

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE MEDICINA**



**UTILIDAD DIAGNOSTICA DE FACE2GENE EN SÍNDROME DE
CORNELIA DE LANGE DE CASOS PUBLICADOS EN PUBMED (2017-
2022) EN EL PERIODO DE JULIO-SEPTIEMBRE 2022.**

Presentado Por:

CARLOS ERNESTO GUTIÉRREZ SOLIS

Para Optar al Título de:

DOCTOR EN MEDICINA

Asesor:

DR. CESAR DAVID NAVARRO PALACIOS

**Ciudad Universitaria “Dr. Fabio Castillo Figueroa”, San Salvador, octubre
2022.**

AUTORIDADES DE LA UNIVERSIDAD

Rector/a

Msc. Roger Armando Arias

Vicerrector/a Académico/a

PhD. Raúl Ernesto Azcúnaga López

Vicerrector/a Administrativo/a

Ing. Juan Rosa Quintanilla

Secretario/a General

Ing. Francisco Alarcón

AUTORIDADES DE LA FACULTAD

Decano/a

Msc. Josefina Sibrián

Vicedecano/a

Dr. Saúl Díaz Peña

Secretario/a

Licda. Aura Marina Miranda de Arce

Director de Escuela

Dr. Rafael Monterroza

AGRADECIMIENTOS

A Dios por permitirme culminar mis estudios, y darme apoyo a través de todas las personas que han forjado mi recorrido.

A Antonio Gutierrez Rivas, quien me enseñó a ir más allá de mis propias expectativas.

A Ana Isabel Solis Gómez, por su apoyo incondicional cada día hasta culminar esta carrera.

A mis hermanos Manuel de Jesus Gutierrez Solis, Miguel Enrique Gutierrez Solis, Jorge Alberto Gutierrez Solis y Jonathan Alexander Gutierrez Solis, quienes siempre creyeron en mí y me brindaron su apoyo en situaciones difíciles.

A Steffany Guadalupe Hernández Jimenez, por enseñarme a hacer las cosas mejor cada día.

Al Dr. Cesar David Navarro Palacios por guiarme para el desarrollo de este trabajo.

A mis amigos y amigas que de una u otra forma formaron parte de mi recorrido por esta carrera.

DEDICATORIA

A Antonio Gutierrez Rivas quien me enseñó en vida a que nosotros mismos nos ponemos limites y somos nosotros quienes podemos ir más allá de ellos.

Contenido

RESUMEN	i
I. INTRODUCCIÓN	i
II. OBJETIVOS	iii
2.1 GENERAL.....	iii
2.2 ESPECÍFICOS	iii
CAPITULO I	1
III MARCO TEORICO.....	1
CAPITULO II	29
IV. FORMULACIÓN DE LA HIPÓTESIS.....	29
V. DISEÑO METODOLÓGICO.....	30
5.1 TIPO DE ESTUDIO.....	30
5.3 ÁREA DE ESTUDIO	30
5.4 UNIVERSO Y MUESTRA.....	30
5.5 DEFINICION DE VARIABLES.....	32
5.6 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	32
5.8 TECNICAS DE OBTENCIÓN DE INFORMACIÓN.....	41
5.10 PLAN DE PROCESAMIENTO, PRESENTACIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS.....	42
5.11 CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	56
CAPITULO III	57
VI. DISCUSIÓN.....	57
VII.CONCLUSIONES	60
VIII. RECOMENDACIONES.....	62
IX. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	63
X. REFERENCIAS DE CASOS.....	67
XI. ANEXOS	75

Referencia de tablas

Tabla 1. Enfermedades detectadas por tamiz metabólico ampliado.....	9
Tabla 2. Una lista de ejemplo de enfermedades que han sido analizadas por técnicas de Deep Learning	15
Tabla 3. Principales causas de las expresiones faciales anormales.....	16
Tabla 4. Comparación de resultados para algunos experimentos binarios.....	17
Tabla 5. Resumen de categorización de casos para el análisis de datos.....	42
Tabla 6. Recolección de datos analizados por face2gene.....	46
TABLA 7. Fenotipos.....	51
Tabla 8. Fenotipo clínico de casos estudiados de síndrome de Cornelia de Lange.....	53
TABLA 9. UTILIDAD DIAGNOSTICA DE FACE2GENE EN SÍNDROME DE CORNELIA DE LANGE DE CASOS PUBLICADOS EN PUBMED, 2017-2022...	55

Referencia de figuras

Figura1. Algoritmo de análisis utilizado por Face2gene.....	19
Figura 2. DeepGestalt	20
Figura 3. Publicaciones de casos en Pubmed en los últimos 5 años.....	31
Figura 4. Obtención de artículos para el estudio.....	41
Figura 5. Representación esquemática direccional de las fórmulas.....	45

RESUMEN

Face2gene se basa en el análisis dismorfológico facial y fenotipo clínico para brindar 30 resultados diagnósticos probables en orden de mayor a menor coincidencia de rasgos faciales, esta muestra los genes que se pueden identificar en cada síndrome permitiendo reducir la incerteza diagnóstica en cuanto a enfermedades raras. Se decide comprobar la utilidad diagnóstica con el Síndrome de Cornelia de Lange caracterizado por cambios faciales, alteraciones en crecimiento, desarrollo e inteligencia entre otros.

Se revisan 102 casos de síndrome de Cornelia de Lange alojados en PubMed de los cuales 33 fueron incluidos en el estudio ya que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión, además se suman 30 casos de enfermedades raras diferenciales como Síndrome de Coffin Siris, síndrome de Wiedemann Steiner, síndrome de Rubinstein Taybi, síndrome de CHOPS, síndrome KBG y otros síndromes no diferenciales.

Se determinan los parámetros de la prueba para comprobar la utilidad de Face2Gene como herramienta de orientación diagnóstica los cuales evidencian una sensibilidad de 96.97%, especificidad de 80%, el valor predictivo negativo fue de 96%, Falsos negativos solamente se identifican en un 3% lo que es un excelente valor y 20% de falsos positivos lo que es un buen porcentaje a pesar de que los resultados en el análisis de cada caso pueden tener 30 posibilidades, los genes propuestos por la herramienta coinciden con los que se encontraron en los casos como prueba diagnóstica, el único gen que no proponía era HDAC2, el cual es una nueva variante asociada a la enfermedad.

I. INTRODUCCIÓN

Alrededor del mundo actualmente se están realizando grandes avances con herramientas diagnósticas, medidas terapéuticas con respecto a la genética y el estudio del genoma humano, uno de los principales problemas es no tener estas herramientas al alcance de médicos de tercer mundo, por lo que es importante encontrar una herramienta de orientación diagnóstica de estas enfermedades para dar una mejor calidad de atención, ya que el primer paso para un tratamiento correcto es un diagnóstico de certeza. El coste de la realización de pruebas genéticas es alto e incluye secuenciación de genoma completo, exoma, paneles de genes, variantes de nucleótido simple o polimorfismos, que no están al alcance del bolsillo de personas de escasos recursos e incluso lejos de estar a la disponibilidad del sistema público de salud.

Sin embargo, como profesionales de la medicina a pesar de los escasos recursos que se tengan, es importante brindar la mejor calidad de atención posible a toda la población, cosa es que difícil ya que existe una gran diferencia en cuanto a la economía. A lo largo de la enseñanza de la medicina y desde hace mucho tiempo la genética es un área temida por los estudiantes de medicina por su complejidad y dificultad de aplicación clínica ya que en nuestro país no es fácil el acceso a herramientas de biología molecular necesarias para hacer los diagnósticos con certeza y mucho menos tratamientos dirigidos.

En 2011 surge la herramienta Face2gene la cual permite reconocer patrones faciales característicos de algunas enfermedades raras, permite evaluar hasta 30 posibles diagnósticos solo con una imagen, además permite agregar rasgos fenotípicos que junto con el reconocimiento facial promete dar un diagnóstico aproximado y reducir costos ya que además establece los genes más probables a identificar para establecer diagnóstico reduciendo la necesidad al costo de un panel de genes y no de una secuenciación de genoma completo.(1)

El síndrome de Cornelia de Lange es uno de los que más se han estudiado con el uso de la herramienta Face2Gene, pudiendo alcanzar una sensibilidad de 97.9% y

especificidad de hasta 83.7%. en un grupo de 49 personas en España, estos pacientes fueron comparados con secuenciación genómica, el estándar de oro para este tipo de enfermedades. (2)

Face2Gene podría ser una clave para dar respuesta a aquellos casos en los que no se cuenta con el recurso económico suficiente para obtener un diagnóstico molecular, y de esta forma apoyar al paciente en su manejo, seguimiento y prevenir complicaciones a largo plazo.

Por lo anterior se decidió realizar la valoración de la utilidad clínica como orientación diagnóstica en esta patología con un grupo mayor de pacientes en los que se incluyen casos diferenciales y casos no diferenciales que permitieron analizar mejor el uso de la herramienta, y así determinar si en pacientes con Síndrome de Cornelia de Lange el uso de Face2gene vs la secuenciación masiva o exoma completo, ¿Es comparable para establecer diagnóstico en casos publicados en Pubmed de 2017-2022?

II. OBJETIVOS

2.1 GENERAL

Determinar la Utilidad diagnostica de Face2Gene en Síndrome de Cornelia de Lange de casos publicados en Pubmed (2017-2022) en el periodo de julio-septiembre 2022.

2.2 ESPECÍFICOS

Calcular la sensibilidad de Face2Gene, en Síndrome de Cornelia de Lange.

Calcular la especificidad de Face2Gene, en Síndrome de Cornelia de Lange.

Establecer el valor predictivo positivo de Face2Gene en Síndrome de Cornelia de Lange.

Establecer el valor predictivo negativo de Face2Gene en Síndrome de Cornelia de Lange.

Establecer el porcentaje de falsos negativos de Face2Gene en Síndrome de Cornelia de Lange.

Establecer el porcentaje de falsos positivos de Face2Gene en Síndrome de Cornelia de Lange.

Determinar la exactitud de Face2Gene en Síndrome de Cornelia de Lange.

Comparar los resultados de pruebas genéticas con los genes recomendados por Face2Gene para el Síndrome de Cornelia de Lange.

CAPITULO I

III MARCO TEORICO

ENFERMEDADES RARAS

Una enfermedad rara es aquélla que afecta a un pequeño número absoluto de personas o a una población reducida. Sin embargo, este concepto no es el mismo en todo el mundo, ya que hay diferentes problemas a nivel global como el relacionado con la prevalencia de estas enfermedades, pasando por las dificultades para documentar adecuadamente si se trata o no de una enfermedad rara. Otro punto a considerar es la nomenclatura, ya que a este grupo de enfermedades se les ha llamado también “enfermedades huérfanas”, debido al poco interés de la investigación científica o de las políticas de salud pública para resolverlas, por lo cual se conocen además como “enfermedades desatendidas”. Estos problemas han traído como consecuencia que, desde hace años, diferentes organizaciones en todo el mundo hayan hecho esfuerzos para realizar iniciativas nacionales e internacionales para que los pacientes que sufren estas condiciones puedan recibir la mejor atención. (3)

DEFINICIÓN DE UNA ENFERMEDAD RARA

En general, una enfermedad rara es aquélla que presenta baja prevalencia en una población. Algunas definiciones, como la de la Unión Europea, toman en cuenta otras variables, como la gravedad de la enfermedad, o bien, la existencia o no de tratamientos específicos para dicha condición. Para la Comisión Europea de Salud Pública, una enfermedad rara se presenta cuando afecta a una de cada 2,000 personas. Además, para este criterio se debe considerar que dicha enfermedad debe ser potencialmente mortal, crónicamente debilitante o inadecuadamente tratada, y sobre todo que no tiene un tratamiento curativo específico. En Estados Unidos de Norteamérica (EUA) se define cuando la presentan menos de 200,000 personas; la Ley Enfermedades Raras de ese país, del 2002, la define como la presencia en una persona entre 1,200 habitantes.

En Japón, la definición legal de enfermedad rara es cuando ésta afecta menos de 50,000 pacientes o una de cada 2,500 personas; pero en Taiwán, el criterio es que la prevalencia

sea de uno por cada 10,000 habitantes; en el caso de Australia, debe de haber menos de 2,000 personas enfermas en el país; mientras que, en Italia, desde uno por cada 20,000 o hasta 2,000,000 de habitantes. Dentro del aspecto de la prevalencia, se debe aclarar que el concepto de enfermedades raras para un padecimiento específico puede variar entre los países. Si bien para un país tener pocos casos representa una enfermedad rara, para otro país su presencia puede ser muy común y entonces no es considerada como rara. Lo anterior puede ser reflejo de que, como un buen porcentaje de estas enfermedades tiene un origen genético, es posible que en ciertas regiones del mundo exista un alto grado de endogamia y, por lo tanto, sea muy frecuente su presencia. Mientras que, en otros, su aparición es muy esporádica y entonces sí se apegaría al concepto de enfermedad rara.

Desde 2008 el último domingo de febrero se conmemora el Día Mundial de las Enfermedades raras para crear conciencia de la existencia de enfermedades que, de tan poco frecuentes, se las denomina raras. El propósito es el de ayudar a todas las personas que padecen esta condición a recibir de forma oportuna el correcto diagnóstico y tratamiento para garantizar una vida mejor para el colectivo. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) “las enfermedades raras van de la fibrosis quística y la hemofilia al síndrome de Angelman, con una incidencia de aproximadamente 1 caso por 15.000 habitantes, y al síndrome de trigonocefalia de Opitz, que es extremadamente raro, con un caso por millón de habitantes” (4)

ENFERMEDADES RARAS EN NÚMEROS:

- 300 millones de personas que viven con una enfermedad rara en todo el mundo.
- Hay más de 6.000 enfermedades raras.
- El 80% de las enfermedades raras son genéticas.
- Alrededor del 70% empiezan en la infancia (3/4 del total).
- En Uruguay habría de 60.000 a 256.000 personas con una enfermedad rara (según los diferentes criterios para estimarla (5)).

Se calcula que se tienen identificadas entre cinco y siete mil enfermedades raras; de las cuales, la gran mayoría (aproximadamente 80%) tiene origen genético; sin embargo, existen otras en las que su origen es infeccioso, pasando por enfermedades oncológicas,

degenerativas, o bien, aquéllas que ocurrieron durante la gestación. Estas enfermedades pueden ser agudas o crónicas, o bien, iniciar su sintomatología en el nacimiento o en el transcurso de la vida, apareciendo incluso en la edad adulta, pero alrededor del 75% inicia en la edad pediátrica. Tienen en común que producen discapacidad, afectando la calidad de vida y autonomía de quienes las padecen, y que aproximadamente 30% de los pacientes muere antes de los cinco años de edad. (6)(7)

A continuación, se dan ejemplos de algunas enfermedades raras, tomando en cuenta la afección principal, independientemente de su causa:

Enfermedades por depósito lisosomal

- Gaucher (beta-glicosidasa)
- Niemann-Pick tipo A y B (esfingomielinasa)
- Fabry (alfa-galactosidasa)
- Glucogenosis: Pompe (tipo 2)

Hematología:

- Enfermedades de von Willebrand
- Histiocitosis de células de Langerhans
- Deficiencia de factor XII

Inmunorreumatología:

- Artritis reumatoide juvenil
- Síndrome de Sjögren
- Granulomatosis de Wegener

Neumología:

- Fibrosis quística
- Discinesia ciliar primaria

- Deficiencia de alfa-1 antitripsina

Neurología:

- Atrofia muscular espinal
- Síndrome de Guillain-Barré
- Síndrome Asperger

Oncología:

- Cáncer de colon hereditario no polipósico (HNPCC) o síndrome de Lynch
- Cáncer de mama / ovario hereditario (CMOH)
- Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1 (MEN 1)
- Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2 (MEN 2)
- Síndrome de Li-Fraumeni

Si bien cada enfermedad rara afecta sólo a un grupo reducido de personas, según el portal de enfermedades raras y medicamentos huérfanos, Orphanet, se calcula que más de 300 millones de personas en el mundo presentan alguna patología de este tipo. En América Latina, los datos oficiales al respecto son escasos. Sin embargo, asociaciones y entidades locales de la región han dado a conocer algunas estimaciones. En Brasil, el número de personas con una enfermedad rara se aproxima a los 15 millones, lo que equivale a un 7% de la población de ese país, mientras que, en México, esta cifra se situaría en torno a los 5,5 millones.

En Colombia, el Registro Nacional de Pacientes con Enfermedades Huérfanas contabilizó 52.753 casos diagnosticados de enfermedades raras en el 2020, sin embargo, las estimaciones apuntan a que serían alrededor de 3,5 millones los colombianos viviendo con una de estas afecciones. (8)

SÍNDROME DE CORNELIA DE LANGE

Definición de enfermedad

Un síndrome de anomalías congénitas múltiples poco común caracterizado por dismorfismo facial, hipertrichosis, discapacidad intelectual de leve a profunda, restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y/o restricción del crecimiento posnatal, dificultades para alimentarse, anomalías en las manos y los pies (que van desde anomalías graves en la reducción de las extremidades, oligodactilia, a la braquimetacarpiya del primer metacarpo). Pueden estar presentes malformaciones viscerales variables.

Epidemiología

En Europa, la prevalencia al nacer del síndrome de Cornelia de Lange (CdLS) se estima en 1/80.000.

Descripción clínica

Las características faciales distintivas incluyen: cejas arqueadas bien definidas, sinofrida, pestañas largas, nariz corta, cresta nasal cóncava, narinas antevertidas, micrognatia, filtrum largo y liso y comisuras de la boca hacia abajo con un labio superior delgado. Las dificultades de alimentación y el retraso en el crecimiento se complican con frecuencia por el reflujo gastroesofágico. El retraso global del desarrollo, en particular el retraso del habla, evoluciona hacia una discapacidad intelectual que varía de leve a profunda. Se han informado varios trastornos del comportamiento (ansiedad, rasgos autistas/autismo, timidez, trastorno obsesivo compulsivo, conducta autolesiva, trastornos psiquiátricos). La pérdida de audición es posible, así como diversas malformaciones cardíacas, renales, esqueléticas, gastrointestinales y genitales.

Etiología

Se han identificado variantes patogénicas causales en seis genes implicados en componentes estructurales o reguladores del complejo cohesina. Las variantes de NIPBL (5p13.2) son la causa más común (70% de los pacientes). Los genes involucrados con menos frecuencia incluyen: SMC1A (Xp11.22-p11.21) asociado con una forma de CdLS

ligada al cromosoma X, SMC3 (10q25) variantes sin sentido asociadas con un fenotipo no clásico, RAD21 (8q24.11) principalmente no clásico fenotipo, HDAC8 (Xq13.1) implicado en un SCdL ligado al cromosoma X con algunas características distintivas, y BRD4 (19p13.12) asociado recientemente con SCdL no clásico o leve. Se pueden hacer correlaciones genotipo-fenotipo hasta cierto punto, las formas severas se asocian con mayor frecuencia a NIPBL.

Métodos de diagnóstico

El diagnóstico a menudo se sospecha en la presentación clínica y se puede confirmar un diagnóstico clínico para el fenotipo clásico si se cumplen todos los criterios. El diagnóstico se confirma mediante pruebas genéticas hasta en el 70% de los pacientes que presentan un fenotipo clásico. Los paneles de genes deben incluir al menos los genes causales, así como los genes de los diagnósticos diferenciales (p. ej., ANKRD11). El mosaicismo somático ocurre con bastante frecuencia en SCdL (15 %) y la saliva o los hisopos de células bucales deben considerarse como muestras preferidas para las pruebas genéticas.

Diagnóstico diferencial

La hipertrichosis es común en otros síndromes que afectan los genes reguladores de la cromatina/transcripción, como el síndrome de Coffin Siris, el síndrome de Wiedemann Steiner, el síndrome de Rubinstein Taybi, el síndrome de CHOPS, etc. Otros diagnósticos diferenciales incluyen la mucopolisacaridosis, el síndrome de alcoholismo fetal y el síndrome de Smith Lemli Opitz, entre otros. Existen características superpuestas entre el síndrome KBG y el SCdL leve o atípico.

Diagnóstico prenatal

El examen de ultrasonido prenatal puede mostrar RCIU, malformaciones de órganos (hernia diafragmática, defectos de las extremidades), aumento del grosor de la nuca y perfil facial anormal. Las pruebas genéticas prenatales se pueden proponer cuando la variante patogénica se ha identificado previamente en un miembro de la familia.

Asesoramiento genético

La mayoría de los casos son esporádicos. Ocasionalmente ocurre transmisión familiar, siguiendo un patrón autosómico dominante. El asesoramiento genético puede ser difícil en las formas más leves dada cierta variabilidad interindividual. El mosaicismo de la línea germinal explica los casos de recurrencia cuando la variante patógena no se detecta en los padres. Las formas ligadas al cromosoma X (SMC1A, HDAC8) requieren asesoramiento genético específico.

Manejo y tratamiento

No existe cura para el trastorno, pero es necesaria la atención psicoeducativa. El retraso del crecimiento y el reflujo gastroesofágico requieren cuidados específicos: alimentación por sonda, gastrotomía e intervención antirreflujo de Nissen. La detección de complicaciones multiviscerales o neurosensoriales ayuda a mejorar la calidad de vida.

Pronóstico

La esperanza de vida con la atención adecuada generalmente no se modifica, pero faltan datos de seguimiento. La esperanza de vida puede reducirse en caso de malformaciones orgánicas graves o no tratadas. La calidad de vida se ve alterada principalmente por defectos graves en las extremidades, trastornos del comportamiento y trastornos psiquiátricos. La discapacidad auditiva puede ser difícil de diagnosticar y se ha informado que mejora con el tiempo en algunos adultos. (9)

HERRAMIENTAS DIAGNOSTICAS MOLECULARES

Según Veritas una empresa enfocada en diagnóstico genético en España que utilizan pruebas genéticas desde paneles de genes, exoma o genoma completo, *“el análisis de variantes en el ADN tiene un coste mucho menor, encontrándose entre los 50 y los 150 euros, mientras que la lectura de genes completos se encuentra entre los 300 y 800 euros. Ambas opciones son más económicas que la secuenciación del genoma completo, que lógicamente tiene un precio superior (algo menos de 2.000 euros)”*. (10)

A continuación, se detallan algunas pruebas disponibles en Latinoamérica.

Cariotipo humano: Un cariotipo es la colección de cromosomas de un individuo. El término también se refiere a una técnica de laboratorio que produce una imagen de los cromosomas de un individuo. El cariotipo es utilizado para buscar números o estructuras anormales de los cromosomas. Ver anexo 1 para ilustración de cariotipos masculino y femenino.(11)

La Hibridación fluorescente in situ (FISH): Es una técnica de laboratorio para detectar y localizar una secuencia específica de ADN en un cromosoma. La técnica se basa en exponer los cromosomas a una pequeña secuencia de ADN llamado sonda que tiene una molécula fluorescente pegada a ella. La secuencia de la sonda se une a su secuencia correspondiente en el cromosoma. (12) Ver ilustración en anexo 2.

PRUEBA DE DIAGNÓSTICO PRENATAL NO INVASIVA

Una prueba prenatal no-invasiva es útil para el diagnóstico del síndrome de Down y otras enfermedades genómicas en el feto. Se realiza a partir de una muestra de sangre materna que puede ser tomada desde las 10 semanas de gestación.

Durante el embarazo, los fragmentos de cfDNA procedentes de la madre y del feto (cffDNA) están presentes en la circulación de la sangre materna. A través del uso de secuenciación masiva se cuantifican millones de fragmentos de DNA en sangre materna y se analizan las diferencias cuantitativas de dichos fragmentos. Si existe alguna anomalía, se detectarán excesos o deficiencias en el recuento de las regiones cromosómicas afectadas. Ver anexo 3 para ilustración.

- Especificidad para trisomía 21 (99.7%), trisomía 18 (99.8%).
- Sensibilidad y valor predictivo negativo feto sano con resultado normal del 100%.

La prueba permite realizar el diagnóstico prenatal de los siguientes síndromes:

- Trisomía 21 (Síndrome de Down)
- Trisomía 18 (Síndrome de Edwards)
- Trisomía 13 (Síndrome de Patau) Y de forma opcional:
- Trisomía 9
- Trisomía 16

- Trisomía 22
- Aneuploidías de cromosomas sexuales (45, X 47, XXY 47, XXX 47, XYY)
- Deleción 5p (Síndrome de maullido de gato)
- Deleción 1p36
- Deleción 2q33.1
- Deleción 10p14 (Síndrome de Di George tipo 2)
- Deleción 16p12.2
- Deleción 11q23 (Síndrome de Jacobsen)
- Deleción 1q32.2 (Síndrome de Van der Woude)
- Deleción 15q11.2 (Síndrome de Prader-Willi/Angelman)

Además de forma opcional se puede determinar el sexo fetal con una sensibilidad del 98%. El tiempo de entrega depende del laboratorio, pero ronda los 10 días hábiles.(13)

TAMIZ METABÓLICO AMPLIADO

El tamiz metabólico ampliado es uno de los más completos de México, abarca muchas enfermedades que se pueden detectar y manejar oportunamente. Existen protocolos de atención y tratamiento para cada una de las enfermedades detectadas.

Las muestras son analizadas con espectrometría de masas en tándem. El cual, es un procedimiento que determina con precisión el peso y la estructura de átomos y moléculas. En la tabla 1 se listan las enfermedades detectadas.

TABLA 1. ENFERMEDADES DETECTADAS POR TAMIZ METABÓLICO AMPLIADO

1. <i>Hipotiroidismo congénito</i>	26. <i>Enfermedad de orina con olor a jarabe de maple clásica</i>	51. <i>2-metilbutirilglicinuria 2MBG</i>
2. <i>Fenilcetonuria por deficiencia de biopterina III (PAH)</i>	27. <i>Enfermedad de orina con olor a jarabe de maple intermedia</i>	52. <i>Enfermedad de hemoglobina S</i>
3. <i>Hipertirotropinemia</i>	28. <i>3-metilcrotonilglicinemia</i>	53. <i>Enfermedad de hemoglobina C</i>
4. <i>Hiperplasia suprarrenal congénita variedad perdedora de sal</i>	29. <i>Acidemia glutárica I</i>	54. <i>Enfermedad de hemoglobina S/C</i>
5. <i>Fenilcetonuria por deficiencia de biopterina IV (PCD)</i>	30. <i>Acidemia 3 hidroxí-3-metilglutárica</i>	55. <i>Enfermedad de hemoglobina E</i>
6. <i>Tirosinemia transitoria neonatal</i>	31. <i>Acidemia isobutírica</i>	56. <i>Enfermedad de hemoglobina D</i>
7. <i>Tirosinemia tipo I (hepatorrenal)</i>	32. <i>Acidemia isovalérica</i>	57. <i>Enfermedad de células falciformes con beta talasemia</i>
8. <i>Galactosemia variante Duarte</i>	33. <i>Acidemia malónica</i>	58. <i>Enfermedad de hemoglobina C con beta talasemia</i>
9. <i>Acidemia argininosuccínica</i>	34. <i>Deficiencia de holocarboxilasa sintetasa</i>	59. <i>Enfermedad de hemoglobina E con beta talasemia</i>
10. <i>Argininemia</i>	35. <i>Deficiencia de biotinidasa</i>	60. <i>Enfermedad de hemoglobina H</i>
11. <i>Hiperplasia suprarrenal congénita variedad virilizante simple</i>	36. <i>Acidemia metilmalónica mut -</i>	61. <i>Enfermedad de hemoglobina S con rasgo de alfa talasemia</i>
12. <i>Tirosinemia tipo III (hawkasinuria 4HPPD)</i>	37. <i>Acidemia metilmalónica mut 0</i>	62. <i>Enfermedad de hemoglobina S/C con rasgo de alfa talasemia</i>
13. <i>Tirosinemia tipo II (oculocutánea)</i>	38. <i>Defectos de síntesis/ingesta de vitamina B12 materna</i>	63. <i>Enfermedad de hemoglobina G Filadelfia</i>
14. <i>Fibrosis quística</i>	39. <i>Acidemia propiónica</i>	64. <i>Enfermedad de hemoglobina G con rasgo de alfa talasemia</i>
15. <i>Deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa</i>	40. <i>Acidemia 2- metil-3-hidroxibutírica</i>	65. <i>Beta talasemia mayor</i>
16. <i>Galactosemia clásica (deficiencia de galactosa 1-fosfato uridiltransferasa)</i>	41. <i>Deficiencia de SCAD (acil-CoA deshidrogenasa, deshidrogenasa de cadena corta)</i>	66. <i>Defectos de síntesis/ingesta de carnitina materna</i>

17. Fenilcetonuria clásica (deficiencia de fenilalanina hidroxilasa)	42. Deficiencia de MCA (acil-CoA deshidrogenasa de cadena media)	67. Defecto de captación de carnitina
18. Fenilcetonuria por deficiencia de bipterina II (DHPR)	43. Acidemia glutárica II	
19. Citrulinemia por deficiencia de argininosuccinato sintetasa	44. Acidemia etilmalónica	
20. Citrulinemia por deficiencia de citrina	45. 2-4-dienoil-CoA reductasa	
21. Fenilcetonuria por deficiencia de bipterina I (GTPDH)	46. Deficiencia de LCA (acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga)	
22. Atrofia girata	47. Deficiencia de VLCAD (acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga)	
23. Síndrome HHH	48. Deficiencia sistémica de carnitina	
24. Homocistinuria	49. Hiperglicinemia no cetósica	
25. Hipermetioninemia neonatal	50. Deficiencia de 3-hidroxi-acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCHAD)	

Adaptada de Catalogo GENOS MÉDICA (2019) Centro Especializado en Genética de México.

ESTUDIOS MOLECULARES

Actualmente es posible realizar estudio molecular para cualquier enfermedad genética de la que se conozca el gen que la causa.

El costo de cada una de las pruebas moleculares, varía dependiendo del tamaño del gen y de la metodología del estudio, las técnicas principales son secuenciación del gen o parte del gen mediante técnicas como PCR múltiplex detección de mutaciones específicas, secuenciación Sanger y masiva, así como deleciones y duplicaciones de grandes regiones mediante técnica de MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification)

Los estudios moleculares permiten precisar el diagnóstico genético de sospecha, y proporcionan una herramienta eficaz para detectar si un individuo es portador de alguna

mutación específica para un gen determinado. Es importante que sean solicitados por un especialista en la enfermedad o por un médico genetista, ya que la gran mayoría de las enfermedades genéticas tiene diagnósticos diferenciales y a veces son difíciles de distinguir.

EXOMA DIRIGIDO

La prueba consiste en el diseño de paneles genéticos a la medida, para apoyo en el diagnóstico molecular de enfermedades genéticas.

Principales características:

- Secuenciación masiva de más de 200,000 exones (99.68 % del genoma humano codificante)
- Cobertura y profundidad optimizada para diagnóstico clínico
- Mejor costo-beneficio
- Algoritmo bioinformático basado en la clínica del paciente que prioriza las variantes identificadas con base a su potencial patogénico y un riguroso reanálisis bajo criterio médico.
- Predicción in silico de las variantes genéticas
- Posibilidad de reanálisis, de incluir otros genes o de analizar exoma completo

El tiempo de entrega es ronda entre 45 a 60 días hábiles. Ver ejemplos de paneles generales en anexo 4.

SECUENCIACION DE GENOMA COMPLETO

Desde 1977, la secuenciación Sanger ha sido la prueba estándar para la detección de variantes en el ADN. Su precisión y relativamente sencillo análisis de datos han permitido su uso en el diagnóstico de enfermedades monogénicas; sin embargo, en enfermedades que exhiben heterogeneidad genética, donde se requiere la secuenciación de múltiples genes, el proceso de secuenciación se hace largo y tedioso, lo que ha generado ansiedad en las familias y retraso en el tratamiento. Además, el precio para secuenciar todo el genoma humano era muy elevado, de aproximadamente 300 millones de dólares, lo que dificultaba su aplicación. Posteriormente, y debido a la necesidad de analizar fragmentos más grandes de ADN y agilizar el proceso de secuenciación, surgió la técnica de

secuenciación en escopeta (*shotgun sequencing*), a partir de la cual fragmentos superpuestos de ADN se secuenciaban por separado y luego se ensamblaban en una sola secuencia continua. Este avance, y otros, fueron usados y permitieron la culminación del proyecto de genoma humano. Desde el 2005, se inició la comercialización de las pruebas NGS, las cuales han revolucionado la forma en la que se secuencian los genomas. Esta nueva tecnología ha permitido la lectura de millones de secuencias de forma masiva y paralela en un menor lapso y a un menor costo por base, facilitando el diagnóstico de enfermedades de alta heterogeneidad genética y su aplicación en la práctica clínica. Adicionalmente, permite, por ejemplo, secuenciar, un panel de genes específicos, la porción genética codificante completa (exoma) o todo el genoma completo de un individuo en 1 o 2 días con un costo aproximado de 5000 dólares.(14)

El término secuenciación de nueva generación (NGS) hace referencia a las tecnologías diseñadas para analizar gran cantidad de ADN de forma masiva y paralela. En esta revisión se abordan los conceptos básicos de estas tecnologías, las consideraciones de su uso clínico actual y perspectivas a futuro. Desarrollo: Las pruebas basadas en NGS han revolucionado el estudio de los genomas, pues permiten la lectura de millones de secuencias de ADN de forma masiva y paralela en un menor lapso y a menor costo por base. Estas pruebas incluyen la secuenciación de panel de genes, la secuenciación completa del exoma y la secuenciación completa del genoma. El análisis de sus resultados es complejo y requiere un proceso bioinformático y clínico exhaustivo para su adecuada interpretación. Las limitaciones de las pruebas NGS incluyen aspectos técnicos como cobertura, profundidad y longitud de las secuencias, las cuales se pueden solventar implementando buenas prácticas de laboratorio.

Las NGS son pruebas paraclínicas que siempre deben partir de una aproximación clínica inicial adecuada y de una visión integral del paciente que incluye resultados de otras pruebas paraclínicas para su uso razonado, correcta interpretación y toma de decisiones acertadas en la práctica médica. En la última década, las pruebas NGS han establecido su valor como prueba diagnóstica, dado su buen rendimiento para la detección de enfermedades genéticas y el descubrimiento de nuevas variantes patogénicas. Esta tecnología ha permitido facilitar el diagnóstico molecular, al ser una herramienta más

eficiente y veloz en la secuenciación de genes, y ha facilitado la identificación y la clasificación de múltiples variantes genéticas junto con su respectiva asociación patológica. Adicionalmente, se han disminuido los costos de la secuenciación y la duración en la que se define el diagnóstico, lo que permite establecer oportunamente medidas de prevención en pacientes con alto riesgo a futuro.

Las pruebas basadas en NGS representan retos y desafíos, como la comprensión de su utilización de forma adecuada, su validación a partir de estándares de calidad y la interpretación correcta de variantes reportadas, junto con una asesoría acertada para el paciente, con el fin de lograr que el diagnóstico de enfermedades de base genética sea cada vez más oportuno y adecuado. Es de gran trascendencia que los médicos tengan la información básica para poder solicitar e interpretar estas pruebas, dada su relevancia clínica actual.(15)

FDNA (FACIAL DYSMORPHOLOGY NOVEL ANALYSIS).

Con la implementación de las tecnologías NGS que implican la realización de un análisis genético específico y puntual, es necesario diferenciar entre variantes normales, variantes de significado incierto y variantes patogénicas. Por eso surge la necesidad de implementar el **fenotipo de siguiente generación** esto es:

“El uso de técnicas computacionales para integrar datos fenotípicos en el análisis de la salud humana, incluida la captura, estructuración e interpretación de información clínica compleja”.

CREACIÓN DE TECNOLOGÍAS DE FENOTIPADO BASADAS EN IA

El genoma de cada persona es un registro médico para guiar las decisiones de salud. El análisis genómico se está convirtiendo en el estándar clínico en las evaluaciones de diagnóstico, y la inteligencia artificial es la piedra angular de las tecnologías que lo permiten.

Utilizado por el 70 % de los genetistas del mundo en 2000 sitios clínicos en más de 130 países, las tecnologías de fenotipado de última generación (NGP) de FDNA capturan, estructuran y analizan datos fisiológicos humanos complejos para producir conocimientos genómicos procesables. La base de datos de FDNA incluye una profundidad sin precedentes de información fenotípica y genotípica asociada con más de 10,000

enfermedades, obtenida de casos de pacientes del mundo real a través de nuestra amplia red de usuarios. Estos datos anonimizados se recopilan y almacenan en un almacén clínico privado y seguro basado en la nube, y se integran a LIMS, registros médicos electrónicos y sistemas de interpretación de variantes a través de un conjunto de interfaces de programación abiertas.

Si bien la base fundamental es el reconocimiento facial, FDNA radica en el fenotipo y su objetivo es brindar siempre soluciones innovadoras e impactantes. Desde su fundación en 2011, FDNA continúa ayudando a médicos, investigadores y laboratorios de pruebas genéticas a encontrar respuestas y tratamientos para cientos de millones de pacientes en todo el mundo que viven con una enfermedad genética. (16)

DEEP LEARNING

Representa una poderosa gama de algoritmos de inteligencia artificial (IA) que permite computadoras para abordar problemas complejos a través de aprovechando las redes neuronales, como redes neuronales convolucionales (CNN), que son ricas en neuronas, capas e interconectividad.

En pocas palabras, Deep Learning es un mecanismo que permite a las computadoras resolver problemas complejos por red de arquitectura neuronal. Esta capacidad de desarrollar complejos estructurales de red le da al Deep Learning una ventaja distintiva: puede automáticamente transformar la entrada de datos sin procesar en datos significativos, características que permiten la identificación de patrones.

La técnica de Deep Learning ha revolucionario potencial en campos prácticos y de investigación. En la práctica, ya que el Deep Learning identifica efectivamente objetos, señales de tránsito y rostros, sus adaptaciones se han aplicado ampliamente en el diseño de robots y autos sin conductor. El Deep Learning también ha sido ampliamente adoptado en biomédica e investigación clínica, particularmente en el campo de las imágenes médicas.

Las condiciones médicas a menudo son diagnosticadas por medios de pruebas, tales como biopsia y diagnóstico por imágenes. (17),(18),(19)(20),(21)

Una lista de ejemplo de enfermedades que han sido analizado por tecnologías de Deep Learning se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Una lista de ejemplo de enfermedades que han sido analizadas por técnicas de Deep Learning

<i>Enfermedad</i>	<i>Técnica de Deep Learning</i>
<i>Acromegalia</i>	Convolutional neural network (along with Generalized Linear Models; K-nearest neighbors; Support Vector Machines; forests of randomized trees)
<i>Cáncer</i>	Convolutional neural network
<i>Síndrome de Cornelia de Lange</i>	DeepGestalt technology
<i>Enfermedad arterial coronaria</i>	Convolutional neural network
<i>Síndrome Down</i>	Independent component analysis
<i>Desordenes Faciales Dermatológicos</i>	Convolutional neural network
<i>Cáncer de piel queratinocítico</i>	Convolutional neural network
<i>Degeneraciones hereditarias de la retina</i>	Convolutional neural network
<i>Síndrome de Noonan</i>	DeepGestalt technology
<i>Dolor Intenso</i>	Convolutional neural network
<i>Desordenes neurológicos</i>	Convolutional neural network

Adaptada de: Su Z, et al. *BMJ Open* 2021;11: E047549. doi:10.1136/bmjopen-2020-047549

Aplicando técnicas de Deep Learning para realizar tareas de reconocimiento y análisis, se ha encontrado que la técnica arroja resultados superiores en la identificación y clasificación de rostros de personas con cáncer de aquellos que no lo tienen. De manera similar, examinar los fenotipos faciales de las personas con trastornos genéticos, los hallazgos indican que la técnica es efectiva y produce un 91% óptimo de los 10 primeros resultados. (Zhaohui Su y cols, 2021). Esta evaluación fue hecha en 502 imágenes de casos muestreados aleatoriamente cargados a Face2Gene, con la intención de simular un cierre al escenario de evaluación de la clínica. Creemos, por tanto, que esta precisión representa un caso de uso clínico común, teniendo en tener en cuenta la prevalencia y los desafíos diagnósticos de diferentes síndromes.

Diversas condiciones pueden generar cambios faciales fácilmente detectables con el uso de tecnologías de Deep Learning como se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Principales causas de las expresiones faciales anormales

Causa	Definición y ejemplo
<i>Factores relacionados con genes</i>	<p>Los factores relacionados con los genes son las causas de los cambios faciales anormales de las personas que se originan en el presencia o mutación de uno o un conjunto de genes. Ejemplos: síndrome de Down (raíz genética: presencia de una tercera copia del cromosoma 21) o Síndrome de Cornelia de Lange (raíz genética: NIPBL o SMC1A, SMC3, RAD21 o HDAC8, genes BRD4 y ANKRD11)</p>
<i>Factores neurologicos</i>	<p>Los factores neurológicos se definen como las razones que se asocian con los trastornos congénitos de los individuos o trastornos adquiridos de los nervios y del sistema nervioso. Los factores neurológicos pueden ser relacionados con factores genéticos o no genéticos, causados por irregularidades en los nervios asociados con el cerebro o la cara. Ejemplos: factores neurológicos con causas genéticas (p. ej., síndrome de Rett, gen MECP2; distonía cervical o craneal, gen GNAL) y sin (por ejemplo, distonía de la embocadura, distonía oromandibular); debido a los nervios asociados con el cerebro (p. ej., accidente cerebrovascular) o la cara (parálisis de Bell o parálisis facial, espasmo hemifacial).</p>
<i>Condiciones Psiquiátricas</i>	<p>Las condiciones psiquiátricas, especialmente los trastornos psicóticos, tienen el potencial de causar expresiones faciales anormales entre los individuos. Las condiciones psiquiátricas podrían ser ampliamente definidas como enfermedades mentales, mientras que los factores de trastorno psicótico son causas de alteraciones expresiones faciales que radican en el sentido deficiente de la realidad de las personas. Ejemplos: síndrome de Tourette no relacionado con drogas (tics faciales) o autismo.</p>

Desencadenantes inducidos por medicamentos Los desencadenantes inducidos por medicamentos pueden entenderse como causas de los efectos a corto o largo plazo de las personas.

Cambios faciales anormales a largo plazo debido a sus reacciones adversas a un determinado medicamento de un tipo de medicamentos.

Ejemplos: síndrome neuroléptico maligno (fármacos antipsicóticos), discinesia tardía (medicamentos antipsicóticos) o síndrome de Tourette relacionado con fármacos.

Adaptada de: Su Z, et al. *BMJ Open* 2021;11: e047549. doi:10.1136/bmjopen-2020-047549

Problema de clasificación binaria: distinguir un síndrome específico de un conjunto de otros síndromes

Muchos estudios sobre clasificación de síndromes genéticos tratan problemas binarios, diferenciando los no afectados de los individuos afectados o distinguir un síndrome específico de varios otros. Se han realizado estudios que demuestran especificidad y sensibilidad para algunas enfermedades raras. (22) (ver Tabla 4)

TABLA 4. Comparación de resultados para algunos experimentos binarios

Experimento	Método	Precisión %(95%CI)	Especificidad %(95%CI)	Sensibilidad %(95%CI)	Valor de P
Cdls	Rohatgi et a	75(NA)	-	-	-
Cdls	Basel-Vanagaite et al	87(NA)	-	-	0.22
Cdls	DeepGestalt	96.88(90.1-100)	95.67(87-100)	100(100-100)	0.01
Síndrome de Angelman	Bird et al	71(NA)	60(NA)	78(NA)	-
Síndrome de Angelman	DeepGestalt	92(80-100)	80(50-100)	100(100-100)	0.05

Los resultados de la detección de pacientes con síndrome de Cornelia de Lange (CdLS) utilizando un tamaño de muestra de n = 32 imágenes independientes se informan en las tres filas superiores. Los resultados de la detección de pacientes con síndrome de Angelman utilizando un tamaño de muestra de n = 25 imágenes independientes se informan en las dos filas inferiores. Para producir los valores de IC, se utilizó el método de arranque percentil con 10.000 experimentos independientes. Se midió la significación estadística utilizando una prueba de proporciones de población de dos colas y se calcula un valor de P. Para CdLS, el valor P es un resultado de DeepGestalt y Basel-Vanagaite et al. frente a la línea de base de Rohatgi et al. Para el síndrome de Angelman, el valor P es un resultado de DeepGestalt frente a la precisión inicial de Bird et al. NA indica que no está disponible cuando no fue posible calcular el CI.

Adaptada de Gurovich Y, Hanani Y, Bar O, Nadav G, Fleischer N, Gelbman D et al. *Identifying facial phenotypes of genetic disorders using deep learning. Nature Medicine.* 2019;25(1):60-64.

FACE2GENE

El reciente desarrollo y optimización de las **tecnologías de reconocimiento facial** ha hecho posible la aparición de una herramienta con gran potencial para mejorar el diagnóstico de los síndromes hereditarios. Con este objetivo común, la empresa tecnológica FDNA ha unido esfuerzos con diversos investigadores y expertos clínicos y a lo largo de los últimos años han elaborado un algoritmo informático que permite detectar un síndrome hereditario a partir del análisis facial de una persona. Face2Gene utiliza la herramienta **DeepGestalt**, esta consiste en lo siguiente:

La foto de entrada se preprocesa primero para lograr la detección facial, la detección de puntos de referencia y la alineación. Después del preprocesamiento, la imagen de entrada se recorta en regiones faciales. Cada región se alimenta a una red neuronal convolucional profunda (DCNN) para obtener un vector Softmax (ver figura 1) que indica su correspondencia con cada síndrome en el modelo. (Ver Figura 2) Los vectores de salida de todas las DCNN regionales se agregan y ordenan para obtener una lista clasificada final de síndromes genéticos: las 30 coincidencias de síndromes que se muestran en la pestaña RARO de Face2Gene CLINIC. Actualmente disponible en web, iOS y Android.

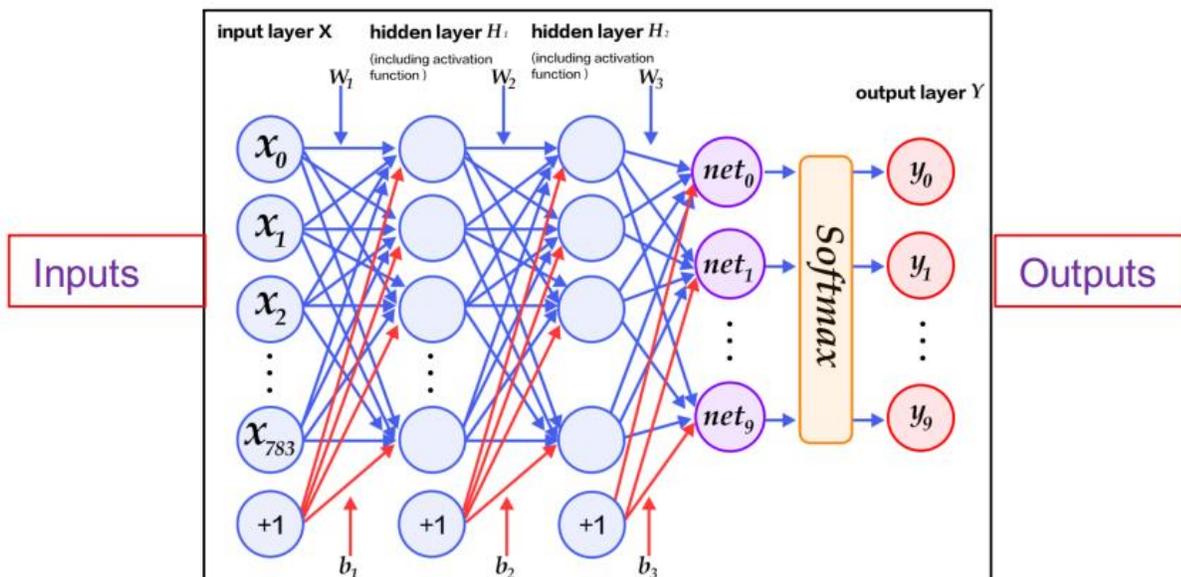


Figura1. Algoritmo de análisis utilizado por Face2gene. En matemáticas, la función softmax, o función exponencial normalizada, es una generalización de la Función logística. Se emplea para "comprimir" un vector K -dimensional, de valores reales arbitrarios en un vector K -dimensional, de valores reales en el rango $[0, 1]$. En teoría de la probabilidad, la salida de la función softmax puede ser utilizada para representar una distribución categórica— la distribución de probabilidad sobre K diferentes posibles salidas.

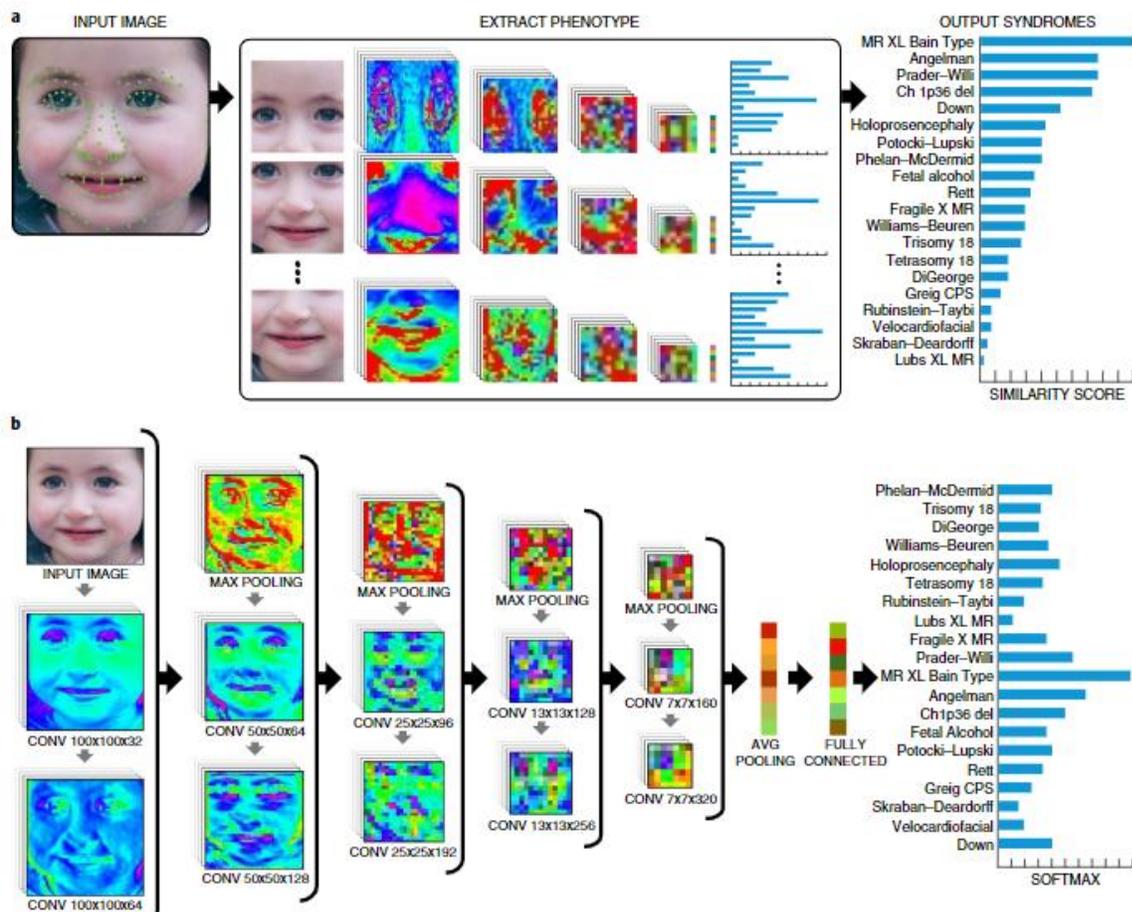


Figura 2. DeepGestalt: Flujo de alto nivel. La imagen de entrada se preprocesa primero para lograr una detección de rostros, detección de puntos de referencia y alineación. Después del preprocesamiento, la imagen de entrada se recorta en regiones faciales. Cada región se introduce en un DCNN para obtener un vector softmax que indica su correspondencia con cada región Síndrome en el modelo. Los vectores de salida de todas las DCNN regionales luego se agregan y ordenan para obtener la lista clasificada final de síndromes genéticos. El histograma del lado derecho representa los síndromes de salida de DeepGestalt, ordenados por la puntuación de similitud agregada.

FeatureMatcher

Siguiendo los términos de la ontología del fenotipo humano, este algoritmo permite una priorización de síndrome basada en el fenotipo. En la pestaña RARO de Face2Gene, estos resultados se combinan con los resultados de DeepGestalt para proporcionar una lista clasificada de síndromes.

GESTALTMATCHER BETA

Basado en el marco DeepGestalt, se crea un "Espacio de fenotipo de rostro clínico", de modo que la distancia entre las fotos define la similitud sindrómica. Esto se incluye en la pestaña ULTRA-RARO de Face2Gene CLINIC, lo que permite que las fotos de los pacientes coincidan con un diagnóstico molecular incluso cuando el trastorno no formaba parte del conjunto de entrenamiento. El resultado se muestra en dos listas paralelas, la primera clasifica a los pacientes emparejados y la segunda clasifica los síndromes de estos pacientes emparejados. También se pueden detectar similitudes entre pacientes con genes de enfermedades previamente desconocidos, y estos se muestran en la pestaña SIN DIAGNÓSTICO en Face2Gene CLINIC.

FACIAL D-SCORE BETA

Basado en los algoritmos descritos anteriormente, se construyen descriptores para diferenciar entre 2 clases de fotos faciales frontales: imágenes de pacientes diagnosticados con una enfermedad genética rara y que presentan una dismorfia facial, y una segunda clase de imágenes de individuos no afectados muestreados de manera equivalente. La herramienta actualmente es compatible con pacientes en edad pediátrica en su mayoría y de etnia caucásica.

GENESCORE

Combinando DeepGestalt, FeatureMatcher y extensas bases de datos de mutaciones genéticas, este algoritmo permite la correlación de los resultados de NGS con toda la información fenotípica capturada por los algoritmos mencionados anteriormente en Face2Gene CLINIC, lo que facilita una interpretación más precisa y eficiente de los perfiles de variantes genómicas.

TEXT2PHENOTYPE BETA

La anotación de fenotipo extraído de texto permite extraer las características de las notas clínicas directamente en términos de ontología de fenotipo humano. Estos términos pueden luego ser analizados por el algoritmo FeatureMatcher y combinados con DeepGestalt para generar una lista clasificada de coincidencias de síndromes que figuran en la pestaña RARO de Face2Gene CLINIC.

VISUALIZACIÓN TSNE

Muestra una proyección 2D de la imagen del caso en un "Espacio de fenotipo facial clínico" en comparación con los síndromes relevantes. Actualmente hay 2 visualizaciones TSNE disponibles en Face2Gene CLINIC: la primera proporciona un análisis completo para su paciente y la segunda, para el paciente no diagnosticado coincidente. El primer TSNE muestra la proyección de la foto de su paciente en comparación con los 10 síndromes principales analizados por los algoritmos DeepGestalt y GestaltMatcher*. El segundo TSNE, en la pestaña SIN DIAGNÓSTICO, proyecta la foto coincidente en comparación con los 10 síndromes principales resultantes del análisis del algoritmo GestaltMatcher.

MÁSCARAS/IMÁGENES COMPUESTAS

Los descriptores faciales también se pueden mostrar gráficamente como un modelo bidimensional del rostro específico del síndrome particular de interés. Estos compuestos se crean tomando un promedio de las imágenes que participaron en el entrenamiento de un síndrome en particular.

MAPAS DE CALOR

Se puede aplicar un mapa de calor gráfico para visualizar el grado de similitud entre los dos descriptores que se comparan, a saber, el descriptor de la foto del paciente que se analiza y la imagen compuesta del síndrome que se estudia.

BASE DE DATOS DE FACE2GENE

Protección de información de salud protegida (PHI)

Con el fin de mantener la privacidad de las fotos de pacientes proporcionadas por médicos e investigadores, el software Face2Gene emplea tecnología de análisis facial para extraer automáticamente datos no identificados de fotos faciales de pacientes individuales. Al ingresar la foto de un paciente, la foto se analiza para detectar datos visuales de la cara, incluidas las características faciales, como ojos, cejas, orejas, nariz, boca, frente, mandíbula y barbilla. Estas características se mapean y se abstraen en puntos de datos no identificados y proporciones entre ellos, creando una descripción facial matemática del rostro del paciente. El descriptor facial se crea mediante aprendizaje automático a través

de procesos informáticos autónomos que son inherentemente no lineales. Esto significa que la imagen facial original no se puede revertir para convertirla en una foto facial identificable.

Es solo el descriptor facial no identificado del paciente el que interactúa con el sistema de aprendizaje Face2Gene, donde se compara con miles de descriptores faciales de síndromes conocidos, buscando patrones matemáticos correlacionados entre ellos. Para cada síndrome validado en el sistema de aprendizaje Face2Gene, se ha desarrollado un descriptor facial digital (conocido como síndrome gestalt) basado en datos del mundo real. Las gestalts de síndromes se crean analizando y encontrando patrones en grandes conjuntos de datos faciales no identificados de personas diagnosticadas con síndromes genéticos específicos. El sistema de aprendizaje Face2Gene proporciona al médico o al investigador una lista de los síndromes que mejor coinciden según el análisis comparativo.

Las fotos compuestas de Face2Gene son modelos de síndrome que son imágenes faciales anonimizadas que representan la gestalt facial típica de un síndrome. Estos modelos permiten a los médicos comparar visualmente a su paciente con gestalts típicas del síndrome durante la evaluación. Un algoritmo de generación de modelos construye estos modelos desidentificados automáticamente promediando (creando un compuesto digital) de docenas de fotos de pacientes con diagnósticos confirmados. Los médicos o el personal de Face2Gene solo ven los modelos completos y nunca las fotos de los pacientes que se usaron para crearlos.

Si bien el sistema de aprendizaje Face2Gene solo accede a los datos no identificados, las fotos originales se cifran y almacenan de forma segura en un área separada de la base de datos de Face2Gene, que está disponible solo para el médico o investigador individual que presentó el caso. Si el Miembro elige, puede optar por compartir el acceso a los datos del caso con los miembros del equipo clínico o colaboradores. Cuando utilice Face2Gene para trabajar en casos de forma privada o dentro de su propio equipo clínico, su formulario de consentimiento con foto institucional es suficiente, ya que la PHI del paciente permanece privada para usted y su equipo clínico. Al compartir casos con colaboradores fuera de su equipo clínico, es responsabilidad del médico o investigador obtener el consentimiento

apropiado del paciente o padre/tutor. El miembro tiene la capacidad de eliminar fotos de pacientes en cualquier momento.

Sistema escalonado para la recopilación y el intercambio de datos

La Política de Protección e Intercambio de Datos de Fenotipos es un sistema de cuatro niveles para recopilar, almacenar y compartir los datos, basado en los siguientes derechos de acceso incremental designados por los Miembros:

- Acceso privado (predeterminado): para datos recopilados y transmitidos por cada uno de nuestros Miembros, procesados por nuestra tecnología y almacenados de forma privada y segura;
- Acceso controlado: para compartir datos de casos con colegas dentro de un departamento clínico o miembros internos de la institución.
- Acceso colaborativo: para datos disponibles solo para revisión por parte de nuestra red de miembros con fines educativos y de información profesional, así como para compartir comentarios y observaciones dentro de los foros de Face2Gene; y
- Acceso abierto, para datos puestos a disposición del público sin restricciones, sujeto a las normas aplicables de privacidad y protección de datos de HIPAA y de la Unión europea. (La Health Insurance Portability and Accountability Act of 1996 (**HIPAA**) es una ley federal que establece normas acerca de quiénes pueden ver y recibir información sobre su salud. Esta ley le da derechos con respecto a la información sobre su salud y sobre cuándo puede compartirse dicha información)

Repositorios de datos

De acuerdo con nuestro sistema de cuatro niveles, los datos se almacenarán en cuatro repositorios de datos designados separados, correspondientes al nivel de acceso indicado por los Miembros. Nuestros repositorios de datos están alojados en un entorno seguro de nube privada y aplican las medidas técnicas de protección necesarias para cumplir con las leyes y regulaciones de seguridad, confidencialidad y privacidad de datos. Auditamos nuestras políticas de seguridad y medidas técnicas periódicamente para garantizar el

cumplimiento de las normas aplicables de privacidad y protección de datos de la HIPAA y la UE. (23), (24)

Los cuatro repositorios de datos son:

- Los datos designados como acceso privado se almacenarán en un depósito de datos particionado de manera que solo el miembro que los envía pueda acceder, revisar y recuperar dichos datos.
- Los datos designados como Acceso controlado se almacenarán en un depósito de datos particionado de manera que solo el Miembro que los envía y otros Miembros seleccionados activamente por el Miembro que los envía accedan, revisen y recuperen dichos datos. Excepto cuando el Miembro que los envía selecciona activamente compartir estos datos con otros Miembros específicos, dichos datos no se compartirán con ningún tercero a nivel individual y solo se pueden compartir a nivel agregado (como estadísticas generales a través de múltiples conjuntos de datos). o subconjuntos) para garantizar que la información de salud personal (PHI, por sus siglas en inglés) de ningún paciente se divulgue públicamente ni se vuelva a identificar.
- Los datos designados como acceso colaborativo se almacenarán en un depósito de datos accesible solo para otros miembros donde los datos del caso se comparten con los foros de Face2Gene. Dichos datos pueden compartirse a nivel individual solo con otros Miembros y no pueden difundirse públicamente a nivel individual. Sin embargo, puede compartirse a nivel agregado.
- Los datos designados como Acceso abierto se almacenarán en un repositorio de datos separado. Dichos datos se pueden recuperar y compartir a nivel individual y agregado con terceros sin restricciones a través de una solicitud por escrito de acceso a los datos enviada y revisada por nosotros caso por caso. Tenemos el derecho de monitorear, recuperar, almacenar, revisar y usar todos los datos, independientemente del nivel de privacidad designado por los Miembros, solo en la medida en que sea realmente necesario para garantizar la operación y el mantenimiento adecuados de nuestros productos y servicios.

El acceso a los datos por parte del personal de FDNA con fines de mantenimiento y soporte está estrictamente limitado en función de la "necesidad de acceso" y requiere el cumplimiento de estrictas políticas internas de autorización. Además, todos los datos almacenados en estos repositorios se utilizan para entrenar y mejorar la tecnología automáticamente para el desarrollo continuo de la misma.

Al combinar las tecnologías y los servicios basados en inteligencia artificial de FDNA con la experiencia de diagnóstico de larga data de PerkinElmer y el programa de genómica clínica de última generación, Face2Gene LABS brinda a los médicos acceso a:

- Los datos fenotípicos y genotípicos sin precedentes de FDNA asociados con más de 10 000 enfermedades de más de 150 000 pacientes en todo el mundo;
- La red global de laboratorios de perkinelmer Genomics y la extensa base de datos de variaciones genéticas conocidas de diferentes ancestros en todo el mundo;
- Mejor selección de pruebas, selección de genes y priorización de variantes a través de la integración de tecnologías NGP en el análisis molecular, al tiempo que se reduce el tiempo dedicado y los costos de las pruebas;
- Plataforma certificada ISO 27001 que facilita la comunicación segura de la información del paciente entre médicos y laboratorios.

Consentimiento informado

La designación de datos como Privados, Controlados, Colaborativos o de Acceso Abierto debe ser coherente con el consentimiento informado original o el permiso bajo el cual se recopilaron y enviaron los datos. Es responsabilidad de cada Miembro determinar si se requiere o aconseja el consentimiento o permiso del paciente para divulgar, procesar, recuperar, transmitir y ver la PHI, según las leyes y reglamentos de la jurisdicción del Miembro y/o las políticas del Institución del miembro. Si corresponde, es responsabilidad del Miembro obtener y mantener dichos consentimientos o permisos. (25) Ver consentimiento en anexo 5.

TRATAMIENTOS ACTUALES Y EXPERIMENTALES.

De las más de 7000 enfermedades raras descritas, muy pocas, apenas un 5%, tienen tratamientos efectivos, lo que representa una importante carencia para numerosos pacientes. En este contexto, la investigación básica y la aplicada, dirigidas a conocer mejor los mecanismos de las enfermedades e identificar nuevas vías terapéuticas, se convierten en aliados esenciales para mejorar la salud o el cuidado de los pacientes.

Así, el desarrollo de un tratamiento para una enfermedad rara comienza en un laboratorio, continua con la designación de medicamento huérfano, avanza desde los estudios preclínicos y ensayos clínicos hasta su aprobación por parte de una agencia reguladora, y termina en el paciente.

TIPOS DE TRATAMIENTOS PARA LAS ENFERMEDADES RARAS

Los tratamientos para las enfermedades raras son variados y en muchos casos específicos para cada enfermedad. A grandes rasgos, estas terapias pueden dividirse en cinco grupos principales: moléculas pequeñas, tratamientos con proteínas, anticuerpos, terapia con oligonucleótidos y terapia celular o genética. (26)

1. Moléculas pequeñas

Por sus grandes ventajas, las moléculas pequeñas, han representado hasta el momento la mayor fuente de medicamentos huérfanos. Se trata de moléculas de bajo peso molecular que entran fácilmente en las células y pueden ejercer su acción tanto a nivel de proteína como de ARN o ADN. Además, muchas pueden administrarse de forma oral.

2. Terapias basadas en proteínas

Las terapias basadas en proteínas pueden estar dirigidas a recuperar la pérdida o deficiencia en una proteína (las llamadas terapias de reemplazo), o a modificar la función de proteínas implicadas en los mecanismos de la enfermedad.

3. Anticuerpos

El tratamiento con anticuerpos actúa a nivel de proteínas y está dirigido a regular procesos biológicos, o neutralizar o modular factores en circulación o identificar células. Este tipo de aproximación suele utilizarse principalmente en el contexto del cáncer y enfermedades inmunológicas o reumatológicas.

4. Terapias con oligonucleótidos

Las terapias con oligonucleótidos, relativamente recientes, consisten en la utilización de moléculas cortas de ADN o ARN diseñadas y dirigidas para actuar sobre moléculas concretas de ARN y regular la expresión de proteínas anómalas. En algunos casos, se utilizan para bloquear la expresión de copias anómalas de genes. Además, pueden utilizarse para regular el procesado alternativo.

5. Terapias génicas y terapias celulares

Por último, si bien todavía son la estrategia terapéutica menos utilizada, las terapias génicas y terapias celulares representan una oportunidad muy interesante para múltiples enfermedades para las que no existe otro tipo de aproximación. Su aplicación incluye la posibilidad de introducir copias de un gen normal en las células afectadas del paciente para compensar la pérdida de actividad normal, la inactivación de genes que funcionan de forma inadecuada, la introducción de nuevos genes para ayudar a combatir la enfermedad o la modificación de un gen defectuoso.

En investigación

El panorama del desarrollo de tratamientos para las enfermedades menos frecuentes ha cambiado notablemente en las últimas décadas, aunque todavía quedan muchos retos y desafíos pendientes en el desarrollo de medicamentos huérfanos y su acceso y disponibilidad para los pacientes que los necesitan.

Muchos otros tratamientos potenciales se encuentran en fase de investigación preclínica o incluso en fase de ensayo clínico. Son destacables los resultados en pacientes para terapia génica para la hemofilia A, la inmunodeficiencia severa combinada por deficiencia de adenosina desaminasa o la retinosis pigmentaria a los que se suman numerosas aproximaciones en modelos animales y celulares, como por ejemplo la utilización de oligonucleótidos antisentido para la progeria.

CAPITULO II

IV. FORMULACIÓN DE LA HIPÓTESIS

- **HIPÓTESIS NULA**

Face2Gene no posee parámetros suficientes para ser útil estableciendo una orientación diagnóstica en el síndrome de Cornelia de Lange.

- **HIPÓTESIS ALTERNATIVA**

Face2Gene posee parámetros suficientes para ser útil estableciendo una orientación diagnóstica en el síndrome de Cornelia de Lange.

V. DISEÑO METODOLÓGICO

5.1 TIPO DE ESTUDIO

Descriptivo, cuantitativo, retrospectivo.

5.2 PERIODO DE INVESTIGACIÓN

Julio-septiembre 2022

5.3 ÁREA DE ESTUDIO

Genética clínica, herramientas de diagnóstico genético, tecnologías sanitarias.

5.4 UNIVERSO Y MUESTRA

- 1) UNIVERSO: Todos los estudios de casos realizados y publicados sobre el síndrome de Cornelia de Lange
- 2) MUESTRA: Estudios realizados que cumplan los criterios de inclusión y exclusión. Los estudios deberán estar incluidos en PubMed.

A. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Todos los estudios que cumplan las siguientes características:

- Estudios de casos que contengan al menos una fotografía evaluable por la herramienta.
- Estudios en los que se describa el fenotipo del paciente.
- Estudios de casos que se hayan diagnosticado utilizando técnicas de secuenciación masiva como genoma o exoma completo.
- Estudios publicados entre 2017-2022. (se seleccionan los últimos 5 años debido a que son los años en los que más publicaciones tiene la patología en PubMed) ver figura 3.

- Se incluirán al menos 30 casos de enfermedades raras diferenciales como Síndrome de Coffin Siris, síndrome de Wiedemann Steiner, síndrome de Rubinstein Taybi, síndrome de CHOPS, síndrome KBG y otros síndromes no diferenciales que permitan determinar falsos positivos y verdaderos negativos.



Figura 3. Publicaciones de casos en Pubmed en los últimos 5 años. Tomado de: PubMed

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=cornelia%20de%20lange%20syndrome%20case&filter=datesearch.y_5&timeline=expanded

B. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Todos los estudios que cumplan las siguientes características:

- Estudios de casos diagnosticados solamente por criterios clínicos de diagnóstico.
- Estudios que no especifiquen técnica de diagnóstico molecular.
- Estudios que no sean revisiones de casos clínicos.
- Estudios que evalúen una nueva variante determinada como significado incierto.
- Estudios a los cuales no se tenga acceso.
- Casos reportados como abortos u óbito fetal.
- Estudios en los que la fotografía no sea identificable.

5.5 DEFINICION DE VARIABLES

- Sensibilidad
- Especificidad
- Valor predictivo positivo
- Valor predictivo negativo
- Porcentaje de falsos negativos
- Porcentaje de falsos positivos
- Exactitud
- Genes recomendados por Face2Gene

5.6 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

OBJETIVO GENERAL

Determinar la Utilidad diagnostica de Face2Gene en Síndrome de Cornelia de Lange de casos publicados en Pubmed (2017-2022) en el periodo de julio-septiembre 2022.

Objetivo específico 1: Calcular la sensibilidad de Face2Gene en Síndrome de Cornelia de Lange.

<i>Variable</i>	Definición conceptual	Definición operacional	Indicadores	Escala	Valor	Fuente	Instrumento
<i>Sensibilidad</i>	Se refiere a la probabilidad de que el resultado de la prueba de una enfermedad sea positivo si realmente tiene la enfermedad.	Cálculo de sensibilidad en los estudios que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión identificados en Pubmed	1) Verdaderos positivos 2) Falsos negativos.	Excelente (mayor o igual al 95%) Buena (entre 80% y 94%) Regular (entre 50% y 79%) Mala (menor del 50%)	0-100%	Secundaria	Tabla de recolección de datos

Objetivo específico 2: Calcular la especificidad de Face2Gene en Síndrome de Cornelia de Lange.

<i>Variable</i>	Definición conceptual	Definición operacional	Indicadores	Escala	Valor	Fuente	Instrumento
<i>Especificidad</i>	Se refiere a la probabilidad de que los resultados de una prueba sean negativos si realmente no tiene la enfermedad.	Cálculo de especificidad en los estudios que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión identificados en las bases de datos	1) Verdaderos negativos 2) Falsos positivos	Excelente (mayor o igual al 95%) Buena (entre 80% y 94%) Regular (entre 50% y 79%) Mala (menor del 50%)	0-100%	Secundaria	Tabla de recolección de datos

Objetivo específico 3: Establecer el valor predictivo positivo de Face2Gene en Síndrome de Cornelia de Lange.

<i>Variable</i>	Definición conceptual	Definición operacional	Indicadores	Escala	Valor	Fuente	Instrumento
<i>Valor predictivo positivo</i>	Proporción de individuos con una prueba positiva que presentan la enfermedad	Calculo de valor predictivo positivo a partir de los casos del estudio.	1) Verdaderos positivos 2) Falsos positivos	Excelente (mayor o igual al 95%) Buena (entre 80% y 94%) Regular (entre 50% y 79%) Mala (menor del 50%)	0-100%	Secundaria	Tabla de recolección de datos

Objetivo específico 4: Establecer el valor predictivo negativo de Face2Gene en Síndrome de Cornelia de Lange.

<i>Variable</i>	Definición conceptual	Definición operacional	Indicadores	Escala	Valor	Fuente	Instrumento
<i>Valor predictivo negativo</i>	Proporción de sujetos con una prueba negativa que no presentan la enfermedad.	Cálculo de valor predictivo negativo a partir de los casos del estudio.	1) Verdaderos negativos 2) Falsos negativos	Excelente (mayor o igual al 95%) Buena (entre 80% y 94%) Regular (entre 50% y 79%) Mala (menor del 50%)	0-100%	Secundaria	Tabla de recolección de datos

Objetivo específico 5: Establecer el porcentaje de falsos negativos de Face2Gene en Síndrome de Cornelia de Lange.

<i>Variable</i>	Definición conceptual	Definición operacional	Indicadores	Escala	Valor	Fuente	Instrumento
<i>Porcentaje de falsos negativos</i>	Proporción de sujetos con una prueba negativa que presentan la enfermedad.	Cálculo de porcentaje de falsos negativos a partir de los casos del estudio.	Sensibilidad	Excelente (menor o igual al 5%) Buena (entre 5% y 29%) Regular (entre 30% y 50%) Mala (más del 50%)	0-100%	Secundaria	Tabla de recolección de datos

Objetivo específico 6: Establecer el porcentaje de falsos positivos de Face2Gene en Síndrome de Cornelia de Lange.

<i>Variable</i>	Definición conceptual	Definición operacional	Indicadores	Escala	Valor	Fuente	Instrumento
<i>Porcentaje de falsos positivos</i>	Proporción de sujetos con una prueba positiva que no presentan la enfermedad.	Cálculo de porcentaje de falsos positivos a partir de los casos del estudio.	Especificidad	Excelente (menor o igual al 5%) Buena (entre 5% y 29%) Regular (entre 30% y 50%) Mala (más del 50%)	0-100%	Secundaria	Tabla de recolección de datos

Objetivo específico 7: Determinar la exactitud de Face2Gene en Síndrome de Cornelia de Lange.

<i>Variable</i>	Definición conceptual	Definición operacional	Indicadores	Escala	Valor	Fuente	Instrumento
<i>Exactitud</i>	Es un parámetro que mide el grado de concordancia entre el valor obtenido y el valor real de una determinada muestra	Cálculo de exactitud a partir de los casos del estudio.	1) Verdaderos positivos 2) Verdaderos negativos	Excelente (mayor o igual al 95%) Buena (entre 80% y 94%) Regular (entre 50% y 79%) Mala (menor del 50%)	0-100%	Secundaria	Tabla de recolección de datos

Objetivo específico 8: Comparar los resultados de pruebas genéticas con los genes recomendados por Face2Gene

<i>Variable</i>	Definición conceptual	Definición operacional	Indicadores	Escala	Valor	Fuente	Instrumento
<i>Genes</i>	Son las unidades de almacenamiento de información genética, segmentos de ADN que contienen la información sobre cómo deben funcionar las células del organismo.	Genes identificados por las pruebas genéticas en los estudios y los recomendados por Face2gene.	A) Genes identificados por pruebas moleculares B) Genes propuestos por Face2Gene	Nominal	Gen o genes Identificados	Secundaria	Tabla de recolección de datos

5.7 FUENTES DE INFORMACIÓN

Secundaria y terciaria

5.8 TECNICAS DE OBTENCIÓN DE INFORMACIÓN

Se realizó una investigación exhaustiva de todos los estudios de casos sobre Cornelia de Lange en PubMed desde enero 2017 hasta la actualidad. Los estudios incluidos fueron publicados hasta el mes de julio 2022. En total se identifican 102 casos los cuales se realiza un filtro de casos según criterios de inclusión y exclusión como se detalla a continuación

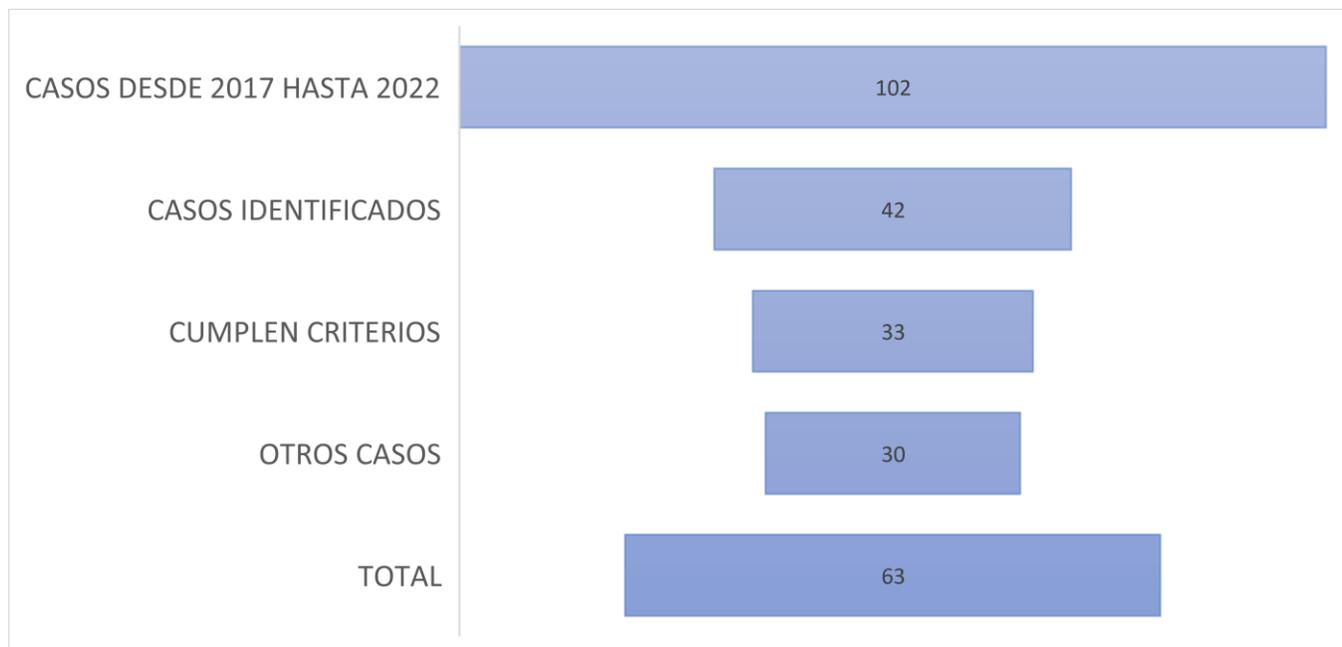


Figura 4. Obtención de artículos para el estudio Se realizó filtrado de resultados en base de datos de Pubmed en los últimos 5 años identificando inicialmente 102 casos de los cuales solamente 42 son revisiones de casos clínicos que poseen descripción completa del síndrome, explica la técnica de diagnóstico molecular, establecen fenotipo y genes identificados con su respectiva fotografía. De esos 42 casos al utilizar la herramienta solamente 33 casos poseen fotografía identificable. Se incluyen **otros casos** de diagnóstico diferencial y no diferencial en número de 30 casos dando como resultado un total de 63 para el estudio.

5.9 MECANISMO DE CONFIDENCIALIDAD Y RESGUARDO DE LOS DATOS.

Los datos obtenidos al ser fuente secundaria de información, no cuenta con información directa de los pacientes sino de los estudios y sus resultados, por lo tanto, los datos de cada paciente de cada estudio están sujetos a la confidencialidad que se les haya brindado de los estudios primarios. No se incluirán imágenes de rostros de los pacientes de los estudios en el informe.

5.10 PLAN DE PROCESAMIENTO, PRESENTACIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS

A. **Procesamiento:** De cada caso se utiliza la fotografía del paciente y rasgos fenotípicos que determinaran si el paciente posee o no la enfermedad. Estas imágenes son procesadas por Face2gene y establece 30 diagnósticos probables de mayor a menor coincidencia facial y fenotípica. De estos se tomaba positivo si el Síndrome de Cornelia de Lange aparecía en cualquier posición, el test se considera negativo si la enfermedad no aparece en los 30 resultados, todo se realizó mediante el uso de la versión web de la herramienta disponible en: <https://app.face2gene.com/> Se presentan en resumen del procesamiento en tabla 5. Dichos resultados se exponen más a detalle en la tabla 6.

Tabla 5. Resumen de categorización de casos para el análisis de datos

Categoría	Valor
FN	1
SMC1A	1
FP	6
ANKRD11	3
AFF4	1
KMT2A	2
VN	24
ANKRD11	2
EP300	1
ARID1B	1
AFF4	3
SMARCA4	1
ARIDIB	3
SMARCB1	1

KMT2A	3
CREBBP	4
PTPN11	1
TGFBR2	1
NSD1	1
del6q16.1-q21	1
delXq22.3	1
VP	32
BRD4	3
HDAC8	6
NIBPL	16
NIBPL/SMC1A	1
RAD21	2
SMC1A	2
RAD21/EXT1	1
HDAC2	1
Total general	63

En la tabla se evidencia como se categorizaron los datos según genes identificados entre los casos de síndrome de Cornelia de Lange y los otros casos. En resumen, se tienen 1 falso negativo, 6 falsos positivos, 24 verdaderos negativos y 32 verdaderos positivos.

B. **Presentación:** Los datos fueron presentados en una tabla de recolección de datos, en ella se registraron todos los datos necesarios para realizar el análisis de los mismos la cual se muestra en la figura 4 y tabla 6.

Además, se realizaron los cálculos pertinentes en cada caso con las siguientes formulas. Las fórmulas se aplicaron utilizando matrices de Excel.

$$1) \text{ Sensibilidad} = \frac{VP}{VP + FN}$$

$$\text{Sensibilidad} = \frac{32}{32 + 1}$$

$$\text{Sensibilidad} = \frac{32}{33}$$

$$\text{Sensibilidad} = 0.9696\dots$$

$$\text{SENSIBILIDAD} = 96.97\%$$

2) **Especificidad** = $VN/(FP + VN)$

Especificidad = $24/(6 + 24)$

Especificidad = $24/(30)$

Especificidad = 0.8

Especificidad = 80%

3) **Valor predictivo positivo** = $VP/(VP + FP)$

Valor predictivo positivo = $32/(32 + 6)$

Valor predictivo positivo = $32/38$

Valor predictivo positivo = 0.8421

Valor predictivo positivo = 84.21%

4) **Valor predictivo negativo** = $VN/(FN + VN)$

Valor predictivo negativo = $24/(1 + 24)$

Valor predictivo negativo = $24/(25)$

Valor predictivo negativo = 0.96

Valor predictivo negativo = 96%

5) **% de falsos negativos** = $100 - \text{sensibilidad}$

% de falsos negativos = $100 - 96.97$

% de falsos negativos = 3.03%

6) **% de falsos positivos** = $100 - \text{especificidad}$

% de falsos positivos = $100 - 80$

% de falsos positivos = 20%

$$7) \textit{Exactitud} = (VP + VN) / n$$

$$\textit{Exactitud} = (32 + 24) / 63$$

$$\textit{Exactitud} = 56 / 63$$

$$\textit{Exactitud} = 0.8888 \dots$$

$$\textit{Exactitud} = 88.89\%$$

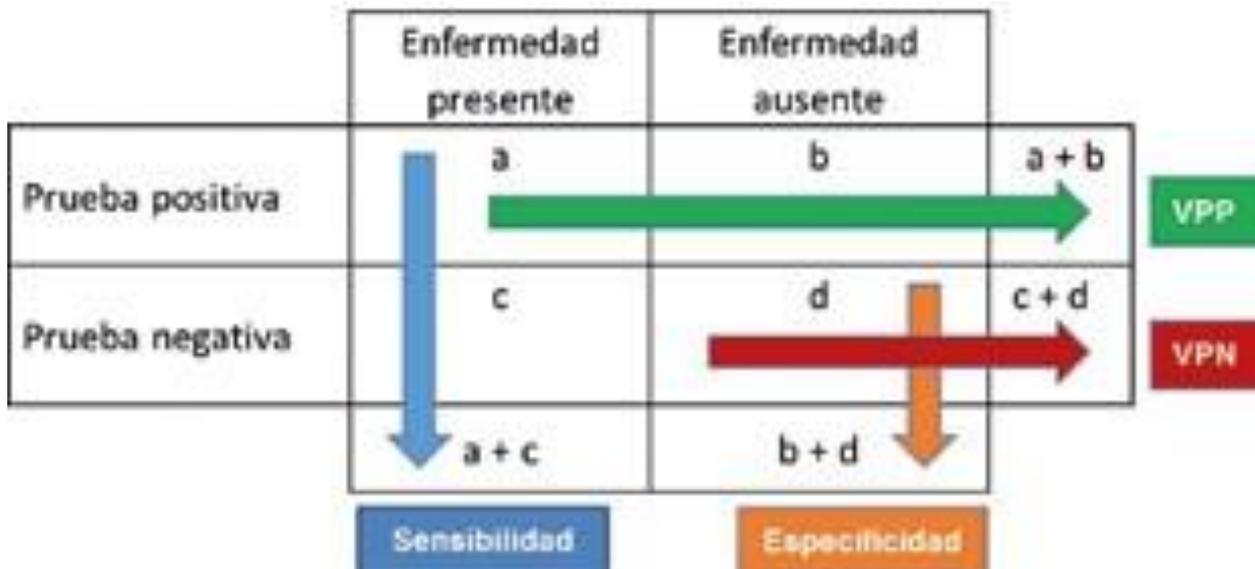


Figura 5. Representación esquemática direccional de las fórmulas para calcular la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN). Nótese que cada flecha comienza con la letra dividendo y termina con el divisor (p. ej. $a / (a + c) = \text{sensibilidad}$).

TABLA 6. RECOLECCION DE DATOS ANALIZADOS POR FACE2GENE							
SINDROMES	n	positivo(Pocision 1-30)	negativo(n o aparece)	genes	fenotipo	COMENTARIO	CATEGORIZACION
SINDROME DE CORNELIA DE LANGE	n1	12		BRD4	MC,DI		VP
SINDROME DE CORNELIA DE LANGE	n2	3		BRD4	DI,MiC		VP
SINDROME DE CORNELIA DE LANGE	n3	20		BRD4	MC,DI,MiC		VP
SINDROME DE CORNELIA DE LANGE	n4	11		NIBPL	CD,MM,DI,DC		VP
SINDROME DE CORNELIA DE LANGE	n5	5		NIBPL	LLD,DC, Dco,LAH		VP
SINDROME DE CORNELIA DE LANGE	n6	1		NIBPL	CB,HYP,HiR		VP
SINDROME DE CORNELIA DE LANGE	n7	12		NIBPL	MiC,LAH, FL, SYN,RG, PE		VP
SINDROME DE CORNELIA DE LANGE	n8	1		HDAC8	SF, HC, DyVP,LAH,SYN		VP
SINDROME DE CORNELIA DE LANGE	n9	9		SMC1A	SYN, CON, FOP, ACC		VP
SINDROME DE CORNELIA DE LANGE	n10		x	SMC1A	DI, VM, PND,CON,FOP,FL	A de novo mutation in SMC1A gene identified in a Chinese infant with nonclassical Cornelia de	FN

						Lange syndrome and drug-resistant epilepsy	
SINDROME DE CORNELIA DE LANGE	n11	1		NIBPL	HiR, RG, DASB, CU, REO, CLY-5		VP
SINDROME DE CORNELIA DE LANGE	n12	6		NIBPL	LAH, FL, SYN, DDG, HiR, CLY-5, TDAH, SYN2-3		VP
SINDROME DE CORNELIA DE LANGE	n13	1		NIBPL	SYN, CON, FL, SF, HYP, MP, RP		VP
SINDROME CHOPS	n14		x	AFF4	CB, MC, SYN, FL		VN
SINDROME DE CORNELIA DE LANGE	n15	3		RAD21	DDG, DC, RG, CU, MI, HDC, TB		VP
SINDROME DE CORNELIA DE LANGE	n16	1		NIBPL	SYN, HiR, LAH, CLY-5, SYN2-3, MiC, DAP, AD		VP
SINDROME DE CORNELIA DE LANGE	n17	1		NIBPL	PL, CLY-5, SYN2-3, DA		VP
Síndrome de Rubinstein-Taybi por haploinsuficiencia EP300	n18		X	EP300	SYN, FL, AD, DDG, MiC	TOP 1 SRT	VN
SINDROME KBG	n19	3		ANKRD11	SYN, FL, AD, DDG, MiC, MP	TOP1 KBG	FP
SINDROME DE CORNELIA DE LANGE	n20	1		HDAC8	MiC, SF, DDG, MP, SYN,		VP
SINDROME DE CORNELIA DE LANGE	n21	1		NIBPL	DDG, PND, SYN, MiC, MACG		VP
SINDROME DE CORNELIA DE LANGE	n22	1		NIBPL/SMC 1A	DAS, HiR, RG, CON, LAM		VP
SINDROME DE CORNELIA DE LANGE	n23	1		NIBPL	AM, DDG, SYN		VP
SINDROME Coffin-Siris	n24		x	ARID1B	ACC, DDG	top 5 SCS	VN

SINDROME DE CORNELIA DE LANGE	n25	2		RAD21/EXT 1	HiR, RG	Langer–Giedion’s and Cornelia de Lange’s Syndromes in an 8q23.3-q24.1 Microdeletion without TRPS1 Deletion	VP
SINDROME DE CORNELIA DE LANGE	n26	9		HDAC8	DC,DI, MiC,ACE		VP
SINDROME DE CORNELIA DE LANGE	n27	1		HDAC2	TF, HIT, DDG,RG, CB	NUEVA VARIANTE	VP
SINDROME KBG	n28		X	ANKRD11	DDG, CON, FL, CLY-5	TOP 1 KBG	VN
SINDROME DE CORNELIA DE LANGE	n29	1		NIBPL	HiR,FL,MM,SYN,BC,PH		VP
SINDROME DE CORNELIA DE LANGE	n30	1		SMC1A	DDG,MiC,SYN,FL,DC,HiR	A novel mosaic variant on SMC1A reported in buccal mucosa cells, albeit not in blood, of a patient with Cornelia de Lange–like presentation	VP
SINDROME DE CORNELIA DE LANGE	n31	13		HDAC8	HIT,DDG,RG,PH,BC,DAS,SYN2-3		VP
SINDROME CHOPS	n32	3		AFF4	RG,MC,SYN, FL	TOP 1 COHPS	FP
SINDROME DE CORNELIA DE LANGE	n33	1		RAD21	SYN,FL, MiC,RG,CLY-5		VP
SINDROME DE CORNELIA DE LANGE	n34	1		NIBPL	DC, DI, FL, MiC, SYN, MC		VP

SINDROME DE CORNELIA DE LANGE	n35	1		NIBPL	DC, DI, FL, MiC, SYN, ESC		VP
SINDROME DE CORNELIA DE LANGE	n36	1		NIBPL	DC, FL, MiC, SYN,		VP
SINDROME DE CORNELIA DE LANGE	n37	1		NIBPL	DC, FL, ECL, SYN,		VP
SINDROME DE CORNELIA DE LANGE	n38	1		HDAC8	DDG, DC, TF, SF	HDAC8 Loss of Function and SHOX Haploinsufficiency: Two Independent Genetic Defects Responsible for a Complex Phenotype	VP
SINDROME CHOPS	n39		X	AFF4	MC, SYN	TOP 6 CHOPS	VN
SINDROME DE CORNELIA DE LANGE	n40	29		HDAC8	HIT, DAS		VP
sindrome Wiedemann-Steiner	n41		x	KMT2A	HiR, DDG, AD	top 1 sws	VN
SINDROME Coffin-Siris	n42		X	SMARCA4	DAS	TOP 1 SCS	VN
SINDROME Coffin-Siris	n43		X	ARIDIB	MiC, HiR	TOP 1 SCS	VN
SINDROME Coffin-Siris	n44		X	SMARCB1	ESC,HiR	TOP 1 SCS	VN
SINDROME Coffin-Siris	n45		X	ARIDIB	TB,HiR	TOP 1 SCS	VN
SINDROME Coffin-Siris	n46		X	ARIDIB	TB,HiR,ESC	TOP 1 SCS	VN
SINDROME Rubinstein-Taybi	n47		X	CREBBP	MIC, DI,	TOP 1 SRT	VN
SINDROME Rubinstein-Taybi	n48		X	CREBBP	PH, DI	TOP 1 SRT	VN
SINDROME Rubinstein-Taybi	n49		X	CREBBP	HiR, DI, ESC	TOP 1 SRT	VN

SINDROME Rubinstein-Taybi	n50		X	CREBBP	MiC, MC, RG,HiR,DI	TOP 1 SRT	VN
SINDROME KBG	n51	12		ANKRD11	DI,MC	TOP 1 KBG	FP
SINDROME CHOPS	n52		X	AFF4	SYN, FL, MC, RG	TOP 1 CHOPS	VN
SINDROME KBG	n53		x	ANKRD11	DDG, AD		VN
SINDROME KBG	n54	6		ANKRD11	SYN, HIT,DI, AD	TOP1 KBG	FP
SINDROME SOTOS	n55		X	NSD1	DI,ESC,	TOP1 SS	VN
SINDROME Wiedemann-Steiner	n56	8		KMT2A	DI, HIT, FL	TOP 1 WS	FP
SINDROME Wiedemann-Steiner	n57		X	KMT2A	DC,HiR,HIT	TOP 1 WS	VN
SINDROME Wiedemann-Steiner	n58	11		KMT2A	HiR, SYN	TOP 1 WS	FP
SINDROME Wiedemann-Steiner	n59		X	KMT2A	PH,HiT, FL	TOP 2 WS	VN
sindrome Noonan	n60		X	PTPN11	HIT, TB	TOP 1 NN	VN
SINDROME Loeyes-Dietz	n61		X	TGFBR2	HIT, FOP		VN
SINDROME SIMILAR PRADER WILLI	n62		X	del6q16.1-q21	SYN, DI		VN
SINDROME DE ALPORT	n63		X	delXq22.3	MC,CB, HIT,SYN,MiC		VN
TOTAL		38	25	63			

Tabla de recolección de datos que muestra la evidencia recolectada en cada caso. Las siglas en la casilla de comentario hacen referencia a la posición del síndrome en el caso de que la herramienta de positivo al síndrome diferencial o no diferencial estudiado, la categorización hace referencia a como se identifica el síndrome según el estudio las siglas significan VP: VERDADERO POSITIVO, VN: VERDADERO NEGATIVO, FP : FALSO POSITIVO Y FN : FALSO NEGATIVO. LAS SIGLAS DE LOS FENOTIPOS Y FRECUENCIA EN CADA CASO SE DEFINEN EN TABLAS 6 Y 7. Las referencias bibliográficas de cada caso se muestran después de las referencias bibliográficas, algunos artículos tenían más de un caso.

TABLA 7. FENOTIPOS	
SIGLAS	SIGNIFICADO
MC	MALFORMACION CARDIACA NO ESPECIFICADA
DI	DEFICIENCIA INTELECTUAL
MIC	MICROCEFALIA
CD	CLINODACTILIA
MM	MICROMELIA
DC	DEFICIENCIA DE CRECIMIENTO
LLD	LLANTO DEBIL
DCO	DIFICULTAD PARA COMER
LAH	LÍNEA DE CABELLO ANTERIOR BAJA
CB	CRIPOTORQUIDEA BILATERAL
HYP	HIPOSPADIAS
HIR	HIRSUTISMO/HIPERTRICOSIS
FL	FILTRUM LARGO
SYN	SINOFRIDA
RG	REFLUJO GASTROESOFAGICO
PE	PIE EQUINOVARO
SF	PIES PEQUEÑOS
HC	HEMANGIOMA CUTANEO
DYVP	DISPLASIA DE VALVULA PULMONAR
CON	CONVULSIONES
FOP	FORAMEN OVAL PERMEABLE
ACC	ADELGAZAMIENTO DE CUERPO CALLOSO
PND	PUENTE NASAL DEPRIMIDO
VM	VERTEBRA EN MARIPOSA
REO	RETRASO EN EDAD OSEA
CU	CRIPOTORQUIDEA UNILATERAL
DASB	DETERIORO AUDITIVO NEUROSENSORIAL BILATERAL
CLY-5	CLINODACTILIA 5TO DEDO
SYN2-3	SINDACTILIA DE 2DO Y 3ER DEDO
TDAH	TRASTORNO POR DEFICIT DE ATENCION E HIPERACTIVIDAD
DDG	DEFICIENCIA DE DESARROLLO GLOBAL
MP	MANOS PEQUEÑAS
RP	RETARDO PSICOMOTOR

DAP	DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE
AD	ANOMALIAS DENTALES
PL	PESTAÑAS LARGAS
DA	DIFICULTAD DE APRENDIZAJE
TB	TALLA BAJA
HDC	HERNIA DIAFRAGMATICA CONGENITA
DAS	DEFECTO ATRIAL SEPTAL
LAM	LEUCEMIA AGUDA MEGACARIOBLASTICA
MACG	MACROGLOSIA
AM	AMELIA
ACE	ACIL CARNITINA ELEVADA
HIT	HIPERTELORISMO
TF	TETRALOGIA DE FALLOT
BC	BRAQUICEFALIA
PH	PALADAR HENDIDO
ESC	ESCOLIOSIS
ECL	ESTENOSIS DE CONDUCTO LAGRIMAL

En esta tabla se muestra la forma en la que se abreviaron los diferentes fenotipos utilizados en el estudio, con el fin de no confundir con nomenclatura de algún gen utilizado para el análisis se procuró que ningún fenotipo se abreviara como un gen.

En la tabla se muestran todas las características fenotípicas de los casos revisados en el estudio. Las características más frecuentemente encontradas son déficit de desarrollo global, reflujo gastroesofágico, sinofrida, filtrum largo, deficiencia de crecimiento, microcefalia y déficit intelectual.

A. **Análisis:** El análisis de los datos se realizó al final de la recolección de los estudios, los datos más relevantes para este análisis son datos de sensibilidad, especificidad, Valor predictivo positivo, Valor predictivo negativo, Porcentaje de falsos negativos, Porcentaje de falsos positivos, Exactitud y genes identificados. Ver tabla 8.

TABLA 9. UTILIDAD DIAGNOSTICA DE FACE2GENE EN SÍNDROME DE CORNELIA DE LANGE DE CASOS PUBLICADOS EN PUBMED, 2017-2022.							
SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	VALOR PREDICTIVO POSITIVO	VALOR PREDICTIVO NEGATIVO	% DE FALSOS NEGATIVOS	% DE FALSOS POSITIVOS	EXACTITUD	GENES
96.97%	80.00%	84.21%	96%	3.03%	20.00%	88.89 %	NIPBL,SMC3,SMC1A,RAD21,KMT2A,SETD5,BDR4,HDCA8

En esta tabla se resumen los cálculos realizados a partir de los datos obtenidos de los 63 casos. Face2Gene evidencia una excelente sensibilidad con 96.97%, especificidad de 80% lo que la clasifica como buena, además se obtuvo un buen porcentaje para detectar casos positivos del síndrome de Cornelia de Lange, el valor predictivo negativo fue de 96% dejando un excelente porcentaje de que la prueba identifique casos como negativos. Falsos negativos solamente se identifican en un 3% lo que es un excelente valor y 20% de falsos positivos lo que es un buen porcentaje a pesar de que los resultados en el análisis de cada caso pueden tener 30 posibilidades, cabe destacar que los genes propuestos por la herramienta coinciden con los que se encontraron en los casos como prueba diagnóstica.

5.11 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Durante el desarrollo de la investigación se realizó un análisis crítico en la base de datos, se toma como principio la objetividad ante la recolección de cada estudio. Se declara no tener conflicto de intereses con ninguna de las empresas que promueven el uso de la tecnología. Los datos obtenidos de cada estudio al ser de forma secundaria o terciaria no tomarán datos personales de los participantes, por lo que la privacidad de datos personales queda completamente a responsabilidad y acuerdos establecidos en los estudios primarios. La información utilizada en esta investigación está detallada previamente y no aplica a la utilización de datos personales de los sujetos en cada uno de los estudios que se utilicen para la recolección y análisis de los datos presentados en este documento. No se documentará ninguna imagen de pacientes de cada estudio.

CAPITULO III

VI. DISCUSIÓN

Face2Gene es una herramienta que surge para responder a la necesidad de realizar pruebas diagnósticas orientadas, esto con el fin de economizar el diagnóstico molecular ya que ante una enfermedad rara es más factible economizar con un panel de genes dirigido a realizar secuenciación de genoma o exoma completo sin tener idea de lo que se está buscando.

Las debilidades en el estudio como en todas las enfermedades raras es el poco número de casos de cada enfermedad, en los 5 años solamente se han reportado 42 casos clínicos del síndrome de Cornelia de Lange, de los cuales no todos pudieron ser analizados por la herramienta generalmente porque la fotografía poseía una línea gruesa sobre los ojos de los pacientes a lo que se puede atribuir por qué la herramienta no reconocía las fotografías. Los resultados representan el análisis en base a si el diagnóstico aparece en los 30 posibles diagnósticos, esto deja un margen grande para falsos positivos ya que 29 de 30 diagnósticos pueden ser mal diagnosticados si se utiliza solamente la herramienta por lo anterior es recomendable utilizarla como se ha planteado, una orientación al diagnóstico de enfermedades raras, en este caso al síndrome de Cornelia de Lange, otra observación importante es que el porcentaje de falsos negativos es solamente del 3.03%, es decir que a pesar de no ser tan precisa con el diagnóstico de certeza es muy probable que la enfermedad se encuentre al menos en esas 30 enfermedades propuestas por la herramienta, esto permitiría desarrollar paneles de genes enfocados a partir del fenotipo clínico y la fotografía identificable de la persona.

Es interesante el hecho de que un estudio por Latorre y colaboradores analizando el mismo síndrome en 2020 concluyen que hay una sensibilidad de 97.9% y especificidad de hasta 83.7%. en un grupo de 49 personas en España, sin embargo, cabe destacar que no establecieron el porcentaje de falsos positivos o negativos o los valores predictivos ni exactitud. (34) a diferencia de este estudio en el que se procuró calcular los parámetros necesarios para establecer el face2gene como orientación diagnóstica. Otro punto importante que cabe destacar es que se tabularon los fenotipos identificados en cada

paciente del estudio, eso permite ver qué características son más comunes al menos en este grupo de casos como lo fueron el déficit de desarrollo global, reflujo gastroesofágico, sinofrida, filtrum largo, deficiencia de crecimiento, microcefalia y déficit intelectual.

El caso 10 es una de las menciones especiales ya que es el análisis de un caso no clásico del síndrome en el que hay una variante de novo en el gen SMC1A. No se sabe con certeza de que forma Face2Gene logra sugerir diagnósticos en mutaciones de novo, algunas como el caso 27 quien se diagnostica como síndrome de Cornelia de Lange inicialmente por clínica se evidencia una nueva variante HDAC2, gen que al momento no está registrado en base de datos de Face2gene más sin embargo el top 1 de este paciente si se correlaciona con el diagnóstico definitivo.

En el caso 25 se trata de una mutación RAD21/EXT1 positiva para síndrome Langer Gideon y Cornelia de Lange al mismo tiempo. Lo que evidencia que hay rasgos reconocibles como patrón característico de una enfermedad, pero de igual forma no excluye rasgos de otras enfermedades, es decir que, si se hubiera utilizado la herramienta inicialmente en este paciente, a través del panel de genes que incluya mutaciones RAD21 y EXT1 se hubiese podido dar respuesta sin la necesidad de un exoma o genoma completo.

El caso numero 30 es un caso interesante debido a que corresponde a un mosaico a quien se le aplico la herramienta y como top 1 establecía síndrome de Cornelia de Lange sin embargo al realizar la secuenciación en muestras de sangre la prueba daba negativa, se procede a tomar células de mucosa oral y se logra secuenciar una variante patogénica en mosaico de SMC1A.

Los casos que eran parte del diagnóstico diferencial y no diferencial arrojan de igual forma información importante ya que algunos resultan completamente negativos al síndrome de Cornelia de Lange, pero se evidencia que en los 30 posibles resultados si se encuentra el síndrome que se está analizando e incluso algunos se identifican con top 1, es decir que las características son completamente reconocidas y permite discernir entre un síndrome y otro. La herramienta tiene un margen amplio de detección de falsos positivos, acá es donde para evitar sesgos de orientación diagnostica es recomendable siempre analizar los 30 casos, a pesar de que el top 1 es el que más concuerde con las características del síndrome que se estudie no es recomendable despreciar las otras 29 posibilidades.

Por lo anterior se podrá establecer a Face2gene como una buena herramienta de orientación diagnóstica en el síndrome de Cornelia de Lange, pero no es recomendable dictaminar un diagnóstico si no se ha comprobado con pruebas moleculares, el objetivo principal de un buen diagnóstico genético es dar un tratamiento adecuado, acorde a necesidades en salud, en un futuro tratamientos más novedosos y personalizados, y un adecuado consejo genético. Si el diagnóstico es errado tanto el consejo como el abordaje y tratamiento serán errados por lo que no se recomienda considerar que face2gene sustituye las pruebas genéticas, pero si es útil al momento de establecer una pauta de orientación hacia el diagnóstico de certeza.

A futuro se espera que se analicen más enfermedades raras con la herramienta y así valorar sus parámetros diagnósticos y ver si es igual de recomendable para otras patologías y poco a poco generalizar más la identificación adecuada de casos de enfermedades raras utilizando Face2gene.

VII.CONCLUSIONES

El objeto de esta investigación era establecer si face2gene se puede considerar una herramienta útil a través de la comprobación de diversos parámetros lo que permite establecer que:

Se pudo calcular la sensibilidad de Face2Gene, en Síndrome de Cornelia de Lange y se clasifica con excelente sensibilidad, lo que determina que si la prueba es positiva hay una excelente probabilidad que sea el diagnóstico correcto.

La especificidad de Face2Gene, en Síndrome de Cornelia de Lange es catalogada como buena ya que se encuentra en el 80%, esto es atribuible a que la herramienta genera 30 diagnósticos probables.

El valor predictivo positivo de Face2Gene en Síndrome de Cornelia de Lange es catalogado como bueno debido probablemente a que un resultado positivo tiene una probabilidad de 1/30 de ser el diagnóstico más acertado.

El valor predictivo negativo de Face2Gene en Síndrome de Cornelia de Lange es de 96% esto permite determinar que hay una excelente posibilidad de que el resultado positivo se encuentre en los 30 posibles diagnósticos y el hecho de no encontrar el síndrome en los 30 diagnósticos y que sea realmente negativa es bastante significativo.

El porcentaje de falsos negativos de Face2Gene en Síndrome de Cornelia de Lange es solamente del 3%, esto permite inferir que en muy escasas ocasiones la herramienta arrojaría un resultado negativo que no sea negativo.

El porcentaje de falsos positivos de Face2Gene en Síndrome de Cornelia de Lange tiene un margen bueno, sin embargo, esto también puede atribuirse a que no es una prueba muy específica.

La exactitud de Face2Gene en Síndrome de Cornelia de Lange es bastante significativa es decir que se puede confiar que un resultado positivo o negativo sea realmente cierto.

Face2Gene ofrece la capacidad de orientar el Síndrome de Cornelia de Lange hacia genes determinados según la morfología facial y expresión de fenotipo los genes identificados en

los casos son BRD4, HDAC8, NIBPL, NIBPL/SMC1A, RAD21, SMC1A, RAD21/EXT1, HDAC2 y propuestos por la herramienta NIPBL, SMC3, SMC1A, RAD21, KMT2A, SETD5, BDR4, HDCA8, el único gen que no proponía era HDAC2, el cual es una nueva variante asociada a la enfermedad. Una consideración importante es que Face2Gene no determina el tipo de mutación sino el gen afectado por lo que el análisis de las mutaciones debe realizarse exclusivamente por técnicas de biología molecular.

En general podemos concluir que Face2Gene si es útil para brindar orientación diagnóstica, hacia la realización de pruebas moleculares dirigidas, no es prudente establecer diagnóstico genético solamente por el análisis hecho por la herramienta, pero es destacable la capacidad que puede tener para reducir costos por técnicas de secuenciación masiva hacia el análisis de solamente los genes propuestos según resultados obtenidos a partir de una fotografía y el fenotipo clínico de los pacientes.

VIII. RECOMENDACIONES

Hacia futuras investigaciones

Ampliar el número de casos de estudio tanto negativos como positivos, puede hacerse hacia 10 años o 15 siempre y cuando los casos a estudiar tengan fotografía identificable y diagnóstico genético confirmado.

Repetir el estudio con otras enfermedades raras, ya que esto ampliaría el margen de confiabilidad en la herramienta en diversos diagnósticos.

Valorar parámetros diagnósticos en diferentes tops para analizar la variación que se produce en cada nivel.

Hacia el desarrollo de la herramienta

Valorar los cambios dismorfologicos faciales según tipo de mutación o variante, correlacionar con fenotipo para darle mas especificidad a la herramienta en cuanto rasgos faciales, probablemente eso disminuiría el margen de falsos positivos y negativos.

Hacia la educación medica

Fomentar la educación en cuanto a genética clínica en el área médica, la ciencia médica evoluciona constantemente y El Salvador es uno de los países en los que a pesar de tener casos de enfermedades raras son infradiagnosticadas lo que no permite al médico dar atención enfocada ni mucho menos especializada en este grupo poblacional. Desarrollar la especialidad de genética clínica en el país daría cobertura a esta problemática.

Hacia el sistema de salud

Darle a la genética clínica y a las enfermedades raras la importancia suficiente para que tanto el medico de primer nivel hasta el de tercer nivel tenga la capacidad de responder ante las necesidades de estos pacientes, capacitar con respecto a reconocimiento, diagnostico, terapéutica, abordaje integral y consejo genético para mejorar la calidad de atención.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Gao, X., Huang, Z., Fan, Y., Sun, Y., Liu, H., Wang, L., Gu, X. F., & Yu, Y. (2018). A functional mutation in HDAC8 gene as novel diagnostic marker for cornelia de Lange Syndrome. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 47(6), 2388–2395. <https://doi.org/10.1159/000491613>
2. Latorre-Pellicer A, Ascaso A. Evaluating Face2Gene as a Tool to Identify Cornelia de Lange Syndrome by Facial Phenotypes. *Journal of Molecular Science*. 2020;21(3).
3. Carbajal L. Enfermedades raras. *Revista mexicana de pediatría*. 2022;82(6):1-4.
4. Día Mundial de las Enfermedades Raras 2021 [Internet]. Ministerio de Salud Pública. 2021 [citado 13 marzo 2022]. Disponible desde: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/noticias/dia-mundial-enfermedades-raras-2021#:~:text=Seg%C3%BAn%20la%20Organizaci%C3%B3n%20Mundial%20de,caso%20por%20mill%C3%B3n%20de%20habitantes%E2%80%9D>.
5. Chevalier Naranjo S. Infografía: ¿Cuántos latinoamericanos viven con una enfermedad rara? [Internet]. Statista Infografías. 2021 [citado 13 marzo 2022]. Disponible desde: <https://www.google.com/amp/s/es.statista.com/grafico/amp/24276/numero-de-personas-con-una-enfermedad-rara-en-america-latina/>
6. Gutiérrez Ibarluzea I, Arana Arri E. LA GENÉTICA EN EL CÁNCER El papel de la atención primaria [Internet]. Paliativossinfronteras.org. [citado 7 de abril 2022]. Disponible desde: <https://paliativossinfronteras.org/wp-content/uploads/04-LA-GENETICA-EN-EL-CANCER-gutierrez-col.pdf>
7. Diagnóstico genético de enfermedades pulmonares | Genome4care [Internet]. Genome4care. 2020 [citado 7 de abril 2022]. Disponible desde: <https://www.genome4.com/care/diagnostico-genetico-de-enfermedades-pulmonares/>
8. Carbajal Rodríguez L, Rodríguez Herrera R. Enfoque simplificado para el diagnóstico de enfermedades lisosomales en niños. *Revista Mexicana de Pediatría*. 2014;81(4):144.

9. GOLDENBERG A, VERA G. Orphanet: Síndrome de Cornelia de Lange [Internet]. Orpha.net. 2021 [citado 4 de julio 2022]. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=299
10. ¿Por qué test genéticos que aparentemente ofrecen lo mismo tienen precios tan diferentes? [Internet]. Veritasint.com. 2022 [citado 14 de abril 2022]. Disponible en: <https://www.veritasint.com/blog/es/por-que-test-geneticos-que-aparentemente-ofrecen-lo-mismo-tienen-precios-tan-diferentes/#>
11. Bowles Biesecker B. Cariotipo | NHGRI [Internet]. Genome.gov. 2022 [citado 24 de Abril 2022]. Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Cariotipo>
12. D. Green E. Hibridación fluorescente in situ (FISH) | NHGRI [Internet]. Genome.gov. 2022 [citado 24 de Abril de 2022]. Disponible desde: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Hibridacion-fluorescente-in-situ#:~:text=La%20Hibridaci%C3%B3n%20fluorescente%20in%20situ,mol%C3%A9cula%20fluorescente%20pegada%20a%20ella>.
13. Catálogo Genos Médica [Internet]. México DF: <https://www.genosmedica.com/>; 2019 [citado 24 de Abril 2022]. Disponible en: <https://www.genosmedica.com/wp-content/uploads/2015/01/Cat%C3%A1logo-Genos-M%C3%A9dica-2019.pdf>
14. Cost of NGS | Comparisons and budget guidance [Internet]. Illumina.com. 2022 [citado 28 de Abril 2022]. Disponible desde: <https://www.illumina.com/science/technology/next-generation-sequencing/beginners/ngs-cost.html>
15. Rubio S, Pacheco-Orozco R, Gómez A, Perdomo S, García-Robles R. Secuenciación de nueva generación (NGS) de ADN: presente y futuro en la práctica clínica. *Universitas Médica*. 2020;61(2).
16. Daniels J. Next-generation Phenotyping in Genomics, Pharma, and Healthcare [Internet]. LinkedIn.com. 2020 [citado 14 de Abril 2022]. Disponible desde: [https://www.linkedin.com/pulse/next-generation-phenotyping-genomics-pharma-jeffrey-daniels#:~:text=Next%2Dgeneration%20phenotyping%20\(NGP\)%3A,interpretation%20of%20complex%20clinical%20information](https://www.linkedin.com/pulse/next-generation-phenotyping-genomics-pharma-jeffrey-daniels#:~:text=Next%2Dgeneration%20phenotyping%20(NGP)%3A,interpretation%20of%20complex%20clinical%20information).

17. Tolosa A. Análisis facial para detectar trastornos genéticos: inteligencia artificial al servicio de la medicina - Genotipia [Internet]. Genotipia. 2019 [citado el 14 de abril de 2022]. Disponible en: https://genotipia.com/genetica_medica_news/analisis-facial-genetica/
18. Srihari S. Procesamiento del lenguaje natural: Salidas de alta dimensión [Internet]. Cedar.buffalo.edu. 2022 [citado el 14 de abril de 2022]. Disponible en: <https://cedar.buffalo.edu/~srihari/CSE676/12.4.3%20High-DimensionalOutputs.pdf>
19. Su Z, Liang B. Análisis de imágenes faciales basado en Deep Learning en la investigación médica: un protocolo de revisión sistemática. Open BMJ. 2021;11.
20. L'intelligence artificielle détecte des maladies rares grâce à une photo [Internet]. rts.ch. 2019 [citado 15 de Abril 2022]. Disponible en: <https://www.rts.ch/info/sciences-tech/10128102-lintelligence-artificielle-detecte-des-maladies-rares-grace-a-une-photo.html>
21. Gurovich Y. DeepGestalt - Identifying Rare Genetic Syndromes Using Deep Learning. arXiv. 2017: Disponible en: <https://doi.org/10.48550/arXiv.1801.07637>
22. Gurovich Y, Hanani Y, Bar O, Nadav G, Fleischer N, Gelbman D et al. Identifying facial phenotypes of genetic disorders using deep learning. Nature Medicine. 2019;25(1):60-64.
23. HIPAA for Professionals [Internet]. HHS.gov. 2017 [citado 8 de Mayo 2022]. Disponible en: <https://www.hhs.gov/hipaa/for-professionals/index.html>
24. WIRE B. FDNA and PerkinElmer Announce Collaboration to Offer Enhanced Genetic Testing Augmented by AI and Facial Analysis [Internet]. Businesswire.com. 2019 [citado 8 de Mayo 2022]. Disponible en: <https://www.businesswire.com/news/home/20190625005184/en/FDNA-and-PerkinElmer-Announce-Collaboration-to-Offer-Enhanced-Genetic-Testing-Augmented-by-AI-and-Facial-Analysis>
25. Data Sharing & Protection Policy - Face2Gene [Internet]. Face2Gene. 2017 [citado 8 de Mayo 2022]. Disponible en: <https://www.face2gene.com/data-sharing-protection-policy/>

26. Tolosa A. Enfermedades Raras: avances en los tratamientos - Genotipia [Internet]. Genotipia. 2022 [citado 18 marzo 2022]. Disponible desde: https://genotipia.com/genetica_medica_news/enfermedades-raras-tratamientos/
27. Cruz R. Historia de la genética latinoamericana en el siglo XX. Revista médica de Chile. 1999.
28. Ministerio de Salud. Manual de Organización y Funciones Específico del Departamento de Laboratorios de Genética. 13 de octubre; 2014.
29. Solutions D, Informatics L, Systems L. LIMS- Laboratory Information Management Systems | Thermo Fisher Scientific - UK [Internet]. Thermofisher.com. 2022 [citado 14 de Abril 2022]. Disponible desde: <https://www.thermofisher.com/sv/en/home/digital-solutions/lab-informatics/lab-information-management-systems-lims.html#:~:text=Un%20sistema%20de%20gesti%C3%B3n%20de,trabajo%20de%20laboratorio%20e%20instrumentos.>
30. Husney A. Sensibilidad y especificidad | Cigna [Internet]. Cigna.com. 2021 [citado 1 de Mayo 2022]. Disponible en: [https://www.cigna.com/es-us/individuals-families/health-wellness/hw/sensibilidad-y-especificidad-sts14487#:~:text=Sensibilidad%20se%20refiere%20a%20la,resultado%20negativo%20\(negativos%20falsos\).](https://www.cigna.com/es-us/individuals-families/health-wellness/hw/sensibilidad-y-especificidad-sts14487#:~:text=Sensibilidad%20se%20refiere%20a%20la,resultado%20negativo%20(negativos%20falsos).)
31. IMEGEN | ¿Qué son los genes? [Internet]. Imegen. 2022 [citado 1 de Mayo 2022]. Disponible en: <https://imegen.es/informacion-al-paciente/informacion-genetica-enfermedades-hereditarias/conceptos-genetica/que-son-los-genes/>

X. REFERENCIAS DE CASOS

32. Baer, S., Afenjar, A., Smol, T., Piton, A., Gérard, B., Alembik, Y., Bienvenu, T., Boursier, G., Boute, O., Colson, C., Cordier, M. P., Cormier-Daire, V., Delobel, B., Doco-Fenzy, M., Duban-Bedu, B., Fradin, M., Geneviève, D., Goldenberg, A., Grelet, M., ... Morin, G. (2018). Wiedemann-Steiner syndrome as a major cause of syndromic intellectual disability: A study of 33 French cases. *Clinical Genetics*, 94(1), 141–152. <https://doi.org/10.1111/cge.13254>
33. Bianchi, P. M., Bianchi, A., Digilio, M. C., Tucci, F. M., Sitzia, E., & de Vincentiis, G. C. (2017). Audiological findings in a de novo mutation of ANKRD11 gene in KBG syndrome: Report of a case and review of the literature. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 103, 109–112. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2017.10.017>
34. Candelo, E., Feinstein, M. M., Ramirez-Montaño, D., Gomez, J. F., & Pachajoa, H. (2018). First case report of prader-willi-like syndrome in Colombia. *Frontiers in Genetics*, 9(MAR). <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00098>
35. Castro, M. A. A., dos Santos, J. H. V., Honjo, R. S., Yamamoto, G. L., Bertola, D. R., Hurst, A. C., Chorich, L. P., Layman, L. C., Kim, C. A., & Kim, H. G. (2021). Twenty-year follow-up of the facial phenotype of Brazilian patients with Sotos syndrome. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 185(12), 3916–3923. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62454>
36. Cheng, S. S. W., Luk, H. M., Mok, M. T. S., Leung, S. S., & Lo, I. F. M. (2021). Genotype and phenotype in 18 Chinese patients with Coffin-Siris syndrome. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 185(7), 2250–2261. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62187>
37. Chetty, M., Beshtawi, K., Roomaney, I., & Kabbashi, S. (2021). MACRODONTIA: A brief overview and a case report of KBG syndrome. *Radiology Case Reports*, 16(6), 1305–1310. <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2021.02.068>
38. Cucco, F., Sarogni, P., Rossato, S., Alpa, M., Patimo, A., Latorre, A., Magnani, C., Puisac, B., Ramos, F. J., Pié, J., & Musio, A. (2020). Pathogenic variants in EP300 and ANKRD11 in patients with phenotypes overlapping Cornelia de Lange

- syndrome. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 182(7), 1690–1696.
<https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61611>
39. Demir, S., Gürkan, H., Öz, V., Yalçıntepe, S., Atll, E., & Atll, E. (2021). Wiedemann-Steiner Syndrome as a Differential Diagnosis of Cornelia de Lange Syndrome Using Targeted Next-Generation Sequencing: A Case Report. *Molecular Syndromology*, 12(1), 46–51. <https://doi.org/10.1159/000511971>
40. Dorval, S., Masciadri, M., Mathot, M., Russo, S., Revencu, N., & Larizza, L. (2020). A novel RAD21 mutation in a boy with mild Cornelia de Lange presentation: Further delineation of the phenotype. *European Journal of Medical Genetics*, 63(1).
<https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2019.01.010>
41. Dowsett, L., Porras, A. R., Kruszka, P., Davis, B., Hu, T., Honey, E., Badoe, E., Thong, M. K., Leon, E., Girisha, K. M., Shukla, A., Nayak, S. S., Shotelersuk, V., Megarbane, A., Phadke, S., Sirisena, N. D., Dissanayake, V. H. W., Ferreira, C. R., Kisling, M. S., ... Krantz, I. D. (2019). Cornelia de Lange syndrome in diverse populations. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 179(2), 150–158.
<https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61033>
42. Dsouza, N. R., Zimmermann, M. T., & Geddes, G. C. (2019). A case of Coffin-Siris syndrome with severe congenital heart disease and a novel SMARCA4 variant. *Cold Spring Harbor Molecular Case Studies*, 5(3).
<https://doi.org/10.1101/mcs.a003962>
43. Erkus, S., Turgut, A., Onvural, B., & Kalenderer, O. (2020). Cornelia de Lange syndrome: A rare case, presented with unilateral pes equinovarus. *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma*, 11(2), 307–309.
<https://doi.org/10.1016/j.jcot.2019.04.001>
44. Fang, H., Zhang, X., Xiao, B., Zhang, L., & Long, H. (2021). A de novo mutation in SMC1A gene identified in a Chinese infant with nonclassical Cornelia de Lange syndrome and drug-resistant epilepsy. In *Neurological Sciences* (Vol. 42, Issue 1, pp. 329–331). Springer-Verlag Italia s.r.l. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04559-3>
45. Gao, X., Huang, Z., Fan, Y., Sun, Y., Liu, H., Wang, L., Gu, X. F., & Yu, Y. (2018). A functional mutation in HDAC8 gene as novel diagnostic marker for cornelia de

- Lange Syndrome. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 47(6), 2388–2395.
<https://doi.org/10.1159/000491613>
46. Garcia, A. G., Malone, J., & Li, H. (2020). A novel mosaic variant on SMC1A reported in buccal mucosa cells, albeit not in blood, of a patient with Cornelia de Lange–like presentation. *Cold Spring Harbor Molecular Case Studies*, 6(3).
<https://doi.org/10.1101/MCS.A005322>
47. Grangeia, A., Leão, M., & Moura, C. P. (2020). Wiedemann-Steiner syndrome in two patients from Portugal. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 182(1), 25–28. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61407>
48. Gudmundsson, S., Annéren, G., Marcos-Alcalde, Í., Wilbe, M., Melin, M., Gómez-Puertas, P., & Bondeson, M.-L. (n.d.). A novel RAD21 p.(Gln592del) variant expands the clinical description of Cornelia de Lange syndrome type 4-review of the literature.
49. Helgeson, M., Keller-Ramey, J., Knight Johnson, A., Lee, J. A., Magner, D. B., Deml, B., Deml, J., Hu, Y. Y., Li, Z., Donato, K., Das, S., Laframboise, R., Tremblay, S., Krantz, I., Noon, S., Hoganson, G., Burton, J., Schaaf, C. P., & del Gaudio, D. (2018a). Molecular characterization of HDAC8 deletions in individuals with atypical Cornelia de Lange syndrome. *Journal of Human Genetics*, 63(3), 349–356.
<https://doi.org/10.1038/s10038-017-0387-6>
50. Helgeson, M., Keller-Ramey, J., Knight Johnson, A., Lee, J. A., Magner, D. B., Deml, B., Deml, J., Hu, Y. Y., Li, Z., Donato, K., Das, S., Laframboise, R., Tremblay, S., Krantz, I., Noon, S., Hoganson, G., Burton, J., Schaaf, C. P., & del Gaudio, D. (2018b). Molecular characterization of HDAC8 deletions in individuals with atypical Cornelia de Lange syndrome. *Journal of Human Genetics*, 63(3), 349–356.
<https://doi.org/10.1038/s10038-017-0387-6>
51. Herrero-García, A., Marín-Reina, P., Cabezuelo-Huerta, G., Ferrer-Lorente, M. B., Rosello, M., Orellana, C., Martínez, F., & Pérez-Aytés, A. (2020). Mixed Phenotype of Langer–Giedion’s and Cornelia de Lange’s Syndromes in an 8q23.3-q24.1 Microdeletion without TRPS1 Deletion. *Journal of Pediatric Genetics*, 09(01), 053–057. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1694779>

52. Hirst, L., & Evans, R. (2021). Wiedemann-Steiner syndrome: A case report. *Clinical Case Reports*, 9(3), 1158–1162. <https://doi.org/10.1002/ccr3.3704>
53. Jezela-Stanek, A., Murcia, P. V., Jurkiewicz, D., Iwanicka-Pronicka, K., Jędrzejowska, M., Krajewska-Walasek, M., & Płoski, R. (2019). Novel variant in HDAC8 gene resulting in the severe Cornelia de Lange phenotype. *Clinical Dysmorphology*, 28(3), 124–128. <https://doi.org/10.1097/MCD.0000000000000277>
54. Jinxiu, L., Shuimei, L., Ming, X., Jonathan, L. C., Xiangju, L., & Wenyuan, D. (2020). Wiedemann-steiner syndrome with a de novo mutation in KMT2A: A case report. *Medicine*, 99(16), e19813. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019813>
55. Kang, M. J., Ahn, S. M., & Hwang, I. T. (2018). A Novel Frameshift Mutation (c.5387_5388insTT) in NIPBL in Cornelia de Lange Syndrome with Severe Phenotype. www.annclinlabsci.org
56. Kim, S. J., Yang, A., Park, J. S., Kwon, D. G., Lee, J. S., Kwon, Y. S., & Lee, J. E. (2020). Two Novel Mutations of ANKRD11 Gene and Wide Clinical Spectrum in KBG Syndrome: Case Reports and Literature Review. *Frontiers in Genetics*, 11. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.579805>
57. Krawczynska, N., Kuzniacka, A., Wierzba, J., Parenti, I., Kaiser, F. J., & Wasag, B. (2018). Mosaic intronic NIPBL variant in a family with Cornelia de Lange Syndrome. *Frontiers in Genetics*, 9(JUL). <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00255>
58. Lee, B. L., Hwan Oh, S., Jun, K. R., Hur, Y. J., Lee, J. E., Keum, C., & Chung, W. Y. (2020). First Korean Case of Coffin-Siris Syndrome with a Novel Frameshift ARID1B Mutation. www.annclinlabsci.org
59. Lee, C. L., Chuang, C. K., Chiu, H. C., Tu, R. Y., Lo, Y. T., Chang, Y. H., Lin, H. Y., & Lin, S. P. (2021). Wiedemann–steiner syndrome with a pathogenic variant in kmt2a from Taiwan. *Children*, 8(11). <https://doi.org/10.3390/children8110952>
60. Li, R., Tian, B., Liang, H., Chen, M., Yang, H., Wang, L., Pan, H., & Zhu, H. (2021). A Chinese Case of Cornelia de Lange Syndrome Caused by a Pathogenic Variant in SMC3 and a Literature Review. *Frontiers in Endocrinology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.604500>
61. Li, S., Miao, H., Yang, H., Wang, L., Gong, F., Chen, S., Zhu, H., & Pan, H. (2020). A report of 2 cases of Cornelia de Lange syndrome (CdLS) and an analysis of

- clinical and genetic characteristics in a Chinese CdLS cohort. *Molecular Genetics and Genomic Medicine*, 8(2). <https://doi.org/10.1002/mgg3.1066>
62. Masciadri, M., Ficcadenti, A., Milani, D., Cogliati, F., Divizia, M. T., Larizza, L., & Russo, S. (2018). Recurrence and Familial Inheritance of Intronic NIPBL Pathogenic Variant Associated with Mild CdLSs. *Frontiers in Neurology*, 9(NOV). <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00967>
63. Meshram, G. G., Kaur, N., & Hura, K. S. (2018). Cornelia De Lange Syndrome In A 4-Year-Old Child From India: Phenotype Description And Role Of Genetic Counseling. *Medical Archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina)*, 72(4), 297–299. <https://doi.org/10.5455/medarh.2018.72.297-299>
64. Mio, C., Passon, N., Fogolari, F., Cesario, C., Novelli, A., Pittini, C., & Damante, G. (2021). A novel de novo HDAC8 missense mutation causing Cornelia de Lange syndrome. *Molecular Genetics and Genomic Medicine*, 9(9). <https://doi.org/10.1002/mgg3.1612>
65. Morales-Rosado, J. A., Singh, H., Olson, R. J., Larsen, B. T., Hager, M. M., Klee, E. W., & Dhamija, R. (2021). Recurrent ganglioneuroma in PTPN11-associated Noonan syndrome: A case report and literature review. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 185(6), 1883–1887. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62178>
66. Olley, G., Ansari, M., Bengani, H., Grimes, G. R., Rhodes, J., von Kriegsheim, A., Blatnik, A., Stewart, F. J., Wakeling, E., Carroll, N., Ross, A., Park, S. M., Bickmore, W. A., Pradeepa, M. M., & Fitzpatrick, D. R. (2018). BRD4 interacts with NIPBL and BRD4 is mutated in a Cornelia de Lange-like syndrome. *Nature Genetics*, 50(3), 329–332. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0042-y>
67. Panaitescu, A. M., Duta, S., Gica, N., Botezatu, R., Nedelea, F., Peltecu, G., & Veduta, A. (2021). A broader perspective on the prenatal diagnosis of cornelia de lange syndrome: Review of the literature and case presentation. In *Diagnostics* (Vol. 11, Issue 1). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11010142>
68. Paulraj, P., Palumbos, J. C., Openshaw, A., Carey, J. C., & Toydemir, R. M. (2019). Multiple congenital anomalies and global developmental delay in a patient with interstitial 6q25.2q26 deletion: A diagnostic odyssey. *Cytogenetic and Genome Research*, 156(4), 191–196. <https://doi.org/10.1159/000494871>

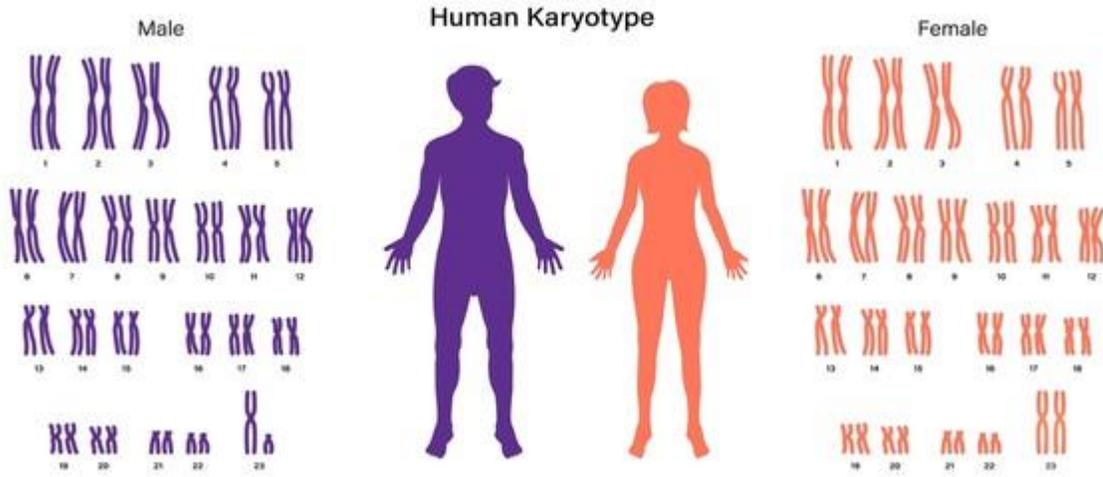
69. Peng, Y., Liang, C., Xi, H., Yang, S., Hu, J., Pang, J., Liu, J., Luo, Y., Tang, C., Xie, W., & Wang, H. (2021). Case Report: Novel NIPBL Variants Cause Cornelia de Lange Syndrome in Chinese Patients. *Frontiers in Genetics*, 12. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.699894>
70. Porras, A. R., Rosenbaum, K., Tor-Diez, C., Summar, M., & Linguraru, M. G. (2021). Development and evaluation of a machine learning-based point-of-care screening tool for genetic syndromes in children: a multinational retrospective study. *The Lancet Digital Health*, 3(10), e635–e643. [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(21\)00137-0](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(21)00137-0)
71. Raible, S. E., Mehta, D., Bettale, C., Fiordaliso, S., Kaur, M., Medne, L., Rio, M., Haan, E., White, S. M., Cusmano-Ozog, K., Nishi, E., Guo, Y., Wu, H., Shi, X., Zhao, Q., Zhang, X., Lei, Q., Lu, A., He, X., ... Izumi, K. (2019). Clinical and molecular spectrum of CHOPS syndrome. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 179(7), 1126–1138. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61174>
72. Saikusa, T., Hara, M., Iwama, K., Yuge, K., Ohba, C., Okada, J. ichiro, Hisano, T., Yamashita, Y., Okamoto, N., Saitsu, H., Matsumoto, N., & Matsuishi, T. (2018). De novo HDAC8 mutation causes Rett-related disorder with distinctive facial features and multiple congenital anomalies. *Brain and Development*, 40(5), 406–409. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2017.12.013>
73. Saviola, D., de Gaetano, K., Galvani, R., Bosetti, S., Abbati, P., Igharo, V., & de Tanti, A. (2021). Rehabilitation in a rare case of coffin-siris syndrome with major cognitive and behavioural disorders. *Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine*, 14(3), 525–532. <https://doi.org/10.3233/PRM-200785>
74. Severi, G., Bonora, E., Perri, A., Scarano, E., Mazzanti, L., Isidori, F., Zuntini, R., Menabò, S., & Graziano, C. (2019). HDAC8 Loss of Function and SHOX Haploinsufficiency: Two Independent Genetic Defects Responsible for a Complex Phenotype. *Cytogenetic and Genome Research*, 157(3), 135–140. <https://doi.org/10.1159/000499174>
75. Sharawat, I. K., & Dawman, L. (2018). Cornelia de Lange syndrome: A case series from a resource-limited country. *Journal of Pediatric Neurosciences*, 13(3), 334–336. https://doi.org/10.4103/JPN.JPN_25_18

76. Smetana, J., Vallova, V., Wayhelova, M., Hladilkova, E., Filkova, H., Horinova, V., Broz, P., Mikulasova, A., Gaillyova, R., & Kuglík, P. (2021). Case Report: Contiguous Xq22.3 Deletion Associated with ATS-ID Syndrome: From Genotype to Further Delineation of the Phenotype. *Frontiers in Genetics*, 12. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.750110>
77. Thanh, D. C., Ngoc, C. T. B., Nguyen, N. L., Vu, C. D., Tung, N. van, & Nguyen, H. H. (2020). De novo NIPBL mutations in vietnamese patients with cornelia de lange syndrome. *Medicina (Lithuania)*, 56(2). <https://doi.org/10.3390/medicina56020076>
78. Thompson, W., Carey, P. Z., Donald, T., Nelson, B., Bhoj, E. J., Li, D., Hakonarson, H., Ramirez, M., Elsea, S. H., Smith, J. L., Carey, J. C., & Sobering, A. K. (2020). Application of exome sequencing to diagnose a novel presentation of the Cornelia de Lange syndrome in an Afro-Caribbean family. *Molecular Genetics and Genomic Medicine*, 8(8). <https://doi.org/10.1002/mgg3.1318>
79. Vial, Y., Lachenaud, J., Verloes, A., Besnard, M., Fenneteau, O., Lainey, E., Marceau-Renaut, A., Preudhomme, C., Baruchel, A., Cavé, H., & Drunat, S. (2018). Down syndrome-like acute megakaryoblastic Leukemia in a patient with cornelia de lange syndrome. In *Haematologica* (Vol. 103, Issue 6, pp. e274–e276). Ferrata Storti Foundation. <https://doi.org/10.3324/haematol.2017.178590>
80. Wagner, V. F., Hillman, P. R., Britt, A. D., Ray, J. W., & Farach, L. S. (2019). A De novo HDAC2 variant in a patient with features consistent with Cornelia de Lange syndrome phenotype. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 179(5), 852–856. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61101>
81. Wang, L., Deng, Y., Zhou, X. L., Ma, J. J., & Li, W. (2019). First case of Rubinstein–Taybi syndrome with desquamation associated with a novel mutation in the bromodomain of the CREBBP gene. *Clinical and Experimental Dermatology*, 44(5), e205–e208. <https://doi.org/10.1111/ced.13871>
82. Wojciechowska, K., Nurzyńska-Flak, J., Styka, B., Kacprzak, M., & Lejman, M. (2021). Case Report: Two Newly Diagnosed Patients With KBG Syndrome—Two Different Molecular Changes. *Frontiers in Pediatrics*, 9. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.649043>

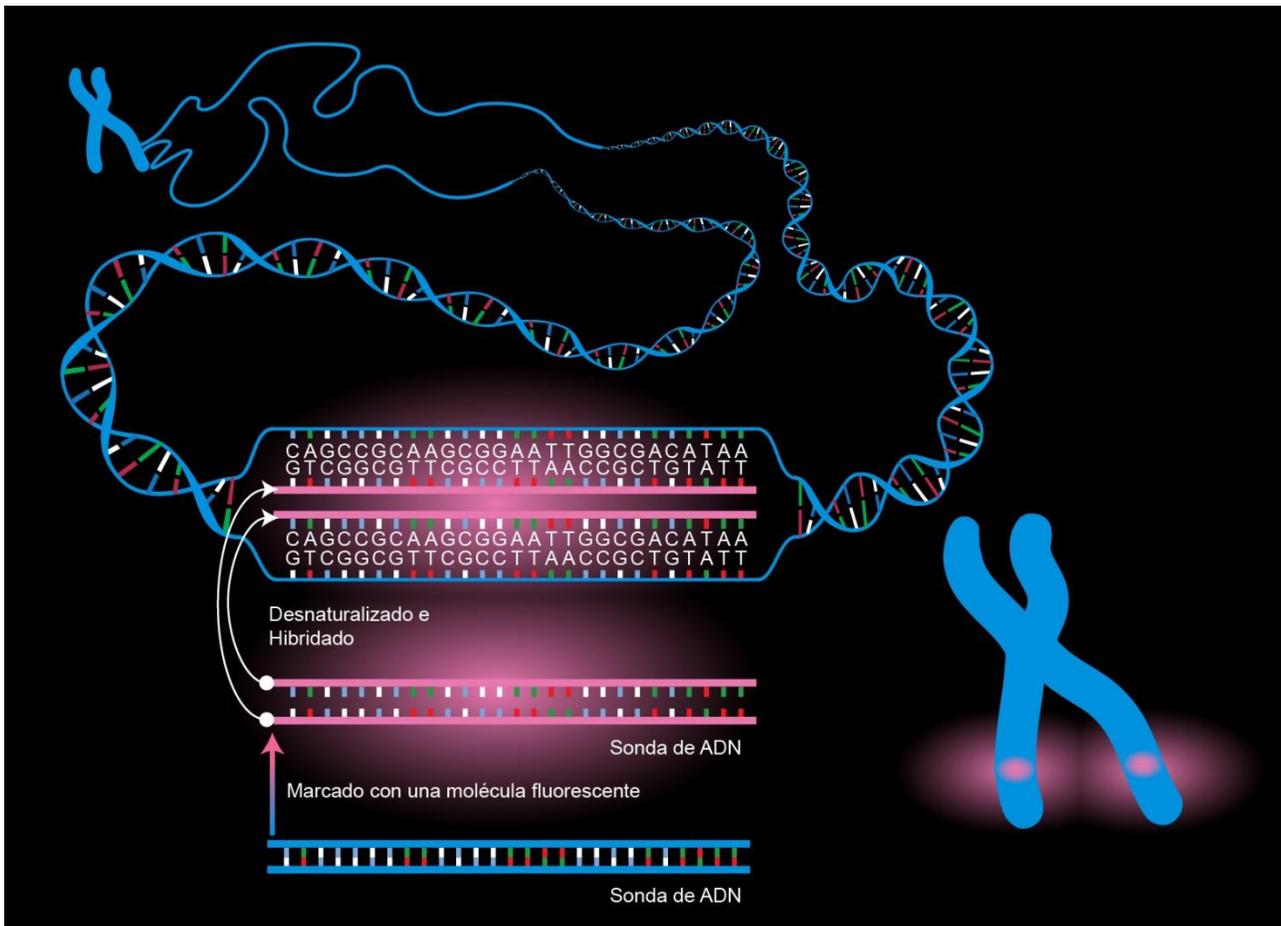
83. Yu, P. T., Luk, H. M., & Lo, I. F. M. (2021). Rubinstein-Taybi syndrome in Chinese population with four novel mutations. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 185(1), 267–273. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61922>
84. Castro M, Santos J, Honjo R, Yamamoto G, Bertola D, Hurst A et al. Twenty-year follow-up of the facial phenotype of Brazilian patients with Sotos syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2021;185(12):3916-3923.
85. Lian, R. H., Yi, B., Zhu, S. D., Cao, L., Sun, B., & Qi, P. A. (2020). *Zhonghua er ke za zhi = Chinese journal of pediatrics*, 58(1), 60–62. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2020.01.016>
86. Zhu, C., Tong, M., & Chi, X. (2021). Loeys-Dietz syndrome associated with a heterozygous mutation in *TGFBR2* in a female infant: A case report. *Experimental and therapeutic medicine*, 21(1), 12. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.9444>

XI. ANEXOS

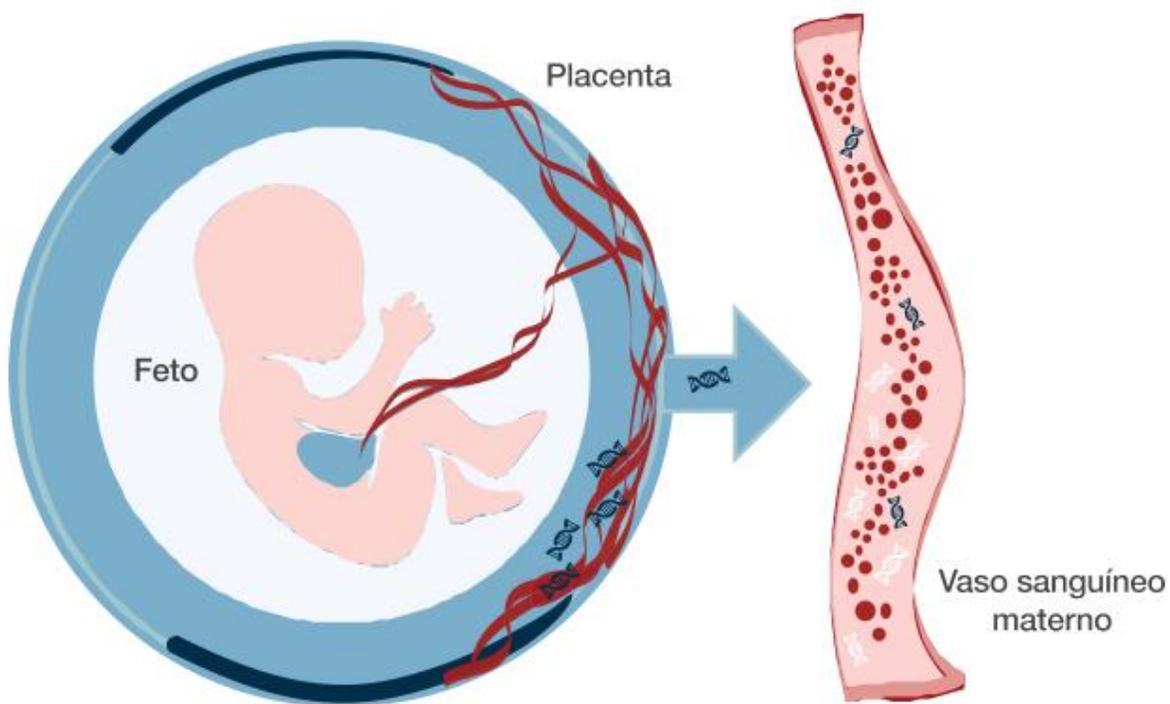
ANEXO 1. CARIOTIPOS MASCULINO Y FEMENINO



ANEXO 2. ILUSTRACIÓN DE TÉCNICA FISH



ANEXO 3. ILUSTRACION DE PRUEBA DE DIAGNÓSTICO PRENATAL NO INVASIVA.



ADN materno



ADN fetal en células libres

ANEXO 4. EJEMPLOS DE PÁNELES GENERALES (EXOMA DIRIGIDO)

Acidemias metabólicas: *ABCD4, ACAT1, ACSF3, ASL, AUH, CD320, D2HGDH, DNAJC19, ETFA, ETFB, ETFDH, GCDH, GLYCTK, HMGCL, IDH2, IVD, L2HGDH, LMBRD1, MCCC1, MCCC2, MCEE, MLYCD, MMAA, MMAB, MMACHC, MMADHC, MTHFR, MTR, MTRR, MUT, OPA3, PCCA, PCCB, PC, SLC25A1, SUCLA2, SUCLG1, SUGCT, UMPS.*

Distrofias musculares: *ACTA1, ANO5, B3GALNT2, B3GNT1, BAG3, BVES, CAPN3, CAV3, CHKB, COL12A1, COL22A1, COL6A1, COL6A2, COL6A3, CRYAB, DAG1, DES, DMD, DNAJB6, DOK7, DPM3, DYSF, EMD, FHL1, FKRP, FKTN, FLNC, GFPT1, GMPPB, GTDC2, HSPB8, INPP5K, ISPD, ITGA7, LAMA2, LARGE1, LDB3, LIMS2, LMNA, MATR3, MFN2, MICU1, MTM1, MYOT, NRL, PABPN1, PLEC, POGLUT1, POMGNT1, POMGNT2, POMK, POMT1, POMT2, SCG3, SELENON, SEPN1, SGCA, SGCB, SGCD, SGCG, SMCHD1, STIM1, SYNE1, SYNE2, TCAP, TMEM43, TNPO3, TOR1AIP1, TPM3, TRAPPC11, TRIM32, TTN, VCP, WNK1.*

Inmunodeficiencias: *ADA, AICDA, AK2, ANOS1, ATM, B2M, BCL10, BCL11B, BLNK, BTK, CARD11, CASP8, CD3D, CD3E, CD4, CD8A, CD19, CD27, CD40, CD40LG, CD79A, CD79B, CD81, CD247, CDCA7, CHD7, CIITA, CORO1A, CR2, CTLA4, CXCR4, CYBB, DCLRE1C, DNMT3B, DOCK8, FAS, FCN3, FOXP1, FOXP3, HELLS, HLA-A, HLA-B, HLA-C, ICOS, IGLL1, IKBKB, IKBKG, IKZF1, IL2, IL2RA, IL2RG, IL7R, IL10, IL21, IL21R, IRAK4, IRF8, JAK3, LAMTOR2, LAT, LCK, LIG4, LRBA, LRRC8A, MAGT1, MALT1, MRE11, MS4A1, MSH5, MTHFD1, NBN, NFKB1, NFKB2, NHEJ1, NLRP12, NR0B1, PGM3, PIK3CD, PIK3R1, PLCG2, PNP, PRKCD, PRKDC, PROK2, PTPN22, PTPRC, RAC2, RAG1, RAG2, RASGRP1, RFX5, RFXANK, RFXAP, SEMA3E, SH2D1A, SMARCA1, SOX10, SP110, STAT1, STAT5B, STIM1, STK4, STS, TBX1, TNFRSF13B, TNFRSF13C, TNFSF12-TNFSF13, TNFSF13, TNFSF13B, TRNT1, TTC7A, TYK2, UNG, VAV1, XIAP, ZAP70, ZBTB24.*

Sordera Congénitas: *ACTG1, ANKH, ATP1A3, ATP6V1B2, CCDC50, CEACAM16, CHD7, COCH, COL11A1, COL11A2, COL2A1, COL4A3, COL4A4, COQ6, CRYM, DFNA5, DIABLO, DIAPH1, DNMT1, DSPP, EDN3, EYA4, FGFR3, GATA3, GJB2, GJB3, GJB6, GRHL2, HOXA2, JAG1, KCNQ1, KCNQ4, MITF, MYH14, MYH9, MYO1A, MYO6, MYO7A, NLRP3, OPA1, PAX3, PMP22, POLD1, POLG, POU4F3, PTPN11, SIX1, SLC17A8, SLC33A1, SOX10, TBC1D24, TECTA, TMC1, TNC, WFS1, YAP1.*

Cardiomiopatías: *ABCC9, ACTC1, ACTN2, BAG3, CALR3, CAV3, CRYAB, CSRP3, DES, DMD, DSG2, DSP, EYA4, FKTN, GATAD1, JPH2, LAMA3, LAMA4, LDB3, LMNA, MYBPC3, MYH6, MYH7, MYL2, MYL3, MYLK2, MYOZ2, MYPN, NEXN, PLN, PRKAG2, PSEN1, PSEN2, RAF1, RBM20, RYR2, SCN5A, SDHA, SGCD, TCAP, TMPO, TNNC1, TNNT3, TNNT3K, TNNT2, TPM1, TTN, VCL.*

Catarata congénita: *ABCA3, ADAM9, AGK, ALDOB, B3GLCT, BFSP1, BFSP2, BMP4, CBS, CHMP4B, COL4A1, COL4A3, COL4A4, COL18A1, CP, CRYAA, CRYAB, CRYBA1, CRYBA4, CRYBB1, CRYBB2, CRYBB3, CRYGB, CRYGC, CRYGD, CRYGS, CTDP1, CYP27A1, EPHA2, FAM126A, FOXE3, FTL, FYCO1, GALK1, GALT, GCNT2, GFER, GJA3,*

GJA8, GLA, HMX1, HSF4, KCNJ13, LIM2, LMNA, MAF, MIP, MYH9, NEDD9, NHS, NRL, OPA3, P3H2, PAX6, PEX7, PEX11B, PITX3, PRX, PTEN, PTH, PXDN, RGS6, SIL1, SLC16A12, TDRD7, TMEM70, TMEM114, TRPM3, VIM, WFS1, WRN, XYLT2.

Poliquistosis renal: CPT2, DYNC2H1, DZIP1L, ESCO2, ETFA, ETFB, ETFDH, EYA1, GANAB, HNF1B, IFT88, MADD, MKKS, MKS1, MYC, NEK1, NEK8, NOTCH2, OFD1, PDK2, PEX5, PKD1, PKD2, PKHD1, WDR35.

Paraplejía espástica: AFG3L2, ALDH18A1, ALS2, AP4B1, AP4E1, AP4M1, AP4S1, AP5Z1, ATL1, ATP2B4, ATP13A2, BMPR2, BSCL2, C9orf72, C12orf65, C19orf12, CCT5, CYP2U1, CYP7B1, DDHD1, DDHD2, DNM2, ERLIN2, EXOSC3, FA2H, GAD1, GBA2, GJC2, HSPD1, KIAA0196, KIF1A, KIF5A, L1CAM, NIPA1, PLP1, PNPLA6, REEP1, RTN2, SACS, SLC33A1, SPAST, SPG7, SPG11, SPG20, SPG21, TECPR2, TPP1, VPS37A, ZFYVE26, ZFYVE27.

Displasias óseas: ABCC9, ACAN, ACP5, ACTB, ACTG1, ACVR1, ADAMTS10, ADAMTS17, ADAMTS2, ADAMTSL2, AGA, AGPS, AIRE, AKT1, ALDH3A2, ALPL, ALX1, ALX3, ALX4, AMER1, ANKH, ANO5, ANOS1, ANTXR2, AP3B1, ARHGAP31, ARSB, ARSE, ATP6V0A2, B3GALT6, B3GAT3, B4GALT7, BGLAP, BGN, BHLHA9, BICD2, BMP1, BMP2, BMPER, BMPR1B, C1R, C1S, CA2, CANT1, CASR, CC2D2A, CCDC8, CDC6, CDH3, CDKN1C, CDT1, CEP120, CEP290, CHD7, CHST14, CHST3, CHSY1, CKAP2L, CLCN5, CLCN7, COG1, COL10A1, COL11A1, COL11A2, COL1A1, COL1A2, COL2A1, COL3A1, COL5A1, COL5A2, COL9A1, COL9A2, COL9A3, COMP, CORO7, CREB3L1, CREBBP, CRTAP, CTSA, CTSK, CUL7, DCHS1, DCN, DDR2, DHCR24, DHODH, DLL3, DLX3, DLX5, DLX6, DMP1, DOCK6, DSE, DSPP, DUSP6, DVL1, DYM, DYNC2H1, EBP, EFNB1, EFTUD2, EIF2AK3, ENPP1, EOGT, EP300, ERF, ESCO2, EVC, EVC2, EXT1, EXT2, EZH2, FAM111A, FAM20C, FAM58A, FAT4, FBLN1, FBN1, FBN2, FERMT3, FEZF1, FGF10, FGF16, FGF17, FGF23, FGF8, FGF9, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FIG4, FKBP10, FKBP14, FLNA, FLNB, FLRT3, FMN1, FUCA1, FZD2, GABRD, GALNS, GALNT3, GDF3, GDF5, GDF6, GJA1, GLB1, GLI3, GNAS, GNPAT, GNPTAB, GNPTG, GORAB, GPC6, GPX4, GREM1, GUSB, HBB, HBB-LCR, HDAC4, HDAC6, HDAC8, HES7, HESX1, HEXB, HGSNAT, HMGA2, HOXA11, HOXA13, HOXD13, HPGD, HS6ST1, HSD17B4, HSPG2, ICK, IDH1, IDH2, IDS, IDUA, IFITM5, IFT122, IFT140, IFT172, IFT43, IFT80, IGFBP1, IHH, IKBKG, IL17RD, IL1RN, IMPAD1, INPPL1, IRX5, KANSL1, KAT6B, KCNAB2, KCNJ8, KIF22, KIF7, KISS1R, KLLN, LBR, LEMD3, LETM1, LFNG, LIFR, LMBR1, LMNA, LMX1B, LONP1, LPIN2, LRP4, LRP5, LRRK1, LTBP2, LZTS1, MAFB, MAN2B1, MAN2C1, MATN3, MEGF8, MEOX1, MESP2, MGP, MKS1, MMP13, MMP2, MMP9, MNX1, MSX2, MTAP, MYCN, NAGLU, NDN, NEK1, NELFA, NEU1, NF1, NFIX, NIN, NIPBL, NKX3-2, NLRP3, NOG, NOTCH2, NPPC, NPR2, NSD1, NSD2, NSDHL, NSMF, OBSL1, OFD1, ORC1, ORC4, ORC6, OSTM1, P3H1, P4HB, PAM16, PAPSS2, PAX8, PCNT, PCYT1A, PDE3A, PDE4D, PEX1, PEX10, PEX11B, PEX12, PEX13, PEX14, PEX16, PEX19, PEX2, PEX26, PEX3, PEX5, PEX6, PEX7, PHEX, PHYH, PIGV, PIK3CA, PITX1, PLEKHM1, PLOD1, PLOD2, PLS3, PMF1, PMM2, POLR1C, POLR1D, POP1, POR, PPIB, PRDM16, PRKAR1A, PROK2, PROKR2, PTDSS1, PTEN, PTH1R, PTHLH, PTPN11, PYCR1, RAB23, RAB33B, RAD21, RASGRP2, RBM8A, RBPJ, RECQL4, RMRP, RNU4ATAC,

ROR2, RPGRIP1L, RUNX2, SALL1, SALL4, SBDS, SCT, SDHB, SDHC, SDHD, SEC23A, SEC24D, SEMA3A, SERPINF1, SERPINH1, SETD2, SF3B4, SFRP4, SGSH, SH3BP2, SH3PXD2B, SHH, SHOX, SIX2, SKI, SLC17A5, SLC26A2, SLC29A3, SLC34A3, SLC35D1, SLC39A13, SLC05A1, SMAD3, SMAD4, SMARCAL1, SMC1A, SMC3, SNRPB, SNRPN, SNX10, SOST, SOX10, SOX9, SP7, SPRY4, SULF1, SUMF1, TACR3, TAPT1, TBC1D24, TBCE, TBX15, TBX3, TBX4, TBX5, TBX6, TBXAS1, TCF12, TCIRG1, TCOF1, TCTN3, TGDS, TGFB1, TGFB2, TGFBR1, TGFBR2, THPO, THRA, TMEM165, TMEM216, TMEM38B, TMEM67, TNFRSF11A, TNFRSF11B, TNFSF11, TNXB, TP63, TRAPPC11, TRAPPC2, TREM2, TRIP11, TRPS1, TRPV4, TSHB, TTC21B, TTN, TUBB2B, TWIST1, TYROBP, UFSP2, VIPAS39, VPS33B, WDR11, WDR19, WDR34, WDR35, WDR60, WISP3, WNT1, WNT10B, WNT3, WNT5A, WNT6, WNT7A, XYLT1, XYLT2, ZMPSTE24, ZRS.

Albinismo: AP3B1, AP3D1, GNAI3, GPR143, HPS1, HPS3, HPS4, HPS5, HPS6, LYST, MC1R, MITF, MLPH, MYO5A, OCA2, SLC24A5, SLC45A2, TYR, TYRP1.

Hiperamonemia: ALDH18A1, ARG1, ASL, ASS1, CA5A, CPS1, GLUD1, GLUL, NAGS, OTC, SLC25A13, SLC25A15.

Osteogénesis imperfecta: BMP1, COL1A1, COL1A2, CRTAP, DSPP, FKBP10, IFITM5, PPIB, SERPINF1, SERPINH1, SP7.

Rasopatías: A2ML1, BRAF, CBL, FGD1, GH1, KRAS, LZTR1, MAP2K1, MAP2K2, NF1, NRAS, PTPN11, PTPN1, PPP1CB, RAF1, RIT1, SHOC2, SOS1, SOS2, SPRED1, SPRED2.

ANEXO 5. CONSENTIMIENTO INFORMADO SUGERIDO POR FDNA PARA USO DE FACE2GENE

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE

Yo, _____ [Nombre del paciente], por el presente acepto que mi información personal de salud, como fotografías digitalizadas, información clínica, información de antecedentes familiares e información genética sea registrada, procesada y almacenada, utilizando un software informático accesible de forma segura solo por el médico examinador y el equipo clínico como Face2Gene.

Face2Gene es un conjunto de aplicaciones de fenotipado que facilitan evaluaciones genéticas completas y precisas. Su tecnología central ayuda a detectar rasgos fenotípicos para apoyar las evaluaciones clínicas y mejorar la interpretación de las pruebas de diagnóstico molecular. Los datos no identificados (es *decir*, los datos que no pueden identificar al paciente de ninguna manera) se utilizan para el desarrollo continuo y la mejora de la tecnología detrás de Face2Gene y para los avances y descubrimientos de la investigación científica.

Face2Gene cumple totalmente con

- (i) las regulaciones Portabilidad y responsabilidad del seguro de salud (HIPAA) de los Estados Unidos;
- (ii) Reglamento General de Protección de Datos (GDPR) de la Unión Europea y otras leyes de protección de datos personales de la Unión Europea; así como
- (iii) otras leyes de privacidad en todo el mundo.

Cualquier información de salud personal cargada en Face2Gene es accesible solo para el médico examinador y su equipo clínico, a menos que también acepte una de las siguientes opciones:

- La información, incluidas las fotografías digitalizadas, también se puede compartir con un grupo de profesionales de la salud expertos para comentarios profesionales y consultas con fines clínicos. Un ejemplo es publicar un caso en el Foro

Desconocido en Línea de Face2Gene o compartir una foto con otros profesionales de la salud con pacientes no diagnosticados con facies similares.

- La información, incluidas las fotografías digitalizadas, también se puede compartir con todos los usuarios de Face2Gene con fines informativos y educativos. Un ejemplo es incluir la foto en la Academia Face2Gene, las Bases de Datos Médicas de Londres o una publicación en una revista científica o conferencia.

Aparte de lo indicado anteriormente, la información personal de salud de los pacientes no se compartirá ni publicará y tiene derecho a no solicitar ningún uso adicional de estos datos poniéndose en contacto con las siguientes personas:

- _____ Nombre del médico examinador
- _____ Correo electrónico del médico examinador
- _____ Dirección del médico examinador

Al firmar a continuación, entiendo que:

1. Esta autorización es voluntaria y no estoy obligado a firmarla como condición de tratamiento o participación en la evaluación.
2. Entiendo que esta autorización se proporcionará al médico examinador y al equipo clínico.
3. Si quiero revocar esta autorización o si quiero que mi información personal de salud sea revisada, actualizada, enmendada o eliminada de los registros relevantes, puedo revisar, actualizar, enmendar y eliminar información solicitándola directamente a mi médico examinador y equipo clínico.
4. Una vez que mi información de salud personal se comparte con los destinatarios enumerados anteriormente, Face2Gene puede divulgar mi información de salud personal como se describe y que dichas divulgaciones ya no pueden estar sujetas a ciertas leyes federales de privacidad. Ni Face2Gene ni el médico examinador / equipo clínico compartirán o venderán mi información personal de salud sin mi autorización por escrito.

5. Reconozco que ya he proporcionado mi autorización por escrito para ciertos usos y divulgaciones de mi información personal de salud en relación con mi participación en el tratamiento / evaluación médica.

6. Reconozco que esta autorización, y cualquier revocación de esta autorización, son independientes y no afectarán la autorización que proporcioné como parte de mi participación en el Estudio de Investigación descrito anteriormente.

<hr/>	<hr/>
Firma del paciente / tutor	Fecha
<hr/>	<hr/>
Nombre del paciente / tutor	Identificación del paciente / tutor
<hr/>	
Relación (si está firmada por el tutor)	