



**Universidad Nacional Mayor de San Marcos**

**Universidad del Perú. Decana de América**

**Facultad de Medicina**

**Escuela Profesional de Tecnología Médica**

**Concordancia entre las alteraciones de la cromatina sexual y las aberraciones del cromosoma X en jóvenes con dificultad de aprendizaje de tres instituciones educativas, Lima 2019**

**TESIS**

Para optar el Título Profesional de Licenciado en Tecnología Médica en el área de Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica

**AUTOR**

Jesús Andrés CARRILLO MURGA

**ASESOR**

Lic. Ricardo Mafalky RODRÍGUEZ TORRES

Lima, Perú

2022



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

## Referencia bibliográfica

---

Carrillo J. Concordancia entre las alteraciones de la cromatina sexual y las aberraciones del cromosoma X en jóvenes con dificultad de aprendizaje de tres instituciones educativas, Lima 2019 [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Escuela Profesional de Tecnología Médica; 2022.

---

## Metadatos complementarios

<b>Datos de autor</b>	
Nombres y apellidos	Jesús Andrés Carrillo Murga
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	70032926
<b>Datos de asesor</b>	
Nombres y apellidos	Ricardo Mafalky Rodríguez Torres
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	10426839
URL de ORCID	<a href="https://orcid.org/0000-0001-6341-011X">https://orcid.org/0000-0001-6341-011X</a>
<b>Datos del jurado</b>	
<b>Presidente del jurado</b>	
Nombres y apellidos	Sofia Esther Romero Mederos
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	46977159
<b>Miembro del jurado 1</b>	
Nombres y apellidos	Martin Gaspar Magallanes Sebastián
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	21811014
<b>Miembro del jurado 2</b>	
Nombres y apellidos	Miguel Arturo Vásquez Mendoza
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	10049097
<b>Datos de investigación</b>	
Línea de investigación	A.1.3.1. Salud Pública
Grupo de investigación	No aplica
Agencia de financiamiento	Sin financiamiento

Ubicación geográfica de la investigación	País: Perú Departamento: Lima Provincia: Lima Latitud: -11.77453 Longitud: -76.98543
Año o rango de años en que se realizó la investigación	2019-2022
URL de disciplinas OCDE	Políticas de salud, Servicios de salud <a href="https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.03.02">https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.03.02</a>



# Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú, Decana de América

Facultad de Medicina

Escuela Profesional de Tecnología Médica



“Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres”  
“Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional”

## ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS



UNMSM

Firmado digitalmente por SANDOVAL VEGAS Miguel Hernan FAU 20148092282 soft Motivo: Soy el autor del documento Fecha: 13.09.2022 18:28:47 -05:00

Conforme a lo estipulado en el Art. 113 inciso C del Estatuto de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (R.R. No. 03013-R-16) y Art. 45.2 de la Ley Universitaria 30220. El Jurado de Sustentación de Tesis nombrado por la Dirección de la Escuela Profesional de Tecnología Médica, conformado por los siguientes docentes:

Presidente: Dra. Sofía Esther Romero Mederos

Miembros: Dr. Martin Gaspar Magallanes Sebastián

Mg. Miguel Arturo Vásquez Mendoza

Asesor(a): Lic. Ricardo Mafalky Rodríguez Torres

Se reunieron en la ciudad de Lima, el día 12 de septiembre del 2022, siendo las 15:00 horas, procediendo a evaluar la Sustentación de Tesis, titulado **“Concordancia entre las alteraciones de la cromatina sexual y las aberraciones del cromosoma X en jóvenes con dificultad de aprendizaje de tres instituciones educativas, Lima 2019”**, para optar el Título Profesional de Licenciado en Tecnología Médica en el Área de Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica del Señor:

## JESÚS ANDRÉS CARRILLO MURGA

Habiendo obtenido el calificativo de:

..... 18.....  
(En números)

.....DIECIOCHO.....  
(En letras)

Que corresponde a la mención de: ...MUY BUENO.....

Quedando conforme con lo antes expuesto, se disponen a firmar la presente Acta.

.....  
Presidente

Dra. Sofía Esther Romero Mederos

D.N.I.: 08236915

.....  
Miembro

Dr. Martin Gaspar Magallanes Sebastián

D.N.I.: 21811014

.....  
Miembro

Mg. Miguel Arturo Vásquez Mendoza

D.N.I.: 10049097

.....  
Asesor(a) de Tesis

Lic. Ricardo Mafalky Rodríguez Torres

D.N.I.: 10426839

Av. Grau N° 755. Apartado Postal 529 – Lima 100 – Perú.

Central (511) 619-7000 - IP 4609. Email: eptecnologiamed.medicina@unmsm.edu.pe

Portal Web: <http://medicina.unmsm.edu.pe>



UNMSM

Firmado digitalmente por IZAGUIRRE SOTOMAYOR Manuel Hernan FAU 20148092282 soft Motivo: Soy el autor del documento Fecha: 14.09.2022 09:33:03 -05:00



# Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú, Decana de América

Facultad de Medicina

Escuela Profesional de Tecnología Médica



**“Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres”  
“Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional”**

**Datos de plataforma virtual institucional del acto de sustentación:**

https: <https://us02web.zoom.us/j/84315191116?pwd=a3RqQ1JNVXpEWDJ6MkRjVGtzUTJoQT09>

Grabación archivada en:



## INFORME DE EVALUACIÓN DE ORIGINALIDAD

El Director de la Escuela Profesional de Tecnología Médica de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos que suscribe, hace constar que:

**El autor: JESÚS ANDRÉS CARRILLO MURGA**

de la tesis para optar el título profesional de Licenciado(a) en Tecnología Médica, en el Área de Radiología,

Titulada:

**“Concordancia entre las alteraciones de la cromatina sexual y las aberraciones del cromosoma X en jóvenes con dificultad de aprendizaje de tres instituciones educativas, Lima 2019”**

Presentó solicitud de evaluación de originalidad el 18 de agosto del 2022 y el 19 de agosto del 2022 (UTC-0500) se aplicó el programa informático de similitudes en el software TURNITIN con Identificador de la entrega N°: **1884385599**

En la configuración del detector se excluyó:

- textos entrecomillados.
- bibliografía.
- cadenas menores a 40 palabras.
- anexos.

**El resultado final de similitudes fue del 4 %**, según consta en el informe del programa TURNITIN.

EL DOCUMENTO ARRIBA SEÑALADO CUMPLE CON LOS CRITERIOS DE ORIGINALIDAD  
Operador del software el profesor: Dr. Miguel Hernán Sandoval Vegas.

Lima, 19 de agosto del 2022.



Firmado digitalmente por SANDOVAL VEGAS Miguel Hernan FAU  
20148092282 soft  
Motivo: Soy el autor del documento  
Fecha: 19.08.2022 09:36:14 -05:00



**Dr. MIGUEL HERNÁN SANDOVAL VEGAS**  
DIRECTOR  
EPTM-FM-UNMSM



Este trabajo está dedicado a mi alma mater, la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, a mi amigo y maestro Héctor Herrera Reynoso por toda su sabiduría transmitida en estos años de formación, a mi profesor Ricardo Rodríguez Torres por su invaluable paciencia y apoyo.

## Agradecimientos

A mi madre, Rosa Maritza Murga Chauca, que me permitió cumplir mis metas, siempre con libertad y responsabilidad.

A mi tío Jesús Murga, quien también es un pilar muy importante en mi vida, le agradezco su experiencia y valores transmitidos a lo largo de los años.

A mis grandes amigos de la universidad, con quienes compartí inolvidables momentos dentro y fuera de las aulas.

A mi asesor, el licenciado Ricardo Rodríguez por su instrucción de manera eficaz e incondicional, para que mi tesis sea una realidad.

Y un agradecimiento especial al Licenciado Héctor Herrera Reynoso, por su confianza y experiencias transmitidas en mi formación profesional en el maravilloso campo de la citogenética.

# ÍNDICE

Lista de tablas.....	vii
Lista de gráficos	viii
Resumen	ix
Abstract	x
CAPITULO I:	1
INTRODUCCIÓN	1
1.1.	2
1.2.	5
1.3.	7
1.3.1.	7
1.3.2.	7
1.4.	8
1.4.1.	8
1.4.2.	16
1.4.3.	17
MÉTODOS	17
1.1.	19
1.1.1.	19
1.1.2.	19
1.1.3.	19
1.1.4.	19
1.1.5.	20
1.1.6.	20
1.1.7.	21

1.1.8.	22	
CAPÍTULO III:		23
RESULTADOS		23
CAPÍTULO IV:		33
DISCUSIÓN		33
CAPÍTULO V:		37
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES		37
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS		39
ANEXOS		46

Lista de tablas.

Tabla 1. Escala para la interpretación del índice kappa.	21
Tabla 2. La distribución de casos con dificultades de aprendizaje según tipo.	24
Tabla 3. La distribución de casos con dificultades de aprendizaje (D.A) según institución educativa de procedencia	24
Tabla 4. Distribución de estudiantes con dificultades de aprendizaje según edad.	25
Tabla 5. Distribución de las estudiantes con dificultades de aprendizaje por grado de secundaria	25
Tabla 6. Distribución de frecuencia de alteraciones en la cromatina sexual, en jóvenes con dificultades de aprendizaje.	26
Tabla 7. Alteraciones de la cromatina sexual más frecuentes en jóvenes con dificultades de aprendizaje.	26
Tabla 8. Distribución de las aberraciones del cromosoma X en los cariotipos de estudiantes con daño en la cromatina sexual.	28
Tabla 9. Distribución de casos de C.S con daño $1CB < 20\%$ frente al cariotipo.	28
Tabla 10. Distribución casos que presentan doble C.B y resultados del cariotipo.	29
Tabla 11. Distribución de estudiantes según edad frente a las aberraciones del cromosoma X en el cariotipo	29
Tabla 12. Distribución del total de casos de C.S y resultado del cariotipo.	30
Tabla 13. Análisis de concordancia Kappa de Cohen en los resultados	31

Lista de gráficos.

Gráfico 1. Distribución porcentual de estudiantes con D.A con alteraciones de la cromatina sexual según edad.....  
.....27

Gráfico 2. Distribución porcentual de estudiantes con D.A con alteraciones de la cromatina sexual según el grado..... 27

Gráfico 3. Distribución porcentual de las estudiantes con D.A que presentan aberraciones del cromosoma X en el cariotipo según el grado **¡Error! Marcador no definido.0**

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** Las anomalías relacionadas al cromosoma X se asocian a problemas cognitivos de carácter leve en mujeres. Se puede evaluar el cromosoma X con el “estudio de la cromatina sexual” (cromosoma X en interface, poco preciso y menos costoso) o con el “cariotipo” (cromosoma X en metafase, muy preciso y más costoso). En las escuelas es poco recurrente el diagnóstico de dificultades de aprendizaje por causas genéticas, por lo que es posible encontrar aberraciones del cromosoma X en jóvenes con dificultades de aprendizaje. Esto es de utilidad para encontrar la concordancia en ambas pruebas.

**OBJETIVO:** Determinar la concordancia entre las alteraciones de la cromatina sexual y las aberraciones del cromosoma X en jóvenes con dificultad de aprendizaje.

**MÉTODOS:** Estudio de tipo observacional, descriptivo, prospectivo y de corte transversal. La muestra corresponde a 7803 escolares de secundaria de sexo femenino de 03 instituciones educativas en el año 2019, de las cuales 83, con diagnóstico de dificultad de aprendizaje participaron en el estudio.

**RESULTADOS:** EL valor de concordancia hallado en el índice Kappa de Cohen es de 0.758. De las 83 estudiantes identificadas, se encontró alteraciones en la cromatina sexual en 41 de ellas (49.4%). De estos, Se encontró 31(75.6%) casos con alteraciones en el cromosoma X de tipo numérica.

**CONCLUSIÓN:** Se concluye que, según Kappa, existe una buena concordancia entre las alteraciones de la cromatina sexual y las aberraciones cromosómicas en jóvenes con dificultad de aprendizaje.

**PALABRAS CLAVE:** Aberración cromosómica, dificultad de aprendizaje, cromosoma X

## **ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** Anomalies related to the X chromosome are associated with mild cognitive problems in women. The X chromosome can be evaluated with the “sex chromatin study” (interface X chromosome, not very precise and less expensive) or with the “karyotype” (metaphase X chromosome, very precise and more expensive). In schools, the diagnosis of learning difficulties due to genetic causes is rare, so it is possible to find aberrations of the X chromosome in young people with learning difficulties. This is useful to find agreement in both tests.

**OBJECTIVE:** To determine the concordance between sexual chromatin alterations and aberration of the x chromosome in young people with learning difficulties.

**METHODS:** Observational, descriptive, prospective and cross-sectional study. The sample corresponds to 7,803 female secondary school students from 03 educational institutions in 2019, of which 83, diagnosed with learning difficulties, participated in the study.

**RESULTS:** The concordance value found in Cohen's Kappa index is 0.758. Of the 83 students identified, alterations in sexual chromatin were found in 41 of them (49.4%). Of these, 31 (75.6%) cases with numerical chromosomal abnormalities were found.

**CONCLUSION:** It is concluded that, according to Kappa, there is a good concordance between sexual chromatin alterations and chromosomal aberrations in young people with learning difficulties.

**KEY WORDS:** Chromosomal aberration, learning disability, X chromosome



**CAPÍTULO I:**  
**INTRODUCCIÓN**

## 1.1. DESCRIPCIÓN DE LOS ANTECEDENTES

Navarro Vidaurri, Germán y Domínguez Carrillo, Luis (2019) (1) describen en su investigación titulada “**Actualización del Síndrome de X frágil**”, a la alteración del cromosoma X cuyo efecto fisiológico principal es una marcada discapacidad intelectual. La etiología de este síndrome, según los últimos hallazgos, es una mutación por expansión de tripletes de nucleótidos GCC en el gen FMR1 localizado en la región Xq27.3. Para ello recopilaron diferentes casos con diagnóstico clínico confirmado, siendo los de edad preescolar caracterizados con mayor frecuencia, en sus hallazgos encontraron que los niños con este síndrome presentan retraso psicomotor, en el lenguaje y funciones cognitivas que corresponden a los primeros 2 años de edad, y genéticamente con el típico cariotipo en mosaicismo 46,Y fra(X) (q27.3). Adicionalmente a ello se describen frecuentes infecciones respiratorias en las vías aéreas superiores y reflujo gastroesofágico; concluyendo que el síndrome de X frágil es la causa más frecuente de retraso mental hereditario, discapacidad intelectual y trastornos del espectro autista (TEA), adicionalmente la segunda causa más común de deficiencias mentales genéticamente asociadas después de la trisomía 21. Esta publicación respalda la importancia del cromosoma X en relación con el desarrollo cognoscitivo, cuya afección se ve reflejada directamente en desórdenes de carácter intelectual principalmente.

Ortiz Gómez, Tamin. y col, (2018) (2) en su tesis titulada “**Frecuencia de alteraciones cromosómicas en estudiantes con discapacidad intelectual que asisten a centros de educación básica especial, Lima 2014**”, determinó la frecuencia de cromosomopatías en niños que presentan alguna discapacidad intelectual de centros de educación especial, utilizando la técnica de cultivo de linfocitos a partir de muestras de sangre periférica y para el análisis cromosómico emplearon la técnica de bandeo TGG, lo cual les permitió detectar alteraciones cromosómicas de tipo numéricas y/o estructurales, obteniendo como resultado que el 23.7% de los niños con discapacidad intelectual fueron detectados con síndromes genéticos, donde 88,9 % (8 casos)

corresponden a alteraciones cromosómicas numéricas mientras que un 11.1% (1 caso) corresponde a una alteración cromosómica estructural; concluyendo que dichas alteraciones cromosómicas juegan un rol etiológico importante en la discapacidad intelectual. En el estudio no se seleccionó la población y tampoco se caracterizó el grado de discapacidad intelectual correlacionado con la aberración cromosómica, sin embargo, demuestra que el uso de técnicas cromosómicas es una buena herramienta para el hallazgo de aberraciones cromosómicas en personas con discapacidad intelectual.

Emiy Yokoyama y col, (2017) (3) en su investigación titulada “**Abordaje citogenético y citogenómico de pacientes con discapacidad intelectual y malformaciones congénitas**”. Hicieron una descripción de la citogenética y la citogenómica de pacientes con discapacidad intelectual, en la cual explica la aparición de la técnica citogenética y la relación con el diagnóstico de aberraciones cromosómicas numéricas y estructurales asociadas a los defectos del desarrollo cognitivo, la citogenómica con el aporte adicional de la metodologías de microarreglos de CGH que cuentan con una resolución mayor ya que en lugar de cromosomas metafásicos utiliza segmentos de DNA obtenidos de clonas de DNA de regiones conocidas del genoma humano, lo que aumenta el espectro de detección y sobre todo aumenta la especificidad en el diagnóstico, demostrando la utilidad de técnicas citogenéticas en relación a los trastornos del desarrollo cognitivo. Aun cuando el estudio citogenético es una herramienta que con el paso de los años está siendo desplazada por la practicidad de la citogenómica tal como lo describe Yocoyama, la diferencia económica entre ambas herramientas siempre será un punto a considerar al momento de elaborar estudios de investigación sobre poblaciones grandes, además que si bien describe, este estudio, a la citogenética como una herramienta poco práctica pero muy útil, y altamente relacionada con el estudio de trastornos del desarrollo cognitivo.

Fariña, L\_y col, (2015) (4) en su estudio llamado “**Genética Molecular y Trastornos del Espectro Autista**”, hace una descripción desde diferentes enfoques sobre los problemas de autismo (Trastornos del Espectro Autista-

TEA) y su etiología. En el enfoque genético pone énfasis en los primeros hallazgos registrados y su relación con el cromosoma X, como luego es relacionado con el Síndrome del X frágil (SXF), también nos dice que el 30% de los casos confirmados de SXF son diagnosticados con TEA y demuestra una mayor predisposición de varones, además que nos revela al estudio del cuerpo de Barr como una herramienta útil en la comprensión del desarrollo neurocognitivo, y la diferencia sexual en los mecanismos de desarrollo celular neuronal.

Adrienne Elbert y Nathalie G. Bérubé, (2012) (5) en su investigación llamada **“Estructura de la cromatina y síndromes de discapacidad intelectual”**. Describen una visión general de los conceptos básicos detrás de la regulación de la estructura de la cromatina, seguidos por la descripción de tres síndromes de desarrollo neurológico donde la estructura de la cromatina alterada se cree que es un importante factor causal, se lograron describir los síndromes de Cornelia de Lange, Rett y ATR-X resaltando las características comunes a nivel fenotípico y molecular donde se encontró que el cromosoma X alberga locus importantes del desarrollo cognitivo a nivel neurológico. La Alfa-talasemia, síndrome de retraso mental ligado al X (ATR-X) es el síndrome más estudiado y la mutación del gen localizado en el cromosoma X que codifica la proteína ATR-X es responsable de defectos del Sistema Nervioso Central y así se demuestra que el estudio de los modificadores de la cromatina en el desarrollo cerebral ha proporcionado información sobre formas heredadas de discapacidades intelectuales, así como vías de acceso para intervenciones clínicas futuras. Aquí se observa como el estudio relaciona fuertemente los síndromes de discapacidad intelectual con la estructura del cromosoma X, lo que nos indica la importancia del estudio de las malformaciones cromosómicas en el cromosoma X y su implicancia en el desarrollo de la discapacidad intelectual.

Buedo Rubio, María Isabel y col (2011) (6) en su estudio **“Trisomía X, asociada a Dimorfismo Fenotípico”**, describe a esta anomalía cromosómica como un trastorno relativamente frecuente, donde la incidencia en recién

nacidos es de 1 por cada 1000 o 2000 nacidas vivas, también relacionado a la edad materna elevada superior a los 35 años de edad. En su trabajo demuestra una asociación entre el dimorfismo fenotípico y el síndrome 47 XXX y sus diferentes variantes, en su revisión de casos clínicos refieren que el diagnóstico del dimorfismo no se da en el nacimiento y más bien es recién revelado en edad de pubertad o adolescencia tras la evidencia de un fenotipo característico como es la insuficiencia ovárica primaria, siendo escasa la evidencia de dimorfismo facial u otras malformaciones; como un hallazgo importante y sobretodo frecuente se describe en este síndrome, retraso psicomotor y del lenguaje. En sus conclusiones además revela que casi siempre las niñas que poseen Trisomía X, y que además no tengan fisiológicamente ningún trastorno, suelen tener una leve deficiencia intelectual o en algunos casos diagnosticada como intelectualmente normal de bajo rendimiento, y esto último es de suma importancia para el presente estudio ya que deja la posibilidad de detectar este cromosoma X adicional en pacientes con deficiencia intelectual leve (dificultad de aprendizaje).

Por eso planteamos el siguiente problema: ¿Cuál será la concordancia entre las alteraciones de la cromatina sexual y las aberraciones del cromosoma X en jóvenes con dificultad de aprendizaje?

## **1.2. IMPORTANCIA DE LA INVESTIGACIÓN**

El estudio de la cromatina sexual se limita a la identificación objetiva del cuerpo de Barr, por si sólo brinda información de la caracterización sexual y orienta hacia posibles cromosopatías numéricas que conlleven a problemas de salud. Esta misma asociación es muy limitada por la falta de referencias entre estas aberraciones y problemas del aprendizaje.

Existen muy pocos estudios que describan las aberraciones cromosómicas detectadas por el estudio de la cromatina sexual, como causa de discapacidad intelectual o dificultades de aprendizaje. En la actualidad, el diagnóstico de

dificultades de aprendizaje aplica el enfoque de la psicología conductual, mientras los estudios de neuropsiquiatría solo señalan el origen genético de los problemas de aprendizaje como una descripción. Por ello, el estudio se justifica al plantear la detección de la cromatina sexual para hallar aberraciones cromosómicas relacionadas al cromosoma X, que posteriormente permita establecer una relación entre las aberraciones del cromosoma X y las dificultades de aprendizaje.

El Hospital Nacional Dos de Mayo a través del departamento de Patología ha implementado en los últimos años los estudios citogenéticos para atender con mayores servicios a la población. A partir del estudio de la cromatina sexual en jóvenes con dificultades de aprendizaje se pretende que el laboratorio y los profesionales tecnólogos médicos hallen un rol preventivo en la comunidad sobre todo dando respuesta a los problemas en el aprendizaje. Sumado al acceso a una prueba de bajo costo como identificar el corpúsculo de Barr frente al cariotipo. Es importante para el neuropsicólogo y médicos tratantes de estos problemas de salud mental conocer las aberraciones cromosómicas que presentan sus pacientes para un tratamiento oportuno y específico. Establecer la relación de aberraciones del cromosoma X y el grado de dificultad de aprendizaje permite dar un valor pronóstico que mejore la aplicación de métodos terapéuticos en los jóvenes para la mejora de su capacidad de aprendizaje, así reducir la cantidad de diagnósticos no oportunos o errados de este mal.

El aporte para los médicos tratantes de estos problemas de salud mental, es la disponibilidad de una prueba en tiempo de respuesta rápida para conocer las aberraciones cromosómicas que presentan sus pacientes, de este modo brindar un tratamiento oportuno con un buen valor pronóstico que mejore la aplicación de métodos terapéuticos y la capacidad de aprendizaje en aquellos niños y jóvenes vulnerables; reduciendo los porcentajes de diagnósticos tardíos o mal realizados.

En el Perú existen diferentes retos que enfrenta el sector salud, incluido el laboratorio, como la falta de un centro de referencia regional o nacional de

citogenética, y por ende la escasez de tecnólogos médicos especializados. Recordar que las aberraciones de cromosomas autosómicos detectados por el cariotipo describen problemas cognitivos que se alejan de las características de una dificultad de aprendizaje, incluso relacionadas a niveles de retraso mental y otras características muy marcadas.

Ante lo descrito, el estudio pretende contribuir con difundir una prueba que no requiere toda la infraestructura de un cariotipo (equipos y reactivos), y facilita el acceso a resultados rápidos. Además, que los tecnólogos médicos de laboratorio alcancen implementar el estudio en los laboratorios y fortalezcan los procesos preanalíticos, analíticos y pos analíticos.

### **1.3. OBJETIVOS**

#### **1.3.1. OBJETIVO GENERAL**

Determinar la concordancia entre las alteraciones de la cromatina sexual y las aberraciones del cromosoma X en jóvenes con dificultad de aprendizaje.

#### **1.3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Identificar la frecuencia de alteraciones de la cromatina sexual en jóvenes con dificultades de aprendizaje.
- Identificar las aberraciones del cromosoma X en el cariotipo de jóvenes con dificultades de aprendizaje.
- Determinar el tipo de aberraciones del cromosoma X asociadas con el grado de dificultades de aprendizaje

## **1.4. BASES TEÓRICAS**

### **1.4.1. BASE TEÓRICA**

#### **1.4.1.1. Dificultades de Aprendizaje**

En un sentido amplio, las dificultades en el aprendizaje son equivalentes a las Necesidades Educativas Especiales. Expresión inglesa que tuvo, por un lado, el objetivo de unificar todas las categorías tradicionales de la Educación Especial; y por otro, suprimir etiquetas de escasa importancia y de efectos nocivos sobre los alumnos y el curso de sus problemas (5,6). Es importante también separar la definición de “dificultades de aprendizaje” de la de “discapacidad intelectual” (conocida anteriormente como retraso mental), donde esta última es descrita como una carencia de las habilidades necesarias para la vida diaria, incluyendo la variable “coeficiente intelectual (CI)” por debajo del promedio (por el contrario quienes padecen alguna dificultad de aprendizaje presentan un CI dentro de lo normal), además la interacción sociocultural con quienes no padecen discapacidad intelectual es casi nula. (7)

La concepción extensiva de las dificultades en el aprendizaje ha tenido como una de su consecuencia más inmediata, la heterogeneidad de la población escolar a la que hacen referencia: “Este alumnado se caracteriza por la presencia de algunos de los rasgos siguientes: desórdenes en los procesos cognitivos (percepción, atención, memoria...), impedimentos neurológicos (disfunción cerebral mínima), déficit de atención e hiperactividad o inteligencia límite.” (8) Un cuadro clasificatorio con tal variedad de rasgos, desórdenes, impedimentos, déficit y discapacidades requiere precisiones terminológicas, diagnósticas y de intervención, para evitar que las dificultades en el aprendizaje lleguen a convertirse en un totum revolutum en el que todo parezca relacionado e indicado. (9)

Distinguiremos formando parte de las Dificultades en el Aprendizaje a varios problemas que participan entre sí del hecho innegable de sus



dificultades para aprender de forma óptima, es decir, con eficacia, en el tiempo establecido y sin el concurso de esfuerzos humanos y materiales extraordinarios. (10) Pero que presentan diferencias sustantivas en la explicación causal, en los procesos y variables psicológicas afectadas y en las consecuencias para los alumnos, sus familias y la escuela. De modo que las Dificultades en el Aprendizaje integrarían cinco grupos diferenciados: – Problemas Escolares (PE), – Bajo Rendimiento Escolar (BRE), – Dificultades Específicas de Aprendizaje (DEA), – Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) – Discapacidad Intelectual Límite (DIL). (11)

Las dificultades en el aprendizaje forman parte de la Psicología de la Educación y de la Psicología de la Instrucción, y constituyen una parte de la aplicación profesional que entrañan la Psicología Escolar y la Psicopedagogía. (12) (ver Anexo 1)

Y para la detección, medición e identificación de las diferentes dificultades de aprendizaje se emplearán una serie de formatos tipo test para una separación correcta de los diferentes casos de dificultades de aprendizaje. Se procederá a identificar los subtipos de dificultades de aprendizaje a partir de los casos conocidos de dificultades específicas de aprendizaje. Las mismas que son “dificultades específicas en el aprendizaje de la lectura y/o escritura” y “de las matemáticas”. (13)

Para las dificultades de aprendizaje de lectura y/o escritura se utiliza la Batería de evaluación de los procesos de escritura PROESC, que es una serie de cuestionarios elaborados para detectar dificultades de aprendizaje en escritura. Está diseñada por Cuetos, Ramos y Ruano y se puede aplicar en jóvenes a partir de los 15 años de edad. Está dividido en 6 test que evalúan todos los procesos cognoscitivos relacionados a la escritura como son el reconocimiento de reglas ortográficas, acentuación y de coherencia en conversión fonema-grafema, el uso correcto de mayúsculas y signos de puntuación, entre otros ítems. Tiene una validez internacional de contenido

(juicio de expertos), criterio (validez concurrente) y constructo (análisis factorial confirmatorio). (14)

Para las dificultades de aprendizaje de las matemáticas el TEMT-U, versión española del Utrecht Early Numeracy Test, creado por Johannes van Luit, Bernadette van de Rijt y Albèr Pennings, en 1994 (Van de Rijt, Van Luit, & Pennings, 1999), es el que examina dos dimensiones principales de la competencia matemática temprana, los propiamente piagetianos o subtest relacionales y el subtest numérico. El test dispone de tres formas paralelas (denominadas versiones A, B y C), de 40 ítems cada una. (15) En la presente investigación se trabajó con la forma A, que consta, al igual que las otras, de 8 áreas de competencia, en grupos de 5 ítems cada una. La prueba tiene una puntuación máxima de 40 puntos, uno por cada ítem correcto. Las dimensiones, siguiendo la descripción de la versión española de la prueba (Navarro et al., 2009), corresponden a los siguientes (la descripción de los componentes transcribe la descripción de la versión española del TETM realizada por el equipo de investigadores de la Universidad de Cádiz, dirigido por José Navarro, 2009). (4)

La confiabilidad de la prueba TEMT-U fue calculada a partir del coeficiente Alfa de Cronbach, el cual mide la consistencia interna del instrumento evaluativo. este test se validó experimentalmente al obtener la matriz de correlaciones entre los puntajes respectivos de cada uno de los ocho subtests y el total de la puntuación alcanzada, además de contar con una validación de juicio de expertos internacional por Instituciones de Educación Superior de Bogotá y aplicados en nuestro país. (16,17,18)

#### **1.4.1.2. Estudio citogenético**

**1. Cromosoma:** Son organizaciones supramoleculares en las que se reordena el ADN unido a histonas (proteínas básicas), que se localizan en el núcleo de células eucariotas. La palabra tiene origen griego, de “chromos”: color y “soma”: cuerpo; tienen la propiedad de adherirse a algunos colorantes. En su estructura lo conforman las dos cromátides

(copias idénticas de la cadena de ADN), que se mantienen unidas por el centrómero y además poseen telómeros en sus extremos. (10,19,20)

Antes que la célula entre en mitosis, en la etapa de profase, la cromatina experimenta un proceso de extrema condensación para formar los cromosomas, estos pueden ser observados a detalle en la etapa de metafase. La especie humana cuenta con 46 cromosomas en sus células somáticas: 23 pares, que contienen a su vez un estimado de 20,000 a 25,000 genes. 23 cromosomas provienen del óvulo de la madre biológica y los otros 23 homólogos del espermatozoide del padre biológico. De estos 23 pares de cromosomas, 22 son "autosomas" y el último par es sexual. Los cromosomas sexuales, entre otras funciones moleculares, determinan el sexo de un individuo: las mujeres tienen en sus células somáticas dos cromosomas X (XX), y los varones tienen en las mismas solo un cromosoma X y uno Y (XY).

**2. Aberraciones cromosómicas:** Se refiere a la alteración de los cromosomas. Hay muchos tipos de aberraciones, las que se clasifican como estructurales y numéricas.

a) Alteraciones numéricas: Existencia de un juego de cromosomas incompleto (45, 44 etc.) o juego con cromosoma o cromosomas extra (47,78, 92 etc.) en células de un individuo. Por ejemplo la ausencia de un cromosoma en un juego celular, se conoce como monosomía. Cuando existe más de dos cromosomas de un mismo par, la afección toma el nombre de trisomía (si hay un solo cromosoma extra), tetrasomía (cuando los cromosomas adicionales suman 2 de un mismo tipo) y así, dependiendo de la cantidad de cromosomas adicionales presentes de un mismo par. En el síndrome de Down por ejemplo, que se caracteriza por retraso mental entre otras afecciones fisiológicas, el individuo posee en sus células tres cromosomas del par 21 en lugar de dos. Un ejemplo de monosomía, es el síndrome de Turner donde una mujer nace con un sólo cromosoma sexual, un X, quienes presentan

una estatura menor a la del promedio, infertilidad, entre otras manifestaciones.

b) Alteraciones estructurales: Cuando la integridad estructural de un cromosoma se ve afectada de diferentes maneras.

- Duplicaciones: Material genético adicional que corresponde a la duplicación de una parte del cromosoma.
- Translocaciones: Una parte de un cromosoma se ubica en otro cromosoma diferente. Y estas pueden ser recíprocas, cuando se intercambian porciones de dos cromosomas diferentes o robertsonianas, cuando un cromosoma se une a otro por el centrómero.
- Inversiones: Una porción del cromosoma se reinserta en sí mismo en una posición reversa. Como resultado, el material genético del segmento está invertido.
- Deleciones (eliminaciones): Un segmento del cromosoma se encuentra ausente. Generalmente desde un punto de algún brazo hasta el final del telómero desaparece.
- Anillos: Aparentemente se origina por dos deleciones distales de un cromosoma dejando los extremos sin telómero, dando paso a la unión de dichos extremos formando un anillo de cromatina condensada. (11,19)

La mayoría de las anomalías cromosómicas ocurren como un accidente en el óvulo o el espermatozoide. En estos casos, la anomalía está presente en cada una de las células del cuerpo. Sin embargo, algunas anomalías suceden después de la concepción; en este caso, algunas células tienen la anomalía y otras no. (4)

#### **1.4.1.3. Estudio de la cromatina sexual**

El corpúsculo de Barr es una masa condensada de heterocromatina sexual que se encuentra en el núcleo de las células somáticas de las hembras, específicamente en la superficie interna de la membrana nuclear, y es visible durante la interfase del ciclo celular. Está plenamente demostrado que el corpúsculo resulta de la condensación e inactivación parciales de todo cromosoma X en exceso de uno. (19)

El corpúsculo de Barr se ajusta a la "regla (n-1)", la cual establece que el número de corpúsculos de Barr de una célula es igual al número de cromosomas X que posee esa célula (n) menos 1. (20,21) Sin embargo, en algunas circunstancias la inactivación puede ser preferencial, inactivándose el mismo cromosoma X en todas las células. (19) Esto sucede, por ejemplo, en los casos de anomalías estructurales como en las deleciones o las duplicaciones, afectando a uno de los cromosomas X, en cuyo caso suele inactivarse el cromosoma que está anormal. En cambio, en individuos con translocaciones equilibradas entre el cromosoma X y un autosoma, se inactiva de preferencia el cromosoma normal; de lo contrario resultaría a una monosomía parcial del autosoma implicado en la translocación. (22,23)

La identificación del Corpúsculo de Barr fue de gran utilidad s en los casos donde el sexo de un individuo estaba en duda, por la presencia de genitales ambiguos al nacimiento. En la actualidad se tienen mayor acceso a estudios más confiables, para este tipo de casos como: el cariotipo; por esto, el reconocimiento del corpúsculo de Barr ha caído en desuso y su estudio se ha enfocado solo para fines didácticos. (2,3)

#### **1.4.1.4. Estudio cromosómico**

Para el estudio citogenético (estudio cromosómico) es necesario que las células estén en división celular (mitosis) pues los cromosomas sólo podrán ser analizados, cuando las células estén en el estadio de metafase de acuerdo con su morfología y patrón de bandas, algunas células normalmente pueden

estar en un proceso de proliferación y diferenciación por lo que no es necesario estimularlos para que entren en división celular; pero otras como los linfocitos de sangre periférica como son células ya diferenciadas requieren de un estimulante mitógeno para que entren en mitosis. (24,10)

Para la identificación, recuento y clasificación de los cromosomas humanos se realiza el análisis de metafases a partir de un cultivo de células humanas (cultivo de linfocitos de sangre periférica) para analizar sus cromosomas metafásicos (en máxima condensación en condiciones normales). (1)

- Metodología para detectar la cromatina:

Método de laboratorio para la determinación de alteraciones numéricas y estructurales de la cromatina sexual (cromosoma X); con lo que se puede determinar los síndromes Turner, síndrome XXX (antiguamente conocido como Superhembra), Klinefelter entre otros. Para dicho estudio se utiliza una muestra de fácil extracción (epitelio de carrillo bucal), de donde las células puedan ser correctamente fijadas seguido del colorante mixto (carbón fucsina). Donde se tiñen estructuras básicas como el citoplasma y ácidas como el material genético. (16)

- Cariotipo:

Es el ordenamiento por tamaño decreciente de los cromosomas y consta de un estudio genético que posee una importante utilidad clínica, validado científicamente. Orientado al estudio de los cromosomas y sus variaciones específicas que corresponden a posibles factores de riesgo genético. Los cromosomas se logran visualizar a partir de células en metafase provenientes de tejidos y sus cultivos en adecuadas condiciones. El tejido típico del cual se logra obtener los cromosomas deseados en metafase es la sangre. (21,25)

Los cromosomas pueden clasificarse en 7 grupos, designados con letras desde la A a la G, en función a su longitud y posición del centrómero, lo que

define su morfología. Por lo que la conformación del cariotipo humano queda de la siguiente manera:

**Grupo A:** Son cromosomas muy grandes, metacéntricos el 1 y 3, y submetacéntrico el 2.

**Grupo B:** Cromosomas grandes y submetacéntricos: 4 y 5.

**Grupo C:** En este grupo se ubican los cromosomas medianos submetacéntricos: 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, X.

**Grupo D:** Cromosomas caracterizados como medianos y acrocéntricos con satélites: aquí están los pares cromosómicos 13, 14 y 15.

**Grupo E:** En este grupo se encuentran los cromosomas pequeños, donde solo el par 16 es metacéntrico y los pares 17 y 18 son submetacéntricos.

**Grupo F:** Los pares cromosómicos en este grupo son pequeños y metacéntricos: 19 y 20.

**Grupo G:** Cromosomas pequeños y acrocéntricos con satélites: 21 y 22. (14)

Las anomalías estructurales y numéricas podrán ser analizadas mediante el cariotipo. Estos estudios citogenéticos ayudan a detectar las aberraciones cromosómicas que caracterizan síndromes o patologías relacionadas con la discapacidad intelectual y en caso del cromosoma X potencialmente relacionadas con las dificultades de aprendizaje. (10,11,24)

Si bien es posible detectar alteraciones en la cromatina sexual en varones, estas no están relacionadas con la discapacidad intelectual o dificultad de aprendizaje, se relaciona con síndromes que asocian otros cromosomas y no al cromosoma X (como el Síndrome de Asperger -cromosoma 15, y el cromosoma 7, Haploinsuficiencia del gen SHANK3/PROSAP2 - cromosoma 22 predominantes en varones). (24)

## **1.4.2. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS**

- 1.4.2.1.** Aberración cromosómica: Alteraciones numérica o estructural de cromosomas, causadas por errores durante la formación de gametos o en las divisiones tempranas del cigoto.
- 1.4.2.2.** Cariotipo: Conjunto de cromosomas de una célula, ordenados en pares homólogos por su forma, tamaño y número característicos de cada especie. (26)
- 1.4.2.3.** Cromatina sexual: Es la condensación de heterocromatina que se encuentra normalmente ubicada adherida a la pared del núcleo de las células somáticas de las mujeres. (14,27)
- 1.4.2.4.** Dificultad de aprendizaje: también conocido como déficit de aprendizaje, es un término usualmente referido cuando un individuo carece de la capacidad de aprendizaje en niveles esperados y cuyas funciones académicamente no corresponden a las de su edad. (9,28)
- 1.4.2.5.** Etiología: Estudio de las causas de las enfermedades.
- 1.4.2.6.** Síndrome de Turner: es un trastorno genético que afecta a las mujeres en su desarrollo, cuya causa es uno de sus dos cromosomas X ausente o incompleto. (10,29)
- 1.4.2.7.** Test psicológicos para la detección de dificultades de aprendizaje: Son herramientas que ayudan al profesional en psicología a identificar y clasificar la dificultad de aprendizaje o déficit de aprendizaje, tales como el PROLEC-SE-R (para los problemas de lectura), PROESC (para los problemas de escritura) y TEMT-U (para los problemas en matemáticas). (27)



### **1.4.3. FORMULACIÓN DE LA HIPÓTESIS**

La concordancia entre la presencia de alteraciones de la cromatina sexual y las aberraciones del cromosoma X en jóvenes con dificultad de aprendizaje, es buena.

**CAPÍTULO II:**  
**MÉTODOS**

## **2.1 DISEÑO METODOLÓGICO**

### **2.1.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN**

En lo concerniente al tipo de investigación, se conoce por su definición que es observacional (no experimental), debido a que no se pretende alterar el comportamiento usual de ambas variables, sino que, solo cumple con el propósito de detallarlas en partes pequeñas para una mejor comprensión del contexto. El enfoque del presente estudio es cuantitativo porque hace uso de herramientas de análisis matemático y estadístico que permita la medición.

### **2.1.2 DISEÑO DE INVESTIGACIÓN**

Investigación de diseño descriptivo, por estudiar los fenómenos tal y como aparecen, prospectivo y de corte transversal. La investigación se basa en analizar los datos obtenidos de las variables recopiladas en un periodo de tiempo sobre una muestra predefinida.

### **2.1.3 POBLACIÓN**

La población de estudio corresponde a todas las estudiantes de sexo femenino de nivel secundario entre 12 a 17 años del distrito de Lima Cercado.

### **2.1.4 MUESTRA Y MUESTREO**

La muestra corresponde a 7803 escolares de 03 instituciones educativas (I.E Virgo Potens, Héroes del Cenepa, Juana Alarco de Dammert) que fueron evaluadas para la detección de dificultades de aprendizaje por el área de psicología de su respectiva institución. No se realizó muestreo para la selección por cuanto fue por conveniencia.

La unidad de análisis para el estudio corresponde a los especímenes de mucosa oral (estudio de cromatina sexual) y muestra de sangre periférica (para cultivo de linfocitos y cariotipo)

#### **2.1.4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Jóvenes de sexo femenino en edad escolar entre 12 a 17 años matriculadas en las instituciones educativas, evaluadas según los test psicológicos empleados que determinarán dificultades en el aprendizaje.
- Consentimiento informado autorizado por padres, familiares o tutores.

#### **2.1.4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Jóvenes con problemas familiares, de autoestima y/o integración social identificadas por el área/oficina de psicología.
- Jóvenes que refieren problemas de salud que afecten indirectamente la capacidad de aprendizaje.

#### **2.1.5 VARIABLES**

- Alteraciones de la cromatina sexual: Anomalía en el corpúsculo Heteropicnótico que se encuentra situado periféricamente y adherida al borde interno de la membrana nuclear.
- Aberraciones del cromosoma X: Anomalía en la estructura y/o número de los cromosomas metacéntricos sexuales (X) que se encuentran en los núcleos metafísicos de las células humanas.

#### **2.1.6 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Para la recolección de datos epidemiológicos de las jóvenes se elaboró una ficha de datos, cuya técnica fue la observación.

- **Identificar estudiantes con dificultad de aprendizaje:**

Las jóvenes de las instituciones educativas seleccionadas para el proyecto tuvieron un tamizaje previo establecido por los docentes de aula, el cual ha

sido confirmado por el área de psicología aplicando los test psicológicos PROESC y TEMT-U para identificar y medir la dificultad de aprendizaje.

Se solicitó acceso al registro estudiantil donde se halló la medida de la dificultad de aprendizaje expresada de forma cualitativa, en el que se determinó el rendimiento esperado para la edad correspondiente a partir de estos test estandarizados.

#### - **Determinación de aberraciones del cromosoma X**

La técnica que se utilizó para la detección de alteraciones en el corpúsculo de Barr fue el estudio de la cromatina sexual, a partir de una muestra de mucosa oral cuyos resultados fueron registrados en la ficha de recolección.

Por otro lado, el método que se utilizó para estudiar las aberraciones cromosómicas fue el de cultivo de linfocitos, a partir de una muestra de sangre periférica. Los linfocitos se estimularon con el objetivo de obtener las metafases representativas para observar los cromosomas con claridad. Para el análisis de los cromosomas obtenidos en los cultivos se empleó la técnica de bandas TGG que resultó con la detección de las aberraciones cromosómicas correspondientes. (14,30)

Se desarrolló una lista de instrucciones pre analíticas para las participantes del estudio y sus padres o tutores (según ANEXO 11). Finalmente, los resultados obtenidos fueron registrados en la ficha de recolección de datos.

Para la recolección de datos epidemiológicos de las jóvenes se elaboró una ficha de datos, cuya técnica fue la observación.

### **2.1.7 PROCEDIMIENTOS Y ANÁLISIS DE DATOS**

Se utilizó el programa Microsoft Excel para el registro de la base de datos según las variables, se establecieron las distribuciones de frecuencias según edad, institución educativa, los tipos y niveles de dificultades de aprendizaje, además los tipos de alteración en el corpúsculo de Barr y el cariotipo. La

presentación de los resultados fue a través de tablas y gráficos de barras según corresponde.

Para el análisis de concordancia se demostró la asociación entre las pruebas de cromatina sexual y el cariotipo. (28) La medida de concordancia fue a través del índice Kappa mediante la fórmula,

$$k = (PO - Pe) / (1 - Pe)$$

PO: Proporción de concordancia observada

Pe: Proporción de concordancia esperada

El valor obtenido para k, se interpreta bajo la siguiente escala.

Tabla 1. Escala para la interpretación del índice kappa

INDICE KAPPA	INTERPRETACION O GRADO DE ACUERDO
<0.00 - 0.20	Ninguno
0.21 - 0.39	Bajo
0.40 - 0.59	Moderado
0.60 - 0.79	Bueno
0.80 - 1.0	Muy bueno

Fuente: McHugh ML. Interrater reliability: the kappa statistic. Biochem Med 2018;22(3):276-82.

## 2.1.8 CONSIDERACIONES ÉTICAS

- El participar en el estudio no implica ningún tipo de daño temporal o permanente; físico o mental para el investigado. La extracción de células de la mucosa oral puede causar incomodidad solo en el momento de la toma de muestra. Es posible que la extracción de sangre cause incomodidad por un corto periodo de tiempo en la zona de punción, hematomas ocasionales y remotamente infecciones.
- El participante tiene la garantía que el autor del presente estudio tiene

conocimiento y conciencia de los principios de Helsinki, principios éticos para investigación médica con participación de seres humanos.

- La participación no generó ningún gasto económico por parte de las jóvenes en este estudio, ya que los materiales fueron proporcionados en su totalidad por el investigador, así mismo las jóvenes no recibieron ningún pago por su participación.
- Las participantes y tutores entregaron por escrito su asentimiento y consentimiento informado para poder participar en la toma de muestra, donde se realizó, en cada una, la extracción de epitelio bucal para lo cual se utilizó una lámina portaobjetos y mediante movimientos suaves sobre los carrillos de la cavidad oral, las células quedaban sobre la lámina. Para la toma de muestra solo se hizo la extracción de sangre venosa del antebrazo, la que consiste en un breve pinchazo de una aguja y tubos de extracción con heparina nuevos, los que no son reutilizables. Garantizando así la bioseguridad de las participantes.
- No existen riesgos asociados con privacidad y confidencialidad para los participantes en esta investigación. Los resultados del estudio solo fueron informados a las personas que participaron de la investigación y serán mantenidos en estricta confidencialidad. Sus datos personales no serán utilizados en los informes o publicaciones finales del presente estudio.
- La participación es voluntaria. La recepción de los datos de la menor para la recolección de datos será autorizada por los padres de familia o tutores a cargo. Las participantes tienen el derecho a declinar su participación en cualquier etapa de la investigación. Para ello se aplicará un consentimiento informado (Anexo 6).

## **CAPÍTULO III:**

## **RESULTADOS**



Se identificaron 89 estudiantes con diagnóstico de dificultad de aprendizaje (D.A) por las áreas de psicología en las 03 instituciones educativas incluidas en el estudio; sin embargo 6 casos no cumplieron con los criterios de inclusión expuestos, por lo que solo participaron 83 estudiantes de un total de 2003 escolares evaluadas por los test TEMT-U y PROESC (brindan información de la capacidad de aprendizaje en “Matemáticas” y “Lectura/escritura”)

61 casos (73.5%) tuvieron un diagnóstico de D.A. en capacidades de matemáticas y lectura/escritura, mientras 8 (9.6%) mostraron dificultades sólo en matemáticas y 14 (16.9%) sólo en lectura/escritura.

Tabla 2. La distribución de casos con dificultades de aprendizaje según tipo.

Dificultad de aprendizaje (D.A)	Nº Estudiantes	Porcentaje (%)
Matemáticas	8	9.6
Lectura / Escritura	14	16.9
Ambos	61	73.5
Total	83	100.0

Fuente: propia

Tabla 3. La distribución de casos con dificultades de aprendizaje (D.A) según institución educativa de procedencia.

Institución Educativa	Estudiantes con D. A	Porcentaje (%)
Virgo Potens	29	34.9
Héroes del Cenepa	28	33.7
Juana Alarco de Dammert	26	31.4
Total	83	100.0

Fuente: propia

En la tabla 3 se aprecia la distribución porcentual entre las 03 instituciones es semejante, siendo la “I.E Virgo Potens” la que presenta mayor cantidad de casos con 29, que representa el 33.9% del total.

La recolección de datos para el estudio se llevó a cabo entre los meses de abril a setiembre del año 2019, el rango de edad de las participantes se halló entre 12 a 17 años de edad, quienes se hallaron cursando desde el primero a quinto año de secundaria (Tabla 4 y 5). La edad promedio correspondió a 14 años con un desvío estándar +/- 2.54 años

La tabla 4 y 5, muestran la distribución de las estudiantes según edades, y grados de instrucción secundaria respectivamente. Se observa una distribución porcentual semejante, con la mayor frecuencia entre de casos se observados entre los grados de primero a tercero, alrededor del 70 %.

Tabla 4. Distribución de estudiantes con dificultades de aprendizaje según edad.

Rango de edad (años)	N° Estudiante s	Porcenta je (%)
12 – 13	28	32.2
14 – 15	28	39.5
16 – 17	27	28.3
Total	83	100.0

Fuente: propia

Tabla 5. Distribución de las estudiantes con dificultades de aprendizaje por grado de secundaria.

Año de estudio	N° Estudiante s	Porcenta je (%)
Primero	19	22.7
Segundo	17	20.4
Tercero	21	25.3
Cuarto	15	18.0
Quinto	11	13.6
Total	83	100.0

Fuente: propia

De las 83 estudiantes identificadas, se encontró alteraciones en la cromatina sexual en 41 de ellas (49.4%), evidenciándose que todos los casos son correspondientes a dificultades de tipo mixto (matemáticas; lectura y/o escritura). Ver Tabla 6.

Tabla 6. Distribución de frecuencia de alteraciones en la cromatina sexual, en jóvenes con dificultades de aprendizaje

Cromatina sexual	Frecuencia	%
Sin Daño	42	50.6
Con Daño	41	49.4
Total	83	100

Fuente: Propia

Se considera un resultado positivo a cromatina sexual (C.S.) normal, cuando el hallazgo es de 20 a 40 % de corpúsculos de Barr (C.B.) en 100 núcleos

observados de células del epitelio bucal. Las alteraciones se hallan cuando el recuento es menor al 20% y/o cuando se observan doble C.B. en un mismo núcleo; estas anomalías tienen su propia nomenclatura para el reporte, que se detallan a continuación:

- C.B menor al 20%      CS: POSITIVO, 1CB <20%.
- 2 C.B. en un núcleo      CS: POSITIVO, 2CB.

Las alteraciones en la C.S. deben complementarse con un estudio de cariotipo para confirmar la anomalía cromosómica. (Ver ANEXO 10)

En el presente estudio del total de casos con daño en la cromatina, 14.6% (6 casos) mostraron la anomalía de C.S. positivo, 1 CB, < 20% y 35 casos (85.4%) presentaron la C.S. positivo, 2 C.B., véase la tabla 7. En todos los casos se realizó el estudio de cariotipo para un diagnóstico confirmatorio.

Tabla 7. Alteraciones de la cromatina sexual más frecuentes en jóvenes con dificultades de aprendizaje.

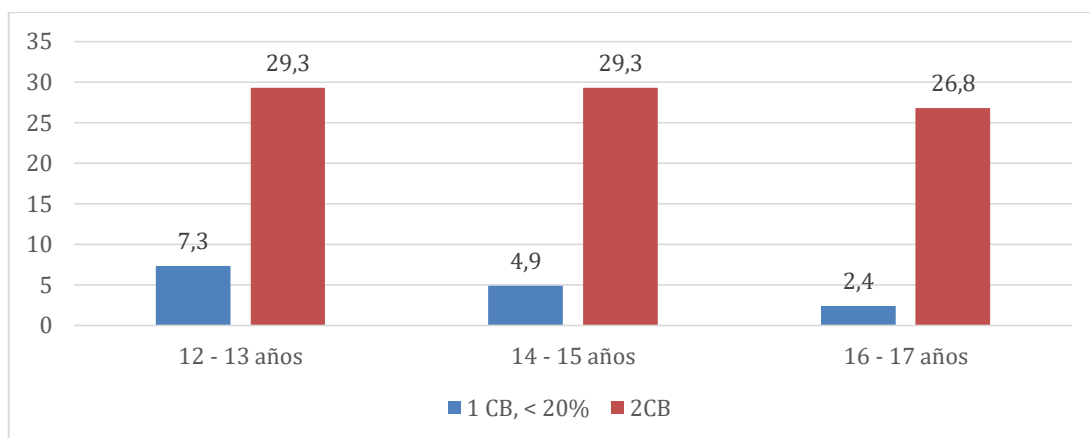
Con daño	Frecuencia	Porcentaje %
CS: POSITIVO (1 CB, < 20%)	6	14.6
CS: POSITIVO (2CB)	35	85.4
Total	41	100,0

CS: Cromatina sexual, CB: Corpúsculo de Barr

Fuente: Propia

El daño en la cromatina sexual se observó en todos los grupos de edad, siendo más frecuente entre las jóvenes de 12 a 13 años con 36.6 % del total (12 casos con 2CB, y 3 con 1 CB, < 20%), los demás grupos tuvieron distribuciones próximas. Para mayor detalle ver el gráfico 1.

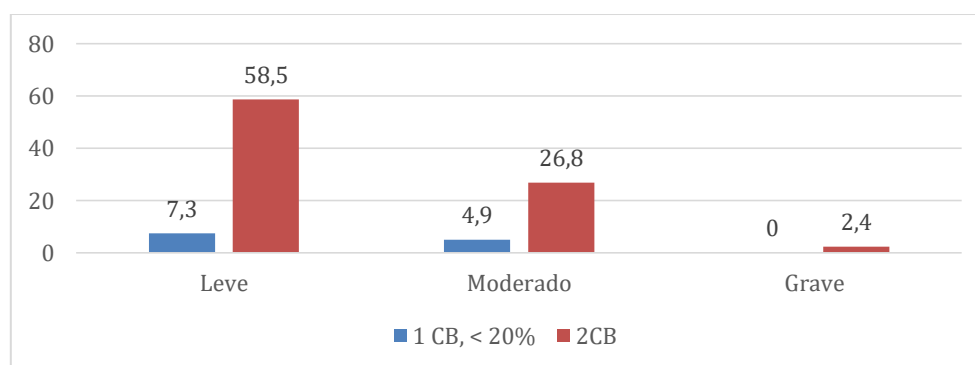
Gráfico 1. Distribución porcentual de estudiantes con D.A con alteraciones de la cromatina sexual según edad.



Fuente: Propia

En el Gráfico 2, se evidencia que los daños en la cromatina sexual se distribuyen con mayor frecuencia en las jóvenes cuya D.A son de grado leve, siendo el 65.9% (24 casos con 2CB, y 3 con 1 CB, < 20%), y tan solo el 2.4% (1 sólo caso con 2CB) con un grado de dificultad grave. Sin embargo, la mayoría de participantes sin daño en la cromatina sexual son aquellas que muestran D.A. de grado grave, 25 de 42 casos hallados (59.5%).

Gráfico 2. Distribución porcentual de estudiantes con D.A con alteraciones de la cromatina sexual según el grado.



Fuente: Propia

Se empleó la técnica de bandas GTG y el uso de la nomenclatura ISCN 2016 para la revisión de los cariotipos, se encontró 31(75.6%) casos de los 41 (total con daño en C.S.) con alteraciones cromosómicas de tipo numérica, ver tabla 8. No se

halló ninguna alteración de tipo estructural. En 10 casos (24.4%) los cariotipos fueron normales.

Ante un resultado de C.S Negativo o Positivo,  $1CB < 20\%$  se espera el cariotipo anormal “45,X” correspondiente al síndrome de Turner. Mientras que a un doble corpúsculo de Barr (2 C.B) le corresponde un cariotipo anormal “47,XXX” (Síndrome triple X).

Tabla 8. Distribución de las aberraciones del cromosoma X en los cariotipos de estudiantes con daño en la cromatina sexual.

Cariotipo	Frecuencia	Porcentaje %
Normal: 46,XX	10	24.4
Anormal: 45,X	1	2.4
Anormal: 47,XXX	30	73.2
Total	41	100,0

Fuente: Propia

En las tablas de doble entrada 9 y 10, se observan los casos con alteraciones C.S. (1 CB,  $< 20\%$ ) y en el cariotipo. De 6 casos, sólo 1 (16.7%) mostró resultados con un cariotipo anormal “45,X” (ver FIGURA 2), y el resto fue con cariotipo normal.

De 35 casos con doble Corpúsculo de Barr “2CB”, el 73.2% (30 casos) se confirmaron con cariotipo anormal 47,XXX; mientras los restantes obtuvieron cariotipo normal (5 casos, 2.2%).

Tabla 9. Distribución de casos de C.S con daño  $1CB < 20\%$  frente al cariotipo.

Cromatina sexual	Cariotipo	
	Casos	%
CS: POSITIVO (1 CB, $< 20\%$ )	Anormal: 45,X	1 16.7
	Normal: 46,XX	5 83.3
Total	6	100

Fuente: Propia

Tabla 10. Distribución casos que presentan doble C.B y resultados del cariotipo.

Cromatina sexual		Cariotipo	
		Casos	%
CS: POSITIVO (2CB)	Anormal: 47,XXX	30	73.2
	Normal: 46,XX	5	12.2
Total		35	100

Fuente: Propia

Tabla 11. Distribución de estudiantes según edad frente a las aberraciones del cromosoma X en el cariotipo

Grupo etario	Cariotipo	Casos	Porcentaje %
12 – 13 años	47,XXX	7	22.6
14 - 15 años	45, X	1	3.2
	47,XXX	13	41.9
16 – 17 años	47,XXX	10	32.3
Total		31	100,0

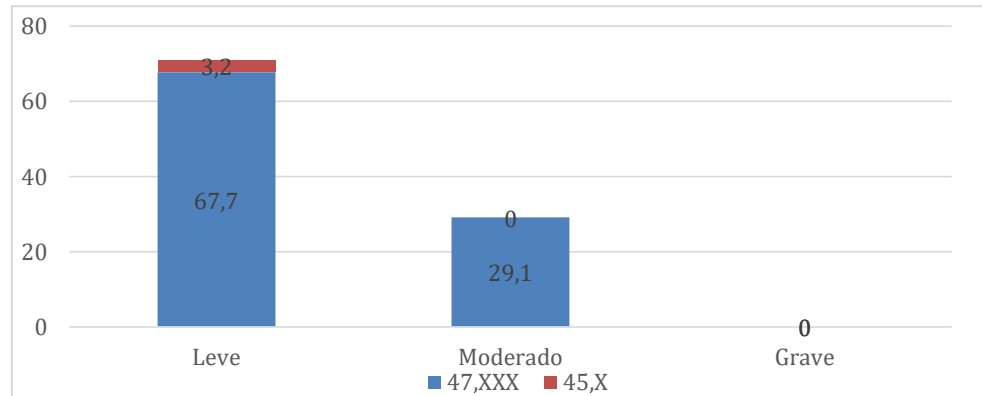
Fuente: Propia

Un hallazgo particular fue el caso con aberración “45,X”, en una adolescente de 14 años, siendo el cariotipo “47,XXX” el más frecuente en todos los grupos etarios, mayor detalle en la tabla 11.

En el Grafico 3, se presenta la relación entre las aberraciones del cromosoma X y el grado de dificultad de aprendizaje, se encontró que el 70.9% (22 casos) corresponden a casos con D.A leve; en este grupo se encontró al único caso con cariotipo “45,X” (3.2%), y en los otros 21 casos (67.7%) cariotipo “47,XXX”. 9 casos (29.1%) con cariotipo “47,XXX” corresponden a los de D.A de grado moderado. (ver FIGURA 3)

Ninguna de las aberraciones del cromosoma X halladas en el cariotipo fue relacionada con D.A de grado grave lo que sugiere que la D.A en estas estudiantes tendría causas no genéticas.

Gráfico 3. Distribución porcentual de las estudiantes con D.A que presentan aberraciones del cromosoma X en el cariotipo según el grado.



Fuente: Propia

Solo en los casos donde se halló daño en cromatina sexual se evaluó el cariotipo, a partir de estos resultados se analizó la concordancia (Tabla 12), que reporta una congruencia de casos del 75.6% (31/41). 10 casos presentaron el cariotipo normal, pero con daño de la cromatina sexual; estos indicarían falsos positivos que se atribuyen potencialmente a deficiencias en los aspectos procedimentales (mala ejecución del procedimiento, condiciones de conservación de reactivos y/o contaminación excesiva de la muestra mucosa oral, previo a la toma).

Tabla 12. Distribución del total de casos de C.S y resultado del cariotipo.

			Cariotipo		Total
			NORMAL	ANORMAL	
Cromatina Sexual	<b>NORMAL</b>	n	42	-	42
		%	50.6	-	50.6
	<b>ANORMAL</b>	n	10	31	41
		%	12.0	37.4	49.4
Total	Total	52	31	83	
	% del total	62.6	37.4	100,0	

Fuente: Propia

Tabla 13. Análisis de concordancia Kappa de Cohen en los resultados

		Valor	Error estándar asintótico <sup>a</sup>	Aprox. S <sup>b</sup>	Aprox. Sig.
Medida de acuerdo	Kappa	0.758	0,071	7,159	0,000
N de casos válidos		83			

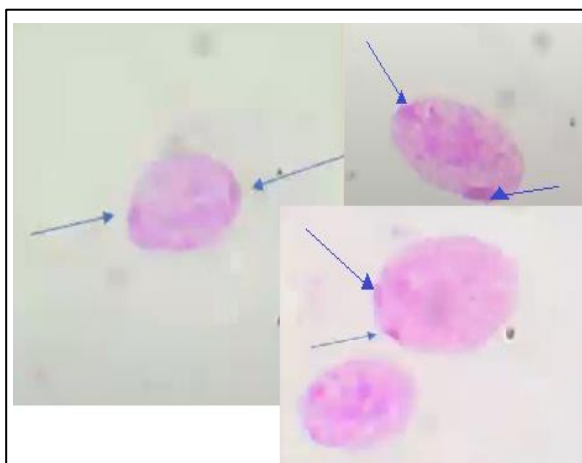
a. No se supone la hipótesis nula.

b. Utilización del error estándar asintótico que asume la hipótesis nula.

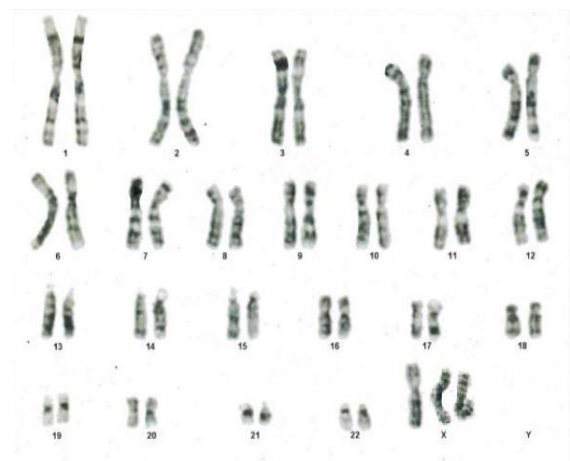
Al evaluar los resultados obtenidos para el análisis de concordancia, el valor Kappa de Cohen alcanzó 0.758, que demuestra que existe un grado de concordancia considerado como “bueno” entre ambas pruebas. Se observa que p valor fue 0.000 ( $< 0,05$  indicando hipótesis nula falsa) lo que indica la mayor probabilidad de obtener valores semejantes si se realiza el experimento bajo las mismas condiciones, siendo los resultados obtenidos significativos para la prueba de concordancia.

Finalmente se muestran los resultados de 02 casos representativos de la investigación que tuvieron daño al estudio de la cromatina sexual y además presentaron alteraciones en el cariotipo.

**FIGURA 1:** Caso 37, estudiante con diagnóstico de D.A en matemáticas y lectura/escritura de grado leve. Edad de 13 años. Cursa el primer grado de secundaria.



CS: POSITIVO (2CB)



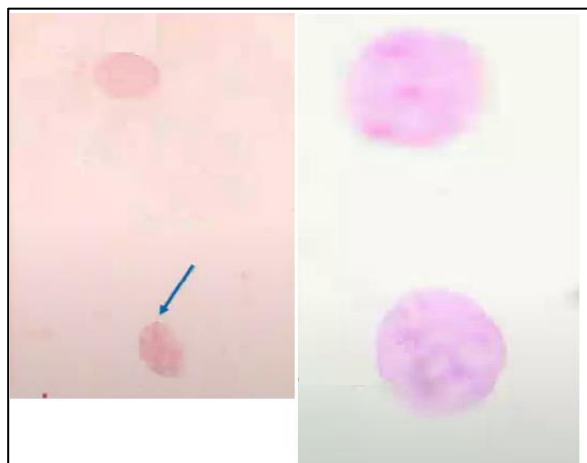
Cariotipo anormal, 47,XXX

Fuente: Propia

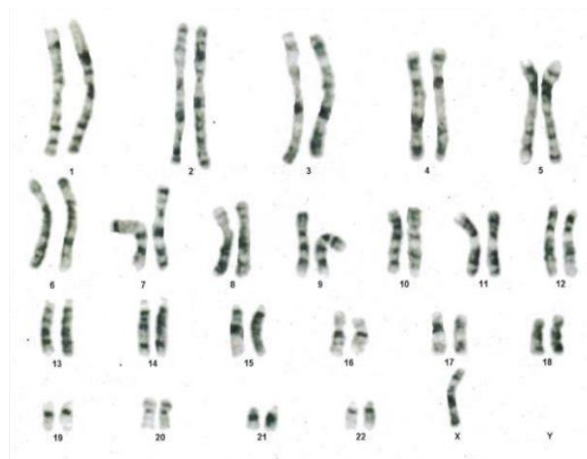
Resultados: El Caso 37 presentó en su estudio de cromatina sexual un doble C.S (2C.B), lo cual mantiene concordancia con el cariotipo 47,XXX (alteración numérica, trisomía del cromosoma X).



**FIGURA 2:** Caso 09, Estudiante con diagnóstico de D.A en matemáticas y lectura/escritura de grado leve. Edad 14 años. Cursa el tercer grado de secundaria.



CS: POSITIVO (1 CB: 08%)



Cariotipo anormal, 45,X

Fuente: Propia

Resultados: En el Caso 09, el estudio de la cromatina sexual muestra 1 CB, < 20%, en concordancia con el cariotipo obtenido 45,X (alteración numérica, monosomía X).

**CAPÍTULO IV:**  
**DISCUSIÓN**

El uso del análisis de la cromatina sexual como una herramienta de tamizaje sencilla, rápida y poco invasiva permite orientar la potencial causa de las dificultades en el aprendizaje; ante lo descrito, es necesario y oportuno brindar un diagnóstico temprano incluso hasta en la edad preescolar, que permita aplicar el tratamiento pertinente y adaptar las metodologías de enseñanza según los requerimientos de los menores afectados (en las áreas pertinentes de cada institución educativa).

Durante el desarrollo de la investigación se tuvieron algunas limitaciones dirigidas principalmente hacia la autorización por los tutores de las menores para el estudio. Por otro lado, en el procedimiento para la obtención de muestra las niñas llegaban de su hora deportiva o refrigerio, por lo que fue frecuente la recolección de muestra de mucosa oral contaminada o con exceso de flora bacteriana que interfiere con el estudio de la C.S. Otra limitación importante fue durante el procesamiento debido al tiempo de espera para la coloración, sea por el exceso en el tiempo de fijación, y/o por la estabilidad del colorante “carbol fucsina”.

Desde la aparición de las técnicas de bandas para el estudio de los cromosomas se han observado resultados comparables al estudio de la C.S., si bien los últimos estudios donde se aplican ambas técnicas datan del año 1987, todos coinciden en que ambas pruebas tienen buena relación, como lo reportan los autores G Biscatti y col, y JW Runyan Jr. (31,32) cuya congruencia alcanzó al 74.4% y 78.2% respectivamente. Los porcentajes más altos se obtuvieron en los estudios de Iu L Shapiro y col. con 87.2% y GB Belen'kiĭ y col. con 87.9%. (33,34) Esta variación podría atribuirse a características de la población estudiada, como el tamaño de la muestra o la edad de las participantes. En el presente estudio la congruencia alcanzó 75,6% de los casos semejante a los porcentajes reportados por Biscatti y Runyan.

En el estudio se hallaron dos anomalías de cromosomas sexuales, cariotipo 45,X (síndrome de Turner) y 47,XXX (síndrome triple X) cuya frecuencia en escolares de fue 0.39% (31 casos confirmados de un total de 7803). Inicialmente se reconocía 1 caso “Turner” y/o “Triple X” por cada 1000 nacidos vivos (0.1%) como lo explican en estudios internacionales Darinka T y col. (Instituto de Genética de la Universidad Mayor de San Andrés, Bolivia) y P Bettoli (Federación Chilena de Enfermedades Raras, FECHER) (35,36) así como en la publicación nacional D Roque y col.

(HNERM-Revista peruana de pediatría). (37) Sin embargo, según las últimas actualizaciones referentes a la frecuencia en estas anomalías cromosómicas sexuales, alcanzaría al 0.4% como lo reporta Carole Samango-Sprouse y col, donde explica que la posible causa de este aumento se relacione a una mayor incidencia en problemas genéticos y citogenéticos, principalmente por causas de infertilidad en mujeres (en edad adulta) que se ha incrementado. (30)

Ratcliffe hace referencia que las cromosopatías sexuales, sobre todo en mujeres, no presentaron ninguna característica grave en el desarrollo cognitivo a lo largo de su formación académica escolar y superior (38,39), lo que coincide con el presente estudio no se hallaron casos con dificultad de aprendizaje grave y aberración del cromosoma X.

Tartaglia realizó en el 2010 una revisión de la trisomía del X reportando que 40% de los casos poseen una ligera discapacidad en el aprendizaje (grado leve o moderado) y desarrollo social a lo largo de su infancia. (40) Agnethe Berglund describe que el retraso mental en los casos de trisomía X es raro, encontrando al 45% de casos con problemas de aprendizaje moderado y leve, con dificultad en el lenguaje y en el área motora principalmente. (41,42) En el estudio de todo el grupo con dificultad de aprendizaje, 36.1% (30 casos de 83) presentó trisomía del X, de los cuales 21 son casos con dificultad de aprendizaje de grado leve y 9 de grado moderado.

Dueñas-Roque indica en su reporte estadístico “Prevalencia de anomalías cromosómicas en recién nacidos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins” la baja incidencia (5%) de solicitudes de cariotipo prenatal en laboratorios de genética y citogenética peruanos; siendo que, en el presente estudio ninguna de las participantes tuvo algún diagnóstico citogenético previo. Por otro lado, Dueñas manifiesta que se solicitan estos estudios con mayor frecuencia en mujeres (45%), principalmente cuando hay sospecha de insuficiencia ovárica prematura (POF) en adultas con problemas de fertilidad o amenorrea en adolescentes, considerando esto los casos de trisomía X sin manifestaciones en la población podrían ser más. (37)

En el estudio todas las participantes estuvieron en edad escolar (menor a 17 años), Sofia van Rijn describe que en edad temprana (hasta 18 años) no hay manifestaciones

clínicas de consideración en los casos de trisomía X, y en aquellas que sí presenten complicaciones y/o patologías, llegan a manifestarse con severidad en edad adulta (a partir de los 28 años), donde a mayor grado de mosaicismo mejor será su pronóstico. (47,XXX/46,XX con predominio de 46,X) (43)

El único caso con síndrome de Turner, cariotipo 45,X evidenció dificultad de aprendizaje en grado leve, Barreda Bonis y col. y Collin y col. (44,45) en sus presentaciones de casos reportan características similares fenotípicas principalmente en casos de mosaicismo confirmados (se solicita con frecuencia el estudio genético y citogenético cuando hay posible riesgo o sospecha de otras afecciones clínicas). Santana Hernández y col describe un caso de discapacidad intelectual ligera, que se le diagnosticó mosaico Turner con cariotipo 46XX/45X. (46) Hinchado y col recomiendan realizar cariotipos en otras líneas celulares a todo caso confirmado de Turner por cultivo de linfocitos, para un mejor pronóstico de aquellas patologías que pueden afectar en el futuro. (47) Finalmente, Gravholt CH indica que el hallazgo de un cariotipo 45,X tiene un 55% de probabilidad de pertenecer a un mosaico (48); por lo descrito es conveniente que el caso hallado en el estudio defina su estado de mosaicismo (con cariotipo 45X/46XX altamente probable, o formando parte del mosaicismo triple X con cariotipos 45,X/47,XXX; 45,X/46,XX/47,XXX con menor probabilidad), además debe recibir atención por consultorio de genética para prevenir posibles eventos futuros. (48,49,50).

Como se mencionó, los casos de mosaicismo son bastante frecuentes, presentando características clínicas y cognitivas similares a aquellos casos con cariotipo normal. En este estudio por su diseño no se evaluaron más líneas celulares para detecta la presencia de mosaicos y su confirmación. (48,49,50).

**CAPÍTULO V:**  
**CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

## 5.1 CONCLUSIONES

- Se concluye que, según Kappa, existe una buena concordancia entre las alteraciones de la cromatina sexual y las aberraciones del cromosoma X en jóvenes con dificultad de aprendizaje (según el grado de concordancia mostrada en la tabla 1, correspondiente al índice Kappa de Cohen de 0.758). con lo cual se demostró la hipótesis planteada.

Además, se obtienen las siguientes conclusiones:

- La frecuencia de alteraciones de la cromatina sexual en jóvenes con dificultades de aprendizaje fue de 49.4%.
- Las aberraciones del cromosoma X halladas en el cariotipo de jóvenes con dificultades de aprendizaje fue predominante la trisomía X (47,XXX).
- Los casos de trisomía X hallados en jóvenes con dificultades de aprendizaje fueron de grado leve principalmente, seguido por moderado.
- Un sólo caso con Síndrome de Turner (45, X) con dificultad de aprendizaje de grado leve.

## 5.2 RECOMENDACIONES

- Se recomienda aplicar en los laboratorios de citogenética el estudio de la cromatina sexual para el tamizaje o descarte de alteraciones cromosómicas relacionadas al X, y más aún si vienen con antecedentes de dificultad de aprendizaje,
- Difundir e informar a las instituciones educativas que al reconocer e identificar estudiantes con déficit de aprendizaje que sean derivados a una atención especializada con el apoyo del laboratorio para estudios citogenético o genético.
- Se recomienda complementar los estudios de descarte con evaluaciones confirmatorias, como en los mosaicismos. Que incluyan investigar otras líneas celulares, todo a fin de mejorar la confiabilidad en el diagnóstico.

- Desde un enfoque técnico procedimental, es importante que los futuros estudios mantengan una buena estabilidad del colorante “carbol-fucsina” y su uso oportuno en el estudio de la cromatina sexual.





## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Navarro Vidaurri, Germán y Domínguez Carrillo, Luis. Actualización del Síndrome de X frágil. Revista Médica del Grupo Ángeles Servicios de Salud. 2019 17 de abril; 17 (3): 259-262.
2. Ortiz, T. y col. Frecuencia de alteraciones cromosómicas en estudiantes con discapacidad intelectual que asisten a centros de educación básica especial, Lima 2014. [Internet]. [citado 15 de julio de 2020]. Disponible en: <https://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/20.500.12672/8416>.
3. Abordaje citogenético y citogenómico de pacientes con discapacidad intelectual y malformaciones congénitas. [citado 11 de agosto de 2017]. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0186-23912017000600433](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-23912017000600433).
4. Genética Molecular y Trastornos del Espectro Autista. [Internet]. Disponible en: <http://www.anfamed.edu.uy/index.php/rev/article/view/154>.
5. Adrienne Elbert and Nathalie G. Bérubé. Chromatin Structure and Intellectual Disability Syndromes. Developmental Disabilities - Molecules Involved, Diagnosis, and Clinical Care. Julio del 2013,56(2):1139-45
6. Buedo Rubio María Isabel y col. Trisomía X, asociada a Dismorfismo Fenotípico. Revista clínica médica familiar. 2011 Junio; 4 (2).
7. Williams, R.: Text. Book of Endocrinology Ed. W.B. Saunders Company Philadelphia. Third Edition cap. 8, 1963.
8. Jadresic, A. Endocrinología. Fundamentos y Clínica. Ediciones Universidad de Chile. Santiago de Chile, 1968.
9. Flower, L. y Hayes, J. Programas para alumnos con dificultades en el Aprendizaje de la Comprensión Lectora y la Composición Escrita. En Apuntes editados para el trabajo en clase. Málaga. 2001;97(10):3146-3151

10. Youlton, R., Fan/sztejn, M., Be., C., Arellano, F., Santos, M.: Síndrome de Turner: Estudio clínico y citogenética de 30 casos. *Rev. Med. Chil.* 110: 746, 1982.
11. McLennan Y, Polussa J, Tassone F, síndrome de Hagerman R. Fragile ×. *Genómica del curr.* Mayo 2011; 12 (3): 216-224.
12. Lee DH, Jacobs DR, Jr, Porta M. Hypothesis: a unifying mechanism for nutrition and chemicals as lifelong modulators of DNA hypomethylation. *Environ Health Perspect.* 2009 Dec;117(12):1799–1802.
13. Armendares, S.: Síndrome de Turner. Diagnóstico y manejo Terapéutico. Ed. Salvat Mexico, 1979.
14. Guía De Trabajos Prácticos Departamento de Ecología, Genética y Evolución Facultad de Ciencias Exactas y Naturales Universidad de Buenos Aires [Internet]. [citado 04 de setiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.ege.fcen.uba.ar/wp-content/uploads/2014/05/Guia-de-CITOGENETICA-2014.pdf>
15. Youlton, R., Be, C.: Rendimiento y eficacia de un laboratorio de citogenética. *Rev. Med. Chil.* 112: 1030, 1984.
16. Barr, M.L.: The sex chromosomes in evolution and in medicine. *Can. Med. Assoc. J.* 95: 1137, 1966.
17. Klinger, H.P., Ludwig, K.S.: Universal stain for the sex chromatin body. *Stain Techn.* 32: 235, 1957.
18. Paunsegrau, D.G., Peterson, R.E.: Improved staining of sex chromatin. *Am. J. Clin. Pathol.* 41: 266, 1964.
19. Statland JM, Tawil R. Distrofia muscular facioscapulohumeral: avances patológicos moleculares y direcciones futuras. *Opinión actual en neurología.* 2011 Oct; 24 (5): 423–428.

20. Cantante H, Walier M, Nusgen N, Meesters C, Schreiner F, Woelfle J, et al. La metilación de los promotores de L1Hs es menor en la X inactiva, tiene una tendencia a ser mayor en los autosomas en genomas más pequeños y muestra variabilidad interindividual en algunos loci. *Genética Molecular Humana*. 2012 1 de enero; 21 (1): 219–235.
21. Búsqueda de afecciones genéticas como etiología de déficit intelectual en individuos que asisten a escuelas de educación especial. [Internet]. [citado 15 de julio de 2020]. Disponible en: <http://repositorio.uchile.cl/handle/2250/123906>.
22. Confederación Española de Organizaciones en favor de las Personas con Discapacidad Intelectual. FEAPS. [Online]. [cited 2014 Febrero 23. Available from: [http://www.feaps.org/biblioteca/salud\\_mental/capitulo01.pdf](http://www.feaps.org/biblioteca/salud_mental/capitulo01.pdf).
23. Test de evaluación matemática TEMPRANA (TEMT). The Utrecht Early Mathematical Competence Test. Versión original publicada en inglés por Graviant Doetinchem (2nd edition, 1998). [Internet]. [citado 15 de julio de 2020]. Disponible en: [https://kupdf.net/download/test-d-evaluacion-a-temprana\\_59c7e6f008bbc58211687295.pdf](https://kupdf.net/download/test-d-evaluacion-a-temprana_59c7e6f008bbc58211687295.pdf)
24. Smith, D.W., Warden, P.M., McDonald, M.J., Speckhard, M.: Lower incidence of sex chromatin in buccal smears of newborn females. *Pediatrics* 30: 707, 1962.
25. Youlton, R.: Síndrome de Turner. Caracteres Clínicos y hallazgos citogenéticas en 11 casos. *Rev. Med. Chil.* 99: 125, 1971.
26. Citogenética-humana - Ministerio de Salud. [Internet]. [citado 04 de setiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/IA/INS/citogenetica-humana.pdf>
27. PROESC. Batería de Evaluación de los Procesos de Escritura [Internet]. [citado 15 de julio de 2020]. Disponible en: <https://especialistaslha.wixsite.com/especialistaslha/singlepost/2016/12/18/proesc-bater%C3%ADa-de-evaluaci%C3%B3n-de-los-procesos-de-escritura>

28. Fiabilidad entre evaluadores: la estadística kappa. [Internet]. [citado 04 de setiembre de 2020]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23092060/>
29. Navarro Vidaurri, Germán y Domínguez Carrillo, Luis. Actualización del Síndrome de X frágil. Revista Médica del Grupo Ángeles Servicios de Salud. 2019 17 de abril; 17 (3): 259-262.
30. Insight versus hindsight: What we have learned after 17 years of research with sex chromosome abnormalities. [Internet]. [citado 19 de abril de 2022]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ajmg.a.62022>
31. Sex chromatin tests using cells of the oral mucosa (1204 cases). [Internet]. [citado 04 de abril de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5601248/>
32. Sex chromatin and chromosome analysis. [Internet]. [citado 11 de abril de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5342669/>
33. Method for the evaluation of some sex chromatin characteristics. [Internet]. [citado 11 de abril de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4108754/>
34. Some aspects of the study of sex chromatin in clinical medicine . [Internet]. [citado 11 de abril de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5715083/>
35. Frecuencia de aberraciones cromosómicas en pacientes del Instituto De Genética-UMSA Período 2011 - 2015. [Internet]. [citado 12 de abril de 2022]. Disponible en: [http://www.scielo.org.bo/pdf/chc/v58n2/v58n2\\_a03.pdf](http://www.scielo.org.bo/pdf/chc/v58n2/v58n2_a03.pdf)
36. Síndrome triple X. [Internet]. [citado 12 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/triple-x-syndrome/symptoms-causes/syc-20350977#:~:text=Descripci%C3%B3n%20general,cromosoma%20X%20de%20cada%20padre.>

37. Prevalencia de anomalías cromosómicas en recién nacidos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. [Internet]. [citado 12 de abril de 2022]. Disponible en: <https://pediatria.org.pe/wp-content/uploads/2019/08/REVISTA-SPP-N%C2%B0-01-2018.pdf>
38. Speech and learning disorders in children with sex chromosome abnormalities [Internet]. [citado 01 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7106407/>
39. A prospective study of development of children with sex chromosome anomalies: New Haven Study. V. Young adulthood [Internet]. [citado 02 de junio de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2090315/>
40. Expanding the phenotype of Triple X syndrome: A comparison of prenatal versus postnatal diagnosis. [Internet]. [citado 04 de junio de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27644018/>
41. The epidemiology of sex chromosome abnormalities. [Internet]. [citado 04 de junio de 2022]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.c.31805>
42. Cromosomas, cromosopatías y su diagnóstico. [Internet]. [citado 06 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2017/sp171g.pdf>
43. A review of neurocognitive functioning and risk for psychopathology in sex chromosome trisomy (47,XXY, 47,XXX, 47, XYY). [Internet]. [citado 08 de junio de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30689602/>
44. Síndrome de Turner. [Internet]. [citado 19 de abril de 2022]. Disponible en: [https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/17\\_sind\\_turner\\_retr.pdf](https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/17_sind_turner_retr.pdf)
45. An introduction to Turner syndrome. [Internet]. [citado 07 de junio de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17193920/>

46. Presentación de una paciente con diagnóstico de mosaico Turner y embarazo. [Internet]. [citado 22 de junio de 2022]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1560-43812013000200015](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812013000200015)
47. Intelligence, behaviour and psychosocial development in Turner syndrome. A cross-sectional study of 50 pre-adolescent and adolescent girls (4-20 years). [Internet]. [citado 07 de junio de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8471226/>
48. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Geffner ME, Klein KO, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol*. 2017 Sep 13;177(3):G1-70.
49. Una revisión de la Trisomía X (47,XXX). [Internet]. [citado 08 de junio de 2022]. Disponible en: [https://www.orpha.net/data/patho/Pro/es/TrisomiaX\\_OJRD\\_Spanish.pdf](https://www.orpha.net/data/patho/Pro/es/TrisomiaX_OJRD_Spanish.pdf)
50. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. [Internet]. [citado 09 de junio de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28705803/>

# ANEXOS

## ANEXO 1: Marco de relaciones de las Dificultades en el Aprendizaje





**ANEXO 2: SUBTIPOS DE DIFICULTADES EN EL APRENDIZAJE**

<b>TIPO I</b> no G, no A, no C	<b>TIPO II</b> ≈ G, ≈ A, no C	<b>TIPO III</b> G, A, ≈ C	<b>TIPO IV</b> G, A, ≈ C	<b>TIPO V</b> G, A, ≈ C
<b>PROBLEMAS ESCOLARES</b>	<b>BAJO RENDIMIENTO ESCOLAR</b>	<b>DEA</b>	<b>TDAH</b>	<b>DIL</b>

### ANEXO 3: CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DE LOS TIPOS DE DIFICULTADES EN EL APRENDIZAJE (DA)

DA	ALTERACIÓN	ORIGEN	VARIABLES PSICOLÓGICAS AFECTADAS	PROBLEMAS DE CONDUCTA
<b>PE</b>	Procesos de enseñanza-aprendizaje: - DA Inespecíficas - Problemas de Adaptación Escolar	Extrínseco (socio-familiares, absentismo,) etc.		
<b>BR</b>	Procesos de enseñanza-aprendizaje: - Lagunas de aprendizaje - DA Inespecíficas - Comportamiento, - Adaptación Escolar	Extrínseco (socio-familiares) e Intrínseco (desmotivación, retrasos del lenguaje).	Motivación Procesos Psicolingüísticos Habilidades de auto-regulación y control.	Inadaptación Escolar y mal Comportamiento.
<b>DEA</b>	Procesos de enseñanza-aprendizaje: - Dificultades Específicas de Aprendizaje (de lectura, escritura y matemáticas).	Intrínseco (alteración neuropsicológica)	Procesos Psicolingüísticos Atención Memoria de Trabajo Metacognición	
<b>TDAH</b>	Procesos de enseñanza-aprendizaje: - DEA - Dificultades significativas de adaptación Familiar, Escolar y Social.	Intrínseco (alteración neuropsicológica) Autorregulación	Atención Memoria de Trabajo Social Internalización del lenguaje Metacognición	adaptación Escolar, Familiar y
<b>DIL</b>	Procesos de enseñanza-aprendizaje: - DEA - CI bajo-límite.	Intrínseco (alteración neuropsicológica)	Razonamiento Atención Memoria de Trabajo Metacognición Estrategias de Aprendizaje	

Problemas Escolares (PE), Bajo Rendimiento Escolar (BRE), Dificultades Específicas de Aprendizaje (DEA), Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) y Discapacidad Intelectual Límite (DIL).



**ANEXO 4**  
**UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS**



**(Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA)**

“AÑO DE LA CONSOLIDACIÓN DEL MAR DE GRAU”

Lima, 15 de mayo del 2019

Solicito: ACCESO AL LABORATORIO DE CITOGENÉTICA  
DEL SERVICIO DEL PATOLOGIA.

Señor, Dr. Carlos Ernesto Cueva Quiroz

Director Adjunto del Hospital Nacional Dos de Mayo.

Es grato dirigirnos a Ud. para saludarlo cordialmente,

Soy estudiante de Tecnología Médica del Área del Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica de la UNMSM.

Siendo autor del proyecto de investigación “CONCORDANCIA ENTRE LAS ALTERACIONES DE LA CROMATINA SEXUAL Y LAS ABERRACIONES CROMOSÓMICAS EN JÓVENES CON DIFICULTAD DE APRENDIZAJE”, el cual ha sido aceptado por el departamento de investigación que usted dirige, quiero hacerle llegar mi cordial saludo y así mismo solicitarle se sirva autorizar el acceso al laboratorio de citogenética del servicio de patología para la ejecución del proyecto.

Con la seguridad de contar con su apoyo, me despido de Ud. no sin antes testimoniarle los sentimientos de mi mayor consideración y estima.

<i>Nombre y Apellidos</i>	<i>DNI</i>
<i>Carrillo Murga Jesús Andrés</i>	<i>70032926</i>

Atte. Carrillo Murga Jesús Andrés

Fecha 20 / 05 / 2019

Comité de Ética en  
Investigación Biomédica



MINISTERIO DE SALUD  
HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO  
*[Firma]*  
M.C. CARLOS ERNESTO CUEVA QUIROZ  
Director General (e)

ANEXO 5

**CARGO**



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

(Universidad del Perú, *DECANA DE AMÉRICA*)



“AÑO DE LA CONSOLIDACIÓN DEL MAR DE GRAU”

Lima, 18 de junio del 2019

Solicito: PERMISO PARA EJECUTAR  
PROYECTO DE INVESTIGACIÓN EN LA I.E

Señor, Oscar Javier Santillán Trigoso

Director(a) de la I.E Virgo Potens

Es grato dirigirnos a Ud. para saludarlo cordialmente,

Yo, **JESUS ANDRES CARRILLO MURGA**, identificado con DNI N° 70032926, con domicilio Jirón Pablo Arguedas N° 662- Urbanización “El Brillante” San Juan de Miraflores, Lima- Perú. Estudiante de Tecnología Médica del Área del Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica de la UNMSM.

Siendo autor del proyecto de investigación “CONCORDANCIA ENTRE LAS ALTERACIONES DE LA CROMATINA SEXUAL Y LAS ABERRACIONES CROMOSÓMICAS EN JÓVENES CON DIFICULTAD DE APRENDIZAJE”, el cual ha sido aceptado por la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, quiero hacerle llegar mi cordial saludo y así mismo solicitarle se sirva autorizar el acceso a la Institución Educativa ejecución del proyecto.

Con la seguridad de contar con su apoyo, me despido de Ud. no sin antes testimoniarle los sentimientos de mi mayor consideración y estima.

Nombre y Apellidos	DNI
Carrillo Murga Jesús Andrés	70032926

Atte. Carrillo Murga Jesús Andrés



**RECIBIDO**  
Fecha: 18/06/2019



**CARGO**



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

(Universidad del Perú, *DECANA DE AMÉRICA*)



“AÑO DE LA CONSOLIDACIÓN DEL MAR DE GRAU”

Lima, 18 de junio del 2019

Solicito: PERMISO PARA EJECUTAR  
PROYECTO DE INVESTIGACIÓN EN LA I.E

Señor, Edgar Riveros Jurado

Director(a) de la I.E Héroes del Cenepa

Es grato dirigirnos a Ud. para saludarlo cordialmente,

**Yo, JESUS ANDRES CARRILLO MURGA**, identificado con DNI N° 70032926, con domicilio Jirón Pablo Arguedas N° 662- Urbanización “El Brillante” San Juan de Miraflores, Lima- Perú. Estudiante de Tecnología Médica del Área del Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica de la UNMSM.

Siendo autor del proyecto de investigación “CONCORDANCIA ENTRE LAS ALTERACIONES DE LA CROMATINA SEXUAL Y LAS ABERRACIONES CROMOSÓMICAS EN JÓVENES CON DIFICULTAD DE APRENDIZAJE”, el cual ha sido aceptado por la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, quiero hacerle llegar mi cordial saludo y así mismo solicitarle se sirva autorizar el acceso a la Institución Educativa ejecución del proyecto.

Con la seguridad de contar con su apoyo, me despido de Ud. no sin antes testimoniarle los sentimientos de mi mayor consideración y estima.

Nombre y Apellidos	DNI
Carrillo Murga Jesús Andrés	70032926

Atte. Carrillo Murga Jesús Andrés



**RECIBIDO**

# CARGO



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

(Universidad del Perú, *DECANA DE AMÉRICA*)



“AÑO DE LA CONSOLIDACIÓN DEL MAR DE GRAU”

Lima, 18 de junio del 2019

Solicito: PERMISO PARA EJECUTAR  
PROYECTO DE INVESTIGACIÓN EN LA I.E

Señor, Jaime Quispe Garcia

Director(a) de la I.E Juana Alarco de Dammert

Es grato dirigirnos a Ud. para saludarlo cordialmente,

Yo, **JESUS ANDRES CARRILLO MURGA**, identificado con DNI N° 70032926, con domicilio Jirón Pablo Arguedas N° 662- Urbanización “El Brillante” San Juan de Miraflores, Lima- Perú. Estudiante de Tecnología Médica del Área del Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica de la UNMSM.

Siendo autor del proyecto de investigación “CONCORDANCIA ENTRE LAS ALTERACIONES DE LA CROMATINA SEXUAL Y LAS ABERRACIONES CROMOSÓMICAS EN JÓVENES CON DIFICULTAD DE APRENDIZAJE”, el cual ha sido aceptado por la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, quiero hacerle llegar mi cordial saludo y así mismo solicitarle se sirva autorizar el acceso a la Institución Educativa ejecución del proyecto.

Con la seguridad de contar con su apoyo, me despido de Ud. no sin antes testimoniarle los sentimientos de mi mayor consideración y estima.

Nombre y Apellidos	DNI
Carrillo Murga Jesús Andrés	70032926

Atte. Carrillo Murga Jesús Andrés



18/06/2019  
**RECIBIDO**

## ANEXO 6

**UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS**

**(Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA)**

Facultad De Medicina

E.A.P. Tecnología Médica

**“Concordancia entre las alteraciones de la cromatina sexual y las aberraciones del cromosoma X en jóvenes con dificultad de aprendizaje de tres instituciones educativas, Lima 2019”**

Investigador; Jesús Andrés Carrillo Murga

### **ASENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO**

#### **PROPÓSITO:**

El presente trabajo de investigación de tesis tiene como objetivo determinar la concordancia entre las alteraciones de la cromatina sexual y las aberraciones del cromosoma X en jóvenes con dificultad de aprendizaje. Por lo mismo solicitamos la participación de su hija en este estudio porque cumple con las características de la población objetivo. El propósito de este estudio es conocer si las alteraciones en la cromatina sexual tienen algún grado de concordancia con las aberraciones del cromosoma X que pueden estar presentes en la menor con dificultad de aprendizaje, y en caso estuviera asociada, determinar el tipo de alteración cromosómica presente.

Si acepta participar, realizaremos una visita en la institución educativa: la de ahora, y solo en caso de requerir una confirmación de resultados una última que será previa coordinación con las autoridades y apoderados correspondientes. La visita demorará un tiempo aproximado de 30 minutos, donde te haremos una encuesta con preguntas relacionadas a tu estado de salud, edad, año escolar, antecedentes de enfermedades, si has tenido diagnóstico genético previo a la participación, o algún miembro de su familia.

Su decisión de participar o no, no afectará su capacidad para acceder a los servicios de atención de la salud.

## **PARTICIPACIÓN:**

Para poder participar del estudio su hijo/a debe tener un diagnóstico confirmado o presuntivo de dificultad de aprendizaje.

El procedimiento al que será sometido la menor para la colección de muestras es un raspado bucal donde se obtendrán células epiteliales de los carrillos. Para la confirmación se tomará una muestra de sangre mediante una punción venosa. El procedimiento para sangre venosa al que será sometido su hijo/a para la colección de muestras será llevado a cabo por un flebotomista capacitado quien tomará una muestra de sangre mediante una punción venosa (05 mL aproximadamente). Esta muestra de sangre será utilizada para realizar el cariotipo de su hijo/a en el cual se podrá evidenciar si posee alguna alteración cromosómica. No existe ningún requisito para la toma de muestra. Su participación es voluntaria

## **RIESGOS DEL ESTUDIO:**

**Riesgos para la privacidad y confidencialidad:** Los resultados del estudio serán conocidos únicamente por las personas que participan de la investigación y serán mantenidos en estricta confidencialidad. Su nombre no se utilizará en los informes o publicaciones resultantes de este estudio. Al finalizar el estudio los resultados serán guardados en una base de datos codificada y las muestras serán descartadas.

**Muestra de mucosa oral:** La extracción de células de la mucosa oral puede causar incomodidad solo en el momento de la toma de muestra, no genera ninguna incomodidad o complicación de salud posterior a la toma de muestra.

**Muestras de Sangre:** La extracción de sangre puede causar incomodidad temporal en el sitio de punción, y raramente ocasionar hematomas. Podrá ser atendido sin mayor complicación.

## **COSTOS O ESTIPENDIOS:**

No se le generará ningún gasto económico por participar en este estudio, todos los materiales serán proporcionados por el investigador, así mismo no daremos ningún regalo, ni tampoco dinero por participar en este estudio.



## **BENEFICIOS DE PARTICIPACIÓN:**

**Beneficios previstos para los participantes:** Si usted participa en el estudio, recibirá el resultado del estudio de la cromatina sexual y resultado del cariotipo de su hija en un plazo máximo de 2 meses posteriores a la toma de muestra, en el cual se informará si se encuentra alguna alteración en la cromatina sexual y/o aberración del cromosoma X. En caso de tener un cariotipo normal, si Ud. lo desea podrá iniciar la búsqueda de otras posibles causas de la dificultad de aprendizaje.

**Beneficios previstos para la sociedad:** Este estudio podría brindar datos importantes sobre la frecuencia de alteraciones cromosómicas asociadas a discapacidad intelectual, que traería como consecuencia dar a conocer la importancia de un diagnóstico precoz y oportuno en niños con esta deficiencia.

## **CONFIDENCIALIDAD DEL ESTUDIO:**

Todos los datos que pudieran ser utilizados para identificar al participante, serán eliminados de la muestra. Estas pruebas son confidenciales, su nombre no aparecerá en ninguno de los resultados, las muestras sólo serán identificadas por un código y descartadas al término de la investigación.

Las únicas personas que sabrán quienes están participando son los miembros del equipo de investigación.

## **REQUISITOS PARA LA PARTICIPACIÓN:**

Todas las niñas con un diagnóstico confirmado o presuntivo de dificultad de aprendizaje que cuenten con un diagnóstico establecido no genético pueden participar del estudio. No existe ningún requisito para la toma de muestra.

## **CONTACTO CON LOS INVESTIGADORES:**

Si tiene alguna pregunta, duda o comentario sobre la participación de su hijo/a en este estudio por favor póngase en contacto con el Sr. Jesús Andrés Carrillo Murga, teléfono 966081086 o por correo electrónico 12010455@unmsm.edu.pe.

## **ELECCIÓN DE PARTICIPAR:**

La participación en el estudio es voluntaria. Usted es libre de decidir que su hija no

participe en cualquier momento. Si usted decide no participar, la decisión no afectará la relación de ustedes con la Institución Educativa en el cual su hija se encuentra cursando sus estudios.

### ASENTIMIENTO INFORMADO DE LOS PARTICIPANTES

Yo, \_\_\_\_\_, padre  
y/o apoderado del niño/a .....

He leído la hoja que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido información suficiente sobre el estudio.

He hablado con el investigador.

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio cuando:

1. Cuando quiera.
2. Sin tener que dar explicaciones.
3. Sin que eso repercuta en la educación de mi hijo/a.

Por lo expuesto presto libremente mi conformidad para que mi hijo/a participe del presente estudio.

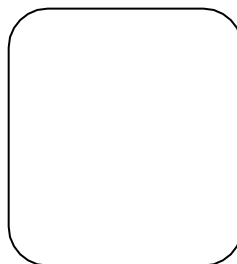
Fecha:

Firma del Padre y/o apoderado

DNI: .....

Firma del investigador

DNI: .....



Asentimiento de la niña

Firma y/o impresión dactilar

DNI: .....

## ANEXO 7: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

### Institución Educativa:

Nombre de la Institución Educativa:	
Director:	
Dirección:	
Teléfono:	
Correo electrónico:	
N.º de alumnos con Dificultad de aprendizaje:	

### Participantes:

FICHA N.º \_\_\_\_\_

Fecha de Toma de Muestra:									
Nombres y Apellidos del Padre y/o Apoderado:									
Nombres y Apellidos de la niña:									
Edad:									
Dirección:									
Correo electrónico:									
Institución educativa:									
Se ha realizado un estudio citogenético con anterioridad:	SI					NO			
Grado de dificultad de aprendizaje:	Leve		Moderada		Severa		Desconoce		
Diagnóstico Clínico:									

## ANEXO 8: CULTIVO DE LINFOCITOS Y OBTENCIÓN DEL CARIOTIPO

### PROTOCOLO DE TRABAJO

#### **1. Toma de muestra:**

Tomaremos mediante punción venosa de 3 a 5 ml de sangre periférica en un tubo de sistema al vacío que tendrá como aditivo heparina sódica. Centrifugaremos la muestra a 3 500 rpm por 5 minutos para separar el paquete globular del resto de los elementos sanguíneos.

#### **2. Siembra:**

Con una pipeta tomaremos la interfase entre el paquete globular y el plasma, donde se encuentran la mayor cantidad de linfocitos que utilizaremos para la siembra.

Adicionaremos al frasco de cultivo de 1 a 1.5 ml de la muestra (plasma + elementos celulares). Mezclaremos suavemente cerrando herméticamente el frasco de cultivo que contendrá 5 ml del medio de cultivo PBM<sub>ax</sub> Karyotyping y dejaremos en incubación en una estufa a 37°C por 70 a 72 horas.

#### **3. Cosecha:**

Cumplidas las 70 a 72 horas sacaremos el frasco de cultivo de la estufa y agregaremos 100 µl de Colchicina al 0.1 µgr/ml. Mezclaremos suavemente y dejaremos en la estufa a 37°C por 50 – 60 minutos.

Centrifugaremos la muestra y utilizando una pipeta Pasteur, decantaremos el sobrenadante y homogenizaremos el sedimento o Pellet.

#### **4. Hipotonización:**

Agregaremos 6ml de Cloruro de Potasio 0.075M y agitaremos bien el Pellet usando la pipeta Pasteur por 2 o 3 minutos. Colocaremos el tubo en la estufa a 37°C durante 10 minutos.

#### **5. Pre- Fijación:**

Sacaremos el tubo de la estufa y agregaremos de 5 a 8 gotas de fijador de Carnoy

(recién preparado), mezclaremos suavemente usando una pipeta Pasteur y centrifugaremos a 1000 rpm por 10 minutos.

#### **6. Fijación:**

Terminada la centrifugación utilizaremos una pipeta Pasteur para eliminar el sobrenadante y resuspenderemos el Pellet. Agregaremos 6 ml de fijador de Carnoy, agitaremos y dejaremos fijando por 30 minutos a temperatura ambiente.

Pasados los 30 minutos eliminaremos el sobrenadante y resuspenderemos el Pellet, adicionaremos 6 ml de fijador y nuevamente centrifugaremos. Repetiremos este paso 3 veces a manera de lavados con el fijador.

El Pellet obtenido finalmente será resuspendido con 1 a 2 ml de fijador hasta que obtengamos una solución opalescente.

#### **7. Preparación de Láminas:**

Limpiaremos previamente las láminas portaobjeto con una mezcla de alcohol – acetona y las almacenaremos en la refrigeradora hasta el momento de su empleo.

Añadiremos 3 a 4 gotas de la suspensión final sobre las láminas portaobjetos a una distancia de 20 a 35 cm. Secaremos la lámina usando un mechero de alcohol y serán maduradas a 37°C en la estufa durante 24 – 48 horas antes de la coloración.

#### **8. Coloración – Técnica de Bandas G:**

Colocaremos en baño maría a 37°C la solución de tripsina al 1% e introduciremos las láminas con la preparación cromosómica dentro del frasco que contiene la solución de tripsina por tiempo de 10 segundos. Enjuagaremos las láminas con solución salina y las colocaremos en un frasco con colorante Giemsa al 4% por 10 minutos. Lavaremos con agua corriente y examinaremos al microscopio.

#### **9. Análisis cromosómico:**

Para el análisis cromosómico se evaluarán un promedio de 30 metafases y en caso de sospecha de un mosaico cromosómico se analizarán de 50 a 100 metafases antes de emitir el resultado.

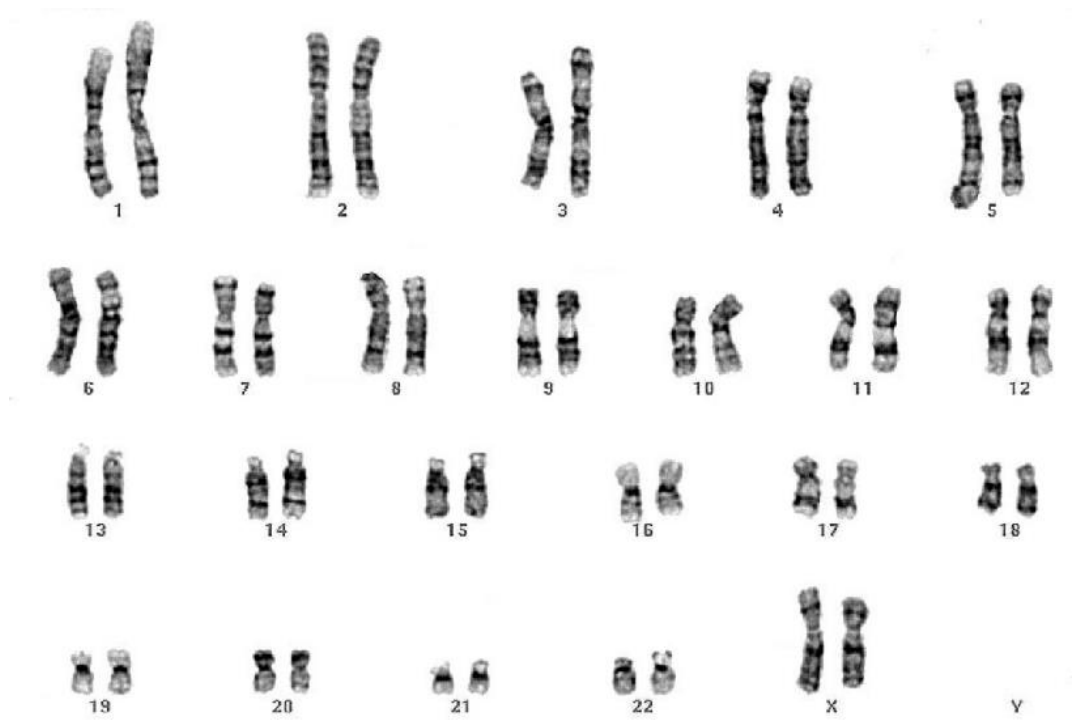


Imagen de un cariotipo normal de mujer, con formula cromosómica 46, XX. El patrón de bandas blancas y negras es específico de cada cromosoma y permite su identificación, además de detectar eventuales reordenamientos o alteraciones estructurales intracromosómicas.

## ANEXO 9: ESTUDIO DE LA CROMATINA SEXUAL

### PROTOCOLO DE TRABAJO

#### 1. Toma de Muestra:

Se recomienda que se haga un enjuague bucal, o se haga una higiene bucal utilizando una gasa, previa al momento de toma de muestra. Utilizando una lámina portaobjetos limpia se hace un raspado de la mucosa oral, y luego se hace un frotis sobre una lámina portaobjetos, evitando retornar la lámina por el mismo lugar del extendido

#### 2. Fijación:

Una vez tomada, la muestra colocar la lámina en un frasco (Koplins) que contenga al fijador durante 15 minutos como tiempo mínimo, aunque lo podemos dejar por más tiempo (1 semana) sin que la muestra se deteriore.

#### 3. Hidrólisis:

Dejar secar, y luego colocarlo en un frasco (Koplins) que contenga el HCl 5N por un tiempo de 10 segundos o más, dependiendo del tiempo de fijación.

#### 4. Lavado:

Una vez retirada la muestra de la Solución de Hidrólisis, pasar al frasco (Koplins) que contenga Agua Destilada o Agua simple para detener la acción del HCL.

#### 5. Coloración:

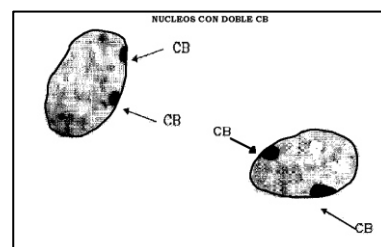
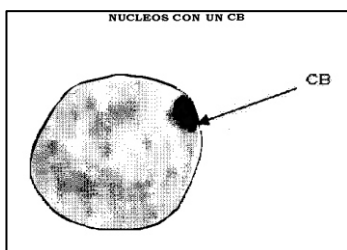
Luego del lavado, la lámina es cubierta por el colorante Carbol Fucsina. El tiempo de coloración dependerá fundamentalmente del grado de madurez y/ o tiempo de preparado el colorante. Tiempo promedio 5 a 10 minutos.

#### 6. Decoloración:

Luego la lámina deberá ser pasada sucesivamente en dos frascos (Koplins) que contenga Alcohol Etílico 70% y Alcohol Etílico 100%, a manera de lavados rápidos.

#### 7. Observación al Microscopio:

Una vez seca la lámina se procede a observar en el microscopio primero con objetivo de 10X para seleccionar el campo a estudiar y luego se pasa a objetivo de 100X para realizar el recuento de corpúsculos de Barr siguiendo un criterio el conteo preestablecido.



## **ANEXO 10: RECUENTO DEL CORPUSCULO DE BARR**

### **CRITERIOS PARA EL RECUENTO DE CORPÚSCULOS DE BARR**

- Se considera como cromatina X (Corpúsculo de Barr) solamente el corpúsculo Heteropicnótico que se encuentra situada periféricamente y pegado a la cara interna de la membrana nuclear (carioteca).
- Se debe contar solo los núcleos que tengan membrana nuclear completa y cuya cromatina este finalmente distribuida así presente o no el corpúsculo de Barr, para luego sacar el porcentaje de CB observados en a muestra. Para esto se deberá contar no menos de 100 núcleos.
- No entran en el recuento los núcleos que estén superpuestos o plegados.
- No entran en el recuento los núcleos cuya cromatina sea heteropicnótica y distribuida de forma irregular.
- No entran en el recuento los núcleos vacuolizados, ni núcleos que estén contaminados por gérmenes.

NOTA: En el recuento de los CORPÚSCULOS DE BARR no solo se deberá tener en cuenta el número de corpúsculos presentes si no también se deberá poner especial interés en la morfología y el tamaño del corpúsculo. Las formas de corpúsculo pueden ser redondeados, triangulares, trapezoidales, barra, etc. Pero siempre pegados a la membrana nuclear. Se pondrá atención también al tamaño, si es demasiado pequeño o demasiado grande ya que en estos casos se asocian con una delección o isocromosoma del X, que deberá ser necesariamente confirmado con el estudio de cariotipo.

<b>VALORES NORMALES</b>
-------------------------

<b>Mujeres: 20 – 40%</b>
--------------------------



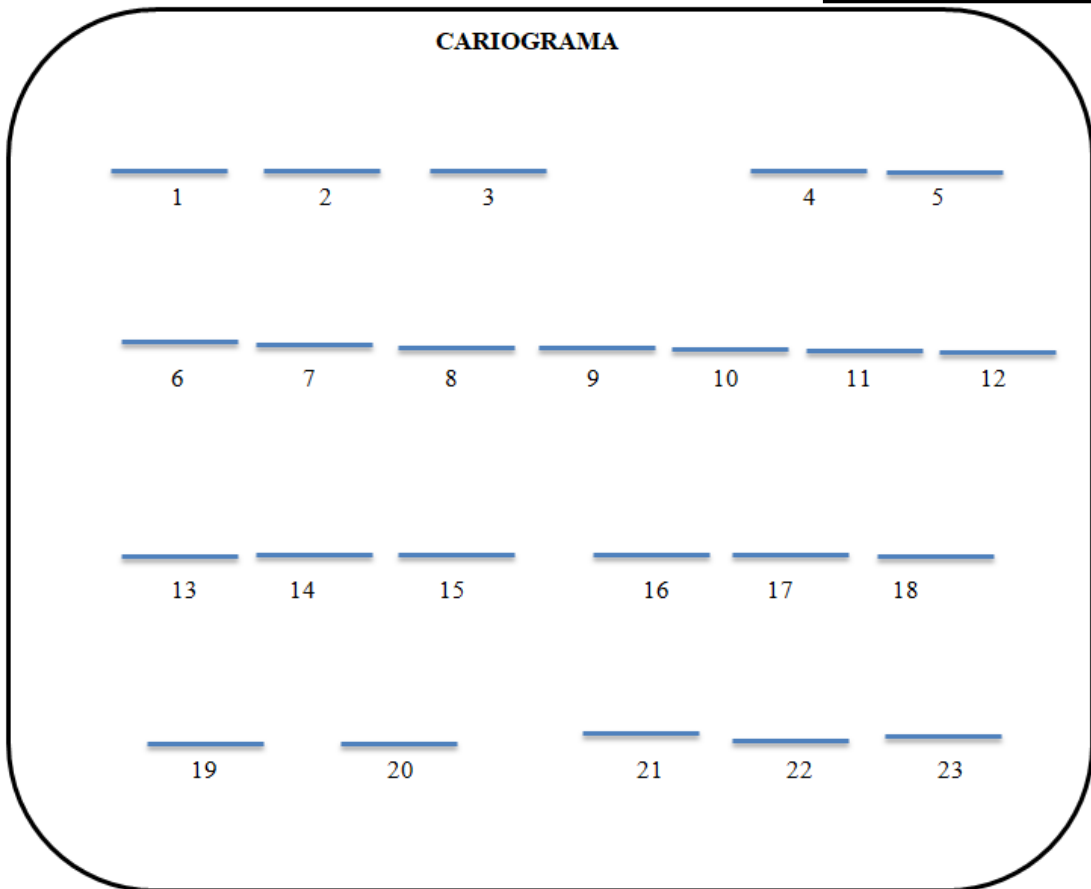
**ANEXO 11: ESTUDIO CITOGENÉTICO**

**ESTUDIO CITOGENÉTICO**

**Paciente:**  
**Muestra:**  
**N° de Metafases:**  
**Fecha de recepción:**  
**Fecha de resultado:**

**Edad:**  
**Bandeo:**

**CARIOGRAMA**



**Cariotipo:**

**Diagnóstico Citogenético: Comentario:**

-----

-----

**Bach. Jesús Andrés Carrillo Murga**

**TM Héctor Herrera Reynoso**

**CTMP 1649**

## **ANEXO 12: INSTRUCTIVO DE PARTICIPACION EN EL TRABAJO DE INVESTIGACION**

La menor ha sido seleccionada por los test psicológicos aplicados en su Institución Educativa, para participar en el trabajo de investigación titulado “CONCORDANCIA ENTRE LAS ALTERACIONES DE LA CROMATINA SEXUAL Y LAS ABERRACIONES CROMOSÓMICAS EN JÓVENES CON DIFICULTAD DE APRENDIZAJE”, donde la intervención se realizará siempre que el padre, madre o apoderado autoricen su participación mediante el documento “CONSENTIMIENTO INFORMADO”.

1. En la toma de muestra para el “estudio de la cromatina sexual”:
  - La participante deberá realizarse un enjuague bucal sin alcohol, para eliminar un exceso de contaminación bacteriana.
  - En la toma de muestra se realizará un raspado de la mucosa oral con una paleta descartable por cada participante.
  - El procesamiento de su muestra y análisis de resultados serán realizados en el laboratorio.
  - En caso se halle una alteración en su Cromatina Sexual, se le comunicará a la brevedad, pasando a una segunda intervención para una toma de muestra de sangre periférica.
  - En caso no se halle alteración alguna, solo se entregarán los resultados a su institución educativa.
2. En la toma de muestra para el “cultivo de linfocitos y obtención del cariotipo”:
  - Se tomará mediante punción venosa una muestra de 3 a 5 ml de sangre periférica en un tubo de sistema al vacío que tendrá como aditivo heparina sódica (tubo con tapa verde).
  - La extracción de sangre puede causar incomodidad temporal en el sitio de punción, hematomas y muy raramente infección, pero nos ayudará a confirmar la alteración de la cromatina sexual hallada en la primera intervención.
  - En caso se confirme alteraciones cromosómicas, nos comunicaremos con el apoderado de la participante para hacerle entrega de su resultado.

## ANEXO 13: CONSTANCIA TURNITIN



**Universidad Nacional Mayor de San Marcos**  
Universidad del Perú, Decana de América  
Facultad de Medicina  
Escuela Profesional de Tecnología Médica



### INFORME DE EVALUACIÓN DE ORIGINALIDAD

El Director de la Escuela Profesional de Tecnología Médica de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos que suscribe, hace constar que:

**El autor: JESÚS ANDRÉS CARRILLO MURGA**

de la tesis para optar el título profesional de Licenciado(a) en Tecnología Médica, en el Área de Radiología,

Titulada:

**“Concordancia entre las alteraciones de la cromatina sexual y las aberraciones del cromosoma X en jóvenes con dificultad de aprendizaje de tres instituciones educativas, Lima 2019”**

Presentó solicitud de evaluación de originalidad el 18 de agosto del 2022 y el 19 de agosto del 2022 (UTC-0500) se aplicó el programa informático de similitudes en el software TURNITIN con Identificador de la entrega N°: **1884385599**

En la configuración del detector se excluyó:

- textos entrecomillados.
- bibliografía.
- cadenas menores a 40 palabras.
- anexos.

**El resultado final de similitudes fue del 4 %**, según consta en el informe del programa TURNITIN.

EL DOCUMENTO ARRIBA SEÑALADO CUMPLE CON LOS CRITERIOS DE ORIGINALIDAD  
Operador del software el profesor: Dr. Miguel Hernán Sandoval Vegas.

Lima, 19 de agosto del 2022.



Firmado digitalmente por SANDOVAL VEGAS Miguel Hernan FAU  
20148092282 soft  
Motivo: Soy el autor del documento  
Fecha: 19.08.2022 09:36:14 -05:00



**Dr. MIGUEL HERNÁN SANDOVAL VEGAS**  
DIRECTOR  
EPTM-FM-UNMSM



## ANEXO 15: MATRIZ DE CONSISTENCIA

Problema	Objetivos	Variables	Tipo de estudio	Población y muestra
<p>¿Cuál será la concordancia entre las alteraciones de la cromatina sexual y las aberraciones en el cromosoma X en jóvenes con dificultad de aprendizaje?</p>	<p><b>OBJETIVO GENERAL</b>            Determinar la concordancia entre las alteraciones de la cromatina sexual y las aberraciones del cromosoma X en jóvenes con dificultad de aprendizaje.</p> <p><b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b>            Identificar la frecuencia de alteraciones de la cromatina sexual en jóvenes con dificultades de aprendizaje.            Identificar las aberraciones del cromosoma X en el cariotipo de jóvenes con dificultades de aprendizaje.            Determinar el tipo de aberraciones del cromosoma X asociadas con el grado de dificultades de aprendizaje</p>	<p>Alteraciones de la cromatina sexual</p> <p>Aberraciones del cromosoma X</p>	<p>Descriptivo Observacional, prospectivo y transversal.</p>	<p><b>Población:</b>            Todas las estudiantes de sexo femenino de nivel secundario entre 12 y 17 años del distrito de Lima Cercado.</p> <p><b>Muestra</b>            7803 escolares de 03 instituciones educativas (I.E Virgo Potens, Héroes del Cenepa, Juana Alarco de Dammert) evaluadas para la detección de dificultades de aprendizaje</p>