departamento de procedencia de los padres y abuelos. La procedencia de los abuelos se dividió en tres regiones, costa, sierra y selva. Por otro lado, el cálculo de la consanguinidad en nuestra población de estudio se realizó a través de esta fórmula.(18)

$$\alpha = \sum F_i f_i$$

$f_i$  = Frecuencia de los sujetos con consanguinidad  $F_i$

$F_i$  = Coeficiente de consanguinidad

Una vez obtenido los resultados se procedió a su posterior análisis a través del programa STATA (Stata Corp versión 15) y se consideró un valor significativo de  $p$  menor a 0,05. El análisis descriptivo fue a través de frecuencias y porcentajes. Se determinó la distribución de las variables numéricas mediante la prueba de Shapiro-Wilk, calculando posteriormente las medidas de tendencia central (media o mediana) o de dispersión (desviación estándar o rangos intercuartílicos), percentiles, valores máximos y mínimos. Para determinar la diferencia de las frecuencias se realizó la prueba de chi cuadrado.

## Resultados

Entre enero del 2016 y enero del 2021, se obtuvieron un total de 1 143 pacientes que se sometieron al análisis cromosómico de micromatices, de los cuales 176 pacientes se excluyeron por tener el diagnóstico de anomalías congénitas, talla baja u otras condiciones no relacionadas a trastornos del neurodesarrollo. 967 pacientes presentaron el diagnóstico de trastorno del neurodesarrollo, y de estos 288 (29,78%) tenían un ROH mayor al 0,5%. La mayoría de los pacientes eran varones (58,3%,  $p < 0,001$ ), la media de la edad del padre y la madre fue de 37,6 y 34,2 respectivamente y la mediana de edad de los pacientes fue de 4 años (Cuadro 1).

El estudio reveló que el grado de consanguinidad de mayor frecuencia fue el de quinto grado (ej. primos de tercer grado) con un 25,85% y en menor frecuencia la relación de segundo grado (ej. tío-sobrinos) con un 0,10% (Cuadro 1).

Teniendo en cuenta los últimos datos del CENSO 2017, se determinó la densidad poblacional por departamento y se analizó la consanguinidad no declarada de primer grado, obteniendo que la región con mayor porcentaje fue Huancavelica con un 0,86/ 10 000 habitantes. Por otro lado, Lima obtuvo el valor de 0,04/10 000 habitantes, siendo la región con menor porcentaje (Figura 1).

En el cuadro 3, se muestra el grado de consanguinidad parental declarada previo al estudio de CMA, observándose que sólo indicaron uniones avenidas en tres de cuarto grado y siete de quinto grado.

La procedencia regional de los abuelos maternos, descartando Lima, fueron en mayor frecuencia de Cajamarca (n=25) y en menor cantidad procedían de Lambayeque (n=8); así mismo, la mayoría de las abuelas maternas de los pacientes provenían de Huánuco (n=22) y la minoría del Callao (n=10).

Mientras que, la procedencia de los abuelos paternos, descartando Lima, Junín fue el más frecuente (n=31), mientras que Cusco presentó el menor número (n=9); por otro lado, la procedencia regional de las abuelas paternas, se observó que Junín era con mayor presencia de casos (n=30) y con la menor cantidad Arequipa (n=9).

No se encontró diferencia estadística entre las variables de consanguinidad referentes a la procedencia de los abuelos además de agruparlos en regiones (Costa, Sierra y Selva) enfrentándolos entre grados de parentesco cercano representado como cuarto y quinto grado de consanguinidad y muy cercano (primer, segundo y tercer grado de consanguinidad).

El grado de consanguinidad de nuestra población estudiada fue de un 0.69%.

## Discusión

El emparejamiento entre individuos quienes poseen alelos heredados pueden ser portadores de enfermedad autosómicas recesivas cuya descendencia tiene una alta probabilidad de heredar dichos alelos en varias regiones genómicas denominándolas “homocigosidad”. Estas regiones de homocigosidad (ROH) dependerá del tamaño, ya que un tramo largo representará una endogamia reciente debido a una menor recombinación genética que pueda deshacer de segmentos en común; en cambio un tamaño menor da paso a un evento muy antiguo y una mayor recombinación, en consecuencia, menores segmentos cromosómicos compartidos. (19) Para poder identificar dichas regiones se realizan a través de diversos estudios con metodologías y puntos de corte diferentes (19).

La tecnología de micromatrices detecta las regiones carentes de heterocigosidad. Tras un análisis exhaustivo de estas regiones, y tras descartar otras causas genéticas como disomías uniparentales (DUP), el porcentaje de ROH puede indicar consanguinidad(20–22) que en los diversos estudios tienen frecuencias entre el 3,45% y 35,14% (16,23). Los umbrales de los segmentos cromosómicos que presentan ROHs fueron distintos según los estudios previos, es así que, en Túnez, Brasil, Brasil-EE. UU. y sólo EE. UU. los valores que se utilizaron fueron de 0,5 Mb, 3 Mb, 5 Mb y 10 Mb respectivamente; lo cual significa que mientras más alto sea el umbral, el número de pacientes con ROH mayor a 0,5% del total de autosomas será inversamente proporcional. En nuestro estudio se pudo evidenciar consanguinidad en el 28,74% de los pacientes, porcentaje superior a lo reportado en estudios realizados en Brasil, EE. UU. y Brasil-EE. UU. donde se observó consanguinidad en el 8,5%, 4,45% y 3,45%, respectivamente

(con el límite de ROH entre 3-10 Mb). Esto es superado por el estudio en Túnez (35,2%), el cual ha tenido como margen superior de ROH en 10 Mb. Comparando con el primer grado de consanguinidad (padres-hijos, hermanos), nuestro estudio mostró una mayor frecuencia (0,83%) en relación con lo observado en las poblaciones de Brasil y EE. UU. (0,2-0,49%), indicando que las relaciones incestuosas en nuestro medio son más frecuentes (Cuadro 4). El 0,10% de nuestro estudio eran de segundo grado de consanguinidad (primos hermanos) el cual a diferencia de los estudios previos se encuentra por debajo de lo reportado (0,39-0,9%). La consanguinidad de tercer grado se observó en el 0,41%, el cual también se encuentra por debajo de lo descrito previamente (0,82-26%). Sin embargo, si comparamos la frecuencia de personas con el cuarto grado de consanguinidad, en el presente estudio los valores fueron muy similares (1,55-3,89%). La consanguinidad de quinto grado en nuestro estudio (28,74%) sólo es superado por lo observado en Túnez (35,14%) y se encuentra muy por debajo de lo estudiado en Brasil y EE. UU. (3,45-8,5%).

El promedio del tamaño de las ROH es muy variable según los diferentes continentes (19), es así que en América (Central y Sur) se observó un tamaño de ROH aproximadamente de 70 Mb, Europa de 3 Mb; y en África (23) de 95 Mb. En nuestro estudio se evidenció que el promedio de ROH fue de 85 Mb el cual es similar a lo observado previamente, lo cual podría ser explicado porque hay una menor diversidad genética en la población europea en contraste a África o América donde este efecto es mucho menor y por ende mayor el tamaño de los tramos largos de ROH.

Si bien la aparición de relaciones consanguíneas presenta distribuciones totalmente distintas en diversas partes del mundo, donde es más frecuente en el

continente africano, en especial en la región norte, las tasas de endogamia familiar y geográfica son altas, por lo que se genera un impacto en la salud de su descendencia debido al traspaso de alelos de un mismo origen, aumentando el riesgo de enfermedades genéticas recesivas autosómicas.(24)

Es importante, precisar que existen reportes previos donde el coeficiente de consanguinidad poblacional es superior a lo encontrado por nosotros ( $\alpha=0,69\%$ ), como lo reportado en Egipto presenta un  $\alpha$  de 1,45%, Libia con un  $\alpha$  de 2,0%, Norte de Túnez con un  $\alpha$  de 2,1% (24), Uruguay (2,23%), Brasil (5,0%), Irán (37,4%), UAE (50,5%), Qatar (54,0%), Pakistán (55-59%), Arabia Saudita (56.0%) Kuwait (68.0%) (25,26). Sin embargo, la metodología utilizada en estos estudios fue encuestas.

Por otro lado, cuando se compara la consanguinidad poblacional " $\alpha$ " con otros reportes previos utilizando el CMA (Cuadro 4), podemos indicar que el quinto grado de consanguinidad es el que ocupa el mayor porcentaje de pacientes en casi todos los estudios; además, que el número de la población no podría influir en el cálculo ya que una mayor cantidad no necesariamente implica tener una consanguinidad poblacional mayor.

En ese sentido, la consanguinidad poblacional en Perú (0,69%) es superior a los estudios previos como el de EEUU ( $n=14\ 574$ ,  $\alpha =0,22\%$ ), Brasil ( $n=407$ ;  $\alpha=0,39\%$ ) y el de Brasil-EEUU ( $n=607$ ;  $\alpha=0,32\%$ ), precisar que este último no presenta datos de quinto grado de consanguinidad. Podríamos concluir que un factor que si afectaría el valor de alfa sería la distribución de los casos según el grado de consanguinidad, es así que mientras mayor porcentaje se observa uniones avenidas más cercanas (primer al tercer grado).

Además, este estudio buscó a través de la información recolectada poder dilucidar un mapa del Perú para poder ubicar los departamentos donde existe un coeficiente de endogamia de  $\frac{1}{4}$  donde se evidencia el primer grado de consanguinidad, teniendo una relación de parentesco de padres-hijos o hermanos, obteniendo que el departamento de Junín con la mayoría de los casos de primer grado ( $n=6$ ) y los departamentos de Arequipa, Apurímac, Cusco, La Libertad, Moquegua y Loreto con la minoría de estos ( $n=1$ ). Pero si aplicamos los últimos datos de densidad poblacional recolectado en el último CENSO realizado en nuestro país en el año 2017 los datos cambian rotundamente teniendo como primer departamento con mayor consanguinidad el de Huancavelica.

Dentro de las limitaciones del estudio están en la pérdida de información parcial o total de las historias clínicas al momento de realizar este estudio, por otro lado, la base de datos de los SNP's que se utilizó del programa ChAs es de la población extranjera por lo tanto los datos en grado de consanguinidad puede influir en el resultado final.

Debido a la falta de acceso a la información para una toma correcta de decisión en la paternidad de las personas es necesario formar un sistema multidisciplinario que brinde asesoramiento genético sobre el riesgo de las uniones consanguíneas y el impacto en la salud de la salud que no solamente estaría provocando los trastornos del neurodesarrollo descritos, sino adicionalmente otras condiciones que aparecen en la etapa adulta además de implementar políticas de salud destinadas a la prevención.

## Referencias

1. Torres-Hernández D, Fletcher-Toledo T, Ortiz-Martínez RA, Acosta-Aragón MA. La endogamia como causa de consanguinidad y su asociación con anomalías congénitas. *Med Lab*. 2021;25(1):409-18.
2. Oniya O, Neves K, Ahmed B, Konje JC. A review of the reproductive consequences of consanguinity. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. enero de 2019;232:87-96.
3. Denic S, Nagelkerke N, Agarwal MM. Choice of kin in consanguineous marriages: Effects of altruism and ecological factors. *Ann Hum Biol*. noviembre de 2010;37(6):738-53.
4. Bener A, Alali KA. CONSANGUINEOUS MARRIAGE IN A NEWLY DEVELOPED COUNTRY: THE QATARI POPULATION. *J Biosoc Sci*. marzo de 2006;38(2):239-46.
5. Trujillo DM, Cruz AL. Impacto de la consanguinidad en la descendencia de matrimonios consanguíneos. *Rev Cuba Med Gen Integral [Internet]*. 8 de agosto de 2019 [citado 26 de septiembre de 2021];35(2). Disponible en: <http://www.revmgi.sld.cu/index.php/mgi/article/view/842>
6. Fareed M, Afzal M. Genetics of consanguinity and inbreeding in health and disease. *Ann Hum Biol*. 17 de febrero de 2017;44(2):99-107.
7. Brown KA, Parikh S, Patel DR. Understanding basic concepts of developmental diagnosis in children. *Transl Pediatr*. febrero de 2020;9(S1):S9-22.

8. Ismail FY, Shapiro BK. What are neurodevelopmental disorders?: Curr Opin Neurol. agosto de 2019;32(4):611-6.
9. Thapar A, Cooper M, Rutter M. Neurodevelopmental disorders. Lancet Psychiatry. abril de 2017;4(4):339-46.
10. Carballal Mariño M, Gago Ageitos A, Ares Alvarez J, del Rio Garma M, García Cendón C, Goicoechea Castaño A, et al. Prevalencia de trastornos del neurodesarrollo, comportamiento y aprendizaje en Atención Primaria. An Pediatría. 1 de septiembre de 2018;89(3):153-61.
11. Guio H, Poterico JA, Levano KS, Cornejo-Olivas M, Mazzetti P, Manassero-Morales G, et al. Genetics and genomics in Peru: Clinical and research perspective: XXXX. Mol Genet Genomic Med. noviembre de 2018;6(6):873-86.
12. Ceballos FC, Joshi PK, Clark DW, Ramsay M, Wilson JF. Runs of homozygosity: windows into population history and trait architecture. Nat Rev Genet. abril de 2018;19(4):220-34.
13. on behalf of the ACMG Professional Practice and Guidelines Committee, Waggoner D, Wain KE, Dubuc AM, Conlin L, Hickey SE, et al. Yield of additional genetic testing after chromosomal microarray for diagnosis of neurodevelopmental disability and congenital anomalies: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med. octubre de 2018;20(10):1105-13.
14. Yuan H, Shangguan S, Li Z, Luo J, Su J, Yao R, et al. CNV profiles of Chinese pediatric patients with developmental disorders. Genet Med. abril de 2021;23(4):669-78.

15. Abarca Barriga HH, Vásquez Sotomayor F de M, Trubnykova M, Chavesta Velásquez F, Chávez Pastor MA, Gallardo Jugo BE, et al. Variantes en el número de copias en trastornos del neurodesarrollo, síndrome malformativo y talla baja en Perú. ACTA MEDICA Peru [Internet]. 1 de julio de 2020 [citado 16 de febrero de 2021];37(2). Disponible en: <https://amp.cmp.org.pe/index.php/AMP/article/view/915>
16. Fan Y-S, Ouyang X, Peng J, Sacharow S, Tekin M, Barbooth D, et al. Frequent detection of parental consanguinity in children with developmental disorders by a combined CGH and SNP microarray. Mol Cytogenet. 2013;6(1):38.
17. Chaves TF, Oliveira LF, Ocampos M, Barbato IT, de Luca GR, Barbato Filho JH, et al. Long contiguous stretches of homozygosity detected by chromosomal microarrays (CMA) in patients with neurodevelopmental disorders in the South of Brazil. BMC Med Genomics. 12 de marzo de 2019;12(1):50.
18. Consanguinidad [Internet]. [citado 26 de marzo de 2021]. Disponible en: <http://atlasgeneticsoncology.org/Educ/ConsangSpID30039SS.html>
19. Kirin M, McQuillan R, Franklin CS, Campbell H, McKeigue PM, Wilson JF. Genomic Runs of Homozygosity Record Population History and Consanguinity. Kayser M, editor. PLoS ONE. 15 de noviembre de 2010;5(11):e13996.
20. Schaaf C, Scott D, Wiszniewska J, Beaudet A. Identification of incestuous parental relationships by SNP-based DNA microarrays. The Lancet. febrero de 2011;377(9765):555-6.
21. Prasad A, Sdano MA, Vanzo RJ, Mowery-Rushton PA, Serrano MA, Hensel CH, et al. Clinical utility of exome sequencing in individuals with large

homozygous regions detected by chromosomal microarray analysis. BMC Med Genet. diciembre de 2018;19(1):46.

22. Kearney HM, Kearney JB, Conlin LK. Diagnostic Implications of Excessive Homozygosity Detected by SNP-Based Microarrays: Consanguinity, Uniparental Disomy, and Recessive Single-Gene Mutations. Clin Lab Med. diciembre de 2011;31(4):595-613.

23. Ben Halim N, Hsouna S, Lasram K, Rejeb I, Walha A, Talmoudi F, et al. Differential impact of consanguineous marriages on autosomal recessive diseases in Tunisia: CONSANGUINITY AND RECESSIVE DISEASES IN TUNISIA. Am J Hum Biol. 4 de marzo de 2016;28(2):171-80.

24. Romdhane L, Mezzi N, Hamdi Y, El-Kamah G, Barakat A, Abdelhak S. Consanguinity and Inbreeding in Health and Disease in North African Populations. Annu Rev Genomics Hum Genet. 31 de agosto de 2019;20(1):155-79.

25. el-Hazmi MA, al-Swailem AR, Warsy AS, al-Swailem AM, Sulaimani R, al-Meshari AA. Consanguinity among the Saudi Arabian population. J Med Genet. 1 de agosto de 1995;32(8):623-6.

26. Bittles AH. Consanguinity, Genetic Drift, and Genetic Diseases in Populations with Reduced Numbers of Founders. En: Speicher MR, Motulsky AG, Antonarakis SE, editores. Vogel and Motulsky's Human Genetics [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010 [citado 19 de noviembre de 2021]. p. 507-28. Disponible en: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-540-37654-5\\_19](http://link.springer.com/10.1007/978-3-540-37654-5_19)

**ANEXOS**

Variables sociodemográficas		
Sexo	n	%
Femenino	120	41,67*
Masculino	168	58,33*
Edad	Media	Desviación Estándar
Padre	37,58	10,13
Madre	34,24	8,66
	Mediana	Rango Intercuartílico
Paciente	4	6
Variable de consanguinidad		
Consanguinidad parental	n	%
Si	10	3,47
No	278	96,53
Consanguinidad entre familiares	n	%
Si	13	4,51
No	275	95,49
Coeficiente de endogamia no declarada	n=967	%*
Primer Grado	8	0,83
Segundo Grado	1	0,10
Tercer Grado	4	0,41
Cuarto Grado	15	1,55
Quinto Grado	250	25,85
Consanguinidad de la población	%	
Consanguinidad población promedio	0,69	
Variable asociada a trastorno del neurodesarrollo		
Trastorno del neurodesarrollo	n	%
Retraso del desarrollo psicomotor sindrómico	33	11,46
Discapacidad intelectual sindrómico	19	6,6

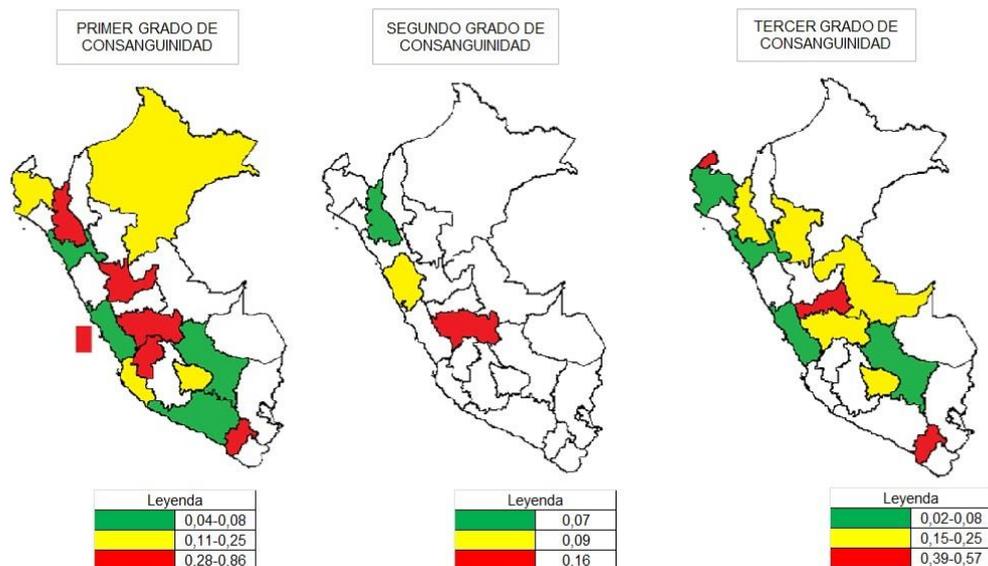
Retraso del desarrollo psicomotor aislado	110	38,19
Discapacidad intelectual aislada	107	37,15
Trastorno del espectro autista	19	6,6
Variable asociada a la región de homocigosidad(ROH)		
Tamaño región homocigosidad por tipo de cromosoma (kbp)	Mediana	Rango intercuartílico
Cromosomas autosomas	23884	18947,5
Cromosoma X	148363	125489,5
Tamaño región homocigosidad	Mediana	Rango intercuartílico
Total	0,86	0,685
*se encontró una diferencia entre los grupos con una $p < 0.05$		

Cuadro 2. Número de casos de la procedencia de los abuelos según el grado de consanguinidad no declarada

Departamentos	Primer Grado	Segundo Grado	Tercer Grado	Cuarto Grado	Quinto Grado	Total general	CENSO 2017
Amazonas				1	16	17	379384
Ancash		1			48	49	1083519
Apurímac	1		1	6	60	68	405759
Arequipa	1			3	27	31	1382730
Ayacucho				2	77	79	616176
Cajamarca	4	1	2	10	68	85	1341012
Callao	3			1	29	33	994494

Cusco	1		1	1	56	59	1205527
Huancavelica	3				72	75	347639
Huánuco	2			3	62	67	721047
Ica	2			3	33	38	850765
Junin	6	2	2	2	93	105	1246038
La libertad	1		1	4	38	44	1778080
Lambayeque				1	37	38	1197260
Lima	4		2	2	94	102	9485405
Loreto	1			1	25	27	883510
Madre de Dios					12	12	141070
Moquegua	1		1		18	20	174863
Pasco			1		34	35	254065
Piura	2		1	24	47	74	1856809
Puno				1	45	46	1172697
San Martin			2	1	8	11	813381
Tacna					5	5	329332
Tumbes			1		14	15	224863
Ucayali			1	6	10	17	496459
Total general	32	4	16	72	1028	1152	

Figura 1. Densidad poblacional CENSO 2017 según el lugar de procedencia de los abuelos del primer al tercer grado de consanguinidad



Cuadro 3. Grado de consanguinidad parental declarada previo al estudio CMA

Consanguinidad declarada	Primer Grado	Segundo Grado	Tercer Grado	Cuarto Grado	Quinto Grado	Total General
No	8	1	4	15	250	278
Si				3	7	10
Total General	8	1	4	18	257	288

Cuadro 4. Detalle del umbral de ROH, grados de consanguinidad y consanguinidad de la población de diversos estudios

Estudio	Chaves TF, Oliveira LF (2019)	Fan Y-S, Ouyang X (2013)	Wang J-C, Ross L (2015)	Halim B, et.al (2016)	Merino R, Abarca H (2021)
n	407	607	14574	1388	967
Umbral de ROH (Mb)	3	5	10	0,5	5
Primer Grado	0,2% (0,09) *	0,49% (0,50) *	0,21% (0,10) *	ND	0,83%
Segundo Grado	0,9% (0,00) *	0,82% (0,00) *	0,39% (0,01) *	0,79% (0,00) *	0,10%
Tercer Grado	2% (0,00) *	0,82% (0,14) *	0,89% (0,07) *	26% (0) *	0,41%
Cuarto Grado	1,2% (0,68) *	1,32% (0,85) *	0,78% (0,15) *	3,89% (0,00) *	1,55%
Quinto Grado	4,2% (0,00) *	ND	2,18% (0,00) *	4,46% (0,00) *	25,85%
Total	8,50%	3,45%	4,45%	35,14%	28,74%
$\alpha$	0,39%	0,32%	0,22%	1,90%	0,69%
País	Brasil	Brasil-EE. UU.	EE. UU.	Túnez	Perú

\*chi cuadrado

COMITÉ INSTITUCIONAL DE ÉTICA EN  
INVESTIGACIÓN



**CONSTANCIA N° 144-CIEI-CIENTÍFICA-2021**

El presidente del Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Científica del Sur (CIEI-CIENTÍFICA) da constancia que el proyecto de investigación, cuyos datos se registran a continuación, ha sido **aprobado** por el CIEI-CIENTÍFICA.

Código de registro: **123-2021-PRE15**  
 Título: **Regiones de homocigosidad (ROH) en pacientes con trastornos del neurodesarrollo del Instituto Nacional del Niño durante periodo 2015-2020**  
 Investigador(a): **Renzo Daniel Merino Rosas**

La aprobación del proyecto de investigación implica que el documento presentado a evaluación cumple con los lineamientos de Universidad en materia de investigación y ética, los cuales se sustentan en la normativa internacional vigente. Adicionalmente, en el contexto de la pandemia de enfermedad por COVID-19, le recomendamos cumplir con las normas publicadas por el estado peruano (accesos, medidas de bioseguridad, etc.) y tener los permisos de las instituciones en las que realizará el estudio antes de ejecutarlo.

En tal sentido, esta aprobación carecerá de valor si es que el proyecto de investigación arriba indicado es modificado de cualquier forma. Toda enmienda, añadido, eliminación o eventualidad (eventos adversos, etc.) posterior a la fecha de aprobación debe ser reportado al CIEI-CIENTÍFICA.

La vigencia de la aprobación de este documento es de dieciocho (18) meses (**hasta el 06 de noviembre del 2022**), periodo en el que puede desarrollarse el proyecto. Cualquier trámite para su renovación deberá ser enviado antes del término de la vigencia de este documento, debiendo suspenderse todo desarrollo hasta que la renovación sea aprobada. La presente aprobación será ratificada en la sesión del CIEI más próxima.

Villa El Salvador, 06 de mayo de 2021



-----  
 Mg. Fulton Paul Rivera Albinagorta  
 Presidente  
 Comité Institucional de Ética en Investigación

### ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Lima, 4 de abril de 2022.

Los integrantes del Jurado de tesis:

Presidente: Mg. Ramsés Salas Asencios	<input type="checkbox"/>
Miembro: Méd. Esp. Alexandra del Carmen Moya Naveda	
Miembro: Lic. Kattherine Malpartida Garay	

Se reúnen para evaluar la tesis titulada:  
**REGIONES DE HOMOCIGOSIDAD (ROH) EN PACIENTES CON TRANSTORNOS DEL NEURODESARROLLO DEL INSTITUTO NACIONAL DEL NIÑO DURANTE PERIODO 2015-2020**  
 Presentada por el estudiante  
**RENZO DANIEL MERINO ROSAS**  
 Para optar por el Título de Médico Cirujano

Asesorado por: Méd. Esp. Hugo Hernán Abarca Barriga

Luego de haber evaluado el informe final de tesis y evaluado el desempeño del estudiante de PREGRADO de la carrera Medicina Humana en la sustentación, concluyen de manera unánime (x) por mayoría simple ( ) calificar a:

Tesis: RENZO DANIEL MERINO ROSAS		Nota (en letras): Dieciocho (18)	
Aprobado ( )	Aprobado - Muy buena (x)	Aprobado - Sobresaliente ( )	Desaprobado ( )

Los miembros del jurado firman en señal de conformidad.



**Mg. Ramsés Salas Asencios**  
**Presidente del Jurado**



**Méd. Esp. Hugo Hernán Abarca Barriga**  
**Asesor**



**Méd. Esp. Alexandra del Carmen Moya Naveda**  
**Miembro 1**



**Lic. Kattherine Malpartida Garay**  
**Miembro 2**



PERU

MINISTERIO DE  
SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE  
SALUD DEL NIÑO

"Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional"

Lima, 12 de enero de 2022

**OFICIO N° 012-2022-CIEI-INSN**

Sra.

**RENZO DANIEL MERINO ROSAS**

Investigador principal del proyecto de investigación **PI-03/21**

Presente. -

Asunto: Se toma conocimiento y se da conformidad al informe de avance del proyecto de investigación **PI-03/21**, titulado: "Regiones de homocigosidad (ROH) en pacientes con trastornos del neurodesarrollo del Instituto Nacional del Niño durante periodo 2015-2020".

De mi mayor consideración:

Es grato dirigirme a usted para saludarlo cordialmente y asimismo informarle que con relación al proyecto de investigación **PI-03/21**, titulado: "*Regiones de homocigosidad (ROH) en pacientes con trastornos del neurodesarrollo del Instituto Nacional del Niño durante periodo 2015-2020*",

El Comité Institucional de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Salud del Niño, en su sesión virtual N° 01-2022 de fecha 12 de enero de 2022, ha acordado **TOMAR CONOCIMIENTO Y DAR CONFORMIDAD AL INFORME DE AVANCE DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN.**

Sin otro particular, quedo de Ud.,

Atentamente,



MINISTERIO DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO  
DRA. MARÍA DEL CARMEN GASTANAGA RUIZ  
C.M.B. PERÚ N.º 8543  
PRESIDENTE  
Comité Institucional de Ética en Investigación

**DRA. MARÍA DEL CARMEN GASTANAGA RUIZ**  
Presidente del Comité Institucional de Ética en Investigación,  
*Instituto Nacional de Salud del Niño*

Recolección de datos a partir de la historia clínica	
1. Edad	2. Género
3. Lugar de procedencia parental y abuelos	1. Amazonas 2. Áncash 3. Apurímac 4. Arequipa 5. Ayacucho 6. Cajamarca 7. Callao 8. Cusco 9. Huancavelica 10. Huánuco 11. Ica 12. Junín 13. La Libertad 14. Lambayeque 15. Lima 16. Loreto 17. Madre de Dios 18. Moquegua 19. Pasco 20. Piura 21. Puno 22. San Martín 23. Tacna 24. Tumbes 25. Ucayali
4. Grado de consanguinidad parental	1. Primer grado 2. Segundo grado 3. Tercer grado 4. Cuarto grado 5. No consanguinidad familiar
5. Grado de consanguinidad entre familiares	1. Primer grado 2. Segundo grado 3. Tercer grado 4. Cuarto grado 5. No consanguinidad familiar

6. Coeficiente de Endogamia		7. Diagnóstico de Trastorno del neurodesarrollo	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Retraso desarrollo psicomotor síndrónico</li> <li>2. Discapacidad intelectual síndrónico</li> <li>3. Retraso del desarrollo psicomotor aislado</li> <li>4. Discapacidad intelectual aislada</li> <li>5. Síndrome mal formativo</li> <li>6. Trastorno del espectro autista</li> <li>7. Otros</li> </ol>
8. Tamaño de los ROH			
9. Ubicación de los ROH	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cromosoma 1</li> <li>2. Cromosoma 2</li> <li>3. Cromosoma 3</li> <li>4. Cromosoma 4</li> <li>5. Cromosoma 5</li> <li>6. Cromosoma 6</li> <li>7. Cromosoma 7</li> <li>8. Cromosoma 8</li> <li>9. Cromosoma 9</li> <li>10. Cromosoma 10</li> <li>11. Cromosoma 11</li> <li>12. Cromosoma 12</li> <li>13. Cromosoma 13</li> <li>14. Cromosoma 14</li> <li>15. Cromosoma 15</li> <li>16. Cromosoma 16</li> <li>17. Cromosoma 17</li> <li>18. Cromosoma 18</li> <li>19. Cromosoma 19</li> <li>20. Cromosoma 20</li> <li>21. Cromosoma 21</li> <li>22. Cromosoma 22</li> <li>23. Cromosoma X</li> <li>24. Cromosoma Y</li> </ol>		
10. Extensión	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Corto</li> <li>2. Largo</li> </ol>		

de los ROH	
11. Números de casos con disomía uniparental	

**RESOLUCIÓN DIRECTORAL ACADÉMICA DE CARRERA No.338 - DACMH-DAFCS-U. CIENTIFICA-2021**

Villa el Salvador, 10 de mayo del 2021

**VISTO:**

El informe de revisión independiente académica y la aprobación de un Comité de Ética del proyecto de tesis titulado: **"REGIONES DE HOMOCIGOSIDAD (ROH) EN PACIENTES CON TRANSTORNOS DEL NEURODESARROLLO DEL INSTITUTO NACIONAL DEL NIÑO DURANTE PERIODO 2015-2020 "**.

**CONSIDERANDO:**

Que, de acuerdo al Reglamento General de la Universidad Científica del Sur y el reglamento y Procedimientos de trabajos de Investigación para obtener el **Título Profesional de Médico Cirujano**.

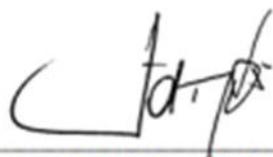
Que, de acuerdo a la normativa vigente de la Universidad Científica del Sur, en uso de las atribuciones conferidas al Director Académico de la Carrera.

**SE RESUELVE:**

**ART. 1° Aprobar**, en vías de regularización e inscribir el proyecto de tesis titulado: **"REGIONES DE HOMOCIGOSIDAD (ROH) EN PACIENTES CON TRANSTORNOS DEL NEURODESARROLLO DEL INSTITUTO NACIONAL DEL NIÑO DURANTE PERIODO 2015-2020 "**, presentado por el alumno **RENZO DANIEL MERINO ROSAS**, con N° de registro: **123-2021-PRE15**.

**ART. 2° Nombrar** al Docente Hugo Hernan Abarca Barriga, como asesor para el desarrollo de la tesis en cuestión.

Regístrese, comuníquese y archívese.



Mg. JORDI GRAU MONGE  
Director Académico  
Carrera de Medicina Humana

