TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

"PRESENTACIÓN DE LOS PORTADORES DEL SÍNDROME DE HIPOACUSIA-INFERTILIDAD EN EL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO DE BREÑA"

Tesis para optar el título profesional de:

MÉDICO CIRUJANO

Presentado por:

Kevin Bryan Avilés Jascha (0000-0002-5713-1568)

Luana Carolina Ventura Cuellar (0000-0001-7606-763X)

Asesor:

Hugo Hernan Abarca Barriga (0000-00020276-2557)

Lima – Perú

2024

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

ACTA DE SUSTENTACIÓN

Lima, 01 de abril del 2024.

Los integrantes del Jurado de tesis:

Presidente: Magister Eddy Roberto Segura Paucar
Miembro: Med. Diego Urrunaga Pastor
Miembro: Med. Victor Velasquez Rimachi

Se reúnen para evaluar la tesis titulada: PRESENTACION DE LOS PORTADORES DEL SÍNDROME DE HIPOACUSIA INFERTILIDAD EN EL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO DE BREÑA.

Presentado por los estudiantes **Ventura Cuellar Luana Carolina - Avilés Jascha Kevin Bryan**

Para optar por el Titulo profesional de **Medico Cirujano**

Asesorados por el : **Magister Hugo Hernan Abarca Barriga**

Luego de haber evaluado el informe final de tesis y evaluado su desempeño en la sustentación, concluyen de manera unánime calificar a:

Tesista: **Ventura Cuellar Luana Carolina**			Nota (catorce): 14
Aprobado (x)	Aprobado - Muy buena ( )	Aprobado - Sobresaliente ( )	Desaprobado (.)

Tesista: **Avilés Jascha Kevin Bryan**			Nota (catorce): 14
Aprobado (x)	Aprobado - Muy buena ( )	Aprobado - Sobresaliente ( )	Desaprobado (.)

Los miembros del jurado firman en señal de conformidad.

Magister Eddy Roberto Segura Paucar
Presidente del Jurado

Magister Hugo Hernan Abarca Barriga
Asesor

Med. Diego Urrunaga Pastor
Miembro

Med. Victor Velasquez Rimachi
Miembro

ANEXO: FORMATO DE DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD DE CONTENIDO DE INFORME FINAL DE TESIS O TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD DE CONTENIDO DE INFORME FINAL DE TESIS / TRABAJO DE INVESTIGACIÓN[1]

Lima, 15 de abril del 2024

Señor,
Carlos Zavalaga Reyes

Director General de Investigación, Desarrollo e Innovación
Universidad Científica del Sur
Presente. –

De nuestra consideración,

Yo: Luana Carolina Ventura Cuellar y Kevin Bryan Avilés Jascha, egresados de la carrera de Medicina Humana de la Universidad Científica del Sur, en conjunto con el asesor de tesis Hugo Hernan Abarca Barriga, declaramos que este informe final de tesis/trabajo de investigación titulado; "PRESENTACIÓN DE PORTADORES DEL SÍNDROME DE HIPOACUSIA-INFERTILIDAD EN EL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO DE BREÑA" sustentado para obtener el título de médico cirujano es original.

Es decir, no contiene plagio parcial ni total, cuando se utilizó información de fuentes externas se reconoció la autoría mediante la adecuada citación y los resultados obtenidos son producto entero de nuestra investigación y no han sido falseados ni fabricados. Todo esto en cumplimiento del Código de ética en la investigación, Reglamento del Comité de Integridad Científica, Reglamento de Propiedad Intelectual, Normas y procedimientos de los trabajos de investigación para la obtención de títulos profesionales y grados académicos [2], que afirmamos conocer en su totalidad.

Por ello, en caso de identificarse alguna situación de plagio, falsificación o fabricación de resultados, nos allanamos al proceso de investigación que establezca la Universidad y las posibles sanciones que pudieran surgir.

Firmamos en conformidad con lo declarado,

Luana Carolina Ventura Cuellar
DNI: 73046558

Hugo Hernán Abarca Barriga
DNI: 23982195

Kevin Bryan Avilés Jascha
DNI: 78015686

[1] En conformidad con la Resolución del Consejo Directivo N° 084-2022-SUNEDU/CD
[2] Los documentos están en: https://investigacion.cientifica.edu.pe/reglamentos/

INFORME DE REVISIÓN DE ORIGINALIDAD

Título del documento evaluado. Presentación de los portadores del síndrome de hipoacusia infertilidad en el Instituto Nacional de Salud del Niño de Breña

Autores. Luana Carolina Ventura Cuellar; Kevin Bryan Aviles Jasch

Mecanismo de revisión de originalidad. Evaluación con Turnitin (ID 2373758745).

Resultado de la evaluación. 7%

Revisado por. Magaly Kelly Guerrero Huaracallo.

Comentarios sobre la revisión. Filtros usados: excluir fuentes de menos de 12 palabras.



Presentación de portadores del síndrome

INFORME DE ORIGINALIDAD

7%	7%	4%	1%
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	doaj.org Fuente de Internet	2%
2	docplayer.es Fuente de Internet	1%
3	www.inei.gob.pe Fuente de Internet	1%
4	revistabiomedica.org Fuente de Internet	1%
5	www.researchgate.net Fuente de Internet	<1%
6	quieora.ink Fuente de Internet	<1%
7	rpmesp.ins.gob.pe Fuente de Internet	<1%

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

Resumen

La frecuencia del síndrome de hipoacusia-infertilidad (SHI) se sitúa en torno al 1%. La heterogeneidad genética es una de las causas de las variantes homocigóticas del número de copias (CNV) que afectan a los genes *CATSPER2* y *STRC*, que dan lugar a la pérdida de audición e infertilidad. El objetivo es determinar la frecuencia de portadores del SHI en este país. Estudio descriptivo-transversal, donde se evaluó las historias clínicas y los resultados de aquellos pacientes que se realizaron el análisis cromosómico por micromatrices (CMA) en el Instituto Nacional de Salud del Niño entre los años 2015-2022. Se incluyeron a todos los pacientes con CNVs que comprometan a los genes *CATSPER2 y STRC*, y se determinó la frecuencia de portadores y afectados mediante la Ley de Hardy-Weinberg. Se calculó sus proporciones y sus correspondientes intervalos de confianza, las diferencias de las frecuencias relativas se realizó mediante la prueba de chi cuadrado con bondad de ajuste a nivel de regiones naturales y grupos de pobreza en Perú. De 2142 pacientes, fueron incluidos 35 participantes que cumplían los criterios de selección, y se estimó que en Perú alrededor de 367, 364 podrían ser portadores del síndrome de hipoacusia-infertilidad y aproximadamente hasta 57, 442 personas podrían padecer del síndrome de hipoacusia-infertilidad. La estimación de portadores SHI es similar según otros estudios poblacionales; además existen departamentos en Perú con mayores índices de pobreza, cuyas frecuencias de portadores es mayor, lo cual permitiría el tamizaje a partir del lugar de origen.

Palabras clave: *CATSPER2, STRC,* infertilidad masculina, hipoacusia, CNV.

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

Abstract

The frequency of deafness-infertility syndrome (DIS) is around 1%. Genetic heterogeneity is one of the causes of homozygous copy number variants (CNVs) involving the CATSPER2 and STRC genes, which result in hearing loss and infertility syndrome. The objective is to determine the frequency of carriers of DIS syndrome in this country. In this descriptive crossover study, we evaluated the clinical histories and results of patients who underwent chromosomal microarray analysis (CMA) at the Instituto Nacional de Salud del Niño Breña between 2015 and 2022. All patients with CNVs involving the CATSPER2 and STRC genes were included, and the frequencies of carriers and affected patients were determined using the Hardy–Weinberg equilibrium. Relative frequency differences were calculated using the chi-square test with goodness-of-fit at the level of natural regions and poverty groups in Peru. Of the 2,142 patients included, 35 met the inclusion criteria, approximately 367,364 were estimated to be carriers of DIS in Peru, and approximately 57,442 people could have DIS syndrome. The proportion of carriers in Peru was similar to that observed in other population studies and there are regions with higher poverty rates in which the carrier frequency is higher, this would allow the screening from the place of origin.

Keywords: CATSPER2, STRC, male infertility, deafness, CNV.

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

Introducción

A nivel mundial del 6 al 8% de la población tienen una enfermedad rara, donde el 80% son de origen genético(1). Se estima que el 24% de personas son portadores de al menos una enfermedad recesiva (ligado al cromosoma X o autosómica)(2). Adicionalmente, la frecuencia de las variantes del número de copias o CNVs (del inglés *copy number variation*) en el ADN son de al menos 2%(3). Así mismo, se calcula que las personas tienen al menos una variante en heterocigosis de una enfermedad recesiva autosómica, y en promedio, pueden portar entre 2 a 5 variantes de enfermedades recesivas autosómicas(4). Por ello la importancia del estudio de la hipoacusia como causa de mayor dificultad en el aprendizaje, y por tanto futuros adultos con mayor incidencia de pobreza y falta de empleo(5), de igual forma es el impacto de la infertilidad como factor base de enfermedades psicológicas que repercutirían en el sector económico(6).

El síndrome de hipoacusia-infertilidad (SHI) se caracteriza por una CNV del cromosoma 15q15.3, que da lugar a una deleción homocigótica contigua de los genes *CATSPER2* y *STRC* en el locus DFNB16*;* el cual se caracteriza por astenoteratozoospermia en varones, e hipoacusia neurosensorial prelingual de intensidad leve a moderada en ambos sexos (7–9). En China se reportó este síndrome en tres familias consanguíneas(8) y en Francia, Estados Unidos, Israel y Países Bajos se reportaron pacientes en familias no consanguíneas(7,9,10). Los resultados de estos estudios previos sugieren la importancia de realizar estudios en otras poblaciones para comprender la importancia de la consanguinidad.

La variante en el gen *STRC* causa hipoacusia neurosensorial (HNS) sindrómica, debido a que algunas variantes se asocian con el gen *CATSPER*; mientras que el gen *GJB2* se relaciona principalmente con HNS no sindrómica (11). Aproximadamente 2 de cada 1000 neonatos se encuentran afectados con HNS, donde el 50-70% son de origen genético, de los cuales 75% son de herencia recesiva autosómica; asimismo las variantes en el gen *STRC*, se asocia del 1-5% de los pacientes con HNS leve a moderado (12). De tal manera, como la HNS es una condición infradiagnosticada, se podría implementar una prueba genética de rutina para lograr un diagnóstico diferencial en aquellos casos de

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

discapacidad auditiva congénita(13), lo que permitirá proponer un nuevo criterio de salud pública a partir del enfoque preventivo hasta un tamizaje prematrimonial.

Uno de los genes asociados con la infertilidad es *CATSPER2*, tiene función en "la capacitación, hiperactivación, la reacción acrosomal y motilidad espermática"(12,14) y se ha relacionado a la infertilidad masculina(8). Por lo tanto, una deleción homocigota de *CATSPER2* provocaría astenoteratozoospermia (14,15), lo que resulta en una disminución de la capacidad para penetrar, hiperactivación deficiente y ausencia de respuesta a la progesterona(7).En cuanto a la prevalencia del síndrome de hipoacusia-infertilidad, se han realizado pocos estudios a nivel mundial como nacional(7–9,12,14,16).

Por lo tanto, el objetivo del estudio fue determinar la frecuencia de los portadores del síndrome SHI en Perú basado en los pacientes que asisten al INSN, el cual es uno de los centros de referencia nacional más importantes en la atención pediátrica y la única institución que realiza el CMA.

Este estudio permitiría identificar el lugar de origen más frecuente y proponer un nuevo criterio de salud pública para plantear la posibilidad de un diagnóstico preventivo e incluso un tamizaje prematrimonial.

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

Material y Métodos

Diseño del estudio

Se realizó un estudio transversal donde se incluyeron a pacientes que se realizaron el análisis cromosómico por micromatrices o CMA (del inglés *chromosomal microarray analysis*) en el Instituto Nacional de Salud del Niño desde el año 2015 hasta el 2022.

Población de estudio

La población de estudio estuvo definida por los siguientes criterios de selección**:** pacientes que se realizaron el CMA en el periodo 2015-2022 con índices de calidad por encima de los estipulados por *Affymetrix* ®. Criterios de exclusión: historias clínicas con digitalización incompleta en la base de datos, pacientes cuyos padres o tutores no permitieron su participación en el estudio.

Muestra.

Se seleccionaron las historias clínicas compuestas por todos los pacientes portadores del SHI durante el periodo 2015-2022 que se encuentran en la base de datos del Servicio de Genética & Errores Innatos del Metabolismo (EIM) del Instituto Nacional de Salud del Niño. Para la selección de la muestra, se aplicó un muestreo no probabilístico por conveniencia, con una potencia estadística del 80% con un IC al 95%.

Variables de estudio

Para los portadores del SHI, se incluyeron pacientes con deleción de los genes *CATSPER2* y *STRC*(7). Se incluyeron a ambos sexos, con edades entre 0 a 18 años; quienes se realizaron la prueba de CMA, presentando diagnósticos como trastornos del neurodesarrollo (discapacidad intelectual, trastorno del espectro autista, retraso en el desarrollo psicomotor) y otras (retraso del lenguaje, talla corta, anomalías congénitas, etc.). Además, se extrajo información como edad parental, tamaño de la CNV; y las disomías uniparentales y consanguinidad parental mediante regiones de homocigosis (ROH).

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

Asimismo, los pacientes, padres y abuelos se clasificaron según departamentos y regiones naturales. Además, con la finalidad de darles una característica social a los participantes se decidió catalogar en grupos de pobreza considerando como referencia la región de origen de los abuelos de los pacientes con la finalidad de poder garantizar mayor representatividad del estudio, tomando como referencia el informe técnico de la evolución de la pobreza monetaria del INEI correspondiente del año 2022(17,18).

Por otro lado, la ley Hardy Weinberg detalla que las frecuencias alélicas y genotípicas deben permanecer constantes a lo largo de las generaciones de una población para mantener el equilibrio. Para que esto se cumpla la población debe ser infinita, no debe haber individuos de otra población, el apareamiento debe ser al azar, es decir, no realizarse selección natural, y no deben tener genotipos más efectivos que otros(19).

Sesgos

Aunque lo ideal es estudiar a la población en general, el INSN es un instituto de referencia a nivel nacional para realizar el CMA en pacientes que acuden por diagnósticos diferentes al estudio, donde el hallazgo de los portadores del SHI es incidental o secundario, por lo cual permitirían la extrapolación de nuestros resultados a la población en general. Además, por la cantidad de casos encontrados no permitiría ampliar aún más el análisis. Por otro lado, como este estudio está basado en historias clínicas (fuentes secundarias), el sesgo de información puede estar presente, es así como algunos datos podrían tener errores de registro y digitalización.

Procedimiento

En el INSN se realiza el CMA de acuerdo con el protocolo GeneChip CytoScan 750K Array (Affymetrix, USA ®) siguiendo el manual de instrucciones del fabricante. En la prueba se incluyen 550 000 marcadores no polimórficos y 200 436 marcadores con polimorfismo de un solo nucleótido. Las celdas en filas se escanean utilizando el programa informático Chromosome Analysis Suite (ChAS) (Affymetrix, USA ®). En cuanto a las ganancias o pérdidas se deben al compromiso de al menos 50/25 marcadores respectivamente. En las ROH una longitud de al menos 10 Mpb se considera alterada(20).

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

Métodos estadísticos

Análisis descriptivo:

En las variables cuantitativas se obtuvo una distribución normal, para después establecer media y la desviación estándar (edad de los padres). Por otro lado, una distribución no normal para establecer la mediana y rango intercuartílico (edad del paciente).
Se calcularon las frecuencias absolutas y relativas de las variables cualitativas.

Mediante la aplicación de la ley de Hardy-Weinberg se estimó la posible frecuencia de portadores en la población peruana asumiendo los supuestos como: ausencia de migración, la población infinita, ausencia de deriva genética, no selección natural, reproducción aleatoria y un genotipo no debe ser más efectivo que otro; aplicando la siguiente formula: $(p+q)^2 = p^2 +2pq+ q^2$

Donde p^2: homocigoto dominante

2pq: heterocigoto

q^2: homocigoto recesivo

Es así que, a partir de una totalidad de participantes que se realizaron el CMA en este estudio, y datos de la población peruana según el INEI. Se aplicó la fórmula para estimar pacientes sanos, enfermos y portadores, se estimaron limites superiores e inferiores con un IC del 95% (21,22).

Análisis bivariado

Se utilizó la prueba chi cuadrado con bondad de ajuste para verificar si existe diferencias en las proporciones de portadores del SHI y la deleción en el gen *CATSPER2* según la región natural o procedencia, y grupos de pobreza según el último reporte del INEI. Se dividió en grupos de pobreza: grupo 1 que corresponde a la región: Cajamarca. Grupo 2: Amazonas, Ayacucho, Huancavelica, Huánuco, Loreto, Pasco, Puno. Grupo 3: Áncash, Apurímac, Junín, La Libertad, Lima, Moquegua, Piura, Prov. Const. del Callao, San Martín.

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

Grupo 4: Arequipa, Cusco, Lambayeque, Lima Metropolitana, Madre de Dios, Tacna, Ucayali. Y grupo 5: Ica y Tumbes(17,18).

La significancia estadística se consideró un $p < 0.05$ y un nivel de confianza del 95%. Se hizo uso del programa estadístico: STATA versión 15.0 y Jamovi versión 2.3.

Aspectos éticos

El presente estudio cumplió con las consideraciones éticas de investigación, los datos se utilizaron de forma anónima, no requirió la elaboración de un consentimiento informado, no se solicitó información personal como correo electrónico y se mantuvo el anonimato de su identidad. La información utilizada en el estudio se obtuvo con el consentimiento de las autoridades respectivas del Instituto Nacional Del Niño (aprobaciones institucional y ética) con número de oficio N°237-2022-CIEI-INSN. Asimismo, el Comité de Ética de la Universidad Científica Del Sur aprobó este proyecto previo a su realización (Número de registro: PRE-15-2022-00459).

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

Resultados

En el presente estudio, de 2142 pacientes que se realizaron el CMA, se incluyeron a 35 pacientes con variantes, de las cuales 26 afectaban a los genes *STRC* y *CATSPER2* y 9 a la deleción en el gen *CATSPER2.* La edad de los niños evaluados presenta una mediana de 4 años (RIC 3-6), la edad media de la edad de los padres fue de 39 años y esta diferencia es mayor en 5 años a la edad de la madre. Existe diferencia en la proporción de afectación de genes solo por *CATSPER2* y aquellos que presentan alteración en *STRC* y *CATSPER2* (p= 0,004). A nivel de región natural de origen se muestra una diferencia clara en aquellos que procedían de la costa en relación al resto de regiones naturales (p<0,05). Finalmente, de acuerdo a los resultados de CMA, el 54,3% de los casos encontrados son mujeres y el 68,6% no tienen consanguinidad según el CMA (ROH<0,05) y el diagnóstico principal fue de trastornos en el neurodesarrollo de 71,4% (Tabla 1).

De una totalidad de 26 pacientes portadores del SHI, se encontró la procedencia más frecuente según departamentos a nivel nacional: Lima 64,0% (n=14) y Junín 8,0% (n=2). Sin embargo, se encontró que 3 pacientes eran procedentes del extranjero, por lo que no se incluyeron dentro del análisis. De una totalidad de 104 abuelos maternos y paternos de los portadores del SHI, donde se excluyeron a 8 sujetos de procedencia extranjera, se encontró que las procedencias más frecuentes de los abuelos fueron de Lima 38,5% (n=37), Junín 12,5% (n=12), Cajamarca 9,4% (n=9). De una totalidad de 9 pacientes portadores de la deleción en *CATSPER2*, se encontró que la procedencia según departamentos fue de Lima 100% (n=9). Mientras que, de una totalidad de 36 abuelos maternos y paternos, se encontró que las procedencias más frecuentes de los abuelos fueron de Lima 22,2% (n=8), Piura 22,2% (n=8) y Ayacucho 19,4% (n=7) (Tabla 2).

De una totalidad de 104 abuelos maternos y paternos de los portadores del SHI, donde se excluyeron a 8 sujetos de procedencia extranjera (n=96), la mayor frecuencia de portadores del SHI según el grupo de pobreza establecido por el INEI, se encontró en el grupo 4 con 38,5% (n=37), más no presentó diferencias significativas respecto a los valores esperados por la INEI. Por otro lado, se encontró al grupo 1 con 9,4% (n=9) que provienen del departamento de Cajamarca; siendo el único grupo que presente diferencias significativas (p=0,020). Respecto a los abuelos maternos y paternos de los portadores de la deleción en CATSPER2, de una totalidad de 36, la mayor frecuencia de

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

los abuelos de los portadores respecto al grupo de pobreza se encuentra en el grupo 3, que incluye a Lima, sin embargo, solo el grupo 1, 2 y 4 presentan diferencias significativas con los valores esperados por el INEI ($p<0,05$).En ambos análisis, no se consideró la frecuencia de extranjeros debido a que no hay reporte de la proporción de extranjeros dentro de la población peruana (Tabla 3).

Mediante la aplicación de la ley de Hardy- Weinberg, teniendo una totalidad de 33 396 700 de habitantes, se encontró que 367 363 habitantes podrían ser portadores del SHI, con una frecuencia de 1.1%. Mientras que las personas afectadas se encontrarían en un rango de 1 a 57 442 habitantes peruanos (IC 95%) (Tabla 4).

Al evaluar sólo la deleción del gen *CATSPER2*, y nuevamente utilizando la ley de Hardy-Weinberg, se encontró que en Perú tendrían una deleción heterocigota en 133 587 habitantes peruanos, con una frecuencia de 0.4%. (Tabla 5).

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

Discusión

Para el presente estudio, los datos obtenidos permitirán proponer un nuevo criterio de salud pública y una posibilidad de tamizaje prematrimonial. Por ello, el objetivo es determinar la frecuencia de presentación de portadores de SHI a nivel nacional.

En el presente estudio se reportaron 26 pacientes con deleciones heterocigotas en los genes CATSPER2 y STRC; y mediante la ley de Hardy-Weinberg se estimó que el 1.1% de la población a nivel nacional podrían ser portadores (367 363 habitantes peruanos). En un anterior estudio en Estados Unidos, se propone una frecuencia de portadores de SHI del 1 % y una prevalencia de 1 en 40 000 personas(8), este valor es similar a la frecuencia encontrada en esta investigación. Por otro lado, en un estudio a nivel nacional (n=400) se reportaron 12 niños con deleciones heterocigóticas del SHI, donde 3 de cada 100 personas podrían portar esta condición(20); sin embargo existe la posibilidad de que los datos hayan sido sobreestimados debido a la presencia de una menor población de estudio.

En una revisión sistemática y metaanálisis se estimó que un 1,36% de una población sin problemas auditivos podría ser portadora recesiva autosómica para variantes de STRC(23). Además, se ha descrito que la hipoacusia no sindrómica es en mayor frecuencia la de herencia recesiva autosómica, donde aproximadamente el 50% implican al locus DFNB1, causado por variantes en los genes GJB2 y GJB6(8). La segunda causa más frecuente de hipoacusia leve a moderada pertenecía a deleciones homocigóticas en STRC(12). No obstante, no se encontraron CNVs que comprometieron solo el gen STRC para poder contrastarlo con los datos de otras investigaciones.

Por otro lado, se encontró nueve pacientes con deleciones en el gen CATSPER2. Así mismo, se estimó que la posible frecuencia de portadores mediante la ley de Hardy-Weinberg fue de 0,4% a nivel nacional, con una probable afección desde 1 hasta 133, 587 habitantes peruanos portadores de esta deleción. Actualmente, no se han encontrado frecuencias respecto al gen *CATSPER2*, y a nivel mundial existen estudios donde la deleción de *CATSPER2* se encuentra ligada a la deleción en *STRC* y el hallazgo es secundario al análisis del gen *STRC*(23,24). De igual forma, otro estudio indica que su detección en la actualidad no es posible mediante la aplicación de pruebas clínicas y es

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

por esta razón que es infradiagnosticado como factor causal de infertilidad masculina(14).

Una de las limitaciones del presente estudio es la imposibilidad de establecer una relación causa-efecto de las variables asociadas debido al carácter transversal del estudio. Aunque lo ideal es estudiar a la población en general, el INSN es un instituto de referencia a nivel nacional para realizar el CMA, donde los pacientes se realizaron la prueba por una causa completamente diferente al SHI; donde el hallazgo de los portadores del SHI fue incidental o secundario, por lo cual se podrían extrapolar nuestros resultados a la población en general. Además, debido al número de casos encontrados, no fue posible ampliar el análisis. Por otra parte, al tratarse de un estudio basado en historias clínicas (fuentes secundarias), puede existir un sesgo de información, por lo que algunos datos pueden presentar errores de registro y digitalización de nuestros resultados a la población general. No obstante, se intentó caracterizar el grupo de pobreza de las familias del estudio, aunque lo ideal hubiera sido obtener la procedencia de los abuelos a nivel distrital para una aproximación más cercana. Por último, al aplicar la ley de Hardy-Weinberg, los resultados significarían una estimación mas no reflejarían necesariamente el valor real de la frecuencia de portadores debido a que no se cumpliría con los supuestos en su totalidad como por ejemplo los movimientos migratorios o el emparejamiento no aleatorio.

En resumen, en este estudio observamos que los portadores de SHI y sus abuelos provienen probablemente de Lima y Junín, y que los portadores de la deleción *CATSPER2* y sus abuelos provienen principalmente de Lima. Respecto, a los grupos de pobreza se encontró una mayor frecuencia de portadores del SHI en aquellas familias que provenían del grupo 1, y en el caso de la deleción de *CATSPER2* la mayor frecuencia de portadores provenían del grupo 1 y 2; lo que a su vez se encuentran en un grupo con mayor incidencia de pobreza a nivel nacional según la INEI, y presentan p significativa(17,18) más no se encontraron otros estudios que aportaran información sobre estos datos.

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

Conclusiones

En este estudio reportamos que existe una frecuencia de los portadores del SHI similar a la que propuso Estados Unidos, mas no existen frecuencias precisas en Europa, Asia y África. Adicionalmente, en los departamentos donde se encontró una mayor frecuencia de portadores fue en Lima y Junín. En cuanto al grupo de pobreza, quienes pertenecían al Grupo 1 tenían mayor probabilidad de ser portadores de SHI.

Los hallazgos de este estudio podrían contribuir como base para que nuevas investigaciones se centren en la importancia del diagnóstico precoz para reducir su impacto en la salud pública, tal vez se requieran más investigaciones para indagar sobre la etiología y los diversos tratamientos como la consejería prematrimonial o preconcepcional.

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

Recomendaciones

Debido a la probabilidad de encontrar una mayor frecuencia a la que se esperaba, es esencial realizar estudios genéticos como PCR múltiple o amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples (MLPA) para el diagnóstico de esta enfermedad. Es así que, un estudio de prevalencias permitiría lograr un manejo temprano y oportuno en cuanto a la toma de decisiones clínicas; respecto a la aplicación en la gestión de salud, permitirá proponer un nuevo criterio de salud pública a partir del enfoque preventivo hasta un tamizaje prematrimonial. Por otro lado, como la pérdida auditiva es infradiagnosticada, debe ser considerada como ventana inicial para el SHI y debe incluirse en el diagnóstico diferencial de personas con pérdida auditiva.

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

Referencias

1. Abarca Barriga HH, Chávez Pastor M, Trubnykova M, La Serna-Infantes JE, Poterico JA. Factores de riesgo en las enfermedades genéticas. Acta Médica Peru. enero de 2018;35(1):43-50.

2. Lazarin GA, Haque IS, Nazareth S, Iori K, Patterson AS, Jacobson JL, et al. An empirical estimate of carrier frequencies for 400+ causal Mendelian variants: results from an ethnically diverse clinical sample of 23,453 individuals. Genet Med. marzo de 2013;15(3):178-86.

3. Ionita-Laza I, Laird NM, Raby BA, Weiss ST, Lange C. On the frequency of copy number variants. Bioinformatics. 15 de octubre de 2008;24(20):2350-5.

4. Arjunan A, Litwack K, Collins N, Charrow J. Carrier screening in the era of expanding genetic technology. Genet Med Off J Am Coll Med Genet. diciembre de 2016;18(12):1214-7.

5. Brown TH. Childhood hearing impairment. Paediatr Child Health. 1 de enero de 2020;30(1):6-13.

6. Hanna E, Gough B. The social construction of male infertility: a qualitative questionnaire study of men with a male factor infertility diagnosis. Sociol Health Illn. 2020;42(3):465-80.

7. Avidan N, Tamary H, Dgany O, Cattan D, Pariente A, Thulliez M, et al. CATSPER2, a human autosomal nonsyndromic male infertility gene. Eur J Hum Genet. 2003;11(7):497-502.

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

8. Hoppman N, Aypar U, Brodersen P, Brown N, Wilson J, Babovic-Vuksanovic D. Genetic testing for hearing loss in the United States should include deletion/duplication analysis for the deafness/infertility locus at 15q15.3. Mol Cytogenet. 6 de mayo de 2013;6(1):19.

9. Zhang Y, Malekpour M, Al-Madani N, Kahrizi K, Zanganeh M, Mohseni M, et al. Sensorineural deafness and male infertility: a contiguous gene deletion syndrome. BMJ Case Rep. 23 de enero de 2009;2009(44):233-40.

10. Knijnenburg J, Oberstein SAJL, Frei K, Lucas T, Gijsbers ACJ, Ruivenkamp C a. L, et al. A homozygous deletion of a normal variation locus in a patient with hearing loss from non-consanguineous parents. J Med Genet. 2009;46(6):412-7.

11. Vona B, Hofrichter M a. h., Neuner C, Schröder J, Gehrig A, Hennermann J b., et al. DFNB16 is a frequent cause of congenital hearing impairment: implementation of STRC mutation analysis in routine diagnostics. Clin Genet. 2015;87(1):49-55.

12. Yokota Y, Moteki H, Nishio S ya, Yamaguchi T, Wakui K, Kobayashi Y, et al. Frequency and clinical features of hearing loss caused by STRC deletions. Sci Rep. 13 de marzo de 2019;9(1):4408.

13. Karger L, Khan WA, Calabio R, Singh R, Xiang B, Babu A, et al. Maternal Uniparental Disomy of Chromosome 15 and Concomitant STRC and CATSPER2 Deletion-Mediated Deafness-Infertility Syndrome. Am J Med Genet A. 2017;173(5):1436-9.

14. Luo T, Chen H yang, Zou Q xing, Wang T, Cheng Y min, Wang H feng, et al. A novel copy number variation in CATSPER2 causes idiopathic male infertility with normal semen parameters. Hum Reprod. 2019;34(3):414-23.

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

15. Sarabia L, Munuce MJ. Nuevos valores para el espermiograma OMS 2010. Rev Médica Chile. abril de 2011;139(4):548-9.

16. Navarro B, Kirichok Y, Chung JJ, Clapham DE. Ion channels that control fertility in mammalian spermatozoa. Int J Dev Biol. 2008;52(5-6):607-13.

17. INEI. Cifras de pobreza 2022 [Internet]. [citado 4 de febrero de 2024]. Disponible en: https://www.gob.pe/institucion/inei/informes-publicaciones/4215973-cifras-de-pobreza-2022

18. INEI. Perú: Proyecciones de Población Total según Departamento, Provincia y Distrito, 2018-2022 [Internet]. [citado 1 de febrero de 2023]. Disponible en: https://www.gob.pe/institucion/inei/informes-publicaciones/3464927-peru-proyecciones-de-poblacion-total-segun-departamento-provincia-y-distrito-2018-2022

19. Núñez-Colín CA. ¿Funciona la ley de equilibrio de hardy-weinberg en autopoliploides igual que en diploides? BAG J Basic Appl Genet. 2018;29(1):51-64.

20. 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 Médica Peru. abril de 2020;37(2):145-55.

21. Stark AE. Stable populations and Hardy-Weinberg equilibrium. Hereditas. 5 de mayo de 2023;160:19.

22. Abramovs N, Brass A, Tassabehji M. Hardy-Weinberg Equilibrium in the Large Scale Genomic Sequencing Era. Front Genet. 13 de marzo de 2020;11:210.

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

23. Han S, Zhang D, Guo Y, Fu Z, Guan G. Prevalence and Characteristics of STRC Gene Mutations (DFNB16): A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Genet. 2021;12:707845.

24. Nishio S ya, Usami S ichi. Frequency of the STRC-CATSPER2 deletion in STRC-associated hearing loss patients. Sci Rep. 12 de enero de 2022;12(1):634.

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

Tablas

Tabla 1. Datos epidemiológicos de los niños que se realizaron el análisis cromosómico por micromatrices en el INSN.

Variable	n	%	p
Edad			
Niños (mediana/RIC)	4	(3-6)	
Madre*	34,03	10,1	
Padre*	39,09	12,2	
Tamaño de la CNV			
Coordenada mínima			
Valor mínimo	43553262		
Valor máximo	43636120		
Coordenada máxima			
Valor mínimo	43684983		
Valor máximo	43715339		
Sexo			
Masculino	16	45,7	0,612
Femenino	19	54,3	
Consanguinidad (ROH>0,5)			
Si	11	31,4	0,028£
No	24	68,6	
Afectación de genes			
CATSPER2	9	25,7	0,004£
CATSPER2 y *STRC*	26	74,3	
Región de origen			

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

Región del niño			
Costa	25	71,4	0,067
Sierra	6	17,1	0,062
Selva	1	2,9	0,061
Extranjeros	3	8.6	-
Región de la madre			
Costa	18	51.4	0,005[£]
Sierra	11	31,4	0,564
Selva	3	8,6	0,319
Extranjeros	3	8.6	-
Región del padre			
Costa	23	65,7	0,035[£]
Sierra	10	28,6	0,411
Selva	1	2,9	0,061
Extranjeros	1	2,9	-
Región del abuelo materno			
Costa	19	54,3	0,007[£]
Sierra	13	37,1	0,917
Selva	0	0	0,02
Extranjeros	3	8,6	-
Región de la abuela materna			
Costa	17	48,6	0,003[£]
Sierra	14	40	0,901
Selva	1	2,9	0,061
Extranjeros	3	8,6	-

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

Región del abuelo paterno			
Costa	21	60	0,008[£]
Sierra	12	34,3	0,602
Selva	1	2,9	0,050
Extranjeros	1	2,9	-
Región de la abuela paterna			
Costa	21	60	0,008[£]
Sierra	11	31,4	0,449
Selva	2	5,7	0,127
Extranjeros	1	2,9	-
Diagnósticos			
trastornos del neurodesarrollo	25	71,4	
Otros	10	28,6	

Trastornos del neurodesarrollo: discapacidad intelectual, trastorno del espectro autista y retraso en el desarrollo psicomotor.
Otros: retraso del lenguaje, talla corta, anomalías congénitas, etc.
RIC: rango intercuartílico
DE: desviación estándar
CNV: Variantes en el número de copias.
* Se calculó DE y media.
[£]Valor de p según chi cuadrado con bondad de ajuste de acuerdo con las proporciones reales de las diferentes regiones basado en datos del INEI. Costa: 55,9%, Sierra; 29,6% y Selva: 14,5%.

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

Tabla 2. Departamentos de origen de los pacientes portadores del SHI y abuelos.

Departamentos	Departamentos de origen de paciente portadores				Departamentos de origen de los abuelos maternos y paternos			
	SHI	%	CATSPER2	%	SHI	%	CATSPER2	%
Amazonas	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Áncash	0	0,0	0	0,0	5	5,2	0	0,0
Apurímac	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Arequipa	0	0,0	0	0,0	4	4,2	0	0,0
Ayacucho	1	4,0	0	0,0	6	6,3	7	19,4
Cajamarca	1	4,0	0	0,0	9	9,4	5	13,9
Callao	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Cusco	0	0,0	0	0,0	2	2,1	0	0,0
Huancavelica	0	0,0	0	0,0	4	4,2	0	0,0
Huánuco	1	4,0	0	0,0	2	2,1	1	2,8
Ica	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Junín	2	8,0	0	0,0	12	12,5	4	11,1
La Libertad	1	4,0	0	0,0	6	6,3	2	5,6
Lambayeque	1	4,0	0	0,0	1	1,0	0	0,0
Lima	14	64,0	9	100,0	37	38,5	8	22,2
Loreto	0	0,0	0	0,0	2	2,1	0	0,0
Madre de Dios	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Moquegua	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Pasco	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Piura	1	4,0	0	0,0	4	4,2	8	22,2
Puno	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
San Martín	0	0,0	0	0,0	1	1,0	1	2,8
Tacna	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Tumbes	1	4,0	0	0,0	1	1,0	0	0,0
Ucayali	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Total	23	100,0	9	100	96	100,0	36	100,0

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

Tabla 3. Grupos de departamentos con grupos de pobreza de los abuelos

Grupos de pobreza	Frecuencia de abuelos de portadores de SHI	%	p*	Frecuencia de abuelos de portadores (deleción en *CATSPER2*)	%	p*
Grupo 1[£] (4,48%)	9	9,4%	0,020*	5	13,9%	0,006*
Grupo 2[£] (11,64%)	14	14,6%	0,369	8	22,2%	0,048*
Grupo 3[£] (32,24%)	35	36,5%	0,377	16	44,4%	0,117
Grupo 4[£] (47,69%)	37	38,5%	0,073	7	19,4%	<0,001*
Grupo 5[£] (3,95%)	1	1,1%	0,143	0	0%	0,224
TOTAL	96	100,0%		36	100,0%	

* Valor de p según chi cuadrado con bondad de ajuste de acuerdo con las proporciones reales de los diferentes grupos de pobreza basado en datos del INEI[£].
Grupo 1: Cajamarca.
Grupo 2: Amazonas, Ayacucho, Huancavelica, Huánuco, Loreto, Pasco, Puno.
Grupo 3: Áncash, Apurímac, Junín, La Libertad, Lima, Moquegua, Piura, Prov. Const. del Callao, San Martín.
Grupo 4: Arequipa, Cusco, Lambayeque, Lima Metropolitana, Madre de Dios, Tacna, Ucayali.
Grupo 5: Ica, Tumbes.

Tabla 4. Frecuencia e intervalo de confianza para el síndrome hipoacusia-infertilidad en la población peruana.

SHI				Intervalo de confianza al 95%	
N°	**n**	**%**	**Frecuencia según población**	**Inf**	**Sup**
Sanos	2119	98,9	33 029 336	32 860 015	33 168 935
Portadores	23	1,1	367 363	227 765	536 685
Enfermos	0	<0,001	<0,001	0	57 442
Total	2142	100%	33 396 700		

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

Tabla 5. Frecuencia e intervalo de confianza para CATSPER2 en la población peruana.

CATSPER2				Intervalo de confianza al 95%	
N°	**n**	**%**	**Frecuencia según población**	**inf**	**sup**
Sanos	2133	99,6	33 263 113	33 130 862	33 332 578
Portadores	9	0,4	133 587	6 412	265 838
Enfermos	0	<0,001	<0,001	0	57 442
Total	2142	100%	33 396 700		

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

ANEXO N°1

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS								
Nombre y apellidos	HC		teléfono	edad				
Procedencia del paciente	Procedencia de la madre	Edad de la madre	Procedencia de la abuela materna	Procedencia del abuelo materno	Procedencia del padre	Edad del padre	Procedencia de la abuela paterna	Procedencia del abuelo paterno
Diagnóstico clínico								
Deleción de genes CATSPER2 y STRC			Tamaño de la CNV		ROH			

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS

UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

COMITÉ INSTITUCIONAL DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

CONSTANCIA N° 043-CIEI-CIENTÍFICA-2023

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: **PRE-15-2022-00459**
Título: **PRESENTACION DE LOS PORTADORES DEL SINDROME HIPOACUSIA INFERTILIDAD EN EL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO DE BREÑA**

Investigador(a): **LUANA CAROLINA VENTURA CUELLAR, KEVIN BRYAN AVILES JASCHA**

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 14 de agosto del 2024), 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.

Villa El Salvador, 15 de febrero de 2023

Mg. Cinthya Ruth Chipana Herquinio
Presidente
Comité Institucional de Ética en Investigación

T /(511) 610 6738
informes@cientifica.edu.pe
Asesoría al postulante
• Campus Villa 2 - Panamericana Sur km 19
• Calle Cantuarias 398, Miraflores

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS

UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

CIENTÍFICA
UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

RESOLUCIÓN DIRECTORAL ACADÉMICA DE CARRERA No. 099 - DACMH-DAFCS-U. CIENTIFICA-2024

Lima, 13 de febrero del 2024

VISTO:

El informe de revisión independiente académica y la aprobación de un Comité de Ética del proyecto de tesis titulado: **""PRESENTACION DE LOS PORTADORES DEL SINDROME HIPOACUSIA INFERTILIDAD EN EL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO DE BREÑA".**

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: **"PRESENTACION DE LOS PORTADORES DEL SINDROME HIPOACUSIA INFERTILIDAD EN EL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO DE BREÑA",** presentado por los alumnos: Avilés Jascha, Kevin Bryan y Ventura Cuellar, Luana Carolina con N° de registro: **PRE-15-2022-00459.**

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

Regístrese, comuníquese y archívese.

Mg. JORDI GRAU MONGE
DECANO
CARRERA DE MEDICINA HUMANA

c.c. Archivo

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis

TESIS

UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

Dear luana ventura,

Your manuscript "Determination of carriers of deafness-infertility syndrome in Peru" has been successfully submitted and is being delivered to the Editorial Office of *American Journal of Medical Genetics Part A* for consideration.

You will receive a follow-up email with further instructions from the journal editorial office, typically within one business day. That message will confirm that the editorial office has received your submission and will provide your manuscript ID.

Thank you for submitting your manuscript to *American Journal of Medical Genetics Part A*.

Sincerely,
The Editorial Staff at American Journal of Medical Genetics Part A

By submitting a manuscript to or reviewing for this publication, your name, email address, and affiliation, and other contact details the publication might require, will be used for the regular operations of the publication, including, when necessary, sharing with the publisher (Wiley) and partners for production and publication. The publication and the publisher recognize the importance of protecting the personal information collected from users in the operation of these services and have practices in place to ensure that steps are taken to maintain the security, integrity, and privacy of the personal data collected and processed. You can learn more by reading our data protection policy. In case you don't want to be contacted by this publication again, please send an email to ajmgeditorial@wiley.com.

Link revista: https://onlinelibrary.wiley.com/journal/15524833

Tesis publicada con autorización del autor
No olvide citar esta tesis