



VNIVERSIDAD
D SALAMANCA

**VARIANTES GENÉTICAS EN EL
EXOMA COMO RESPONSABLES DE LAS
ENFERMEDADES RARAS EN
PEDIATRÍA**

GENETIC VARIANTS IN THE EXOME AS
RESPONSIBLE FOR RARE DISEASES IN
PEDIATRICS



TRABAJO FIN DE GRADO
CURSO ACADÉMICO 2023-2024

Alumna: Irene González Fernández

Tutor: Dr. Pablo Prieto Matos

Cotutor: Dr. Ramón Arroyo Ruiz

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS BIOMÉDICAS Y DEL DIAGNÓSTICO

FACULTAD DE MEDICINA-GRADO EN MEDICINA

A mis tutores y, sobre todo, a mi tutor el Dr. Pablo Prieto Matos por su ayuda, su tiempo, su perseverancia y su dedicación para poder llevar a cabo este trabajo.

A mi familia y, en especial, a mis padres por el apoyo, la confianza, el acompañamiento y la resiliencia que han tenido durante toda la carrera.

A Javier por su apoyo incondicional, paciencia, fortaleza y por ayudarme, especialmente este último año de carrera.

Muchas gracias por todo.

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	4
RESUMEN.....	5
ABSTRACT.....	7
INTRODUCCIÓN.....	9
JUSTIFICACIÓN.....	12
OBJETIVOS.....	13
MATERIAL Y MÉTODOS.....	14
RESULTADOS.....	16
DISCUSIÓN.....	23
CONCLUSIONES.....	28
BIBLIOGRAFÍA.....	29
ANEXOS.....	31

ABREVIATURAS

NGS: Next generation sequencing

ADN/ARN: Ácido desoxirribonucleico/ribonucleico

WES: Secuenciación del exoma completo

WGS: Secuenciación del genoma completo

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa

ER: Enfermedad rara

SNV: Variación en un solo nucleótido

CNV: Variaciones del número de copias

ACMG: American College of Medical Genetics

TND: Trastornos del neurodesarrollo

DI: Discapacidad intelectual

TEA: Trastorno de espectro autista

TDAH: Trastorno por déficit de atención e hiperactividad

CGH: Hibridación genómica comparada

TFG: Trabajo fin de grado

CEIm: Comité de Ética de Investigación con medicamentos

RGD: Retraso global del desarrollo

RR: Riesgo relativo

RESUMEN

Introducción. La secuenciación masiva de nueva generación, o NGS, es un conjunto de técnicas moleculares que permiten identificar rápidamente el orden de los nucleótidos, siendo útil para detectar variantes genéticas. La secuenciación del exoma completo (WES) es una técnica de NGS que ha cobrado gran importancia en los últimos años, especialmente en enfermedades muy heterogéneas, como las enfermedades raras, siendo útil en enfermedades como trastornos del neurodesarrollo, talla baja o anomalías congénitas. Aunque tiene ventajas en rapidez y coste, su complejo análisis bioinformático y la limitación en la detección de ciertas alteraciones son desafíos importantes.

Objetivos. Estudiar la utilidad de la secuenciación del exoma completo en el diagnóstico de las enfermedades raras en pediatría.

Material y métodos. Se diseñó un estudio observacional retrospectivo realizado en pacientes pediátricos con sospecha de enfermedades raras genéticas derivados a la Unidad de Referencia de Diagnóstico Avanzado de Enfermedades Raras de Castilla y León (DiERCyL) a los que se les realizó una prueba genética de WES en los años 2019 y 2020.

Resultados. Se analizan 438 pacientes con estudio de WES, con una edad de $10,76 \pm 4,97$ años, siendo el 39,5% mujeres, donde el grupo de edad mayoritario es el de 10-15 años. Se reciben pacientes de todas las provincias siendo las que más derivan Burgos (31,6%) Salamanca (21,1%) y León (11,9%). Las especialidades que precisan con más frecuencia la realización de WES son neurología (47,7%) y endocrinología (23,8%). La prevalencia de características clínicas de los pacientes varía, siendo el retraso del lenguaje la más común (36,6%). El rendimiento diagnóstico de la WES en este estudio es del 52,1% sin demostrarse diferencias ni por provincias ni por especialidad. Por el contrario, se demuestran diferencias en la positividad de la prueba en relación con la alteración del fenotipo ($p < 0,001$), microcefalia ($p = 0,001$) y otros trastornos neurológicos. Las variantes puntuales más frecuentes son las missense (54,1%), teniendo el 78,6% de todas las variantes una interpretación patogénica o probablemente patogénica. De los 124 pacientes a los que se realiza estudio de progenitores, 54 son variantes de novo. Solo se describen 2 variantes del número de copias. Los genes *NFI*, *PTPN11* y *SCN1A* son los que más frecuentemente se alteran.

Conclusiones. DiERCyL recibe pacientes de todas las provincias y especialidades de pediatría, con diferentes tasas diagnósticas, pero en conjunto, con un rendimiento diagnóstico superior al encontrado en la literatura. Las variantes más frecuentes son las variantes puntuales de tipo missense, de significado patogénico y probablemente patogénico, siendo infrecuente la detección de variantes del número de copias. Se ha encontrado que la presencia de determinadas características clínicas aumenta el riesgo de resultados concluyentes.

Palabras clave: Enfermedad rara, exoma, WES, pediatría, trastorno del neurodesarrollo

ABSTRACT

Introduction. Next-generation sequencing (NGS) is a set of molecular techniques that allow for the rapid identification of nucleotide order, proving useful in detecting genetic variants. Whole exome sequencing (WES) is an NGS technique that has gained significant importance in recent years, especially in highly heterogeneous diseases such as rare diseases, proving helpful in conditions such as neurodevelopmental disorders, short stature, or congenital anomalies. Despite its advantages in speed and cost, its complex bioinformatic analysis and limitation in detecting certain alterations pose significant challenges.

Objectives. To study the usefulness of whole exome sequencing in the diagnosis of rare diseases in pediatrics.

Materials and methods. An observational retrospective study was designed, conducted on pediatric patients with suspected genetic rare diseases referred to the Reference Unit for Advanced Diagnosis of Rare Diseases of Castilla and León (DiERCyL) who underwent WES genetic testing in the years 2019 and 2020.

Results. A total of 438 patients with WES studies were analyzed, with a mean age of 10.76 ± 4.97 years, of which 39.5% were females, with the majority in the age group of 10-15 years. Patients were received from all provinces, with Burgos (31.6%), Salamanca (21.1%), and León (11.9%) being the provinces with the highest referral rates. The specialties requiring WES testing most frequently were neurology (47.7%) and endocrinology (23.8%). The prevalence of clinical characteristics varied, with language delay being the most common (36.6%). The diagnostic yield of WES in this study was 52.1%, with no differences demonstrated by province or specialty. However, differences were observed in test positivity related to phenotype alteration ($p < 0.001$), microcephaly ($p = 0.001$), and other neurological disorders. The most frequent single nucleotide variants were missense mutations (54.1%), with 78.6% of all variants having a pathogenic or likely pathogenic interpretation. Out of 124 patients who underwent parental studies, 54 had de novo variants. Only 2 copy number variants were described. The genes *NF1*, *PTPN11*, and *SCN1A* were the most frequently altered.

Conclusions. DiERCyL receives patients from all provinces and pediatric specialties, with different diagnostic rates, but overall, with a diagnostic yield superior to that found in the literature. The most frequent variants are missense mutations, with pathogenic or likely pathogenic significance, and the detection of copy number variants is infrequent. It has been found that the presence of certain clinical characteristics increases the risk of conclusive results.

Keywords: Rare disease, exome, WES, pediatrics, neurodevelopmental disorder

INTRODUCCIÓN

En términos generales, en la Unión Europea una enfermedad rara (ER) es aquella que tiene una prevalencia <5 casos por 10.000 habitantes, siendo infrecuentes de forma individual, pero con una importante prevalencia de forma global. Alrededor del 50-75% de las ER se manifiestan en los niños y cerca del 80% tienen un fundamento genético (1–3). La secuenciación masiva de nueva generación o next generation sequencing (NGS) es un conjunto de técnicas moleculares que tienen como objetivo identificar el orden preciso de los nucleótidos de forma simultánea y rápida en múltiples regiones de ADN o de ARN a un menor coste. Se emplea un análisis bioinformático para reconstruir los fragmentos y cotejarlos con el genoma humano estándar o de referencia. Dentro de este conjunto de técnicas, hay diferentes estrategias como los paneles de genes, la secuenciación de exoma completo (WES), abordada en este trabajo; y la secuenciación del genoma completo (WGS). La WES tiene la capacidad de secuenciar los exones (regiones codificantes) y las regiones intrónicas que los flanquean. De ahí la importancia de esta para identificar la base genética de las ER en pediatría.

El exoma es el conjunto de los exones de los genes los cuales acaban dando lugar a las proteínas. Suponen entre el 1-2% del genoma. Sin embargo, aproximadamente un 85% de las variantes que producen enfermedad se localizan en dicha zona (4–6). Por tanto, la WES permite identificar variaciones en la región codificante de cualquier gen, que potencialmente puedan causar una enfermedad.

Estas técnicas de NGS tienen su origen en la secuenciación de primera generación o de Sanger (7), que surgió en 1977, empleada principalmente para la detección de variantes en genes individuales y considerada la técnica Gold standard para validar las tecnologías que han ido surgiendo posteriormente; y en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Gracias a la secuenciación de Sanger se llevó a cabo el Proyecto Genoma Humano, que potenció la aparición de la NGS, surgiendo el primer secuenciador en 2005 (5,6).

Choi et al. realizaron el primer estudio que demostró la utilidad de WES en el diagnóstico de enfermedades, siendo empleada por primera vez en la clínica en 2009 diagnosticando de diarrea congénita por pérdida de cloruro a un niño, con sospecha inicial de síndrome de Bartter (8).

Indicaciones:

Permite la detección de variaciones en un solo nucleótido (SNV), pequeñas inserciones y deleciones y variaciones en el número de copias (CNV) (7,9), demostrando su utilidad en ER con alta heterogeneidad fenotípica y genotípica, como Charcot-Marie-Tooth o la retinosis pigmentaria (6,8). La literatura muestra un rendimiento diagnóstico general entre 25-30% (10).

Según el American College of Medical Genetics (ACMG), WES podría ser útil como prueba de primera línea en pacientes con anomalías congénitas y algunos trastornos del neurodesarrollo (TND) (1,11). En estos últimos (que incluyen, discapacidad intelectual (DI), retraso del desarrollo, trastorno del espectro autista (TEA), trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), trastornos de la comunicación, epilepsia y parálisis cerebral) tiene una rentabilidad diagnóstica del 30%, siendo superior a la de CGH (hibridación genómica comparada) (12). En concreto, la eficacia diagnóstica media de WES es del 35%, 45% y 15% para DI, epilepsia y TEA respectivamente, y encontrando una etiología genética en el 31,1% de los niños que presentaban el diagnóstico de parálisis cerebral (13). De manera similar, en pacientes con DI moderada/grave la WES tiene tasas de éxito que oscila entre 16-45% (14).

Asimismo, la NGS ha permitido el descubrimiento de numerosos genes asociados a talla baja, obteniéndose una rentabilidad diagnóstica del 24,1% (15).

Ventajas (3,7,9,16–18):

- La principal ventaja de WES es la de secuenciar gran cantidad de material genético simultánea y rápidamente, a bajo coste y con alta resolución, realizando un diagnóstico rápido y fiable.
- Al no ser totalmente selectiva y con la capacidad que tiene de secuenciar todos los genes descritos, permite:
 1. Identificar genes no sospechados inicialmente.
 2. Descubrir nuevas variantes/genes asociados a una patología, resultando útil tanto en el diagnóstico como en la investigación (8,10).
 3. Diagnosticar más de una enfermedad en el mismo individuo.

- Como la información permanece almacenada, se pueden realizar reanálisis periódicos y reclasificar las variantes de significado incierto, aumentando la rentabilidad diagnóstica (9,17,18).

Limitaciones (6,8,11,12,16,18):

- El mayor inconveniente de WES es la generación de gran cantidad de datos, que conlleva un complejo análisis bioinformático que clasifique y filtre adecuadamente las variantes encontradas. Como procesa mayor cantidad de información, tiene unas tasas de error superiores a las de la secuenciación de Sanger.
- Tiene capacidad limitada para: secuenciar las regiones con alto contenido en guanina y citosina y las de alta homología (expansiones repetitivas); detectar CNV y reordenamientos cromosómicos (inversiones o traslocaciones); y, además, como solo secuencia los exones, no detecta variantes fuera de estas áreas, ni trastornos de la metilación.
- Otra desventaja es el hallazgo de numerosas variantes de significado incierto y los hallazgos secundarios o incidentales, que son aquellos descubrimientos realizados en el transcurso de la prueba y que no estaban relacionados con el motivo de la solicitud. Esto puede implicar el diagnóstico de enfermedades todavía no expresadas, suponiendo un dilema ético

Se emplea la clasificación del ACMG para agrupar las variantes encontradas al realizar WES, dividiéndolas en 5 grupos: benigna, probablemente benigna, de significado incierto, probablemente patogénica y patogénica. La clasificación de una variante puede cambiar según las investigaciones, estudios y hallazgos que se vayan realizando (6).

DiERCyL

En el año 2018 se crea la Unidad de Referencia de Diagnóstico Avanzado de Enfermedades Raras de Castilla y León en el Hospital de Salamanca. Su finalidad es realizar el diagnóstico de estas enfermedades en la población pediátrica, incluyendo en algunos casos a sus familiares, así como disminuir el tiempo que tardan en diagnosticarse.

JUSTIFICACIÓN

Las ER son, en conjunto, poco prevalentes, pero si se tienen en cuenta en su totalidad, afectan a un grupo importante de la población, siendo mayoritariamente niños. Además, la gran mayoría tienen una etiología genética, por lo que en los últimos años la WES ha cobrado una gran importancia, pudiendo ser la prueba de primera línea, por su coste-efectividad, en el diagnóstico de enfermedades tan heterogéneas.

Especialmente en la última década, ha posibilitado el descubrimiento de nuevos genes y variantes genéticas, que han permitido entender las bases de numerosas enfermedades, realizando un diagnóstico precoz. Ha reducido la odisea diagnóstica, disminuyendo los costes asociados a múltiples pruebas y derivaciones, favoreciendo la implantación y el desarrollo de estrategias terapéuticas y permitiendo un adecuado consejo genético.

Este trabajo analiza los resultados de los exomas realizados en los primeros años del funcionamiento de DiERCyL para conocer su rentabilidad diagnóstica.

OBJETIVOS

Objetivo principal

Estudiar la utilidad de la WES en el diagnóstico de las ER en pediatría.

Objetivos específicos

- Evaluar el rendimiento diagnóstico de la WES en las ER de la población pediátrica de Castilla y León derivada a DiERCyL.
- Conocer las características clínicas de los pacientes con resultado positivo en la prueba genética.
- Comparar las diferencias, especialmente demográficas y clínicas, entre pacientes que obtienen un diagnóstico mediante WES y aquellos que permanecen sin diagnóstico.
- Conocer los genes más frecuentemente implicados en las ER en Castilla y León, así como el tipo de mutación, herencia y su patogenicidad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se ha diseñado un trabajo observacional retrospectivo realizado en la población pediátrica con sospecha de ER genéticas derivada a DiERCyL en la que se ha realizado estudio de WES.

Población de referencia

El estudio se realiza sobre la población pediátrica de las provincias de Castilla y León, derivadas a DiERCyL para efectuar la WES entre los años 2019 y 2020. Se estudiaron 505 pacientes, de los que, finalmente se analizan 438.

Variables

La totalidad de las variables estudiadas, incluidas en la base de datos, se recogen en el Anexo I, agrupándose en variables sociodemográficas, clínicas y genéticas.

Fuente y método de recogida de la información

Todos los pacientes que había que estudiar y analizar estaban recogidos en la base de datos de DiERCyL, de donde se ha obtenido la información necesaria. En primer lugar, para ver el resultado de la WES, entre dos alumnas, se accedió a los informes de laboratorio, recogidos en las historias clínicas informatizadas de los pacientes. Se veía si el estudio estaba finalizado o no, y en caso de que sí, si presentaban o no alteración. Si el resultado era concluyente, se recogía la información detallada en el apartado de variables genéticas (Anexo I). Una vez obtenido el diagnóstico final, se accedió a la base de datos de Orphanet (www.orphanet.com) para conocer la prevalencia y saber si se podía catalogar como enfermedad ultra rara ($<1/1.000.000$). Para obtener el resto de información necesaria, recogida en el Anexo I, se emplearon los informes clínicos de la historia de cada paciente.

Análisis de datos

Para registrar los datos del estudio se empleó la aplicación Excel de Microsoft 365.

Se hizo un análisis descriptivo de las variables, calculando media y desviación estándar para las variables continuas que siguen una distribución normal, la mediana y el rango intercuartil para las que son continuas, pero no siguen una distribución normal; y la distribución de frecuencias para las cualitativas. Para demostrar si las variantes siguen una distribución normal se utilizó el test de Kolmogórov-Smirnov. Por otro lado, para realizar comparaciones entre diferentes variables, se usaron distintas pruebas de contraste de hipótesis, como la prueba exacta de Fisher, la prueba t de Student o la U de Mann Whitney. Estos análisis se realizaron con el programa IBM SPSS Statistics versión 28, estableciéndose un riesgo alfa de 0,05 como límite de significación estadística.

Aspectos éticos

En ningún momento se recogieron nombre y apellidos de los pacientes ni cualquier otro dato que permita su identificación, para asegurar que permanecieran anónimos.

En el momento de recoger la muestra (en el contexto de la actividad clínica asistencial), todos los pacientes (con madurez suficiente) y sus familias incluidos en el presente trabajo firmaron el consentimiento informado aprobado por el Comité de Ética de Investigación con medicamentos (CEIm), donde se les informó de los objetivos del análisis de la WES y de la posibilidad de emplear sus datos en un estudio de investigación, con arreglo a la legislación y a la normativa vigentes.

Se ha rellenado el compromiso de confidencialidad destinado a alumnos (Anexo II), de acuerdo con la Orden SSI/81/2017, al Reglamento (UE) 2016/679 General de protección de datos y a la Ley Orgánica 3/2018 de 5 de diciembre, con el fin de realizar la recogida de la información previamente mencionada. Este trabajo de investigación cuenta con la autorización del CEIm del Área de Salud de Salamanca (Anexo III) con el código de proyecto PI 2024 04 1594 - TFG.

RESULTADOS

Se han recogido datos de un total de 505 pacientes, de los que se descartaron 67 por tratarse de familiares del caso índice o por tener un estudio incompleto o no finalizado. Por tanto, finalmente se analizan 438 pacientes a los que se realiza estudio de exoma entre los años 2019 y 2020.

DATOS GLOBALES

Del total de analizados, 173 son niñas y 265 son niños, representando el 39,5% y el 60,5%, respectivamente. La edad media de la muestra estudiada es de $10,76 \pm 4,97$, siendo el 94,7% (415) menores de 18 años, con una edad superior el 5,3%, es decir, 23 niños.

Las provincias/hospitales que realizan el mayor número de solicitudes son Burgos, Salamanca y León con un 29,3% (siendo del 31,6% si incluimos Aranda y Miranda, áreas de Burgos), 21,1% y 10,5% (siendo de 11,9% si se incluye Ponferrada), respectivamente. Si excluimos 1 paciente procedente de Plasencia (Cáceres), las provincias que menos peticiones realizan son Palencia y Segovia con un 3% cada una (figura 1).

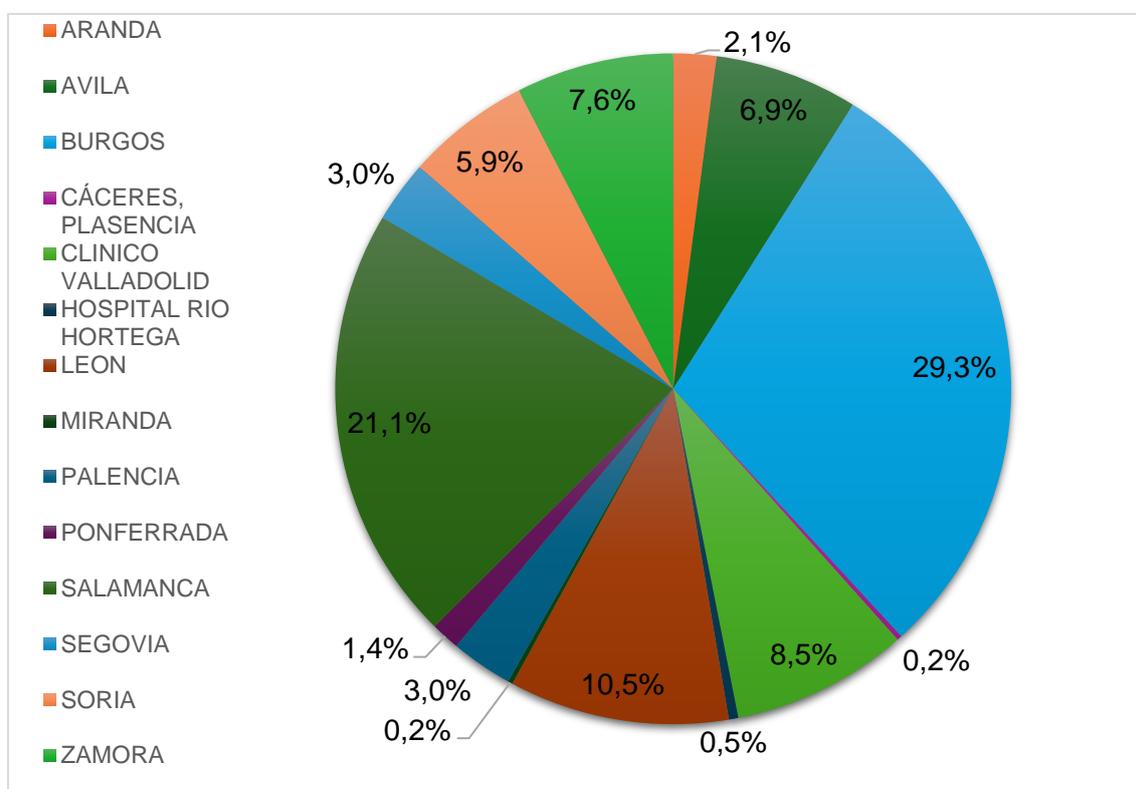


Figura 1: Distribución de las peticiones de WES por provincias/hospitales

Con respecto a las especialidades que más peticiones hacen, neurología realiza el 47,7% (206) de todas las solicitudes y endocrinología el 23,8% (103). Por el contrario, inmunología realizó tan solo una petición y neumología, traumatología y oncología realizaron 2 (0,5%) solicitudes cada una.

Comparando las especialidades que derivan según grupos de edad (0-5, 5-10, 10-15, 15-20, >20) vemos que hay diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) (Figura 2). De todos los pacientes que deriva neurología, el 35,9% (74) tienen entre 10-15 años, seguido del grupo de edad de 5-10 años con 30,6% (63). El grupo de edad mayoritario en endocrinología es el mismo que en neurología, con un 39,8%, seguido, en este caso, del grupo de edad de 15-20 años con un 25,2%.

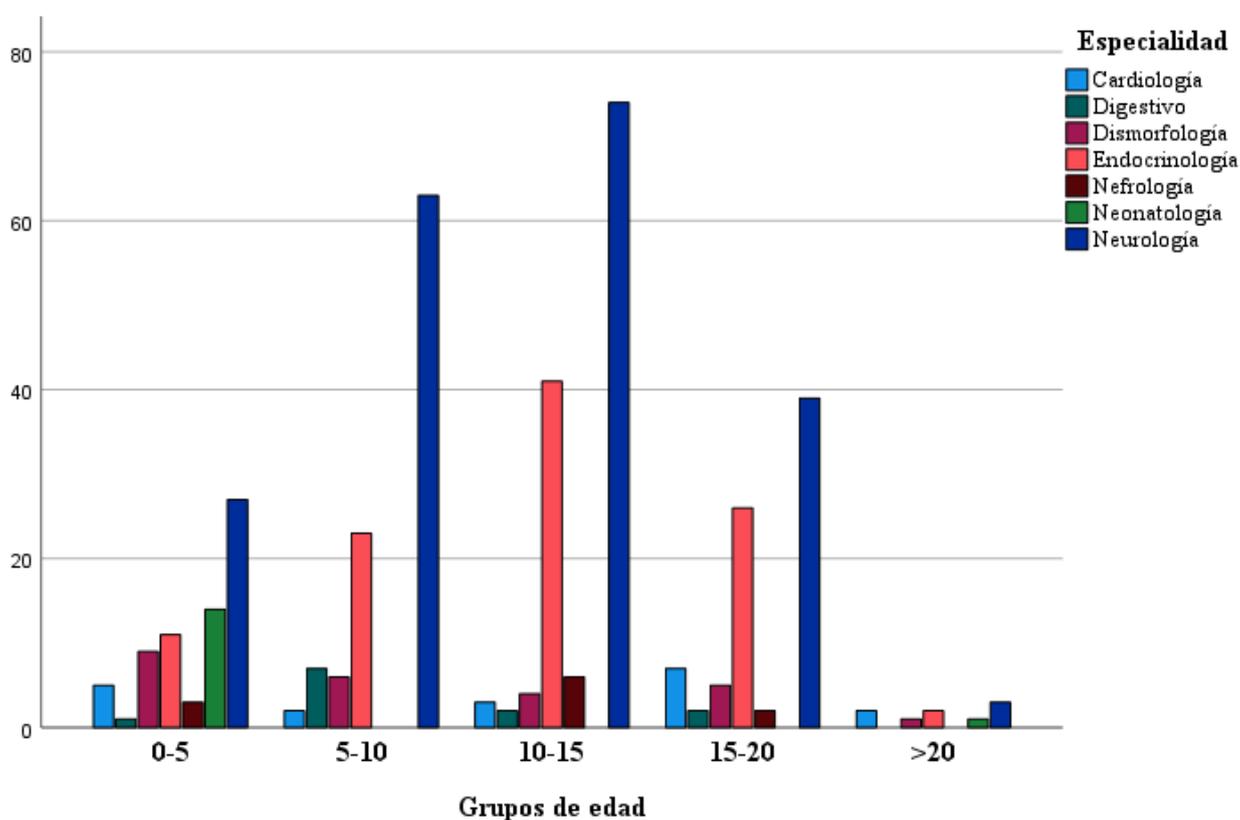


Figura 2: Derivaciones según especialidad (aquellas con >10 derivaciones) y grupos de edad ($p < 0,001$).

En relación con la clínica, de todos los pacientes enviados, el 28,2% (114) presentaban alteración del fenotipo, mientras que un 71,8% (290) no tenían dicha alteración.

Valorando las variables a nivel individual, la que tiene mayor prevalencia es el retraso del lenguaje, presentándose en el 36,6%, seguida de trastorno de aprendizaje con un 32,9% y RGD con un 32,6%. Las que menor prevalencia tienen son la macrosomía con un 2,1% y la macrocefalia con un 5,6%. En global, el 34,9% no tenían ninguna de esas características, el 16% tenían 1 y el 49,1% tenían dos o más.

Por último, de todos los pacientes a los que se les realizó la WES, el 52,1% tuvieron un resultado concluyente, siendo este el rendimiento diagnóstico de la prueba en nuestra muestra.

DATOS DE PACIENTES CON EXOMA CONCLUYENTE

La muestra tuvo un resultado concluyente en el 52,1%, es decir, 225 pacientes, siendo 135 varones (60%) y 90 mujeres (40%), con una edad media de $10,72 \pm 4,99$. Si dividimos por grupos de edad, de todos los exomas concluyentes, la proporción no es uniforme. De esa manera, el 33,4% son niños entre 10-15 años y el 26,2% entre 5-10 años.

El 49% de las variantes encontradas son patogénicas, el 29,6% probablemente patogénicas, siendo el 21,4% de significado incierto.

Por su parte, el 54,1% de las variantes encontradas en las pruebas concluyentes son missense. En segundo lugar, estarían las truncante-nonsense con un 21,3%. El resto (que incluiría frameshift, inframe, no codificante, splicing y otras) supondrían un 24,6%.

De los pacientes en los que se vio una variante concluyente y a los que se realizó estudio de progenitores (124) el 56,5% (70) eran heredadas y el 43,5% (54) fueron de novo.

Respecto a los genes que se encontraron alterados en estos sujetos, un 4,6% (10 individuos) presentaron alteración del gen *NFI*, siendo el más frecuentemente alterado, con diagnóstico definitivo de neurofibromatosis o alguna de sus variantes. Hay 6 pacientes (2,8%) con alteración del gen *PTPN11*, con un diagnóstico final de síndrome de Noonan o de sus variantes. Se encontraron 4 pacientes (1,8%) con alteración del gen *SCN1A*, con diferentes diagnósticos de epilepsia. Aunque no es frecuente, también se han encontrado 2 pacientes con CNV.

Anteriormente, se mencionó cuáles son las características adicionales más frecuentes en el total de la muestra. De la misma manera, las alteraciones más prevalentes dentro de los

pacientes con WES concluyente son: el retraso del lenguaje en el 46,1%, seguido del RGD en un 42,7% y el trastorno del aprendizaje en un 42%. En el lado opuesto estarían la macrosomía, presente en el 3,2%, la macrocefalia en el 5,9% y el TDAH en un 9,5%.

CARACTERÍSTICAS DE WES CONCLUYENTE VS NO CONCLUYENTE

No se demuestran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de edad y la posibilidad de que el resultado fuera positivo ($p=0,991$). Así, el 52,8% de los pacientes entre 10-15 años presentan alteración del exoma, siendo el grupo mayoritario, seguido del 52,3% de los que tienen entre 15-20 años. Los siguientes grupos serían entre 0-5 y entre 5-10 años con un 51,8% con exoma alterado, cada uno. El que menor porcentaje de pacientes con alteración es el grupo de edad >20 años.

De la misma manera, no existen diferencias entre la edad media de los pacientes con exoma concluyente ($10,72 \pm 4,99$) y aquellos con resultado no concluyente ($10,8 \pm 4,96$) ($p>0,914$).

Se observa un resultado concluyente en el 51,5% de los WES realizados en varones, mientras que esta cifra es del 52,9% para las mujeres, sin existir diferencias estadísticamente significativas entre ambos ($p=0,774$).

El porcentaje de WES concluyentes varía según las provincias (figura 3). Teniendo en cuenta las provincias/hospitales que envían más de un paciente, aquellas con más resultados concluyentes serían: clínico de Valladolid (67,6%), León (58,7%), Salamanca (54,9%) y Zamora (54,5%). En el lado contrario estaría Aranda, con un 88,9% de resultados no concluyentes, seguido de Palencia, con un 69,2%; y Ponferrada, con 66,7%. Sin embargo, estas diferencias no son estadísticamente significativas ($p=0,173$).

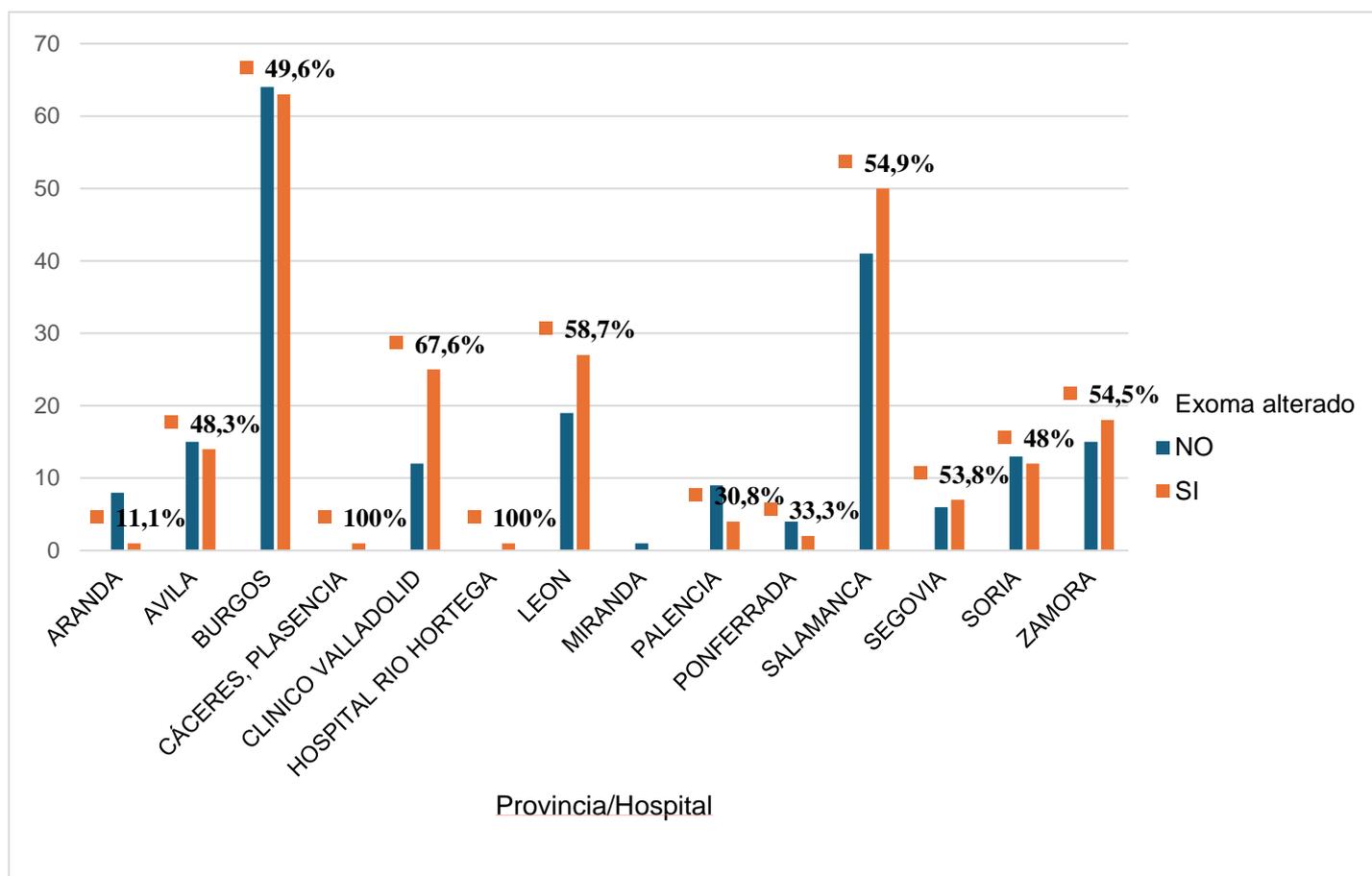


Figura 3: Distribución de resultados del exoma según provincias/hospitales. El porcentaje señalado marca la rentabilidad de la prueba.

Teniendo en cuenta las especialidades que más frecuentemente realizan derivaciones para hacer WES (neurología, endocrinología), la neurología es la que con más frecuencia tiene resultados concluyentes (61,6%), seguida de endocrinología (42,2%). En el resto de las especialidades con más de 5 derivaciones destaca hematología con un 62,5% de resultados concluyentes, sin existir diferencias significativas ($p=0,06$) (figura 4).

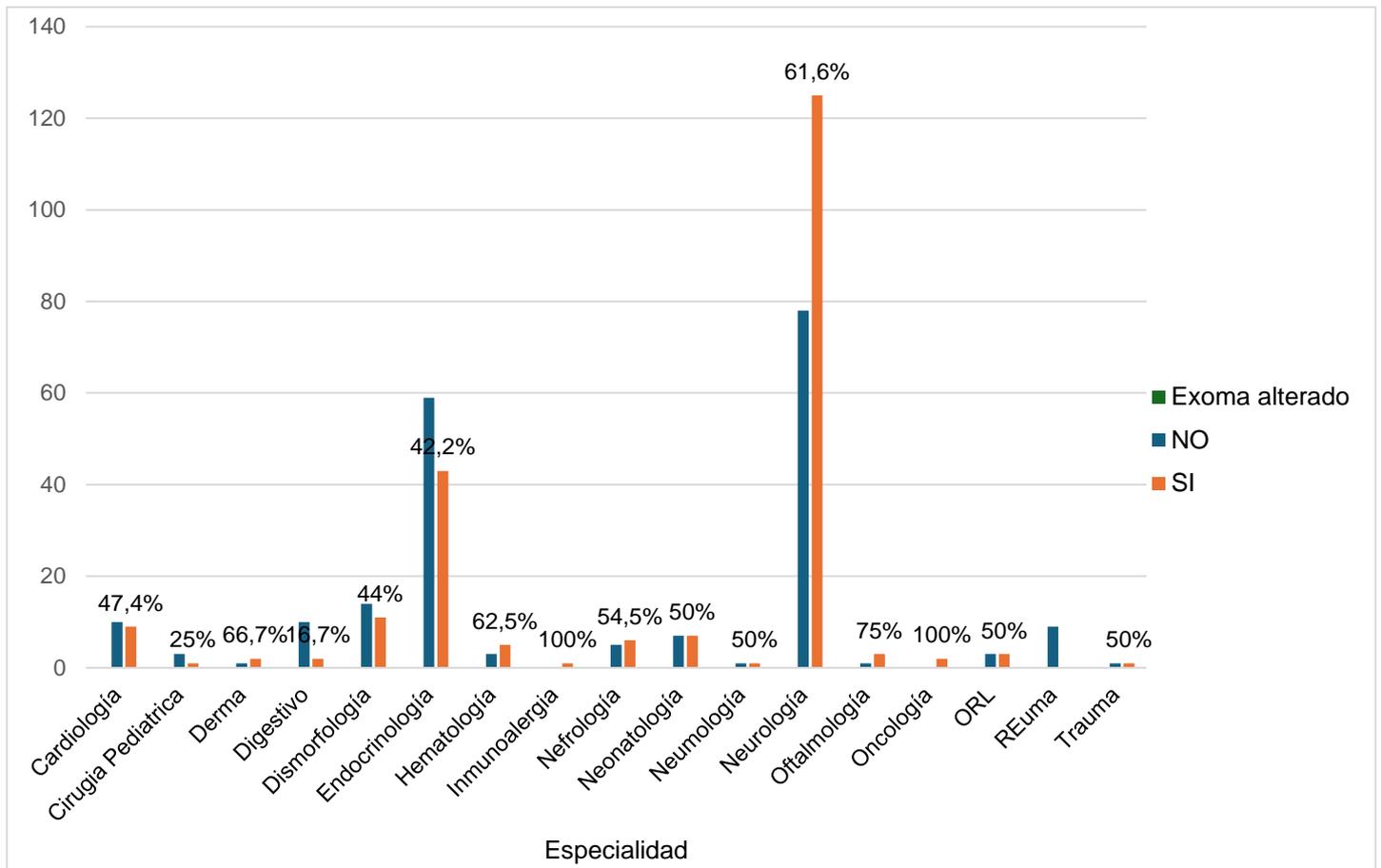


Figura 4: Resultados de los exomas según la especialidad que deriva. El porcentaje señala la rentabilidad de la WES.

Centrándonos en la clínica, de todos los pacientes con fenotipo alterado el 73,5% tenían una prueba WES concluyente, frente al 40,8% con fenotipo no alterado y prueba concluyente. Es decir, aquellos con fenotipo alterado tienen más probabilidad de tener exoma concluyente (riesgo relativo (RR)=1,8; $p < 0,001$).

Los pacientes con dismorfias faciales tienen WES concluyente en el 76,9%, siendo el mayor porcentaje de todas las características evaluadas. Sin embargo, en el caso de que el paciente no presente alteraciones fenotípicas faciales el exoma es concluyente en el 45,2% (RR=1,7) y no concluyente en el 54,8%, siendo la diferencia limitada ($p < 0,001$).

Los pacientes con microcefalia tienen exoma diagnóstico en el 76,2%, frente al 49,6% con exoma concluyente y sin microcefalia ($p = 0,001$; RR=1,54). Por su parte, de todos los WES con resultado concluyente, presentan microcefalia el 14,5%, mientras que el 85,5%

de los concluyentes, no tenían microcefalia. Es decir, tener microcefalia hace más probable tener exoma diagnóstico, pero es más frecuente obtenerlo sin microcefalia, ya que esta es una característica poco común.

El 68,6% de los pacientes con DI y el mismo porcentaje de los que tienen RGD tienen exoma concluyente, frente al 31,4% con exoma no concluyente. Por el contrario, cuando los pacientes carecen de dicha característica clínica, apenas existen diferencias entre los que tienen resultado concluyente y no concluyente ($p < 0,001$ en ambos caracteres) (RR=1,48 para DI y RR=1,55 para RGD).

El 66,7% de todos los pacientes que presentan trastorno del aprendizaje tiene un exoma diagnóstico, frente al 44,7% de los que tienen resultado concluyente, pero no tienen trastorno del aprendizaje, con una diferencia de 22% (RR=1,49). Existe la misma diferencia entre los que presentan exoma no concluyente, tengan o no alteración del aprendizaje ($p < 0,001$).

De todos los niños con retraso del lenguaje, el 65,6% tienen una WES concluyente ($p < 0,001$; RR=1,49).

El 64,7% de los pacientes con alteración de la conducta, presentan exoma concluyente, frente al 35,3% que presentan alteración, pero tienen exoma no concluyente. No obstante, cuando no presentan alteración de la conducta, la diferencia entre exoma concluyente y no concluyente es escasa (1,4%), como se observa en el Anexo IV ($p = 0,020$; RR=1,31).

De igual manera, el 64,3% de los pacientes con alteración motora presentan exoma concluyente ($p = 0,02$; RR=1,35).

DISCUSIÓN

Este trabajo analiza 438 exomas, observándose que más de la mitad obtienen resultados concluyentes, mostrando diferencias según la clínica, obteniendo un rendimiento diagnóstico del 52,1%. Este rendimiento es superior al encontrado en otros estudios, donde, de forma general, se observa una cifra del 25-30%, aunque dependiente de la enfermedad (10,19). Esta diferencia podría tener varias causas: por un lado, nuestra muestra incluye cualquier tipo de enfermedad, algunas bastante específicas como poliquistosis renal o diabetes tipo MODY; por otra parte, hay afecciones con mayor rentabilidad diagnóstica, como enfermedades genéticamente heterogéneas, que pueden alcanzar un rendimiento del 83% o TND y ataxias con un rendimiento del 40% (19). En nuestra muestra un gran número de pacientes derivan de neurología, lo que podría explicar en parte estas diferencias. Además, se sabe que el estudio de progenitores y el reanálisis de los datos aumenta la rentabilidad.

No existen diferencias entre la edad media de los pacientes con exoma concluyente y aquellos con resultado no concluyente. Sin embargo, un pequeño porcentaje de pacientes tiene más de 18 años, lo que se saldría del ámbito de la pediatría. Debe tenerse en cuenta que la unidad de DiERCyL es relativamente nueva y en muchos casos las ER tardan años en ser diagnosticadas. Por tanto, su estudio pudo comenzar en la edad pediátrica, pero al no conseguirse un diagnóstico continuó en la misma especialidad, pues el paso de niños a adultos en la ER aún está definiéndose. A esto se suma que habitualmente las enfermedades raras son complejas y, en muchos casos, tiende a retrasarse la derivación a servicios de adultos.

Un aspecto positivo observado es que el 58,5% de los pacientes diagnosticados tenían entre 5-15 años, pues el objetivo de estas unidades es poder proporcionar un diagnóstico y hacerlo de manera precoz para realizar consejo a las familias y adecuar los tratamientos, especialmente en la niñez y adolescencia donde tienen mayor eficacia y disminuyen las secuelas. Sin embargo, hay un porcentaje no despreciable de pacientes diagnosticados mayores de 15 años, probablemente porque la WES todavía se realiza como última opción tras numerosas pruebas genéticas negativas, debiendo promover su uso más temprano para aquellos cuadros en los que esté indicado.

Las provincias con más habitantes de Castilla y León, exceptuando Valladolid, son aquellas que realizan el mayor número de peticiones: Burgos, Salamanca y León.

Cabe destacar que, aunque Burgos es la que más envía, no es la que más proporción de exomas concluyentes tiene, mientras que el Clínico de Valladolid manda el 8,2% de los pacientes, teniendo el mayor porcentaje de resultados concluyentes (67,6%). Podría explicarse por la existencia de protocolos de derivación diferentes, de manera que Valladolid sea más estricto a la hora de enviar pacientes, mientras que Burgos los envíe con una indicación más laxa. Esto mismo podría suceder con Palencia, que es una de las provincias que menos envía, pero de las que más negativos tiene. A nivel estadístico, no se ha visto que estas diferencias sean relevantes, pero todo esto, quizás podría solucionarse unificando protocolos, de manera que valoraran y derivaran los casos siguiendo las mismas indicaciones.

Las especialidades que más solicitudes realizan son neurología y endocrinología, y en ambas el grupo de edad mayoritario es el de 10-15 años, lo que podría explicar que la edad media de diagnóstico sea esa. Mientras que neurología tiene más resultados concluyentes que no concluyentes (61,6% vs 38,4%), endocrinología obtiene más exomas no concluyentes que concluyentes (57,8% vs 42,2%). Un gran número de derivaciones en esta última se realizan por talla baja, probablemente gran parte no sindrómica, con un rendimiento diagnóstico menor que la sindrómica (15).

Dentro de los exomas concluyentes, lo más prevalente son las variantes puntuales o SNV, afectando con mayor frecuencia a los genes *NF1*, *PTPN11* y *SCN1A*. Los cuadros más comunes originados por la alteración de los dos primeros genes tienen una prevalencia que ronda el límite para definir una enfermedad como rara (1-5/10.000). Y, aunque el tercer gen da enfermedades que de forma aislada no son muy frecuentes, si se suman todas ellas, la prevalencia no es despreciable.

Por otra parte, solo se detectan dos pacientes con CNV pues, como se comentó en la introducción, la WES tiene dificultades para detectarlas, por la limitación de la profundidad de secuenciación y cobertura. No obstante, se están estableciendo estrategias y buscando soluciones para mejorar la detección (20).

Las variantes patogénicas y probablemente patogénicas son las más frecuentes, siendo el grupo minoritario las de significado incierto. Para considerar estas últimas causantes de

la enfermedad, el gen encontrado alterado debe correlacionarse con la clínica que presenta el paciente, lo que no sucede en todos los casos, no considerándose como exoma concluyente.

Además, el tipo de variante más frecuente es la missense, que causa el cambio de un aminoácido por otro, alterando la función de la proteína, pero preservándose la misma, lo que daría lugar a la enfermedad. Aunque la mayoría de las veces da lugar a patología, al ser más leve, es mayor la probabilidad de transmisión a la descendencia. Asimismo, puede ser responsable de la evolución de las especies. Sin embargo, los otros tipos de variantes que le siguen en frecuencia pueden provocar que la proteína llegue a no sintetizarse, siendo más patogénico, pudiendo causar enfermedades más graves/mortales o incompatibles con la vida.

Las tasas diagnósticas para algunos TND incluidos en nuestro estudio oscilan entre 5% para TDAH y 23,9% para retraso del lenguaje, encontrando cifras intermedias para el RGD (22,3%), DI (17%), epilepsia (7,6%) y TEA (5,9%), rango algo inferior al encontrado en la literatura, donde se observa un rendimiento del 30% (12). Se debe tener en cuenta que en ese estudio la muestra fue menor que en esta investigación y, además, en primer lugar, se les realizaba un CGH array y, en caso de negatividad, se procedía a realizar la WES. Las CNV son también responsables de estos trastornos (21) y en el presente estudio solo se han detectado dos. Existe la posibilidad de que algunos hayan sido pasados por alto. En un trabajo previo realizado en DiERCyL (no publicado) se demostraba que la derivación para realizar estudio genético de los pacientes con TEA en los inicios del funcionamiento de la Unidad era muy laxa, iniciando en el año 2021 unas indicaciones más estrictas. Esta laxitud podría ser la responsable del bajo número de resultados positivos en los TEA.

Cabe destacar que la DI está presente en 105 pacientes (24,8%) de nuestra muestra, siendo bastante superior a la de la población general donde oscila entre 1-3%. Asimismo, la rentabilidad diagnóstica para la DI en nuestra muestra es de 17%, lo que se corresponde con lo encontrado en otras revisiones donde se obtuvo un rango del 16-45% (14). Una posible causa de que esté en el límite inferior es que se hayan diagnosticado de DI a pacientes con un coeficiente intelectual límite o sin todos los criterios, mientras que en la literatura se incluyeron pacientes con DI moderada/grave. Un 15% de los casos de DI están ocasionados por CNV.

El rendimiento para las dismorfias, entendiendo como tal aquellas que afectan a cabeza y cuello, fue del 16,5%, mientras que, si tenemos en cuenta otras alteraciones del fenotipo, aumenta al 20,6%. Este último porcentaje se aproxima más al observado en otros estudios, donde se ve una rentabilidad del 30%, descendiendo al 21% en estudios más fiables (4). Se debe a que en este artículo se incluían como dismorfias lo que en este trabajo se clasificó como alteraciones del fenotipo. Es posible que, al recoger los datos del presente estudio, se clasificaran como dismorfias pacientes con fenotipos variantes de la normalidad, similares a alguno de los progenitores, lo que descendería el rendimiento. Pese a estar presentes en menos de un tercio de los pacientes, tanto la presencia de dismorfias como la alteración del fenotipo se asocian a una mayor frecuencia de resultados concluyentes, pues el 76,9% y el 73,5% de los que presentan dichas características, respectivamente, tienen exoma concluyente. En términos de riesgo, la presencia de dismorfias supone un RR de 1,7, mientras que la alteración del fenotipo es la característica con mayor riesgo de resultado concluyente, con un RR 1,8.

Otras características clínicas que suponen un riesgo aumentado de resultado concluyente en orden de mayor a menor serían: RGD, microcefalia, DI, retraso del lenguaje, trastorno del aprendizaje, alteración de la coordinación y alteración de la conducta. Sin embargo, las características clínicas más frecuentes globalmente son el retraso del lenguaje, el trastorno del aprendizaje y el RGD, que coinciden con las más prevalentes en los pacientes con exoma concluyente, aunque en distinto orden.

Un factor de riesgo se considera como tal cuando RR es mayor de 1, pero cuanto más se aleje de 1 mayor es la asociación. Sin embargo, en este trabajo el mayor valor ha sido de 1,8 para “fenotipo alterado”, aunque todos los factores mencionados se relacionan con riesgo aumentado de exoma concluyente. Este estudio es descriptivo y no está diseñado para demostrar causalidad, por lo que para establecer asociación debería diseñarse otro tipo de estudio. En definitiva, se ha visto que estas características aumentan el rendimiento diagnóstico de la prueba, aunque de forma individual no son muy frecuentes.

Por último, se ha visto que el 64,9% de los pacientes con dos o más características tienen exoma concluyente, disminuyendo a 44,9% con una sola característica y 37,5% si ninguna alteración. Existen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,01$), lo que implica que tener dos o más características hace más probable tener exoma concluyente, que no tener ninguna o, incluso, solo una. Asimismo, de los 225 que tienen resultado

concluyente el 74,7% (168) tienen una o más características anteriormente mencionadas, siendo un 60,9% (137) los que tienen dos o más, siendo tan solo un 25,3% (57) los que no presenta ninguna alteración. Se puede observar que, si se valoran conjuntamente, es más probable tener exoma concluyente, teniendo alguna de esas características.

CONCLUSIONES

1. El rendimiento diagnóstico de WES en este estudio ha sido del 52,1%, superior al encontrado en la bibliografía.
2. La mayoría de los pacientes diagnosticados tienen entre 5-15 años, sin existir diferencias entre pacientes con exoma concluyente y no concluyente.
3. DiERCyL recibe pacientes de todas las provincias de Castilla y León, sin demostrar diferencias en el rendimiento diagnóstico entre provincias.
4. Todas las especialidades pediátricas envían pacientes a DiERCyL, siendo neurología y endocrinología las mayoritarias, que son las que más contribuyen a los resultados positivos.
5. La presencia de dismorfias, alteraciones del fenotipo, RGD, microcefalia, DI, retraso del lenguaje, trastorno del aprendizaje, alteración de la coordinación y alteración de la conducta constituyen características clínicas que aumentan el riesgo de resultado concluyente, especialmente cuando se presentan dos o más.
6. Las variantes más frecuentes son las SNV en los genes *NF1*, *PTPN11* y *SCN1A*, con cuadros de alta prevalencia, siendo infrecuente la detección de CNV. Las variantes patogénicas y probablemente patogénicas, así como el tipo missense ha sido lo mayoritariamente encontrado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chen F, Ahimaz P, Wang K, Chung WK, Ta C, Weng C, Liu C. Phenotype-Driven Molecular Genetic Test Recommendation for Diagnosing Pediatric Rare Disorders. *Res Sq [Preprint]*. 2023 Nov 22;rs.3.rs-3593490.
2. Posada De la Paz M, Martín-Arribas C, Ramírez A, Villaverde A, Abaitua I. Enfermedades raras. Concepto, epidemiología y situación actual en España. *An Sist Sanit Navar*. 2008; 31 Suppl 2:9-20.
3. Chung CCY, Hue SPY, Ng NYT, Doong PHL, Chu ATW, Chung BHY. Meta-analysis of the diagnostic and clinical utility of exome and genome sequencing in pediatric and adult patients with rare diseases across diverse populations. *Genet Med*. 2023 Sep;25(9):100896.
4. García-León FJ, Aguado-Romeo MJ, Sánchez-Jiménez F, Romero-Tabares A, Benot-López S. Utilidad de la secuenciación del exoma en el diagnóstico de dismorfias con o sin discapacidad intelectual [Internet]. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2017 [citado 6 de nov de 2023]. 680-17-123-0. Disponible en: https://www.aetsa.org/download/publicaciones/02_AETSA_Exoma_DEF_NIPO.pdf
5. Jauk F. Secuenciación masiva paralela (NGS): conceptos básicos y aplicaciones. *Hematología [Internet]*. 2019 Oct [citado 3 abr 2024]; 23(ES2):21–38. Disponible en: <https://revistahematologia.com.ar/index.php/Revista/issue/view/21/11>
6. Rubio S, Pacheco-Orozco RA, Gómez AM, Perdomo S, García-Robles R. Secuenciación de nueva generación (NGS) de ADN: presente y futuro en la práctica clínica. *Univ Médica [Internet]*. 2020 [citado 3 abr 2024];61(2):49-63. Disponible en: <https://revistas.javeriana.edu.co/index.php/vnimedica/article/view/27461>
7. Mordoh A. Secuenciación masiva de ADN: la próxima generación. *Dermatol Argent [Internet]*. 2019 [citado 3 abr 2024];25 (1):2-8. Disponible en: <https://www.dermatolarg.org.ar/index.php/dermatolarg/article/view/1868/1005>
8. Ku CS, Cooper DN, Polychronakos C, Naidoo N, Wu M, Soong R. Exome sequencing: Dual role as a discovery and diagnostic tool. *Ann Neurol*. 2012 Jan;71(1):5–14.
9. Barili V, Ambrosini E, Uliana V, Bellini M, Vitetta G, Martorana D, et al. Success and pitfalls of genetic testing in undiagnosed diseases: Whole exome sequencing and beyond. *Genes (Basel)*. 2023 Jun 10;14(6):1241.
10. Jelin AC, Vora N. Whole exome sequencing: applications in prenatal genetics. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2018 Mar;45(1):69–81.

11. Manickam K, McClain MR, Demmer LA, Biswas S, Kearney HM, Malinowski J, et al. Exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability: an evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*. 2021 Nov;23(11):2029–37.
12. Alotibi RS, Sannan NS, AlEissa M, Aldriwesh MG, Al Tuwajiri A, Akiel MA, et al. The diagnostic yield of CGH and WES in neurodevelopmental disorders. *Front Pediatr*. 2023 Mar 1; 11:1133789.
13. Moreno-De-Luca A, Millan F, Pesacreta DR, Elloumi HZ, Oetjens MT, Teigen C, et al. Molecular diagnostic yield of exome sequencing in patients with cerebral palsy. *JAMA*. 2021 Feb;325(5):467-75.
14. Sawyer SL, Hartley T, Dymant DA, Beaulieu CL, Schwartzentruber J, Smith A, et al. Utility of whole-exome sequencing for those near the end of the diagnostic odyssey: time to address gaps in care. *Clin Genet*. 2016 Mar;89(3):275–84.
15. Fan X, Zhao S, Yu C, Wu D, Yan Z, Fan L, et al. Exome sequencing reveals genetic architecture in patients with isolated or syndromic short stature. *J Genet Genomics*. 2021 May;48(5):396–402.
16. Behjati S, Tarpey PS. What is next generation sequencing? *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2013 Dec;98(6):236–8.
17. Gonzalez-Mantilla PJ, Hu Y, Myers SM, Finucane BM, Ledbetter DH, Martin CL, et al. Diagnostic yield of exome sequencing in cerebral palsy and implications for genetic testing guidelines. *JAMA Pediatr*. 2023 May;177(5):472-8.
18. Jezkova J, Shaw S, Taverner NV, Williams HJ. Rapid genome sequencing for pediatrics. *Hum Mutat*. 2022 Nov;43(11):1507–18.
19. Piñeros Fernández MC. Rendimiento del exoma para el diagnóstico temprano de las enfermedades raras genéticas en pacientes pediátricos. Revisión Narrativa. *Pediatría [Internet]*. 2023 Jun 28 [citado 24 abr 2024];56(2):e230. Disponible en: <https://revistapediatria.org/rp/article/view/230>
20. Núñez Moreno G. Desarrollo de una estrategia para la detección de alteraciones en el número de copias en el genoma de pacientes con enfermedades raras mediante análisis de experimentos de secuenciación masiva [trabajo fin de grado]. Madrid: Universidad Politécnica de Madrid; 2019.
21. Mefford HC, Batshaw ML, Hoffman EP. Genomics, intellectual disability, and autism. *N Engl J Med [Internet]*. 2012 Feb 23;366(8):733–43.

ANEXOS

Anexo I: Totalidad de variables estudiadas

VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS	
Número de historia clínica (NHC)	
Sexo	
Edad	
Fecha de nacimiento	
Provincia de procedencia	
Fecha de entrada al estudio	
VARIABLES CLÍNICAS	
Especialidad	
Motivo de petición	
Otras características importantes	
Fenotipo alterado	
Otros rasgos	TEA
	Retraso global del desarrollo (RGD)
	DI
	Epilepsia
	TDAH
	Microcefalia
	Macrocefalia
	Macrosomía
	Dismorfías
	Malformaciones
	Alteración motora
	Retraso del lenguaje
	Trastorno del aprendizaje
	Alteración de la conducta
Estudio familiar	
Clínica en familiares	
VARIABLES GENÉTICAS	
Exoma alterado	
Gen alterado	
Alteración	En el ADN
	En el ARN
	En la proteína
	Tipo de variante
	Patogenicidad
	Cigosidad
De novo	
Otras pruebas genéticas realizadas	
Diagnóstico definitivo	
Prevalencia	
Enfermedad ultra rara	

Anexo II: Compromiso de confidencialidad destinado a alumnos

COMPROMISO DE CONFIDENCIALIDAD DESTINADO A ALUMNOS

D. **Irene González Fernández** con DNI **70959095R**, tiene la condición de personal en formación en régimen de alumnado en el Centro Sanitario **Hospital Clínico Universitario de Salamanca** como:

• Alumno universitario de Grado:

- Medicina Farmacia Odontología Enfermería
 Fisioterapia Terapia Ocupacional Logopedia Podología
 Óptica-optometría Dietista-nutricionista Otros titulados universitarios

• **Estudiantes universitarios de post-grado/investigadores:**

- Master Doctorado Título propio Investigador

• Estudiantes de formación profesional de la familia sanitaria:

- Técnico de grado medio en:
 Técnico de grado superior en:

Declara que,

1. Reconoce que los pacientes tienen derecho al respeto de su personalidad, dignidad humana e intimidad y a la confidencialidad de toda la información relacionada con su proceso.
2. También reconoce que los pacientes tienen derecho a que se respete el carácter confidencial de los datos referentes a su salud, y a que nadie pueda acceder a ellos sin previa autorización.
3. De acuerdo con la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales, reconoce que tiene el deber de mantener secreto respecto a la información a la que acceda en el desarrollo de su actividad, comprometiéndose a prestar el máximo cuidado y confidencialidad en el manejo y custodia de cualquier información/documentación durante su periodo formativo y una vez concluido el mismo.
4. Reconoce que no procede transferir, duplicar o reproducir todo o parte de la información a la que tenga acceso con motivo de su actividad en el Centro, no pudiendo utilizar los datos proporcionados por el mismo para finalidades distintas a la formación, o aquellas otras para las que fuera autorizado por la dirección del Centro.
5. Conoce y acepta el Protocolo mediante el que se determinan pautas básicas destinadas a asegurar y proteger el derecho a la intimidad del paciente por los alumnos relacionados con las Ciencias de la Salud.
6. Está enterado de que es responsable personal de acatar el deber de confidencialidad y de que su incumplimiento puede tener consecuencias penales, disciplinarias o incluso civiles.

Por todo ello se compromete a que su conducta en el Centro Sanitario se adecue a lo previsto en los apartados anteriores de esta declaración responsable, que se suscribe por duplicado,

En Salamanca, a 30 de abril de 2024

Fdo.:



Ejemplar interesado

Ejemplar Centro Sanitario

Anexo III: Autorización del Comité de Ética de Investigación con medicamentos del Área de Salud de Salamanca

COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA

Paseo de San Vicente, 58-182
37007 Salamanca
Comité Ético de Investigación con
Medicamentos
Teléfono: 923 29 11 00 – Ext. 55 515



E-mail: comite.etico.husa@saludcastillayleon.es



DICTAMEN DEL COMITE DE ETICA DE LA INVESTIGACION CON MEDICAMENTOS

Doña CONCEPCIÓN TURRIÓN GÓMEZ, Secretaria Técnica del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Área de Salud de Salamanca,

CERTIFICA

Que este Comité, en su reunión del 29/04/2024 CEIm Ref. 2024/05 ha evaluado el Proyecto de Investigación titulado

VARIANTES GENÉTICAS EN EL EXOMA COMO RESPONSABLE DE LAS ENFERMEDADES RARAS

Código CEIm: PI 2024 04 1594 - TFG

del que es Investigador Principal Dña Irene González Fernández
del Servicio de Pediatría

valorado de acuerdo con la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica, Principios éticos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para investigaciones médicas con seres humanos, así como el resto de principios éticos y normativa legal aplicable en función de las características del estudio,

Considera que dicho estudio cumple los requisitos necesarios y es viable para su realización en este centro, por lo que **INFORMA FAVORABLEMENTE** para la realización de dicho estudio

Y para que conste, lo firma en Salamanca con fecha 29 de abril de 2024

Firmado digitalmente por
TURRIÓN GÓMEZ MARIA DE
LA CONCEPCION - 07986126C

LA SECRETARIA

Fdo.: Dña. Concepción Turrión Gómez

Composición del CEIm del Área de Salud de Salamanca

Presidente: D. Enrique Nieto Manibardo (Jefe de Servicio de Asesoría Jurídica y responsable de seguridad y protección de datos)

Vicepresidente: Dña. Teresa Martín Gómez (Especialista en Oncología)

Secretaria: Dña. Concepción Turrión Gómez (Farmacéutica y Bioquímica - Representante Comité Científico - IBSAL).

Vocales: D. Ricardo Tostado Menéndez (Farmacólogo Clínico); Dña. Silvia Jiménez Cabrera (Farmacia Hospitalaria); Dña. Ascensión Hernández Encinas (Presidenta ASCOL, representante de los pacientes); Dña. M^ª Teresa Arias Martín (Enfermera de Salud Mental. Miembro del Comité de Ética Asistencial); Dña. M^ª del Carmen Arias de la Fuente (Técnico Gestor de Ensayos Clínicos); Dña. Berta Bote Bonaechea (Especialista en Psiquiatría); Dña. Ángela Rodríguez Rodríguez (Jefa Unidad de Hematología); D. Guzmán Franch Arcas (Especialista en Cirugía General y Aparato Digestivo); D. Antonio Márquez Vera (Fisioterapeuta); Dña. Ana Martín García (Especialista en Cardiología); Dña. Concepción Rodríguez Barrueco (Farmacéutica de Atención Primaria); D. Manuel Ángel Gómez Marcos (Médico de Atención Primaria. Responsable de la Unidad de Investigación de Atención Primaria de Salamanca), Dña. Belén Vidriales Vicente (Jefa de Sección.Hematología)

Anexo IV: Influencia de distintas características clínicas en la alteración del exoma

			EXOMA ALTERADO		Total
			NO	SI	
<u>ALTERACIÓN CONDUCTA</u>	NO	Recuento (% dentro de Alt Conducta)	180 (50,7%)	175 (49,3%)	355 (100%)
	SI	Recuento (% dentro de Alt Conducta)	24 (35,3%)	44 (64,7%)	68 (100%)
	Total	Recuento (% dentro de Alt Conducta)	204 (48,2%)	219 (51,8%)	423 (100%)
<u>ALTERACIÓN COORDINACIÓN MOTORA</u>	NO	Recuento (% dentro de Alt coordinación)	162 (52,4%)	147 (47,6%)	309 (100%)
	SI	Recuento (% dentro de Alt coordinación)	41 (35,7%)	74 (64,3%)	115 (100%)
	Total	Recuento (% dentro de Alt coordinación)	203 (48,2%)	221 (51,8%)	424 (100%)
<u>DI</u>	NO	Recuento (% dentro de DI)	170 (53,5%)	148 (46,5%)	318 (100%)
	SI	Recuento (% dentro de DI)	33 (31,4%)	72 (68,6%)	105 (100%)
	Total	Recuento (% dentro de DI)	203 (48%)	220 (52%)	423 (100%)
<u>DISMORFIAS FACIALES</u>	NO	Recuento (% dentro de Dismorfias Faciales)	183 (54,8%)	151 (45,2%)	334 (100%)
	SI	Recuento (% dentro de Dismorfias Faciales)	21 (23,1%)	70 (76,9%)	109 (100%)

	Total	Recuento (% dentro de Dismorfias Faciales)	204 (48%)	221 (52%)	425 (100%)
<u>MICROCEFALIA</u>	NO	Recuento (% dentro de Microcefalia)	192 (50,4%)	189 (49,6%)	381 (100%)
	SI	Recuento (% dentro de Microcefalia)	10 (23,8%)	32 (76,2%)	42 (100%)
	Total	Recuento (% dentro de Microcefalia)	202 (47,8%)	221 (52,2%)	423 (100%)
<u>RETRASO DEL LENGUAJE</u>	NO	Recuento (% dentro de Retraso del Lenguaje)	150 (56%)	118 (44%)	268 (100%)
	SI	Recuento (% dentro de Retraso del Lenguaje)	53 (34,4%)	101 (65,6%)	154 (100%)
	Total	Recuento (% dentro de Retraso del Lenguaje)	203 (48,1%)	219 (51,9%)	422 (100%)
<u>RGD</u>	NO	Recuento (% dentro de RGD)	159 (55,8%)	126 (44,2%)	285 (100%)
	SI	Recuento (% dentro de RGD)	43 (31,4%)	94 (68,6%)	137 (100%)
	Total	Recuento (% dentro de RGD)	202 (47,9%)	220 (52,1%)	422 (100%)
<u>TRASTORNO DEL APRENDIZAJE</u>	NO	Recuento (% dentro de Trastorno del Aprendizaje)	157 (55,3%)	127 (44,7%)	284 (100%)
	SI	Recuento (% dentro de Trastorno del Aprendizaje)	46 (33,3%)	92 (66,7%)	138 (100%)
	Total	Recuento (% dentro de Trastorno del Aprendizaje)	203 (48,1%)	219 (51,9%)	422 (100%)