

**UNIVERSIDAD NACIONAL AGRARIA
LA MOLINA**

FACULTAD DE CIENCIAS



**"DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE ENFERMEDADES RARAS EN
EL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO (SEDE BREÑA)
EN EL PERIODO 2014-2017"**

Trabajo De Suficiencia Profesional Para Optar Por El Título De:
BIÓLOGA

FLOR DEL MILAGRO VÁSQUEZ SOTOMAYOR

LIMA-PERÚ

2023

**La UNALM es la titular de los derechos patrimoniales de la presente investigación
(Art. 24 Reglamento de Propiedad Intelectual)**

DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE ENFERMEDADES RARAS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO (SEDE BREÑA) EN EL PERIODO 2014-2017

INFORME DE ORIGINALIDAD

8%

INDICE DE SIMILITUD

7%

FUENTES DE INTERNET

4%

PUBLICACIONES

%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

Gretty Villena Chávez, Ph.D
Asesora

FUENTES PRIMARIAS

1

www.colibri.udelar.edu.uy

Fuente de Internet

1%

2

aprenderly.com

Fuente de Internet

1%

3

Emma van Bodegraven, Jacqueline A Sluijs, Katherine A Tan, Pierre A.J.T. Robe, Elly M. Hol. "New GFAP splice isoform (GFAP μ) differentially expressed in glioma translates into 21 kDa N-terminal GFAP protein", Cold Spring Harbor Laboratory, 2020

Publicación

<1%

4

patents.google.com

Fuente de Internet

<1%

5

idoc.pub

Fuente de Internet

<1%

6

doczz.es

Fuente de Internet

<1%



Recibo digital

Este recibo confirma que su trabajo ha sido recibido por Turnitin. A continuación podrá ver la información del recibo con respecto a su entrega.

La primera página de tus entregas se muestra abajo.

Autor de la entrega: Flor Vásquez
Título del ejercicio: TSP2023
Título de la entrega: DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE ENFERMEDADES RARAS EN E...
Nombre del archivo: TSP_Monografia_1.pdf
Tamaño del archivo: 1.64M
Total páginas: 70
Total de palabras: 19,662
Total de caracteres: 103,265
Fecha de entrega: 28-sept.-2023 03:12p. m. (UTC-0500)
Identificador de la entre... 2179867849

UNIVERSIDAD NACIONAL AGRARIA LA MOLINA
FACULTAD DE CIENCIAS



"DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE ENFERMEDADES RARAS EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO (SEDE BREÑA) EN EL
PERIODO 2014-2017"

TRABAJO DE SUFICIENCIA PROFESIONAL PARA OPTAR POR EL
TÍTULO DE BIÓLOGO

FLOR DEL MILAGRO VÁSQUEZ SOTOMAYOR

LIMA-PERÚ
2022

Gretty Villena Chávez, Ph.D
Asesora

**UNIVERSIDAD NACIONAL AGRARIA
LA MOLINA**

FACULTAD DE CIENCIAS

**"DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE ENFERMEDADES RARAS EN
EL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO (SEDE BREÑA)
EN EL PERIODO 2014-2017"**

Trabajo De Suficiencia Profesional Para Optar Por El Título De:
BIÓLOGA

Presentada por:
FLOR DEL MILAGRO VÁSQUEZ SOTOMAYOR

Sustentada y aprobada por el siguiente jurado:

Dra. Rosa Amelia Espejo Joya
PRESIDENTE

Ph.D. Roberto Carlos Mansilla Samaniego
MIEMBRO

Mg. Sc. María del Rosario Castro Muñoz
MIEMBRO

Ph.D. Gretty Katherina Villena Chávez
ASESORA

DEDICATORIA

Este trabajo está dedicado a todas las personas que me apoyaron y creyeron en mí durante mis años de formación académica y profesional. En primer lugar, le dedico mi trabajo a mis padres, Limo y Betty, quienes tuvieron la fuerza, paciencia y sabiduría suficientes para apoyarme en mi segunda carrera, aun cuando no era lo que ellos habrían querido para mí. En segundo lugar, dedico este trabajo a aquellos profesionales de la salud que confiaron en mí para poder dar un paso importante en el desarrollo del diagnóstico molecular en el SGEIM. Sin el apoyo de mi familia, y sin el trabajo sinérgico del equipo excelente de personas del cual formo parte, no se hubiesen alcanzado los logros descritos en la presente monografía.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por siempre acompañarme y abrirme camino en mi trayectoria académica y profesional. Él puso y sigue poniendo en mi vida gente maravillosa de la cual yo puedo aprender.

Agradezco a la Dra. Milana Trubnykova, médico genetista y amiga, quién fue la primera que confió en mí y me ayudó a ingresar a este mundo del diagnóstico de enfermedades genéticas en el INSN. Su constancia y su particular forma de explicar conceptos clínicos, me ayuda a comprender y valorar el mundo de la genética clínica.

Agradezco al Dr. Hugo Abarca Barriga, médico genetista y Jefe del SGEIM durante el periodo en el que se desarrolló el presente trabajo. Él decidió contratarme y arriesgarse a poner el futuro del laboratorio de Biología Molecular en mis manos, cargo que asumí con gran responsabilidad y algunos nervios. Desde entonces, siempre me explicó las necesidades del Servicio y lo que esperaba de mi trabajo. Agradezco su paciencia para explicarme todo aquello que yo desconocía, especialmente lo relacionado a procesos administrativos. Al poco tiempo, logramos tener fluidez en nuestro trabajo, basada en la confianza, el respeto y la comunicación. Agradezco también al Dr. Mario More, entonces Jefe del Departamento de Biotecnologías, quién aprobó mi contrato.

Agradezco a la Dra. Bertha Gallardo y al Dr. Miguel Chávez (QEPD), que durante múltiples conversaciones me ayudaron a entender las necesidades de los pacientes, los diagnósticos, y todo aquello relacionado con la genética médica que yo desconocía. Los cuatro médicos genetistas de ese entonces fueron motivadores, amables, considerados y siempre respetaron y apoyaron mi labor.

Agradezco infinitamente al equipo de laboratorio del SGEIM. Este gran grupo humano conformado por biólogos y tecnólogos médicos, me recibió amablemente y me insertó en el flujo del día a día. Doy gracias a mis compañeros de citogenética (Rossana, Chío, Félix, Sulema, Nancy y Rosmery) quienes siempre me han apoyado. Con ellos he aprendido

muchas cosas laborales, pero también humanas y gracias a ellos también he desarrollado mi paciencia. Mención especial tiene Felix, biólogo citogenetista y amigo, a quien convencí de cambiarse de área, a Biología Molecular. Tras un período largo de convencimiento, empezó a trabajar conmigo y agradezco su confianza, responsabilidad y entrega al trabajo. Sus observaciones y sugerencias siempre son útiles y ayudan a mejorar nuestra labor. Otra mención especial tiene Nancy, bióloga citogenetista y amiga, quien me entrenó para tomar muestras de sangre periférica, ofreciéndome su brazo para mi primera práctica.

No puedo dejar de agradecer a nuestro personal administrativo, quienes con su constante trabajo enlazan las áreas médicas y de laboratorio y se encargan de todos los trámites necesarios con los pacientes, para que nosotros podamos enfocarnos en nuestro trabajo. Agradezco a la Sra. Carmen Refulio, quién en mi primer día de trabajo me dijo que en el Servicio se requería a alguien que se ponga la camiseta y que no venga solamente a cobrar sus horas. Eso siempre lo tengo presente. Agradezco al Sr. Ricardo Lachira por su infinita paciencia y buen trato, que introducen un tono de calma en el laboratorio. Sin ellos, el Servicio entra en caos, lo cual ya se ha evidenciado previamente cuando alguno pide vacaciones.

Si bien las relaciones interpersonales no son perfectas, la dinámica que existe en el SGEIM, a mi parecer, es más como de una familia, y eso lo valoro mucho. Y es por eso que trabajar en este entorno me ha permitido no sólo crecer como profesional, sino también como ser humano. En este sentido, agradezco a todos su respeto, su cariño, su apoyo y la confianza que siguen depositando en mí para poder avanzar todos juntos como SGEIM.

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN.....	v
ABSTRACT.....	vi
I. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 PROBLEMÁTICA.....	4
1.2 OBJETIVOS.....	6
II. REVISIÓN DE LITERATURA.....	7
2.1 SÍNDROME DE X-FRÁGIL.....	7
2.2 ATROFIA MUSCULAR ESPINAL (AME).....	8
2.3 ENFERMEDADES DE DIFERENCIACIÓN SEXUAL ASOCIADAS AL GEN <i>SRY</i>	9
2.4 ACONDROPLASIA	9
2.5 SÍNDROME DE MUENKE.....	10
2.6 SÍNDROME DE BERARDINELLI-SEIP.....	11
III. DESARROLLO DEL TRABAJO.....	13
3.1 SITUACIÓN INICIAL.....	13
3.2 CONTRIBUCIÓN.....	14
IV. MATERIALES Y MÉTODOS.....	18
V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	23
5.1 ATROFIA MUSCULAR ESPINAL (AME).....	23
5.2 ENFERMEDADES DE DIFERENCIACIÓN SEXUAL ASOCIADAS AL GEN <i>SRY</i>	26
5.3 SÍNDROME DE X-FRÁGIL.....	35
5.4 ACONDROPLASIA	39
5.5 SÍNDROME DE MUENKE.....	41
5.6 SÍNDROME DE BERARDINELLI-SEIP.....	43
5.7 CHROMOSOME MICROARRAY ANALYSIS (CMA).....	45
VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	54
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	56
VIII. ANEXOS	63

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Resumen de los casos alterados encontrados mediante la prueba molecular X, Y, y gen <i>SRY</i> en el SGEIM durante el período 2015-2022.....	30
--	----

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Optimización de la prueba molecular de AME.....	24
Figura 2. Pacientes de AME.....	25
Figura 3. Número anual de pacientes para la prueba de diagnóstico de AME.....	26
Figura 4. Optimización de la prueba molecular de X, Y, <i>SRY</i>	27
Figura 5. Distribución anual de los pacientes de X, Y, <i>SRY</i> por diagnóstico de ingreso.....	28
Figura 6. Número anual de pacientes para la prueba de diagnóstico de X, Y, <i>SRY</i>	29
Figura 7. Optimización de la prueba molecular de X-frágil.....	36
Figura 8. Número anual de pacientes para la prueba de diagnóstico de X-frágil.....	37
Figura 9. Distribución anual de los pacientes de X-frágil por diagnóstico de ingreso.....	38
Figura 10. Distribución de alteraciones encontradas como resultado de la prueba de X-frágil.....	39
Figura 11. Optimización de la prueba molecular de acondroplasia.....	40
Figura 12. Número anual de pacientes para la prueba de diagnóstico de acondroplasia.....	41
Figura 13. Optimización de la prueba molecular de Muenke.....	42
Figura 14. Número anual de pacientes para la prueba de diagnóstico de Muenke.....	43
Figura 15. Optimización de la prueba molecular de Lipodistrofia tipo 2.....	44
Figura 16. Número anual de pacientes para la prueba de diagnóstico de lipodistrofia tipo 2.....	45
Figura 17. Distribución de resultados de CMA en el período 2016-2017.....	46
Figura 18. Distribución anual de los pacientes de CMA por edad en el período 2016-2022.....	47
Figura 19. Distribución de resultados de CMA en el período 2016-2022.....	48
Figura 20. Pacientes atendidos en el SGEIM anualmente.....	49
Figura 21. Distribución anual de pruebas de diagnóstico en el SGEIM.....	50
Figura 22. Distribución porcentual anual de pacientes por tipo de prueba.....	50
Figura 23. Exámenes cubiertos por el SIS en el período 2015-2022.....	51

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Resolución Ministerial No. 230-2020-MINSA.....	63
---	----

RESUMEN

El Servicio de Genética y Errores Innatos del Metabolismo (SGEIM) del Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN) se encarga del diagnóstico y tratamiento de las enfermedades genéticas que aquejan a niños entre 0-17 años, a nivel nacional. A fines del 2014, era evidente que se requería la implementación de pruebas moleculares para el diagnóstico de enfermedades raras. Inicialmente, las enfermedades que se priorizaron para la búsqueda de diagnóstico molecular fueron: X-frágil, atrofia muscular espinal (AME) y desórdenes sexuales asociados a la presencia o ausencia del gen *SRY*. Las pruebas se implementaron y validaron utilizando las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de punto final y electroforesis. Posteriormente, se implementaron pruebas moleculares para el diagnóstico de acondroplasia y el síndrome de Muenke, entre otras, mediante técnicas de PCR, digestión enzimática y electroforesis. En el año 2015, ingresaron al INSN-Breña los equipos en “cesión en uso” necesarios para realizar la prueba de diagnóstico mediante CMA (*chromosome microarray analysis*) para detectar rearrreglos cromosómicos menores de 5 Mb, que no pueden detectarse mediante la prueba de cariotipo convencional. Con esta plataforma, el INSN se convirtió en la primera entidad pública a nivel nacional en realizar este tipo de examen. Además, se logró que la mayoría de las pruebas ofrecidas fueran cubiertas por el SIS, poniéndolas a disposición de toda la población asegurada, lo cual se tradujo en el crecimiento del número de muestras. Mi trabajo en el período 2014-2018 no sólo consistió en la parte de implementación y análisis de pruebas, sino que también tuvo un fuerte componente logístico y administrativo. Luego de mi partida, en el 2018, el Laboratorio siguió ofreciendo las pruebas moleculares establecidas y además implementaron la técnica de secuenciación exómica (WES), adquiriendo los equipos respectivos en “cesión en uso” y obteniendo el entrenamiento necesario para el análisis bioinformático. Debido a este progreso, el laboratorio de Biología Molecular del SGEIM cuenta en la actualidad con una cartera de servicios de aproximadamente 10-12 pruebas moleculares, todas cubiertas por el SIS, y realizadas por 4 biólogos calificados.

Palabras clave: INSN, SGEIM, genética, X-frágil, atrofia muscular espinal, CMA.

ABSTRACT

The Servicio de Genética y Errores Innatos del Metabolismo (SGEIM) from the Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN) oversees the diagnosis and treatment of genetic diseases that affect children between 0-17 years, nationwide. By the end of 2014, the need for the implementation of molecular tests for the diagnosis of rare diseases was evident. Initially, the following diseases were prioritized for the search of molecular diagnosis: fragile X syndrome, spinal muscular atrophy, and sexual disorders associated with the presence or absence of *SRY*. The first tests were developed, implemented, and validated using techniques such as endpoint polymerase chain reaction (PCR) and electrophoresis. Later, molecular tests for the diagnosis of achondroplasia and Muenke syndrome, among others, were implemented using techniques such as endpoint PCR, enzymatic digestion, and electrophoresis. In 2015, the Institute welcomed all the necessary devices to perform CMA (*chromosome microarray analysis*), a test that can detect chromosomal rearrangements under 5 Mb, which cannot be detected by conventional karyotyping. With this platform, the INSN became the first public institution to offer this kind of test. Moreover, we achieved for most of the tests to be covered by SIS, making them available for the entire paediatric population covered by this kind of insurance. This was translated into an increase in the number of samples received. My work between the years 2014 and 2018 not only involved the implementation and analysis of tests, but had also a strong logistical and administrative component. After my departure, in 2018, the laboratory continued offering the molecular tests previously established, and further expanded via the implementation of next generation sequencing (WES). Due to this progress the SGEIM molecular biology laboratory, to date, offers approximately 10-12 diagnostic tests, all covered by SIS, and performed by 4 qualified biologists.

Keywords: INSN, SGEIM, genetics, fragile X, spinal muscular atrophy, CMA

I. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades raras o huérfanas (ERH) se definen en Europa como aquellas que afectan a menos de 1 en 2000 individuos de la población general (European Organisation for Rare Diseases, 2005), mientras que en USA se definen como aquellas que afectan a menos de 1 en 1250 personas. Estas enfermedades permanecen en baja frecuencia, ya que usualmente afectan negativamente la reproducción humana (Boycott et al., 2017; Quintana-Murci, 2016). Se estima que existen alrededor de 7000 enfermedades raras, de las cuales aproximadamente el 80% tienen una causa genética (J. Amberger et al., 2009; J. S. Amberger et al., 2015). La gran mayoría de estas enfermedades (50-75%) afectan a los niños, y un tercio de ellos no sobreviven su quinto año de vida (European Organisation for Rare Diseases, 2005). En general, las enfermedades raras son responsables de un 35% de muertes en el primer año de vida, además de causar múltiples hospitalizaciones pediátricas (Dodge et al., 2011; Yoon et al., 1997). En el Perú, se aprobó en el año 2011 la Ley N° 29698, que declara de interés nacional y preferente atención el tratamiento de personas que padecen de ERH. Actualmente hay una nueva norma aprobada en el 2022 por el Ministerio de Salud de Perú (MINSa) con RM N° 230-2020-MINSa, que lista 546 ERH reconocidas a nivel nacional.

El diagnóstico genético trata de encontrar la causa molecular precisa (genotipo) que explica el fenotipo del paciente (Wright et al., 2018). El diagnóstico correcto y oportuno de enfermedades raras en niños, aun cuando la gran mayoría de ellas no tiene cura ni tratamiento hasta la fecha, es imperativo. En el mejor de los casos, permite dirigir al paciente hacia el tratamiento óptimo y multidisciplinario. En el resto de los casos, el diagnóstico oportuno hace posible desplegar técnicas de manejo de la enfermedad, tales como terapias y algunos cursos de medicamentos que podrían mejorar la calidad de vida del niño, ralentizar el avance del fenotipo o postergar la aparición de síntomas. Además, la obtención de un diagnóstico tiene grandes beneficios psicológicos para la familia del niño afectado, ya que pueden acabar con la incertidumbre (que a veces toma años de interminables citas con distintos médicos) y conocer más acerca de la enfermedad, saber cuál es el pronóstico, saber a qué atenerse, y pueden unirse a grupos de apoyo

nacionales o internacionales para lidiar con la carga de la enfermedad, reduciendo la sensación de aislamiento social. Asimismo, un correcto diagnóstico en todos los casos permite brindar asesoría al paciente y asesoría reproductiva a los familiares de primer grado y otros, si es preciso. Al determinar el riesgo que tendrían los futuros hermanos del paciente de padecer la misma enfermedad, se permite a los padres tomar control sobre su planificación familiar y explorar opciones reproductivas para tener descendientes sanos. Sin embargo, encontrar el diagnóstico preciso para cada paciente, aún en países desarrollados, es un gran reto debido a la gran variabilidad fenotípica y genética asociada a cada enfermedad, la limitada información que aún se tiene sobre muchas condiciones, y el completo desconocimiento de la existencia de muchas otras. En nuestro país, se suman a este reto la falta de presupuesto para equipos y reactivos, y la falta de personal especializado en campo, además de un masivo desconocimiento y desinterés político hacia el diagnóstico de las enfermedades raras. A nivel mundial, el tiempo promedio para el diagnóstico de una enfermedad rara es de 5 años (*Global Commission on Rare Disease*, n.d.)

Las variantes genéticas causantes de enfermedades pueden afectar desde bases únicas dentro del ADN (*SNV-single nucleotide variant*), hasta regiones más grandes, produciendo rearrreglos cromosómicos numéricos o estructurales. Estos últimos pueden presentarse como deleciones, duplicaciones, translocaciones, o inversiones de tamaños que varían desde unos cuantos nucleótidos hasta cromosomas enteros. En el caso de que se afecte el número total de cromosomas se habla de una aneuploidía, como por ejemplo las trisomías (síndrome de Down, síndrome de Edwards, síndrome de Patau, síndrome de Klinefelter, entre las más conocidas), o de una monosomía (síndrome de Turner). Por otro lado, en un mismo individuo se puede encontrar distintas líneas celulares con distintos genotipos lo cual se conoce como mosaicismo. El efecto de esta condición dependerá del porcentaje de mosaicismo y de los genes comprometidos. Para añadir otra capa de complejidad, el fenotipo ocasionado por cualquier alteración genética depende también de la penetrancia de los genes en cuestión y de la tolerancia a la variación de copias de cada gen afectado (dosis génica). Por ejemplo, se sabe que tenemos 2 copias de cada gen, sin embargo, algunos genes son tolerantes a la falta de una de las copias o a la presencia de una copia extra (duplicación), no afectando el fenotipo. En el caso del cromosoma X, el efecto de una misma variación será diferente en hombres y mujeres ya que los hombres solamente tienen un cromosoma X y generalmente las variantes en este cromosoma tienen un efecto casi directo en el fenotipo, mientras que

las mujeres son más tolerantes a las variantes que se puedan presentar debido al fenómeno de inactivación de uno de los cromosomas X. Como consecuencia, el diagnóstico clínico de enfermedades genéticas es bastante complejo y requiere de exámenes citogenéticos y pruebas moleculares que puedan brindar certeza acerca de la causa genética.

El Área de Genética en el Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN) fue fundada por la Dra. Eva Klein de Zighelboim. En el año 1991 se le asignó los ambientes de laboratorio con los que se cuenta en la actualidad y en el año 1998 fue reconocido como Servicio. Inicialmente, perteneció al Dpto. de Patología (RD N° 040-DG-INSN-98 con fecha de 20 de mayo del 1998), donde los recursos que se le asignaban eran muy limitados. En el año 2004 se realizaron mejoras en la infraestructura y se inauguró el Laboratorio Molecular “María Dolores Rodríguez De Zubilluaga”. En el año 2005, el Servicio pasó a pertenecer al Departamento de Biotecnologías y en el año 2015 toma el nombre de Servicio de Genética y Errores Innatos del Metabolismo (SGEIM) mediante la RD N° 117-DG-INSN-2015. En la actualidad, el SGEIM depende del Departamento de Investigación y Docencia de Biotecnologías y de la Dirección de Investigación y Docencia en Apoyo al Diagnóstico y Tratamiento (DEIDADT).

El INSN es un centro pediátrico, líder en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades que aquejan a menores de 18 años, a nivel nacional. Como parte de este Instituto, el SGEIM se encarga del diagnóstico, asesoría y tratamiento de las enfermedades genéticas en la población nacional pediátrica. La frecuencia de desórdenes genéticos diagnosticados en el SGEIM en el periodo 2014-2018 ha sido previamente publicada (Guio et al., 2018). Además, la Dra. Klein, a través de los años, elaboró el archivo iconográfico de muchos pacientes, el cual sirvió de base para la redacción del actual Atlas de Dismorfología Pediátrica, que publicó en colaboración con los demás médicos genetistas del Servicio (Gallardo Jugo et al., 2012), y que fue ganador del premio Hipólito Unanue a la mejor investigación científica en el año 2012. El objetivo del SGEIM es ser considerado un centro de referencia de la especialidad en el país.

1.1 PROBLEMÁTICA

El SGEIM del INSN-Breña fue creado en 1991 y nace como consultorio del Departamento de Patología, asumiendo la jefatura la Dra. Eva Klein de Zigelboim. En el año 2006, se inició la implementación de un laboratorio que en una nota del Ministerio fue descrita de la siguiente manera: “un moderno laboratorio molecular donde se podrán realizar estudios de ADN que permitan la detección de enfermedades génicas y su oportuno tratamiento (...) Cuenta con un termociclador para la realización de PCR (reacción en cadena de la polimerasa), mediante el cual se podrán detectar enfermedades génicas; un adaptador *in situ*, para la realización de la técnica de FISH (hibridación *in situ* con fluorescencia), que permitirá la localización de micro deleciones en los cromosomas. A esto se suma una cabina de flujo laminar y un equipo completo de electroforesis, para realizar el diagnóstico certero de enfermedades mendelianas, a partir de ello un manejo adecuado con asesoramiento dirigido, así como la detección de alteraciones cromosómicas no detectables por estudios convencionales” (Ministerio de Salud, 2006). Lo cierto es que, a través de los años, el Laboratorio de Genética sólo ofreció el examen de cariotipo convencional. El diagnóstico por FISH no pudo concretarse debido a problemas con los equipos. Para ninguno de estos exámenes se requería aislar ADN y por lo tanto el termociclador sólo fue usado para proyectos de investigación desarrollados en esos años, aunque en algún momento dejó de funcionar y no pudo ser reparado.

En el 2014, los únicos exámenes de diagnóstico que se realizaban en el SGEIM eran estudios citogenéticos como el cariotipo con bandas G en sangre periférica, cariotipo con bandas G en médula ósea, y cromatina sexual. A nivel estatal, no existía ningún centro de salud asociado al Ministerio de Salud (MINSA) o ESSALUD que ofreciera exámenes moleculares realizados en el país para el diagnóstico de enfermedades raras. Una de las causas puede ser el elevado costo de los equipos de diagnóstico molecular y la falta de presupuesto del Estado, y en el caso del INSN-Breña, la falta de personal especializado en biología molecular. Además, existía una clara falta de interés de parte del Gobierno, perpetuada por varios períodos, para atender la demanda de exámenes y tratamientos que requiere la población con ERH, tanto es así que no existe hasta la fecha un estudio preciso de la población afectada en nuestro país. La Ley N° 29698 aprobada en el año 2011, que declara de interés nacional y

preferente atención el tratamiento de personas que padecen de ERH, no tenía reglamento aun habiéndose promulgado años antes. Esta falta de interés se debe probablemente a la baja frecuencia de las ERH en comparación con otras afecciones como, por ejemplo, la anemia o las enfermedades por vectores (dengue, zika, etc.). Pero a la vez se añade el gran desconocimiento que se tiene de las ERH y cómo estas afectan la calidad de vida de los pacientes y sus familias.

En el 2014, el laboratorio de biología molecular del SGEIM adquirió un termociclador y se abrió la posibilidad de iniciar la implementación de pruebas de diagnóstico mediante pruebas de PCR de punto final. Además, en el año 2015 ya estaba en proceso una licitación para la implementación de la prueba de CMA en el SGEIM. Si el proceso se desarrollaba sin mayores contratiempos, los equipos requeridos para la prueba ingresarían al INSN-Breña en modalidad “cesión en uso”. Esto implicaba que se tendría a disposición equipos necesarios que el INSN no pudo comprar antes por falta de presupuesto, como un espectrofotómetro para cuantificación de ADN, una fuente de poder, un fotodocumentador para visualización de geles de agarosa, una cabina de bioseguridad para la preparación de reacciones, entre otros.

Frente a esta situación, era clara la necesidad del SGEIM de contar con un biólogo molecular que pueda apoyar en la implementación del nuevo laboratorio y desarrolle algunas pruebas de diagnóstico genético, utilizando distintas técnicas moleculares.

1.2 OBJETIVOS

GENERAL

Implementar, optimizar, y estandarizar distintas pruebas genéticas basadas en técnicas moleculares para el diagnóstico de enfermedades raras en el SGEIM del INSN-Breña.

ESPECÍFICOS

1. Implementar y validar la prueba de diagnóstico de X-frágil (ya que el kit existe en el mercado, pero no se ha utilizado antes en el Perú).
2. Implementar, optimizar y validar la prueba de diagnóstico molecular de atrofia muscular espinal (por presencia/ausencia del gen *SMN1*), en base a la literatura existente.
3. Implementar, optimizar y validar la prueba molecular para detectar los cromosomas sexuales y el gen *SRY*, en base a la literatura existente.
4. Implementar, optimizar y validar las pruebas de diagnóstico molecular de acondroplasia, en base a la literatura existente.
5. Implementar, optimizar y validar las pruebas de diagnóstico molecular de lipodistrofia tipo 2 (gen *BSCL2*), en base a la literatura existente.
6. Implementar, optimizar y validar las pruebas de diagnóstico molecular de síndrome de Muenke, en base a la literatura existente.
7. Verificar la correcta implementación de la prueba de CMA.
8. Poner todas las pruebas validadas en marcha, verificando los trámites necesarios para ofrecerlas a los pacientes.

II. REVISIÓN DE LA LITERATURA

La prueba inicial y tradicional que apoyó al diagnóstico genético fue la prueba citogenética de baja resolución que presenta como resultado el cariotipo del paciente. El cariotipo con bandas G tiene una resolución de 5-7 Mb y se usa en el diagnóstico de aneuploidias comunes, así como también de variantes estructurales mayores al tamaño previamente mencionado. Las variantes estructurales más pequeñas (*CNV-copy number variation*) pueden ser detectadas mediante cariotipo molecular utilizando *microarrays* (*CMA-chromosome microarray analysis*) con una resolución de aproximadamente 50-100 kb. De esta manera se pueden detectar microdeleciones y/o microduplicaciones no balanceadas. Se ha reportado previamente que la prueba de CMA provee una tasa de diagnóstico mayor (15 -20%) que el cariotipo con bandas G (3% excluyendo aneuploidías) en pacientes con discapacidad intelectual (DI), retraso global del desarrollo (RGD), trastorno del espectro autista (TEA) y anomalías congénitas múltiples, y que por lo tanto debe ser la primera prueba de diagnóstico en pacientes con el fenotipo previamente mencionado (Miller et al., 2010).

2.1 SÍNDROME DE X-FRÁGIL

Pero las CNV no son la única causa de DI o TEA. Pacientes que presentan DI, TEA o trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) podrían sufrir del síndrome de X-frágil (OMIM #300624). Es un desorden no mendeliano y monogénico, que aparece cuando los tripletes CGG de la zona promotora (ubicada en 5'UTR) del gen de la proteína del retraso mental del cromosoma X frágil 1 (*FMRI*), localizado en Xq27.3, se multiplican ("expanden"). Si esta expansión va más allá de las 200 repeticiones (conocida como "mutación completa"), el promotor del gen se metila y la transcripción del gen se inactiva (Verkerk et al., 1991), aunque los mecanismos exactos que ocasionan el fenotipo no se conocen bien. Los alelos normales tienen menos de 45 repeticiones, los alelos pre-mutados tienen entre 55 y 200 repeticiones, y los alelos con mutación completa contienen más de 200 repeticiones. El alelo pre-mutado puede expandirse a una mutación completa durante la transmisión de la línea materna, dando como consecuencia un hijo con X-frágil o una niña

portadora de la mutación completa. Además, existe una zona intermedia o “zona gris” que se encuentra entre las 45 y 55 repeticiones. La literatura acerca de la relación de esta zona con el fenotipo aún es escasa. La región 5´UTR de *FMRI* es inestable (revisado en (Tabolacci et al., 2022)), con tendencia mayor a expandir tripletes que a contraerlos (aunque también se ha observado), lo cual eleva el riesgo del síndrome con cada generación. Es importante agregar que en los últimos años se ha reportado que el síndrome de X-frágil no está relacionado únicamente al número de repeticiones de tripletes CGG. La literatura indica que si dentro de la región repetida existen tripletes AGG, estos podrían otorgar estabilidad a la región y evitar su expansión (Domniz et al., 2018; Nolin et al., 2019; Villate et al., 2020). La prevalencia del síndrome del X-frágil en la población general es de 1:7143 varones y de 1:11112 mujeres (Hunter et al., 2014). Aproximadamente el 30% de niñas y 90% de niños con la mutación completa presentan DI, y el 60% de niños varones presentan TEA (Salcedo-Arellano et al., 2020). Adicionalmente, los alelos pre-mutados están asociados a una condición neurodegenerativa de aparición tardía (>50 años), denominada síndrome de temblor/ataxia asociado al X-frágil (OMIM #300623), cuyo riesgo se incrementa con la edad y que afecta el 33% de hombres portadores y el 5-10% de mujeres portadoras (Tabolacci et al., 2022). Las mujeres tienen además un riesgo elevado de menopausia precoz (antes de los 40 años), infertilidad y disfunción ovárica (OMIM # 311360) que se presenta en alrededor del 20% de mujeres jóvenes portadoras de pre-mutación (Allingham-Hawkins et al., 1999). La prevalencia de la pre-mutación en la población general se ha estimado como 1:855 varones y 1:291 mujeres (Hunter et al., 2014). El síndrome del X-frágil es la enfermedad monogénica que produce el mayor número de casos de DI y TEA no sindrómico en el mundo, y por lo tanto, bajo criterio médico, su detección mediante una prueba molecular se realiza en primera línea para pacientes con dicho fenotipo (Robert et al., 2017).

2.2 ATROFIA MUSCULAR ESPINAL (AME)

Por otro lado, una de las enfermedades neuromusculares de mayor prevalencia (1 en 10000 nacidos vivos) es la atrofia muscular espinal (AME, OMIM # 253300) (Groen et al., 2018), que puede ser diagnosticada en los primeros años de vida mediante diagnóstico genético molecular. La AME es un desorden autosómico recesivo asociado a deleciones en el gen de supervivencia de las neuronas motoras 1 (*SMN1*), localizado en 5q13. Deleciones o mutaciones en este gen producen la pérdida de la proteína y, en consecuencia, la pérdida de neuronas motoras funcionales, ocasionando una progresiva y severa debilidad y atrofia

muscular. Debido a esto, la AME es la causa monogénica más común de mortalidad infantil (Iftikhar et al., 2021). Todo niño que presente hipotonía o debilidad muscular debe realizarse la prueba molecular ya que, por ejemplo, la AME tipo 1 tiene un tratamiento cuya mayor probabilidad de éxito se da si es administrado en los 6 primeros meses de vida (Keinath, M.C. et al., 2021).

2.3 ENFERMEDADES DE DIFERENCIACIÓN SEXUAL ASOCIADAS AL GEN *SRY*

La presencia de los cromosomas sexuales XX o XY completos y perfectamente funcionales determina las características sexuales de las personas (revisado en (Sánchez, 1997)). El gen de la región Y de determinación sexual (*SRY*) localizado en la región distal del cromosoma Y (Yp11.3), codifica una de las proteínas principales que inhiben la formación de ovarios y promueven la formación de testículos, siendo uno de los responsables de la diferenciación sexual masculina. Las regiones distales de Xp e Yp son pseudoautosómicas y sufren recombinación homóloga durante la meiosis para la formación de los gametos masculinos (Burgoyne, 1982). Sucede en ocasiones, que *SRY* se transloca al cromosoma X y el correspondiente individuo fenotípicamente masculino, pero de genotipo XX, desarrolla testículos. Asimismo, un individuo XY que ha perdido el *SRY*, se presenta como fenotípicamente femenino, pero sin desarrollo de testículos (Sánchez, 1997). Por lo tanto, la determinación del cariotipo del individuo y la determinación de la presencia de *SRY* es muy importante en casos de pacientes con trastornos de la diferenciación sexual. Por otro lado, también es de crucial importancia determinar la presencia de *SRY* en niñas con síndrome de Turner (cariotipo 45,X). Hay estudios que evidencian que la presencia de material cromosómico Y, como *SRY*, en estas pacientes incrementa su riesgo de desarrollar tumores en las gónadas (gonadoblastoma) y de ocasionar lesiones no tumorales producidas por andrógenos (Bianco et al., 2009; Kurnaz et al., 2019; Rocco de Oliveira et al., 2009). Por lo tanto, si se encuentra *SRY* en una paciente que sufre de síndrome de Turner, una gonadectomía puede ser requerida, según criterio médico.

2.4 ACONDROPLASIA

La acondroplasia (OMIM # 100800) es la displasia ósea no letal más común en el mundo y la más estudiada, con una incidencia de 1:25000-30000 (Pauli, 2019). Ocasiona principalmente enanismo y ha sido diagnosticada por décadas mediante exámenes clínicos

y radiológicos. Su origen es genético, su herencia es autosómica dominante, y su penetrancia es completa. El 100% de casos de acondroplasia surge por una mutación específica en el receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR3), el cual es un regulador negativo del crecimiento de los condrocitos de los huesos cartilagosos. Esta mutación ocasiona una sustitución del aminoácido glicina por una arginina en la posición 380 de la proteína (G380R) (Bellus et al., 1995) y es una mutación de ganancia de función, la cual se traduce en una activación permanente de FGFR3 y como consecuencia se inhibe el crecimiento de los huesos (Foldynova-Trantirkova et al., 2012; Webster & Donoghue, 1996). El 99% de estas mutaciones es causada por el cambio de nucleótido G1138A, mientras que el 1-2% restante es causada por el cambio de nucleótido G1138C. Las personas afectadas por acondroplasia son heterocigotas para la mutación debido a que la homocigosis es letal para el embrión, aunque existen algunos reportes de recién nacidos que siendo homocigotas alcanzaron alrededor de 30 semanas de vida (Pauli et al., 1984). Interesantemente, el 80% de las variantes causantes de acondroplasia son espontáneas, y ocurren en la línea paterna, incrementando su riesgo de aparición mientras mayor sea la edad del padre (Arnheim & Calabrese, 2016). Además de la talla baja, existen otros factores de riesgo asociados a la acondroplasia. Por ejemplo, durante la infancia se debe prestar especial atención a las uniones cráneo-cervicales y a la enfermedad pulmonar restrictiva, que podrían ocasionar la muerte del niño si no son manejadas correctamente y a tiempo (Pauli, 2019). A pesar de que la acondroplasia puede ser diagnosticada clínica y radiológicamente, la prueba molecular puede ser considerada para confirmar el diagnóstico y excluir otras posibles displasias óseas que presenten fenotipo similar, como la hipocondroplasia, permitiendo así la mayor precisión en el diagnóstico (Savarirayan et al., 2022). Se ha logrado un gran avance en los tratamientos de la acondroplasia (Fafilek et al., 2022), habiéndose ya aprobado en el 2021 el primer fármaco en la Unión Europea para el tratamiento de la acondroplasia en pacientes a partir de los 2 años de edad cuyas epífisis aún no se han cerrado (Duggan, 2021).

2.5 SÍNDROME DE MUENKE

La craneosinostosis se define como un defecto de nacimiento en el cual los huesos del cráneo del bebé se cierran prematuramente, antes de que el cerebro termine de formarse. El síndrome de Muenke (OMIM #602849) es la craneosinostosis sindrómica más común, con una incidencia de 1:30000 (Moloney et al., 1997). Es un desorden autosómico dominante causado por una mutación específica en el receptor 3 del factor de crecimiento de

fibroblastos (FGFR3), la misma proteína afectada en el caso de la acondroplasia, cuyo gen está localizado en el cromosoma 4p16.3. La variante patogénica es un cambio de nucleótido C749G en el exón 7, que ocasiona una sustitución del aminoácido prolina por una arginina en la posición 250 de la proteína (P250R) (Muenke et al., 1997; Wilkie, 1997). El fenotipo del síndrome de Muenke es altamente variable, incluso dentro de la misma familia, y algunos individuos con la variante patogénica pueden no mostrar signos de la enfermedad en el examen clínico o radiológico (Kruszka et al., 1993). Debido a la reducida penetrancia y expresión variable, acompañados de un amplio espectro de características clínicas, la confirmación molecular de este síndrome es esencial para predecir el riesgo en los miembros de familia afectados y para la identificación de anomalías asociadas.

2.6 SÍNDROME DE BERARDINELLI-SEIP

Las lipodistrofias son un grupo de enfermedades raras caracterizadas por la pérdida de grasa corporal, que podría ser generalizada (cuando afecta a todo el cuerpo), parcial (cuando afecta sólo a algunas áreas corporales), o localizada (cuando afecta pequeñas áreas debajo de la piel (Hussain & Garg, 2016). Esta pérdida podría ocasionar distintos grados de complicaciones metabólicas que posteriormente afecten órganos vitales como los riñones, páncreas, hígado y corazón. Uno de los 2 tipos principales de lipodistrofia que existen es la lipodistrofia congénita generalizada (LCG) o Síndrome de Berardinelli-Seip, un desorden autosómico recesivo caracterizado por la ausencia generalizada de tejido adiposo que puede ser identificado desde el nacimiento. Su prevalencia es de 0,96 por millón de habitantes (Chiquette et al., 2017). Los pacientes con LCG pueden desarrollar una serie de síntomas (crecimiento lineal acelerado, edad ósea avanzada, signos sugestivos de acromegalia, clitoromegalia y ovario poliquístico en niñas) y complicaciones metabólicas (hepatomegalia, hiperinsulinemia) durante la niñez, llegando a situaciones severas como falla hepática (Hussain & Garg, 2016). La LCG se subdivide en 4 tipos, de los cuales la LCG del tipo 2 (OMIM # 269700) es la segunda más común (Agarwal et al., 2003; Magré et al., 2001; Van Maldergem et al., 2002), y aquella con las complicaciones metabólicas más severas (incluyendo la aparición más temprana de diabetes) y asociación con DI (Araújo-Vilar & Santini, 2019). Esta patología involucra a la proteína transmembrana del retículo endoplásmico Seipina, la cual es codificada por el gen *BSCL2* localizado en 11q12.3, y que juega un rol importante tanto en la fusión de vesículas lipídicas en los adipocitos como en la diferenciación de adipocitos. El mal funcionamiento de Seipina es causado por variantes genéticas (por ejemplo, SNVs) y está asociado a la pérdida de tejido adiposo mecánico y

metabólicamente activo, produciendo, además, complicaciones cardiovasculares como la cardiomiopatía (Hussain & Garg, 2016). En el año 2015, se realizó un estudio con pacientes de Piura que presentaban un cuadro de LCG tipo 2. Esta investigación reveló la presencia de una delección homocigota del exón 3 aparentemente mediada por la recombinación de secuencias Alu en los intrones 2 y 3 de *BSCL2*. Esta delección de 3.3 kb era causante de la patología, y la metodología permitía conocer tanto a los portadores (heterocigotas) como a los pacientes afectados (homocigotas) (Purizaca-Rosillo et al., 2016). Si bien aún no existe una cura para la lipodistrofia, su diagnóstico temprano permite el manejo de la enfermedad. El control de las anomalías metabólicas, principalmente mediante una dieta adecuada y ejercicio, permite evitar complicaciones y bajar las tasas de morbilidad y mortalidad (Hussain & Garg, 2016).

III. DESARROLLO DEL TRABAJO

El presente trabajo se desarrolló entre noviembre del año 2014 y enero del año 2018. Sin embargo, todas las pruebas que se validaron en ese período y que pasaron a ser parte de la cartera de servicios del SGEIM, se siguieron realizando en años posteriores, hasta la actualidad. Por lo tanto, en este documento también se incluye información de los años 2018-2021, con la finalidad de que los datos tengan mayor fortaleza estadística. Todo el trabajo reflejado en el presente manuscrito fue realizado en el área de biología molecular del Laboratorio del SGEIM del INSN-Breña. La naturaleza del trabajo realizado fue diversa: trabajo de laboratorio, trabajo administrativo y trabajo logístico.

3.1 SITUACIÓN INICIAL

A fines del 2014, cuando llegué al INSN-Breña, el entonces Jefe del SGEIM, el Dr. Hugo Abarca Barriga, requería la implementación de pruebas moleculares para el diagnóstico de algunas enfermedades raras en los niños que ahí se atendían. En un inicio fueron 3 las pruebas que me encargó: la prueba de diagnóstico de X-frágil (que ya existía en el mercado, pero no se había utilizado en el Perú), diagnóstico de atrofia muscular espinal (por presencia/ausencia del gen *SMN1*) y la prueba para detectar los cromosomas sexuales (X e Y) y el gen *SRY*. Tras la búsqueda de información bibliográfica se ordenaron los insumos correspondientes y se validaron estas 3 pruebas en el laboratorio con pacientes previamente diagnosticados en el extranjero, dando lugar al inicio de las pruebas moleculares en el laboratorio del SGEIM.

Asimismo, fui entrenada por mis colegas para tomar muestras de sangre periférica en pacientes pediátricos, ya que en ese entonces no había una persona asignada sólo a tomar muestras. Cabe resaltar que las muestras del SGEIM, en su gran mayoría, no eran tomadas en el área de Toma de Muestra Central, sino en el mismo laboratorio. Esto debido a que durante la toma de muestras se obtenían datos del paciente, se le hacía llenar un consentimiento informado, se le daba información de la prueba que necesitaba, etc. Esto

tomaba tiempo y demandaba la recolección de información que normalmente no se realizaba en Toma de Muestra Central.

3.2 CONTRIBUCIÓN

Además de las 3 pruebas antes mencionadas, durante los 3 años siguientes (2015-2017) se implementaron y validaron pruebas moleculares para el diagnóstico de acondroplasia, deficiencia de α -1 antitripsina y Muenke, mediante técnicas de PCR y digestión enzimática. También se validó una prueba en base a PCR (reacción en cadena de la polimerasa) para la detección de lipodistrofia tipo 2 (gen *BSCL2*). Asimismo, se extendió el diagnóstico molecular mediante el uso de un kit ya presente en el mercado (para diagnóstico de hipoacusia), y se adoptó un protocolo para el diagnóstico molecular de fibrosis quística previamente desarrollado por Incabiotec SAC y la Universidad Nacional de Tumbes (Aquino et al., 2017). De esta manera se interrelacionó el trabajo de dos entidades nacionales para generar e implementar conocimiento y tecnología desarrollada en el país.

Durante el 2015, el INSN-Breña, gracias a la gestión del Dr. Miguel Chávez, Dr. Mario More y Dr. Hugo Abarca, adquirió en calidad de “cesión en uso” todos los equipos necesarios para realizar la prueba de diagnóstico mediante *microarrays* (CMA-*chromosomal microarray analysis*). Para esta última técnica fui capacitada en el laboratorio por especialistas de Affymetrix y sus representantes en Perú (BELOMED). Con el inicio del procesamiento de las muestras para CMA, el INSN se convirtió en la primera entidad a nivel nacional en realizar este tipo de prueba. Asimismo, el análisis de los resultados se hizo más complicado al hacer uso de bases de datos internacionales.

Mi trabajo no sólo tuvo un componente de trabajo en el laboratorio, investigación y análisis. También tuvo un fuerte componente logístico y administrativo, que incluyó: la persecución de la creación de códigos SIGA para los insumos, conexiones con empresas proveedoras para contactarlos con el área de Logística del INSN que recién entonces se familiarizaba con los insumos que necesitábamos, diseño de la estructura de costos de cada prueba y trabajo conjunto con el área de Economía del INSN para poder completar la documentación requerida para cada prueba, seguimiento de documentos para que las nuevas pruebas moleculares formen parte de la cartera de servicios del SGEIM, seguimiento de documentos y trabajo conjunto con el área del Seguro Integral de Salud (SIS) de tal manera que ellos

entiendan en qué consistían las pruebas y puedan cubrirlas, reorganización del área del laboratorio para hacer espacio para los nuevos equipos, creación de los formatos de resultados de las pruebas, entre otros.

Durante los primeros meses de mis labores, mientras esperaba que los insumos que había pedido llegasen, colaboré con la digitalización de los documentos del laboratorio de SGEIM. Hasta el 2014, las citas de los pacientes para toma de muestra, los datos de los pacientes, y los resultados de las pruebas de citogenética convencional eran escritos a mano y almacenados en cuadernos, fólderres y archivadores. Estos eran utilizados por todo el personal de laboratorio y la secretaria, así que había que esperar turno para poder utilizar uno u otro cuaderno, sin contar el caos ocasionado por la “pérdida” de uno de estos cuadernos, la mayoría de las veces finalmente encontrado debajo de otra pila de folders. Además, el personal de laboratorio llenaba estos formatos con los resultados de los exámenes, pero era la secretaria del SGEIM la que transcribía (tipeaba) los resultados e imprimía los informes. Muchas veces era necesario reimprimir los informes debido a fallas en la nomenclatura de los resultados (la secretaria no era citogenetista y no estaba familiarizada con la nomenclatura, y el personal de laboratorio a veces necesitaba hacer alcanzar un resultado de nomenclatura extremadamente larga en una fila pequeña del formato impreso, por lo que terminaba siendo ilegible). Esta situación se traducía en tiempo de espera largos para la entrega de resultados y un uso ineficiente del tiempo de trabajo. En parte, esto se debía también a que sólo existía una computadora para uso del laboratorio y esta no tenía conexión a internet.

En el 2014 apoyé con la gestión para la conexión a internet e implementé una base de datos compartida desde la computadora principal (en el laboratorio) hacia la computadora de Secretaría. Cuando ambas computadoras fueron puestas en red, transcribí los formatos y datos de los cuadernos y fólderres a tablas Excel y la secretaria me apoyó brindándome todos los archivos digitales de datos de pacientes que se tenían hasta ese momento. Reorganicé toda la información que hasta entonces se tenía en las carpetas de la computadora y con este aporte, toda la información de los pacientes, estado de los exámenes, resultados, y citas para toma de muestra fue digitalizada. Se crearon archivos Word con correspondencia de tal manera que la secretaria sólo debía imprimir los informes de resultados, sin tener que tipear nada. Esto no sólo logró que el SGEIM sea más eficiente en la entrega de resultados, sino

que redujo el estrés del personal por estar lidiando con tanto papeleo. Consecuentemente, se redujo significativamente el uso de cuadernos, fólderres y papel, en general. También mejoraron nuestros indicadores de calidad, ya que en las bases de datos era más sencillo verificar los tiempos que se necesitaban para tomar una muestra o emitir un resultado a partir de la emisión de la orden médica.

El avance logrado con las pruebas moleculares amplió las herramientas de las cuales disponían los médicos para proporcionar un adecuado diagnóstico a los pacientes. Hasta el 2015, cuando se requerían estudios moleculares se enviaban las muestras a otros países. Como la mayoría de los pacientes no disponía de los recursos económicos suficientes, se requería tramitar una serie de documentos para que se puedan enviar las muestras al extranjero y puedan ser cubiertas por el SIS. Contar con pruebas moleculares en el SGEIM y que además que estas sean pagadas por el SIS, permitió cubrir una gran brecha en la demanda de los pacientes para acceder a estos exámenes. Además, al tener en el laboratorio nuestras propias bases de datos, se podía hacer un seguimiento de los resultados de los pacientes. Incluso se podía utilizar la misma muestra de ADN para distintos exámenes, sin tener que exponer a los niños a nuevas tomas de muestra, que son aún más traumáticas en niños especiales.

Finalmente, la implementación de las pruebas moleculares permitió al SGEIM crecer en su capacidad docente. Residentes médicos de distintas especialidades rotaban usualmente con los médicos genetistas. Algunos también pedían rotaciones específicas en el laboratorio. Al ampliar la cartera de servicios, el SGEIM atrajo más residentes interesados en rotar por el laboratorio. Se organizó un horario para cada residente de la especialidad de Genética de tal manera que pudieran rotar en el laboratorio tanto de citogenética y de biología molecular, y pudieran familiarizarse con nuestro trabajo, enseñándoles de primera mano la tecnología de la se disponía y los fundamentos de los análisis. Esto logró una formación más completa de los residentes, que ya no veían muchos exámenes como lejanos y teóricos, y cerró la brecha entre médicos y personal de laboratorio, ya que la naturaleza de las pruebas requería una mayor comunicación. Como muestra de esta colaboración y trabajo, se inició la publicación de casos clínicos que fueron diagnosticados en el SGEIM, en la que participaron algunos de los residentes genetistas (Abarca Barriga et al., 2020; Abarca-Barriga et al., 2017; Poterico et al., 2017; Trubnykova et al., 2019; Vásquez Sotomayor & Abarca-Barriga, 2019).

Poco a poco se recopiló mucha información, no sólo de las pruebas moleculares, sino también de las pruebas citogenéticas, cuya estadística era más fácil de desarrollar ya que todos los resultados estaban en las bases de datos digitales. Se empezó a dar a conocer nuestra cartera de servicios a otros centros de salud, a través de exposiciones de nuestros médicos genetistas, personal de laboratorio, y también a través de los residentes que luego de rotar por el INSN regresaban a sus instituciones a contar lo que habían visto. Tal vez donde se encontró mayor resistencia, irónicamente, fue en otras áreas del mismo INSN, a excepción de Endocrinología, cuyos médicos abrazaron nuestros esfuerzos y empezaron a mandar a sus pacientes, en especial para la prueba de *SRY*. Los médicos genetistas comunicaron en repetidas ocasiones que disponíamos de nuevas pruebas, pero pasaron años hasta que se recibieron órdenes médicas para nuestras pruebas de parte de otras especialidades del INSN.

Es importante resaltar, que al inicio yo era la única persona trabajando en el laboratorio de Biología Molecular, pero al crecer la cartera de servicios y el número de pacientes, fue necesario entrenar a otros colegas. Fue así como en el 2017 ya éramos 2 personas trabajando en el laboratorio y por una temporada fuimos 3, debido a la carga creciente en el procesamiento y análisis de las pruebas, especialmente CMA. Me satisface mencionar que luego de mi partida, en el 2018, el Servicio siguió ofreciendo las pruebas moleculares establecidas. Además, en el año 2020 y en plena pandemia de COVID-19, fue lograda la adquisición de los equipos e insumos en “cesión en uso” para la implementación de secuenciación de nueva generación (*NGS-next generation sequencing*) para secuenciación exómica (*WES-whole exome sequencing*). Debido a este progreso, el laboratorio de Biología Molecular del SGEIM cuenta en la actualidad con 5 biólogos asignados a procesar las muestras y analizar los resultados, entre los que yo me encuentro nuevamente incluida.

IV. MATERIALES Y MÉTODOS

Extracción de ADN

Se recolectó 3 ml de sangre periférica en tubos Vacutainer® EDTA K2 (BD, Franklin Lakes, USA). Las muestras fueron conservadas a temperatura ambiente por un máximo de 24 horas y luego se extrajo el ADN genómico utilizando el kit QIAamp DNA Blood Mini Kit (QIAGEN, Hilden, Alemania). Posteriormente, se midió la concentración (mínimo de 50 ng/μl) y la calidad de las muestras de ADN mediante el uso de un NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA).

Atrofia Muscular Espinal (AME)

Se realizó una PCR alelo-específica utilizando el método descrito previamente (Marini, M. et al., 2012) y los cebadores telSMNex7forw (5'-TTTATTTTCCTTACAGGGTTTC-3') y telSMNint7rev (5'-GTGAAAGTATGTTTCTTCCACGTA-3') descritos previamente en (Feldkötter et al., 2002) y que amplifican específicamente el exón 7 del *SMN1* y no del *SMN2*. Como gen de referencia, se utilizó la *β-globina* y los cebadores *β-globin_F* (5'-ACCTCACCTGTGGAGCCAC-3') y *β-globin_R* (5'-CTCACCACCAACTTCATCCAAG-3'). Se preparó reacciones de PCR múltiplex utilizando el kit de PCR Platinum™ Taq DNA Polymerase (Thermo Fisher Scientific, Massachusetts, USA). Cada 25 μl de reacción PCR contenía: 250 ng de ADN genómico, 0.2 mM de dNTPs, 1.5 mM MgCl₂, 1X de tampón de amplificación, 0.5 U polimerasa, 0.2 μM de cada cebador telSMNex7 y 0.1 μM de cada cebador *β-globin*. El protocolo de PCR incluyó una desnaturalización inicial a 94°C por 2 minutos, seguida de 33 ciclos de 94°C por 30 segundos, 52°C por 30 segundos y 72°C por 30 segundos, seguidos de una extensión final de 72°C por 7 minutos. Luego de una electroforesis en un gel E-Gel™ de agarosa al 2% (Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA), los productos de PCR fueron visualizados utilizando el E-Gel™ Imager System with Blue Light Base (Life Technologies, Carlsbad, USA). El fragmento correspondiente al exón 7 de *SMN1* fue visualizado con un tamaño de

banda de 307 pb, mientras que el fragmento correspondiente al gen de fue visualizado con un tamaño de banda de 240 pb.

X, Y y SRY

Se realizó una PCR múltiplex utilizando cebadores previamente diseñados y descritos: SRY_F (5'-GAATATTCCTCCGCTCTCCGGAG-3') y SRY_R (5'-ACCTGTTGTCCAGTTGCACT-3') (Imai, A. et al., 1997); Y_F (5'-ATGATAGAACGGAAATATG-3'), Y_R (5'-AGTAGAATGCAAAGGGCTCC-3'), X_F (5'-AATCATCAAATGGAGATTTG-3') y X_R (5'-GTTTCAGCTCTGTGAGTGAAA-3') (Witt & Erickson, 1989). Para las reacciones de PCR se utilizó el kit de PCR Platinum™ Taq DNA Polymerase (Thermo Fisher Scientific, Massachusetts, USA). Cada 25 µl de reacción PCR contenía: 250 ng de ADN genómico, 0.2 mM de dNTPs, 1.5 mM MgCl₂, 1X de tampón de amplificación, 0.5U polimerasa, y 0.2 µM de cada cebador (6 en total). El protocolo de PCR incluyó una desnaturalización inicial a 94°C por 2 minutos, seguida de 33 ciclos de 94°C por 30 segundos, 52°C por 30 segundos y 72°C por 30 segundos, seguidos de una extensión final de 72°C por 5 minutos. Luego de una electroforesis en un gel E-Gel™ de agarosa al 2% (Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA), los productos de PCR fueron visualizados utilizando el E-Gel™ Imager System with Blue Light Base (Life Technologies, Carlsbad, USA). El fragmento correspondiente a SRY fue visualizado con un tamaño de banda de 418 pb, mientras que el fragmento correspondiente al cromosoma X fue visualizado con un tamaño de banda de 170 pb y el correspondiente al cromosoma Y fue visualizado con un tamaño de banda de 130 pb.

X-frágil

El kit AmplideX™ FMR1 PCR (Asuragen, Austin, USA) fue utilizado para la PCR gen-específica y las reacciones fueron preparadas de acuerdo a las instrucciones del fabricante. Brevemente, cada 15 µl de reacción PCR contenía: 80 ng de ADN genómico, 11.45 µl de tampón de amplificación, 0.2 µl de cebadores F, R FAM del *FMRI*, 1 µl de diluyente y 0.05 µl de polimerasa. Se utilizó un control positivo (AmplideX PCR/CE FMR1 Control) que mostraba 6 bandas producto de la amplificación, correspondientes a 30, 32, 56, 85, 115 y >200 CGG. El protocolo de PCR incluyó una desnaturalización inicial a 98°C por 5 minutos, seguida de 25 ciclos de 97°C por 35 segundos, 62°C por 35 segundos y 72°C por 4 minutos, seguidos de una extensión final de 72°C por 10 minutos. Luego de una electroforesis en un

gel E-Gel™ de agarosa al 2% (Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA), los productos de PCR fueron visualizados utilizando el E-Gel™ Imager System with Blue Light Base (Life Technologies, Carlsbad, USA). El kit AmplideX™ FMR1 PCR tiene los reactivos necesarios para, además, realizar una cuantificación del número de tripletes CGG mediante electroforesis capilar. Lamentablemente, en el Laboratorio del SGEIM-Breña no se pudo realizar esta parte del protocolo por no contar con un equipo de electroforesis capilar. Por lo tanto, nuestros resultados son dados en rangos (normal, intermedio, pre-mutado, mutación completa) y no en número exacto de tripletes.

Acondroplasia

Una PCR se realizó utilizando los cebadores 5'-AGGAGCTGGTGGAGGCTGA-3' y 5'-GGAGATCTTGTGCACGGTGG-3' y el método descritos previamente (Shiang et al., 1994). Para las reacciones de PCR se utilizó el kit de PCR Platinum™ Taq DNA Polymerase (Thermo Fisher Scientific, Massachusetts, USA). Cada 50 µl de reacción PCR contenía: 100 ng de ADN genómico, 0.2 mM de dNTPs, 1.5 mM MgCl₂, 1X de tampón de amplificación, 1 U de polimerasa, y 0.2 µM de cada cebador. El protocolo de PCR incluyó una desnaturalización inicial a 94°C por 2 minutos, seguida de 35 ciclos de 94°C por 30 segundos, 64°C por 30 segundos y 72°C por 15 segundos, seguidos de una extensión final de 72°C por 5 minutos. Luego de una electroforesis en un gel E-Gel™ de agarosa al 2% (Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA), el producto de PCR fue visualizado utilizando el E-Gel™ Imager System with Blue Light Base (Life Technologies, Carlsbad, USA). El fragmento correspondiente a *FGFR3* se visualizó con un tamaño de banda de 164 pb. El producto de PCR se purificó utilizando el kit Wizard® SV Gel and PCR Clean-Up System (Promega, Madison, USA). Luego de eluir en agua, el producto purificado se dividió en 2 volúmenes iguales y se preparó 2 reacciones de digestión enzimática: una con *SfcI* (*BfmI*) y otra con *MspI*. Luego de digerir a 37°C por 2-3 horas, se realizó una electroforesis en un gel E-Gel™ de agarosa al 4% (Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA). Los productos fueron visualizados utilizando el E-Gel™ Imager System with Blue Light Base (Life Technologies, Carlsbad, USA). En el caso de la digestión con *SfcI*, si la mutación G1138A existiese se obtienen 2 fragmentos (109 y 55 pb). En el caso de la digestión con *MspI*, si la mutación G1138C existiese se obtienen 2 fragmentos (107 y 57 pb).

Síndrome de Muenke

Se realizó una PCR utilizando los cebadores 5'- AGTGACGGTGGTGGTGAGGGAG-3' y 5'- CCAAATCCTCACGCAACCC-3' que amplifican un fragmento que incluye al exón 7 de *FGFR3* (191 pb) y 146 pb del intrón contiguo. Estos cebadores y el método han sido descritos previamente (Moloney et al., 1997). Para las reacciones de PCR se utilizó el kit de PCR Platinum™ Taq DNA Polymerase (Thermo Fisher Scientific, Massachusetts, USA). Cada 50 µl de reacción PCR contenía: 100 ng de ADN genómico, 0.2 mM de dNTPs, 1.1 mM MgCl₂, 1X de tampón de amplificación, 1 U de polimerasa, 3 µl de KB extender, y 0.2 µM de cada cebador. El protocolo de PCR incluyó una desnaturalización inicial a 94°C por 2 minutos, seguida de 34 ciclos de 94°C por 30 segundos, 61°C por 30 segundos y 72°C por 30 segundos, seguidos de una extensión final de 72°C por 5 minutos. Luego de una electroforesis en un gel E-Gel™ de agarosa al 2% (Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA), el producto de PCR fue visualizado utilizando el E-Gel™ Imager System with Blue Light Base (Life Technologies, Carlsbad, USA). El fragmento correspondiente a *FGFR3* se visualizó con un tamaño de banda de 337 pb. El producto de PCR se purificó utilizando el kit Wizard® SV Gel and PCR Clean-Up System (Promega, Madison, USA). Luego de eluir en 30 µl de agua, el producto purificado se digirió con la enzima *BcnI* (*NciI*) a 37°C por 2-3 horas. Finalmente, se realizó una electroforesis en un gel E-Gel™ de agarosa al 4% (Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA). Los productos fueron visualizados utilizando el E-Gel™ Imager System with Blue Light Base (Life Technologies, Carlsbad, USA). En el caso de que la mutación C749G existiese se obtenían 3 fragmentos (151, 123 y 63 pb). En el caso de que la mutación no existiese, se obtenían 2 fragmentos (214 y 123 pb).

Lipodistrofia Tipo 2

Se siguió el método descrito previamente (Purizaca-Rosillo et al., 2016), utilizando los cebadores BSCL2_BP_F (5'-TCCCAGAGAGTCTTGCGTCT-3') y BSCL2_BP_R (5'-CTCCTCCCTTCAAAAGTGTGAC-3') para identificar la zona más cercana a la delección en el gen *BSCL2*, y los cebadores BSCL2_E3_F (5'-AGGGTGCCTGTTCTGAGAGA-3') y BSCL2_E3_R (5'-AGGCCTTTCTCAAGTCTTCCT-3') para identificar al exón 3 de *BSCL2*. Para las reacciones de PCR se utilizó el kit de PCR Platinum™ Taq DNA Polymerase (Thermo Fisher Scientific, Massachusetts, USA). Para cada paciente se prepararon 2 reacciones de 25 µl, una con los cebadores BSCL2_BP-F y BSCL2_E3_R y otra con los cebadores BSCL2_E3_F y BSCL2_E3_R. Cada reacción de PCR contenía: 50

ng de ADN genómico, 0.2 mM de dNTPs, 1.5 mM MgCl₂, 1X de tampón de amplificación, 0.5U polimerasa, 0.2 μM de cada cebador. El protocolo de PCR incluyó una desnaturalización inicial a 94°C por 2 minutos, seguida de 30 ciclos de 94°C por 30 segundos, 53.5°C por 30 segundos y 72°C por 90 segundos, seguidos de una extensión final de 72°C por 5 minutos. Luego de una electroforesis en un gel E-Gel™ de agarosa al 2% (Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA), los productos de PCR fueron visualizados utilizando el E-Gel™ Imager System with Blue Light Base (Life Technologies, Carlsbad, USA). El fragmento correspondiente al exón 3 de *BSCL2* fue visualizado con un tamaño de banda de 273 pb, mientras que el fragmento correspondiente a la delección de 3.3 kb (fragmento BP) fue visualizado con un tamaño de banda de 1.2 kb.

Chromosome Microarray Analysis (CMA)

250 ng de ADN genómico fueron amplificados, marcados e hibridados utilizando los protocolos de GeneChip CytoScan 750K Array (Affymetrix, Applied Biosystems; Thermo Fischer Scientific, MA, USA), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las especificaciones de los arreglos incluyen 550 000 marcadores no polimórficos y 200 436 marcadores polimórficos (SNP). Los archivos .CEL obtenidos al escanear los arreglos fueron analizados mediante el programa *Chromosome Analysis Suite* (ChAS) (Affymetrix) y el *genome build* GRCh37 (hg19). Las ganancias y deleciones que incluían un mínimo de 25 marcadores y las regiones de pérdida de heterocigosidad (LOH-*loss of heterocigosity*) mayores a 5 Mpb fueron inicialmente consideradas. Las variaciones en el número de copia (CNVs) encontradas en los pacientes fueron comparadas con variantes genómicas reportadas en bases de datos públicas, incluyendo “Database of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans using Ensemble Resources” (DECIPHER), y “The UCSC Genome Browser” (de la Universidad de California, Santa Cruz). Las CNVs fueron clasificadas en patogénicas, probablemente patogénicas, e inciertas (significancia clínica desconocida) (Miller et al., 2010; Verma, Ram & Babu, Arvind, 1996)

V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 ATROFIA MUSCULAR ESPINAL (AME)

La prueba de AME se estandarizó utilizando controles negativos (pacientes no afectados por la enfermedad) y positivos (pacientes con resultado positivo de una prueba molecular realizada en un laboratorio fuera del Perú). Se optimizó la prueba para que sea una PCR múltiplex para el exón 7 del gen *SMN1* y para un fragmento del gen *β -globina*, el cual fue utilizado como referencia (*housekeeping gene*). Como se muestra en la Figura 1, ambas bandas obtenidas tras la electroforesis en el gel de agarosa se pueden ver claramente cuando el paciente es normal, y sólo la banda de la *β -globina* puede observarse cuando el paciente tiene una delección homocigota del exón 7 del *SMN1* (paciente afectado). De esta manera, se estableció que cada paciente siempre se correría junto a un control normal y uno positivo (paciente afectado), para poder comparar las bandas obtenidas en el gel de agarosa y brindar un resultado confiable.

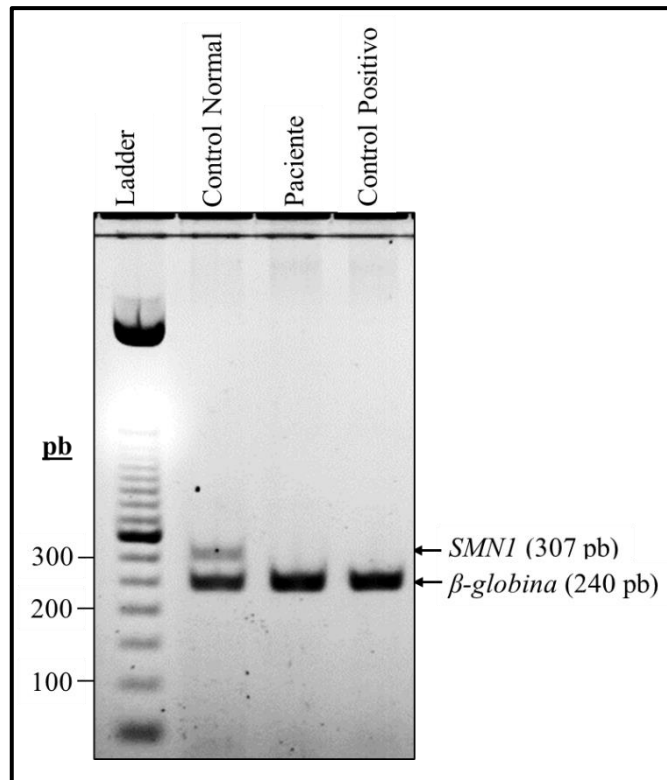


Figura 1. Optimización de la prueba molecular de AME. La imagen muestra el resultado de la electroforesis en un gel de agarosa de 2%, en donde se cargaron y corrieron los productos de una PCR múltiplex para el gen *SMNI* (banda a 307 bp), utilizando a *β-globina* como gen de referencia (banda a 240 bp). Se observan dos bandas en el control normal y una sola banda en el control positivo. El paciente analizado presenta una sola banda, por lo que se concluye que está afectado con la deleción del exón 7 del *SMNI*. Elaboración propia.

Esta prueba tiene algunas limitaciones. La presencia de la banda correspondiente al exón 7 de *SMNI* no indica que el paciente no padezca de atrofia muscular espinal ya que, como se ha mencionado antes, existe un 5% de pacientes con AME que presenta el exón 7. Además, esta prueba no detecta mutaciones en *SMNI* y por lo tanto los pacientes sin la deleción del exón 7 aún pueden tener diagnóstico de AME si son portadores de mutaciones. Para corroborar esto es necesario secuenciar el gen. Finalmente, esta prueba detecta mutaciones homocigotas, es decir, no detecta portadores de una deleción heterocigota ya que de encontrar aunque sea una copia del exón 7, la banda correspondiente estará presente en el gel.

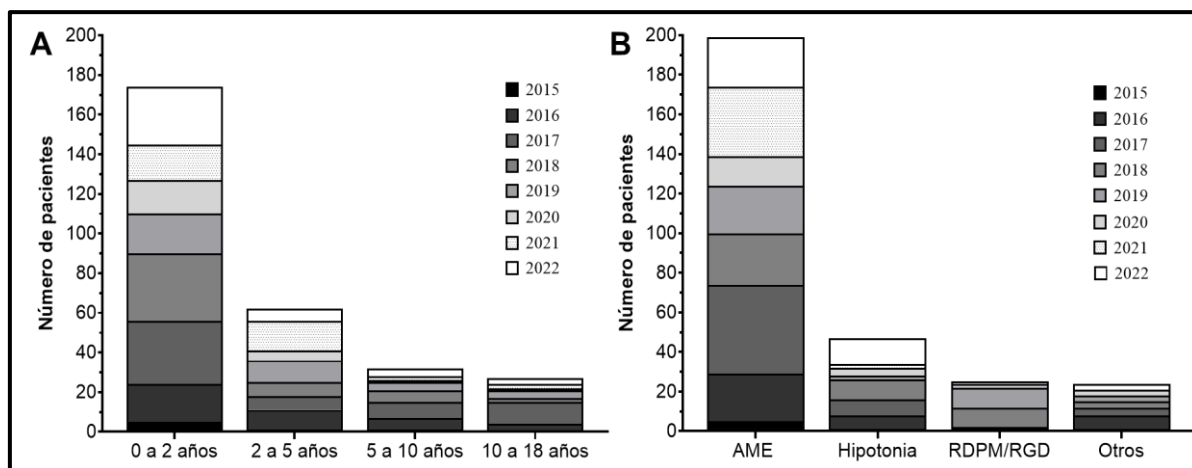


Figura 2. Pacientes de AME. **A.** Distribución anual de los pacientes por edad. **B.** Distribución anual de los pacientes por diagnóstico de ingreso (AME=atrofia muscular espinal; RDPM=retraso del desarrollo psicomotor; RGD=retraso global del desarrollo). Elaboración propia.

La prueba de AME se implementó a mediados del año 2015, y se empezó a ofrecer como parte de la cartera de servicios del SGEIM en octubre de ese año. Como se muestra en la Figura 2A, en el período 2015-2022, la mayoría de los pacientes que se hicieron la prueba de AME en el SGEIM tenía de 0-2 años, seguido por los pacientes de 2-5 años. Esto en concordancia con la literatura, que indica que el diagnóstico temprano es más efectivo, puesto que las terapias existentes deben proporcionarse en los primeros meses de vida. Asimismo, la mayoría de los pacientes candidatos para este examen fueron aquellos con sospecha fuerte de atrofia muscular espinal, seguidos por aquellos pacientes con hipotonía, y con RDPM/RGD. La minoría fueron referidos por otros diagnósticos (Figura 2B).

En total, los pacientes atendidos desde el año 2015 hasta el 2022 fueron 295, de los cuales 54% fueron varones y 46% fueron mujeres. Como es de esperarse, en el año 2020 se observó un número de pacientes menor al resto de los años, debido a las restricciones asociadas a la pandemia del SARS-Cov-2. Del total de resultados, el 25,3% (promedio anual) fueron positivos, como se muestra en la Figura 3, es decir, mostraban la existencia de una delección homocigota del exón 7 del gen *SMN1*.

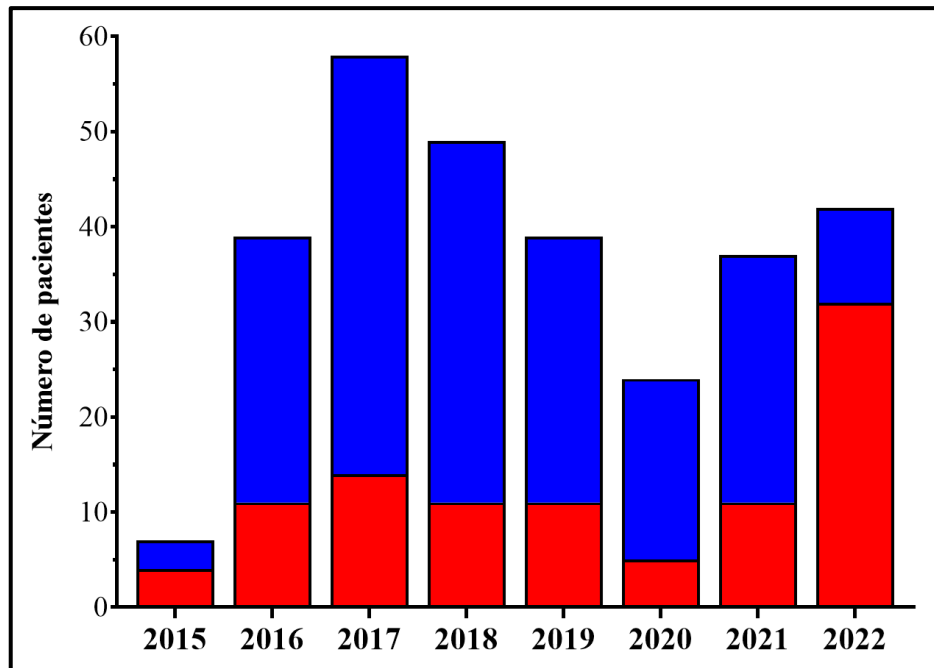


Figura 3. Número anual de pacientes para la prueba de diagnóstico de AME. El color de las barras indica la distribución de resultados: negativos (azul) y positivos (rojo). Elaboración propia.

5.2 DETECCIÓN DE CROMOSOMAS X, Y Y GEN *SRY*

La prueba de X, Y, *SRY* se estandarizó utilizando controles normales (adultos XX y XY). El control normal de XY también era el control normal de *SRY*. Se optimizó la prueba para que sea una PCR múltiplex para las regiones alfoides de los cromosomas X e Y, y para un fragmento del único exón del gen *SRY*. Como se muestra en la Figura 4, para el control XX se obtuvieron 2 bandas indicadoras de la presencia del cromosoma X. La banda que se esperaba observar es la de 130 bp, pero la presencia de una banda extra de 260 bp fue constante en todas las muestras XX que se analizaron. Por otro lado, del control XY se obtuvieron 3 bandas, correspondientes al cromosoma X (130 bp), cromosoma Y (170 bp), y *SRY* (418 bp), siendo esta última banda la más intensa. La diferencia en la intensidad de las bandas es esperada para una PCR multiplexada. Se estableció que cada paciente siempre se correría junto a un control XX normal y uno XY normal, para poder comparar las bandas obtenidas en el gel de agarosa y brindar un resultado confiable.

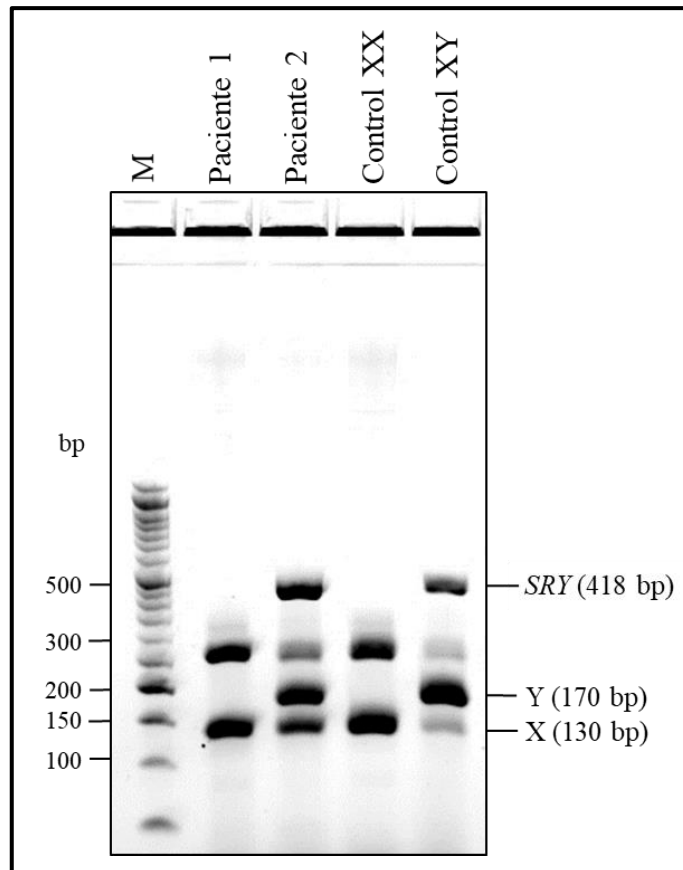


Figura 4. Optimización de la prueba molecular de X, Y, *SRY*. La imagen muestra el resultado de la electroforesis en un gel de agarosa de 2%, en donde se cargaron y corrieron los productos de una PCR múltiplex para identificar los cromosomas X e Y, y el gen *SRY*. Para el control XX se observan 2 bandas: una de 130 bp y otra banda (inespecífica) de 260 bp. Para el control XY se obtuvieron 4 bandas, correspondientes al cromosoma X (130 bp), cromosoma Y (170 bp), *SRY* (418 bp), y otra banda (inespecífica) de 260 bp. M=marcador molecular. Elaboración propia.

Esta prueba tiene algunas limitaciones. Si bien los cebadores del *SRY* permiten detectar casi todo el gen (exón único), no pueden detectar mutaciones en el gen. Por lo tanto, la presencia de la banda correspondiente a *SRY* en esta prueba no indica que la secuencia del gen no contenga mutaciones que afecten su funcionamiento. Si el resultado de esta prueba no indica ausencia de *SRY* pero aún se tiene una fuerte sospecha médica de la implicancia de este gen, debe secuenciarse. Por otro lado, los cebadores que identifican a los cromosomas X e Y se unen específicamente a regiones pericéntricas presentes en dichos cromosomas. Si el paciente tuviera fragmentos acéntricos de cromosomas sexuales o mutaciones en las regiones complementarias a las secuencias de los cebadores, esta prueba no identificará los cromosomas y no aparecerán las bandas correspondientes en el gel de agarosa. Debido a

esto, la prueba X, Y, *SRY* debe realizarse en paralelo o después de una prueba de cariotipo en sangre periférica. Finalmente, esta prueba molecular no es cuantitativa y no puede indicar el número de cromosomas X o Y que presenta el paciente. Esto quiere decir que no se puede diagnosticar síndromes causados por aneuploidías de cromosomas sexuales (como el síndrome de Turner o el síndrome de Klinefelter) basados únicamente en esta prueba. Para el diagnóstico de dichos síndromes esta prueba debe ir acompañada de un cariotipo en sangre periférica.

La prueba de X, Y, *SRY* se implementó a mediados del año 2015, y se empezó a ofrecer como parte de la cartera de servicios del SGEIM en octubre de ese año. Como se muestra en la Figura 5, en el período 2015-2022, los pacientes con órdenes para este examen tenían diagnósticos de trastorno de diferenciación sexual, síndrome de Turner, genitales ambiguos o sexo ambiguo, o síndrome de insensibilidad a los andrógenos. Sin embargo, la mayoría de los pacientes llegó con otros diagnósticos, como por ejemplo: talla corta, criptorquidia, micropene, amenorrea primaria (ausencia de menstruación en una persona que no ha menstruado hasta los 15 años), entre otros.

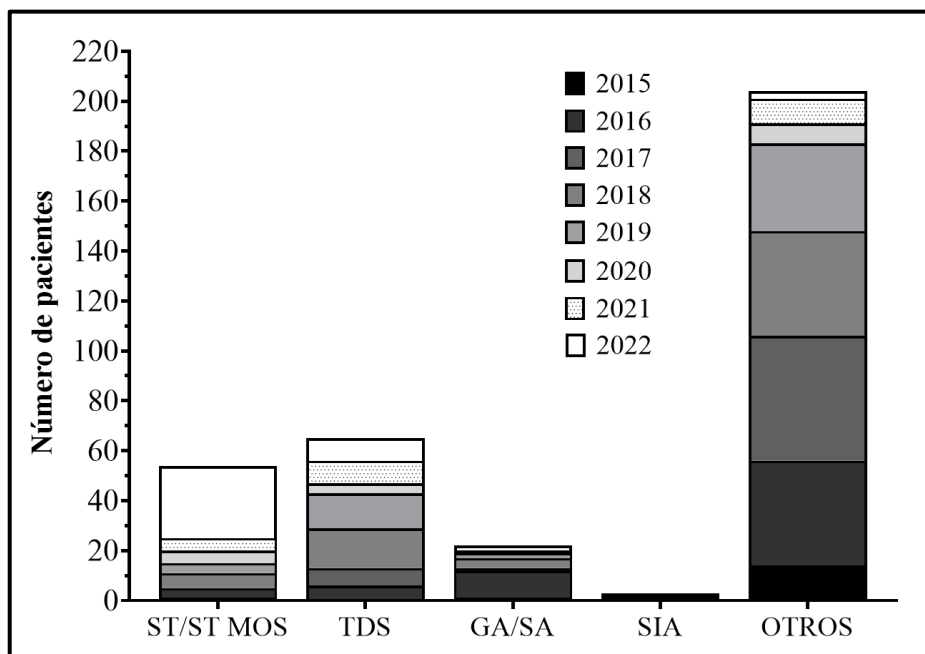


Figura 5. Distribución anual de los pacientes de X, Y, *SRY* por diagnóstico de ingreso (ST/ST MOS=síndrome de Turner/ síndrome de Turner en mosaico; TDS=trastorno de diferenciación sexual; GA/SA=genitales ambiguos/sexo ambiguo; SIA=síndrome de insensibilidad a los andrógenos). Elaboración propia.

En total, los pacientes atendidos desde el año 2015 hasta el 2022 fueron 346, de los cuales 27,5% fueron varones (de acuerdo al DNI), 68,8% fueron mujeres (de acuerdo al DNI) y 3,8% fueron de género indeterminado (en su mayoría neonatos). Como es de esperarse, en el año 2020 se observó un número de pacientes menor al resto de los años, debido a las restricciones asociadas a la pandemia del SARS-Cov-2. Del total de resultados, el 9,4% (promedio anual) confirmaron alteraciones, como se muestra en la Figura 6. Las alteraciones en esta prueba se definen como aquellos resultados que no coinciden con el género especificado en el DNI del paciente.

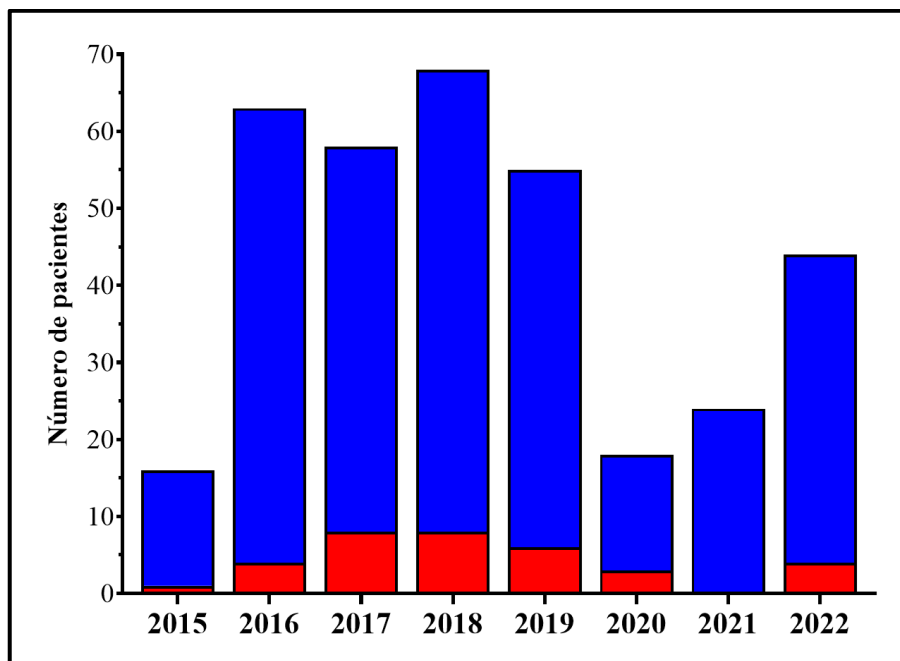


Figura 6. Número anual de pacientes para la prueba de diagnóstico de X, Y, SRY. El color de las barras indica la distribución de resultados: normales (azul) y alterados (rojo). Elaboración propia.

Entre los pacientes afectados, se encontraron resultados muy interesantes, los cuales están resumidos e interpretados en la Tabla 1. Dependiendo del resultado, se podría profundizar el estudio secuenciando el gen *SRY* o analizando el genoma del paciente mediante CMA. Se encontraron 5 casos de varones (de acuerdo al DNI) con presencia sólo del cromosoma X, 13 mujeres (de acuerdo al DNI) con presencia de ambos cromosomas sexuales y del gen *SRY*, y 2 mujeres (de acuerdo al DNI) con presencia de ambos cromosomas sexuales, pero sin el gen *SRY*.

Tabla 1: Resumen de los casos alterados encontrados mediante la prueba molecular X, Y, y gen *SRY* en el SGEIM durante el período 2015-2022. Elaboración propia.

AÑO	SEXO (DNI)	EDAD (años)	DIAGNÓSTICO CLÍNICO	RESULTADO			INTERPRETACIÓN	
				DE CARIOTIPO	X	Y		<i>SRY</i>
2015	M	-			+	-	-	
2016	F	-			+	+	+	
	F	-			+	+	+	
	M	0			+	-	-	
	M	0			+	-	-	
2017	F	15			+	+	+	
	F	6	Síndrome de Turner	45,X[38]/ 46,XY[33]	+	+	+	Resultado concuerda con el cariotipo. No se descartan mutaciones en <i>SRY</i> u otros genes implicados en la diferenciación sexual.
	F	4			+	+	+	
	F	1			+	+	+	
	F	8	Síndrome de Turner		-	-	-	No tenemos información del cariotipo, pero si fuera 46,XX podría ser que la zona alfoide esté alterada.
	F	15	Síndrome de Turner	45,X[65]/ 46,X,+mar[8]	+	+	+	Es probable que el marcador contenga material genético del cromosoma Y, incluyendo el gen <i>SRY</i> y la región alfoide.
	F	21	Amenorrea primaria	46,XY	+	+	+	Resultado concuerda con el cariotipo. No se descartan mutaciones en <i>SRY</i> u otros genes implicados en la diferenciación sexual.
2018	F	13	Síndrome de Turner	46,X,del(X) (p11.2)	+	-	+	Es probable que el gen <i>SRY</i> se haya traslocado al cromosoma X.

(continuación)

	F	16		46,XY	+	+	+	Resultado concuerda con el cariotipo. No se descartan mutaciones en <i>SRY</i> u otros genes implicados en la diferenciación sexual.
	F	5			+	+	+	
	F	0			+	+	+	
	F	6		46,X, idic(Y) (p11.2)	+	+	-	Parece que el cromosoma isodicéntrico Y perdió el <i>SRY</i> (localizado en el extremo del brazo p) antes de duplicarse.
	M	0		46,XX	+	-	-	Resultado concuerda con el cariotipo. No se descartan mutaciones en genes reguladores de la diferenciación sexual.
	F	0		46,XY	+	+	+	Resultado concuerda con el cariotipo. No se descartan mutaciones en <i>SRY</i> u otros genes implicados en la diferenciación sexual.
	F	-		46,XY	+	+	+	Resultado concuerda con el cariotipo. No se descartan mutaciones en <i>SRY</i> u otros genes implicados en la diferenciación sexual.
2019	M	16	TDS		+	-	+	No tenemos información del cariotipo, pero si fuera 46,XY podría ser que la zona alfoide esté alterada.
	F	13	Síndrome de Turner	45,X/46,XY	+	+	+	Resultado concuerda con el cariotipo. No se

(continuación)

							descartan mutaciones en <i>SRY</i> u otros genes implicados en la diferenciación sexual.	
	F	4			+	+	+	
	F	0	chi 46,XY[70]/ 46,XX[23]		+	+	+	Se encontró quimerismo en el cariotipo, siendo predominante la línea 46,XY. Esto explica el resultado de la prueba molecular. Dependiendo de la naturaleza del quimerismo y los tejidos que afecta, la diferenciación sexual pudo haber sido afectada. No se descartan mutaciones en genes relacionados a la diferenciación sexual.
	F	7	Síndrome de Turner	46,X,+mar[34]/ 45,X[16]	+	-	+	Es probable que el marcador contenga material genético del cromosoma Y (como el <i>SRY</i>) mas no la región alfoide. También es probable que el gen <i>SRY</i> se haya traslocado al cromosoma X.
	F	0			+	+	+	
2020	F	3			+	+	+	
	F	3	Síndrome de Turner	45,X	+	+	+	Es probable que exista una línea celular 46,XY en un número muy bajo de células (mosaicismo bajo) que no hayan podido encontrarse

(continuación)

							durante el análisis de cariotipo en sangre periférica. Podría realizarse un análisis de cariotipo en otro tejido (como piel) para buscar una segunda línea celular.	
	F	11	Síndrome de Turner	46,X,der(X)t(X;Y)(p22;q11)	+	+	-	Ante la complejidad del resultado, se realizó un prueba de CMA que tuvo como resultado arr[GRCh38]Xp22.33(251888_3455088)x1, Yp11.2(6244547_6276558)x1, Yp11.2(7527633_9705098)x1, Yp11.2q12(9877063_26653507)x1. Todos los resultados concuerdan e indican que una región del cromosoma Y (que incluye la región alfoide y parte del brazo q, pero excluye la región del brazo p donde se localiza <i>SRY</i>) se ha unido a la región terminal del brazo p de uno de los cromosomas X, dando como resultado un cromosoma derivado del X.
2022	F	4	Síndrome de Turner	46,X,+mar[24]/45,X[13]	+	+	+	Es probable que el marcador contenga material genético del

							cromosoma Y, incluyendo el gen <i>SRY</i> y la región alfoide.
F	0.5	Síndrome de Insensibilidad a los andrógenos (SIA)	46,XY	+	+	+	Resultado concuerda con el cariotipo. No se descartan mutaciones en <i>SRY</i> u otros genes implicados en la diferenciación sexual.
F	13	Síndrome de Turner	45,X[24]/46,X,de l(X)(q?2)[76]	+	+	+	Es probable que el gen <i>SRY</i> se haya traslocado al cromosoma X. Para verificar si la zona alfoide del cromosoma Y se encuentra presente en algún cromosoma, se puede realizar la prueba de CMA.
M	10	TDS	46,XX	+	-	-	Resultado concuerda con el cariotipo. No se descartan mutaciones en genes reguladores de la diferenciación sexual.

Cabe resaltar el fuerte componente psicológico de estos resultados. Mientras más temprano se descubra la razón de la discrepancia entre el fenotipo y el genotipo del paciente, más temprano se podrá dar el tratamiento necesario (o incluso intervenciones quirúrgicas), además de una asesoría psicológica para los padres. El mejor de los casos es cuando hay características de genitales ambiguos que se pueden observar al nacer. Sin embargo, no todos los pacientes tienen un fenotipo tan claro, y a veces llegan por problemas severos de conducta o porque no han mostrado los cambios propios de la pubertad. Si el paciente es diagnosticado durante la niñez o adolescencia (cuando ya está más insertado en la sociedad, como por ejemplo la familia y el colegio), más apoyo psicológico necesitará la familia y el paciente. Hay casos en los que si no hay repercusiones que pongan en riesgo la vida del paciente, es mejor que se le informe del resultado de la forma más superficial posible. Este es el caso de una mujer adulta joven de 21 años que llegó con diagnóstico de amenorrea primaria en el

año 2017. Como se puede observar en la Tabla 1, los resultados de cariotipo en sangre periférica y la prueba molecular de X, Y, *SRY* coinciden en que la paciente presenta ambos cromosomas sexuales, incluyendo el gen *SRY*. Es probable que este gen u otros genes asociados a la diferenciación sexual presenten mutaciones que afecten su funcionamiento y en consecuencia, el fenotipo de la paciente era femenino. Aparte del manejo clínico de la paciente (estudios para verificar si presenta ambos órganos sexuales y si necesita o no alguna cirugía, entre otros), se necesita un fuerte componente de apoyo psicológico. Casos como estos son muy delicados de manejar, en todo sentido.

5.3 X-FRÁGIL

La prueba de X-frágil se estandarizó utilizando el kit comercial de ASURAGEN, así como un control positivo proporcionado por el mismo fabricante. Este control positivo consta de 6 bandas que indican un número específico de repeticiones CGG, como se muestra en la Figura 7. Los alelos normales tienen menos de 45 repeticiones, los alelos pre-mutados tienen entre 55 y 200 repeticiones, y los alelos con mutación completa contienen más de 200 repeticiones (revisado en (Tabolacci et al., 2022)). Además, existe una zona intermedia o “zona gris” que se encuentra entre las 45 y 55 repeticiones.

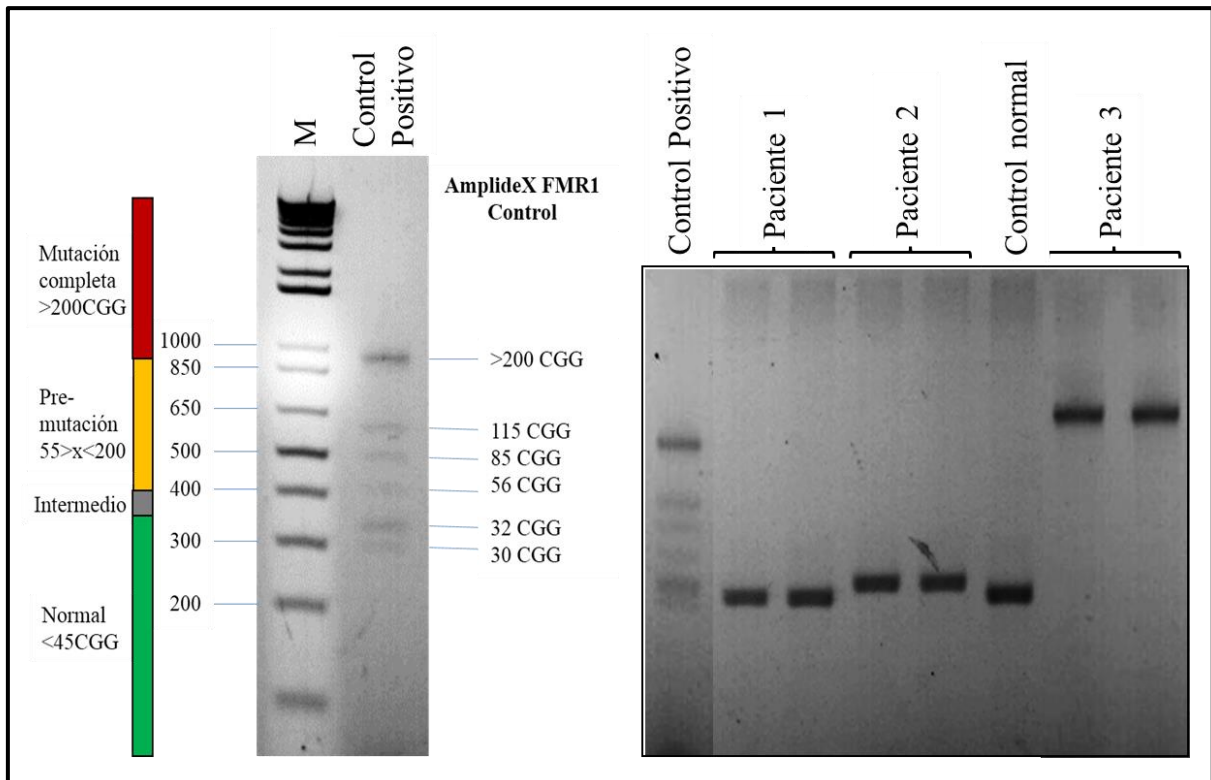


Figura 7. Optimización de la prueba molecular de X-frágil. La imagen muestra el resultado de la electroforesis en un gel de agarosa de 2%, en donde se cargaron y corrieron los productos de una PCR alelo-específica para la zona promotora del gen *FMR1*. A la izquierda se observa la distribución de las bandas del control positivo, comparándolas con los pesos moleculares dados por un marcador (M). A la derecha se observa las bandas obtenidas para 3 pacientes (corridos por duplicado). Por comparación con el control positivo, el paciente 1 y 2 tienen bandas que indican que sus repeticiones están en el rango normal. Por el contrario, el paciente 3 muestra bandas de tamaño mayor al control positivo de mayor número de repeticiones y por ese motivo se concluye que tiene una mutación completa. Elaboración propia.

Se estableció que cada paciente siempre se correría junto al control positivo, para poder comparar las bandas obtenidas en el gel de agarosa y brindar un resultado confiable. La limitación de esta prueba es que en caso de heterocigosidad (en mujeres), esta prueba no identifica en cuál cromosoma X se encuentra el alelo mutado (en el X activo o en el inactivo).

La prueba de X-frágil se implementó a mediados del año 2015, y se empezó a ofrecer como parte de la cartera de servicios del SGEIM en agosto de ese año. El total de pacientes atendidos desde entonces hasta el año 2022 fue 1085, de los cuales 87,4% fueron varones y 12.6% fueron mujeres. Como se muestra en la Figura 8, la cantidad de pacientes incrementó progresivamente hasta el año 2019, y en el año 2020 se observó un número de pacientes

menor al resto de los años debido a las restricciones asociadas a la pandemia del SARS-Cov-2. Del total de resultados, el 4,3% (promedio anual) confirmaron alteraciones.

En su mayoría, los pacientes con diagnóstico de discapacidad intelectual, trastorno del espectro autista, retraso del lenguaje, y retraso del desarrollo psicomotor, fueron derivados para este examen como prueba de primera línea (Figura 9). Además, cuando se obtuvo algún resultado de mutación completa, se les realizó el mismo examen a los hermanos (as) del paciente para saber si portaban también la mutación.

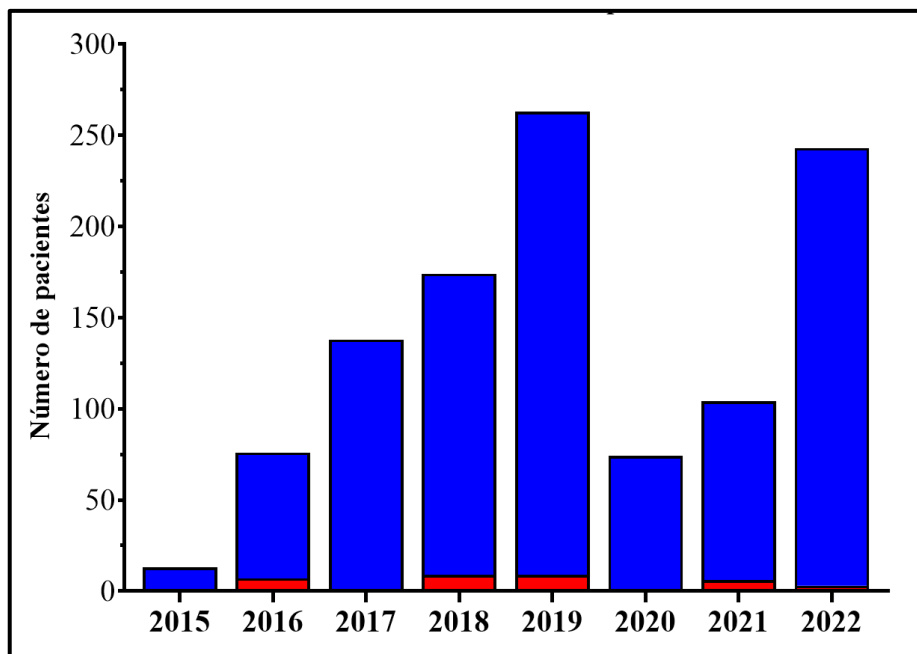


Figura 8. Número anual de pacientes para la prueba de diagnóstico de X-frágil. El color de las barras indica la distribución de resultados: normales (azul) y alterados (rojo). Elaboración propia.

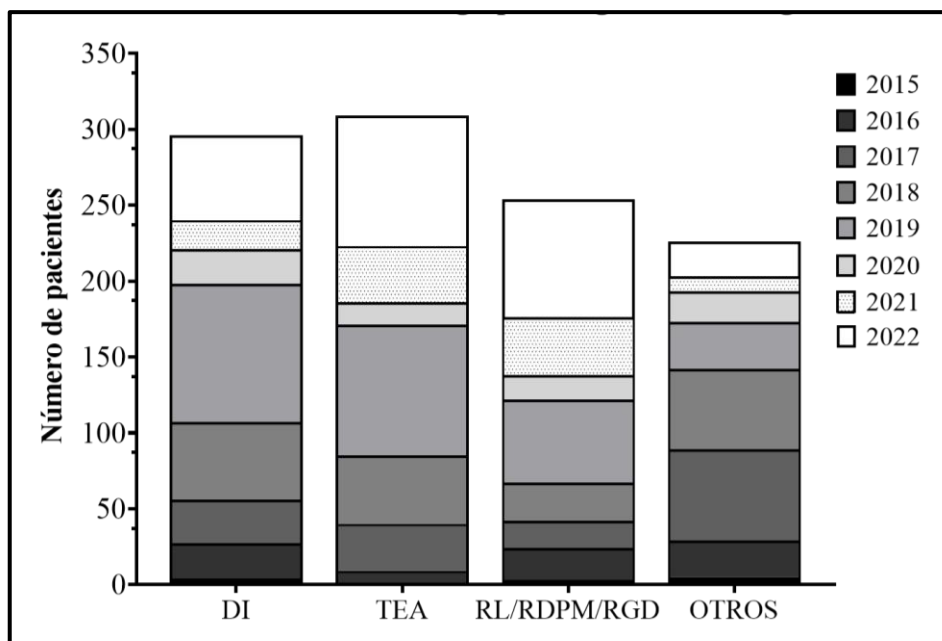


Figura 9. Distribución anual de los pacientes de X-frágil por diagnóstico de ingreso (DI=discapacidad intelectual; TEA=trastorno del espectro autista; RL= retraso del lenguaje; RDPM=retraso del desarrollo psicomotor; RGD=retraso global del desarrollo). Elaboración propia.

Las alteraciones encontradas fueron clasificadas como se muestra en la Figura 10. Se obtuvo un resultado en donde no se observaron bandas. En total se obtuvieron 23 varones con mutación completa, 3 con pre-mutación y 4 con un número de triplete en rango intermedio. En el caso de las mujeres, quienes portan 2 copias del cromosoma X, se encontró 4 portadoras de mutación completa y 1 portadora de pre-mutación (el otro alelo presente era normal). Estos últimos casos corren un riesgo de 50% de tener un hijo varón afectado con X-frágil o un 50% de riesgo de tener una niña portadora de X-frágil.

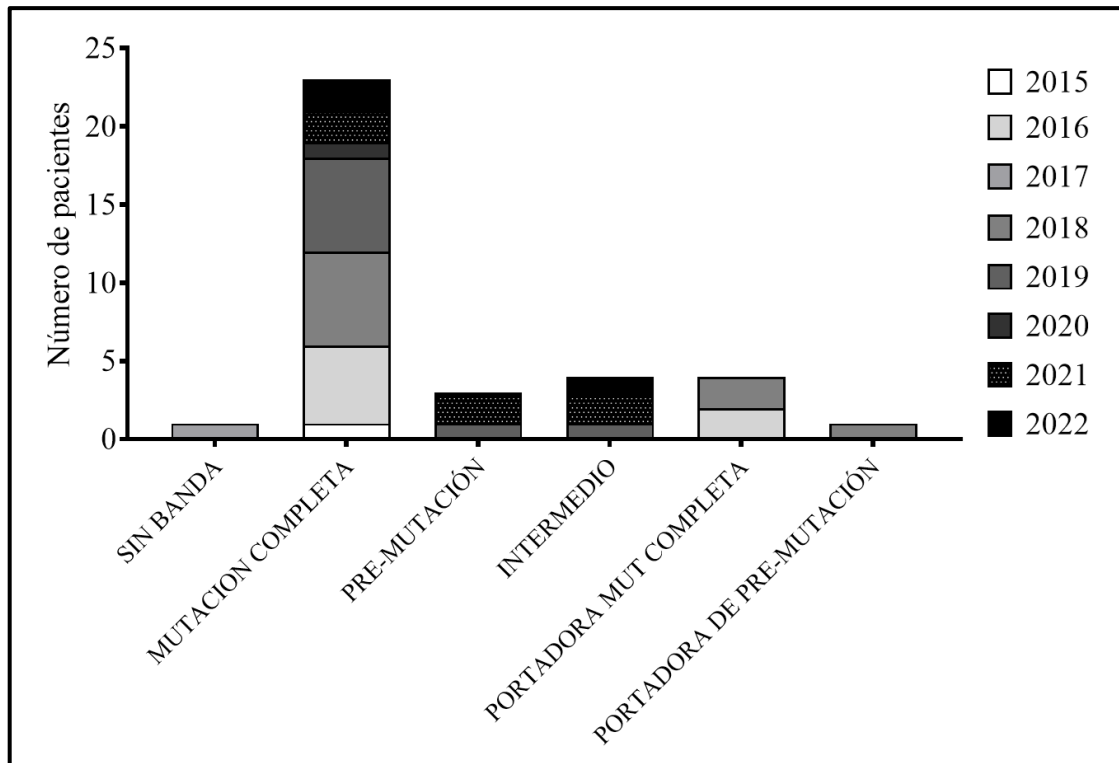


Figura 10. Distribución de alteraciones encontradas como resultado de la prueba de X-frágil. Se obtuvo un resultado en donde no se observaron bandas. Los varones afectados presentaron mutación completa o pre-mutación. Las mujeres afectadas tenían sólo un alelo con mutación completa o pre-mutación, y por lo tanto eran portadoras de la enfermedad. Elaboración propia.

5.4 ACONDROPLASIA

La prueba de acondroplasia se estandarizó utilizando controles negativos (pacientes no afectados por la enfermedad) y uno positivo (paciente con resultado positivo de una prueba molecular para la mutación G1138A). Se optimizaron las cantidades necesarias para la elución del producto de PCR y para la digestión, así como el tiempo de digestión. Como se muestra en la Figura 11, se obtuvo una banda correspondiente al producto de PCR (164 pb). Luego de la digestión enzimática, una banda en 164 pb indica que no hay mutación, mientras si hay mutación aparecen bandas en 109 pb y 55 pb para la mutación G1138A, y bandas en 107 pb y 57 pb para la mutación G1138C (para esta mutación no tuvimos control, pero pudimos identificarla en uno de nuestros pacientes en el 2021). Esta prueba es capaz de detectar pacientes portadores ya que aquellos homocigotas recesivos no llegan a nacer.

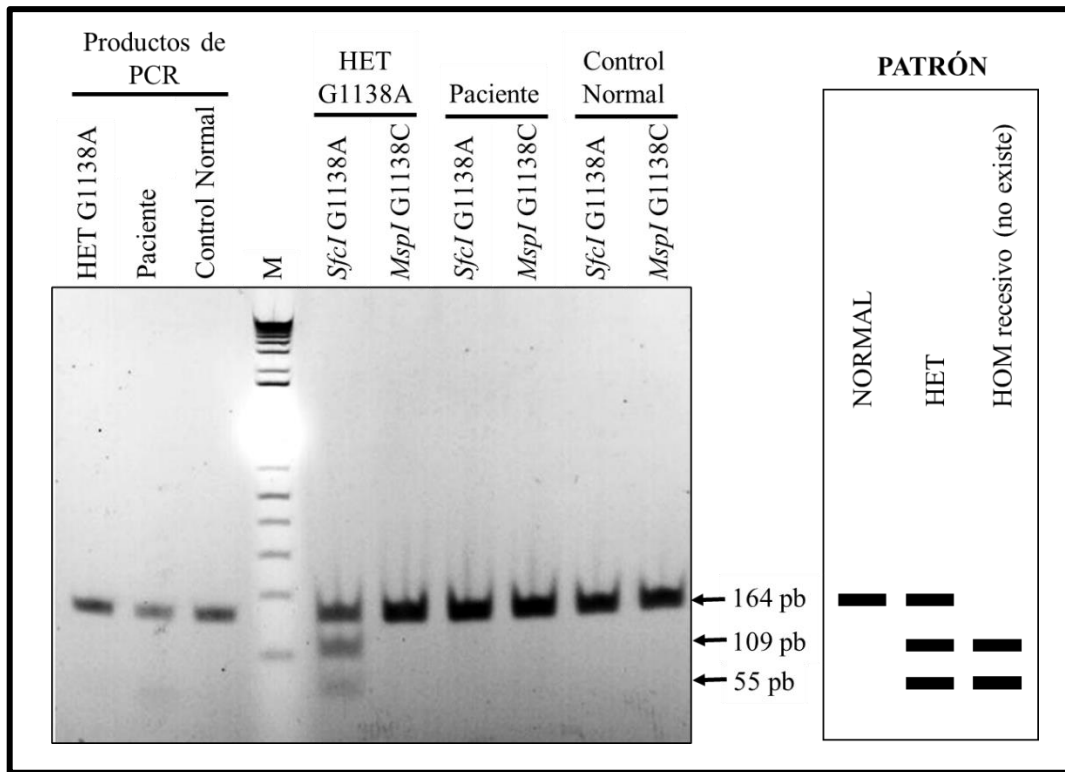


Figura 11. Optimización de la prueba molecular de acondroplasia. La imagen de la izquierda muestra el resultado de la electroforesis en un gel de agarosa de 2%, en donde se cargaron y corrieron los productos de las digestiones enzimáticas con *SfcI* y *MspI* (carriles 5-10). También se observa los productos de PCR no digeridos (carriles 1-3) mediante una banda a 164 pb. Después de la digestión enzimática, el control normal (sin mutación) muestra una sola banda (164 pb). El paciente presenta una sola banda a 164 pb, indicando que es un paciente sin la mutación G380R (por comparación visual con el patrón de la derecha). Elaboración propia.

La prueba de acondroplasia se implementó en el año 2016. El total de pacientes atendidos desde entonces hasta el año 2022 fue 37, de los cuales 42,1% fueron pagantes y 56,8% fueron cubiertos por el SIS. Como se muestra en la Figura 12, del total de resultados, el 68,4% confirmaron alteraciones.

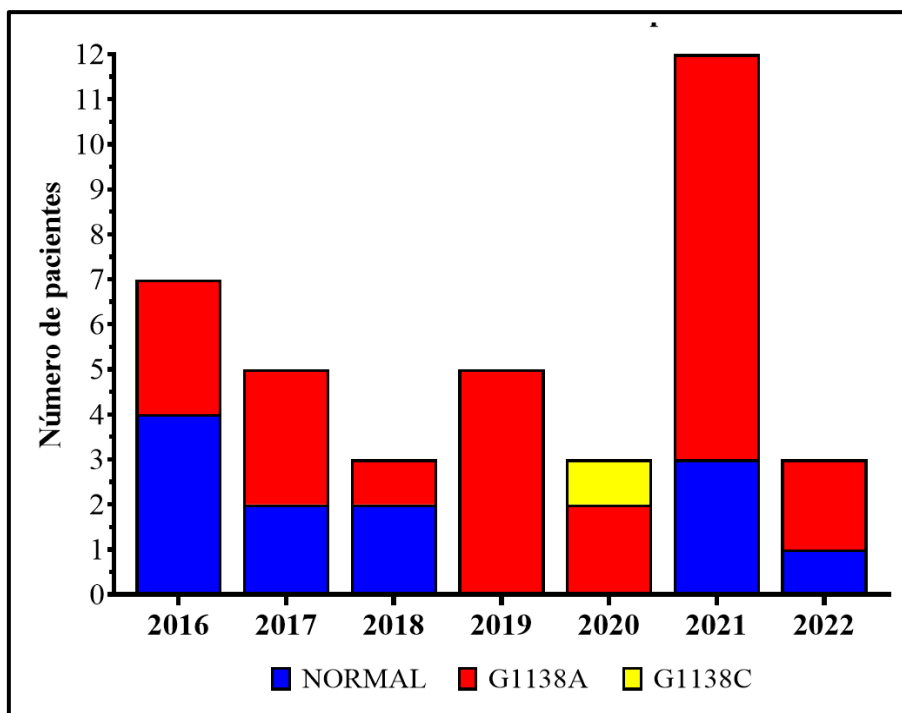


Figura 12. Número anual de pacientes para la prueba de diagnóstico de acondroplasia. El color de las barras indica la distribución de resultados: normales (azul), alterados con mutación G1138A (rojo) y alterados con mutación G1138C (amarillo). Elaboración propia.

5.5 MUENKE

La prueba de Muenke se estandarizó utilizando controles negativos (pacientes no afectados por la enfermedad) y uno positivo (paciente con resultado positivo de una prueba molecular realizada en el extranjero). Se optimizaron las cantidades necesarias para la elución del producto de PCR y para la digestión, así como el tiempo de digestión. Como se muestra en la Figura 13, se obtuvo una banda correspondiente al producto de PCR (337 pb, segundo carril). Luego de la digestión enzimática, una banda en 214 pb indica que no hay mutación, mientras si hay mutación aparecen bandas en 151 pb y 63 pb (esta última no se nota en el gel). La banda en 123 pb aparece independientemente si hay mutación o no, pero la primera no se nota en el gel. Además, se observó una banda de aproximadamente 440 pb que aparecía tanto antes como después de la digestión, y que aparentemente no afectaba el resultado. Esta prueba es capaz de detectar pacientes portadores y también a pacientes afectados por la mutación C749G, causante del Síndrome de Muenke.

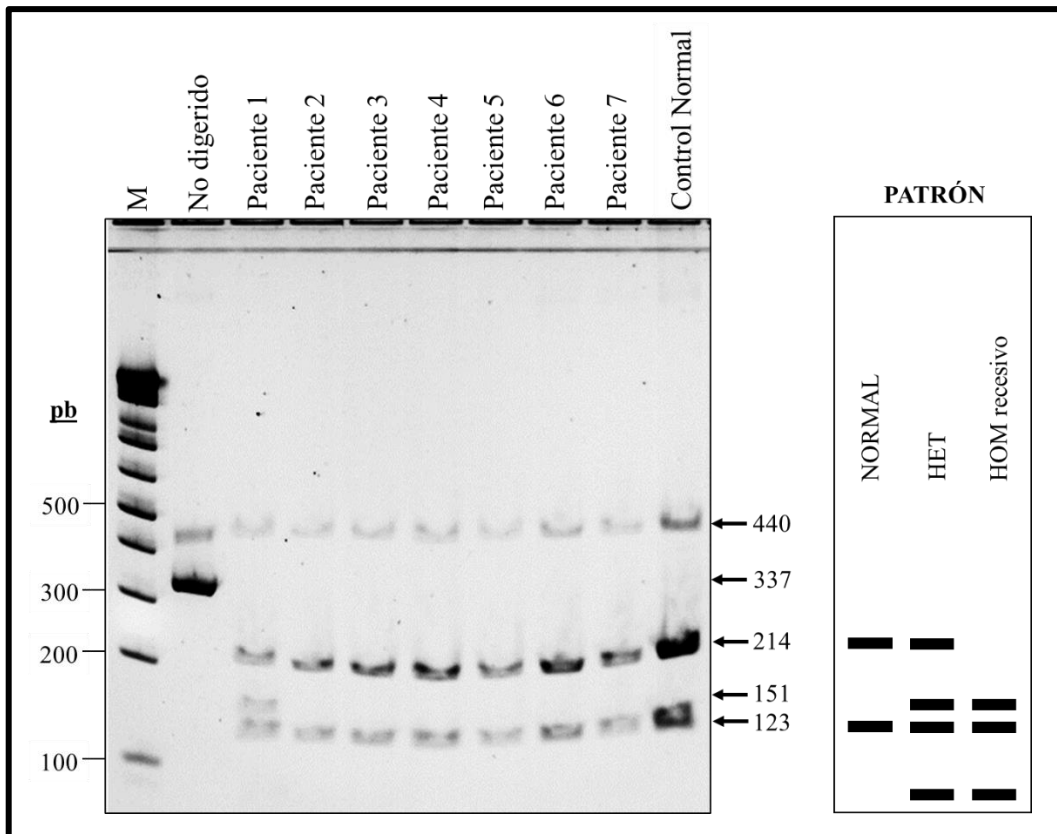


Figura 13. Optimización de la prueba molecular de Muenke. La imagen de la izquierda muestra el resultado de la electroforesis en un gel de agarosa de 4%, en donde se cargaron y corrieron los productos de 8 reacciones de digestión enzimática (carriles 3-10). También se observa el producto de PCR no digerido (carril 2) mediante una banda a 337 pb. Después de la digestión enzimática, el control normal (sin mutación) muestra 2 bandas (214 y 123 pb). El paciente 1 presenta además una banda a 151 pb, indicando que es un paciente heterocigota para la mutación C749G (por comparación visual con el patrón de la derecha). La banda a 440 pb no estaba contemplada en el protocolo y es una banda inespecífica, que parece no ser afectada por la digestión enzimática. Elaboración propia.

La prueba de Muenke se implementó a fines del año 2016. Como se muestra en la Figura 14, en el período 2016-2022, se ha realizado la prueba a 13 pacientes, siendo 12 de ellos normales y sólo uno afectado. Esta prueba es poco frecuente en el Servicio de Genética y EIM, pero pertenece también a la cartera de servicios ofrecidos.

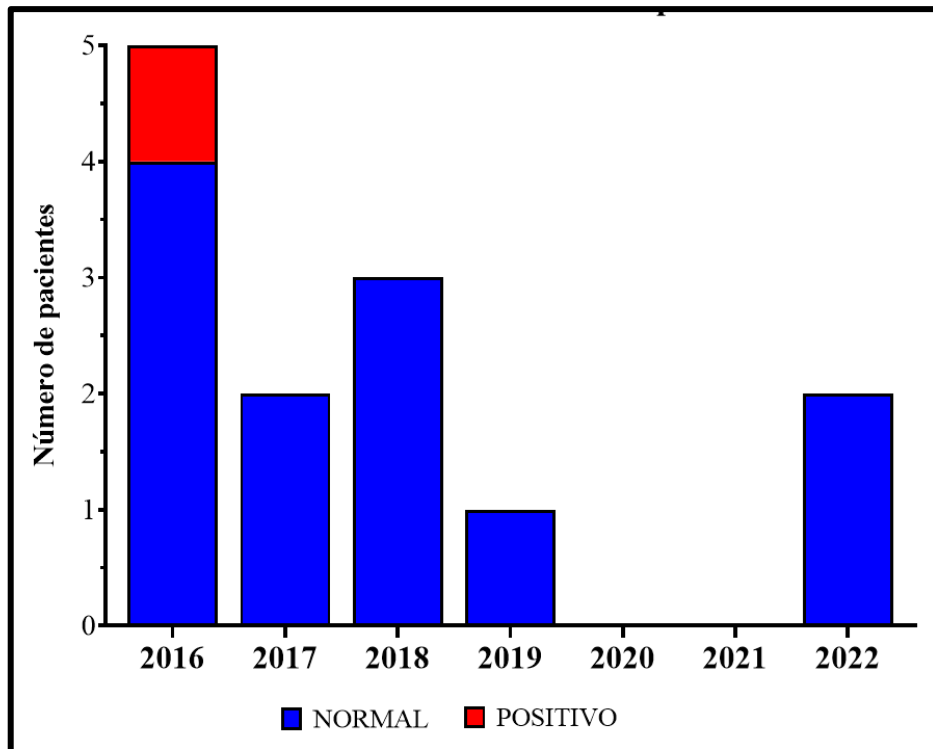


Figura 14. Número anual de pacientes para la prueba de diagnóstico de Muenke. El color de las barras indica la distribución de resultados: normales (azul) y alterados (rojo). Elaboración propia.

5.6 LIPODISTROFIA TIPO 2

La prueba de lipodistrofia tipo 2 se estandarizó utilizando controles negativos (pacientes no afectados por la enfermedad) y uno positivo (paciente con resultado positivo de una prueba molecular, es decir, que contiene una deleción de 1.2 kb en *BSCL2*). Se realizó la prueba siguiendo el protocolo original (ver Materiales y Métodos) y se validó. Como se muestra en la Figura 15, se obtuvo una banda correspondiente al exón 3 en el control normal y una banda correspondiente al fragmento BP en el control positivo. Si el paciente presenta ambas bandas, se trataría de una deleción heterocigota, mientras que si presenta una banda sólo en la PCR de fragmento BP, entonces se trataría de una deleción homocigota. Por lo tanto, esta prueba es capaz de detectar pacientes portadores y también a pacientes afectados por la deleción, causante de lipodistrofia tipo 2.

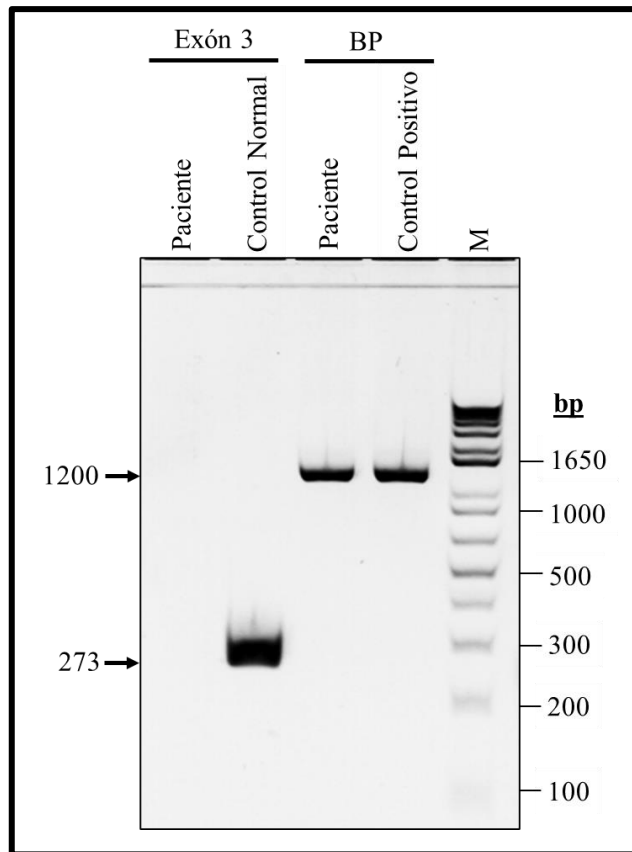


Figura 15. Optimización de la prueba molecular de Lipodistrofia tipo 2. La imagen muestra el resultado de la electroforesis en un gel de agarosa de 2%, en donde se cargaron y corrieron los productos de dos reacciones de PCR para el exón 3 (banda a 273 pb) y un fragmento BP del gen *BSCCL2* (banda a 1.2 kb). Se observa una banda correspondiente al exón 3 en el control normal y una banda correspondiente al fragmento BP en el control positivo. El paciente analizado presenta sólo una banda correspondiente al fragmento BP, por lo que se concluye que está afectado por una delección homocigota del exón 3. Elaboración propia.

La prueba de lipodistrofia se implementó a mediados del año 2017. Como se muestra en la Figura 16, en el período 2017-2022, se ha realizado la prueba a 4 pacientes, siendo 2 de ellos normales y 2 afectados. Esta cantidad de pacientes es baja debido a que la referencia para el diagnóstico de este tipo de lipodistrofia es una de las menos frecuentes.

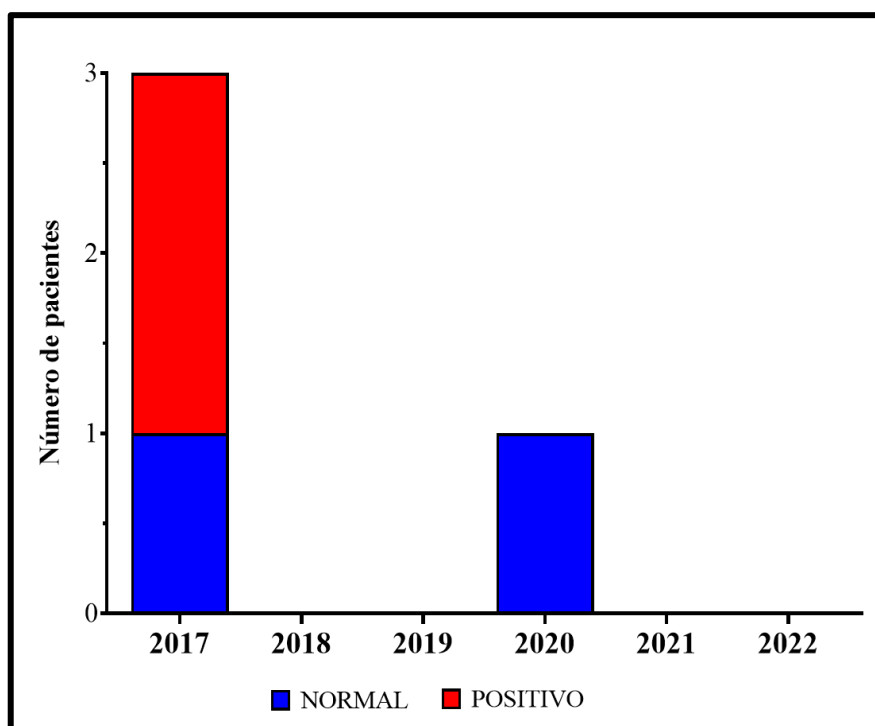


Figura 16. Número anual de pacientes para la prueba de diagnóstico de lipodistrofia tipo 2. El color de las barras indica la distribución de resultados: normales (azul) y alterados (rojo). Elaboración propia.

5.7 CHROMOSOME MICROARRAY ANALYSIS (CMA)

Para esta prueba se instalaron los equipos de la plataforma CytoScan® 750K de Affymetrix (ahora Thermo Fisher Scientific) y se utilizaron los consumibles y los reactivos sugeridos por el fabricante. Los chips poseen marcadores polimórficos (200 436) y no polimórficos (550 000) distribuidos en todo el genoma humano (702 346 marcadores en cromosomas autosómicos, 532 850 marcadores intragénicos y 217 586 intergénicos). Para el análisis de los arreglos se utilizó el software Chromosome Analysis Suite (ChAS). El procesamiento de las muestras de ADN genómico tomó de 3 a 5 días, dependiendo de cómo se distribuyeron las horas de trabajo. El análisis de cada caso tomó desde unas cuantas horas a varios días, dependiendo de la complejidad del resultado y de cuánta información se tenía acerca del fenotipo del paciente. Es por este motivo, que la comunicación entre los analistas y los médicos genetistas fue de crucial importancia en esta prueba.

Luego de la primera licitación, entre los años 2016 y 2017, se procesaron 393 pruebas de CMA, dando el 47.2% de ellas un resultado alterado (Figura 17A). La gran mayoría de los

pacientes a los que se les solicitó este examen, tenían diagnósticos de DI, DI síndrónica, RDPM, RDPM síndrónica, talla corta, microcefalia, TEA o RL (o una combinación de estos), en una distribución que se muestra en la Figura 17B. Para estos pacientes, la prueba de CMA pudo hallar las causas del fenotipo en aproximadamente el 50% de casos.

En estudios anteriores se ha encontrado que el CMA pudo encontrar CNVs patogénicos en el 20-25% de pacientes con DI moderada o severa. Asimismo, se ha reportado que este examen pudo encontrar CNVs causantes de enfermedad en el 5-10% de pacientes con TEA (Beaudet, 2013). En nuestro caso, se ha encontrado CNVs causantes de la enfermedad en el 55% de pacientes que ingresaron con diagnóstico de DI o DI síndrónica, y en 46% de pacientes que ingresaron con diagnóstico de TEA. Esta diferencia puede explicarse por la destreza y experiencia de nuestros médicos genetistas. Además, al disponer de tan pocas pruebas moleculares y tantos pacientes, los médicos aplicaron muchos filtros antes de derivar a los pacientes al examen de CMA, por lo que era de esperar que se obtenga resultados anormales en un porcentaje mayor.

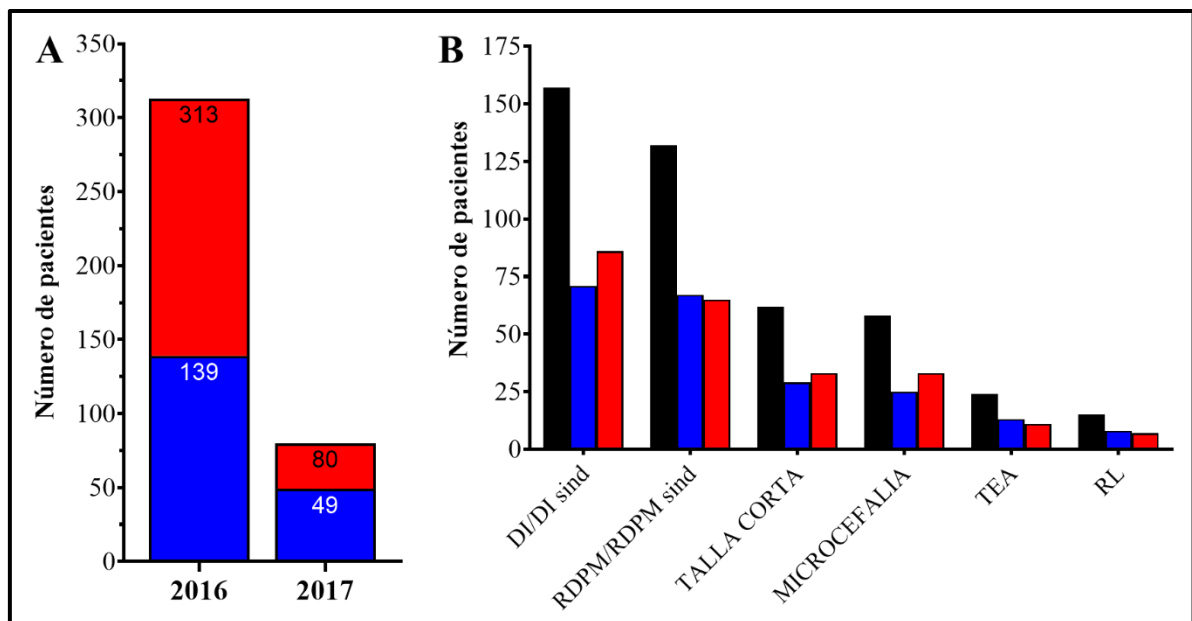


Figura 17. Distribución de resultados de CMA en el período 2016-2017. **A.** Número anual de pacientes. El color de las barras indica la distribución de resultados: normales (azul) y alterados (rojo). **B.** Distribución anual de los pacientes por diagnóstico de ingreso (DI=discapacidad intelectual; RDPM=retraso del desarrollo psicomotor; TEA=trastorno de espectro autista; RL=retraso del lenguaje). Barras negras=total; barras azules=resultado normal; barras rojas=resultado alterado. Elaboración propia.

Durante los siguientes años se realizaron nuevas licitaciones y el examen de CMA se siguió realizando. La Figura 18 muestra la distribución de las edades de los pacientes en el período 2016-2022. Como se puede observar, la mayoría de los pacientes son niños menores de 6 años. La Figura 19 muestra la distribución de los resultados del examen de CMA. El porcentaje acumulativo de resultados normales fue 65.8%, mientras que el porcentaje acumulativo de resultados alterados fue 34.2%. Estos últimos están divididos en alterados como consecuencia de ganancia o pérdida de material genético (27.5%), y alterados como consecuencia de disomía uniparental (UPD) o cosanguinidad entre los padres (6.5%). Además, en el 0.2% de los casos se encontraron variantes de significado incierto (VUS-variant of unknown significance).

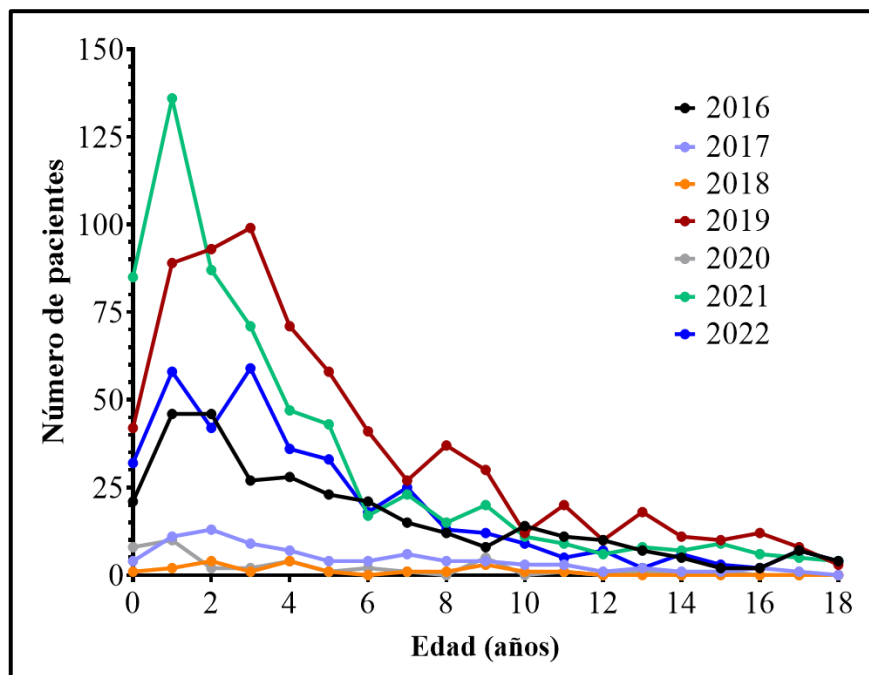


Figura 18. Distribución anual de los pacientes de CMA por edad en el período 2016-2022. Elaboración propia.

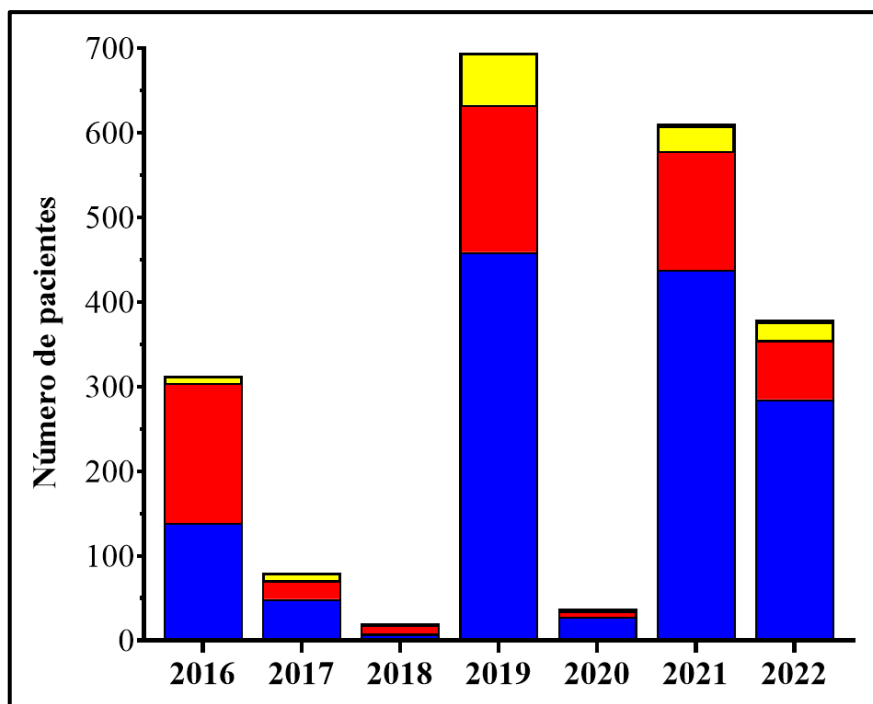


Figura 19. Distribución de resultados de CMA en el período 2016-2022. El color de las barras indica la distribución de los resultados: normales (azul), alterados por ganancia o pérdida (rojo), alterados por UPD o consanguinidad de los padres (amarillo), variantes de significado incierto (verde). Elaboración propia.

El SGEIM del INSN-Breña atiende una demanda creciente de pacientes anualmente, habiendo llegado a realizar 6217 atenciones en el año 2019 (Figura 20). Para este cálculo se ha considerado a los pacientes nuevos y a los antiguos, incluyendo a algunos que pasaron por consulta más de una vez. En consecuencia, el verdadero número de pacientes atendidos es menor que el total de atenciones. En el año 2020 llegó la pandemia del SARS-CoV-2 y las atenciones disminuyeron, como era de esperarse, debido a la restricción en la movilización dentro del territorio peruano, y al temor de la población a acercarse a los hospitales. Sin embargo, como se aprecia en el gráfico, el número de atenciones empezó a incrementar nuevamente en el 2021, casi duplicando el número de atenciones del 2020. Durante la mayoría de los años comprendidos en el período 2014-2022, han sido 4 los médicos genetistas que han atendido esta gran demanda, y el SIS ha cubierto más del 70% de atenciones (Base de datos del SGEIM, no disponible). Asimismo, el laboratorio del SGEIM ha realizado un número creciente de pruebas, que en su totalidad han cubierto aproximadamente el 28% de atenciones anuales (promedio anual, considerando pacientes nuevos y antiguos).

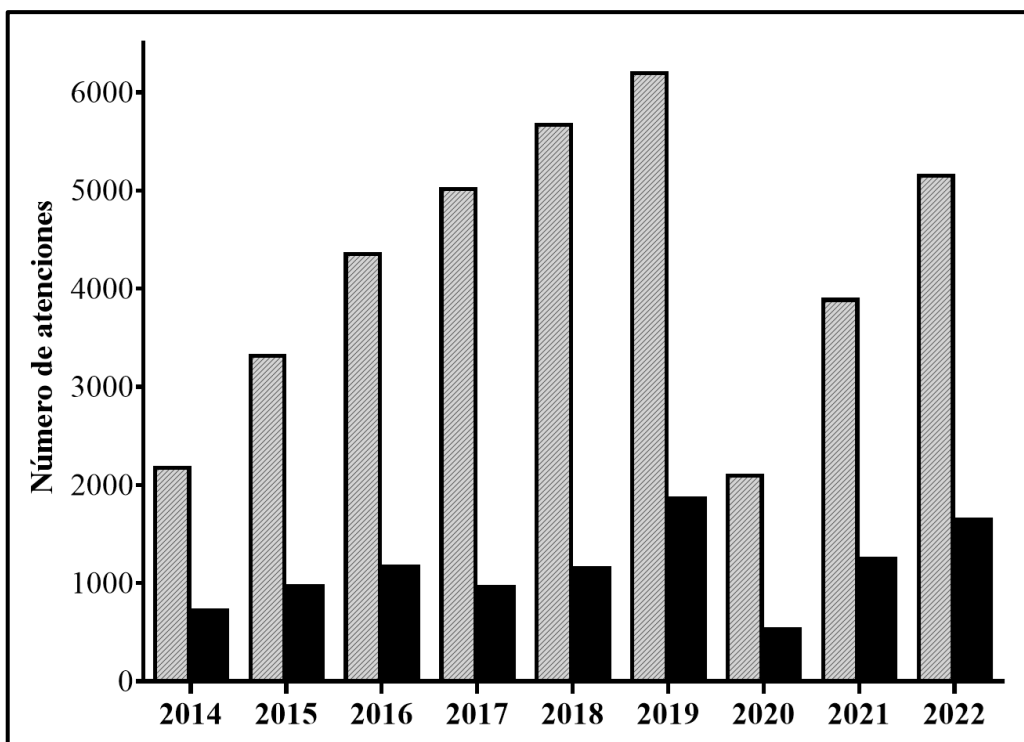


Figura 20. Pacientes atendidos en el SGEIM anualmente, considerando pacientes nuevos y antiguos. Barras grises=pacientes atendidos en el SGEIM; barras negras=total de pruebas citogenéticas y moleculares realizadas en el SGEIM. Elaboración propia.

Desde la fundación del Servicio, se ha ofrecido las pruebas citogenéticas (cariotipo con bandas G en sangre periférica y médula ósea, así como cromatina sexual). Desde el año 2015, cuando se empiezan a implementar las pruebas moleculares, estas han tenido una demanda creciente, llegando a superar la demanda de pruebas citogenéticas, como por ejemplo en el año 2019, 2021 y 2022. En la Figura 21, se muestra la distribución de pruebas realizadas en el SGEIM desde el año 2014 hasta el 2022, y en la Figura 22 se muestra los porcentajes anuales de pruebas citogenéticas convencionales y moleculares.

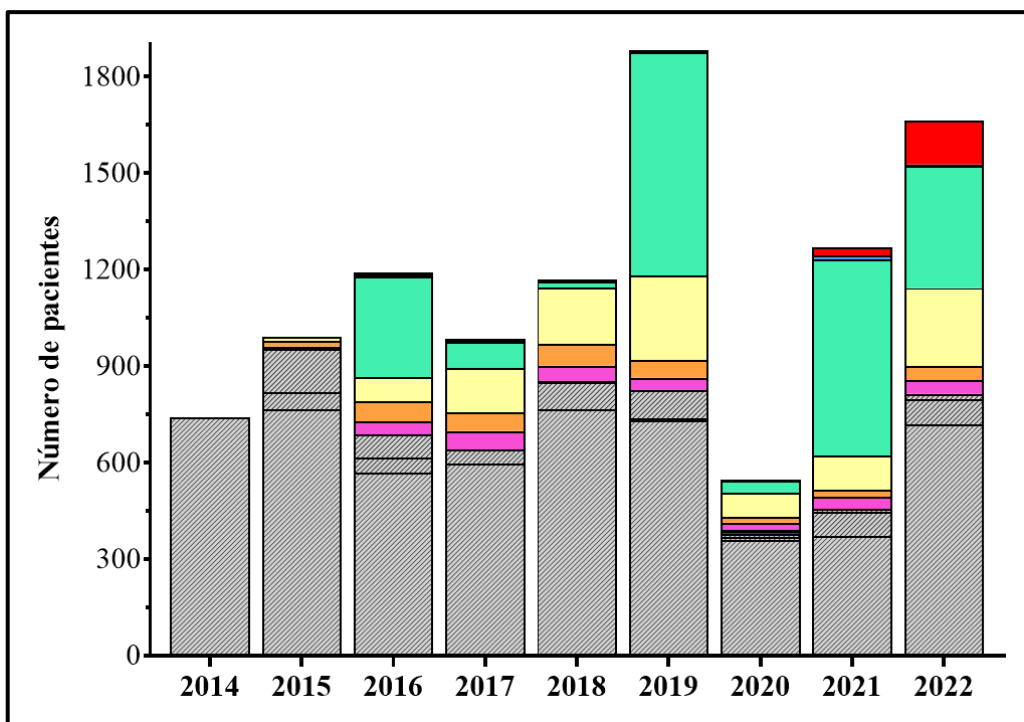


Figura 21. Distribución anual de pruebas de diagnóstico en el SGEIM. Las barras grises corresponden a las pruebas de citogenética convencional. Las barras de colores corresponden a las pruebas moleculares (rosado=AME; naranja=X, Y, SRY; amarillo=X-frágil; verde=CMA; celeste= acondroplasia; azul=Muenke; morado=lipodistrofia; rojo=secuenciación exómica). Elaboración propia.

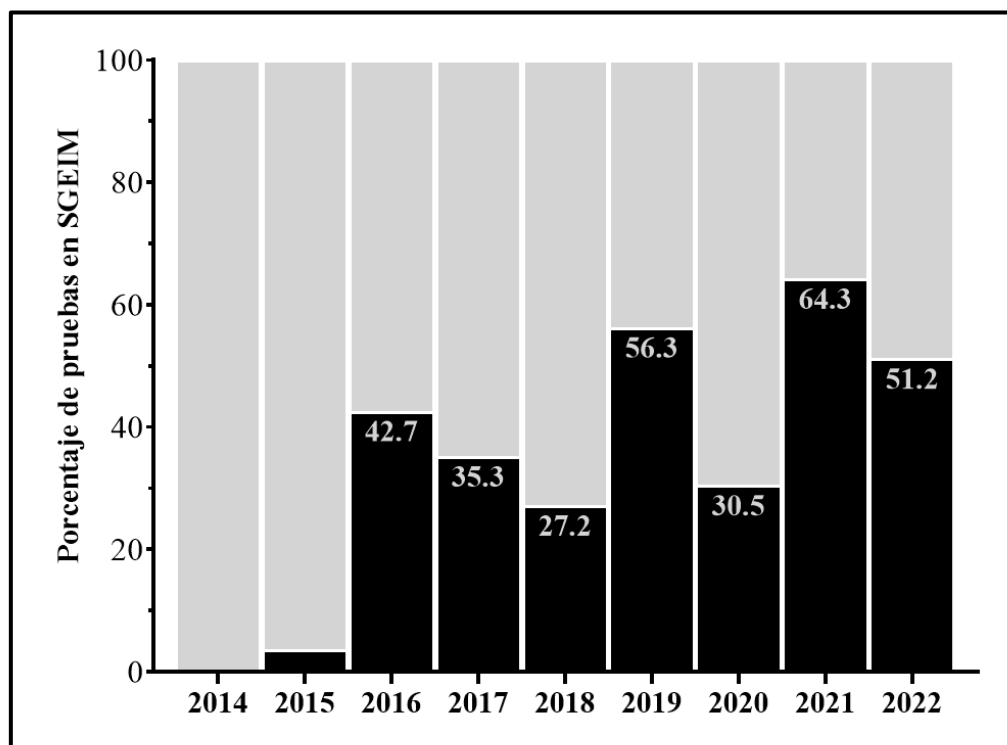


Figura 22. Distribución porcentual anual de pacientes por tipo de prueba. Barras grises=pruebas de citogenética; barras negras=pruebas moleculares. El porcentaje de pruebas moleculares calculadas sobre la base del total de pruebas anuales se muestra en la parte superior de cada barra negra. Elaboración propia.

Asimismo, las pruebas moleculares fueron cubiertas poco a poco por el SIS, estando en la actualidad cubiertas en su totalidad. Como se muestra en la Figura 23A, la mayoría de pacientes que se ha realizado alguna prueba molecular, lo ha hecho por medio del SIS. En el período 2015-2022, el SIS ha cubierto el 82.4% de las pruebas moleculares ofrecidas por el SGEIM, mientras que el 17.4% restante, han sido pagadas por los pacientes (Figura 23B).

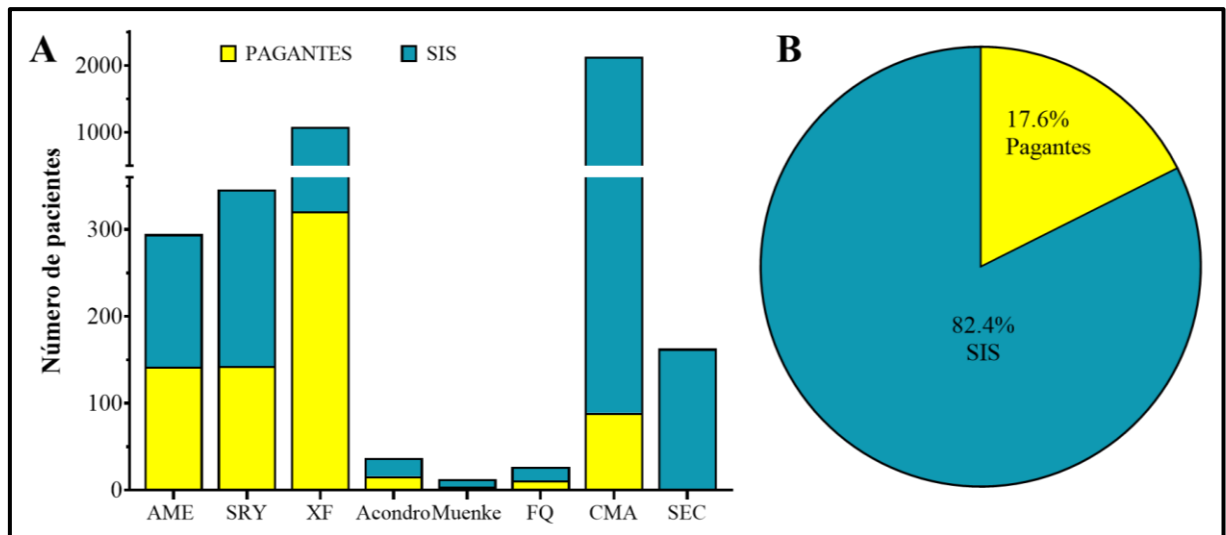


Figura 23. Exámenes cubiertos por el SIS en el período 2015-2022. **A.** Según prueba molécula (AME=atrofia muscular espinal; XF=X-frágil; FQ=fibrosis quística; CMA=chromosome microarray análisis; SEC=secuenciación exómica). **B.** Porcentajes totales. Elaboración propia.

Como se ha mencionado con anterioridad, las enfermedades raras tienen diversas causas genéticas. En el laboratorio de biología molecular del SGEIM del INSN-Breña, podemos realizar los diagnósticos de AME, SRY, X-frágil, acondroplasia, síndrome de Muenke y Lipodistrofia Tipo 2, entre otros, mediante las técnicas de PCR, electroforesis y digestión enzimática. De esta manera podemos diagnosticar enfermedades específicas que tienen causas puntuales como mutaciones de nucleótido único, repeticiones en tándem o presencia/ausencia de exones. Sin embargo, para diagnosticar la mayoría de las enfermedades monogénicas causadas por mutaciones puntuales, la técnica más adecuada es la secuenciación Sanger. Por ejemplo, se ha reportado más de 2000 mutaciones asociadas al gen *CFTR* y que causan fibrosis quística (FQ, OMIM #219700) (Bergougnoux et al., 2018). A pesar de que la mutación más común es $\Delta F508$ y puede ser detectada mediante PCR, utilizar la secuenciación Sanger como primera prueba de línea cuando se sospecha de fibrosis quística es la forma más eficiente de llegar a un diagnóstico para esta enfermedad.

Obviamente, la fibrosis quística también puede ser causada por otras aberraciones en *CFTR*, como CNVs. Interesantemente, y para ilustrar que es necesario disponer de varias opciones en un laboratorio de diagnóstico, ocurrió en un caso que no obtuvimos ningún resultado (ninguna banda) en una prueba de PCR para las 5 mutaciones más comunes y causantes de fibrosis quística que también ofrecemos en el laboratorio (no descrita en el presente trabajo). Para hacerle seguimiento al caso, se realizó la prueba de CMA a la paciente, encontrándose una delección homocigota de *CFTR*. Posteriores estudios revelaron que la niña había heredado el segmento delecionado de la madre y que este segmento era consecuencia de una isodisomía materna intersticial (Vásquez Sotomayor & Abarca-Barriga, 2019).

Asimismo, hay enfermedades causadas por microdeleciones y microduplicaciones que actualmente diagnosticamos mediante CMA, pero que podrían diagnosticarse utilizando la técnica de MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) que es más específica, pero con la que no contamos. Enfermedades como la distrofia muscular de Duchenne (DMD, OMIM # 310200), la neuropatía periférica hereditaria más común llamada Charcot-Marie-Tooth (CMT), y la talla baja causada por microdeleciones en el gen *SHOX* son diagnosticadas eficientemente mediante MLPA (Stuppia et al., 2012). Además, una variación de esta técnica permite detectar metilación (MS-MLPA), lo cual es muy útil en el diagnóstico de los síndromes de Prader-Willi y Angelman, los síndromes más conocidos causados por alteraciones en la impronta, y que afectan la misma región cromosómica (15q11-q13). Cabe resaltar que la clínica juega un papel muy importante en la selección del examen a realizar, ya que si el paciente presenta un fenotipo diverso y las patologías antes mencionadas no son claras, pruebas de mayor cobertura como el CMA son más aconsejables.

Las técnicas moleculares y plataformas con las que actualmente contamos en el laboratorio de biología molecular del SGEIM del INSN-Breña, no nos permiten realizar estudios de expresión génica ni validar variantes de splicing. Para esto necesitaríamos trabajar con ARN y utilizar plataformas de qPCR, o secuenciación de ARN. Esto requeriría contar con biopsias de diferentes tejidos (la expresión depende del tejido) y muchas veces esto no es posible en el escenario clínico. Por ejemplo, para los casos de DI, TEA o enfermedades mentales no podríamos obtener una biopsia de cerebro. Entonces en este caso la limitación no es sólo de equipamiento sino de disponibilidad de la muestra.

Actualmente, utilizamos la plataforma de CMA para hallar CNVs y la plataforma de WES para hallar SNVs causantes de las patologías de nuestros pacientes. Sin embargo, más del 50% de estos pacientes se quedan sin un diagnóstico, aun habiendo pasado por ambos exámenes. Esto concuerda con lo reportado a nivel internacional, donde se ha estimado que alrededor de 50% de pacientes con alguna enfermedad rara permanecen sin diagnóstico aún en laboratorios clínicos completamente implementados y donde se utilizan técnicas como la secuenciación de exoma completo (WES) de manera rutinaria (Graessner et al., 2021). Esta información sólo hace notar aún más la necesidad de seguir implementando técnicas de diagnóstico genético en nuestro país, con el objetivo de poder ofrecer estos exámenes a todos los pacientes, de manera constante y rutinaria.

VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Gracias a la implementación de pruebas moleculares en el SGEIM desde el año 2015, se puede otorgar a la población pediátrica del país una mayor cartera de servicios para el diagnóstico de enfermedades raras en el INSN-Breña. Las pruebas moleculares ofrecidas están correctamente validadas y se realizan con los controles adecuados. A la fecha, el SGEIM cuenta con 5 pruebas de diagnóstico molecular basadas en PCR y electroforesis, 4 pruebas basadas en PCR, digestión enzimática y electroforesis, una plataforma de diagnóstico basado en CMA, y una plataforma de diagnóstico basado en secuenciación exómica (WES).

La demanda de las pruebas moleculares crece progresivamente con cada año, con excepción de los años 2020 y 2021 que estuvieron marcados por la pandemia de SARS-CoV-2. Este incremento es aún más marcado debido a que la mayoría de las pruebas están cubiertas por el SIS. Si bien es cierto que los problemas logísticos y presupuestales, típicos del aparato estatal peruano, impiden que todas las pruebas ofrecidas estén abastecidas de sus respectivos reactivos constantemente, tomamos ventaja de los momentos de escasez para desarrollar manuscritos de casos interesantes y preparar estadísticas del trabajo que se realiza.

De esta manera, los médicos genetistas del SGEIM, a través de las pruebas moleculares estandarizadas en el laboratorio, han aumentado sus herramientas de diagnóstico, tienen a su disposición un mejor seguimiento de los estudios genéticos realizados en los pacientes, y pueden acelerar el inicio del tratamiento o manejo de cada enfermedad. Además, la alta complejidad en el análisis de las pruebas de CMA y secuenciación ha aumentado el flujo de la comunicación entre médicos y personal de laboratorio, lo cual ha permitido el crecimiento profesional de ambos grupos, en beneficio de los pacientes.

Aún quedan retos por resolver como por ejemplo el cómo poder extender la cobertura del SIS a los padres de los pacientes cuando se requiere realizarles las pruebas moleculares pertinentes para completar el estudio. O cómo implementar y mejorar la recepción de muestras de pacientes que viven en provincia de tal manera que no sea necesario que vengan a Lima para tomarse la muestra. Otro reto que enfrentamos es el dar a conocer nuestros servicios a distintas instituciones y profesionales en el país. Si bien en los últimos años se ha incrementado el número de muestras que recibimos de otras instituciones públicas o privadas, aún hay muchos colegas que desconocen que se pueden realizar estas pruebas dentro del país, por lo que es indiscutible que hay que mejorar la difusión de esta información.

Finalmente, cabe recalcar que siempre damos la bienvenida a nuevas tecnologías con el fin de otorgar un mejor diagnóstico a los pacientes pediátricos. Actualmente, nuestras pruebas tienen la limitación de no analizar el genoma mitocondrial, no analizar metilación, y presentan los problemas asociados a la secuenciación NGS (dificultad de secuenciar zonas repetidas, de baja complejidad, y “zonas muertas”). Algunas de estas limitaciones podrían resolverse con la secuenciación de tercera generación (Sanford Kobayashi et al., 2022). Por otro lado, queda por terminar la implementación del área de enzimología para poder ofrecer el diagnóstico de enfermedades lisosomales. Esta implementación se inició en el año 2017 pero se truncó debido a la falta de presupuesto para equipos y reactivos. Definitivamente, aún queda mucho por hacer.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abarca Barriga, H. H., Vásquez Sotomayor, F. de M., Trubnykova, M., Chavesta Velásquez, F., Chávez Pastor, M. A., Gallardo Jugo, B. E., Poterico Rojas, J., Caballero Bedón, N., La Serna Infantes, J., & Vásquez Loarte, T. (2020). Variantes en el número de copias en trastornos del neurodesarrollo, síndrome malformativo y talla baja en Perú. *Acta Médica Peruana*, 37, 145–155.
- Abarca-Barriga, H. H., Chávez Pastor, M. A., Trubnykova, M., Vásquez, F., & Poterico, J. A. (2017). Análisis de micromatrices cromosómicas en niños peruanos con retraso del desarrollo psicomotor o discapacidad intelectual. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 34, 572–574.
- Agarwal, A. K., Simha, V., Oral, E. A., Moran, S. A., Gorden, P., O’Rahilly, S., Zaidi, Z., Gurakan, F., Arslanian, S. A., Klar, A., Ricker, A., White, N. H., Bindl, L., Herbst, K., Kennel, K., Patel, S. B., Al-Gazali, L., & Garg, A. (2003). Phenotypic and Genetic Heterogeneity in Congenital Generalized Lipodystrophy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(10), 4840–4847. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030855>
- Allingham-Hawkins, D. J., Babul-Hirji, R., Chitayat, D., Holden, J. J. A., Yang, K. T., Lee, C., Hudson, R., Gorwill, H., Nolin, S. L., Glicksman, A., Jenkins, E. C., Brown, W. T., Howard-Peebles, P. N., Becchi, C., Cummings, E., Fallon, L., Seitz, S., Black, S. H., Vianna-Morgante, A. M., ... Vieri, F. (1999). Fragile X premutation is a significant risk factor for premature ovarian failure: The international collaborative POF in fragile X study—Preliminary data. *American Journal of Medical Genetics*, 83(4), 322–325. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19990402\)83:4<322::AID-AJMG17>3.0.CO;2-B](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19990402)83:4<322::AID-AJMG17>3.0.CO;2-B)
- Amberger, J., Bocchini, C. A., Scott, A. F., & Hamosh, A. (2009). McKusick’s Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM®). *Nucleic Acids Research*, 37(suppl_1), D793–D796. <https://doi.org/10.1093/nar/gkn665>
- Amberger, J. S., Bocchini, C. A., Schiettecatte, F., Scott, A. F., & Hamosh, A. (2015). OMIM.org: Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM®), an online catalog of human genes and genetic disorders. *Nucleic Acids Research*, 43(D1), D789–D798. <https://doi.org/10.1093/nar/gku1205>
- Aquino, R., Protzel, A., Rivera, J., Abarca, H., Dueñas, M., Nestarez, C., Purizaga, N., & Diringler, B. (2017). Frecuencia de las mutaciones más comunes del gen CFTR en pacientes peruanos

- con fibrosis quística mediante la técnica ARMS-PCR. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*; 2017 Vol 34 (1).
<https://doi.org/10.17843/rpmesp.2017.341.2767>
- Araújo-Vilar, D., & Santini, F. (2019). Diagnosis and treatment of lipodystrophy: A step-by-step approach. *Journal of Endocrinological Investigation*, 42(1), 61–73.
<https://doi.org/10.1007/s40618-018-0887-z>
- Arnheim, N., & Calabrese, P. (2016). Germline Stem Cell Competition, Mutation Hot Spots, Genetic Disorders, and Older Fathers. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 17(1), 219–243. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-083115-022656>
- Beaudet, A. L. (2013). The Utility of Chromosomal Microarray Analysis in Developmental and Behavioral Pediatrics. *Child Development*, 84(1), 121–132.
<https://doi.org/10.1111/cdev.12050>
- Bellus, G. A., Hefferon, T., Luna, R. I. O. de, Hecht, J. T., Horton, W. A., Machado, M., Kaitila, I., Mcintosh, I., & Francomano, C. A. (1995). Achondroplasia is defined by recurrent G380R mutations of FGFR3. *American Journal of Human Genetics*, 56 2, 368–373.
- Bergougnoux, A., Taulan-Cadars, M., Claustres, M., & Raynal, C. (2018). Current and future molecular approaches in the diagnosis of cystic fibrosis. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 12(5), 415–426. <https://doi.org/10.1080/17476348.2018.1457438>
- Bianco, B., Lipay, M., Guedes, A., Oliveira, K., & Verreschi, I. T. N. (2009). SRY Gene Increases the Risk of Developing Gonadoblastoma and/or Nontumoral Gonadal Lesions in Turner Syndrome. *International Journal of Gynecological Pathology*, 28(2).
https://journals.lww.com/intjgynpathology/Fulltext/2009/03000/SRY_Gene_Increases_the_Risk_of_Developing.16.aspx
- Boycott, K. M., Rath, A., Chong, J. X., Hartley, T., Alkuraya, F. S., Baynam, G., Brookes, A. J., Brudno, M., Carracedo, A., den Dunnen, J. T., Dyke, S. O. M., Estivill, X., Goldblatt, J., Gonthier, C., Groft, S. C., Gut, I., Hamosh, A., Hieter, P., Höhn, S., ... Lochmüller, H. (2017). International Cooperation to Enable the Diagnosis of All Rare Genetic Diseases. *The American Journal of Human Genetics*, 100(5), 695–705.
<https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.04.003>
- Burgoyne, P. S. (1982). Genetic homology and crossing over in the X and Y chromosomes of mammals. *Human Genetics*, 61(2), 85–90. <https://doi.org/10.1007/BF00274192>
- Chiquette, E., Oral, E. A., Garg, A., Araújo-Vilar, D., & Dhankhar, P. (2017). Estimating the prevalence of generalized and partial lipodystrophy: Findings and challenges. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 10, 375–383.
<https://doi.org/10.2147/DMSO.S130810>
- Dodge, J. A., Chigladze, T., Donadieu, J., Grossman, Z., Ramos, F., Serlicorni, A., Siderius, L., Stefanidis, C. J., Tasic, V., Valiulis, A., & Wierzba, J. (2011). The importance of rare

- diseases: From the gene to society. *Archives of Disease in Childhood*, 96(9), 791. <https://doi.org/10.1136/adc.2010.193664>
- Domniz, N., Ries-Levavi, L., Marom Haham, L., Berkenstadt, M., Orvieto, R., Elizur, S. E., & Cohen, Y. (2018). Absence of AGG interruptions is a risk factor for a full mutation expansion among Israeli FMR1 premutation carriers. *Fertility and Sterility*, 110(4), e60–e61. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.07.184>
- Duggan, S. (2021). Vosoritide: First Approval. *Drugs*, 81(17), 2057–2062. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01623-w>
- European Organisation for Rare Diseases. (2005). *Rare Diseases: Understanding this Public Health Priority*. www.eurordis.com
- Fafilek, B., Bosakova, M., & Krejci, P. (2022). Expanding horizons of achondroplasia treatment: Current options and future developments. *Osteoarthritis and Cartilage*, 30(4), 535–544. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2021.11.017>
- Feldkötter, M., Schwarzer, V., Wirth, R., Wienker, T. F., & Wirth, B. (2002). Quantitative Analyses of SMN1 and SMN2 Based on Real-Time LightCycler PCR: Fast and Highly Reliable Carrier Testing and Prediction of Severity of Spinal Muscular Atrophy. *The American Journal of Human Genetics*, 70(2), 358–368. <https://doi.org/10.1086/338627>
- Foldynova-Trantirkova, S., Wilcox, W. R., & Krejci, P. (2012). Sixteen years and counting: The current understanding of fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) signaling in skeletal dysplasias. *Human Mutation*, 33(1), 29–41. <https://doi.org/10.1002/humu.21636>
- Gallardo Jugo, B. E., Klein de Zeghelboim, E., Abarca Barriga, H. H., & Chávez Pastor, M. A. (2012). *Atlas de dismorfología pediátrica* (1st ed.). Instituto Nacional de Salud del Niño.
- Global Commission on Rare Disease. (n.d.). [Internet]. Retrieved June 12, 2022, from <https://www.globalrareiseasecommission.com/Report>
- Graessner, H., Zurek, B., Hoischen, A., & Beltran, S. (2021). Solving the unsolved rare diseases in Europe. *European Journal of Human Genetics*, 29(9), 1319–1320. <https://doi.org/10.1038/s41431-021-00924-8>
- Groen, E. J. N., Talbot, K., & Gillingwater, T. H. (2018). Advances in therapy for spinal muscular atrophy: Promises and challenges. *Nature Reviews Neurology*, 14(4), 214–224. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2018.4>
- Guio, H., Poterico, J. A., Levano, K. S., Cornejo-Olivas, M., Mazzetti, P., Manassero-Morales, G., Ugarte-Gil, M. F., Acevedo-Vásquez, E., Dueñas-Roque, M., Piscocoya, A., Fujita, R., Sanchez, C., Casavilca-Zambrano, S., Jaramillo-Valverde, L., Sullcahuaman-Allende, Y., Iglesias-Pedraz, J. M., & Abarca-Barriga, H. (2018). Genetics and genomics in Peru: Clinical and research perspective. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 6(6), 873–886. <https://doi.org/10.1002/mgg3.533>

- Hunter, J., Rivero-Arias, O., Angelov, A., Kim, E., Fotheringham, I., & Leal, J. (2014). Epidemiology of fragile X syndrome: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 164(7), 1648–1658.
- Hussain, I., & Garg, A. (2016). Lipodystrophy Syndromes. *Diabetes*, 45(4), 783–797. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2016.06.012>
- Iftikhar, M., Frey, J., Shohan, Md. J., Malek, S., & Mousa, S. A. (2021). Current and emerging therapies for Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy. *Pharmacology & Therapeutics*, 220, 107719. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107719>
- Imai, A., Horibe, S., Fuseya, T., Takagi, H., & Tamaya, T. (1997). Detection of SRY in a 46,XY female (Swyer's syndrome). *Journal of Medicine*, 28(1–2), 49–54.
- Keinath, M.C., Prior, D.E., & Prior, T.W. (2021). Spinal Muscular Atrophy: Mutations, Testing, and Clinical Relevance. *The Application of Clinical Genetics*, 14, 11–25. <https://doi.org/10.2147/TACG.S239603>
- Kruszka, P., Addissie, Y. A., Agochukwu, N. B., Doherty, E. S., & Muenke, M. (1993). Muenke Syndrome. In M. P. Adam, D. B. Everman, G. M. Mirzaa, R. A. Pagon, S. E. Wallace, L. J. Bean, K. W. Gripp, & A. Amemiya (Eds.), *GeneReviews*(®). University of Washington, Seattle.
- Kurnaz, E., Çetinkaya, S., Savaş-Erdeve, Ş., & Aycan, Z. (2019). Detection of the SRY gene in patients with Turner Syndrome. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, 48(4), 265–267. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2019.01.012>
- Magré, J., Delépine, M., Khallouf, E., Gedde-Dahl, T., Van Maldergem, L., Sobel, E., Papp, J., Meier, M., Mégarbané, A., BSCL Working Group, Lathrop, M., & Capeau, J. (2001). Identification of the gene altered in Berardinelli–Seip congenital lipodystrophy on chromosome 11q13. *Nature Genetics*, 28(4), 365–370. <https://doi.org/10.1038/ng585>
- Marini, M., Sasongko, T.H., Watihayati, M.S., Atif, A.B., Hayati, F., Gunadi, Zabidi-Hussin, Z.A., Ravichandran, M., Nishio, H., & Zilfalil, B.A. (2012). Allele-specific PCR for a cost-effective & time-efficient diagnostic screening of spinal muscular atrophy. *Indian J Med Res*, 135(1), 31–35. <https://doi.org/10.4103/0971-5916.93421>
- Miller, D. T., Adam, M. P., Aradhya, S., Biesecker, L. G., Brothman, A. R., Carter, N. P., Church, D. M., Crolla, J. A., Eichler, E. E., Epstein, C. J., Faucett, W. A., Feuk, L., Friedman, J. M., Hamosh, A., Jackson, L., Kaminsky, E. B., Kok, K., Krantz, I. D., Kuhn, R. M., ... Ledbetter, D. H. (2010). Consensus Statement: Chromosomal Microarray Is a First-Tier Clinical Diagnostic Test for Individuals with Developmental Disabilities or Congenital Anomalies. *American Journal of Human Genetics*, 86(5), 749–764. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2010.04.006>

- Ministerio de Salud. (2006, May 23). *Instituto de Salud del Niño realizará estudios de ADN para detección de enfermedades*. <https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/41734-instituto-de-salud-del-nino-realizara-estudios-de-adn-para-deteccion-de-enfermedades>
- Moloney, D., Wall, S., Ashworth, G., Oldridge, M., Glass, I., Francomano, C., Muenke, M., & Wilkie, A. (1997). Prevalence of Pro250Arg mutation of fibroblast growth factor receptor 3 in coronal craniosynostosis. *The Lancet*, *349*(9058), 1059–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)09082-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)09082-4)
- Muenke, M., Gripp, K. W., McDonald-McGinn, D. M., Gaudenz, K., Whitaker, L. A., Bartlett, S. P., Markowitz, R. I., Robin, N. H., Nwokoro, N., Mulvihill, J. J., Losken, H. W., Mulliken, J. B., Guttmacher, A. E., Wilroy, R. S., Clarke, L. A., Hollway, G., Adès, L. C., Haan, E. A., Mulley, J. C., ... Wilkie, A. O. (1997). A unique point mutation in the fibroblast growth factor receptor 3 gene (FGFR3) defines a new craniosynostosis syndrome. *American Journal of Human Genetics*, *60*(3), 555–564.
- Nolin, S. L., Glicksman, A., Tortora, N., Allen, E., Macpherson, J., Mila, M., Vianna-Morgante, A. M., Sherman, S. L., Dobkin, C., Latham, G. J., & Hadd, A. G. (2019). Expansions and contractions of the FMR1 CGG repeat in 5,508 transmissions of normal, intermediate, and premutation alleles. *American Journal of Medical Genetics Part A*, *179*(7), 1148–1156. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61165>
- Pauli, R. M. (2019). Achondroplasia: A comprehensive clinical review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *14*(1), 1. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0972-6>
- Pauli, R. M., Conroy, M. M., Langer, L. O., McLone, D. G., Naidich, T., Franciosi, R., Ratner, I. M., & Copps, S. C. (1984). HOMOZYGOUS ACHONDROPLASIA WITH SURVIVAL BEYOND INFANCY. *Journal of Pediatric Orthopaedics*, *4*(3). https://journals.lww.com/pedorthopaedics/Fulltext/1984/05000/HOMOZYGOUS_ACHONDROPLASIA_WITH_SURVIVAL_BEYOND.30.aspx
- Poterico, J. A., Vásquez, F., Chávez-Pastor, M., Trubnykova, M., Chavesta, F., Chirinos, J., Salcedo, N. G., Mena, R., Cubas, S., González, R. M., Alvaríño, R., & Abarca-Barriga, H. H. (2017). A Peruvian Child with 18p-/18q+ Syndrome and Persistent Microscopic Hematuria. *Journal of Pediatric Genetics*, *6* 4, 258–266.
- Purizaca-Rosillo, N., Mori, T., Benites-Cóndor, Y., Hisama, F., Martin, G., & Oshima, J. (2016). High Incidence of BSCL2 Intragenic Recombinational Mutation in Peruvian Type 2 Berardinelli–Seip Syndrome. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, *173*. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38053>
- Quintana-Murci, L. (2016). Understanding rare and common diseases in the context of human evolution. *Genome Biology*, *17*(1), 225. <https://doi.org/10.1186/s13059-016-1093-y>
- Robert, C., Pasquier, L., Cohen, D., Fradin, M., Canitano, R., Damaj, L., Odent, S., & Tordjman, S. (2017). Role of Genetics in the Etiology of Autistic Spectrum Disorder: Towards a

- Hierarchical Diagnostic Strategy. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(3). <https://doi.org/10.3390/ijms18030618>
- Rocco de Oliveira, R. M., do Nascimento Verreschi, I. T., Nunes Lipay, M. V., Piñero Eça, L., Dourado Guedes, A., & Bianco, B. (2009). Cromossomo Y na síndrome de Turner: Revisão da literatura. *Sao Paulo Med. J.*, 127(6). <https://doi.org/10.1590/S1516-31802009000600010>
- Salcedo-Arellano, M. J., Hagerman, R., & Martinez Cerdeno, V. (2020). Fragile X syndrome: Clinical presentation, pathology and treatment. *Gaceta Medica de Mexico*, 156. <https://doi.org/10.24875/GMM.M19000322>
- Sánchez, M. A. (1997). Revisión acerca de las causas genéticas que provocan inversión del sexo. *Revista Médica del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Saenz Herrera*, 32, 39–42.
- Sanford Kobayashi, E., Batalov, S., Wenger, A. M., Lambert, C., Dhillon, H., Hall, R. J., Baybayan, P., Ding, Y., Rego, S., Wigby, K., Friedman, J., Hobbs, C., & Bainbridge, M. N. (2022). Approaches to long-read sequencing in a clinical setting to improve diagnostic rate. *Scientific Reports*, 12(1), 16945. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-20113-x>
- Savarirayan, R., Ireland, P., Irving, M., Thompson, D., Alves, I., Baratela, W. A. R., Betts, J., Bober, M. B., Boero, S., Briddell, J., Campbell, J., Campeau, P. M., Carl-Innig, P., Cheung, M. S., Cobourne, M., Cormier-Daire, V., Deladure-Molla, M., del Pino, M., Elphick, H., ... Fredwall, S. O. (2022). International Consensus Statement on the diagnosis, multidisciplinary management and lifelong care of individuals with achondroplasia. *Nature Reviews Endocrinology*, 18(3), 173–189. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00595-x>
- Shiang, R., Thompson, L. M., Zhu, Y.-Z., Church, D. M., Fielder, T. J., Bocian, M., Winokur, S. T., & Wasmuth, J. J. (1994). Mutations in the transmembrane domain of FGFR3 cause the most common genetic form of dwarfism, achondroplasia. *Cell*, 78(2), 335–342. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(94\)90302-6](https://doi.org/10.1016/0092-8674(94)90302-6)
- Stuppia, L., Antonucci, I., Palka, G., & Gatta, V. (2012). Use of the MLPA Assay in the Molecular Diagnosis of Gene Copy Number Alterations in Human Genetic Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 13, 3245–3276.
- Tabolacci, E., Nobile, V., Pucci, C., & Chiurazzi, P. (2022). Mechanisms of the FMR1 Repeat Instability: How Does the CGG Sequence Expand? *International Journal of Molecular Sciences*, 23(10). <https://doi.org/10.3390/ijms23105425>
- Trubnykova, M., Bazalar Montoya, J., La Serna-Infantes, J., Vásquez Sotomayor, F., Castro Mujica, M. d. C., & Abarca Barriga, H. H. (2019). GATAD2B Gene Microdeletion Causing Intellectual Disability Autosomal Dominant Type 18: Case Report and Review of the Literature. *Molecular Syndromology*, 10(4), 186–194. <https://doi.org/10.1159/000499209>
- Van Maldergem, L., Magré, J., Khallouf, T. E., Gedde-Dahl, T., Delépine, M., Trygstad, O., Seemanova, E., Stephenson, T., Albott, C. S., Bonnici, F., Panz, V. R., Medina, J.-L.,

- Bogalho, P., Huet, F., Savasta, S., Verloes, A., Robert, J.-J., Loret, H., de Kerdanet, M., ... O'Rahilly, S. (2002). Genotype-phenotype relationships in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. *Journal of Medical Genetics*, 39(10), 722. <https://doi.org/10.1136/jmg.39.10.722>
- Vásquez Sotomayor, F., & Abarca-Barriga, H. H. (2019). Homozygous Deletion of the CFTR Gene Caused by Interstitial Maternal Isodisomy in a Peruvian Child with Cystic Fibrosis. *Journal of Pediatric Genetics*, 8(3), 147–152. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1678682>
- Verkerk, A. J. M. H., Pieretti, M., Sutcliffe, J. S., Fu, Y.-H., Kuhl, D. P. A., Pizzuti, A., Reiner, O., Richards, S., Victoria, M. F., Zhang, F., Eussen, B. E., van Ommen, G.-J. B., Blonden, L. A. J., Riggins, G. J., Chastain, J. L., Kunst, C. B., Galjaard, H., Thomas Caskey, C., Nelson, D. L., ... Warren, S. T. (1991). Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. *Cell*, 65(5), 905–914. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(91\)90397-H](https://doi.org/10.1016/0092-8674(91)90397-H)
- Verma, Ram, & Babu, Arvind. (1996). Human Chromosomes: Principles & Techniques. *Molecular Reproduction and Development*, 43(1), 134–134. <https://doi.org/10.1002/mrd.1996.1080430105>
- Villate, O., Ibarluzea, N., Maortua, H., de la Hoz, A. B., Rodriguez-Reventa, L., Izquierdo-Álvarez, S., & Tejada, M. I. (2020). Effect of AGG Interruptions on FMR1 Maternal Transmissions. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 7. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmolb.2020.00135>
- Webster, M. K., & Donoghue, D. J. (1996). Constitutive activation of fibroblast growth factor receptor 3 by the transmembrane domain point mutation found in achondroplasia. *The EMBO Journal*, 15.
- Wilkie, A. O. M. (1997). Craniosynostosis: Genes and Mechanisms. *Human Molecular Genetics*, 6(10), 1647–1656. <https://doi.org/10.1093/hmg/6.10.1647>
- Witt, M., & Erickson, R. P. (1989). A rapid method for detection of Y-chromosomal DNA from dried blood specimens by the polymerase chain reaction. *Human Genetics*, 82(3), 271–274. <https://doi.org/10.1007/BF00291168>
- Wright, C. F., FitzPatrick, D. R., & Firth, H. V. (2018). Paediatric genomics: Diagnosing rare disease in children. *Nature Reviews Genetics*, 19(5), 253–268. <https://doi.org/10.1038/nrg.2017.116>
- Yoon, P. W., Olney, R. S., Khoury, M. J., Sappenfield, W. M., Chavez, G. F., & Taylor, D. (1997). Contribution of Birth Defects and Genetic Diseases to Pediatric Hospitalizations: A Population-Based Study. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 151(11), 1096–1103. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1997.02170480026004>

VIII. ANEXOS



Resolución Ministerial

Lima, 24 de Abril del 2020



Visto, el Expediente N° 20-025049-001, que contiene el Informe N° 015-2020-CERYH-DENOT-DGIESP/MINSA de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública; y, el Informe N° 273-2020-OGAJ/MINSA de la Oficina General de Asesoría Jurídica;

CONSIDERANDO:



Que, los numerales I y II del Título Preliminar de la Ley N° 26842, Ley General de Salud, señalan que la salud es condición indispensable del desarrollo humano y medio fundamental para alcanzar el bienestar individual y colectivo, por lo que la protección de la salud es de interés público, siendo responsabilidad del Estado regularla, vigilarla y promoverla;



Que, el numeral 1 del artículo 3 del Decreto Legislativo N° 1161, Ley de Organización y Funciones del Ministerio de Salud, señala como ámbito de competencia del Ministerio de Salud, la salud de las personas;



Que, el artículo 4 del citado Decreto Legislativo establece que el Sector Salud está conformado por el Ministerio de Salud, como organismo rector, las entidades adscritas a él y aquellas instituciones públicas y privadas de nivel nacional, regional y local, y personas naturales que realizan actividades vinculadas a las competencias establecidas en la Ley de Organización y Funciones del Ministerio de Salud, y que tienen impacto directo o indirecto en la salud, individual o colectiva;



Que, el artículo 4-A del mencionado Decreto Legislativo, incorporado por la Ley N° 30895, Ley que fortalece la función rectora del Ministerio de Salud, dispone que el Ministerio de Salud, en su condición de ente rector y dentro del ámbito de sus competencias, determina la política, regula y supervisa la prestación de los servicios de salud, a nivel nacional en las siguientes instituciones: Essalud, Sanidad de la Policía Nacional del Perú, Sanidad de las Fuerzas Armadas, instituciones de salud del gobierno nacional y de los gobiernos regionales y locales, y demás instituciones públicas, privadas y público-privadas;



Que, los literales a) y b) del artículo 5 del acotado Decreto Legislativo establecen que son funciones rectoras del Ministerio de Salud, formular, planear, dirigir, coordinar, ejecutar, supervisar y evaluar la política nacional y sectorial de promoción de la salud, prevención de enfermedades, recuperación, rehabilitación en salud y buenas prácticas en salud, bajo su





competencia, aplicable a todos los niveles de gobierno; así como dictar normas y lineamientos técnicos para la adecuada ejecución y supervisión de las políticas nacionales y sectoriales, entre otros;

Que, la Ley N° 29698, Ley que declara de interés nacional y preferente atención el tratamiento de personas que padecen enfermedades raras o huérfanas, define a estas enfermedades, incluidas las de origen genético, como aquellas enfermedades con peligro de muerte o de invalidez crónica, que tienen una frecuencia baja, presentan muchas dificultades para ser diagnosticadas y efectuar su seguimiento, tienen un origen desconocido en la mayoría de los casos que conllevan múltiples problemas sociales y con escasos datos epidemiológicos;

Que, la Tercera Disposición Complementaria Final del Reglamento de la Ley N° 29698, Ley que declara de interés nacional y preferente atención el tratamiento de personas que padecen enfermedades raras o huérfanas, aprobado por Decreto Supremo N° 004-2019-SA, establece que el Ministerio de Salud debe publicar el Listado de Enfermedades Raras o Huérfanas;

Que, el artículo 63 del Reglamento de Organización y Funciones del Ministerio de Salud, aprobado por Decreto Supremo N° 008-2017-SA, modificado por Decreto Supremo N° 011-2017-SA, señala que la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública es el órgano de línea del Ministerio de Salud, dependiente del Viceministerio de Salud Pública, competente para dirigir y coordinar las intervenciones estratégicas de salud pública en materia de prevención y control de enfermedades no transmisibles, raras y huérfanas, entre otras; asimismo, según lo dispuesto en el literal b) del artículo 64 del referido Reglamento, dicha Dirección General tiene como función proponer, evaluar y supervisar la implementación de políticas, normas, lineamientos y otros documentos normativos en materia de intervenciones estratégicas en Salud Pública;

Que, en este contexto, mediante Resolución Ministerial N° 1075-2019/MINSA se aprueba el Documento Técnico: Listado de Enfermedades Raras o Huérfanas;

Que, de acuerdo a lo señalado en el documento del visto y en el marco de sus competencias, la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública, a través de la Dirección de Prevención y Control de Enfermedades No Transmisibles, Raras y Huérfanas, propone la aprobación de un nuevo Listado de Enfermedades Raras o Huérfanas, y recomienda derogar la Resolución Ministerial N° 1075-2019/MINSA;

Estando a lo propuesto por la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública;

Con el visado de la Directora General de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública, del Director General de la Dirección General de Operaciones en Salud, del Director General de la Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional, del Director General del Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades, de la Directora General de la Oficina General de Asesoría Jurídica, de la Secretaria General, de la Viceministra de Salud Pública y del Viceministro de Prestaciones y Aseguramiento en Salud; y,

De conformidad con lo dispuesto en la Ley N° 26842, Ley General de Salud; el Decreto Legislativo N° 1161, Ley de Organización y Funciones del Ministerio de Salud, modificado por la Ley N° 30895, Ley que fortalece la función rectora del Ministerio de Salud; y, el Reglamento de Organización y Funciones del Ministerio de Salud, aprobado por Decreto Supremo N° 008-2017-SA, modificado mediante los Decretos Supremos N° 011-2017-SA y N° 032-2017-SA;





N. Zerpa



V. BOCANGEL



S. ALTABÁS

Resolución Ministerial

Lima, 24 de Abril del 2020

SE RESUELVE:

Artículo 1.- Aprobar el Documento Técnico: Listado de Enfermedades Raras o Huérfanas, que forma parte integrante de la presente Resolución Ministerial.

Artículo 2.- Derogar la Resolución Ministerial N° 1075-2019/MINSA, que aprueba el Documento Técnico: Listado de Enfermedades Raras o Huérfanas.

Artículo 3.- Encargar a la Oficina de Transparencia y Anticorrupción de la Secretaría General la publicación de la presente Resolución Ministerial en el portal institucional del Ministerio de Salud.

Regístrese, comuníquese y publíquese.

VÍCTOR M. ZAMORA MESÍA
Ministro de Salud



DG



M. LOAYZA



J. HERRERA C.

DOCUMENTO TÉCNICO: LISTADO DE ENFERMEDADES RARAS O HUÉRFANAS

ÍNDICE

	Pág.
I INTRODUCCIÓN	2
II FINALIDAD	2
III OBJETIVO	2
IV ÁMBITO DE APLICACIÓN	3
V BASE LEGAL	3
VI CONTENIDO	3
6.1 Definiciones operativas	3
6.2 Metodología	4
6.3 Listado de Enfermedades Raras o Huérfanas	6
VII RESPONSABILIDADES	15
VIII BIBLIOGRAFÍA	17



I. INTRODUCCIÓN:

Las Enfermedades Raras o Huérfanas (ERH), antes poco conocidas por la ciencia médica y la sociedad en su conjunto, actualmente son mejor reconocidas gracias a los adelantos de la tecnología. Por sus características particulares: baja prevalencia, compromiso multi-sistémico, cronicidad, progresividad, severidad y proclividad a generar discapacidad, originan un gran sufrimiento a la persona, familia, y una carga social para su comunidad.

Por ello, constituyen un problema de salud pública, pues, aunque cada enfermedad rara afecta a pocos individuos, el número de las actualmente reconocidas se calculan entre 6000 a 8000. Al ser raras, es muy difícil desarrollar líneas de investigación para tratar de encontrar los tratamientos adecuados. Cuando estos surgen, muchas veces, son muy costosos para los Sistemas de Salud.

Países como Perú, donde el presupuesto dedicado a salud es siempre insuficiente, y donde la prevalencia de enfermedades transmisibles aún es muy alta, se dedica la mayor parte del financiamiento a su tratamiento, dejando a las enfermedades no transmisibles en un segundo plano y a las ERH aún más atrás. Sin embargo, el sólo hecho de incluirlas en la agenda de salud pública, ya constituye el inicio del camino hacia su adecuada atención.

Los datos estadísticos de las personas afectadas por ERH no se conocen con precisión, pues existe mucho sub registro. Por otro lado, en muchos casos no llega a establecerse el diagnóstico por falta de tecnología para realizar los exámenes respectivos, por lo cual, no se genera la data para conocer la magnitud del problema y establecer las estrategias para su atención.

La necesidad de contar con un Listado Oficial de ERH contribuirá al mejor conocimiento de nuestra realidad, y motivará al equipo de salud a realizar una búsqueda activa de las personas afectadas con ERH, para enfrentar el reto de su atención oportuna e integral. Además, los listados oficiales constituyen un insumo primordial para la adecuación de los planes de aseguramiento en salud.

En el año 2011, se emite la Ley N° 29698, Ley que declara de interés nacional y preferente atención el tratamiento de personas que padecen enfermedades raras o huérfanas, en cuyo artículo 1 dispone declarar de interés nacional la prevención, el diagnóstico, la atención integral de salud y la rehabilitación de las personas que padecen dichas enfermedades. En el año 2014, se publica el primer Listado Priorizado de Enfermedades Raras o Huérfanas.

En febrero de 2019, se aprueba y publica el Reglamento de la Ley N° 29698, mediante Decreto Supremo N° 004-2019-SA, el cual establece la necesidad de contar con documentos normativos que orienten las acciones a realizar en el marco de la referida norma. En virtud a lo dispuesto por el precitado Reglamento, se emite la Resolución Ministerial N° 1075-2019/MINSA, con la cual se aprueba el Documento Técnico: Listado de Enfermedades Raras o Huérfanas.

Posteriormente, se ha advertido la necesidad de actualizar el Listado mencionado en el párrafo precedente, a fin de incorporar otras patologías no consideradas en el mismo; por tal razón, se ha elaborado el nuevo Listado de Enfermedades Raras o Huérfanas.

II. FINALIDAD:

Contribuir a la ejecución eficiente de las prestaciones de salud para mejorar la salud y calidad de vida de las personas que padecen enfermedades raras o huérfanas, en el marco de la Ley N° 29698, Ley que declara de interés nacional y preferente atención el tratamiento de personas que padecen enfermedades raras o huérfanas.

III. OBJETIVO:

Establecer el Listado de Enfermedades Raras o Huérfanas a nivel nacional.



IV. ÁMBITO DE APLICACIÓN:

El presente Documento Técnico es de aplicación en el ámbito nacional, regional y local, para las Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud del Ministerio de Salud (a cargo de las Direcciones de Redes Integradas de Salud), de los Gobiernos Regionales (a cargo de las Direcciones Regionales de Salud, Gerencias Regionales de Salud o las que hagan sus veces), así como para el Seguro Social de Salud - EsSalud, las Sanidades de las Fuerzas Armadas y de la Policía Nacional del Perú; y, es referencial para el Sector Privado.

V. BASE LEGAL:

- 5.1 Ley N° 26842, Ley General de Salud y modificatorias.
- 5.2 Ley N° 29698, Ley que declara de interés nacional y preferente atención el tratamiento de personas que padecen enfermedades raras o huérfanas.
- 5.3 Ley N° 30895, Ley que fortalece la función rectora del Ministerio de Salud.
- 5.4 Decreto Legislativo N° 1161, que aprueba la Ley de Organización y Funciones del Ministerio de Salud y modificatorias.
- 5.5 Decreto Supremo N° 008-2017-SA, que aprueba el Reglamento de Organización y Funciones del Ministerio de Salud y modificatorias.
- 5.6 Decreto Supremo N° 004-2019-SA, que aprueba el Reglamento de la Ley N° 29698, Ley que declara de Interés Nacional y Preferente Atención el Tratamiento de Personas que padecen Enfermedades Raras o Huérfanas.
- 5.7 Resolución Ministerial N° 850-2016/MINSA, que aprueba el documento denominado "Normas para la Elaboración de Documentos Normativos del Ministerio de Salud".

VI. CONTENIDO:

6.1 DEFINICIONES OPERATIVAS:

- a) **Enfermedades Huérfanas:** Son aquellas enfermedades que se caracterizan porque la evidencia científica para el diagnóstico y el tratamiento es escasa¹.
- b) **Enfermedades Raras:** Son aquellas enfermedades, con peligro de muerte o de invalidez crónica, que tienen una frecuencia, menor de 1 por cada 100 000 habitantes, en algunos casos presentan muchas dificultades para ser diagnosticadas y efectuar su seguimiento, tienen un origen desconocido en la mayoría de los casos, conllevan múltiples problemas sociales y cuentan con escasos datos epidemiológicos. Pueden incluir malformaciones congénitas y enfermedades de origen genético¹.
- c) **Enfermedades Raras o Huérfanas:** Son aquellas enfermedades, incluidas las de origen genético, con peligro de muerte o de invalidez crónica, que tienen una frecuencia baja, presentan muchas dificultades para ser diagnosticadas y efectuar su seguimiento, tienen un origen desconocido en la mayoría de los casos que conllevan múltiples problemas sociales y con escasos datos epidemiológicos².
- d) **Letalidad:** Es la proporción de casos de una determinada afección, cuya evolución es mortal dentro de un plazo específico de tiempo. Es un indicador de la virulencia o de la gravedad de una enfermedad.
- e) **Listado de ERH:** Es el conjunto de diagnósticos considerados como enfermedades raras o huérfanas, y que se sustenta sobre la base metodológica propuesta por el Ministerio de Salud.

¹ Decreto Supremo N° 004-2019-SA, que aprueba el Reglamento de la Ley N° 29698, Ley que declara de Interés Nacional y Preferente Atención el Tratamiento de Personas que padecen Enfermedades Raras o Huérfanas.

² Ley N° 29698, Ley que declara de interés nacional y preferente atención el tratamiento de personas que padecen enfermedades raras o huérfanas.



- f) **Mortalidad:** Es la tasa de muertes producidas en una población durante un tiempo dado, en general o por una causa determinada^{3,4}.
- g) **Prevalencia:** Es el número de casos existentes de una enfermedad u otro evento de salud dividido por el número de personas de una población en un período específico. Cada individuo es observado en una única oportunidad, cuando se constata su situación en cuanto al evento de interés⁵. Medida que sirve para cuantificar el porcentaje de personas (con respecto a la población objeto de estudio) que tiene una enfermedad en un momento concreto⁶.
- h) **Registro de Enfermedades Raras o Huérfanas:** Es la herramienta que sirve para registrar datos y generar información sobre las enfermedades raras o huérfanas y proporcionar un mayor conocimiento respecto de la incidencia, prevalencia y mortalidad en cada área geográfica, entre otros indicadores, que permita la mejor toma de decisiones.

6.2 METODOLOGÍA:

Se ha establecido la metodología para la incorporación de patologías al Listado de ERH basadas en la definición de ERH propuesta en los numerales 2.2 y 2.3 del Decreto Supremo N° 004-2019-SA, que aprueba el Reglamento de la Ley N° 29698, planteándose los siguientes 8 parámetros:

- Parámetro 1: Enfermedades con peligro de muerte o invalidez crónica.
- Parámetro 2: Enfermedades con frecuencia menor de 1 por cada 100 000 habitantes.
- Parámetro 3: Enfermedades con escasa evidencia científica para el diagnóstico y el tratamiento.
- Parámetro 4: Enfermedades con muchas dificultades para ser diagnosticadas y efectuar su seguimiento.
- Parámetro 5: Enfermedades de origen desconocido en la mayoría de los casos.
- Parámetro 6: Enfermedades que conllevan a múltiples problemas sociales.
- Parámetro 7: Enfermedades con escasos datos epidemiológicos.
- Parámetro 8: Pueden incluir malformaciones congénitas y enfermedades de origen genético.

De los parámetros planteados, son estadísticamente medibles: la prevalencia (1 por cada 100,000 hab.), el peligro de muerte medido a través de la tasa de mortalidad país 2016 y la invalidez crónica medida a través de la discapacidad. Los otros parámetros han sido evaluados según juicio de expertos.

Se presentaron diversas dificultades en el desarrollo de la metodología; entre ellas, la Data de Discapacidad no pudo ser utilizada debido a que no registraba código CIE10, dato importante para realizar el cruce de variables con los otros parámetros medibles, razón por la cual este parámetro también pasó a ser evaluado según juicio de expertos. Utilizando los parámetros medibles estadísticamente se plantearon dos escenarios:

- a) Primer escenario según prevalencia establecida del Reglamento de la Ley N° 29698: prevalencia (1/100000) y mortalidad (489.93 en 100000).
- b) Segundo escenario según prevalencia establecida por OMS: prevalencia (50/100000) y mortalidad (489.93 en 100000).

³ Real Academia Española. Diccionario, actualizado a 2018. Fecha de acceso: 24/09/2019. Link de acceso: <https://dle.rae.es/?id=PsGiidK>.

⁴ Lineamientos básicos para el análisis de la mortalidad. 2017. OPS/OMS. ISBN: 978-92-75-31981-9. Fecha de acceso: 24/09/2019. Link de acceso: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/vigilancia-de-la-salud/indicadores-de-salud-boletines/4009-analisis-basicos-de-mortalidad-ops/file>

⁵ Indicadores de salud: Aspectos conceptuales y operativos (Sección 2). Página 03. OPS/OMS. Fecha de acceso: 24/09/2019. Link de acceso: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=14402:health-indicators-conceptual-and-operational-considerations-section-2&Itemid=0&limitstart=2&lang=es Fecha de acceso: 24/09/2019

⁶ Pita Fernández, S. y Cols. Medidas de frecuencia de enfermedad. Fecha de acceso: 24/09/2019. Link de acceso: https://www.fisterra.com/mbe/investiga/medidas_frecuencia/med_frec.asp



DOCUMENTO TÉCNICO: LISTADO DE ENFERMEDADES RARAS O HUÉRFANAS

Se evaluaron ambos escenarios planteados y se introdujeron los parámetros según juicio de expertos, quedando como resultado una única base de datos que es la propuesta final que incluye 546 códigos CIE10.



6.3 LISTADO DE ENFERMEDADES RARAS O HUÉRFANAS*:

Código CIE 10		Título
Categoría	Sub categoría	
A05	A051	Botulismo
A81	A810	Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
A81	A811	Panencefalitis esclerosante subaguda
A81	A812	Leucoencefalopatía multifocal progresiva
A81	A818	Otras infecciones del sistema nervioso central por virus atípico
B60	B601	Acantamebiasis
B60	B602	Naegleriasis
B60	B608	Otras enfermedades especificadas debidas a protozoarios – ameba vida libre
D33	D330	Tumor benigno del encéfalo, supratentorial
D45	D45X	Policitemia vera
D55	D550	Anemia debida a deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa [G6FD]
D55	D551	Anemia debida a otros trastornos del metabolismo del glutatión
D55	D552	Anemia debida a trastornos de las enzimas glucolíticas
D55	D553	Anemia debida a trastornos del metabolismo de los nucleótidos
D55	D558	Otras anemias debidas a trastornos enzimáticos
D55	D559	Anemia debida a trastornos enzimáticos, sin otra especificación
D56	D560	Alfa talasemia
D56	D561	Beta talasemia
D56	D562	Delta-beta talasemia
D56	D568	Otras talasemias
D56	D569	Talasemia, no especificada
D57	D570	Anemia falciforme con crisis
D57	D571	Anemia falciforme sin crisis
D58	D580	Esferocitosis hereditaria
D58	D581	Eliptocitosis hereditaria
D58	D582	Otras hemoglobinopatías
D58	D588	Otras anemias hemolíticas hereditarias especificadas
D58	D589	Anemia hemolítica hereditaria, sin otra especificación
D59	D595	Hemoglobinuria paroxística nocturna [Marchiafava- Micheli]
D61	D610	Anemia aplástica constitucional
D61	D613	Anemia aplástica idiopática
D64	D644	Anemia diseritropoyética congénita
D66	D66X	Deficiencia hereditaria del factor VIII
D67	D67X	Deficiencia hereditaria del factor IX
D68	D680	Enfermedad de Von Willebrand
D68	D681	Deficiencia hereditaria del factor XI
D68	D682	Deficiencia hereditaria de otros factores de la coagulación
D68	D685	Trombofilia primaria
D68	D688	Otros defectos especificados de la coagulación
D69	D691	Defectos cualitativos de las plaquetas
D70	D70X	Agranulocitosis
D71	D71X	Trastornos funcionales de los polimorfonucleares neutrófilos
D72	D720	Anomalías genéticas de los leucocitos
D74	D740	Metahemoglobinemia congénita
D74	D749	Metahemoglobinemia, no especificada
D75	D752	Trombocitosis esencial
D76	D760	Histiocitosis de las células de Langerhans, no clasificada en otra parte
D76	D761	Linfocitosis hemofagocítica
D76	D763	Otros síndromes histiocíticos
D80	D800	Hipogammaglobulinemia hereditaria
D80	D801	Hipogammaglobulinemia no familiar
D80	D803	Deficiencia selectiva de subclases de la inmunoglobulina G [IgG]
D80	D804	Deficiencia selectiva de inmunoglobulina M [IgM]
D80	D805	Inmunodeficiencia con incremento de inmunoglobulina M [IgM]
D80	D806	Deficiencia de anticuerpos con inmunoglobulinas casi normales o con hiperinmunoglobulinemia
D80	D807	Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia
D80	D808	Otras inmunodeficiencias con predominio de defectos de los anticuerpos
D80	D809	Inmunodeficiencia con predominio de defectos de los anticuerpos, no especificada



DOCUMENTO TÉCNICO: LISTADO DE ENFERMEDADES RARAS O HUÉRFANAS

Código CIE 10		Título
Categoría	Sub categoría	
D81	D810	Inmunodeficiencia combinada severa [IDCS] con disgenesia reticular
D81	D811	Inmunodeficiencia combinada severa [IDCS] con linfocitopenia T y B
D81	D812	Inmunodeficiencia combinada severa [IDCS] con cifra baja o normal de linfocitos B
D81	D813	Deficiencia de la adenosina deaminasa [ADA]
D81	D814	Síndrome de Nezelof
D81	D815	Deficiencia de la fosforilasa purinonucleósida [FPN]
D81	D816	Deficiencia de la clase I del complejo de histocompatibilidad mayor
D81	D817	Deficiencia de la clase II del complejo de histocompatibilidad mayor
D81	D818	Otras inmunodeficiencias combinadas
D81	D819	Inmunodeficiencia combinada, no especificada
D82	D820	Síndrome de Wiskott-Aldrich
D82	D821	Síndrome de Di George
D82	D822	Inmunodeficiencia con enanismo micromélico [miembros cortos]
D82	D823	Inmunodeficiencia consecutiva a respuesta defectuosa hereditaria contra el virus de Epstein-Barr
D82	D824	Síndrome de hiperinmunoglobulina E [IgE]
D82	D828	Inmunodeficiencia asociada con otros defectos mayores especificados
D82	D829	Inmunodeficiencia asociada con defectos mayores no especificados
D83	D830	Inmunodeficiencia variable común con predominio de anomalías en el número y la función de los linfocitos B
D83	D831	Inmunodeficiencia variable común con predominio de trastornos inmunorreguladores de los linfocitos T
D83	D832	Inmunodeficiencia variable común con autoanticuerpos anti-B o anti-T
D83	D838	Otras inmunodeficiencias variables comunes
D83	D839	Inmunodeficiencia variable común, no especificada
D84	D840	Defecto de la función del antígeno-1 del linfocito [LFA-1]
D84	D841	Defecto del sistema del complemento
D84	D848	Otras inmunodeficiencias especificadas
D84	D849	Inmunodeficiencia, no especificada
D89	D898	Otros trastornos especificados que afectan el mecanismo de la inmunidad, no clasificados en otra parte
E07	E071	Bocio dishormogénico
E11	E119	Diabetes mellitus no insulino dependiente, sin mención de complicación (MODY)
E16	E161	Otras hipoglicemias
E16	E162	Hipoglicemia, no especificada
E16	E163	Secreción exagerada del glucagón
E20	E200	Hipoparatiroidismo idiopático
E20	E209	Hipoparatiroidismo, no especificado
E21	E210	Hiperparatiroidismo primario
E22	E220	Acromegalia y gigantismo hipofisario
E23	E230	Hipopituitarismo
E23	E232	Diabetes insípida
E24	E240	Enfermedad de Cushing dependiente de la hipófisis
E24	E241	Síndrome de Nelson
E25	E250	Trastornos adrenogenitales congénitos con deficiencia enzimática
E25	E258	Otros trastornos adrenogenitales
E25	E259	Trastorno adrenogenital, no especificado
E26	E260	Hiperaldosteronismo primario
E27	E271	Insuficiencia corticosuprarrenal primaria
E27	E274	Otras insuficiencias corticosuprarrenales y las no especificadas
E34	E340	Síndrome carcinoide
E34	E343	Enanismo, no clasificado en otra parte
E34	E345	Síndrome de resistencia androgénica
E34	E348	Otros trastornos endocrinos especificados
E70	E700	Fenilcetonuria clásica
E70	E701	Otras hiperfenilalaninurias
E70	E702	Trastornos del metabolismo de la tirosina
E70	E703	Albinismo
E70	E708	Otros trastornos del metabolismo de los aminoácidos aromáticos
E70	E709	Trastorno del metabolismo de los aminoácidos aromáticos, no especificado



DOCUMENTO TÉCNICO: LISTADO DE ENFERMEDADES RARAS O HUÉRFANAS

Código CIE 10		Título
Categoría	Sub categoría	
E71	E710	Enfermedad de la orina en jarabe de arce
E71	E711	Otros trastornos del metabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada
E71	E712	Otros trastornos del metabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada, no especificados
E71	E713	Trastornos del metabolismo de los ácidos grasos
E72	E720	Trastornos del transporte de los aminoácidos
E72	E721	Trastornos del metabolismo de los aminoácidos azufrados
E72	E722	Trastornos del metabolismo del ciclo de la urea
E72	E723	Trastornos del metabolismo de la lisina y la hidroxilisina
E72	E724	Trastornos del metabolismo de la ornitina
E72	E725	Trastornos del metabolismo de la glicina
E72	E728	Otros trastornos especificados del metabolismo de los aminoácidos
E72	E729	Trastorno del metabolismo de los aminoácidos, no especificado
E73	E730	Deficiencia congénita de lactasa
E74	E740	Enfermedad del almacenamiento de glucógeno
E74	E741	Trastornos del metabolismo de la fructosa
E74	E742	Trastorno del metabolismo de la galactosa
E74	E743	Otros trastornos de la absorción intestinal de carbohidratos
E74	E744	Trastornos del metabolismo del piruvato y de la gluconeogénesis
E74	E748	Otros trastornos especificados del metabolismo de los carbohidratos
E74	E749	Trastorno del metabolismo de los carbohidratos, no especificado
E75	E750	Gangliosidosis GM2
E75	E751	Otras gangliosidosis
E75	E752	Otras esfingolipidosis
E75	E753	Esfingolipidosis, no especificada
E75	E754	Lipofuscinosis ceroides neuronal
E75	E755	Otros trastornos del almacenamiento de lípidos
E75	E756	Trastorno del almacenamiento de lípidos, no especificado
E76	E760	Mucopolisacaridosis tipo I
E76	E761	Mucopolisacaridosis tipo II
E76	E762	Otras mucopolisacaridosis
E76	E763	Mucopolisacaridosis no especificada
E76	E768	Otros trastornos del metabolismo de los glucosaminoglicanos
E76	E769	Trastorno del metabolismo de los glucosaminoglicanos, no especificado
E77	E770	Defectos en la modificación postraslacional de enzimas lisosomales
E77	E771	Defectos de la degradación de glucoproteínas
E77	E778	Otros trastornos del metabolismo de las glucoproteínas
E77	E779	Trastornos del metabolismo de las glucoproteínas, no especificado
E78	E783	Hiperquilomicronemia
E78	E786	Deficiencia de lipoproteínas
E78	E788	Otros trastornos del metabolismo de las lipoproteínas
E78	E789	Trastorno del metabolismo de las lipoproteínas, no especificado
E79	E791	Síndrome de Lesch-Nyhan
E79	E798	Otros trastornos del metabolismo de las purinas y de las pirimidinas
E79	E799	Trastorno del metabolismo de las purinas y de las pirimidinas, no especificado
E80	E800	Porfiria eritropoyética hereditaria
E80	E801	Porfiria cutánea tardía
E80	E802	Otras porfirias
E80	E803	Defectos de catalasa y peroxidasa
E80	E804	Síndrome de Gilbert
E80	E805	Síndrome de Crigler-Najjar
E80	E806	Otros trastornos del metabolismo de la bilirrubina
E80	E807	Trastorno del metabolismo de la bilirrubina, no especificado
E83	E830	Trastornos del metabolismo del cobre
E83	E833	Trastornos del metabolismo del fósforo y fosfatasa
E84	E840	Fibrosis quística con manifestaciones pulmonares
E84	E841	Fibrosis quística con manifestaciones intestinales
E84	E848	Fibrosis quística con otras manifestaciones
E84	E849	Fibrosis quística, sin otra especificación
E85	E850	Amiloidosis hereditaria no neuropática
E88	E881	Lipodistrofia, no clasificada en otra parte
E88	E888	Otros trastornos especificados del metabolismo



DOCUMENTO TÉCNICO: LISTADO DE ENFERMEDADES RARAS O HUÉRFANAS

Código CIE 10		Título
Categoría	Sub categoría	
F00	F000	Demencia en la enfermedad de Alzheimer, de comienzo temprano
F02	F020	Demencia en la enfermedad de Pick
F80	F803	Afasia adquirida con epilepsia (Landau-Kleffner)
G04	G041	Paraplejía espástica tropical
G04	G048	Otras encefalitis, mielitis y encefalomielitis
G10	G10X	Enfermedad de Huntington
G11	G110	Ataxia congénita no progresiva
G11	G111	Ataxia cerebelosa de iniciación temprana
G11	G112	Ataxia cerebelosa de iniciación tardía
G11	G113	Ataxia cerebelosa con reparación defectuosa del ADN
G11	G114	Paraplejía espástica hereditaria
G11	G118	Otras ataxias hereditarias
G11	G119	Ataxia hereditaria, no especificada
G12	G120	Atrofia muscular espinal infantil, tipo I (Werdnig-Hoffman)
G12	G121	Otras atrofias musculares espinales hereditarias
G12	G122	Enfermedades de las neuronas motoras
G12	G128	Otras atrofias musculares espinales y síndromes afines
G12	G129	Atrofia muscular espinal, sin otra especificación
G23	G230	Enfermedad de Hallervorden-Spatz
G23	G231	Oftalmoplejía supranuclear progresiva (Steele-Richardson-Olszewski)
G23	G232	Degeneración nigroestriada
G23	G238	Otras enfermedades degenerativas específicas de los núcleos de la base
G23	G239	Enfermedad degenerativa de los núcleos de la base, no especificada
G24	G241	Distonía idiopática familiar
G24	G242	Distonía idiopática no familiar
G24	G244	Distonía bucofacial idiopática
G25	G258	Otros trastornos extrapiramidales y del movimiento
G31	G310	Atrofia cerebral circunscrita
G31	G318	Otras enfermedades degenerativas especificadas del sistema nervioso
G35	G35X	Esclerosis múltiple
G36	G360	Neuromielitis óptica [Devic]
G36	G361	Leucoencefalitis hemorrágica aguda y subaguda [Hurst]
G36	G368	Otras desmielinizaciones agudas diseminadas especificadas
G36	G369	Desmielinización diseminada aguda, sin otra especificación
G37	G370	Esclerosis difusa
G37	G371	Desmielinización central del cuerpo caloso
G37	G373	Mielitis transversa aguda en enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central
G37	G375	Esclerosis concéntrica (Baló)
G37	G378	Otras enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central, especificadas
G37	G379	Enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, no especificada
G40	G403	Epilepsia y síndromes epilépticos idiopáticos generalizados
G40	G404	Otras epilepsias y síndromes epilépticos generalizados
G47	G473	Apnea del sueño
G47	G478	Otros trastornos del sueño
G51	G518	Otros trastornos del nervio facial
G60	G600	Neuropatía hereditaria motora y sensorial
G60	G601	Enfermedad de Refsum
G61	G610	Síndrome de Guillain-Barré
G70	G700	Miastenia gravis
G70	G702	Miastenia congénita o del desarrollo
G71	G710	Distrofia muscular
G71	G711	Trastornos miotónicos
G71	G712	Miopatías congénitas
G71	G713	Miopatía mitocondrial, no clasificada en otra parte
G90	G900	Neuropatía autonómica periférica idiopática
G90	G901	Disautonomía familiar [Síndrome de Riley-Day]
G90	G903	Degeneración de sistemas múltiples
G93	G930	Quiste cerebral
G95	G950	Siringomielia y siringobulbia
H05	H052	Afecciones exoftálmicas



DOCUMENTO TÉCNICO: LISTADO DE ENFERMEDADES RARAS O HUÉRFANAS

Código CIE 10		Título
Categoría	Sub categoría	
H18	H185	Distrofia hereditaria de la córnea
H27	H270	Afaquia
H31	H312	Distrofia corioidea hereditaria
H33	H331	Retinosquiasis y quistes de la retina
H35	H353	Degeneración de la mácula y del polo posterior del ojo
H35	H355	Distrofia hereditaria de la retina
H46	H46X	Neuritis óptica
H53	H536	Ceguera nocturna
H90	H905	Hipoacusia neurosensorial, sin otra especificación
I15	I151	Hipertensión secundaria a otros trastornos renales
I27	I270	Hipertensión pulmonar primaria
I27	I271	Enfermedad cifoscoliótica del corazón
I42	I428	Otras cardiomiopatías
I45	I458	Otros trastornos especificados de la conducción
I67	I673	Leucoencefalopatía vascular progresiva
I67	I675	Enfermedad de Moyamoya
I78	I780	Telangiectasia hemorrágica hereditaria
J43	J430	Síndrome de MacLeod
J84	J840	Afecciones alveolares y alveoloparietales
J84	J841	Otras enfermedades pulmonares intersticiales con fibrosis
J84	J848	Otras enfermedades pulmonares intersticiales especificadas
J84	J849	Enfermedad pulmonar intersticial, no especificada
K10	K108	Otras enfermedades especificadas de los maxilares
K11	K118	Otras enfermedades de las glándulas salivales
K74	K740	Fibrosis hepática
K90	K908	Otros tipos de malabsorción intestinal
K91	K912	Malabsorción postquirúrgica, no clasificada en otra parte
L10	L102	Pénfigo foliáceo
L10	L103	Pénfigo brasileño (fogo selvagem)
L10	L109	Pénfigo, no especificado
L45	L458	Síndrome de Senior-Løken
L90	L901	Anetodermia de Schweninger-Buzzi
L90	L902	Anetodermia de Jadassohn-Pellizzari
L90	L903	Atrofoderma de Pasini y Prerini
L93	L930	Lupus eritematoso discoide
M08	M080	Artritis reumatoide juvenil
M08	M081	Espondilitis anquilosante juvenil
M08	M082	Artritis juvenil de comienzo generalizado
M21	M218	Otras deformidades adquiridas de los miembros, especificadas
M30	M300	Poliarteritis nudosa
M30	M301	Poliarteritis con compromiso pulmonar (Churg-Strauss)
M30	M302	Poliarteritis juvenil
M30	M303	Síndrome mucocutáneo linfonodular (Kawasaki)
M31	M311	Microangiopatía trombótica
M31	M313	Granulomatosis de Wegener
M31	M314	Síndrome del cayado de la aorta [Takayasu]
M31	M315	Arteritis de células gigantes con polimialgia reumática
M32	M320	Lupus eritematoso sistémico, inducido por drogas
M32	M321	Lupus eritematoso sistémico con compromiso de órganos o sistemas
M32	M328	Otras formas de lupus eritematoso sistémico
M32	M329	Lupus eritematoso sistémico, sin otra especificación
M33	M330	Dermatomiositis juvenil
M33	M331	Otras dermatomiositis
M33	M332	Polimiositis
M33	M339	Dermatopolimiositis, no especificada
M34	M340	Esclerosis sistémica progresiva
M34	M341	Síndrome CR(E)ST
M34	M349	Esclerosis sistémica, no especificada
M35	M351	Otros síndromes superpuestos
M35	M352	Enfermedad de Behcet
M45	M450	Espondilitis anquilosante de localizaciones múltiples de la columna vertebral



DOCUMENTO TÉCNICO: LISTADO DE ENFERMEDADES RARAS O HUÉRFANAS

Código CIE 10		Título
Categoría	Sub categoría	
M45	M45X	Espondilitis anquilosante
M61	M611	Miositis osificante progresiva
M85	M852	Hiperostosis del cráneo
M89	M890	Algoneurodistrofia
M94	M941	Policondritis recidivante
N07	N070	Nefropatía hereditaria, NCOP, anomalía glomerular mínima
N07	N071	Nefropatía hereditaria, NCOP, lesiones glomerulares focales y segmentarias
N07	N072	Nefropatía hereditaria, NCOP, glomerulonefritis membranosa difusa
N07	N073	Nefropatía hereditaria, NCOP, glomerulonefritis proliferativa mesangial difusa
N07	N074	Nefropatía hereditaria, NCOP, glomerulonefritis proliferativa endocapilar difusa
N07	N075	Nefropatía hereditaria, NCOP, glomerulonefritis mesangiocapilar difusa
N07	N076	Nefropatía hereditaria, NCOP, enfermedad por depósitos densos
N07	N077	Nefropatía hereditaria, NCOP, glomerulonefritis difusa en media luna
N07	N078	Nefropatía hereditaria, NCOP, otras
N07	N079	Nefropatía hereditaria, NCOP, no especificada
N15	N158	Otras enfermedades renales tubulointersticiales especificadas
Q00	Q000	Anencefalia
Q00	Q001	Craneorraquisquisis
Q00	Q002	Iniencefalia
Q01	Q010	Encefalocele frontal
Q01	Q011	Encefalocele nasofrontal
Q01	Q012	Encefalocele occipital
Q01	Q018	Encefalocele de otros sitios
Q01	Q019	Encefalocele, no especificado
Q03	Q030	Malformaciones del acueducto de Silvio
Q03	Q031	Atresia de los agujeros de Magendie y de Luschka
Q03	Q038	Otros hidrocefalos congénitos
Q03	Q039	Hidrocefalo congénito, no especificado
Q04	Q040	Malformaciones congénitas del cuerpo calloso
Q04	Q041	Arrinencefalia
Q04	Q042	Holoprosencefalia
Q04	Q043	Otras anomalías hipoplásicas del encéfalo
Q04	Q044	Displasia opticoseptal
Q04	Q045	Megalencefalia
Q04	Q046	Quistes cerebrales congénitos
Q06	Q060	Amielia
Q06	Q061	Hipoplasia y displasia de la médula espinal
Q06	Q062	Diastematomielia
Q06	Q063	Otras anomalías congénitas de la cola de caballo
Q06	Q064	Hidromielia
Q06	Q068	Otras malformaciones congénitas especificadas de la médula espinal
Q06	Q069	Malformación congénita de la médula espinal, no especificada
Q07	Q070	Síndrome de Arnold-Chiari
Q10	Q105	Estenosis y estrechez congénitas del conducto lagrimal
Q13	Q131	Ausencia del iris
Q14	Q143	Malformación congénita de la coroides
Q15	Q150	Glaucoma congénito
Q20	Q200	Tronco arterioso común
Q20	Q201	Transposición de los grandes vasos en ventrículo derecho
Q20	Q202	Transposición de los grandes vasos en ventrículo izquierdo
Q20	Q203	Discordancia de la conexión ventriculoarterial
Q20	Q204	Ventrículo con doble entrada
Q20	Q205	Discordancia de la conexión auriculoventricular
Q20	Q206	Isomerismo de los apéndices auriculares
Q22	Q220	Atresia de la válvula pulmonar
Q22	Q225	Anomalía de Ebstein
Q22	Q226	Síndrome de hipoplasia del corazón derecho
Q23	Q234	Síndrome de hipoplasia del corazón izquierdo
Q25	Q252	Atresia de la aorta
Q25	Q255	Atresia de la arteria pulmonar
Q25	Q258	Otras malformaciones congénitas de las grandes arterias



DOCUMENTO TÉCNICO: LISTADO DE ENFERMEDADES RARAS O HUÉRFANAS

Código CIE 10		Título
Categoría	Sub categoría	
Q25	Q259	Malformación congénita de las grandes arterias, no especificada
Q26	Q262	Conexión anómala total de las venas pulmonares
Q26	Q263	Conexión anómala parcial de las venas pulmonares
Q26	Q264	Conexión anómala de las venas pulmonares, sin otra especificación
Q26	Q268	Otras malformaciones congénitas de las grandes venas
Q27	Q278	Otras malformaciones congénitas del sistema vascular periférico, especificadas
Q28	Q282	Malformación arteriovenosa de los vasos cerebrales
Q28	Q288	Otras malformaciones congénitas del sistema circulatorio, especificadas
Q33	Q336	Hipoplasia y displasia pulmonar
Q34	Q348	Otras malformaciones congénitas especificadas del sistema respiratorio
Q38	Q380	Malformaciones congénitas de los labios, no clasificadas en otra parte
Q38	Q383	Otras malformaciones congénitas de la lengua
Q43	Q431	Enfermedad de Hirschsprung
Q44	Q442	Atresia de los conductos biliares
Q44	Q443	Estrechez y estenosis congénita de los conductos biliares
Q44	Q447	Otras malformaciones congénitas del hígado
Q45	Q450	Agenesia, aplasia e hipoplasia del páncreas
Q45	Q453	Otras malformaciones congénitas del páncreas y del conducto pancreático
Q55	Q555	Aplasia y ausencia congénita del pene
Q56	Q560	Hermafroditismo, no clasificado en otra parte
Q56	Q561	Seudohermafroditismo masculino, no clasificado en otra parte
Q56	Q562	Seudohermafroditismo femenino, no clasificado en otra parte
Q56	Q563	Seudohermafroditismo, no especificado
Q60	Q601	Agenesia renal, bilateral
Q60	Q604	Hipoplasia renal, bilateral
Q60	Q606	Síndrome de Potter
Q61	Q611	Riñón poliúístico, autosómico recesivo
Q61	Q612	Riñón poliúístico, autosómico dominante
Q61	Q613	Riñón poliúístico, tipo no especificado
Q61	Q614	Displasia renal
Q61	Q615	Riñón quístico medular
Q61	Q618	Otras enfermedades renales quísticas
Q61	Q619	Enfermedad quística del riñón, no especificada
Q62	Q620	Hidronefrosis congénita
Q64	Q641	Extrofia de la vejiga urinaria
Q68	Q688	Otras deformidades congénitas osteomusculares, especificadas
Q71	Q710	Ausencia congénita completa del (de los) miembro(s) superior(es)
Q71	Q711	Ausencia congénita del brazo y del antebrazo con presencia de la mano
Q71	Q712	Ausencia congénita del antebrazo y de la mano
Q71	Q713	Ausencia congénita de la mano y el (los) dedo(s)
Q71	Q714	Defecto por reducción longitudinal del radio
Q71	Q715	Defecto por reducción longitudinal del cúbito
Q71	Q716	Mano en pinza de langosta
Q71	Q718	Otros defectos por reducción del (de los) miembro(s) superior(es)
Q71	Q719	Defecto por reducción del miembro superior, no especificado
Q72	Q720	Ausencia congénita completa del (de los) miembro(s) inferior(es)
Q72	Q721	Ausencia congénita del muslo y de la pierna con presencia del pie
Q72	Q722	Ausencia congénita de la pierna y del pie
Q72	Q723	Ausencia congénita del pie y dedo(s) del pie
Q72	Q724	Defecto por reducción longitudinal del fémur
Q72	Q725	Defecto por reducción longitudinal de la tibia
Q72	Q726	Defecto por reducción longitudinal del peroné
Q72	Q727	Pie hendido
Q72	Q728	Otros defectos por reducción del (de los) miembro(s) inferior(es)
Q72	Q729	Defecto por reducción del miembro inferior, no especificado
Q73	Q730	Ausencia completa de miembro(s) no especificado(s)
Q73	Q731	Focomelia, miembro(s) no especificado(s)
Q74	Q740	Otras malformaciones congénitas del (de los) miembro(s) superior(es), incluida la cintura escapular
Q74	Q743	Artrogriposis múltiple congénita
Q75	Q750	Craneosinostosis
Q75	Q751	Disostosis craneofacial



DOCUMENTO TÉCNICO: LISTADO DE ENFERMEDADES RARAS O HUÉRFANAS

Código CIE 10		Título
Categoría	Sub categoría	
Q75	Q754	Disostosis maxilofacial
Q75	Q755	Disostosis oculomaxilar
Q75	Q758	Otras malformaciones congénitas especificadas de los huesos del cráneo y de la cara
Q76	Q761	Síndrome de Klippel-Feil
Q76	Q762	Espondilolistesis congénita
Q76	Q768	Otras malformaciones congénitas del tórax óseo
Q77	Q770	Acondrogénesis
Q77	Q771	Enanismo tanatofórico
Q77	Q772	Síndrome de costilla corta
Q77	Q773	Condrodisplasia punctata
Q77	Q774	Acondroplasia
Q77	Q775	Displasia distrófica
Q77	Q776	Displasia condroectodérmica
Q77	Q777	Displasia espondiloepifisaria
Q77	Q778	Otras osteocondrodisplasias con defectos del crecimiento de los huesos largos y de la columna vertebral
Q77	Q779	Osteocondrodisplasia con defectos del crecimiento de los huesos largos y de la columna vertebral, sin otra especificación
Q78	Q780	Osteogénesis imperfecta
Q78	Q781	Displasia polioestótica fibrosa
Q78	Q782	Osteopetrosis
Q78	Q783	Displasia diafisaria progresiva
Q78	Q784	Encondromatosis
Q78	Q785	Displasia metafisaria
Q78	Q786	Exostosis congénita múltiple
Q78	Q788	Otras osteocondrodisplasias especificadas
Q78	Q789	Osteocondrodisplasia, no especificada
Q79	Q790	Hernia diafragmática congénita
Q79	Q792	Exófalos
Q79	Q793	Gastrosquisis
Q79	Q794	Síndrome del abdomen en ciruela pasa
Q79	Q795	Otras malformaciones congénitas de la pared abdominal
Q79	Q796	Síndrome de Ehlers-Danlos
Q79	Q798	Otras malformaciones congénitas del sistema osteomuscular
Q79	Q799	Malformación congénita del sistema osteomuscular, no especificada
Q80	Q800	Ictiosis vulgar
Q80	Q801	Ictiosis ligada al cromosoma X
Q80	Q802	Ictiosis lamelar
Q80	Q803	Eritrodermia ictiosiforme vesicular congénita
Q80	Q804	Feto arlequín
Q80	Q808	Otras ictiosis congénitas
Q80	Q809	Ictiosis congénita, no especificada
Q81	Q810	Epidermólisis bullosa simple
Q81	Q811	Epidermólisis bullosa letal
Q81	Q812	Epidermólisis bullosa distrófica
Q81	Q818	Otras epidermólisis bullosas
Q81	Q819	Epidermólisis bullosa, no especificada
Q82	Q820	Linfedema hereditaria
Q82	Q821	Xeroderma pigmentoso
Q82	Q822	Mastocitosis
Q82	Q823	Incontinencia pigmentaria
Q82	Q824	Displasia ectodérmica (anhidrótica)
Q82	Q828	Otras malformaciones congénitas de la piel, especificadas
Q85	Q850	Neurofibromatosis (no maligna)
Q85	Q851	Esclerosis tuberosa
Q85	Q858	Otras facomatosis, no clasificadas en otra parte
Q85	Q859	Facomatosis, no especificada
Q86	Q860	Síndrome fetal (dismórfico) debido al alcohol
Q87	Q870	Síndromes de malformaciones congénitas que afectan principalmente la apariencia facial



DOCUMENTO TÉCNICO: LISTADO DE ENFERMEDADES RARAS O HUÉRFANAS

Código CIE 10		Título
Categoría	Sub categoría	
Q87	Q871	Síndromes de malformaciones congénitas asociadas principalmente con estatura baja
Q87	Q872	Síndromes de malformaciones congénitas que afectan principalmente los miembros
Q87	Q873	Síndromes de malformaciones congénitas con exceso de crecimiento precoz
Q87	Q874	Síndrome de Marfan
Q87	Q875	Otros síndromes de malformaciones congénitas con otros cambios esqueléticos
Q87	Q878	Otros síndromes de malformaciones congénitas especificados, no clasificados en otra parte
Q89	Q891	Malformaciones congénitas de la glándula suprarrenal
Q89	Q892	Malformaciones congénitas de otras glándulas endocrinas
Q89	Q893	Situs inversus
Q89	Q894	Gemelos siameses
Q89	Q897	Malformaciones congénitas múltiples, no clasificadas en otra parte
Q89	Q898	Otras malformaciones congénitas, especificadas
Q91	Q910	Trisomía 18, por falta de disyunción meiótica
Q91	Q911	Trisomía 18, mosaico (por falta de disyunción mitótica)
Q91	Q912	Trisomía 18, por translocación
Q91	Q913	Síndrome de Edwards, no especificado
Q91	Q914	Trisomía 13, por falta de disyunción meiótica
Q91	Q915	Trisomía 13, mosaico (por falta de disyunción mitótica)
Q91	Q916	Trisomía 13, por translocación
Q91	Q917	Síndrome de Patau, no especificado
Q92	Q920	Trisomía de un cromosoma completo, por falta de disyunción meiótica
Q92	Q921	Trisomía de un cromosoma completo, mosaico (por falta de disyunción mitótica)
Q92	Q922	Trisomía parcial mayor
Q92	Q923	Trisomía parcial menor
Q92	Q924	Duplicaciones visibles solo en la prometafase
Q92	Q925	Duplicaciones con otros reordenamientos complejos
Q92	Q926	Cromosomas marcadores suplementarios
Q92	Q927	Triploidia y poliploidia
Q92	Q928	Otras trisomías y trisomías parciales de los autosomas, especificadas
Q92	Q929	Trisomía y Trisomía parcial de los autosomas, sin otra especificación
Q93	Q930	Monosomía completa de un cromosoma, por falta de disyunción meiótica
Q93	Q931	Monosomía completa de un cromosoma, mosaico (por falta de disyunción mitótica)
Q93	Q932	Cromosoma reemplazado por anillo o dicéntrico
Q93	Q933	Supresión del brazo corto del cromosoma 4
Q93	Q934	Supresión del brazo corto del cromosoma 5
Q93	Q935	Otras supresiones de parte de un cromosoma
Q93	Q936	Supresiones visibles sólo en la prometafase
Q93	Q937	Supresiones con otros reordenamientos complejos
Q93	Q938	Otras supresiones de los autosomas
Q93	Q939	Supresión de los autosomas, no especificada
Q95	Q955	Individuos con sitio frágil autosómico
Q95	Q958	Otros reordenamientos equilibrados y marcadores estructurales
Q95	Q959	Reordenamiento equilibrado y marcador estructural, sin otra especificación
Q96	Q960	Cariotipo 45,X
Q96	Q961	Cariotipo 46,X iso (Xq)
Q96	Q962	Cariotipo 46,X con cromosoma sexual anormal excepto iso (Xq)
Q96	Q963	Mosaico 45, X/46,XX o XY
Q96	Q964	Mosaico 45,X/otra(s) línea(s) celular(es) con cromosoma sexual anormal
Q96	Q968	Otras variantes del síndrome de Turner
Q96	Q969	Síndrome de Turner, no especificado
Q97	Q970	Cariotipo 47, XXX
Q97	Q971	Mujer con más de tres cromosomas X
Q97	Q972	Mosaico, líneas con número variable de cromosomas X
Q97	Q973	Mujer con cariotipo 46, XY
Q97	Q978	Otras anomalías de los cromosomas sexuales, con fenotipo femenino, especificadas
Q97	Q979	Anomalía de los cromosomas sexuales, con fenotipo femenino, sin otra especificación



DOCUMENTO TÉCNICO: LISTADO DE ENFERMEDADES RARAS O HUÉRFANAS

Código CIE 10		Título
Categoría	Sub categoría	
Q98	Q980	Síndrome de Klinefelter, cariotipo 47, XXY
Q98	Q981	Síndrome de Klinefelter, hombre con más de dos cromosomas X
Q98	Q982	Síndrome de Klinefelter, hombre con cariotipo 46, XX
Q98	Q983	Otro hombre con cariotipo 46, XX
Q98	Q984	Síndrome de Klinefelter, no especificado
Q98	Q985	Cariotipo 47, XYY
Q98	Q986	Hombre con cromosoma sexual estructuralmente anormal
Q98	Q987	Hombre con mosaico de cromosomas sexuales
Q98	Q988	Otras anomalías de los cromosomas sexuales, con fenotipo masculino, especificadas
Q98	Q989	Anomalia de los cromosomas sexuales, fenotipo masculino, sin otra especificación
Q99	Q990	Quimera 46, XX/46, XY
Q99	Q991	Hermafrodita verdadero 46, XX
Q99	Q992	Cromosoma X frágil
Q99	Q998	Otras anomalías de los cromosomas, especificadas
T88	T883	Hipertermia maligna debida a la anestesia

* El presente Listado de Enfermedades Raras o Huérfanas incorpora todas aquellas patologías consideradas y diagnosticadas como ERH en el país, por lo que no establece prioridades.

* Algunos códigos CIE10 no son específicos para una sola patología, sino que incluyen bajo un mismo título diversas variantes de ERH (por descripción diagnóstica), por lo que cada código CIE10 propuesto incluye todas aquellas variantes de cada ERH y se debe registrar como tal. Por ejemplo: en el caso del CIE10: G12.2, Enfermedades de las neuronas motoras, debe entenderse que incluye todas las enfermedades relacionadas dentro de esa misma codificación, como Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA), Parálisis Bulbar progresiva, Otros tipos de enfermedades de neurona motora, entre otras.

VII. RESPONSABILIDADES:

7.1 A NIVEL NACIONAL

7.1.1 El Ministerio de Salud como Autoridad Sanitaria Nacional de Salud, a través de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública, es responsable de:

- Conducir, monitorear y evaluar el proceso de implementación del presente Listado de Enfermedades Raras o Huérfanas; incluyendo el Registro Nacional de Personas que padecen ERH.
- Actualizar, cada dos años, el Listado de Enfermedades Raras o Huérfanas.
- Optimizar la metodología estandarizada, para las siguientes actualizaciones del Listado de Enfermedades Raras o Huérfanas, que incluya la variable de discapacidad y mortalidad específica, así como, la nueva propuesta de prevalencia en cada revisión.
- Incluir en la Data de registro de Discapacidad, el diagnóstico etiológico según CIE10 del presente Listado de Enfermedades Raras o Huérfanas.
- Establecer en un plazo de noventa (90) días calendario de promulgada la Resolución Ministerial que aprueba el presente Documento Técnico, la subcodificación y descripción diagnóstica que permita identificar al conjunto de patologías que cuentan con un solo código CIE10.
- Promover el registro de la causa básica de la muerte considerando las ERH en el Certificado de Defunción, con la finalidad de generar la data de letalidad y mortalidad específica de estas patologías; en coordinación con el Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC).

7.1.2 Las Autoridades de EsSalud, así como de las Sanidades de las Fuerzas Armadas y de la Policía Nacional del Perú, son responsables de:



- a) Difundir el presente Listado de Enfermedades Raras o Huérfanas.
- b) Supervisar el registro de la causa básica de la muerte considerando las ERH en los Certificados de Defunción, con la finalidad de generar la data de letalidad y mortalidad específica de estas patologías.

7.2 A NIVEL REGIONAL

7.2.1 Las Direcciones Regionales de Salud, Gerencias Regionales de Salud o las que hagan sus veces en el ámbito regional son responsables de:

- a) Difundir, implementar y supervisar la aplicación del presente Listado de Enfermedades Raras o Huérfanas en las Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud de sus respectivas jurisdicciones.
- b) Supervisar el registro de la causa básica de la muerte considerando las ERH en los Certificados de Defunción, con la finalidad de generar la data de letalidad y mortalidad específica de estas patologías.

7.2.2 Las Direcciones de Redes Integradas de Salud son responsables, según corresponda, de:

- a) Difundir, implementar y supervisar la aplicación del presente Listado de Enfermedades Raras o Huérfanas en las Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud de su jurisdicción.
- b) Supervisar el registro de la causa básica de la muerte considerando las ERH en los Certificados de Defunción, con la finalidad de generar la data de letalidad y mortalidad específica de estas patologías.

7.3 A NIVEL LOCAL

7.3.1 Las Instituciones Prestadoras de los Servicios de Salud del sector público a nivel nacional, del Ministerio de Salud, sus órganos desconcentrados y organismos públicos adscritos a éste, EsSalud, Sanidades de las Fuerzas Armadas y de la Policía Nacional del Perú, Gobiernos Regionales y Gobiernos Locales, son responsables de:

- a) Conocer y aplicar el presente Listado de Enfermedades Raras o Huérfanas.
- b) Registrar correctamente la codificación CIE10 del presente Listado de Enfermedades Raras o Huérfanas. En caso de controversias con la codificación o descripción diagnóstica, se debe coordinar con el Ministerio de Salud para que emita la aclaración del caso o asigne una subcodificación especial a una enfermedad, de corresponder.
- c) Registrar correctamente la causa básica de la muerte en todo certificado de defunción considerando a las ERH, con la finalidad de generar la data de letalidad y mortalidad específica de estas patologías.



VIII. BIBLIOGRAFÍA:

- 8.1 Ley N° 29698, Ley que declara de interés nacional y preferente atención el tratamiento de personas que padecen enfermedades raras o huérfanas.
- 8.2 Decreto Supremo N° 004-2019-SA, que aprueba el Reglamento de la Ley N° 29698, Ley que declara de Interés Nacional y Preferente Atención el Tratamiento de Personas que padecen Enfermedades Raras o Huérfanas.
- 8.3 Real Academia Española. Diccionario, actualizado a 2018. Fecha de acceso: 24/09/2019. Link de acceso: <https://dle.rae.es/?id=PsGiidK>.
- 8.4 Lineamientos básicos para el análisis de la mortalidad. 2017. OPS/OMS. ISBN: 978-92-75-31981-9. Fecha de acceso: 24/09/2019. Link de acceso: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/vigilancia-de-la-salud/indicadores-de-salud-boletines/4009-analisis-basicos-de-mortalidad-ops/file>
- 8.5 Indicadores de salud: Aspectos conceptuales y operativos (Sección 2). Página 03. OPS/OMS. Fecha de acceso: 24/09/2019. Link de acceso: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=14402:health-indicators-conceptual-and-operational-considerations-section-2&Itemid=0&limitstart=2&lang=es Fecha de acceso: 24/09/2019
- 8.6 Pita Fernández, S. y Cols. Medidas de frecuencia de enfermedad. Fecha de acceso: 24/09/2019. Link de acceso: https://www.fisterra.com/mbe/investiga/medidas_frecuencia/med_frec.asp

