



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

**ESTUDIO DE ASOCIACIÓN DE 6 POLIMORFISMOS – SNP-
RELACIONADOS CON EL TRASTORNO DE DESARROLLO DE LA
COORDINACIÓN EN NIÑOS Y NIÑAS COLOMBIANOS DE 7 A 16
AÑOS: ESTUDIO PILOTO**

ANGELICA JHOAN ALARCÓN GARCÍA

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Maestría en Neurociencias
Bogotá, Colombia

2015

**ESTUDIO DE ASOCIACIÓN DE 6 POLIMORFISMOS – SNP-
RELACIONADOS CON EL TRASTORNO DE DESARROLLO DE LA
COORDINACIÓN EN NIÑOS Y NIÑAS COLOMBIANOS DE 7 A 16
AÑOS: ESTUDIO PILOTO**

ANGELICA JHOAN ALARCÓN GARCÍA

Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de:

Magister en Neurociencias

Director:

Doctor Juan José Yunis Londoño

Codirector:

Doctor Rafael Antonio Vásquez Rojas

Grupo de Investigación:

Patología Molecular

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Maestría en Neurociencias

Bogotá, Colombia

2015

A Olga Luz Peñas F. tu vida y tu lucha son una inspiración constante que me permiten seguir adelante a pesar de cualquier dificultad, Agradezco a la vida por darme la oportunidad de conocerte, aprender constantemente de tu existencia y convertirme en una mejor persona y profesional cada día.

Agradecimientos

A mi hermosa familia, Especialmente a mi Mama por apoyarme y estar conmigo en todo momento, por acompañarme en cada etapa, animarme y no dejar que me rinda nunca.

Al Doctor Juan José Yunis Londoño, Director del Proyecto y Profesor Titular del Departamento de Patología de la Universidad Nacional de Colombia, por sus enseñanzas, su apoyo incondicional y la confianza depositada; Gracias por creer en mi trabajo e invitarme a ser mejor cada día.

Al Doctor Rafael Vásquez Rojas, Codirector del proyecto y profesor titular del Departamento de Psiquiatría de la Universidad Nacional de Colombia, por estar presente en cada momento y su apoyo incondicional.

A mi Compañera Irene Riveros, Estudiante de Maestría en Neurociencias de la Universidad Nacional de Colombia, por acompañarme y apoyarme en cada una de las etapas de realización del proyecto. Gracias por el ánimo, los momentos difíciles, alegres, pero sobre todo por el aprendizaje.

A los niños y padres participantes en este proyecto, por permitirme conocerlos y aprender de sus experiencias.

A las instituciones pedagógicas y centros de atención integral que me permitieron realizar el proyecto en sus instalaciones, por el apoyo y disposición constantes para que el proyecto se llevara a cabo de la mejor manera y en el tiempo adecuado.

Resumen

Introducción: El Trastorno de Desarrollo de la Coordinación (TDC) se caracteriza por un déficit en las habilidades perceptivo motoras, que no está asociado a una enfermedad médica general y no cumple los criterios de un trastorno generalizado del desarrollo. un estudio de Asociación Amplia del Genoma (GWAS) para problemas de coordinación motora en niños con Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad estableció una posible asociación entre la presencia de 19 polimorfismos SNP con el desarrollo del TDC. Los genes y polimorfismos con mayor asociación fueron el gen MAP2K5 (rs16951001, rs11638507,rs1724140,rs1878699) y el gen CHD6 (rs4812506, rs761024). **Objetivo:** Establecer si la presencia de los polimorfismos SNPs en los genes MAP2K5 y CHD6 son un factor de riesgo genético para el desarrollo del Trastorno del Desarrollo de la Coordinación en niños, niñas y adolescentes colombianos de 7 a 16 años de edad y población control. **Metodología:** Estudio de casos y controles. Se aplicaron dos evaluaciones para determinar el perfil motor de cada participante y se extrajo una muestra de material genético proveniente de células bucales, las cuales se procesaron en el laboratorio para determinar el genotipo de cada uno de los polimorfismos. **Resultados:** No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de los polimorfismos de los genes MAP2K5 and CHD6 y el desarrollo del trastorno TDC en la muestra analizada. Se observó que las dificultades motoras más frecuentes se encuentran en la dimensión de destreza manual y coordinación manual tanto en casos como controles.

Palabras clave: Polimorfismo de Nucleótido Simple (SNP) - Trastorno de Desarrollo de la Coordinación -SnapShot - PCR multiplex

Abstract

Introduction: Developmental Coordination Disorder (DCD) is characterized by a deficit in the perceptual motor skills, which are not associated to a general medical condition and do not meet the criteria of a pervasive developmental disorder; a Genome Wide Association study for motor coordination problems in children with Attention Deficit Disorder and Hyperactivity established a possible association between the presence of 19 SNPs polymorphisms and the development of the DCD. Genes and polymorphisms with the highest association were MAP2K5 (rs16951001, rs11638507, rs1724140, rs1878699) and CHD6 (rs4812506, rs761024) genes. **Objective:** To establish the association of MAPK5 and CDH6 SNPs polymorphisms as genetic risk factor for the development of Developmental Coordination Disorder in children and adolescents of Colombia between ages 7 to 16. **Methodology:** A case-control study. Two evaluations to determine the motor profile for each participant were applied. In addition, genetic material from buccal swab, was extracted and processed in the laboratory for genetic polymorphisms. **Results:** There is not a statistically significant association between the presence of any MAP2K5 and CHD6 polymorphisms and the development of DCD in the sample analyzed. The most frequent motor difficulties were found in the dimension of manual dexterity and coordination, both in cases and controls.

Keywords: : Single Nucleotide Polymorphism (SNP) - Developmental Coordination Disorder - SnapShot - Multiplex PCR.

Contenido

	Pág.
Resumen.....	VIII
Lista de figuras.....	XIII
Lista de tablas	XIV
Introducción	1
1. Planteamiento del Problema.....	5
2. Justificación	7
3. Objetivos.....	9
3.1 Objetivo General	9
3.2 Objetivos Específicos	9
4. Marco Teórico.....	11
4.1. Trastorno del Desarrollo de la Coordinación.....	11
4.2 Polimorfismo de Nucleótido Simple.....	14
4.3 Mitogen Activated protein Kinase 5 (MAP2K5).....	15
4.4 Chromodomain Helicase DNA Binding Protein 6 (CHD6).....	16
5. Metodología	17
5.1 Población	17
5.2 Evaluación Motora	18
5.3 Instrumentos	18
5.4 Toma de Muestras	23
5.5 Extracción, Purificación, cuantificación y almacenamiento de ADN.....	23
5.6 Reacción en Cadena de la Polimerasa PCR Múltiple.....	26
5.7 SnapShot	28
6. Resultados y Discusión	32
6.1 Resultados.....	32

6.2 Discusión.....	35
A. Anexo: Consentimiento Informado.....	39
B. Anexo: Polimorfismos SNP relacionados con problemas de coordinación Motora.....	41
C. Anexo: Formatos Evaluación Motora	42
D. Anexo: Frecuencias Alélicas, Genotípicas y Equilibrio Hardy Weinberg	44
E. Anexo: Matriz	46
7. Bibliografía	51

Lista de figuras

	Pág.
Figura 1: Esquema del acto motor	12
Figura 2: Esquema del acto motor Voluntario	12
Figura 3: Cuadernillos de anotación y calificación rangos de edad 7-10 años (fig.3a) y 11-16 años (fig. 3b).....	19
Figura 4: Curva normal, puntuaciones escalares y rangos percentiles del Test de la Batería MABC-2 Esquema del acto motor Voluntario	20
Figura 5: Formato de Registro y Calificación de la batería de evaluación motora BOT-2	21
Figura 6: Perfil Motor de la Batería BOT-2	21
Figura 7: Tabla de calificación Cuestionario de Desarrollo de la Coordinación.	22
Figura 8: Reporte de Cuantificación de ADN, NanoDrop 2000c Thermo Scientific.....	25
Figura 9: Foto ADN, gel Agarosa al 0.6%	25
Figura 10: Foto Producto de PCR Multiple, gel agarosa al 4%,.....	27
Figura 11: Primers Reacción SnapShot.....	29
Figura 12: Resultados SnapShot, pacientes Heterocigotos.....	31
Figura 13: Resultados SnapShot, pacientes Homocigotos.....	31

Lista de tablas

Tabla 1:	Pimers Forward y Reverse de los polimorfismos de los Genes MAP2K5 y CHD6.....	26
Tabla 2:	Componentes de la reacción de PCR Multiplex para los Genes MAP2K5 yCHD6.....	27
Tabla 3:	Programa para de la reacción de PCR Multiplex de los genes MAP2K5 y CHD6.....	27
Tabla 4:	Condiciones Purificación Producto de PCR Múltiple.....	28
Tabla 5:	Componentes Reacción SnapShot.....	29
Tabla 6:	condiciones Termociclador Reaccion SnapShot.....	29
Tabla 7:	Componentes y condiciones Purificacion Reaccion SnapShot.....	30
Tabla 8:	componentes Electroforesis capilar.....	30
Tabla 9:	Población Evaluada en la realización del Proyecto	33
Tabla 10:	Frecuencias Genotipicas de los SNPs de los genes MAP2K5 y CHD6	44
Tabla 11:	Frecuencias Alélicas de los SNPs de los Genes MAP2K5 y CHD6.....	44
Tabla 12:	Equilibrio Hady-Weinberg SNPs Genes MAP2K5 y CHD6.....	45
Tabla 13:	Matriz Regresión Múltiple.....	46

Lista de Graficas

	Pág.
Grafica1: Distribución por genero de los participantes entre casos y controles	32
Grafica 2: Desempeño Motor de casos y controles en cada Dimensión Motora	34

Introducción

El Trastorno de Desarrollo de la Coordinación (TDC) se caracteriza por un déficit en las habilidades perceptivo motoras, que no está asociado a una enfermedad médica general y no cumple los criterios de un trastorno generalizado del desarrollo (Frances, Pincus, First, & Widiger, 1995).

Las habilidades perceptivo motoras hacen referencia a aquellas habilidades que se desarrollan tanto a nivel cognitivo—perceptual, como a nivel del control motor voluntario durante la adquisición progresiva del movimiento en los primeros 7 años de desarrollo (Bundy, Lane, & Murray, 2002); durante este tiempo, el niño desarrolla diferentes habilidades integradas entre sí, pero pertenecientes a tres dimensiones establecidas para comprender de una manera integral la ejecución de un acto motor voluntario, estas son la dimensión motriz, cognitiva y emocional.

La dimensión motriz comprende habilidades específicas y relacionadas con la evolución de la tonicidad, el desarrollo del control y disociación de movimientos, desarrollo de la eficiencia motriz, entendida como la rapidez y precisión, desarrollo de las posibilidades de equilibrio y la definición y confirmación de la lateralidad. La dimensión cognitiva comprende habilidades como la orientación espacial, la estructuración espacial, y organización espacial. Por último, la dimensión emocional comprende habilidades como la atención, memoria y el pensamiento; el desarrollo y la adquisición progresiva de estas habilidades le permiten al niño una participación adaptativa a las demandas de su ambiente (Salgado & Espinoza, 2008).

La adaptación a las demandas del ambiente es visible a través del análisis del desempeño de los niños en actividades de la vida diaria tales como baño, vestido, alimentación y traslados entre otros; actividades académicas como la escritura, lectura,

comprensión matemática, y actividades de esparcimiento como el juego, deportes, y la interacción con pares; su participación en diferentes escenarios es posible a través de la ejecución de actos motores voluntarios aprendidos a través de la experiencia.

La ejecución de un acto motor voluntario es el resultado de tres procesos relacionados entre sí: percepción de un estímulo, el procesamiento y elaboración de una respuesta y la ejecución de la respuesta para ese estímulo en particular. (Bundy et al., 2002).

En la percepción del estímulo se tienen en cuenta aquellas habilidades que le permiten al niño discriminar el tipo de estímulo que se le presenta, haciendo uso de sus sistemas sensoriales como el visual, auditivo, táctil, gustativo, olfativo, propioceptivo y vestibular; en este proceso el individuo intenta determinar que estímulo está llegando a su cuerpo, evaluarlo y predecir una respuesta posible; la percepción se define como aquellas vivencias que cada individuo experimenta a partir de las sensaciones provocadas por un estímulo. Durante la fase de procesamiento y decisión el individuo elabora la respuesta de acuerdo con la información recibida durante la percepción del estímulo; finalmente durante la ejecución se define la organización motriz, que coordinara las diferentes acciones de los grupos musculares encargados en la respuesta programada previamente.

Teorías evolutivas apoyan la idea que estas habilidades se desarrollan y/o se adquieren en determinados estadios de desarrollo, los cuales son determinados o responden a procesos madurativos, Autores como Wallen (1955) y Piaget (1977) hacen referencia a la aparición o posesión de estas habilidades en los estadios de desarrollo establecidos por ellos, haciendo énfasis en la importancia del desarrollo de estas habilidades y su contribución al desarrollo de funciones psicológicas y el desarrollo en general o estableciendo una relación entre motricidad y evolución de la inteligencia (Diaz,1999).

Muy pocos estudios han explorado el componente genético en trastornos que involucren la coordinación. Recientemente, en un estudio de Asociación Amplia del Genoma (GWAS) para problemas de coordinación motora en niños con Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) en Holanda, se estableció una posible relación entre la presencia de 19 polimorfismos SNP (Single Nucleotide Polimorphisms) (anexo 2), y el desarrollo del Trastorno de Desarrollo de la Coordinación (TDC), con una significancia

estadística ($P < 0.0001$); a través del análisis bioinformático se encontró una relación significativa entre la presencia de genes relacionados con el crecimiento de neuritas y funciones musculares (Fliers et al., 2012).

Entre los genes y polimorfismos SNP con mayores puntuaciones se encontró el gen MAP2K5 (rs16951001, rs11638507, rs17241403 y rs1878699) relacionado con el síndrome de piernas inquietas (Yang et al., 2011); un desorden sensitivo – motor primario caracterizado por una fuerte e irresistible urgencia de mover las piernas, involucrando una o ambas piernas, acompañado de una sensación desagradable en ellas, los síntomas se hacen más evidentes y empeoran durante periodos de reposo, sueño y/o inactividad (Montes, 2009).

Adicionalmente, el gen CHD6 (rs4812506 y rs761024), relacionado previamente con problemas de coordinación motora en ratones (Fliers et al., 2012); En Colombia no hay reportes de estudios realizados relacionados con factores genéticos hereditarios para el desarrollo del TDC.

El presente estudio pretende determinar si existe una relación entre el Trastorno del Desarrollo de la Coordinación (TDC) y 6 polimorfismos SNP de los genes MAP2K5 y CHD6 respectivamente, para determinar si estos polimorfismos son factores de riesgo para el desarrollo de esta condición.

1. Planteamiento del Problema

Algunos autores consideran que el TDC no es un trastorno patológico en sí, sino que responde a eventualidades normales durante el desarrollo, que se van superando a medida que la persona se va haciendo adulta; sin embargo investigaciones han confirmado el TDC como un trastorno que genera un gran impacto en la vida de los niños y niñas que lo presentan, ya que no se resuelve de manera espontánea, y trae consecuencias en la vida adulta. (Redondo, 2009).

Este impacto puede observarse en el bajo rendimiento académico de los niños que presentan este trastorno; los niños suelen tener problemas con las materias de matemáticas, escritura y educación física; en algunos casos son aislados por sus compañeros por no tener las habilidades y destrezas necesarias para juegos de competición, coordinación y agilidad entre otros y en otros casos, son los niños que presentan TDC los que prefieren no participar en actividades con demanda física, prefiriendo actividades ligadas al uso del computador (Poulsen, Ziviani, Cuskelly, & Smith, 2007).

A través de estudios de neuroimágenes se relacionan características neuropatológicas de los problemas de coordinación motora como: dificultades en la maduración del cerebro, las desviaciones funcionales en los ganglios basales, lóbulo parietal y el cerebelo (Bo & Lee, 2013; Gabbard & Cacola, 2010). Resaltando la dificultad del sistema neuronal en iniciar y estimular el comportamiento eficiente del cuerpo con relación a su ambiente (Salamanca, 2012).

En función de los criterios diagnósticos establecidos en el *DSM-IV-TR* y la *CIE-10*, La prevalencia del trastorno de Desarrollo de la Coordinación es del 5-6% de la población infantil en edad escolar, también se ha reportado una mayor prevalencia en los varones que en las niñas con una proporción de 3:1 (Zwicker, Missiuna, Harris, & Boyd, 2012), sin embargo, este Trastorno de Desarrollo de la Coordinación ha sido altamente relacionado

en comorbilidad con el Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) con al menos una prevalencia del 30% al 50% de los niños diagnosticados con TDAH (Fliers et al., 2012).

Varios estudios han indicado la dificultad para determinar la prevalencia real del TDC en la población infantil; ya que algunos consideran como criterios solo las dificultades motoras pero no las habilidades cognitivas ni el impacto en las actividades de la vida diaria (Zwicker et al., 2012); también se ha sugerido que la prevalencia del trastorno corresponde a la falta de conciencia del mismo.

Estudios han referido la alta prevalencia del TDC con otros trastornos del aprendizaje como problemas del lenguaje, dislexia y déficit de atención con hiperactividad (TDAH) (Redondo, 2009). Sin embargo son pocos los estudios que relacionan un patrón heredable como un factor de riesgo para el Trastorno del Desarrollo de la Coordinación; un primer estudio se realizó en gemelos (Fliers et al., 2012) estableciendo que este trastorno tiene un factor poligénico, es decir que es el resultado de la interacción de varios genes de efecto pequeño sumado con un ambiente desfavorable.

El estudio realizado por Fliers y colaboradores en el 2012 con niños con TDAH y TDC, estableció a través de un análisis bio-informático una posible relación significativa de asociación de 2 genes y sus polimorfismos CHD6 (rs4812506 y rs761024), y MAP2K5 (rs16951001, rs11638507, rs17241403 y rs1878699); como factores de riesgo para el desarrollo del Trastorno de Desarrollo de la Coordinación a través de un estudio amplio del genoma (WGAS).

Sin embargo no se ha realizado ningún estudio posterior que establezca la validez de la relación entre los 6 polimorfismos y el desarrollo del TDC con una patología diferente a la del estudio original (Fliers et al., 2012).

En este proyecto se quiere analizar si la relación entre la presencia de los 6 Polimorfismos SNP de los 2 genes (MAP2K5 y CHD6), con el desarrollo de TDC es significativa y puede considerarse un factor de riesgo; evaluando la presencia de los polimorfismos SNP, a través de la técnica SnapShot, en población infantil y adolescente con edades entre los 7 y 16 años que presentan TDC y en población control.

2. Justificación

El trastorno del Desarrollo de la Coordinación (TDC) genera un impacto en la vida de los niños y niñas que lo presentan; Los niños pre termino y con bajo peso al nacer, tienen un alto riesgo de presentar TDC y requieren de una atención especializada en los primeros años para confirmar un diagnóstico temprano y minimizar el impacto del trastorno en su desempeño en actividades académicas y de la vida diaria(Asonitou, 2012).

Este impacto puede observarse de manera diferente en cada niño; y no solo hace referencia al componente académico; el TDC también tiene un impacto emocional y social en la vida de los niños y niñas que lo presentan; varias investigaciones han demostrado que los niños diagnosticados con TDC evidencian dificultades académicas y son remitidos constantemente a Terapia Ocupacional(Redondo, 2009), lo cual genera un costo adicional en las familias y la utilización del tiempo de esparcimiento para asistir a las terapias, debido a que se observa deficiencia en actividades motoras, y de escritura, entre otras.

Los niños constantemente se aíslan, dejan de participar en juegos con pares y no realizan actividades deportivas para evitar el fracaso y la estigmatización en su ambiente escolar(Wu, Cairney, Lin, Li, & Song, 2011).

El estudio del trastorno de Desarrollo de la Coordinación, se ha centrado en su caracterización e influencias en la población infantil, a nivel físico, social y emocional, y los estudios relacionados con su etiología, se han centrado en establecer una relación de dicho trastorno con factores ambientales desfavorables y pobre estimulación en periodos críticos del desarrollo infantil(Debrabant, Gheysen, Caeyenberghs, Van Waelvelde, & Vingerhoets, 2013).

Sin embargo hay muy pocos estudios que determinan si existen factores genéticos que estarían relacionados con el desarrollo de este trastorno, adicionales a los factores

ambientales; estos estudios determinan que el Trastorno de Desarrollo de la coordinación es una entidad multifactorial en el que los factores genéticos y ambientales desempeñan un papel fundamental. En Colombia no se han realizado este tipo de estudios de asociación de factores genéticos como factores de riesgo para el desarrollo de dicho trastorno.

Los 2 genes y sus polimorfismos SNP, CHD6 (rs4812506 y rs761024), y MAP2K5 (rs16951001, rs11638507, rs17241403 y rs1878699); relacionados con el desarrollo del Trastorno de Desarrollo de la Coordinación, tienen funciones específicas del desarrollo neuronal, crecimiento de neuritas y desarrollo óptimo del sistema músculo esquelético entre otras; sus alteraciones por separado generan síndromes genéticos complejos como Síndrome de Piernas Inquietas, y problemas de coordinación entre otros (Fliers et al., 2012); sin embargo la presencia en conjunto de los polimorfismos relacionados previamente, permitiría determinar si están asociados a un proceso de desarrollo deficitario a nivel motor.

Los estudios previamente realizados que relacionan factores genéticos como factores de riesgo, han estudiado el Trastorno de Desarrollo de la Coordinación en comorbilidad con otra entidad patológica, generalmente TDAH (Artigas, 2003), sin embargo el TDC puede presentarse en comorbilidad con otros trastornos de aprendizaje y el desarrollo tales como la dislexia, el síndrome de Asperger, y Alergias.

A través de estudios de la función pulmonar, se ha establecido que los niños que presentan TDC, presentan una deficiencia en la función pulmonar y cardiorrespiratoria en actividades motoras en comparación con niños con un desarrollo psicomotor típico; esto dificulta la participación de los niños con TDC en actividades deportivas y de juego con pares en el ámbito social y de educación física en el ámbito académico (Wu et al., 2011).

3. Objetivos

4.1 Objetivo General

Identificar la asociación de los SNP de los genes CHD6 (rs4812506 y rs761024), y MAP2K5 (rs16951001, rs11638507, rs17241403 y rs1878699); con el desarrollo del Trastorno de Desarrollo de la Coordinación (TDC) en una muestra de población infantil y adolescente colombiana de 7 a 16 años de edad y en población control.

4.2 Objetivos Específicos

4.2.1 Determinar las frecuencias alélicas y genotípicas de los polimorfismos de los genes CHD6 (rs4812506 y MAP2K5 (rs16951001, rs11638507, rs17241403 y rs1878699); en una muestra infantil y adolescente colombiana con trastorno de desarrollo de la coordinación (TDC) y en una muestra de población control.

4.2.2 Evaluar si las frecuencias genotípicas están en equilibrio Hardy-Weinberg para los genes CHD6 (rs4812506 y MAP2K5 (rs16951001, rs11638507, rs17241403 y rs1878699) en una muestra de población infantil y adolescente colombiana con trastorno de desarrollo de la coordinación (TDC) y en una muestra de población control.

4.2.3 Establecer si existe o no asociación entre de los polimorfismos de los genes CHD6 (rs4812506 y MAP2K5 (rs16951001, rs11638507, rs17241403 y rs1878699); como factores de riesgo para el desarrollo del Trastorno de Desarrollo de coordinación (TDC)

4.Marco Teórico

4.1 Trastorno de desarrollo de la coordinación

El trastorno del desarrollo de la coordinación es una condición deficitaria en la ejecución del acto motor, como resultado de dificultades en el planeamiento motor o praxis. La praxis se entiende como la habilidad de planear y ejecutar movimientos coordinados en tiempo y espacio; este acto motor se compone de procesos de ideación, planeación y ejecución(Bundy et al., 2002).

El proceso de ideación hace referencia a “saber que hacer” o la conceptualización de una acción, es una función cortical que no puede ser localizada en ninguna área del cerebro en particular, sin embargo es claro que la participación de la corteza prefrontal es fundamental en este proceso; ya que desempeña un papel importante en el establecimiento de metas.

A través de estudios de neuroimagen se estableció que esta área se activa cuando estas metas están dirigidas a la ejecución de secuencias de movimientos en una determinada situación, especialmente cuando es nueva (Bundy et al., 2002)

El proceso de planeación hace referencia a “cómo hacer”, este proceso es necesario ya que describe el proceso de traducción de una estrategia de movimiento en las tácticas del movimiento; es decir la selección del movimiento apropiado, este proceso depende principalmente de la información propioceptiva.

El proceso de ejecución que especifica como la corteza motora provee los mecanismos de ejecución de los movimientos seleccionados en la realización de una acción voluntaria, a través de la recepción de los inputs propioceptivos provenientes de músculos y articulaciones, esta información hace relevo en el tálamo con proyecciones subcorticales desde la corteza somatosensorial; de vuelta la información proveniente del

área motora primaria es transmitida a los músculos por los tractos cortico espinal y cortico bulbar; sin embargo en este proceso también participa el cerebelo en procesos de aprendizaje motor modificados a través de la experiencia y los ganglios basales, quienes participan en la automatización e imitación de movimientos así como la motivación y emoción, procesos importantes para la praxis motora (Wolpert, Diedrichsen, & Flanagan, 2011).

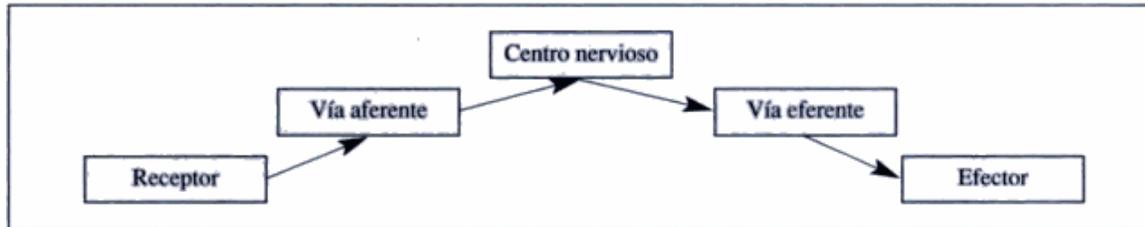


Fig. 1: esquema del acto motor (Diaz, 1999)

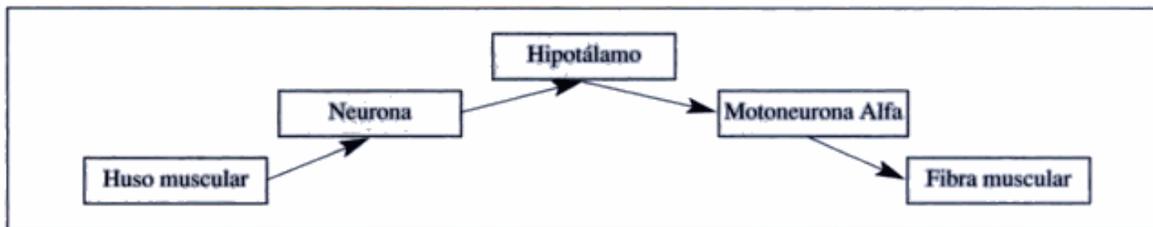


Fig. 2: esquema del acto motor voluntario (Diaz, 1999)

Se utiliza el término Trastorno ya que es posible señalar la presencia de un comportamiento o de un grupo de síntomas a través de la observación directa en la práctica clínica, que en la mayoría de los casos se acompañan de malestar o interfieren en el desempeño de las actividades de la vida diaria del niño o niña (Organization, 2010); tanto en la CIE 10 como en el DSM IV, este trastorno está Clasificado como Trastorno de Desarrollo de la Coordinación (TDC) con el código F82.

Allí se describe que es una entidad caracterizada por un déficit en las habilidades motoras gruesas y/o finas de niños y niñas generalmente en edad escolar; este déficit no se debe a una enfermedad neurológica de base o un trastorno generalizado del desarrollo, y si existe una alteración mental, el desempeño motor de estos niños debe evidenciarse por debajo de lo esperado para un niño de su edad (Frances et al., 1995),

así mismo se considera que estas alteraciones que se pueden presentar tanto en la planeación como en la ejecución del acto motor, afectan significativamente el desempeño del niño en actividades de la vida diaria, actividades escolares, y actividades de esparcimiento como juego con pares y deportes(Cocks, 2009).

Las manifestaciones de este trastorno varían en función de la edad y el estadio evolutivo del desarrollo. Con una prevalencia del 5 al 7 % en niños de edad escolar; sin embargo no suele ser el motivo principal de consulta, este trastorno se suele asociar a otros trastornos de aprendizaje como alteraciones del comportamiento y trastornos de comunicación(Asonitou, 2012).

Al ser un trastorno heterogéneo se puede observar que algunos niños solo presentan dificultades en sus habilidades motoras gruesas, otros en habilidades motoras finas y otros en ambas; sin embargo independientemente de las habilidades que se encuentren afectadas, el aprendizaje y desempeño motor de estos niños, se observa más lento y menos preciso que el de un niño con un desarrollo típico(Zwicker et al., 2012).

El desempeño motor de los niños con TDC se caracteriza por una imprecisión o torpeza que se define como una lentitud o dificultad en el movimiento de las articulaciones, lo cual implica una dificultad en la integración de los grupos musculares agonistas y antagonistas, esto puede llegar a reducir el desempeño motor en actividades específicas y complejas como montar en bicicleta o escribir; así mismo se pueden observar movimientos adventicios, definidos como movimientos involuntarios que tienen lugar durante la realización del acto motor; como movimientos de grupos musculares que no estén relacionados con el movimiento; por ejemplo abrir la boca al correr o mover la lengua al escribir (WANG, 2009).

Los niños que presentan condiciones de comorbilidad de TDC con TDAH entre otros presentan habilidades psicosociales más pobres y tienen niveles más altos de síntomas depresivos que cuando no presentan el Trastorno de Desarrollo de la Coordinación; de igual manera los niños que presentan TDC tienen mayor riesgo de padecer Obesidad y enfermedades vasculares, debido al aislamiento y evitación de actividades motoras como juegos y deportes, a medida que van creciendo y las demandas cardiorrespiratorias se van haciendo más exigentes; es evidente que las habilidades cardiopulmonares de los

niños con un desarrollo típico son superiores a las de los niños que presentan TDC. (Zwicker et al., 2012).

La actividad física ayuda a los niños desde los primeros momentos como el nacimiento a que su desarrollo psicomotor, se desarrolle adecuadamente; adquiriendo habilidades y capacidades como la formación del esquema corporal, lateralización, coordinación dinámica, equilibrio, ejecución y disociación motriz, coordinación viso motora y control respiratorio entre otras; que le permitirán ejecutar actos motores eficientes para responder a las demandas del ambiente; específicamente en el contexto escolar.

Estas habilidades son importantes para el desarrollo de conceptos temporales y espaciales evidenciables en actividades de escritura, lectura y actividades deportivas o juego (Perez & Ideaspropias, 2004).

Son muy pocos los estudios genéticos realizados en TDC; en su mayoría se han realizado en gemelos y han estado encaminados a identificar tanto posibles factores de riesgo como su relación con diferentes entidades patológicas; el estudio realizado por Piek y colaboradores en el 2007 en gemelos homocigotos estableció que los síntomas depresivos y ansiosos son más frecuentes en los niños y adolescentes que presentan TDC en comorbilidad con TDAH (Piek, 2007)(Pearsall-Jones, 2011). Los estudios genéticos en TDC realizados por Fliers y colaboradores en el 2012 estuvieron encaminados a identificar posibles factores de riesgo genético para el desarrollo del TDC, encontrándose que el desarrollo de este trastorno no solo se debe a factores ambientales, sino a una interacciones de varios genes de impacto pequeño, asignándole un carácter poligénico(Fliers et al., 2012), sin embargo no hay estudios posteriores que validen lo encontrado por Fliers y colaboradores y en Colombia no hay reportes de estudios genéticos realizados en TDC.

4.2 Polimorfismo De Nucleótido Simple (SNP)

Un SNP se define como la variante genética más frecuentemente encontradas en el genoma humano, e implica el cambio de un nucleótido por otro en la secuencia; Aproximadamente uno de cada 1.000 nucleótidos del ADN humano puede variar en forma de un SNP; Los polimorfismos SNP son parte de la variación genética natural

dentro de una población y crean la diversidad, sin embargo para ser clasificado como un SNP, al menos el 1% de la población debe tener ese cambio (Kwok, 2003), algunos de los cambios de los nucleótidos tienen efecto directo de función, dependiendo del sitio de ubicación en el gen. El estudio de los polimorfismos SNP ha ampliado el conocimiento acerca del desarrollo de enfermedades complejas de origen multifactorial, aquellas que dependen de la acción en conjunto de varios genes combinado con la influencia de un ambiente enriquecido o empobrecido (Ramírez-Bello, J; et al.; 2013).

4.3 Mitogen Activated Protein Kinase 5 (MAP2K5)

La proteína codificada por este gen es una proteína quinasa de especificidad dual que pertenece a la familia de las MAP quinasas. Esta quinasa interactúa específicamente con y al mismo tiempo activa MAPK7/ERK5. Esta quinasa en sí mismo puede ser fosforilada y activada por MAP3K3/MEKK3, así como por las isoformas atípicas de proteína quinasa C (aPKC).

También actúa como un andamio para la formación terciaria MAP3K2/MAP3K3-MAP3K5-MAPK7 del complejo de señalización. La activación de esta vía parece jugar un papel crítico en la protección de células de la apoptosis inducida por el estrés, la supervivencia neuronal y el desarrollo cardíaco y la angiogénesis. La cascada de señales mediada por esta quinasa está implicada en la proliferación celular estimulada por factor de crecimiento y diferenciación de las células del músculo, al ser en sí misma una quinasa citoplasmática se expresa en muchos tejidos, incluyendo el músculo donde es particularmente abundante y el cerebro (Fliers et al., 2012)

Este gen se ubica en el cromosoma 15 en 15q23; ha sido relacionado con el desarrollo del síndrome de Piernas inquietas (Qinbo Yang, MS, et al.; 2011) a través de estudios de asociación amplia del genoma; así mismo este gen se asocia a la regulación del peso teniendo en cuenta el índice de masa corporal y se asocia a problemas de obesidad temprana (Rask-Andersen, M. et al; 2012).

4.4 Chromodomain Helicase DNA Binding Protein 6 (CHD6)

Es un gen de expresión ubicua y es particularmente abundante en regiones del cerebro de ratón adulto y en humanos, así como el cerebelo, médula, globo pálido, y el área retro-hipocampal. Los miembros de la Familia de proteínas CHD con sitios de unión al ADN, constituyen una familia denominada SNF2 y tienen funciones importantes en la regulación de genes, esto lo logran a través de la remodelación de la cromatina dependiente de ATP; estudios en ratones evidencian que la supresión del exón 12 del gen *Chd6* provoca actuaciones deterioradas en una variedad de pruebas sensoriomotoras, especialmente en la prueba de cornisa rotorod y el equilibrio en viga. (Lathrop, M. et al. 2010).

Se deben incluir tantos capítulos como se requieran; sin embargo, se recomienda que la tesis o trabajo de investigación tenga un mínimo 3 capítulos y máximo de 6 capítulos (incluyendo las conclusiones).

5. Metodología

5.1 Población

Niños, niñas y adolescentes colombianos de 7 a 16 años de edad, que asisten a colegios Públicos y privados de la Ciudad De Bogotá y sus alrededores; divididos en dos grupos de comparación, con criterios de inclusión/exclusión determinados.

Grupo 1 (Casos): conformado por 52 niños, niñas y adolescentes de 7 a 16 años que presentaron el Trastorno del Desarrollo de la Coordinación (TDC).

Criterios de Exclusión grupo 1

- ✓ Presencia de enfermedad neurológica, sensorial o trastorno generalizado del desarrollo
- ✓ Diagnostico comprobado de Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH)

Grupo 2 (controles): conformado por 101 niños, niñas y adolescentes de 7 a 16 años que no presentan el Trastorno del Desarrollo de la Coordinación (TDC)

Criterios de Exclusión grupo 2

- ✓ Presencia de TDC
- ✓ Presencia de enfermedad neurológica, sensorial o trastorno generalizado del desarrollo
- ✓ Diagnostico comprobado de Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH)

5.2 Evaluación Motora

Se realizó la presentación del proyecto a varias instituciones pedagógicas, y/o fundaciones especializadas en atención integral a niños y adolescentes en la ciudad de Bogotá y Municipios Aledaños como Chia-Cundinamarca. Las instituciones que participaron en este estudio fueron el Instituto Pedagógico Antonio Ramírez Montufar (IPARM); la Fundación CEDHI y Fundación Milagro de Amor en Bogotá y el Centro de Vida Sensorial del municipio de Chía-Cundinamarca.

Una vez obtenida la aprobación para el desarrollo del proyecto en cada una de las instituciones, se procedió a enviar los consentimientos informados a los acudientes de los niños, niñas y adolescentes que cumplían con el rango de edad. Aquellos niños, niñas y adolescentes que presentaron el consentimiento informado diligenciado adecuadamente, fueron tenidos en cuenta para el proceso evaluativo.

La evaluación de cada uno de los niños, niñas y adolescentes se realizó directamente en cada una de las instituciones que dieron su consentimiento para realizar el proyecto en sus instalaciones, así mismo fueron enviados formatos para ser diligenciados por padres y maestros con el fin de obtener la información motora y comportamental de cada uno de los niños tanto en la casa como en el colegio.

En total se evaluaron 153 niños logrando establecer un total de 52 casos 101 controles, teniendo en cuenta los criterios de inclusión previamente establecidos.

5.3 Instrumentos

- **TheMovementAssessmentBatteryfor Children-2 (MABC-2) (Henderson, Sugden, &Barnett, 2007):** su propósito es la identificación y Descripción de las deficiencias en el rendimiento motor de los niños 3-17 años de edad. El MABC-2 se compone de dos partes: la prueba de rendimiento y la lista de verificación. Las pruebas de rendimiento implican una serie de tareas motoras finas y gruesas, agrupadas en tres categorías: 1. Destreza manual, 2. Puntería y atrape, y 3. Equilibrio y la lista de

verificación es un listado del desempeño motor que para este estudio fue diligenciada por el acudiente y el docente director de grupo o docente de educación física; con el fin de determinar el desempeño motor del niño en sus actividades de la vida diaria en el colegio y en la casa.

Así mismo las pruebas motoras están clasificadas por rangos de edad determinados; en el estudio se utilizaron las pruebas motoras establecidas para las edades de 7 a 10 años y de 11 a 17 años (anexo 4).

La aplicación de esta prueba tuvo una duración de 30 minutos por cada participante, y su posterior calificación fue realizada con los baremos establecidos en el manual de calificación propio de la evaluación, de acuerdo a la edad cronológica del participante, estableciendo puntuaciones escalares y percentiles para cada una de las áreas motoras evaluadas y el desempeño motor global.

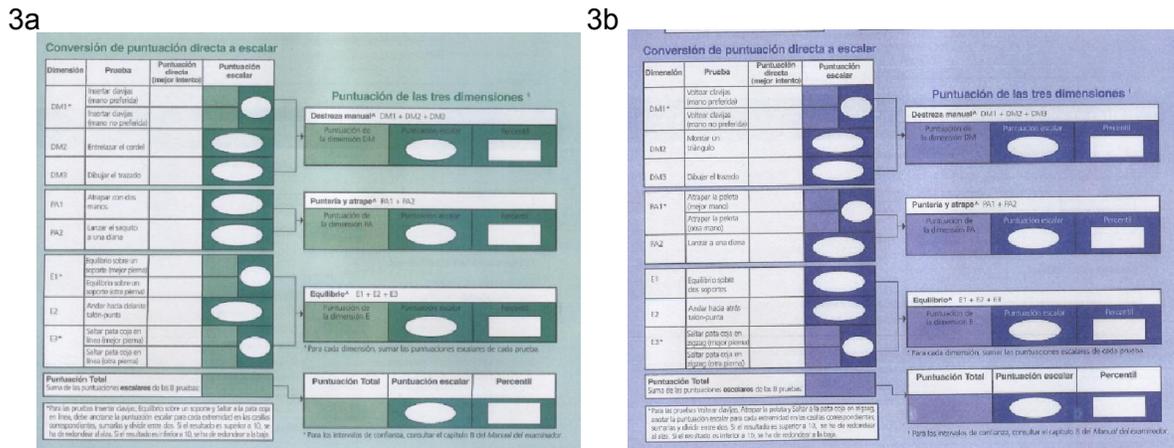


Fig. 3: cuadernillos de anotación y calificación rangos de edad 7-10 años (fig.3a) y 11-16 años (fig. 3b) respectivamente. (Henderson, Et al 2007)

Aquellas dimensiones motoras o desempeño motor global que tuvieron una puntuación escalar inferior a 7 y/o rango percentil inferior a 16, se consideraron como dificultades en el perfil motor de cada niño teniendo en cuenta los parámetros establecidos por la evaluación, adicionalmente estas puntuaciones se compararon con los reportes de docentes y acudientes, para identificar el impacto negativo o no de la dificultad motora en el desempeño de cada niño en actividades de la vida diaria.

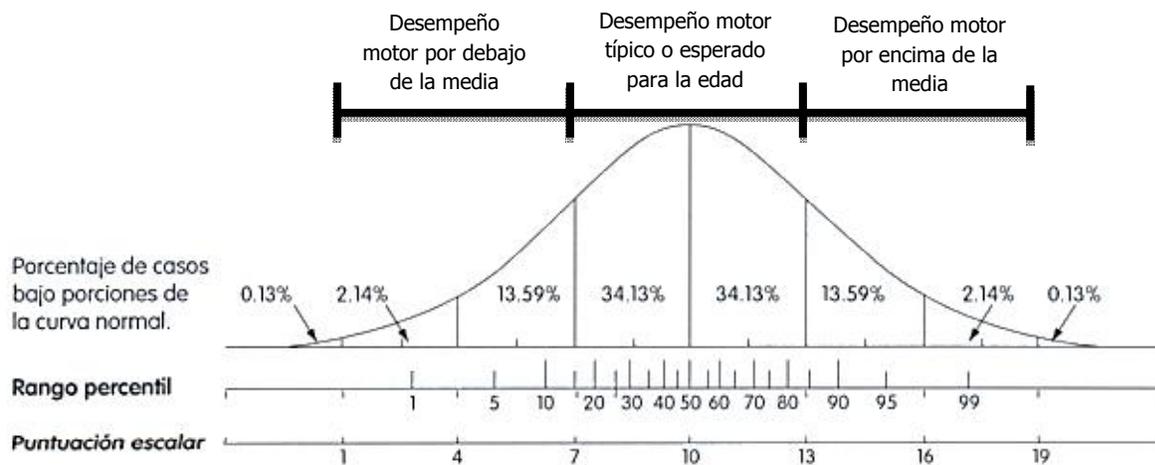


Fig.4: Curva normal, puntuaciones escalares y rangos percentiles del Test de la Batería MABC-2 (Henderson, Et al 2007)

- **Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition (BOT-2) (Robert H. Bruininks, & Brett D. Bruininks, 2005):** Este test permite evaluar las habilidades motoras finas y gruesas de niños y adolescentes de 4 a 21 años proporcionando un perfil del desempeño motor completo, con puntuaciones compuestas en cuatro áreas motoras y una gama global del desempeño motor; estas áreas son control manual fino, coordinación manual, coordinación corporal, fuerza y agilidad, e Integración motora global.

La aplicación de esta evaluación tuvo una duración de una (1) hora por cada participante, su posterior calificación se realizó teniendo en cuenta los baremos de calificación establecidos en el manual de acuerdo a la edad cronológica de cada uno de los participantes.

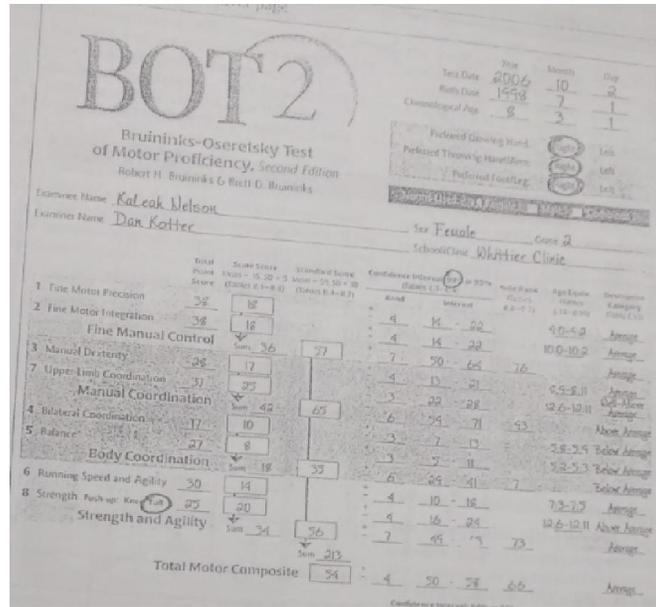


Fig. 5: Formato de Registro y Calificación de la batería de evaluación motora BOT-2 (Bruininks; et al, 2005)

Aquellas dimensiones motoras que obtuvieron un puntaje menor a 40 se consideraron dificultades motoras en el desempeño motor global de cada niño, teniendo en cuenta el rango de edad y la información reportada por sus acudientes y docentes, para establecer el perfil motor de cada niño.

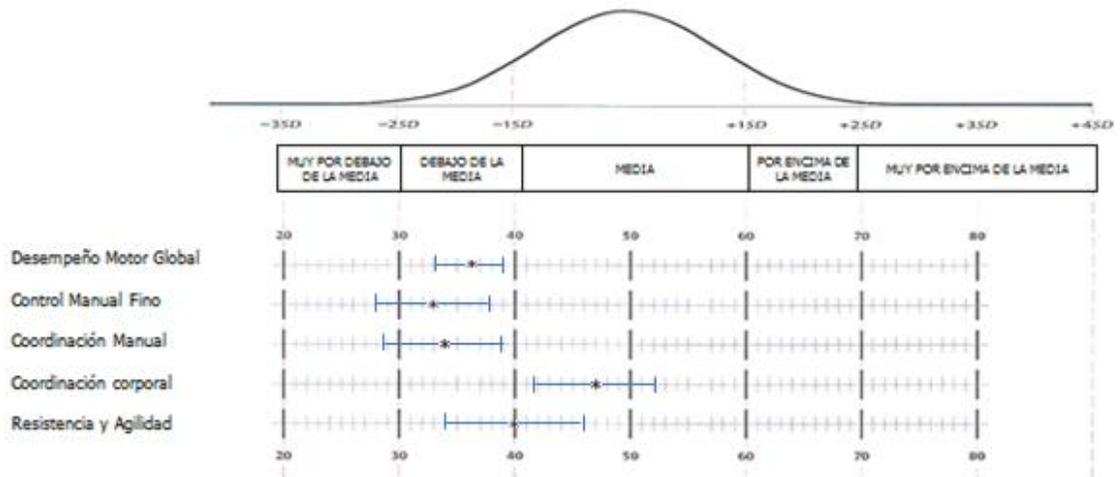


Fig. 6: Perfil Motor de la Bateria BOT-2 (Bruininks; et al, 2005)

- **Cuestionario para el diagnóstico de trastorno del desarrollo de la coordinación (Salamanca, et al. 2012):** cuestionario aplicado a padres que describe la conducta motora de los niños en sus actividades de la vida diaria; con el fin de confirmar el Diagnóstico de Trastorno de Desarrollo de la Coordinación, establece por rangos de

edad los puntajes que permiten establecer la sospecha o no de la presencia del trastorno.

Para su calificación se tuvieron en cuenta las especificaciones del autor; las cuales agrupan las actividades evaluadas en tres dimensiones, control durante el movimiento, motricidad fina y coordinación general.

El acudiente debe calificar según observación directa de 1 a 5, siendo el 1 el puntaje más bajo y 5 el máximo, la ejecución del niño, niña o adolescente en diferentes actividades motoras, el acumulado total se compara con la siguiente tabla para establecer si hay sospecha o no de la presencia del trastorno.

Para niños en edad de 5 años 0 meses a 7 años y 11 meses	
15 - 46	Indicación de TDC o sospecha de TDC Probablemente no hay TDC
47 – 75	
Para niños en edad de 8 años 0 meses a 9 años 11 meses	
15 – 55	Indicación de TDC o sospecha de TDC Probablemente no hay TDC
56 – 75	
Para niños en edad de 10 años 0 meses a 15 años	
15 – 57	Indicación de TDC o sospecha de TDC Probablemente no hay TDC
58 - 75	

Fig. 7: tabla de calificación Cuestionario de Desarrollo de la Coordinación.
(Salamanca, et al. 2012)

- **Escala de Conners Abreviada (ATRS)(C. Keith Conners):** cuestionario de conducta dirigido a padres y profesores, es utilizado para identificar algunos síntomas y conductas asociadas al El Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH).

- **Cuestionario de Swanson, Nolan y Pelham SNAP:** cuestionario para padres y maestros, consta de 18 preguntas divididas en 2 subescalas; nueve preguntas para la subescala de atención y nueve para la de hiperactividad impulsividad. Es utilizado para identificar conductas y síntomas asociadas al El Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH).

Estos Cuestionarios fueron Calificados bajo la supervisión de un Psiquiatra para determinar la sospecha o no de la presencia del Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad.

5.4 Toma de muestras

las muestras de ADN se obtuvieron previa firma del consentimiento informado por parte de los acudientes de cada participante, a través del Frote o exfoliación del carrillo de la boca y lengua para la recolección de células bucales, con baja lenguas y solución salina en un tubo falcón de 50 ml.

- Se mantuvieron refrigeradas para evitar la degradación del ADN y se llevaron al laboratorio donde se almacenaron y conservaron a -20°C para su posterior procesamiento.

- Para el almacenamiento de cada muestra, se realizó el siguiente protocolo:

1. Centrifugar los tubos Falcón a 2500 rpm durante 5 minutos.
2. Descartar la solución salina, conservando solo el botón de células.
3. Agregar 1000 μl de Solución Salina y Mezclar en vórtex durante 10 segundos.
4. Marcar 2 tubos Eppendorf con el código de cada muestra y la fecha.
5. A un tubo Eppendorf agregar 200 μl de la muestra y guardar a -20°C en una caja de crio preservación para su posterior procesamiento o aislamiento de ADN.
6. Al otro tubo agregar los 800 μl restantes de la muestra y almacenar a -20°C en una caja de crio preservación con el fin de tener material genético de reserva.

5.5 Extracción, Purificación, cuantificación y almacenamiento de ADN

- ✓ La extracción se llevó a cabo con el Kit QIAamp® DNA Mini Bloodkit de Qiagen; siguiendo el siguiente protocolo:

Nota: 15 minutos antes de comenzar encender el Baño María a 56°C

1. Descongelar los tubos Eppendorf con 200 μl de cada muestra.

2. Centrifugar rápidamente todas las muestras y descartar la solución salina, conservando solo el botón de células.
3. Agregar 20 µl de Proteinasa K a cada muestra y Mezclar en vórtex durante 10 segundos.
4. Agregar 200 µl de Buffer AL a cada muestra y Mezclar en vórtex por otros 10 segundos.
5. Colocar las muestras en Baño María por 40 minutos a 56°C.
6. Agregar 200 µl de Etanol Absoluto a cada muestra y mezclar en vórtex durante 10 segundos. En seguida Transferir el contenido de cada tubo Eppendorf a una columna debidamente marcada.
7. Centrifugar las muestras a 8000 rpm durante 1 minuto.

nota: descartar el tubo de colección y transferir la columna a un nuevo tubo de colección
8. Agregar 500 µl de Buffer WS1 a cada muestra y centrifugar a 8000 rpm durante 1 minuto.

nota: descartar nuevamente el tubo de colección y transferir la columna a un nuevo tubo de colección
9. Agregar 500 µl de Buffer WS2 a cada muestra y centrifugar a 14000 rpm durante 3 minutos.

nota:
- descartar el contenido del tubo de colección en un tubo Falcón de 15 ml y colocar la columna nuevamente en el tubo de colección. Centrifugar nuevamente a 14000 durante 1 minuto.
- Descartar el tubo de colección y transferir la columna a un tubo Eppendorf debidamente marcado
10. Agregar 200 µl de Buffer AE a cada muestra y dejar incubar durante dos minutos, en seguida centrifugar a 8000 rpm por 1 minuto.
11. Descartar la columna y conservar los tubos Eppendorf con las muestras en una caja de Crio preservación a -4°C.

La cuantificación del ADN se realizó mediante espectrofotometría con el NanoDrop 2000 de ThermoScientific y se evaluó el ratio 260/280nm para determinar la pureza del material, teniendo en cuenta el siguiente protocolo:

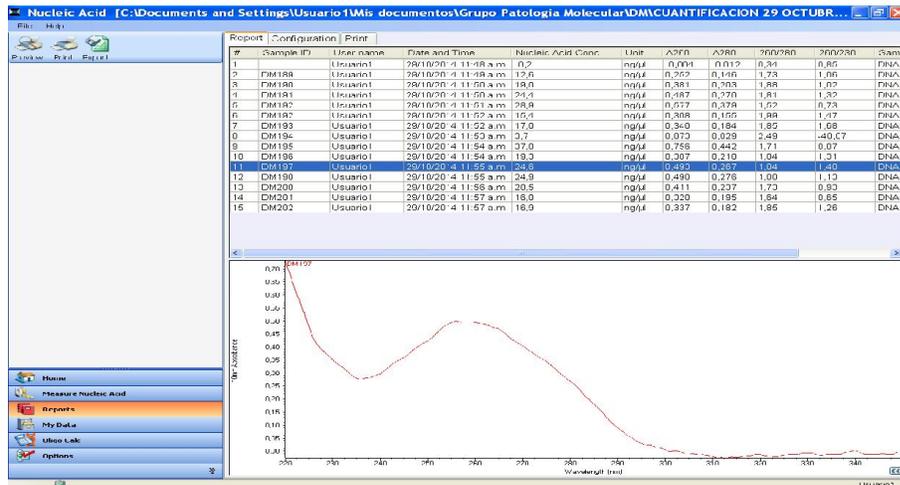


Fig.8: Reporte de Cuantificación de ADN, utilizando el NanoDrop 2000c ThermoScientific

Se realizó una electroforesis con un gel de agarosa al 0.6% en Buffer SB 1X para verificar la calidad del ADN.

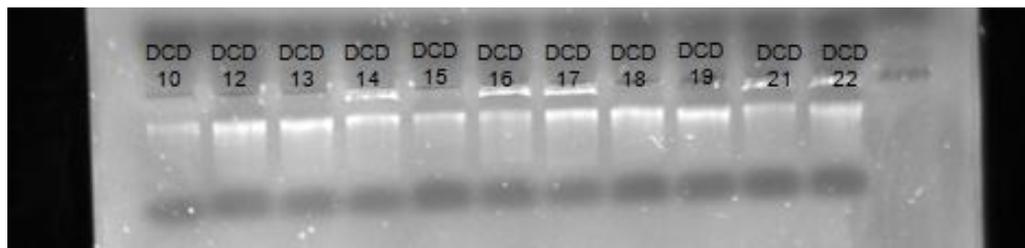


Fig. 9: Foto ADN, gel Agarosa al 0.6%

5.6 PCR- Multiplex (Reacción en cadena de la Polimerasa múltiple)

- Diseño de primers

Los primers de los 6 polimorfismos SNP para la PCR- Multiplex se diseñaron in silico con el Programa Primer 3, se determinó cada segmento de ADN a amplificar con una longitud diferente y se comprobó la especificidad de cada uno mediante el programa UCSC In-Silico PCR en la página <http://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgPcr?command=start>; (Tabla 1).

La reacción de PCR-Multiplex se llevó a cabo a través de la utilización del kit QIAGEN® Multiplex PCR, bajo los lineamientos y condiciones del Fabricante (Tabla 2 y 3).

GEN	SNP	Primer Forward	LONG	Primer Reverse	LONG	Tamaño del producto amplificado PB
MAP2K5	rs16951001 (G/T)	CCCCATAGCCTAG TCACCAA	20	GAACCTCAGACAAAT CTCTCATCA	24	189
	rs11638507 (C/T)	AAACTTACCTTCGT TAACTGATACTGT	27	GTATTATTCTTGAAC CCAGATCTTCTT	27	200
	rs17241403 (A/G)	TGGGGAGAGGATA CTTAAAGGAG	23	GCAAAAAGCAAAAAGA CTACCAA	23	216
	rs1878699 (C/T)	GTGTCAGATGTTG GGGACAG	20	AGCCAATTCCTTTCA AACACTT	22	240
CHD6	rs4812506 (A/G)	TAATAATTGGCCC AGGAGCA	20	TGCTTTAGAGCAAAG TCCTCA	21	153
	rs761024 (A/C)	GGAGCCTGTTGTC ATGGACT	20	TGAAGATCCTTTGAA TGCTGAA	22	170

Tabla 1: Primers Forward y Reverse de los polimorfismos de los Genes MAP2K5 y CHD6

- Reacción de PCR- Multiplex

Se utilizó el Termociclador BioRad C1000 Touch siguiendo el siguiente protocolo para la preparación de las muestras y controles negativos (no ADN)

<i>Componentes</i>	<i>Volumen de la reacción</i>	<i>Concentración final</i>
2x QIAGEN Multiplex PCR Master Mix*	<i>12.5 μl</i>	<i>1x</i>
10x primer mix, 2 μM de cada Primer	<i>5 μl</i>	<i>0.2μM</i>
Agua libre de RNase	<i>7 μl</i>	
Template DNA	<i>3 μl</i>	<i>\leq1 μg DNA/50 μl</i>
Volumen Total	25 μl	

Tabla 2: Componentes de la reacción de PCR Multiplex para los Genes MAP2K5 y CHD6.

<i>Programa</i>	<i>Tiempo</i>	<i>Temperatura</i>
<i>Etapas de activación inicial</i>	<i>15 min.</i>	<i>95°C</i>
<i>Desnaturalización</i>	<i>30 seg.</i>	<i>94°C</i>
<i>Anillamiento</i>	<i>90 seg.</i>	<i>58°C</i>
<i>Extensión</i>	<i>90 seg.</i>	<i>72°C</i>
Numero de Ciclos	<i>40</i>	
Extension final	<i>10 min.</i>	<i>72°C</i>
	<i>Infinito</i>	<i>8°C</i>

Tabla 3: Programa para de la reacción de PCR Multiplex de los genes MAP2K5 y CHD6

Se realizó una Electroforesis en un gel de Agarosa al 4% para verificar que los 6 fragmentos amplificaron correctamente utilizando SYBR® Safe DNA gel stain, de Invitrogen para visualizar los fragmentos de amplificación.

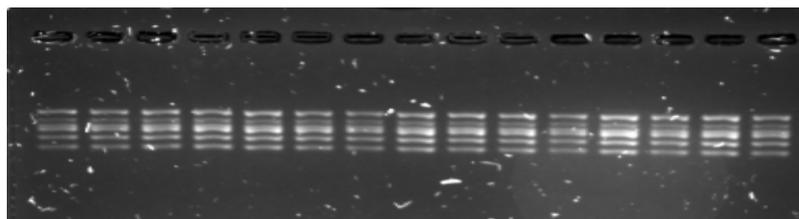


Fig. 10: Foto gel agarosa al 4%, Producto de PCR Múltiple

5.7 Reacción de SnapShot

Para la reacción de SnapShot se utilizó el *ABI PRISM®SNaPshot™ MultiplexKit*, teniendo en cuenta las condiciones e instrucciones del fabricante (Anexo 3).

Componentes y Condiciones Reacción SnapShot

Purificación Productos PCR-Multiplex:

El tratamiento de los productos de la reacción de PCR-Multiplex se realizó con Fosfatasa Alcalina de Camarón (FA) y Exonucleasa I (Exo I) contenidas en el Kit Exostar (Tabla 4).

Componente	Volumen (µl)
Producto PCR Purificado	2.5 µl
Fosfatasa Alcalina (FA)	0.5 µl
Exonucleasa I (Exo I)	0.5 µl
Total	3.5 µl
Incubar en el Termociclador a 37°C por 15 minutos	
Para inactivar las enzimas, incubar a 75°C durante 15 min.	
Mantener a 4 °C para la reacción de SnapShot.	
Nota: para un almacenamiento prolongado almacenar a -20°C.	

Tabla 4: Condiciones Purificación Producto de PCR Múltiple

Diseño Primers Reacción SnapShot:

Los primers de la reacción de SnapShot se diseñaron teniendo en cuenta las especificaciones del Protocolo *ABI PRISM®SNaPshot* (Fig. 11):

SNP	Nucleótido	Secuencia Primer (5' - 3') específica	Tamaño	Orientación
rs16951001	G	GCGCAAACACGGTCTTCAAG ACCCACTGACTTGTGGTA GGGGAA	45	Forward
rs11638507	C	TGAGCCATCGACCCTTTATAATTTCTGCCT ATTAACATTC TAGACTTTCATTAC	55	Forward
rs17241403	A	GATAAGCGACCGGGGCTATAAGT AATGGAATGACAACAA CATAAATTGTTAAACATAGTCTTTCT	65	Forward
rs1878699	G	GCACCCTGTGAATCGGGCTGCCGAAGCACTGGTATCTGGC CATCGTGTACTGTATGGTGACAGATCTGGGGGGCT	75	Forward
rs4812506	A	GGCTTTACGCGCCCCATCCCCGCGCCTAGCCTAGCTC CTACAGTCGTGTGATACAAGCACTGGAAGGGCTGCAATTT TGCCTT	85	Forward
rs761024	A	GACCTTTCACCTTTGATGAGTAGGGCTACGGGC CGGGTCC ACCGGTCACGCCTTGAGGGCGCTGTGCCACCCATGTCA GCCACCACTACATGGCA	95	Forward

Fig. 11: Primers para la reacción SnapShot; **Negro**: secuencia específica de cada polimorfismo SNP, **Azul**: secuencia no homologa.

Componentes para Reacción de SnapShot

Componente	Volumen (µl)
SNaPshot Multiplex Ready Reaction Mix	2.5 µl
Producto de PCR Múltiple Purificado	1.5 µl
Pool de PrimersSnapShot	2 µl
Total	6 µl

Tabla 5: Componentes Reacción SnapShot

Condiciones Termociclador para la Reacción SnapShot

Programa	Tiempo	Temperatura
25 Ciclos	10 seg.	90°C
	5 seg.	50°C
	30 seg.	60°C
	Infinito	4°C

Tabla 6: condiciones TermocicladorReaccionSnapShot

Purificación Reacción SnapShot

La purificación de la Reacción de SnapShot se realizó con Fosfatasa Alcalina de Camarón (Promega Corporation) (FA) y Buffer de la Fosfatasa 10X; teniendo en cuenta las siguientes condiciones (Tabla 7).

Componente	Volumen (µl)
ReacciónSnapShot	6 µl
Fosfatasa Alcalina (FA)	1 µl
Buffer 10 X	1 µl
Agua	2µl
Total	10 µl
Incubar en el Termociclador a 37°C por 15 minutos	
Para inactivar las enzimas, incubar a 85°C durante 15 min.	
Mantener a -20 °C, envuelto en papel aluminio para la Electroforesis Capilar.	
Nota: para un almacenamiento prolongado almacenar a -20°C.	

Tabla 7: Componentes y condiciones PurificaciónReacciónSnapShot.

Electroforesis Capilar

Los productos de la reacción SnapShot® fueron analizados mediante electroforesis capilar en un analizador genético ABI 3130XL (AppliedBiosystems).

Componentes y recomendaciones para la Electroforesis Capilar:

Componente	Volumen (µl)
ReacciónSnapShot	1 µl
Formamida	9.5 µl
Trazador de peso molecular interno LIZ120	1 µl
Total	11.5µl
Antes de correr la Electroforesis capilar calibrar el equipo con la matriz para la correcta interpretación de los resultados	
Desnaturalizar las muestras a 95°C durante 5 minutos.	
Colocarlas en hielo o guardar a 4°C para su posterior corrido.	
El análisis de los resultados se llevó a cabo utilizando GeneMapper 4.1 (AppliedBiosystems)	

Tabla 8: componentes Electroforesis Capilar

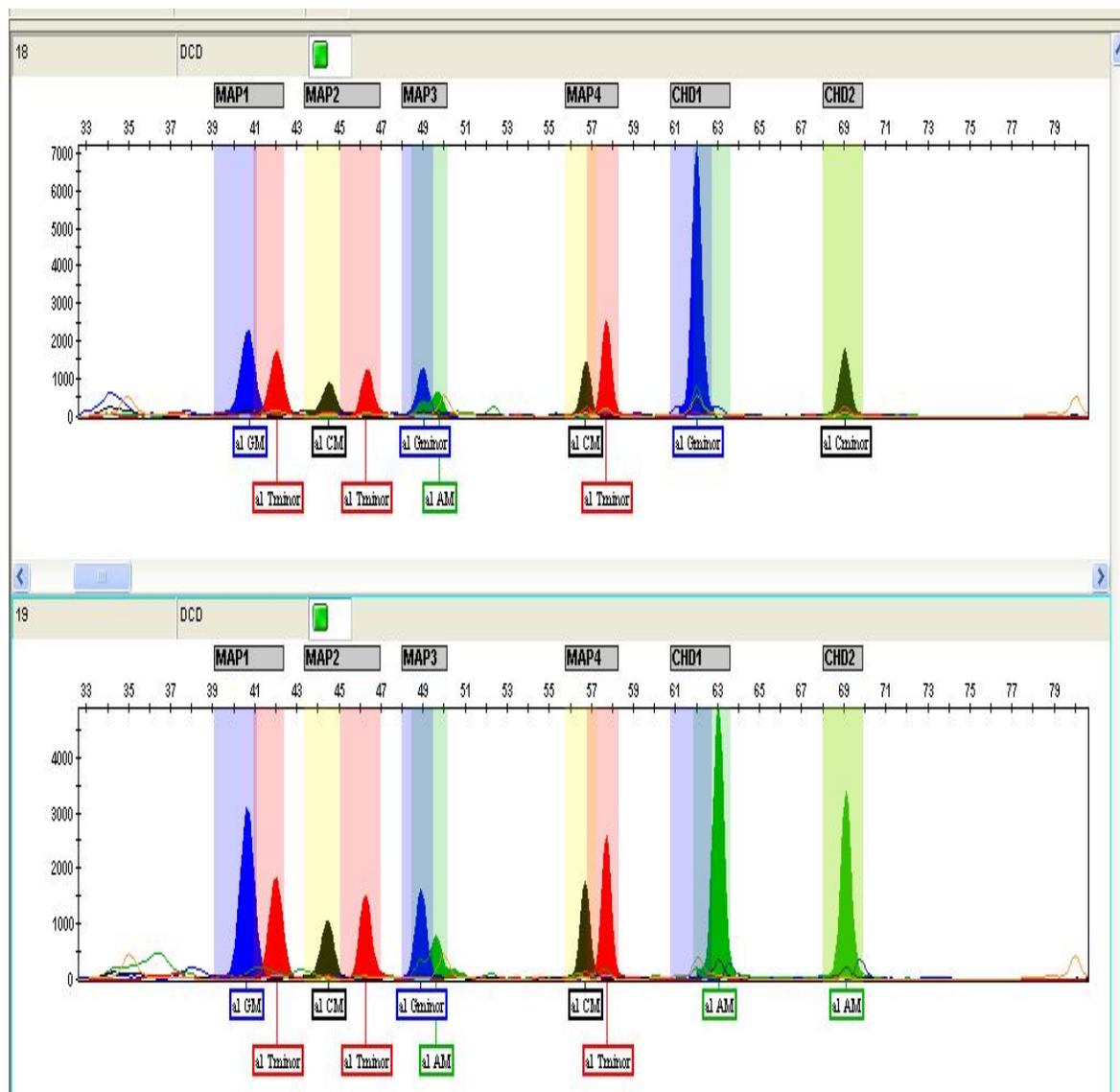


Fig. 12: Resultados SnapShot, pacientes Heterocigotos

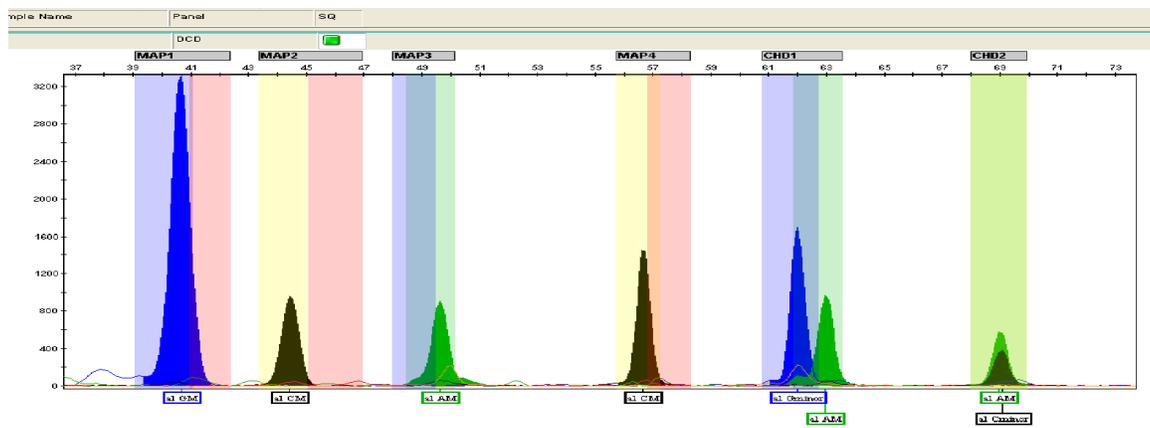


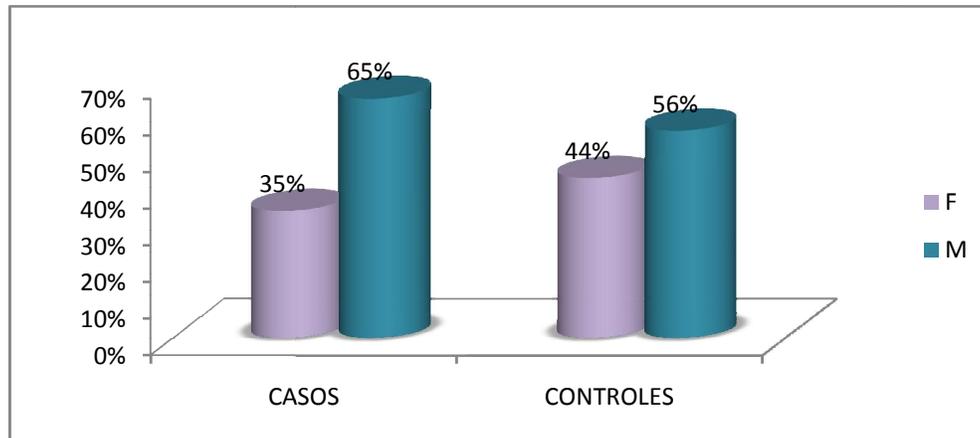
Fig.13: resultados SnapShot pacientes homocigotos

6. Resultados y Discusión

6.1 Resultados

Se Evaluaron un total de 153 niños, niñas y adolescentes colombianos que asisten a las diferentes instituciones pedagógicas o de intervención integral en la ciudad de Bogotá y el Municipio de Chía-Cundinamarca, estableciendo un grupo de 52 casos aquellos que presentaron el Trastorno del Desarrollo de la Coordinación y otro grupo de 101 controles.

Se evaluaron 62 niñas, 18 casos y 44 controles; y 91 niños 34 casos y 57 controles; a través de los resultados del Test de Fisher se encontró que no hay diferencias significativas entre el género y la presencia del Trastorno del Desarrollo de la Coordinación con un $P=0.3027$.



Grafica 1: Distribución por genero de los participantes entre casos y controles.

De los 153 participantes 128 se encontraban entre las edades de 7 a 10 años de edad, 49 casos y 79 controles; y 25 se encontraban entre las edades de 11 a 16 años, 3 casos y 22 controles. Se realizó un Test exacto de Fisher con el fin de determinar si existe una asociación significativa entre los diferentes grupos etarios y la presencia del Trastorno de Desarrollo de la Coordinación; encontrándose una asociación significativa con el grupo etario de 7 a 10 años con un $P= 0.011$ con un intervalo de confianza del 95%.

POBLACIÓN					
	SEXO	EDAD (AÑOS)		TOTAL	
		7 - 10	11-16		
CASOS	F	16	2	18	52
	M	33	1	34	
CONTROLES	F	36	8	44	101
	M	43	14	57	
TOTAL		128	25	153	

Tabla 9: Población Evaluada en la realización del Proyecto

De los niños y niñas evaluados, 52 presentaron el Trastorno del Desarrollo de la Coordinación en una o más áreas motoras, afectando significativamente su desempeño motor, social y académico en sus actividades de la vida diaria.

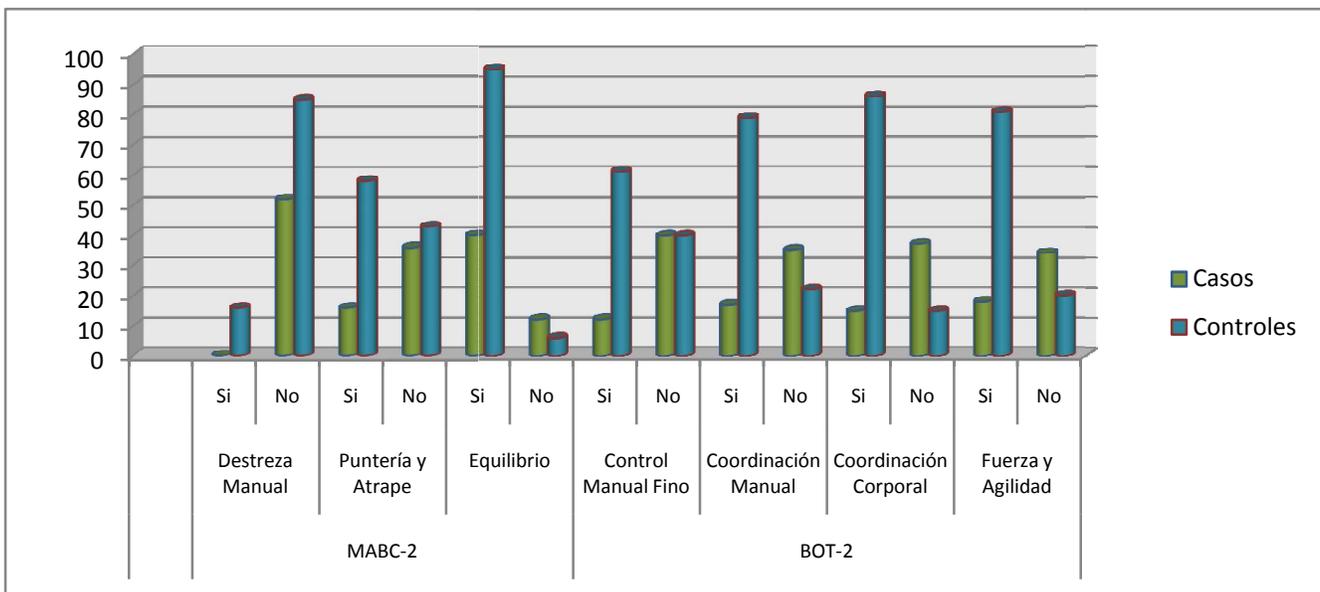
Así mismo, 101 participantes no presentaron el Trastorno del Desarrollo de la Coordinación; aunque se observaron dificultades en alguna de las dimensiones motoras evaluadas, estas no afectaron significativamente el desempeño motor, social y académico de los participantes en sus actividades de la vida diaria.

Para la confirmación de la presencia del Trastorno del Desarrollo de la Coordinación se tuvo en cuenta el desempeño de los niños en 7 dimensiones motoras evaluadas con 2 Baterías de Evaluación: la primera TheMovementAssessmentBatteryfor Children-2 (MABC-2) (Henderson, Sugden, & Barnett, 2007) y la segunda Bruininks-Oseretsky Test of

Motor Proficiency, Second Edition (BOT-2)(Robert H. Bruininks, & Brett D. Bruininks, 2005), diseñadas para establecer el perfil motor de cada participante.

Los resultados obtenidos mostraron que tanto en el grupo de casos como en el grupo de controles las dimensiones en las que se presentan más dificultades son aquellas que demandan habilidades de destreza manual, control manual fino y coordinación manual.

Así mismo se encontró una asociación significativa entre las dimensiones motoras evaluadas y la presencia del Trastorno de Desarrollo Motor entre casos y controles.



Gráfica 2: Desempeño Motor de casos y controles en cada Dimensión Motora; **SI**: Desempeño motor esperado en la dimensión manual, **NO**: presenta dificultades en la dimensión motora.

Las Frecuencia genómicas y Alélicas para cada uno de los polimorfismos analizados entre casos y controles se obtuvieron por conteo manual (Anexo 5)

Se llevó a cabo un análisis para determinar si los SNP analizados se encontraban en equilibrio Hardy-Weinberg evidenciando que cada uno de los polimorfismos se encuentran en Equilibrio (Anexo 5).

Se llevó a cabo un análisis para determinar si existe alguna asociación significativa entre la presencia de cada uno de los polimorfismos y el Trastorno del Desarrollo de la Coordinación mediante un test de Fisher; No se encontró asociación estadísticamente significativa para la asociación de genotipos SNP de los genes MAP2K5 y CHD6 con el desarrollo del TDC. (Anexo 5)

Se realizó un análisis de regresión múltiple con el fin de comprobar si existe alguna asociación significativa con las variables: 1) género, 2) edad, 3) dimensiones motoras (destreza manual, puntería y atrape, equilibrio, control manual fino, coordinación manual, coordinación corporal, fuerza y agilidad, y 4) los genotipos de cada uno de los polimorfismos, y la presencia del Trastorno de Desarrollo de la Coordinación; Los resultados obtenidos mostraron que únicamente las variables con valores de significancia estadística fueron las variables de las dimensiones motoras; Destreza Manual ($p=0.03$), Puntería y Atrape ($p=0.0014$), Control Manual Fino ($p=0.013$), Coordinación Manual ($p=0.0001$), para Coordinación Corporal ($p < 0.0001$) y Resistencia y Agilidad ($p=0.002$). Ni las variables de edad, género o los 6 polimorfismos contribuyen a las diferencias observadas entre pacientes y controles (anexo 6).

6.2 Discusión

Este estudio relaciona el Desempeño Motor de los niños, niñas y adolescentes Colombianos en 7 diferentes Dimensiones Motoras con la presencia de 6 Polimorfismos SNPs de los genes MAP2K5 y CHD-6 previamente relacionados en un Estudio Amplio del Genoma GWAS, para problemas de coordinación motora. Aunque no se encuentra una asociación significativa entre el Desarrollo del Trastorno de la Coordinación (TDC) y la presencia de los 6 polimorfismos en los dos genes analizados, los hallazgos se convierten en una nueva directriz para investigaciones futuras delimitando los campos de observación y determinación de la muestra.

Investigaciones Previas acerca del desempeño motor entre niños y niñas que presentan TDC o no, establecen diferencias significativas entre niños y niñas, indicando una prevalencia de 1:3 en niños y niñas para el Desarrollo del Trastorno; sin embargo en el presente estudio se encuentra que no hay diferencias significativas al relacionar la presencia del trastorno y el género; esto puede deberse al tamaño de la muestra y el número de casos encontrados, en la población evaluada.

El desempeño de los niños que presentan TDC es inferior al observado por las niñas que lo presentan, siendo más frecuente en los niños dificultades en destreza manual, control manual fino y coordinación manual y en las niñas las dificultades más evidenciadas fueron en las dimensiones de Resistencia y Agilidad.

Esto se relaciona directamente con los roles y desempeño en actividades de Juego propios de cada género; los niños realizan con más frecuencia actividades motoras gruesas como juegos con pelota y carreras mientras las niñas realizan más actividades motoras finas como juegos con herramientas (Asonitou, K et al 2012) .

La relación que se establece entre los grupo etarios y el desarrollo del TDC entre casos y controles aunque se presenta significativa y los problemas de coordinación motora se hacen más frecuentes en edades entre los 7 y 10 años, se debe a que si bien se ha completado la etapa de desarrollo motor indicada hasta los 7 años, en este periodo se consolidan y fortalecen aquellas habilidades motoras necesarias para desempeñarse adecuadamente en sus actividades de la vida diaria.

Este periodo de consolidación y refuerzo es crítico en el sentido en que si las dificultades no son evidenciadas a tiempo y reforzadas, los niños y niñas seguirán presentando esta dificultad tal vez con más intensidad, ocasionando que los niños y niñas desistan de la participación en diferentes actividades de juego y/o académicas para evitar ser marginados y/o excluidos, teniendo en cuenta que las actividades demandan habilidades motoras más complejas y específicas con el paso del tiempo (Salamanca, 2012).

Se observa que las dificultades en las dimensiones motoras más frecuentes tanto en casos como controles son aquellas relacionadas con habilidades motoras finas como destreza manual, control manual fino y coordinación manual; esto puede deberse a los cambios en los roles y las características de los juegos que se presentan actualmente, ya que se observa una disminución en la asistencia a parques y juegos colectivos que le permiten a los niños y niñas desarrollar la fuerza, disociación de movimientos adecuada o una planeación de actos motores, y un aumento en actividades frente al computador y juegos virtuales, fortaleciendo patrones de movimiento ojo-mano, pero disminuyendo la precisión y disociación de movimientos a nivel de hombro-codo y muñeca (Bundy, A et al 2002) .

La relación significativa que se establece entre el desempeño motor en cada una de las dimensiones motoras entre casos y controles, con la el desarrollo del TDC, es lo que se espera observar con esta investigación; sin embargo se evidencia que los controles aunque no presentan el TDC si presentan dificultades en alguna dimensión motora, pero esta dificultad no afecta de manera significativa su desempeño moto global al contrario de los casos creando así diferentes subtipos en la clasificación de la población, diferentes a los dos grupos contemplados inicialmente, evidenciando algunas dificultades tanto en la clasificación y/o escogencia de la muestra como en la especificidad y sensibilidad de los instrumentos de evaluación utilizados.

Es necesario tener más rigurosidad en la determinación de los límites de medición del desempeño motor y cada una de las dimensiones contempladas para determinar si las dificultades encontradas son o no significativas y los niños que las presentan deban ser considerados como casos o controles.

Así mismo, se cuestiona que esta dificultad se presente esporádicamente o por condiciones propias del contexto, como ambientes desfavorables, o que sea una dificultad constante en varios miembros de la familia, en los estudios genéticos realizados

previamente en gemelos y en niños con TDC y Trastorno de Déficit de atención con Hiperactividad (TDAH), aunque relacionan las características del desempeño motor con las comorbilidades estudiadas como depresión, ansiedad y TDAH, no se tienen en cuenta variables étnicas ni genéticas que puedan ser consideradas como factores de riesgo para desarrollar el TDC.

La información Demográfica recolectada no permite realizar este tipo de comparaciones y análisis debido a que inicialmente no se contempló la relación tanto de la composición familiar y nivel educativo como el desempeño motor de los progenitores con el desempeño motor de los participantes, así mismo no se tuvo en cuenta el lugar de origen o procedencia de los padres ni la historia familiar que permitiera conocer, ampliar o complementar la información acerca del desempeño motor de la familia en general para su posterior comparación.

El diseño de futuras investigaciones debe contemplar un análisis de historia familiar y relacionarlo con la presencia del TDC, así mismo se recomienda analizar la relación existente entre los otros 17 genes y sus polimorfismos con el Desarrollo del Trastorno de Desarrollo de la Coordinación contemplados en el Estudio GWAS inicial desarrollado por Fliers y colaboradores en el 2012, ya que con los que se contemplaron en esta investigación no hay una relación significativa con el TDC en población colombiana.

A. Anexo: Consentimiento Informado

Consentimiento Informado

Estudio de asociación de 6 polimorfismos – SNP- relacionados con el trastorno de desarrollo de la coordinación en niños y niñas colombianos de 7 a 16 años: estudio piloto.

Desde el programa de posgrado Maestría en Neurociencias de la Universidad Nacional de Colombia se pretende llevar a cabo una investigación con el objetivo de relacionar la presencia de unas variantes genéticas con el desarrollo del trastorno de la coordinación (TDC), un trastorno del desarrollo motor que se presenta en los niños y niñas especialmente en edad escolar.

Se pretende realizar una evaluación del desempeño motor de su hijo (a), a través de pruebas estandarizadas que miden sus habilidades motoras como la destreza manual, fijar un objetivo; capturarlo, y equilibrio dinámico y estático (Balance); así mismo se pretende recolectar una muestra de mucosa Bucal y raspado del borde interno de la mejilla con el fin de obtener cerca de 2ml de material genético, disuelto en solución salina. Estas muestras serán llevadas y procesadas en el Instituto de Genética de la Universidad Nacional de Colombia, donde quedaran almacenadas, también se pretende realizar un cuestionario dirigido a Padres y Profesores acerca del desempeño del niño en diferentes actividades de la vida diaria. Se espera realizar la evaluación del desempeño motor y recolección de muestras a niños, niñas y jóvenes, de 7 a 16 años que asisten al servicio de neumología del Hospital la Misericordia de Bogotá y/o estudiantes de colegios públicos o privados de la ciudad de Bogotá y Municipios cercanos.

La información suministrada por usted como acudiente o representante legal del menor, se mantendrá en estricta confidencialidad; de manera que a cada muestra de material genético y prueba de desempeño motor, así como la encuesta, se le asignara un código, la información personal suministrada y cualquier otra información que lo pueda identificar a usted o a su hijo (a) se mantendrá separada del material genético de tal forma que no se pueda relacionar. Los archivos que contengan la información se mantendrán bajo estricto control y con clave para que solo el investigador principal del proyecto tenga acceso a esa información.

En la presentación de resultados en congresos o artículos científicos no aparecerá ninguno de los datos personales suministrados por usted.

Los riesgos de participar en este estudio a los que estará expuesto su hijo (a), son riesgos mínimos; los riesgos de la extracción de material genético, a través de la recolección de mucosa bucal y frote del borde interno de la mejilla pueden ser molestias mínimas, dolor o ardor, así como discomfort; se tomaran las medidas respectivas para prevenir infecciones y en el caso que se requiera se le darán primeros auxilios necesarios y se le remitirá a un servicio médico de costumbre.; en el caso de la evaluación del desempeño motor los riesgos son mínimos causando cansancio físico y/o agitación.

Usted no obtendrá ningún beneficio directo por proveer la muestra de material genético de su hijo (a) para este estudio; sin embargo a través del análisis de los resultados de la evaluación del desempeño motor obtendrá un perfil de desempeño motor con una guía de estrategias generales para mejorar el desempeño de su hijo (a) en actividades de juego, escritura y deportes.

La participación en este estudio, tanto en la evaluación del desempeño motor como en la muestra de material genético, no tendrá ningún costo, por las pruebas y exámenes que se realicen dentro de la investigación. A usted no se le pagara por la participación de su hijo en este estudio.

No se le darán a usted resultados individuales de nuestra investigación. Sin embargo se realizaran conferencias acerca de los resultados grupales que se obtengan en la investigación. Así mismo

en la publicación de artículos no se expondrán datos individuales de los participantes del este proyecto.

Después que el estudio termine, se planea tener la muestra de material genético no utilizada en este estudio para posteriores investigaciones, no se tienen planes específicos de investigación, sin embargo se pretende usar estas muestras para el estudio de otros trastornos diferentes al del trastorno de desarrollo de la coordinación. Las muestras se almacenaran bajo un código numérico y se mantendrá el archivo que enlaza el código con su nombre o información personal, en estricta confidencialidad. Se podrá compartir la información acerca de los genes y enfermedades pero no su información personal y/o confidencial que permitan identificarlo.

Adicionalmente el comité de Ética institucional revisara todos los proyectos futuros; usted puede escoger que la muestra de material genético de su hijo (a) no permanezca almacenada para futuras investigaciones y aun ser parte de este estudio; usted podrá manifestar su interés al final de este formato.

Usted es libre de decidir si su hijo (a) participa en este estudio, no habrá ningún tipo de sanción o pérdidas de beneficios si usted desea no ser parte del mismo. Si usted decide que su hijo (a) participe en este estudio, usted puede decidir abandonarlo en cualquier momento. Usted puede decidir o no que la muestra de su hijo (a) permanezca almacenada y sea parte de este estudio o estudios posteriores. Además usted puede acceder a que la muestra de su hijo (a) sea almacenada y luego decidir que sea retirada del almacenamiento. Se le dará una copia del consentimiento informado para que usted lo guarde en sus archivos.

Si tiene alguna duda o pregunta acerca de este estudio puede contactar a la Terapeuta Ocupacional Angélica Alarcón García, estudiante de la maestría en neurociencias de la universidad Nacional de Colombia o al Dr. Juan José Yunis L. Docente del Departamento de Patología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia, quien dirige este estudio

Consentimiento y firma

Yo acepto dar una muestra mucosa bucal con rapado del borde interno de las mejillas de mi hijo (a) y que participe en el desarrollo de pruebas de desempeño motor necesarias para este estudio. Yo he tenido la oportunidad de hacer preguntas y siento que todas mis inquietudes al respecto han sido resueltas. Yo entiendo que el dar una muestra para el estudio es mi elección. Comprendo que los resultados individuales genéticos del estudio no me serán dados. He recibido una copia de este consentimiento para guardarlo. Yo he leído la sección de este formato sobre el almacenamiento de la muestra de mi hijo (a) para investigación futura.

Mi elección sobre que la muestra de material genético de mi hijo (a) permanezca almacenada para ser usada en investigaciones futuras bajo las condiciones descritas es: ____ positiva o ____negativa.

Nombre del participante (representante legal): _____

Firma y Cedula: _____

Nombre del participante (representante legal): _____

Firma y Cedula: _____

Nombre del Niño: _____

Firma: _____  _____  _____

Fecha: _____

B. Anexo: Polimorfismos SNP relacionados con problemas de coordinación Motora

SNP	Posición (PB)	Posición en el gen	Gen	Cromosoma
✓ rs2248010	17460770	Intron	<i>SLC7A2</i> : solute carrier family 7 member 2	8
✓ rs4812506	39487624	Intron	<i>CHD6</i> Chromo domain helicase DNA binding protein 6	20
✓ rs761024	39490051	Intron		
✓ rs17762507	85247495	Intron	<i>TCF7L1</i> Transcription Factor 7-like 1	2
✓ rs2075000	150764725	Intron	<i>CRYGN</i> crystalline gamma N	7
✓ rs12534366	150769315	Intron		
✓ rs14003	17045439	Exon	<i>PLD6</i> phospholipaseD6	17
✓ rs9894565	17047909	Exon		
✓ rs11097028	86088807	Intron	<i>WDFY3</i> WD repeat andFYVE domain containing 3	4
✓ rs6820517	86089649	Intron		
✓ rs12502559	86094664	Intron		
✓ rs16951001	65641295	Intron	<i>MAP2K5</i> MAP kinasekinase 5	15
✓ rs11638507	65661099	Intron		
✓ rs17241403	65662816	Intron		
✓ rs1878699	65687937	Intron		
✓ rs1736217	17068881	Intron	<i>FLCN</i> Folliculin	17
✓ rs10462643	7720153	Intron	<i>ADCY2</i> AdenylateCyclase 2	5
✓ rs747243	7736784	Intron		
✓ rs1366414	7743296	Intron		

19 polimorfismos SNP con significancia estadística ($P < 0.0001$); relacionados con problemas de coordinación Motora (Fliers et al., 2012).

C. Anexo: Formatos Evaluación Motora



Batería de evaluación del movimiento para niños-2

Cuadernillo de anotación

Rango de edad 2 (7-10 años)

Apellidos:		Sexo: varón/mujer		
Nombre:				
Cenozo (escuela, colegio):		Curso:		
Evaluado por:				
Mano preferida (para escribir): derecha/izquierda	Año	Mes	Día	
Fecha de evaluación				
Fecha de nacimiento				
Edad cronológica				

Lista de Observación Conductual
¿Completada? Sí/No

Conversión de puntuación directa a escalar

Dimensión	Prueba	Puntuación directa (mejor intento)	Puntuación escalar	
DM1*	Insertar clavijas (mano preferida)			○
	Insertar clavijas (mano no preferida)			○
DM2	Enlazar el cordel		○	○
DM3	Dibujar el trazado		○	○
PA1	Atrapar con dos manos		○	○
PA2	Lanzar el papete a una diana		○	○
E1*	Equilibrio sobre un soporte (mejor pie)			○
	Equilibrio sobre un soporte (otra pierna)			○
E2	Andar hacia delante a la línea punta		○	○
E3*	Salto para caja en línea (mejor pierna)			○
	Salto para caja en línea (otra pierna)			○

Puntuación de las tres dimensiones¹

Destreza manual ² : DM1 + DM2 + DM3		
Puntuación de la dimensión DM	Puntuación escalar	Percentil
	○	

Puntería y atrapaje ² : PA1 + PA2		
Puntuación de la dimensión PA	Puntuación escalar	Percentil
	○	

Equilibrio ² : E1 + E2 + E3		
Puntuación de la dimensión E	Puntuación escalar	Percentil
	○	

* Para cada dimensión, sumar las puntuaciones escalares de cada prueba.

Puntuación Total
Suma de las puntuaciones escalares de las 8 pruebas.

Puntuación Total	Puntuación escalar	Percentil
	○	

* Para las pruebas insertar clavijas, equilibrio sobre un soporte y saltar a la pata coja en línea, debe anotarse la puntuación escalar para cada extremidad en las casillas correspondientes, sumarse y dividir entre dos. Si el resultado es superior a 33, se redondea hacia abajo. Si el resultado es inferior a 15, se ha de redondear a la baja.

¹ Para los intervalos de confianza, consultar el capítulo II del Anuario del examinador.



Batería de evaluación del movimiento para niños-2

Cuadernillo de anotación

Rango de edad 3 (11-16 años)

Apellidos		Sexo: varón/mujer		
Nombre:				
Carrera (escuela, colegio)		Curso:		
Evaluado por:				
Mano preferida (para escribir): derecha/izquierda		Año	Mes	Día
Fecha de evaluación				
Fecha de nacimiento				
Edad cronológica				

Lista de Observación Conductual
(¿Completada?: Sí/No)

Conversión de puntuación directa a escalar

Dimensión	Prueba	Puntuación directa (paseo intentos)	Puntuación escalar
DM1*	Volteo de las manos (preferido)		●
	Volteo de las manos (no preferido)		
DM2	Mover un triángulo	●	●
DM3	Dibujar el triángulo	●	●
PA1*	Atrapar la pelota (mano mano)		●
	Atrapar la pelota (otra mano)		
PA2	Lanzar a una mano	●	●
E1	Equilibrio sobre dos zapatos	●	●
E2	Andar hacia atrás sobre puntos	●	●
E3*	Saltar para coje en zigzag (mano mano)	●	●
	Saltar para coje en zigzag (otra mano)	●	
Puntuación Total Suma de las puntuaciones escalares de las 8 pruebas			

* Para las pruebas Volteo de las manos, Atrapar la pelota y Saltar a la pelota coje en zigzag, poner la puntuación escalar para cada intento y el número de intentos correspondientes, sumarlos y dividir entre dos. Si el resultado es superior a 10, se lo da redondeado al alza. Si el resultado es inferior a 10, se lo da redondeado a la baja.

Puntuación de las tres dimensiones 1

Destreza manual* DM1 + DM2 + DM3		
Puntuación de la dimensión DM	Puntuación escalar	Percentil
	●	

Puntaría y atrape* PA1 + PA2		
Puntuación de la dimensión PA	Puntuación escalar	Percentil
	●	

Equilibrio* E1 + E2 + E3		
Puntuación de la dimensión E	Puntuación escalar	Percentil
	●	

Puntuación Total		
Puntuación Total	Puntuación escalar	Percentil
	●	

* Para las pruebas de confianza, consultar el capítulo 5 del Manual del evaluador.

D. Anexo: Frecuencias Alélicas, Genotípicas y Equilibrio Hardy Weinberg

Frecuencias Genotípicas

Frecuencias Genotípicas	MAP1				MAP2				MAP3			
	Genotipo	n =	F. Rel	P	Genotipo	n =	F. Rel	P	Genotipo	n =	F. Rel	P
Pacientes n= 52	GG	39	0,75	NS	CC	36	0,69	NS	AA	36	0,69	NS
	GT	11	0,21	NS	CT	14	0,27	NS	AG	14	0,27	NS
	TT	2	0,04	NS	TT	2	0,04	NS	GG	2	0,04	NS
Controles = 101	GG	64	0,63	NS	CC	56	0,55	NS	AA	59	0,58	NS
	GT	33	0,33	NS	CT	41	0,41	NS	AG	37	0,37	NS
	TT	4	0,04	NS	TT	4	0,04	NS	GG	5	0,05	NS

Frecuencias Genotípicas	MAP4				CHD6-1				CHD6-2			
	Genotipo	n =	F. Rel	P	Genotipo	n =	F. Rel	P	Genotipo	n =	F. Rel	P
Pacientes n= 52	CC	35	0,67	NS	AA	13	0,25	NS	CC	12	0,23	NS
	CT	16	0,31	NS	AG	24	0,46	NS	CT	23	0,44	NS
	TT	1	0,02	NS	GG	15	0,29	NS	CC	17	0,33	NS
Controles = 101	CC	59	0,58	NS	AA	18	0,18	NS	CC	18	0,18	NS
	CT	39	0,39	NS	AG	51	0,50	NS	CT	51	0,50	NS
	TT	3	0,03	NS	GG	32	0,32	NS	TT	32	0,32	NS

Tabla 10: Frecuencias Genotípicas de los SNPs de los genes MAP2K5 y CHD6. **n**: número de participantes; **F.Rel**: Frecuencia Relativa, **P**: p-value. NS: No significativo.

Frecuencias Alélicas

Frecuencias Alélicas	MAP1				MAP2				MAP3			
	Alelo	N=	F.	P	Alelo	N=	F.	P	Alelo	N=	F.	P
Pacientes n= 52	G	89	0,86	NS	C	86	0,83	NS	A	86	0,83	NS
	T	15	0,14	NS	T	18	0,17	NS	G	18	0,17	NS
Controles = 101	G	161	0,80	NS	C	153	0,76	NS	A	155	0,77	NS
	T	41	0,20	NS	T	49	0,24	NS	G	47	0,23	NS
Frecuencias Alélicas	MAP 4				CHD6-1				CHD6-2			
	Alelo	N=	F.	P	Alelo	N=	F.	P	Alelo	N=	F.	P
Pacientes n= 52	C	86	0,83	NS	A	50	0,48	NS	C	47	0,45	NS
	T	18	0,17	NS	G	54	0,52	NS	T	57	0,55	NS
Controles = 101	C	157	0,78	NS	A	87	0,43	NS	C	87	0,43	NS
	T	45	0,22	NS	G	115	0,57	NS	T	115	0,57	NS

Tabla 11: Frecuencias Alélicas de los SNPs de los Genes MAP2K5 y CHD6. **n**: Número de participantes, **F**: frecuencia; **P**: p-value. NS: No significativo.

Equilibrio Hardy-Weinberg

	MAP 1	GO	GE	MAP 2	GO	GE	MAP 3	GO	GE
PACIENTES (52)	GG	39	38	CC	36	36	AA	36	36
	GT	11	13	CT	14	15	AG	14	15
	TT	2	1	TT	2	2	GG	2	2
CONTROLES (101)	GG	64	65	CC	56	59	AA	59	60
	GT	33	32	CT	41	37	AG	37	36
	TT	4	4	TT	4	6	GG	5	6

	MAP4	GO	GE	CHD6-1	GO	GE	CHD6-2	GO	GE
PACIENTES (52)	CC	35	36	AA	13	12	CC	12	11
	CT	16	15	AG	24	26	CT	23	26
	TT	1	2	GG	15	14	CC	17	16
CONTROLES (101)	CC	59	61	AA	18	19	CC	18	17
	CT	39	35	AG	51	50	CT	51	50
	TT	3	5	GG	32	33	TT	32	33

Tabla 12: Equilibrio Hady-WeinbergSNPs Genes MAP2K5 y CHD6. **GO**: Genotipos observados, **GE**: Genotipos esperados.

DCD 37	0	1	0	0	1	1	1	1	1	1	2	2	3	2	1	1
DCD 38	1	1	0	0	1	0	1	1	0	0	1	1	1	1	2	2
DCD 39	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	1	1	1	2	2
DCD 40	1	1	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2
DCD 41	1	1	0	1	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	3
DCD 42	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2
DCD 43	0	1	0	1	1	0	1	0	1	1	2	2	2	2	2	2
DCD 44	0	2	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	3	3
DCD 45	0	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3
DCD 46	0	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1
DCD 47	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	2	2	2	2	1	1
DCD 48	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1	2	2	3	2	3	3
DCD 49	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	1	2	2	2	2	1
DCD 50	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2
DCD 51	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	2	2	2	2	2	3
DCD 52	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	1	1	2	2
DCD 53	1	1	0	0	1	0	1	1	1	1	1	2	1	1	2	2
DCD 54	1	1	0	0	1	0	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2
DCD 55	0	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	2	2
DCD 56	1	1	1	0	1	0	1	1	0	1	1	2	1	1	1	1
DCD 57	0	1	0	1	1	1	1	0	1	1	1	2	2	2	3	3
DCD 58	0	1	0	0	1	0	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2
DCD 59	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	3	3
DCD 60	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	1	2	2	2	2	2
DCD 61	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	3	3	2	3	2	2
DCD 62	1	1	0	0	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	3	3
DCD 63	0	2	0	1	0	1	1	0	0	1	1	1	1	1	3	3
DCD 64	1	2	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3
DCD 65	1	1	0	0	1	0	0	1	1	0	1	1	1	1	2	2
DCD 66	0	1	1	0	1	1	1	0	1	1	2	2	2	1	3	3
DCD 67	0	1	0	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	1
DCD 68	0	1	0	1	1	0	1	0	1	0	2	2	2	1	2	2
DCD 69	0	1	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	2	2
DCD 70	0	1	0	1	1	0	0	1	0	1	1	1	1	1	2	2
DCD 71	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	3	3
DCD 72	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	3	2	2	2	2
DCD 73	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2
DCD 74	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3	2
DCD 75	1	2	0	1	1	0	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2
DCD 76	0	2	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3
DCD 77	0	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1
DCD 78	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	1	3	3
DCD 79	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	2	1	1	2	2
DCD 80	1	2	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	3	3
DCD 81	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	1	1

DCD 82	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	3	3
DCD 83	1	2	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1
DCD 84	0	2	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2
DCD 85	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2
DCD 86	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	3	3
DCD 87	0	2	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3
DCD 88	0	2	0	1	1	0	1	1	1	1	2	2	2	2	1	1
DCD 89	0	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	2	2
DCD 90	1	1	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3
DCD 91	0	1	0	1	1	1	0	0	1	1	3	1	1	1	2	2
DCD 92	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	3	2	2	2	2	2
DCD 93	1	2	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2
DCD 94	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2
DCD 95	0	1	0	1	1	1	0	1	1	1	2	2	2	2	2	2
DCD 96	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1	2	2	2	2	3	3
DCD 97	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
DCD 98	0	1	0	0	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	2	2
DCD 99	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2
DCD 100	0	1	0	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	2	2
DCD 101	0	2	0	1	1	1	1	1	1	1	2	3	2	2	3	3
DCD 102	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3
DCD 103	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2
DCD 104	0	1	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2
DCD 105	0	1	0	0	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	2	2
DCD 106	1	1	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2
DCD 107	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	1	1	1	1	2	2
DCD 108	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1	2	2	2	2	1	1
DCD 109	0	1	0	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	3	3
DCD 110	1	2	0	0	1	0	0	1	1	1	2	2	2	2	2	2
DCD 111	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2
DCD 112	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
DCD 113	0	1	0	0	1	0	1	1	1	1	1	2	2	2	3	3
DCD 114	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	1	3	3
DCD 115	1	2	0	1	0	0	1	1	1	1	2	2	2	2	3	3
DCD 116	0	1	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3
DCD 117	0	1	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2
DCD 118	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	1	1	1	3	3
DCD 119	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	2	2
DCD 120	0	1	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	2	2
DCD 121	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	3	3
DCD 122	1	1	0	0	1	0	1	1	1	1	2	2	2	2	3	3
DCD 123	0	1	0	0	1	1	1	1	1	0	1	2	2	2	2	2
DCD 124	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1
DCD 125	1	1	0	1	1	1	0	0	1	1	2	2	2	2	2	2
DCD 126	0	1	1	0	1	1	0	1	0	1	1	1	1	1	2	2

DCD 127	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	1	1
DCD 128	1	1	0	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	2	2
DCD 129	1	1	0	1	1	1	0	0	0	0	2	2	2	2	1	1
DCD 130	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	1	1	2	2
DCD 131	0	2	1	1	1	0	1	0	1	1	1	1	2	1	2	2
DCD 132	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	2	2	1	2	3	3
DCD 133	0	1	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
DCD 134	0	1	0	0	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1
DCD 135	1	2	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	1	2	2
DCD 136	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	1	1	3	3
DCD 137	1	1	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	3	3
DCD 138	1	2	0	0	1	0	0	1	0	0	1	1	1	1	3	3
DCD 139	1	1	0	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	3	3
DCD 140	1	1	0	0	1	1	0	1	1	1	3	3	3	2	1	1
DCD 141	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	3	3
DCD 142	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	3	3	3	3	3	3
DCD 143	0	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2
DCD 144	0	1	0	0	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	2	2
DCD 145	0	2	0	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	2	2
DCD 146	1	1	0	0	1	0	0	0	1	0	2	2	2	2	2	2
DCD 147	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1
DCD 148	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	1	3	3
DCD 149	0	1	0	0	1	0	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1
DCD 150	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	2	2	2	2	2	2
DCD 151	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	2	2
DCD 152	0	2	0	1	1	0	0	0	1	1	2	2	2	2	2	2
DCD 153	1	1	0	0	1	0	0	1	1	0	1	1	1	1	3	3

Tabla 13: Matriz utilizada para el análisis de Regresión Múltiple. **Género:** 1: Mujer, 0: Hombre. **Edad:** 1:(7-10 años), 2: (11-16 años). **Destreza Manual:** 1: Si, 0: No. **Puntería y Atrape:** 1: Si, 0:No. **Equilibrio:** 1: Si, 0: No. **Control Manual Fino:** 1:Si, 0: No. **Coordinación Manual:** 1: Si, 0: No, **Coordinación Corporal:** 1: Si, 0: No. **Resistencia y Agilidad:** 1: Si, 0: No. **Trastorno de Desarrollo Motor (TDC):** 1:No, 0: Si. **MAP1:** 1:(GG), 2:(GT), 3:(TT), **MAP 2:** 1:(CC), 2: (CT), 3: (TT). **MAP3:** 1:(AA), 2: (AG), 3:(GG), **MAP4:** 1:(CC), 2:(CT), 3:(TT), **CHD6-1:** 1: (AA), 2: (AG), 3: (GG); **CHD6-2:** 1: (AA), 2: (AC), 3: (CC).

Bibliografía

- Artigas, J. (2003). Comorbilidad en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *REV NEUROL*, 36(Supl 1), S68- S78.
- Asonitou, K., Koutsouki, D., Kourtessis, T., Charitou, S. (2012). Motor and cognitive performance differences between children with and without developmental coordination disorder (DCD). *Research in Developmental Disabilities*, 36, 996-1005.
- Bo, J., & Lee, C. M. (2013). Motor skill learning in children with Developmental Coordination Disorder. *Res Dev Disabil*, 34(6), 2047-2055. doi: 10.1016/j.ridd.2013.03.012
- Bundy, A., Lane, S., & Murray, E. (2002). *Sensory Integration Theory and Practice* (second ed. Vol. 2). United States: F.A. Davis Company.
- Cocks, N., Barton, B., Donnelly, M. (2009). Self-Concept of Boys with Developmental Coordination Disorder. *Phys Occup Ther Pediatr*, 29(1).
- Debrabant, J., Gheysen, F., Caeyenberghs, K., Van Waelvelde, H., & Vingerhoets, G. (2013). Neural underpinnings of impaired predictive motor timing in children with Developmental Coordination Disorder. *Res Dev Disabil*, 34(5), 1478-1487. doi: 10.1016/j.ridd.2013.02.008
- Diaz, J. (1999). *la enseñanza y aprendizaje de las habilidades y destrezas motrices basicas* (Vol. 1). España: INDE publicaciones
- Fliers, E. A., Vasquez, A. A., Poelmans, G., Rommelse, N., Altink, M., Buschgens, C., . . . Franke, B. (2012). Genome-wide association study of motor coordination problems in ADHD identifies genes for brain and muscle function. [Multicenter Study Research Support, N.I.H., Extramural Research

- Support, Non-U.S. Gov't]. *World J Biol Psychiatry*, 13(3), 211-222. doi: 10.3109/15622975.2011.560279
- Frances, A., Pincus, H. A., First, M. B., & Widiger, T. A. (1995). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-IV* (Cuarta Edición ed.). Barcelona: MASSON, S.A.
- Gabbard, C., & Cacola, P. (2010). [Children with developmental coordination disorder have difficulty with action representation]. [Review]. *Rev Neurol*, 50(1), 33-38.
- Geppert, M., & Roewer, L. (2012). SNaPshot(R) minisequencing analysis of multiple ancestry-informative Y-SNPs using capillary electrophoresis. *Methods Mol Biol*, 830, 127-140. doi: 10.1007/978-1-61779-461-2_9
- Kwok, P. (2003). *Methods in Molecular Biology; Single Nucleotide Polymorphism: Methods and Protocols*. Totowa, NJ. : Humana Press Inc.
- Montes, M. (2009). Síndrome de piernas inquietas. Enfoque diagnóstico y tratamiento. *Acta Neurol. Colomb.*, 25, 84-90.
- Organization, W. H. (2010). *International statistical classification of diseases and related health problems. - 10th revision*. Geneva
- Pearsall-Jones, J. P., J.; Rigoli, D. (2011). Motor disorder and anxious and depressive symptomatology: A monozygotic co-twin control approach. *Research in Developmental Disabilities*, 32, 1245–1252.
- Perez, R., & Ideaspropias. (2004). *Psicomotricidad. Teoría y Praxis del desarrollo psicomotor en la infancia* (Vol. 1). España Ideaspropias, Editorial. Vigo.
- Piek, J. R., D. . (2007). Depressive Symptomatology in Child and Adolescent Twins With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder and/or Developmental Coordination Disorder *Twin Research and Human Genetics*, 10(4), 587–596.
- Poulsen, A. A., Ziviani, J. M., Cuskelly, M., & Smith, R. (2007). Boys with developmental coordination disorder: Loneliness and team sports participation. *Am J Occup Ther*, 61(4), 451-462.

- Redondo, R., Begoña, G. . (2009). El niño con trastorno del desarrollo de la coordinación ¿Un desconocido en nuestra comunidad? *NORTE DE SALUD MENTAL*, 33, 18-30.
- Salamanca, L., Naranjo, M.,González, A. (2012). Traducción al español del cuestionario para diagnóstico de trastorno del desarrollo de la coordinación. *Rev. Cienc. Salud*, 10(2), 195-206.
- Salgado, A., & Espinoza, N. (2008). *Dificultades Infantiles de Aprendizaje Deteccion y estrategias de ayuda*. Madrid - España: Grupo Cultural.
- WANG, T., TSENG, M., WILSON, B. HU, F. (2009). Functional performance of children with developmental coordination disorder at home and at school. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 51, 817-825.
- Wolpert, D. M., Diedrichsen, J., & Flanagan, J. R. (2011). Principles of sensorimotor learning. [Research Support, Non-U.S. Gov'tReview]. *Nat Rev Neurosci*, 12(12), 739-751. doi: 10.1038/nrn3112
- Wu, S. K., Cairney, J., Lin, H. H., Li, Y. C., & Song, T. F. (2011). Pulmonary function in children with development coordination disorder. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Res Dev Disabil*, 32(3), 1232-1239. doi: 10.1016/j.ridd.2010.12.007
- Yang, Q., Li, L., Chen, Q., Foldvary-Schaefer, N., Ondo, W. G., & Wang, Q. K. (2011). Association studies of variants in MEIS1, BTBD9, and MAP2K5/SKOR1 with restless legs syndrome in a US population. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Sleep Med*, 12(8), 800-804. doi: 10.1016/j.sleep.2011.06.006
- Zwicker, J. G., Missiuna, C., Harris, S. R., & Boyd, L. A. (2012). Developmental coordination disorder: a review and update. [Case ReportsResearch Support, Non-U.S. Gov'tReview]. *Eur J Paediatr Neurol*, 16(6), 573-581. doi: 10.1016/j.ejpn.2012.05.005.