



Nº 60 -2018-DG-INSN

RESOLUCION DIRECTORAL

Lima, 09 de Abril de 2018

Visto, el expediente con Registro DG -3124-2017 que contiene el Memorando N° 318-SG-DIDBT-INSN-2017 del Servicio de Genética y Errores Innatos del Metabolismo;

CONSIDERANDO:



Que, el artículo VI del Título preliminar de la Ley N° 26842; Ley General de Salud, establece que es responsabilidad del Estado promover las condiciones que garanticen una adecuada cobertura de prestaciones de salud a la población; en términos socialmente aceptables de seguridad oportunidad y calidad;

Que, de conformidad con el Artículo 12° del Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Salud del Niño, aprobado por Resolución Ministerial N° 083-2010/MINSA; de fecha 04 de febrero del año 2010; la Oficina de Gestión de la Calidad es el órgano encargado de implementar el Sistema de Gestión de la Calidad para promover la mejora continua de Calidad los procesos asistenciales y administrativos de atención al paciente;

Que, con Memorando N° 200-2018-DG-INSN, la Dirección General aprueba la Guía Técnica; para la solicitud de Secuenciamiento Masivo, en el Servicio de Genética y EIM del Instituto Nacional de Salud del Niño", elaborada por el Servicio de Genética y EIM;

Con la Visación de la Dirección Adjunta, Dirección Ejecutiva de Investigación, Docencia en Apoyo al Diagnóstico y Tratamiento, la Oficina de Gestión de la Calidad, y la Oficina de Asesoría Jurídica del Instituto Nacional de Salud del Niño, y;

De conformidad con lo dispuesto en la Ley N° 26842, Ley General de Salud, y el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Salud del Niño, aprobado con Resolución Ministerial N° 083-2010/MINSA;

SE RESUELVE:

Artículo Primero.- Aprobar la "Guía Técnica: Para la solicitud del Secuenciamiento Masivo, en el Servicio de Genética del Instituto Nacional de Salud del Niño", que consta de (17) Folios.

Artículo Segundo.- Encargar a la Oficina de Estadística e Informática, la publicación de la, "Guía Técnica: Para la solicitud del Secuenciamiento Masivo, en la página Web del Instituto Nacional de Salud del Niño.

Regístrese y Comuníquese.

ONA/CGS DISTRIBUCIÓN:

- () DG
- () DA
- () DIDAMP
- () DEIDADT
- () OEI
- () OAJ

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

M.C. OSWALDO NÚÑEZ ALMACHE
Director General
C.M.P. 22698 - R.N.E. 11845



GUÍA TÉCNICA PARA LA SOLICITUD DE SECUENCIAMIENTO MASIVO EN EL SERVICIO DE GENÉTICA & EIM DEL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

ÍNDICE

I. FINALIDAD	1
II. OBJETIVO	1
III. AMBITO DE APLICACIÓN	2
IV. NOMBRE DEL PROCESO A ESTANDARIZAR	2
V. CONSIDERACIONES GENERALES	2
5.1. DEFINICIONES OPERATIVAS	2
5.2. ETIOLOGÍA	2
5.3. FISIOPATOLOGÍA	2
5.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS	2
5.5. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS	2
5.5.1. Medio Ambiente	3
5.5.2. Estilos de vida	3
5.5.3. Factores hereditarios	3
VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS	3
6.1. CUADRO CLÍNICO	3
6.1.1. Signos y síntomas	3
6.1.2. Interacción cronológica	3
6.2. DIAGNÓSTICO	4
6.2.1. Criterios de diagnóstico	5
6.2.2. Diagnóstico diferencial	5
6.3. EXÁMENES AUXILARES	6
6.3.1. De Patología clínica	7
6.3.2. De Imágenes	7
6.3.3. De Exámenes especializados complementarios	7
6.4. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA	7
6.4.1. Medidas generales y preventivas	7
6.4.2. Terapéutica	7
6.4.3. Efectos adversos o colaterales con el tratamiento	7
6.4.4. Signos de alarma	7
6.4.5. Criterios de alta	7
6.4.6. Pronóstico	7
6.5. COMPLICACIONES	7
6.6. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA	7
6.7. PROCEDIMIENTO DE SOLICITUD Y TOMA DE MUESTRA	7
VII. RECOMENDACIONES	8
VIII. ANEXOS	9
IX. BIBLIOGRAFÍA	13



I. FINALIDAD

Las enfermedades genéticas tienen una heterogeneidad clínica y genética muy amplia, así como una edad de aparición de las mismas muy variable.

En relación a la heterogeneidad clínica, las enfermedades genéticas presentan diversa sintomatología como talla corta, discapacidad intelectual, macrocefalia, microcefalia, trastornos del desarrollo sexual, diabetes, retraso del desarrollo psicomotor, neuroregresión, movimientos involuntarios, epilepsia, malformaciones congénitas, displasias esqueléticas, entre muchas otras; formando parte de síndromes o podrían ser aisladas (no sindrómicas).

En la mayoría de los casos, se pueden ver casos "aislados", sin antecedentes familiares de por medio. En relación a la herencia pueden ser dominantes o recesivas, subclasificadas en autosómicas o ligadas al cromosoma X. Es de suma importancia; por lo tanto, definir el diagnóstico exacto, el cual permitirá conocer el riesgo de recurrencia familiar y con mayor facilidad realizar el asesoramiento genético.

En tal sentido, el llegar al diagnóstico se convierte en un gran reto; sin embargo, en algunos casos, se puede llegar al diagnóstico sólo a través de una evaluación clínica, el cual está basado en la experiencia clínica del médico, o en programas informáticos como el OMIM, Phenomizer, London Medical Databases, Possum, FindZebra, entre otros⁽⁸⁻¹²⁾.

Estas enfermedades necesitan ser diagnosticadas para brindar el adecuado consejo genético a las familias y evitar riesgos futuros que afecten su bienestar y su calidad de vida. Para el Estado, la práctica del diagnóstico genético y asesoramiento de las familias van a repercutir en el uso racional de los recursos de los establecimientos de salud. El diagnóstico molecular es imprescindible cuando otros métodos como la citogenética o los test que detectan microdelecciones u otros defectos estructurales no nos brindan una ayuda diagnóstica (cariotipo, FISH, MLPA, Micromatrices) y necesitamos determinar las mutaciones causantes de enfermedades monogénicas o de herencia mitocondrial sospechadas clínicamente o no, con miras a brindar sugerencias para el tratamiento y consejo familiar. **Uno de estos métodos, es el Test de secuenciamiento, el cual es un análisis molecular de laboratorio que se realiza a partir de una muestra de sangre en un individuo, con la finalidad de conocer la secuencia de una parte o hasta la totalidad de su genoma.**

II. OBJETIVO

a. General

Disminuir la variabilidad profesional y determinar los parámetros o indicaciones en la solicitud del test de secuenciamiento exómico en los profesionales con la finalidad de brindar asesoramiento genético y pautas terapéuticas.

b. Específicos

1. Aumentar la tasa de diagnóstico molecular en pacientes evaluados en el Servicio de Genética.
2. Disminuir el número de personas afectadas, mediante un asesoramiento genético adecuado.
3. Ofrecer recomendaciones terapéuticas específicas, en relación a los hallazgos moleculares.

PERÚ
Ministerio de Salud
Instituto Nacional de Salud del Niño - EIRN

CERTIFICADO: Que la presente copia fotostática es exactamente igual al original que he tenido a la vista y que he devuelto en este mismo acto al interesado

12 ABR. 2018

Reg. N° 723

Lic. Carmel Lúcia Martínez Espinoza
Jefe del Servicio de Genética y EIM
FEDATARIO - INSN

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

Dr. Walter Chávez Pastor
Jefe del Servicio de Genética y EIM
O.M.P. 17842 - REN 8014-21249

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

Dr. [Firma]
Jefe del Servicio de Genética y EIM
O.M.P. 17842 - REN 8014-21249

III. AMBITO DE APLICACIÓN

Personal médico del Servicio de Genética & EIM del Instituto Nacional de Salud del Niño

IV. NOMBRE DEL PROCESO A ESTANDARIZAR

Solicitud de Secuenciamiento Masivo (SM) de última generación.

V. CONSIDERACIONES GENERALES

5.1. DEFINICIONES OPERATIVAS

1. Secuenciamiento masivo: El secuenciamiento de los didesoxinucleótidos de última generación automatizada del ADN es una interacción eficaz elegante entre la química, la ingeniería, programas informáticos y la biología molecular; el cual está basado en el descubrimiento del secuenciamiento Sanger, con la finalidad de poder encontrar variantes patogénicas en zonas que ésta última técnica no detecta⁽¹³⁾.

El secuenciamiento masivo de última generación lo podemos clasificar en ^(14, 15) consta de las siguientes pruebas:

- Secuenciamiento exómico clínico**, el cual tiene la finalidad de encontrar variantes patogénicas en todos los exones de los genes que hasta la fecha se ha demostrado correlación con algún fenotipo determinado.
- Secuenciamiento exómico solo**, detecta variantes patogénicas en los exones de todos los genes descubiertos a la fecha.
- Secuenciamiento exómico trío**, detecta variantes patogénicas en todos los exones, pero que se compara los hallazgos con el de los padres; teniendo la finalidad de asegurar el estado de patogenicidad de las variantes encontradas en el caso índice.
- Secuenciamiento genómico**, detecta variantes patogénicas en los exones e intrones de todos los genes.
- Paneles**, el cual tiene la finalidad de encontrar variantes patogénicas en un determinado número de genes que se manifiestan con alguna sintomatología determinada como miopatía, inmunodeficiencia, displasia esquelética.
- Variantes**. También conocidas como mutaciones; los cuales son cambios en la secuencia de nucleótidos dentro de un genoma determinado. Estas podrían ser clasificadas como benignas, probablemente patogénicas, desconocidas, probablemente patogénicas y patogénicas⁽¹⁶⁾.

5.2. ETIOLOGÍA

Las variantes genéticas patogénicas pueden ser ocasionadas *de novo* (dominantes), heredadas de ambos padres (recesivas autosómicas), o heredadas de un solo progenitor (dominantes, recesivas ligadas al cromosoma X, disomías uniparentales).

5.3. FISIOPATOLOGÍA

Las variantes genéticas patogénicas provocarán según el gen afectado, y por lo tanto la proteína expresada diferentes manifestaciones clínicas, el cual dependerá de varios factores, como el tipo de "mutación" (sin sentido, con cambio de sentido, cambio del marco de lectura), alelos comprometidos, variantes modificadoras entre otros. Esto provocará que la proteína tenga una ganancia o pérdida de función.

5.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Se ha descrito alrededor de 10 000 enfermedades genéticas distintas ⁽¹⁾. Las enfermedades raras, son un grupo de estas enfermedades que tienen

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

Dr. Miguel Gracia Pastor
Jefe del Servicio de Genética y EIM
TEL: 074-21349

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO
DR. MARIO MORE FLORES



una presentación de 1 por cada 2 000 personas. Se estima que el número de pacientes afectados es el 6-8% de la población en general; calculando por lo tanto que el número de personas afectadas en nuestro territorio es de hasta **2 400 000 personas**. El 80% de las personas afectadas tienen como base una etiología genética⁽²⁻⁴⁾.

En relación a la heterogeneidad genética, hasta la fecha, se conoce que el número de fenotipos en los cuales hay una base genética es de alrededor de **6 077**⁽⁵⁾; a pesar que hasta la fecha se ha descrito que el genoma humano contiene alrededor de **19 000 genes**⁽⁶⁾.

Las manifestaciones clínicas se pueden observar desde la etapa fetal hasta la etapa de adulto mayor⁽⁷⁾.

5.5. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

5.5.1. Medio Ambiente

Exposición a mutágenos que provoquen variantes *de novo* en las células gonadales.

5.5.2. Estilos de vida

Matrimonios consanguíneos, los cuales incrementan el riesgo de enfermedades recesivas autosómicas.

Edad parental por encima de 30 años, el cual incrementa el riesgo de *variantes de novo*.

5.5.3. Factores hereditarios

Antecedentes de familiares con un patrón de herencia recesiva ligada al cromosoma X, dominante autosómica o ligada al cromosoma X.

VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

6.1. CUADRO CLÍNICO

6.1.1. Signos y síntomas

Los signos o síntomas que se manifiestan en las enfermedades genéticas tienen una heterogeneidad muy variable, por lo que se menciona a continuación los signos y síntomas más comunes:

- Discapacidad intelectual:** La discapacidad intelectual (DI) se define en los pacientes menores de 18 años como la alteración en dos áreas: la inteligencia o capacidad mental y el comportamiento adaptativo en cualquiera de sus tres dominios: conceptual, social y práctico^(17,18).
- Retraso global del desarrollo psicomotor:** El retraso del desarrollo psicomotor (RDPM) representa la adquisición anormal de habilidades psicomotrices, ya sea porque el niño pequeño no alcanzó alguno de los hitos del desarrollo, o los alcanzó después del tiempo esperado, o de una manera incompleta. Se podría plantear que el RDPM plantea una sospecha de DI, por ello, es importante identificar su etiología y mantener un monitoreo continuo⁽¹⁹⁾.
- Trastorno del espectro autista:** El trastorno del espectro autista (ASD, por sus siglas en inglés) abarca un rango de trastornos del neurodesarrollo que implican déficits en la interacción social, la comunicación y en características no sociales tales como comportamientos rígidos y estereotipados⁽²⁰⁾.
- Epilepsia:** La epilepsia es una enfermedad del cerebro, definida por cualquiera de las siguientes condiciones: i) Por lo menos dos convulsiones no provocadas (o reflejas) que ocurren con una diferencia mínima de 24 horas; ii) una convulsión no provocada



(o refleja) y una probabilidad de nuevas convulsiones similares al riesgo de recurrencia general (al menos 60%) después de dos convulsiones no provocadas, que ocurrirán durante los próximos 10 años; iii) diagnóstico de un síndrome de epilepsia. Se considera que la epilepsia se resuelve para los individuos que tenían un síndrome de epilepsia dependiente de la edad, pero que ya pasaron de la edad aplicable o que han permanecido libres de crisis durante los últimos 10 años y de los anticonvulsivos durante al menos los últimos 5 años. "Resuelto" no es necesariamente idéntico a la visión convencional de "remisión o" cura "(21).

- e. **Encefalopatía epiléptica:** Las encefalopatías epilépticas se refieren a un grupo de trastornos en los que la actividad epiléptica aumentada, contribuye a la aparición de deficiencia cognitiva y conductual grave por encima y más allá de lo que podría esperarse de la epilepsia; las cuales pueden empeorar con el tiempo y conducir a una disfunción cerebral progresiva^(22,23).
- f. **Talla corta idiopática:** Altura que se encuentra por debajo de 2 DE (desviaciones estándar) según edad y sexo, en quienes se han descartado las causas conocidas de talla corta⁽²⁴⁾. Por ejemplo, hay determinadas mutaciones en el Síndrome Noonan que no responden al tratamiento con Hormona de Crecimiento y conocerla determinará gastos innecesarios en su adquisición.
- g. **Displasia esquelética:** Es un grupo heterogéneo de desórdenes asociados con anomalías en el tamaño y la forma de los huesos de las extremidades, tronco y/o del cráneo, el cual frecuentemente se asocia a estatura corta desproporcionada. Existen al menos 450 entidades las cuales han sido clasificadas según sus características moleculares, clínicas y radiológicas⁽⁷⁾.
- h. **Síndrome malformativo:** Paciente que presenta dos o más malformaciones congénitas mayores⁽²⁵⁾.
- i. **Distrofia muscular:** Son un grupo de enfermedades primarias hereditarias del músculo, caracterizado por una disminución de fuerza muscular y que patológicamente se observa anomalías de las fibras musculares⁽⁷⁾.
- j. **Miopatías:** Las miopatías congénitas son trastornos musculares primarios. A diferencia de las distrofias musculares, que son causadas por defectos de la membrana muscular, la mayoría de las miopatías congénitas se deben a mutaciones de las proteínas contráctiles, estructurales y otras, que dan lugar a anomalías estructurales de las miofibras y a la acumulación de proteínas anormales en el sarcoplasma. Hay varias miopatías congénitas. Los más comunes son la miopatía nemalina, centronuclear y central⁽²⁶⁾.
- k. **Consanguinidad:** Parentesco de dos o más individuos que tienen un antepasado común próximo. El coeficiente de endogamia (F) se relaciona con la probabilidad de que un hijo de una relación consanguínea sea homocigoto para un gen específico derivado de un antepasado común^(27,28).

6.1.2. Interacción cronológica

Las enfermedades genéticas tienen una forma de presentación muy variable, pudiendo sólo manifestarse con algunos de los síntomas



MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

DR. LUIS CHÁVEZ PARRA
Jefe del Servicio de Genética y EIM
C.M.P. 17840 REN 3074-21340

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

DR. [Signature]
Jefe del Departamento de Investigación y Atención de Bloques

mencionados anteriormente o en combinación. Estos pueden aparecer congénitamente o a lo largo del desarrollo del niño o adolescente.

6.2. DIAGNÓSTICO

6.2.1. Criterios de diagnóstico

Los pacientes beneficiados a quienes se les solicitará el test molecular serán a los niños que presentan algunas de las siguientes patologías:

i. Discapacidad intelectual.

Será requisito indispensable que tenga el diagnóstico por Salud Mental de Discapacidad intelectual, y que tenga la correspondiente evaluación neuropsicológica (CI) (29,30, 31)(32-34).

Criterios de inclusión

- l. Paciente con DI no síndrómica con test moleculares de FMR1 y CMA normales.
- m. Paciente con DI síndrómica con test molecular de CMA normales.
- n. Paciente con antecedente de hermano (a) con DI y test molecular de FMR1.
- o. Paciente con antecedente de consanguinidad y diagnóstico de DI síndrómica o no síndrómica.

Criterios de exclusión

- a. Paciente con DI síndrómica o no síndrómica, que presentan el test molecular de FMR1 o CMA anormal.

ii. Trastorno del Espectro Autista (34-36)

Será requisito indispensable que tenga el diagnóstico por Salud Mental de TEA, y que tenga la correspondiente evaluación neuropsicológica.

Criterios de inclusión

- a. Paciente con TEA no síndrómica con test moleculares de FMR1 normales.
- b. Paciente con TEA síndrómica con test molecular de CMA normales.
- c. Paciente con antecedente de hermano (a) con DI y test molecular de FMR1 negativo.
- d. Paciente con antecedente de consanguinidad y diagnóstico de TEA síndrómica o no síndrómica.

Criterios de exclusión

- a. Paciente con TEA síndrómica o no síndrómica, que presentan el test molecular de FMR1 o CMA anormal.

iii. Encefalopatía epiléptica (EE) (37)(38)(32)(39)

Criterios de inclusión

- a. Paciente con diagnóstico clínico de encefalopatía epiléptica.

Criterios de exclusión

- a. Paciente con diagnóstico de epilepsia y con CNV patogénico.

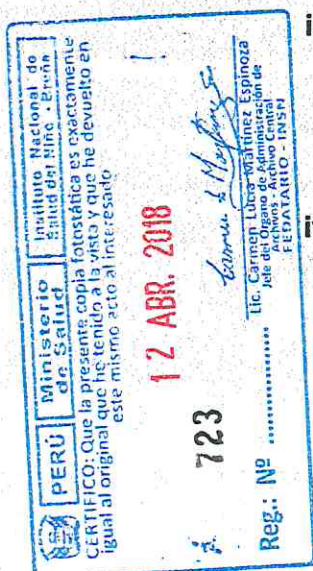
iv. Talla corta idiopática (40)(41)

Criterios de inclusión

- a. Paciente de sexo femenino, con talla corta idiopática y análisis cromosómico convencional normal.
- b. Paciente con talla corta idiopática, con evaluación endocrinológica dentro de parámetros normales.

Criterios de exclusión

- a. Paciente con talla corta síndrómica que presente estudio citogenético convencional o molecular anormal.



- b. Paciente con talla corta que presente una alteración endocrinológica.

v. **Displasia esquelética** ⁽⁴¹⁾⁽⁴²⁾⁽⁴³⁾

Criterios de inclusión

- Paciente con diagnóstico clínico de acondroplasia/hipocondroplasia y estudio molecular de mutaciones puntuales negativos.
- Paciente con diagnóstico clínico de displasia esquelética que no se puede encuadrar en un cuadro definitivo, realizado en junta médica del Servicio de Genética.
- Paciente con diagnóstico clínico de displasia esquelética, pero que el diagnóstico molecular es de importancia para su tratamiento.

Criterios de exclusión

- Paciente con diagnóstico clínico de displasia esquelética, y con estudios citogenéticos convencionales o moleculares anormales.
- Paciente que no se observe signos radiográficos de displasia esquelética.

vi. **Retraso del desarrollo psicomotor**

Criterios de inclusión

- Paciente con RDPM aislada o sindrómica con test molecular de CMA normal.
- Paciente con antecedente de consanguinidad y diagnóstico de RDPM sindrómica o no sindrómica.

Criterios de exclusión

- Paciente con DI sindrómica o no sindrómica, que presentan el test molecular de FMR1 o CMA anormal.

vii. **Malformaciones congénitas** ⁽⁴⁴⁾

Criterios de inclusión

- Paciente con síndrome malformativo y CMA negativo.
- Paciente con síndrome malformativo y antecedente de consanguinidad.

Criterios de exclusión

- Paciente con síndrome malformativo y análisis cromosómico convencional o molecular alterado.

viii. **Miopatías y/o distrofias musculares** ⁽⁴⁵⁾⁽⁴⁶⁾

Criterios de inclusión

- Paciente varón con diagnóstico clínico de distrofia muscular Duchenne y análisis de delecciones/duplicaciones de los exones del gen DMD normal.
- Paciente con diagnóstico clínico de miopatía.
- Paciente con diagnóstico clínico de distrofia muscular.

Criterios de exclusión

- Paciente con diagnóstico molecular de delección de uno o más exones en el gen DMD.

6.2.2. Diagnóstico diferencial

Las diferentes entidades clínicas que presenten cualquiera de las entidades mencionadas como discapacidad intelectual, retraso global del desarrollo,



MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

Dr. Miguel Ángel Pastor
Jefe del Servicio de Genética y EIM
C.M.P. 11582 212-21349

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

Dr. Mario López Flores
Jefe del Departamento de Investigación
y Docencia de Biotecnología
C.M.P. 11582 212-21349

miopatías, anomalías congénitas, talla corta que fueron originadas claramente por un efecto ambiental.

6.3. EXÁMENES AUXILARES

6.3.1. De Patología clínica

- Ninguno

6.3.2. De Imágenes

- Ninguno

6.3.3. De Exámenes especializados complementarios

- Análisis cromosómico por micromatrices.
- Determinación del número de CGG del gen FMR1.
- Cariotipo convencional.

6.4. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

6.4.1. Medidas generales y preventivas

Se utilizará para el diagnóstico clínico según cada paciente tecnologías informativas como:

Programas informáticos:

- i. London Medical Databases.
- ii. Possum

Páginas de internet:

- i. On line Mendelian Inheritance in Man
- ii. Phenomizer
- iii. FindZebra

Según cada patología determinada se realizará las medidas generales como la evaluación y soporte de medicina física y rehabilitación.

6.4.2. Terapéutica

Se establecerá el tratamiento específico si el diagnóstico específico permite tratamiento individualizado.

6.4.3. Efectos adversos o colaterales con el tratamiento

Ninguno

6.4.4. Signos de alarma

Ninguno

6.4.5. Criterios de alta

Si el paciente presenta una variante genética patogénica, no se le realizará algún test genético adicional.

6.4.6. Pronóstico

Según la entidad diagnosticada.

6.5. COMPLICACIONES

Ninguno

6.6. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

Al ser pacientes con patología compleja, desde su etiología, pronóstico y terapéutica será recomendable que la mayoría de ellos sean atendidos en esta Institución, salvo que no contemos con la especialidad que amerita la entidad.

6.7. PROCEDIMIENTO DE SOLICITUD Y TOMA DE MUESTRA

- a. Pertinencia de la prescripción de la técnica o procedimiento.
- b. Tener en cuenta la patología del paciente y el motivo de solicitud del test, para seleccionar la técnica molecular más adecuada.



MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

DR. MARCO LUIS VILLALBA
Jefe del Servicio de Genética y EM
C.M.P. 17842 - RE V. 8014-21541

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

DR. MARIO LUIS VILLALBA
Jefe del Departamento de Investigación
y Docencia de Biología
C.M.P. 44500 - D.N.C. 4222

- c. Ejecución de la solicitud del test: el paciente acudirá a la consulta de genética, en donde el personal médico evaluará la pertinencia del estudio molecular según el diagnóstico clínico planteado.
- d. El paciente no necesita ninguna preparación especial para la toma de muestra.
- e. Precauciones: Ninguna

VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda que se evalúe la efectividad del diagnóstico molecular según:

- i. Número total de pacientes con DI aislada/Número de pacientes con WES anormal.
- ii. Número total de pacientes con DI sindrómica/Número de pacientes con WES anormal.
- iii. Número total de pacientes con talla corta/Número de pacientes con WES anormal.
- iv. Número total de pacientes con epilepsia/Número de pacientes con WES anormal.
- v. Número total de pacientes con síndrome malformativo/Número de pacientes con WES anormal.
- vi. Número total de pacientes con distrofias musculares/Número de pacientes con WES anormal.
- vii. Número total de pacientes con displasia esquelética/Número de pacientes con WES anormal.

TÉRMINOS Y DEFINICIONES

DI= Discapacidad intelectual.

RDPM= Retraso del desarrollo psicomotor.

TEA= Trastorno del espectro autista.

WES= Whole exome sequencing (secuenciamiento exómico del total del genoma).

WGS= Whole genome sequencing (secuenciamiento genómico total).

CMA= Chromosomal microarray analysis (análisis cromosómico por micromatrices).

FMR1= Test de determinación de CGG en el gen FMR1.

CNV= copy number variation (variante en el número de copias).

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en la elaboración del presente protocolo.



MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

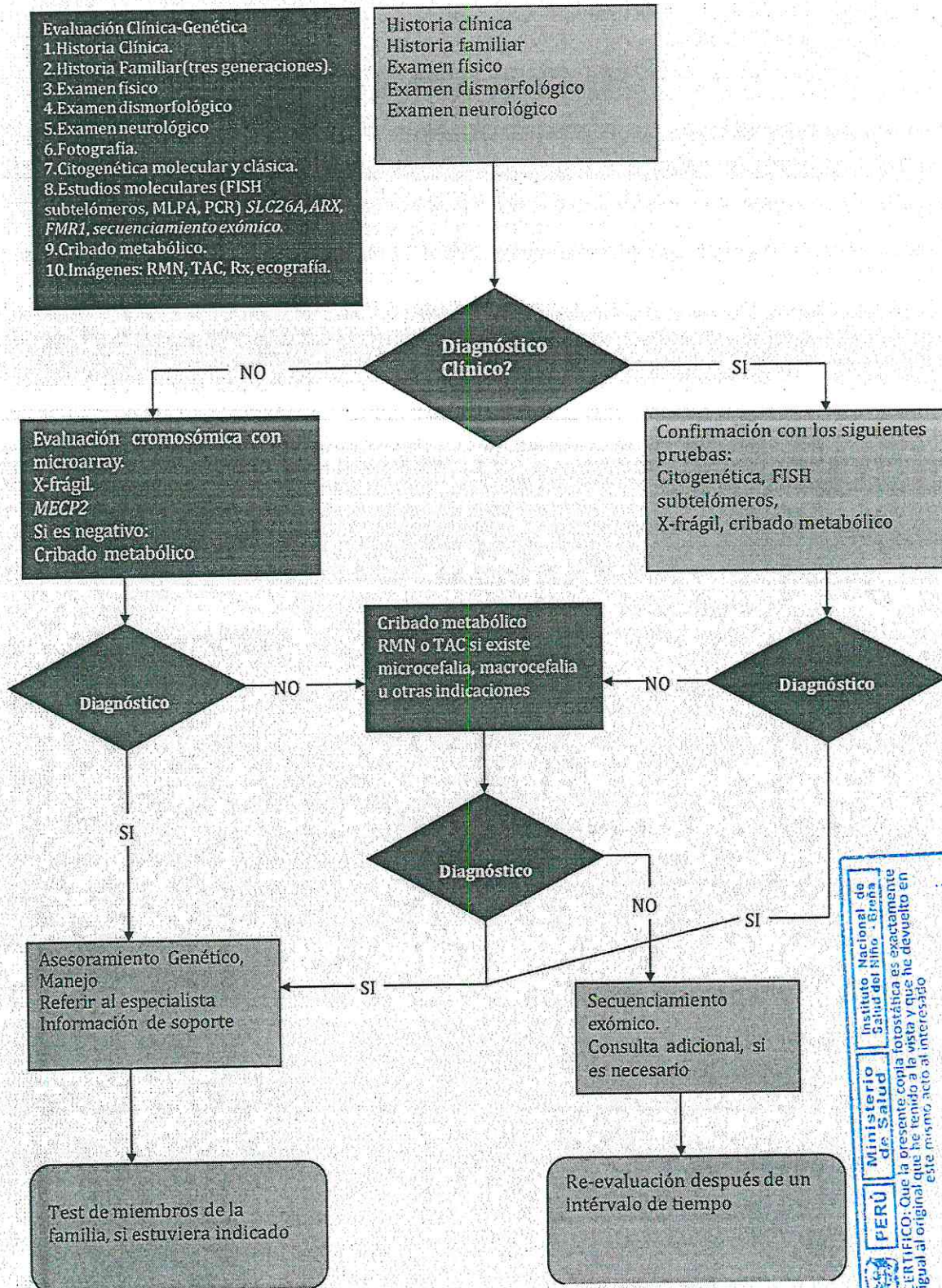
Dr. Miguel Chávez Pastor
Jefe de Servicio de Genética y EIM
C.M.P. 17522 R.N.E. 21329

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

DR. MARIO MORE FLOR
Jefe del Departamento de Investigación y Docencia de Biotecnologías
C.M.P. 17522 R.N.E. 4486

VIII: ANEXOS

Anexo 1. Algoritmo de Atención de pacientes con Discapacidad Intelectual.



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO
Ministerio de Salud
PERÚ

CERTIFICADO: Que la presente copia fotostática es exactamente igual al original que he tenido a la vista y que he devuelto en este mismo acto al interesado

12 ABR. 2018

723

Reg.: Nº

Lic. Carmen L. Hernández Espinoza
Jefe del Archivo Central
FEDATARIO - INSN

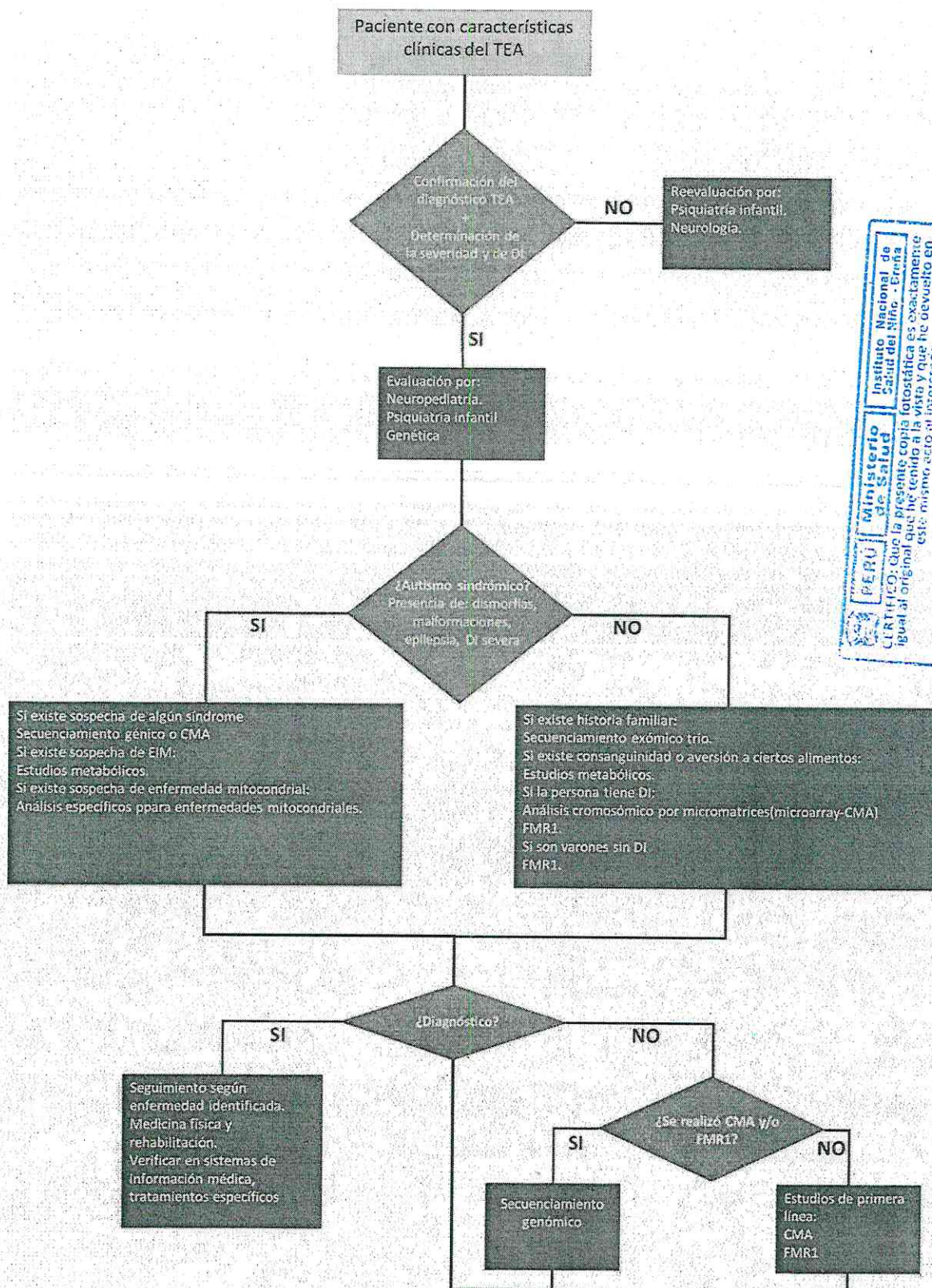
MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

Dr. Miguel Chávez Pastor
Jefe del Servicio de Genética y ERM
C.M.P. 17942 REN 8074-21349

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

DR. MARIO MORENO
Jefe del Departamento de Investigación
y Docencia de Biotecnología
C.M.P. 17582 R.N.E. 4435

Anexo 2. Algoritmo de atención de pacientes con Trastorno del Espectro Autista.



Algoritmo diagnóstico genético de pacientes con trastornos de espectro autista.

CMA= Análisis cromosómico por micromatrices. FMR1= Determinación de tripletes CGG del gen FMR1.



MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

Dr. Miguel Chávez Pastor
Jefe del Servicio de Genética y EIM
C.M.P. 17942 - REN 3074-21349

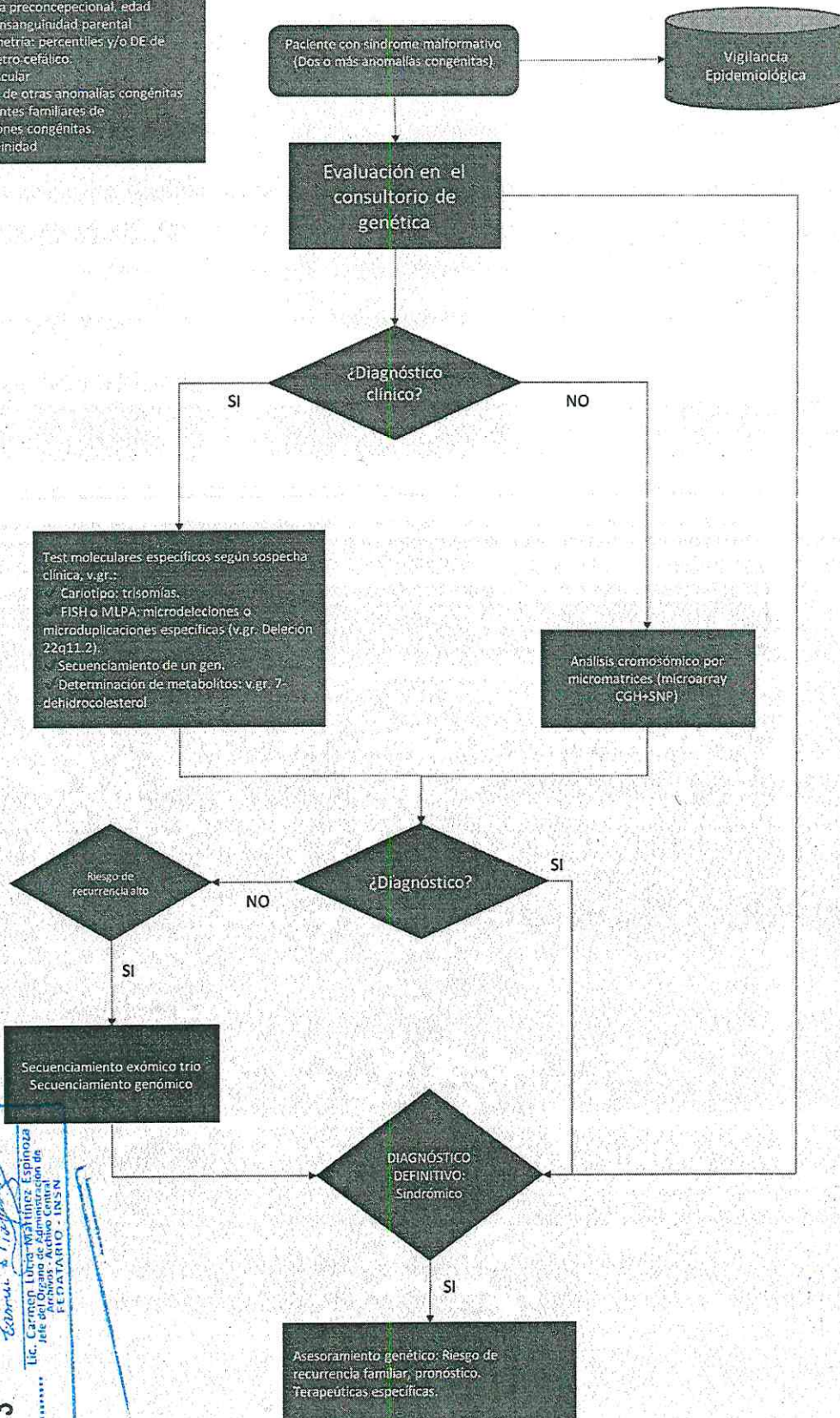
MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

DR. MARIO LÓPEZ FLORES
Jefe del Departamento de Investigación
y Docencia de Biotecnología
C.M.P. 17502 - H.N.E. 4403

Anexo 03. Algoritmo de atención de pacientes con síndrome malformativo.

Evaluación mínima:

1. Uso de teratógenos
2. Evaluación de otros factores de riesgo: IMC materna preconcepcional, edad parental, consanguinidad parental
4. Antropometría: percentiles y/o DE de talla, perímetro cefálico
5. Tono muscular
6. Presencia de otras anomalías congénitas
7. Antecedentes familiares de malformaciones congénitas
8. Consanguinidad



MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

Dr. Miguel Ángel Pacheco
Jefe del Servicio de Genética y Bim
C.I.M. 1794 - R.N. 6074-21346

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

Dr. Mónica J. J. J. J.
Jefe del Departamento de Investigación
y Dependencia de Biotecnología

TABLA 1. Encefalopatía epiléptica de inicio infantil

Localización cromosómica	Fenotipo	Herencia	MIM Fenotipo	Gen	MIM Gen
1p34.2	Encefalopatía epiléptica de inicio infantil 18	RA	615476	SZT2	615463
1p34.1	?Encefalopatía epiléptica de inicio infantil 15	RA	615006	ST3GAL3	606494
1p31.3	Encefalopatía epiléptica de inicio infantil 23	RA	615859	DOCK7	615730
1p13.3	Encefalopatía epiléptica de inicio infantil 32	DA	616366	KCNA2	176262
1q42.2	Encefalopatía epiléptica de inicio infantil 38	RA	617020	RAV1	611647
1q44	Encefalopatía epiléptica de inicio infantil 54	DA	617391	HNRNPU	602869
2p23.3	Encefalopatía epiléptica de inicio infantil 50	RA	616457	CDA	114010
2q24.3	Encefalopatía epiléptica de inicio infantil 11	DA	613721	SCN2A	182390
2q24.3	Encefalopatía epiléptica de inicio infantil 6 (Síndrome Dravet)	DA	607208	SCN1A	182389
2q24.3	{ModificDAor de síndrome Dravet}	DA	607208	SCN9A	603415
2q31.1	Encefalopatía epiléptica de inicio infantil 39	RA	612949	SLC25A12	603667
3q22.1	Encefalopatía epiléptica de inicio infantil 44	RA	617132	UBA5	610552
3q28-q29	Encefalopatía epiléptica de inicio infantil 47	DA	617166	FGF12	601513
4p12	?Encefalopatía epiléptica de inicio infantil 40	RA	617065	GUF1	617064
4p12	Encefalopatía epiléptica de inicio infantil 45	DA	617153	GABRB1	137190
5p12	Encefalopatía epiléptica de inicio infantil 24	DA	615871	HCN1	602780
5q34	Encefalopatía epiléptica de inicio infantil 19	DA	615744	GABRA1	137160
7q11.23	Encefalopatía epiléptica de inicio infantil 51	RA	617339	MDH2	154100
7q11.23	Encefalopatía epiléptica de inicio infantil 56	DA	617665	YWHAG	605356
9q31.3	Encefalopatía epiléptica de inicio infantil 37	RA	616981	FRRS1L	604574
9q34.11	Encefalopatía epiléptica de inicio infantil 4	DA	612164	STXBP1	602926
9q34.11	Encefalopatía epiléptica de inicio infantil 31	DA	616346	DNM1	602377
9q34.11	Encefalopatía epiléptica de inicio infantil 5	DA	613477	SPTAN1	182810
9q34.3	Encefalopatía epiléptica de inicio infantil 14	DA	614959	KCNT1	608167
11p15.5	Encefalopatía epiléptica de inicio infantil 3	RA	609304	SLC25A22	609302
11p15.4	Encefalopatía epiléptica de inicio infantil 49		617281	DENND5A	617278
11p13	Encefalopatía epiléptica de inicio infantil 41	DA	617105	SLC1A2	600300
12p13.31	?Encefalopatía epiléptica de inicio infantil 21	RA	615833	NECAP1	611623
12p13.1	Encefalopatía epiléptica de inicio infantil 27	DA	616139	GRIN2B	138252
12q13.13	Encefalopatía epiléptica de inicio infantil 13	DA	614558	SCN8A	600702
15q12	Encefalopatía epiléptica de inicio infantil 43	DA	617113	GABRB3	137192
15q25.2	Encefalopatía epiléptica de inicio infantil 48	RA	617276	AP3B2	602166
16p13.3	Encefalopatía epiléptica de inicio infantil 16	RA	615338	TBC1D24	613577
16q13	Encefalopatía epiléptica de inicio infantil 17	DA	615473	GNAO1	139311
16q22.1	Encefalopatía epiléptica de inicio infantil 29	RA	616339	ARAS	601065
16q23.1-q23.2	Encefalopatía epiléptica de inicio infantil 28	RA	616211	WVOX	605131
17p13.1	Encefalopatía epiléptica de inicio infantil 25	RA	615905	SLC13A5	608305
19p13.13	Encefalopatía epiléptica de inicio infantil 42	DA	617106	CACNA1A	601011
19q13.11	Encefalopatía epiléptica de inicio infantil 52	RA	617350	SCN1B	600235
19q13.33	Encefalopatía epiléptica de inicio infantil 46	DA	617162	GRIN2D	602717
19q13.33	Microcefalia, convulsiones, retraso del desarrollo psicomotor	RA	613402	PNKP	605610
20p13	Encefalopatía epiléptica de inicio infantil 35	RA	616647	ITPA	147520
20p12.3	Encefalopatía epiléptica de inicio infantil 12	RA	613722	PLCB1	607120
20q13.12	Encefalopatía epiléptica de inicio infantil 34	RA	616645	SLC12A5	606726
20q13.13	Encefalopatía epiléptica de inicio infantil 26	DA	616056	KCNB1	600397
20q13.33	Encefalopatía epiléptica de inicio infantil 7	DA	613720	KCNQ2	602235
20q13.33	Encefalopatía epiléptica de inicio infantil 33	DA	616409	EEF1A2	602959
21q22.11	Encefalopatía epiléptica de inicio infantil 53	RA	617389	SYNJ1	604297
21q22.13	?Encefalopatía epiléptica de inicio infantil 55	RA	617599	PIGP	605938
21q22.3	Encefalopatía epiléptica de inicio infantil 30	DA	616341	SIK1	605705
Xp22.2	Síndrome de anomalías múltiples congénitas, hipotonía, convulsiones 2	RLX	300868	PIGA	311770
Xp22.13	Encefalopatía epiléptica de inicio infantil 2	DLX	300672	CDKL5	300203
Xp21.3	Encefalopatía epiléptica de inicio infantil 1	RLX	308350	RAX	300382
Xp11.23	Trastorno de glicosilación congénita tipo IIIm	DLX	300896	SLC35A2	314375
Xq11.3	Encefalopatía epiléptica de inicio infantil 8	RLX	300607	RAHGEF9	300429
Xq22.1	Encefalopatía epiléptica de inicio infantil 9	LX	300088	PCDH19	300460
Xq23	Encefalopatía epiléptica de inicio infantil 36	DLX	300884	ALG13	300776
Xq23	Trastorno de glicosilación congénita tipo Is	DLX	300884	ALG13	300776

RA= Recesivo autosómico, DA= dominante autosómico, RLX= Recesivo ligado al cromosoma X, DLX= Dominante ligado al cromosoma X

Extraído de www.omim.org

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

DR. MARTÍN...
Jefe del Departamento de Investigación y Docencia de Biotecnología

Reg. N° 723
12 ABR. 2018
Instituto Nacional de Salud del Niño
CERVO de Salud
CERVO: Que la presente copia fotostática es exactamente igual al original que se le hizo a la vista y que se devuelve en este mismo acto al interesado

IX. BIBLIOGRAFÍA

1. WHO | Genes and human disease [Internet]. WHO. [citado 12 de marzo de 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/genomics/public/geneticdiseases/en/index2.html>
2. INEI. Perú: Nacimientos, Defunciones, Matrimonios y Divorcios, 2011 [Internet]. 2013 [citado 27 de mayo de 2017]. Disponible en: http://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib1081/libro.pdf
3. Richter T, Nestler-Parr S, Babela R, Khan ZM, Tesoro T, Molsen E, et al. Rare Disease Terminology and Definitions—A Systematic Global Review: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group. Value Health. septiembre de 2015;18(6):906-14.
4. Rath A, Aymé S, Bellet B. Classification of rare diseases: a worldwide effort to contribute to the International Classification of Diseases. Orphanet J Rare Dis. 2010;5(1):O21.
5. OMIM Gene Map Statistics [Internet]. [citado 11 de octubre de 2017]. Disponible en: <https://www.omim.org/statistics/geneMap>
6. Ezkurdia I, Juan D, Rodriguez JM, Frankish A, Diekhans M, Harrow J, et al. Multiple evidence strands suggest that there may be as few as 19.000 human protein-coding genes. Hum Mol Genet. 15 de noviembre de 2014;23(22):5866-78.
7. David L. Rimoin, Reed E. Pyeritz, Bruce Korf. Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics. 6th ed. Academic Press; 2013.
8. OMIM - Online Mendelian Inheritance in Man [Internet]. [citado 15 de mayo de 2016]. Disponible en: <http://www.omim.org/>
9. The Phenomizer - Clinical Diagnostics with Similarity Searches in Ontologies [Internet]. [citado 11 de octubre de 2017]. Disponible en: <http://compbio.charite.de/phenomizer/>
10. Face2Gene Library | London Medical Database (LMD) – The Genetics Resource [Internet]. [citado 11 de octubre de 2017]. Disponible en: <http://suite.face2gene.com/lmd-library-london-medical-database-dysmorphology/>
11. POSSUMweb [Internet]. [citado 11 de octubre de 2017]. Disponible en: <https://www.possum.net.au/>
12. Douzgou S, Clayton-Smith J, Gardner S, Day R, Griffiths P, Strong K. Dysmorphology at a distance: results of a web-based diagnostic service. Eur J Hum Genet. marzo de 2014;22(3):327-32.
13. Mardis ER. Next-Generation Sequencing Platforms. Annu Rev Anal Chem. 12 de junio de 2013;6(1):287-303.
14. Advancements in Next-Generation Sequencing | Annual Review of Genomics and Human Genetics [Internet]. [citado 11 de octubre de 2017]. Disponible en: <http://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev-genom-083115-022413>



MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO
Jefe del Servicio de Genética y Citogenética
C.M.P. 17842 - DEN 0074-21348

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO
Jefe del Departamento de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos
C.M.P. 17842 - DEN 0074-21348

15. Warr A, Robert C, Hume D, Archibald A, Deeb N, Watson M. Exome Sequencing: Current and Future Perspectives. G3 Genes Genomes Genet. 1 de agosto de 2015;5(8):1543-50.
16. PDQ Cancer Genetics Editorial Board. Cancer Genetics Overview (PDQ®): Health Professional Version. En: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002 [citado 12 de octubre de 2017]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65761/>
17. Lazcano-Ponce E, Katz G, Allen-Leigh B, Magaña Valladares L, Rangel-Eudave G, Minoletti A, et al. Trastornos del desarrollo intelectual en América Latina: un marco para establecer las prioridades políticas de investigación y atención. 2013 [citado 27 de mayo de 2017]; Disponible en: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/9077>
18. Abarca Barriga, H. et al. Enfoque Diagnostico de la discapacidad intelectual | Revista Conexion Medica [Internet]. [citado 18 de mayo de 2016]. Disponible en: <http://revistaconexionmedica.com/?p=246>
19. Oberklaid F, Efron D. Developmental delay--identification and management. Aust Fam Physician. septiembre de 2005;34(9):739-42.
20. Liu T, Liu X, Li Y, Zhu C, Markey PS, Pelowski M. Assessing autism at its social and developmental roots: A review of Autism Spectrum Disorder studies using functional near-infrared spectroscopy. Neurolmage. 28 de septiembre de 2017;
21. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia. abril de 2014;55(4):475-82.
22. Auvin S, Cilio MR, Vezzani A. Current understanding and neurobiology of epileptic encephalopathies. Neurobiol Dis. agosto de 2016;92(Pt A):72-89.
23. Jain P, Sharma S, Tripathi M. Diagnosis and Management of Epileptic Encephalopathies in Children. Epilepsy Res Treat [Internet]. 2013 [citado 12 de octubre de 2017];2013. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3736403/>
24. Diago Cabezudo JI, Carrascosa Lezcano A, del Valle Núñez CJ, Ferrández Longás A, Gracia Bouthellier R, Pombo Arias M. [Idiopathic short stature: definition and treatment]. An Pediatr Barc Spain 2003. abril de 2006;64(4):360-4.
25. Klein, Eva, Gallardo, Bertha, Chávez, Miguel, Abarca-Barriga, Hugo. Atlas de dismorfología pediátrica. 1º Edición. Fondo Editorial del INSN; 2012.
26. Agamanolis, D. Muscular dystrophies and congenital myopathies [Internet]. [citado 12 de octubre de 2017]. Disponible en: <http://neuropathology-web.org/chapter13/chapter13cDystrophy.html>
27. ASALE R-. Diccionario de la lengua española - Edición del Tricentenario [Internet]. Diccionario de la lengua española. [citado 14 de octubre de 2017]. Disponible en: <http://dle.rae.es/?id=ANxRCgX>
28. Ian Young. Introduction to risk calculation in genetic counseling. Third Edition. OUP; 2007. 252 p.

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO
 MINISTERIO DE SALUD
 REGISTRO: 723
 12 ABR. 2018
 Lic. Carmen Lucia Vialto Espinoza
 Jefe del Organismo de Administración de
 FEDATARIO

CERTIFICADO: Que la presente copia fotostática es exactamente igual al original que he tenido a la vista y que he devuelto en este mismo acto al interesado

MINISTERIO DE SALUD
 INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

Dr. Miguel Ángel P. Pastor
 Jefe del Servicio de Genética y EM
 C.M.R. 17840 - REN 874-21346

MINISTERIO DE S. LUD
 INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

DR. MARCO ANTONIO ZORRERO
 Jefe del Departamento de Investigación
 y Docencia de Biotecnología
 G.M.P. 11582 R.N.E. 1222

29. Gilissen C, Hehir-Kwa JY, Thung DT, van de Vorst M, van Bon BWM, Willemsen MH, et al. Genome sequencing identifies major causes of severe intellectual disability. *Nature*. 17 de julio de 2014;511(7509):344-7.
30. Vissers LELM, Gilissen C, Veltman JA. Genetic studies in intellectual disability and related disorders. *Nat Rev Genet*. enero de 2016;17(1):9-18.
31. Evers C, Staufner C, Granzow M, Paramasivam N, Hinderhofer K, Kaufmann L, et al. Impact of clinical exomes in neurodevelopmental and neurometabolic disorders. *Mol Genet Metab*. agosto de 2017;121(4):297-307.
32. Lin Z, Liu Z, Li X, Li F, Hu Y, Chen B, et al. Whole-exome sequencing identifies a novel de novo mutation in DYNC1H1 in epileptic encephalopathies. *Sci Rep*. 21 de marzo de 2017;7(1):258.
33. Valencia CA, Husami A, Holle J, Johnson JA, Qian Y, Mathur A, et al. Clinical Impact and Cost-Effectiveness of Whole Exome Sequencing as a Diagnostic Tool: A Pediatric Center's Experience. *Front Pediatr*. 2015;3:67.
34. C Yuen RK, Merico D, Bookman M, L Howe J, Thiruvahindrapuram B, Patel RV, et al. Whole genome sequencing resource identifies 18 new candidate genes for autism spectrum disorder. *Nat Neurosci*. 6 de marzo de 2017;
35. Lee SH, Song WJ. Chromosomal Microarray Testing in 42 Korean Patients with Unexplained Developmental Delay, Intellectual Disability, Autism Spectrum Disorders, and Multiple Congenital Anomalies. *Genomics Inform*. septiembre de 2017;15(3):82-6.
36. Ansel A, Rosenzweig JP, Zisman PD, Melamed M, Gesundheit B. Variation in Gene Expression in Autism Spectrum Disorders: An Extensive Review of Transcriptomic Studies. *Front Neurosci [Internet]*. 5 de enero de 2017 [citado 13 de marzo de 2017];10. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5214812/>
37. Forman EB, Gorman KM, Conroy J, Arthur N, Grant C, Ennis S, et al. Cost of exome sequencing in epileptic encephalopathy: is it «worth it»? *Arch Dis Child*. 22 de septiembre de 2017;
38. Wang J, Gao H, Bao X, Zhang Q, Li J, Wei L, et al. SCN8A mutations in Chinese patients with early onset epileptic encephalopathy and benign infantile seizures. *BMC Med Genet*. 18 de septiembre de 2017;18(1):104.
39. Bruun TUJ, DesRoches C-L, Wilson D, Chau V, Nakagawa T, Yamasaki M, et al. Prospective cohort study for identification of underlying genetic causes in neonatal encephalopathy using whole-exome sequencing. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. 17 de agosto de 2017;
40. Kang MJ. Novel genetic cause of idiopathic short stature. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. septiembre de 2017;22(3):153-7.
41. Hattori A, Katoh-Fukui Y, Nakamura A, Matsubara K, Kamimaki T, Tanaka H, et al. Next generation sequencing-based mutation screening of 86 patients with idiopathic short stature. *Endocr J*. 3 de agosto de 2017;
42. Sangsin A, Srichomthong C, Pongpanich M, Suphapeetiporn K, Shotelersuk V. Whole-exome sequencing reveals a novel COL2A1 mutation in a patient with

12 ABR. 2018

723

Reg.: Nº

Lic. Carmen Linares Espinoza
Jefe del Organismo de Administración de
Archivos - Archivo Central
FEDATARIO - INSN

spondylo-epiphyseal dysplasia congenita. Genet Mol Res GMR. 11 de marzo de 2016;15(1):15017624.

43. Cho SY, Jin D-K. Guidelines for genetic skeletal dysplasias for pediatricians. Ann Pediatr Endocrinol Metab. diciembre de 2015;20(4):187-91.
44. Meng L, Pammi M, Saronwala A, Magoulas P, Ghazi AR, Vetrini F, et al. Use of Exome Sequencing for Infants in Intensive Care Units: Ascertainment of Severe Single-Gene Disorders and Effect on Medical Management. JAMA Pediatr. 2 de octubre de 2017;e173438.
45. Gómez-González C, Esteban-Rodríguez MI, Ruano Y, Vallespín E, Lapunzina P, Martínez P, et al. Molecular Diagnosis of Limb-girdle Muscular Dystrophy Type 2A by Next-generation Sequencing. Ann Indian Acad Neurol. 2017;20(2):164-5.
46. Fu X, Liu A, Yang H, Wei C, Ding J, Wang S, et al. [Application of targeted capture technology and next generation sequencing in molecular diagnosis of inherited myopathy]. Zhonghua Er Ke Za Zhi Chin J Pediatr. octubre de 2015;53(10):741-6.

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

Dr. Juan Méndez Pastor
Jefe del Departamento de Genética y EIM
C.M.P. 2074-21349

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

DR. MARIO LÓPEZ FLORES
Jefe del Departamento de Investigación
y Docencia de Biotecnología
C.M.P. 17582 R.N.E. 4258

PERU	Ministerio de Salud	Instituto Nacional de Salud del Niño - Breña
CERTIFICADO: Que la presente copia fotostática es exactamente igual al original que he tenido a la vista y que he devuelto en este mismo día al interesado.		
12 ABR. 2018		
723		
Reg.: N°		
Lic. Carmen Lucía Martínez Espinoza Jefe del Organismo de Administración de Archivos - Archivo Central FEDATARIO - INSN		