

Utilidad de la secuenciación del exoma en el diagnóstico de dismorfias con o sin discapacidad intelectual. Revisión de la literatura

Utility of exome sequencing for
diagnosed dismorphic syndromes,
with or without intellectual
disabilities. Literature review
Executive summary

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRÁCTICAS DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJERÍA DE SALUD

Utilidad de la secuenciación del exoma en el diagnóstico de dismorfias con o sin discapacidad intelectual. Revisión de la literatura

Utility of exome sequencing for
diagnosed dysmorphic syndromes,
with or without intellectual
disabilities. Literature review

Executive summary

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

García León, Francisco Javier

Utilidad de la secuenciación del exoma en el diagnóstico de dismorfias con o sin discapacidad intelectual. Revisión de la literatura. Francisco Javier García León, María José Aguado Romero, Flora Sánchez Jiménez, Antonio Romero Tabares, Soledad Benot López — Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2017.

124 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

ISBN: 978-84-946228-7-8

1. Exoma 2. Anomalías congénitas/diagnóstico I. Aguado Romero, María José II. Sánchez Jiménez, Flora III. Romero Tabares, Antonio IV. Benot López, Soledad V. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias VI. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad VII. España. Ministerio de Economía y Competitividad

Autores: Francisco Javier García-León, María José Aguado-Romeo, Flora Sánchez-Jiménez, Antonio Romero-Tabares, Soledad Benot-López.

Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y la Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales de la Junta de Andalucía, en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Consejería de Salud

JUNTA DE ANDALUCÍA

Avda. de la Innovación s/n, Edificio Arena 1, s/n. Planta baja.

41020 Sevilla

España – Spain

Teléfono: 955 006 309 Fax: 955 006 327

Mail: aetsa.csbs@juntadeandalucia.es

Web: <http://www.juntadeandalucia.es/salud/aetsa>

ISBN: 978-84-946228-7-8

NIPO: 680-17-123-0

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia

Utilidad de la secuenciación del exoma en el diagnóstico de dismorfias con o sin discapacidad intelectual. Revisión de la literatura

Utility of exome sequencing for
diagnosed dysmorphic syndromes,
with or without intellectual
disabilities. Literature review

Executive summary

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

AETSA



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJERÍA DE SALUD

Índice de autores

Francisco Javier García León. Doctor en Medicina y Cirugía. Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Investigador en AETSA.

María José Aguado Romeo. Doctora en Medicina y Cirugía. Especialista en Hematología y Hemoterapia. Centro Regional de Transfusión Sanguínea y Banco Sectorial de Tejidos de Sevilla.

Flora Sánchez Jiménez. Doctora en Bioquímica Médica y Biología Molecular. Especialista en Bioquímica Clínica. Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla

Antonio Romero Tabares. Doctor en Medicina y Cirugía. Servicio Andaluz de Salud.

Soledad Benot López. Doctora en Medicina y Cirugía. Especialista en Bioquímica Clínica. Coordinadora de proyectos en AETSA

Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Contribución de autores

- Planificación del proyecto: Francisco Javier García León y Soledad Benot López
- Desarrollo del proyecto:
 - Selección de artículos y lectura crítica, extracción y síntesis de datos: Francisco Javier García León, María José Aguado Romeo y Flora Sánchez Jiménez
 - Redacción del informe: Francisco Javier García León, María José Aguado Romeo, Flora Sánchez Jiménez, Antonio Romero Tabares y Soledad Benot López
 - Documentación: Antonio Romero Tabares
 - Coordinación y revisión interna del proyecto: Soledad Benot López
- Todos los autores realizaron la revisión final del informe

Los contenidos del informe son responsabilidad de los autores, procediendo al eximente habitual en el caso de los revisores.

Revisión del Informe

Isabel Espejo Portero. Doctora en Medicina y Cirugía. Especialista en Bioquímica Clínica. Hospital Universitario Reina Sofía Córdoba.

Carmen Ayuso García. Doctora en Medicina y Cirugía. Especialista en Medicina Interna. Departamento de Genética Médica, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Instituto de Investigación Sanitaria, Universidad Autónoma. Madrid.

José Antonio Garrote Adrados. Doctor en Medicina y Cirugía. Especialista en Análisis Clínicos. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid.

María Antonia Ramos Arroyo. Doctora en Medicina y Cirugía. Especialista en Análisis Clínicos y Genética Clínica. Servicio de Genética Médica, Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona.

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía y los autores agradecen a los revisores de este texto el esfuerzo realizado, su dedicación y sus valiosas aportaciones

Índice

Índice de tablas y figuras	13
Abreviaturas	15
Glosario	17
Resumen ejecutivo	19
Executive summary	23
Introducción	27
Justificación del estudio	29
Objetivo	31
Metodología	33
Criterios de selección	33
Métodos de búsqueda	33
Selección de datos y valoración de la calidad	35
Resultados	39
Resultados de la búsqueda	39
Riesgo de sesgos y nivel de evidencia	40
Características de los estudios incluidos	40
Resultados de los estudios	45
Estudios de casos aislados	46
Estudios de familias	47
Estudios de pacientes afectos independientes	47
Mapa de evidencia: Relación entre genes, cuadro sindrómico y dismorfias	48
Rendimiento diagnóstico	49
Aspectos éticos	50
Aspectos organizativos	52
Discusión	53
Conclusiones	61
Referencias	63
Anexos	69
Anexo 1. Estrategia de búsqueda en las bases de datos documentales	69
Rendimiento diagnóstico	69
Aspectos éticos	70
Aspectos organizativos	71

Anexo 2. Cuestionario extracción de datos.....	72
Anexo 3. Artículos seleccionados	73
3.1 Rendimiento diagnóstico	73
Estudios de casos aislados	73
Estudios en familias	83
Estudios de pacientes afectos independientes	83
3.2 Aspectos éticos	86
3.3 Aspectos organizativos	93
Anexo 4. Diagnóstico clínico de presunción de los pacientes	98
Anexo 5. Calidad y evidencia de los estudios en familias y pacientes afectos independientes	101
5.1 Resumen de los estudios	101
5.2 Resultados de cada estudio.....	102
Anexo 6. Utilidad clínica. Estudios de casos aislados	103
Anexo 7. Estudios en familias. Principales resultados.....	104
Anexo 8. Utilidad clínica. Estudios de casos aislados	105
Anexo 9. Estudios de pacientes afectos independientes. Principales resultados	106
Anexo 10 Genes asociados a síndromes clínicos	111
Anexo 11. Características dismórficas asociadas a cada uno de los genes identificados	117

Índice de tablas y figuras

Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de documentos sobre rendimiento diagnóstico	39
Figura 2. Artículos publicados por año según año y tamaño de la muestra (gráfica sumatoria)	40
Tabla 1. Número de estudios según tipo y año	41
Tabla 2. Número de estudios y de pacientes según tamaño de los estudios	42
Tabla 3. Pacientes con consanguinidad en la historia familiar	43
Tabla 4. Localización de las dismorfias	44
Tabla 5. Pacientes con fenotipo similar en sus progenitores	44
Tabla 6. Patrón hereditario	45
Tabla 7. Utilidad diagnóstica	45
Tabla 8. Conocimiento de la variante genética resultante. Todos los pacientes	46
Tabla 9. Conocimiento de la variante genética resultante. Casos aislados	46
Tabla 10. Conocimiento previo de la variante genética resultante en estudios de pacientes afectos independientes	48
Tabla 11. Rendimiento diagnóstico según tamaño de los estudios	49
Tabla 12. Rendimiento diagnóstico según patrón hereditario.....	50
Tabla 13. Aspectos éticos tratados en la bibliografía	51
Tabla 14. Aspectos organizativos tratados en la bibliografía	52

Abreviaturas

- AETSA: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.
- CGH: *Comparative Genomic Hybridization*. Hibridación genómica comparativa.
- CI: *Confidence Interval*. Intervalo de confianza.
- CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*.
- DNA: *Deoxyribonucleic acid*, Ácido desoxirribonucleico.
- EUnetHTA: *European Network for Health Technology Assessment*.
- FISH: *Fluorescence in situ hybridization*. Hibridación fluorescente *in situ*.
- INAHTA: *International Network of Agencies for Health Technology Assessment*. Asociación internacional de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias
- MLPA: *Multiplex ligation-dependent probe amplification*. Amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples.
- NGS: *Next-generation sequencing*. Secuenciaciones de nueva generación o secuenciación masiva.
- NHS: *National Health Service*. Servicio Nacional de Salud (Reino Unido)
- OMIM: *Online Mendelian Inheritance in Man*.
- PCR: *Polymerase chain reaction*. Reacción en cadena de la polimerasa.
- SIGN: *The Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (Escocia, Reino Unido)
- WES: *Whole exome sequencing*. Secuenciación del exoma completo.
- WGS: *Whole genome sequencing*. Secuenciación del genoma completo.

Glosario

Microarray: Micromatriz o “chip” de DNA. Dispositivo que se utiliza para determinar si el DNA de un individuo contiene una mutación en un gen determinado.

Rendimiento diagnóstico: Proporción de resultados positivos en pacientes respecto al total de pacientes analizados. En los estudios en familias se refiere al número de familias con resultados positivos respecto al total de familias estudiadas.

Validez analítica de una prueba genética: Exactitud con que la prueba puede identificar una variante genética. Incluye dos tipos de parámetros:

Fiabilidad: capacidad de obtener resultados similares cuando se repite la prueba, sea entre distintos observadores o centros, o en distintas circunstancias por el mismo observador.

Sensibilidad y especificidad en relación al genotipo (comparando la prueba con un estándar de referencia, en muestras de individuos con y sin la variante genética).

Validez clínica de una prueba genética: Exactitud con que la prueba puede predecir un resultado clínico determinado. Se mide mediante la sensibilidad, especificidad y valores predictivos en relación a un determinado fenotipo. En otras palabras, la validez clínica es la capacidad de la prueba de ayudar al diagnóstico o calcular la probabilidad de una enfermedad o condición clínica.

Utilidad clínica de una prueba genética: Probabilidad con que la realización de una prueba tendrá un efecto neto positivo en términos de salud, contabilizando tanto los efectos beneficiosos (efectividad) como los adversos (seguridad). Para que una prueba genética tenga utilidad clínica es necesario que se cumplan las siguientes condiciones: validez analítica y clínica de la prueba, y existencia de una intervención efectiva y segura en los individuos en que la prueba es positiva.

Exoma: Parte del genoma formado por los exones, es decir, las partes codificantes de los genes que formarán parte del ARN mensajero maduro y que, al ser éste traducido por la maquinaria celular, darán lugar a las proteínas.

Variante: Una diferencia en una secuencia de ADN en comparación con la secuencia de referencia normal. Una variante puede ser benigna (a veces denominada polimorfismo) o patogénica (a veces denominada mutación).

Resumen ejecutivo

Título: Utilidad de la secuenciación del exoma en el diagnóstico de dismorfias con o sin discapacidad intelectual.

Autores: Javier García-León, María José Aguado-Romeo, Flora Sánchez-Jiménez, Antonio Romero-Tabares, Soledad Benot-López

ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

La dismorfia, o dismorfismo es una anomalía morfológica en el desarrollo embrionario que obedece a un origen genético o ambiental. Buena parte de las dismorfias ocurren dentro de síndromes identificados con una causa genética conocida o con un reconocible patrón mendeliano, pero en otras, es difícil establecer el diagnóstico genético.

La aparición de las técnicas de secuenciación masiva (NGS) que permiten la secuenciación simultánea de enormes cantidades de DNA, y la secuenciación del exoma en particular, se han revelado como una herramienta diagnóstica de alto interés. La secuenciación del exoma completo aplicada al diagnóstico de las dismorfias pediátricas, ha suscitado un gran interés. Sin embargo, su incorporación al diagnóstico de rutina es controvertida por el significado y manejo de la información a nivel individual.

Debido a la ausencia de evidencia suficiente sobre los escenarios clínicos en los que resultaría de utilidad, su evaluación fue priorizada por la Comisión de prestaciones, aseguramiento y financiación del Sistema Nacional de Salud, e incluida en el Plan Nacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de 2016.

OBJETIVO

Establecer la utilidad clínica de la secuenciación del exoma en términos de rendimiento diagnóstico, en pacientes menores de 18 años con dismorfias (con o sin discapacidad intelectual). De una forma específica se plantea la elaboración de un mapa de evidencia, cálculo del rendimiento diagnóstico de la prueba e identificación de los aspectos éticos y organizativos más relevantes.

METODOLOGÍA

Se ha realizado una revisión estructurada de la literatura siguiendo las recomendaciones de la declaración PRISMA. Para ello se han consultado las bases de datos Medline (OVID, PubMed), Embase, y *Web of Science* hasta marzo de 2016. La selección, evaluación y extracción de datos se realizó por dos investigadores independientes. Se evaluó el riesgo de sesgo

para determinado tipo de estudios utilizándose los criterios de OSTEBA para series de casos. Se utilizó el programa EpiInfo v7.2 para la tabulación de datos y cálculos estadísticos.

RESULTADOS

Tras el planteamiento de los criterios de la búsqueda bibliográfica se localizaron 423 estudios de los que, tras aplicar los criterios de selección, se analizaron 124.

La mayor parte de los estudios (66 %) se realizó a partir de un caso aislado, el 31 % correspondió a estudios de pacientes afectos independientes (sin vínculo genético entre ellos) y, en el 3 % restante, se estudiaron familias con alguna característica común. Se analizó el riesgo de sesgo en 30 estudios realizados con familias y pacientes afectos independientes.

Los estudios incorporaron información sobre la secuenciación del exoma completo en un total de 3.091 pacientes pertenecientes a 1.976 familias. El 94 % de los pacientes (2.906) fue analizado en el marco de estudios sobre pacientes afectos independientes. La mayoría de los estudios incluyó menos de 5 pacientes, representando un 5,21 % del total.

El 74,8 % de los pacientes no disponía de diagnóstico previo. Las características dismórficas más frecuentes se localizaron en cabeza y cuello (93,18 %) y se identificó trastorno del desarrollo intelectual en el 44 % de los pacientes. Con respecto al patrón hereditario, fueron predominantes las mutaciones *de novo* (77,49 %).

La secuenciación del exoma completo identificó un gen considerado responsable del síndrome clínico o dismorfia específica, en 947 de los 3.091 pacientes estudiados. En 92 de ellos (9,7 %) se estableció un diagnóstico clínico por primera vez o se modificó el diagnóstico de sospecha. Este porcentaje fue del 23 % en los pacientes pertenecientes a estudios de un caso aislado y del 5,65 % para los pacientes afectos independientes. La estimación de la utilidad clínica fue del 2,97 % para el total de pacientes testados, del 21,54 % para los estudios de un caso aislado y del 1,46 % para los afectos independientes.

Los resultados han presentado pocas agrupaciones en cuanto a genes o diagnósticos, lo cual ha supuesto una dificultad para su representación gráfica en un mapa de evidencia. No obstante se ha podido establecer una relación entre los genes, cuadro sindrómico y dismorfia, aunque con una importante dispersión.

El rendimiento diagnóstico global de la secuenciación del exoma completo fue del 30,63 %. El mejor rendimiento diagnóstico se alcanzó en los estudios que incluyeron casos aislados, con un rendimiento del 92,59 % (200 de 216 pacientes), mientras que en los estudios de pacientes afectos independientes el rendimiento fue del 25,87 % (743 de 2.871 pacientes).

Los aspectos éticos fueron abordados en 93 artículos, de los que se analizaron 66. En todos ellos se abordó el tema de la comunicación de los resultados. Sobre aspectos organizativos relacionados con la secuenciación del exoma completo se analizaron 43 trabajos, siendo la organización del consejo genético el tema tratado con más frecuencia (57,44 %).

CONCLUSIONES

La literatura recuperada para esta revisión ha sido mayoritariamente compuesta por estudios de series de casos de un solo paciente, que tienen asignado un bajo nivel de evidencia. La calidad de los estudios se relaciona directamente con el tamaño muestral estudiado.

Se desconoce el rendimiento diagnóstico exacto de la secuenciación del exoma en menores con dismorfias, que en nuestra revisión ha estado en torno al 30 %, descendiendo al 21 % en los trabajos considerados de mejor calidad.

Los mejores resultados se obtuvieron en pacientes que presentaban alguna de las siguientes condiciones: pertenecían a familias consanguíneas, presentaban trastornos en el desarrollo intelectual, tenían algún progenitor con un fenotipo similar y la herencia mostraba un patrón dominante o ligado al cromosoma X. No hay comparaciones rigurosas de la efectividad de la secuenciación completa del exoma con respecto a los métodos diagnósticos tradicionales. Aproximadamente en el 10 % de los pacientes que presentaron resultados positivos se estableció un diagnóstico genético distinto al inicial o se modificó el diagnóstico de sospecha. La prueba ha mostrado su utilidad para establecer nuevas asociaciones entre genes y fenotipos o para aumentar el espectro fenotípico de entidades clínicas ya definidas. La literatura revisada no nos permite conocer aspectos relevantes de la validez clínica; tampoco nos permite extraer conclusiones sobre su impacto en la atención al paciente.

La técnica puede tener su utilidad en pacientes con enfermedades raras, clínica y genéticamente heterogéneas, de presentación atípica o inespecífica. En un ámbito de investigación clínica, puede contribuir al conocimiento del origen genético de determinadas enfermedades y a la ampliación de su espectro genético.

Desde el punto de vista ético, la mayor preocupación se refiere a la comunicación de los resultados principales y al manejo de los hallazgos secundarios; se observan igualmente especificidades en cuanto al consentimiento informado.

Executive summary

Title: Utility of exome sequencing for diagnosed dysmorphic syndromes, with or without intellectual disabilities

Autores: Javier García-León, María José Aguado-Romeo, Flora Sánchez-Jiménez, Antonio Romero-Tabares, Soledad Benot-López

ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

Dysmorphism is a morphological anomaly in embryonic development which has a genetic or environmental origin. A significant part of the dysmorphism occurs within syndromes identified with a known genetic cause or with a recognizable Mendelian pattern, but in others, it is difficult to establish the genetic diagnosis.

The introduction of mass sequencing techniques (NGS) that allow the simultaneous sequencing of huge amounts of DNA, and specifically, exome sequencing has shown itself to be a diagnostic tool of much interest. The sequencing of the complete exome applied to the diagnosis of pediatric dysmorphia has aroused great interest.

However, its incorporation into routine diagnosis is controversial because of the significance and management of information in particular cases.

Due to the lack of sufficient evidence on the clinical scenarios in which it would be useful, its evaluation was prioritized by the Portfolio Committee of the National Health Service and included in the Spanish Network for HTA Plan in 2016

OBJECTIVE

Our scope was to establish the clinical utility of exome sequencing in terms of diagnostic performance in patients under 18 with dysmorphic syndromes, with or without intellectual disabilities.

Specifically, we proposed the creation of a map of evidence, the calculation of the diagnostic performance of the test as well as the identification of the most relevant ethical and organizational implications.

METHODOLOGY

A structured review of the literature has been carried out following the recommendations of the PRISMA statement. To this end, we consulted the Medline (OVID, PubMed), Embase and Web of Science databases up until March 2016. The selection, evaluation and extraction of data was carried out by two independent researchers. The risk of bias for a particular type

of study and evidence level was evaluated using the OSTEBA criteria for case series. The EpiInfo v7.2 software was used for tabulation of data and statistical calculations.

RESULTS

A total of 423 references were found, after applying the selection criteria, 124 of them were analyzed. Most of the articles (66 %) were about a particular case study, 31 % were studies of individual patients (with no genetic link between them) and, in the remaining 3 %, families with some common characteristic. The risk of bias was analyzed in 30 studies concerning families and individual patients. The studies incorporated information on complete exome sequencing in a total of 3,091 patients belonging to 1,976 families. 94 % of the patients (2,906) were analyzed in the framework of studies on individual patients.

Most studies included fewer than 5 patients, accounting for 5 % of the total. 74.8 % of the patients had no previous diagnosis. The most frequent dysmorphic features were located in the head and neck (93 %) and intellectual developmental disorder was identified in 44 % of the patients. Regarding the hereditary pattern, *de novo* mutations were predominant (77.49 %).

Sequencing of the complete exome identified a gene considered wick was considered responsible for the clinical syndrome or specific dysmorphia, in 947 of the 3,091 patients studied. In 92 of them (9.7 %) a clinical diagnosis was established for the first time, or else the diagnosis of suspicion was modified. This percentage was 23 % in the patients belonging to one case study and 6 % in the individual patient.

The clinical utility estimated was 2.97 % for the total number of patients tested, 21.54 % for one case study and 68 % for individual patients. In 20.5 % of the 2871 individual patients, the previous clinical diagnosis was either substantially established or it was modified.

The results have presented a lack of clusters in terms of genes or diagnosis, which means it is difficult to make a graphical representation in an evidence map . However, it has been possible to establish a relationship between genes, syndromes and dysmorphias, although with an significant dispersion. The overall diagnostic yield of complete exome sequencing was 30.63 %.

The best diagnostic performance was achieved in studies that included isolated cases, with a yield of 91.71 % (166 of 181 patients), whereas in the studies of individual patients the yield was 26.73 % (777 out of 2,906 patients).

Ethical aspects were addressed in 93 articles, of which 66 were analyzed. The most frequently analyzed aspect was that affecting the communication

of the results. Regarding organizational aspects related to the complete exome sequencing, 43 papers were analyzed, with the genetic counseling organization being the most frequently treated (57.44 %).

CONCLUSIONS

The literature retrieved for this review has been mostly composed of single patient case series studies, which have a low level of evidence. The quality of the studies is directly related to the sample size studied. The exact diagnostic yield of exome sequencing in minors with dysmorphia, with or without intellectual developmental disorder, is unknown. From the review, a diagnostic yield of approximately 30 % is extracted, dropping to 21 % in the work considered of higher quality.

The best results were obtained in patients who had some of the following conditions: they belonged to inbred families, had disorders in intellectual development, had a parent with a similar phenotype or showed an inherited dominant or X-linked pattern.

There are no rigorous comparisons of the effectiveness of complete exome sequencing with respect to traditional diagnostic methods, although published data would indicate a slight superiority of this technology over standard techniques. Approximately 10 % of the patients with positive results established a genetic diagnosis that changed the initial one or modified the diagnosis of suspicion.

The test has shown its usefulness in establishing new associations between genes and phenotypes or in increasing the phenotypic spectrum of previously defined clinical entities.

The reviewed literature does not allow us to know relevant aspects of clinical validity as its sensitivity, specificity and predictive values, uncertainty regarding its clinical utility is also maintained. Moreover, it doesn't allow us to draw conclusions related to the impact on patient care, effectiveness, unwanted effects of its use, impact on the care process, or its cost-effectiveness.

Exome sequencing may be useful in patients with rare, clinically and genetically heterogeneous diseases as well as atypical or non-specific presentation.

Our study demonstrates the clinical utility of the complete exome analysis in clinical research areas and contributes to knowledge of the genetic origin of certain diseases and the extension of its genetic spectrum.

From an ethical point of view, the main concern in the reviewed literature, is the communication of the main results and the management of the secondary findings.

Informed consent for complete exome sequencing generally has particularities and therefore the usual recommendations may be insufficient.

Introducción

Las dismorfias, o dismorfismos, son anomalías morfológicas en el desarrollo embrionario que obedecen a orígenes genéticos o ambientales. Las más importantes se producen entre las semanas 3 y 8 del embarazo¹. Aunque buena parte de las dismorfias ocurren como partes de síndromes identificables, con una causa genética conocida y/o con un reconocible patrón mendeliano, otras muchas, espontáneas o familiares, poseen un origen genético más complejo. Como consecuencia, puede trascurrir un largo periodo de tiempo hasta que se identifica la causa, lo que no se consigue en todas las ocasiones². Este plazo conlleva una elevada inquietud para los pacientes y sus familiares. La situación es especialmente preocupante en aquellos síndromes en los que las dismorfias se acompañan de discapacidad intelectual.

La finalidad de identificar correctamente el síndrome clínico y su causa genética no es esencialmente terapéutica, pero tiene relevancia clínica en los aspectos de pronóstico y de manejo general del paciente. Además, la alteración anatómica por sí misma puede tener consecuencias funcionales sobre el lenguaje, la audición, la visión o la nutrición, así como alteraciones estéticas que pueden contribuir al impacto social de la patología. En la investigación etiológica de estos síndromes, los aspectos genéticos son evidentemente esenciales y el análisis del exoma del paciente se ha revelado como una herramienta de alto interés.

Se denomina exoma al conjunto de genes codificadores de proteínas (exones) dentro del genoma humano completo y del que supone solo el 1 % (3×10^7 pares de bases). Se estima que el 85 % de las mutaciones que causan enfermedades se localiza en esa porción codificante del genoma. Por ello, la secuenciación del exoma tiene el potencial de revelar las causas de enfermedades raras, frecuentemente monogénicas, de anomalías congénitas y de la predisposición a enfermedades comunes y cánceres³.

El estudio del **cariotipo** ha sido durante muchos años el método habitual para detectar las anomalías cromosómicas, principalmente en niños con retraso del desarrollo (motor o del crecimiento), trastorno del espectro autista y dificultades moderadas o severas del aprendizaje; acompañadas, o no, de alteraciones dismórficas u otras anomalías congénitas⁴. Este método puede ser realizado en casi todos los tejidos incluyendo sangre, hueso y líquido amniótico. Puede detectar desequilibrios genómicos grandes, con pérdidas o ganancias de ADN que lleguen a modificar la morfología cromosómica o el aspecto de las bandas, en entidades como el síndrome de Down (trisomía 21), síndrome de Turner (pérdida parcial o completa del cromosoma X en mujeres) o síndrome de Edwards (trisomía 18). Sin

embargo, la técnica no permite detectar reordenamientos menores de 5 millones de pares de bases, e incluso anomalías de 15 millones de pares de bases pueden perderse si el patrón de las bandas es indistinto. Por ello, debido a que pequeños desequilibrios cromosómicos pueden ser clínicamente relevantes, existe una clara necesidad de pruebas de mayor resolución que lo detecten.

A veces la prueba de cariotipo se combina con otras como la hibridación por fluorescencia in situ (FISH), reacción en cadena de polimerasa (PCR), o la amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples (MLPA), para aportar información más específica sobre las alteraciones genéticas.

La **hibridación genómica comparativa** (CGH) por su parte, es una técnica que permite la detección de variaciones en el número de copias del DNA a través del genoma sin que exista conocimiento previo de las anomalías cromosómicas. La combinación de esta técnica con la de *microarray* de DNA (CGHa) ha mejorado la resolución del análisis cromosómico y permite la identificación de anomalías submicroscópicas. Sin embargo, solo detecta anomalías cromosómicas desequilibradas, por lo que los reordenamientos cromosómicos equilibrados, como las inversiones o translocaciones, no se detectan.

No obstante, los *microarrays* ofrecen un mejor rendimiento diagnóstico que el cariotipo para individuos con discapacidad intelectual de origen desconocido, principalmente por su mayor sensibilidad para detectar deleciones y duplicaciones submicroscópicas. De hecho está implantada como estudio de primera línea en la mayoría de los países occidentales y está extendiéndose su disponibilidad para niños con discapacidad intelectual en sistemas sanitarios, como el NHS (*National Health Service*).

La **secuenciación del DNA** es el proceso para identificar el orden preciso de los nucleótidos en la molécula de DNA. En concreto, la tipo Sanger, desarrollada en 1970 y usada sistemáticamente en los laboratorios desde 1990, es muy efectiva para identificar mutaciones en genes simples con función bien conocida. Se utiliza para confirmar una sospecha clínica y realizar estudios familiares. Durante 25 años se ha mantenido como “*gold estándar*” para la detección de mutaciones por su sensibilidad, exactitud, robustez y fiabilidad. Se ha usado para secuenciar el primer genoma humano, proyecto que requirió casi diez años y tres mil millones de dólares⁵.

La demanda de técnicas de secuenciación de bajo coste, ha motivado el desarrollo de tecnologías de secuenciación de alto rendimiento, en cuyo proceso se producen miles o millones de secuencias al mismo tiempo. Estas tecnologías, denominadas en su conjunto NGS (del inglés, *next-generation sequencing*), reducen el coste, pero generalmente presentan baja precisión⁵.

La **NGS** se desarrolló durante la primera década de este siglo. La rapidez de su desarrollo, fue reflejada por la profesora Frances Flinter⁶ que sugirió que la secuenciación del genoma humano completo (WGS, del

inglés *whole genome sequencing*) podría realizarse en pocos días y a un coste de algunos miles de libras. Sin embargo, ella expuso la necesidad de considerar el importante coste adicional asociado al análisis, interpretación y almacenamiento de los datos. La secuenciación del genoma, podría ser interesante para la investigación, pero no tendría aplicación directa en la clínica. Sugirió así mismo que, en aquel momento, el mejor enfoque para maximizar el beneficio del paciente ante una sospecha de delección o duplicación cromosómica sería el CGHa; la secuenciación del exoma completo sería aplicable cuando no se conociese el gen concreto, aunque si la vía afectada. Así mismo sugirió que, además de elegir la tecnología más adecuada, habría que considerar siempre la infraestructura necesaria para el análisis de datos, interpretación de resultados, así como el traslado de la información a pacientes y familiares.

La secuenciación del **exoma** para identificar la causa genética de discapacidad intelectual severa (con CI < 50) no sindrómica, fue usada por Ligt *et al.*⁷ en 100 pacientes en los que las pruebas genéticas previas y el estudio de *arrays* no habían identificado la causa. Para ello se extrajo el DNA de los sujetos y de sus padres, identificando la causa genética en el 16 % de los casos. En la mayoría de estos, estas causas habían sido previamente asociadas a discapacidad intelectual. Se identificaron también 19 variantes genéticas *de novo*, pero no se pudo establecer el significado clínico.

Actualmente, como parte del análisis del exoma dirigido a genes de interés, está en uso la secuenciación del llamado exoma clínico, mediante *kits* desarrollados por la industria. Llamamos “exoma clínico” al conjunto de cerca de 5.000 genes incluidos en el catálogo OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*) y asociados a fenotipos clínicamente relevantes.

Algunos estudios se han centrado en la efectividad de la secuenciación del genoma completo. Jacob *et al.*⁸ informaron sobre su experiencia en el uso de esta técnica de laboratorio diseñada para investigación, convertida en una herramienta de utilidad clínica. Realizaron un potencial diagnóstico en el 34 % de los casos pero fallaron en el 39 %. Los autores sugirieron que la experiencia con la técnica podría aumentar los positivos.

El estudio de Beale *et al.*⁴, junto a otros cuatro informes de síntesis publicados en los tres últimos años^{9,10,11,12}, han sido la referencia básica para el desarrollo de este trabajo, si bien ninguno de estos últimos hace una valoración crítica de la calidad de los estudios incluidos.

Justificación del estudio

Muchos pacientes con síndromes de origen genético, entre los que se encuentran los asociados a dismorfias, permanecen aún sin diagnóstico

específico. La aparición de las técnicas de NGS que permiten la secuenciación simultánea de enormes cantidades de DNA y la progresiva aparición de publicaciones, han conllevado la creciente demanda de la aplicación de estudios del exoma en el contexto del diagnóstico de las dismorfias pediátricas. Sin embargo, su incorporación al diagnóstico de rutina es controvertida por el significado y manejo de la información a nivel individual.

Debido a la ausencia de evidencia suficiente sobre los escenarios clínicos en los que resultaría de utilidad, desde una unidad asistencial del sistema sanitario público de Andalucía implicada en el tratamiento de niños con anomalías dismórficas, se propuso a la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) determinar su efectividad y seguridad con el fin de valorar su introducción sistemática en el sistema sanitario. Tras un proceso de priorización, su evaluación fue seleccionada por la Comisión de prestaciones, aseguramiento y financiación del SNS, e incluido en el Plan Nacional de 2016.

Objetivo

El objetivo de este informe es actualizar el conocimiento sobre la utilidad de la secuenciación del exoma completo (WES) en las dismorfias (con o sin discapacidad intelectual) en el ámbito clínico. Se pretende por tanto dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación:

En los pacientes menores de 18 años con dismorfias (con o sin discapacidad intelectual) ¿Tiene utilidad clínica en términos de rendimiento diagnóstico la secuenciación del exoma completo?

Los objetivos específicos del proyecto son:

- Elaborar un mapa de evidencia sobre la secuenciación del exoma completo, en función de las características dismórficas de los pacientes, diagnóstico clínico y gen asociado.
- Establecer el rendimiento diagnóstico de la prueba en función de las características de los pacientes y de los estudios.
- Identificar los aspectos éticos y organizativos asociados al uso de la técnica.

Metodología

Este trabajo es un Informe de evaluación de tecnologías sanitarias, en el que se han incluido las dimensiones referidas a rendimiento diagnóstico y aspectos éticos y organizativos. Hemos seguido la metodología de mapas de evidencia, según la revisión de Myake-Lye *et al.* 2016¹³, con énfasis en los aspectos ya conocidos de la tecnología.

Se ha realizado una revisión estructurada de la literatura siguiendo las recomendaciones de la declaración PRISMA¹⁴, aunque de forma incompleta porque no hemos analizado el riesgo de sesgo en todos los estudios (ver más adelante).

Criterios de selección

Se seleccionaron los artículos que cumplieran los siguientes criterios de inclusión:

- Población: pacientes menores de 18 años con dismorfia (asociada o no a discapacidad intelectual). En las dimensiones ética y organizativa se consideró el diagnóstico orientado a la patología genética, no específicamente dismorfica.
- Intervención: secuenciación y análisis del exoma completo con intención de establecer un diagnóstico etiológico.

Las variables de resultados fueron abordadas específicamente según las dimensiones:

- Aspectos diagnósticos:
 - rendimiento diagnóstico global y por características específicas de los estudios o de los pacientes
 - validez analítica
 - validez clínica
 - utilidad clínica.
- Aspectos éticos: aspectos morales y éticos en la indicación y comunicación de los resultados del diagnóstico genético.
- Impacto de la secuenciación del exoma en las organizaciones sanitarias.

Métodos de búsqueda

La búsqueda bibliográfica se realizó de forma específica según las distintas medidas de resultados. Para todas ellas se incluyeron todo tipo de estudios, con la excepción de editoriales y comunicaciones a congresos, acotando por idiomas español, francés, inglés o alemán. Las estrategias de búsqueda se

muestran en el Anexo 1. Los registros identificados en la búsqueda fueron gestionados con Mendeley® para el control de duplicados y etiquetado de los seleccionados.

El control de calidad de los datos se realizó mediante controles en la grabación (valores válidos, blancos etc.), estandarización de valores tanto *a priori* (en el caso de mutación y cuadro clínico) como *a posteriori* (en el caso del diagnóstico), eliminación de duplicados y reglas de validación para detección de inconsistencias. La información se extrajo a partir del título y el resumen, revisándose a texto completo cuando fue necesario. En los estudios de familias y pacientes afectos independientes siempre se extrajo a partir del texto completo. Se utilizó el programa Epiinfo v7.2 para la tabulación de datos y cálculos estadísticos.

Para las variables de resultados diagnósticos se consultaron las bases de datos EMBASE, MEDLINE, SCI y PUBMED^A sin fechas límite de inicio (excepto SCI, que se estableció a partir de 2011) hasta el 15 de marzo de 2016. También se exploraron, la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías (INAHTA) a través de la base de datos del *Center for Reviews and Dissemination* (CRD, Universidad de York) hasta enero de 2015 y la *POP Database de European Network on Health Technology Assessment* (EUnetHTA), la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y la Cochrane Library hasta marzo de 2016. Se revisaron los sitios web de agencias no incluidas en INAHTA y de instituciones nacionales e internacionales, como *Genetic Testing Registry* (GTR)^B, el registro *Mc Kesson Diagnostics Exchange*^C, *Gene Tests*^D, *Gene Reviews*^E, el directorio de pruebas genéticas de *Association for Molecular Pathology Test Directory AMP Directory*^F, el catálogo de anomalías genéticas de *On line Mendelian Inheritance in Man* (OMIM)^G, la página del proyecto de la Comisión Europea *Euro Gen Test*^H, la base de datos de genética humana *Gene Cards*^I y la base de datos para la interpretación de variantes genómicas DECIPHER^J. Se revisaron los registros de ensayos clínicos de la Cochrane Library, el

A PubMed fue utilizada para la consulta del pre-Medline, o conjunto de referencias sin descripción MeSH que están siendo procesados (*inprocess*) o han sido publicados en web antes de impresión (*ahead of print*)

B www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/

C <https://app.mckessondex.com>

D www.genetests.org

E www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/

F www.amptestdirectory.org/

G <http://omim.org/>

H www.eurogentest.org

I <http://www.genecards.org/>

J <https://decipher.sanger.ac.uk/>

registro de ensayos clínicos de EE.UU. clinicaltrials.gov^K, el Metaregister of Controlled Trials^L y el *International Clinical Trials Registry Platform*^M de la OMS.

Para la valoración de los aspectos éticos, la consulta se realizó a través de MEDLINE sin fecha de comienzo, y hasta el 30 de septiembre de 2016. Adicionalmente, se hizo una búsqueda, en centros de investigación sobre bioética tales como *The Hastings Center*^N, *Centre for Research Ethics & Bioethics*^O, *The Nuffield Council on Bioethics*^P y University of Toronto Joint Centre for Bioethics^Q hasta diciembre de 2015,

Para la dimensión organizativa se realizó una consulta en MEDLINE, en el periodo comprendido entre los años 2010 y 2016 (30 de septiembre). También se hizo una búsqueda hasta enero de 2015 en la Red INAHTA a través de la base de datos del CRD y, hasta marzo de 2016, en la POP Database de EUnetHTA, la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y la Cochrane Library. Se revisaron los sitios web de agencias no incluidas en INAHTA y de instituciones nacionales e internacionales.

Selección de datos y valoración de la calidad

Para la selección y extracción de datos, en los estudios de resultados diagnósticos, dos autores (FJGL, MJAR) realizaron un pilotaje con 30 registros. Las dudas sobre la consideración de dismorfia de las entidades clínicas halladas en la búsqueda, se resolvieron consultando la base de datos OMIM. La selección de los artículos a partir del título y resumen fue realizada por pares, interviniendo tres autores (FJGL, MJAR, FSJ) y las discrepancias fueron resueltas por consenso. Un autor (FJGL) extrajo y registró la información, que fue revisada por un segundo autor (MJAR o FSJ). Los estudios se clasificaron en función de la motivación que condujo a la secuenciación del exoma. Se consideró un estudio de “caso aislado” si la indicación tenía como objetivo estudiar un solo paciente, aunque posteriormente se analizasen otros miembros de la familia u otros pacientes sin relación entre ellos. Se clasificaron como estudios “familiares” cuando el objetivo inicial era estudiar un conjunto de familias que cumpliesen unos determinados requisitos. Los estudios de “pacientes afectos independientes”

K <http://clinicaltrial.gov/>

L <http://www.controlled-trials.com/mrct/>

M <http://www.who.int/trialsearch/Default.aspx>

N <http://www.thehastingscenter.org/>

O <http://www.crb.uu.se/>

P <http://nuffieldbioethics.org/>

Q <http://www.jcb.utoronto.ca/>

correspondieron a aquellos cuyo objeto fue analizar grupos de pacientes, seleccionados por cumplir determinados requisitos y no por la relación entre ellos (en general, resumen de la actividad de un laboratorio o estudios multicéntricos).

La tabulación de las dismorfias se realizó según los criterios de *Elements of Morphology: Human Malformation Terminology*^R.

En cuanto a la asociación entre el gen afectado y el cuadro clínico, se establecieron las siguientes categorías:

- variante conocida en un gen asociado a cuadro clínico,
- nueva variante en un gen asociado previamente a esa enfermedad, y
- variante de un gen no asociado previamente a esa enfermedad o solo a algunas de sus características.

Se adoptó la definición de “serie de casos” contemplada en *JBIC Critical Appraisal Checklist for Case Series*^{S,T}.

Tras el pilotaje, dos autores (MJAR y FSJ), de manera independiente, valoraron la calidad del resto de los estudios, dirimiéndose las diferencias por otros dos (FJGL y SB). Para la lectura crítica de la literatura científica sobre series de casos y la clasificación de la evidencia científica se utilizó la ficha de desarrollada por OSTEBA¹⁵. No se valoró la calidad en los estudios de caso aislado o en estudios familiares con menos de tres familias, así como, pacientes afectos independientes con menos de 5 casos.

Se realizó una tabulación de los resultados en función de las variables estudiadas. Se hicieron tabulaciones específicas para los estudios realizados a partir de familias o pacientes afectos independientes con un mayor detalle de resultados (incluyendo su objetivo, conclusión y calidad). En estas tabulaciones específicas no se incluyeron los estudios familiares con menos de tres familias o los estudios de pacientes afectos independientes con menos de 5 casos.

Se estableció la relación entre los genes afectados y sus manifestaciones dismórficas, así como la ocurrencia de trastornos en el desarrollo intelectual, de acuerdo con la metodología de “mapa de evidencia”

Se empleó un cuestionario específico previamente validado, para los aspectos diagnósticos, que fue registrado con EpiInfo v7.2, específicamente para los aspectos diagnósticos. El Anexo 2 presenta el cuestionario y los valores válidos en cada campo.

R <http://elementsofmorphology.nih.gov/>

S http://joannabriggs.org/assets/docs/critical-appraisal-tools/JBI_Critical_Appraisal-Checklist_for_Case_Series.pdf

T http://joannabriggs.org/assets/docs/critical-appraisal-tools/JBI_Critical_Appraisal-Checklist_for_Case_Series.pdf

Para la dimensión ética, un autor (FJGL) realizó la selección de artículos y la extracción de datos. Los estudios éticos fueron etiquetados según su contenido, tomando como referencia una clasificación previa establecida en una revisión sistemática¹⁶, que identificó materias relacionadas con producción o análisis de la información, comunicación de resultados o uso compartido de datos. Se hicieron tabulaciones cruzadas de los resultados en función de las etiquetas establecidas para cada estudio. No se realizaron cálculos estadísticos.

La selección de los artículos sobre impacto organizativo se realizó a partir del título y resumen por un autor (FJGL), utilizando la lectura a texto completo cuando la información era insuficiente. Para su clasificación, se tomó como referencia un trabajo¹⁶ con criterios de EUnetHTA¹⁷. Se agruparon los aspectos organizativos de la siguiente forma:

1. Gestión de la información.
2. Organización de los servicios.
3. Profesionales.
4. Población, pacientes y otros grupos de interés.

No se valoró el riesgo de sesgo en los estudios incluidos en esta dimensión. Se realizó una tabulación de los resultados en función de las etiquetas establecidas para cada estudio. Se hicieron tabulaciones cruzadas de los datos. No se realizaron cálculos estadísticos.

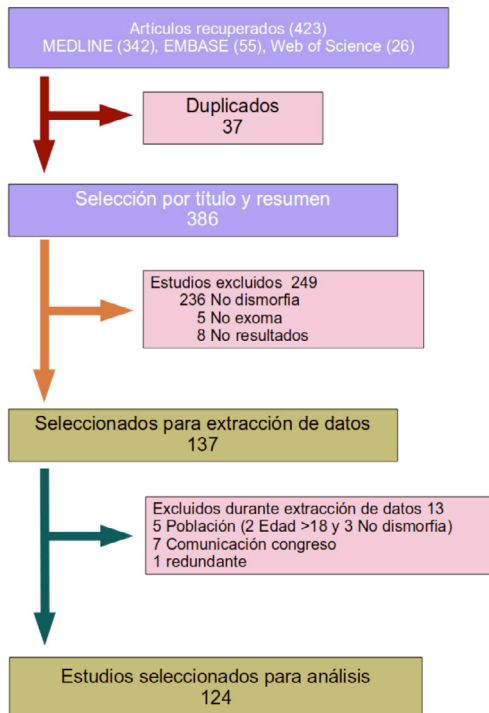
Resultados

Los siguientes apartados se refieren a los resultados relacionados con el diagnóstico propiamente dicho, destinando los dos últimos a los aspectos éticos y organizativos.

Resultados de la búsqueda

En la búsqueda bibliográfica se encontraron 423 artículos referidos al rendimiento diagnóstico de la secuenciación del exoma completo (386 una vez eliminados los duplicados). Se excluyeron por título y resumen 249, la mayoría (236) debido a que la población en estudio no presentaba dismorfias. Se extrajeron datos de 137 artículos, eliminándose 13 durante este proceso: Se analizaron finalmente los datos de 124 estudios (Figura 1, Anexo 3). En la revisión secundaria se recuperaron varios artículos de interés de los que se obtuvo información para la redacción de la introducción y discusión.

Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de documentos sobre rendimiento diagnóstico



No se encontró ninguna revisión sistemática ni informe de evaluación en las agencias y organismos de evaluación de tecnologías sanitarias revisados, que cumpliera con los criterios de inclusión. Tampoco se identificaron ensayos clínicos en marcha en enero 2016.

En todo el proceso de selección, el acuerdo entre los revisores fue bueno (índice de concordancia $K=0,67$), siendo bueno para una pareja de revisores ($K=0,73$) y moderado para la otra pareja ($K=0,59$).

Riesgo de sesgos y nivel de evidencia

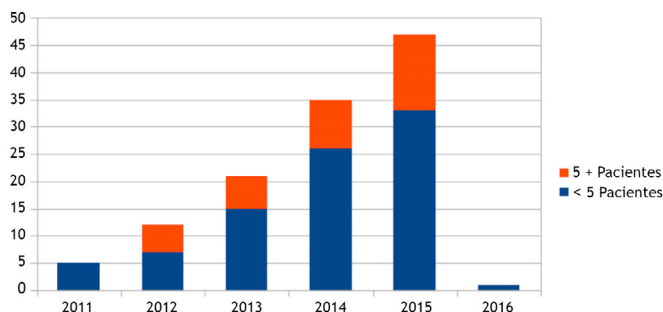
Se analizó la calidad en 30 estudios realizados en familias y pacientes afectos independientes, que incluían más de dos familias y más de cuatro pacientes respectivamente (Anexo 5). De acuerdo con las listas de comprobación utilizadas¹⁵, la calidad fue alta en 6, intermedia en 23 y baja en 1, detallados en el anexo referido. Para el conjunto de estudios, la calidad fue alta en cuanto a la comunicación de los resultados e intermedia para el resto de las dimensiones analizadas: definición de la pregunta de investigación, aspectos metodológicos, formulación de las conclusiones, declaración de intereses y validez externa. La valoración de la evidencia según la escala utilizada, fue alta para 6 estudios, media para 23 y baja para 1.

Los 94 estudios de casos aislados, según la lista de comprobación referida, resultaron de baja calidad.

Características de los estudios incluidos

Todos los estudios fueron series de casos publicados a partir del año 2011, con un incremento progresivo anual en el número de publicaciones, pasando de 5 publicaciones en el año 2011 a 47 en 2015. Se observa igualmente un incremento progresivo del número de trabajos que incluyen una muestra de más de 4 pacientes (Figura 2), hecho que se refleja igualmente en el número medio de pacientes incluidos en cada estudio, que pasó de 16 pacientes en el periodo 2011-2013 a 28, en el periodo 2014 a marzo 2016.

Figura 2. Artículos publicados por año según año y tamaño de la muestra (gráfica sumatoria)



La mayor parte de los estudios (66 %) fue de un caso aislado (aunque en ocasiones se incorporasen resultados de otros familiares) mientras que el 31 % fueron estudios de pacientes afectos independientes (generalmente resumen de la actividad de un laboratorio de genética o estudios multicéntricos); en el 3 % restante se estudiaron familias con alguna característica común. Se destaca el incremento observado en el año 2015 del número de estudios con pacientes afectos independientes (Tabla 1).

Los trabajos procedían fundamentalmente de EE.UU. y Reino Unido (64 y 35, respectivamente), seguidos de Alemania (6), Dinamarca (4) y Holanda (3). Dos trabajos procedieron de Japón, Suiza, Corea del Sur y Canadá respectivamente y uno de Marruecos, Turquía, Austria y España.

En cuanto a la declaración de intereses y financiación en los 30 estudios realizados en familias o en pacientes afectos independientes (que incluyeron más de 4 pacientes o más de 2 familias), no se hizo declaración de intereses en 8. En 3, no se especificó su fuente de financiación, y en el resto esta fue fundamentalmente pública (19) o por organizaciones sin ánimo de lucro (4), mixta pública y organizaciones sin ánimo de lucro (2), mixta pública e industria (1) y 1 por la industria.

Tabla 1. Número de estudios según tipo y año.

Año	Num de estudios con familias	Num de estudios con un caso aislado	Num de estudios con pacientes afectos independientes	TOTAL
2011	0	4	1	5
2012	0	4	8	12
2013	0	14	7	21
2014	4	28	6	38
2015	0	31	16	47
2016 (hasta marzo)	0	1	0	1
TOTAL	4	82	38	124

Los estudios incorporaron información sobre la secuenciación del exoma completo en un total de 3.091 pacientes pertenecientes a 1.976 familias (Tabla 2)

Tabla 2. Número de estudios y de pacientes según tamaño de los estudios.

Nº Pacientes por estudio	Estudios			Pacientes		
	Nº	%	% Acum	Nº	%	% Acum
1	45	37,19 %	37,19 %	45	1,46 %	1,46 %
2-4	42	34,71 %	71,90 %	116	3,75 %	5,21 %
5-24	21	17,37 %	89,26 %	160	5,18 %	10,38 %
25-49	2	1,66 %	90,91 %	65	2,10 %	12,49 %
50-99	2	1,66 %	92,56 %	143	4,63 %	17,11 %
100-199	5	4,15 %	96,69 %	676	21,87 %	38,98 %
200-299	2	1,66 %	98,35 %	452	14,63 %	53,61 %
300-999	1	0,83 %	99,17 %	301	9,74 %	63,35 %
> 1000	1	0,83 %	100,00 %	1133	36,65 %	100,00 %
TOTAL	121	100,00 %	100,00 %	3091	100,00 %	100,00 %

Nº: Número. %: Porcentaje. % Acum: Porcentaje acumulado

En tres de los cuatro estudios familiares se presentaron resultados por familias, pero no por pacientes. En el 72 % de los estudios se estudiaron 4 pacientes o menos (color rojo de la tabla); mientras que el 61 % de todos los pacientes estudiados proceden de cuatro estudios (color verde de la tabla).

El 94 % de los pacientes (2.906/3.091) fueron analizados en el marco de estudios sobre pacientes afectos independientes. La mayoría de los estudios fue de menos de 5 pacientes, el porcentaje de pacientes incluidos en los mismos solo representó el 5 % del total.

La media y mediana de edad de los pacientes fue de 6 años, aunque no todos los estudios aportaban la información. La razón de varón a mujer fue de 1,15 (53 % varones).

En 782 pacientes (25 %) se dispuso de información acerca del diagnóstico clínico de presunción antes de realizar la secuenciación del exoma completo. Los diagnósticos más frecuentes previos al estudio fueron: síndrome oro-facio-digital, distrofia torácica asfíxica de Jeune, vitreo-retinopatía exudativa familiar, síndrome de Cornelia de Lange vs síndrome Wiedeman Steiner, disqueratosis congénita vs síndrome de Hoyeraal-Hreidasson, síndrome de Shprintzen-Goldberg, síndrome de Kabuki, defecto de cierre de fisura óptica, enanismo microcefálico primordial, síndrome de Coffin-Siris y síndrome de Nicolaides-Baraitser. El 75 % de

los pacientes no dispuso de diagnóstico previo; en 333 pacientes (11 %) se observaban rasgos no asociados a ningún síndrome concreto o identificable, y en 1.976 pacientes (64 %) se trataba de estudios de pacientes afectos independientes con diversidad de diagnósticos. (Anexo 4).

En el 12 % de todos los pacientes se describió consanguinidad en la historia familiar, siendo mayor el porcentaje en pacientes procedentes de un caso aislado (31 %) que en los pacientes afectos independientes (10 %). En los estudios realizados en familias, esta información no estaba expresada por pacientes, por lo que no se incluyó. (Tabla 3).

Tabla 3. Pacientes con consanguinidad en la historia familiar				
Consanguinidad	Tipo de estudio			
	Caso aislado		Pacientes afectos independientes	
	Nº	%	Nº	%
Si	56	30,94	299	10,20
No	125	69,06	2607	89,71
Total	181	100	2906	100

En la Tabla 4 se relacionan las características dismórficas de los pacientes. Esta información estaba disponible en 1.320 pacientes (42 %). Las dismorfias más frecuentes se localizaron en cabeza y cuello (93 %), seguidas a cierta distancia por los trastornos esqueléticos (34 %). Cabe destacar que algunos pacientes pudieron presentar dismorfias en más de una localización. Adicionalmente, el 44 % de los pacientes presentaron trastornos relacionados con su desarrollo intelectual (datos no mostrados).

En 1.047 pacientes (33,87 %) se disponía información acerca de la presencia o no de fenotipos similares al suyo en alguno de sus progenitores.

En los estudios de casos aislados o en los de familias en las que se dieron resultados por pacientes, se disponía de esta información para todos los pacientes incluidos en los estudios (181 y 4 respectivamente). En los pacientes incluidos en estudios de pacientes afectos independientes este dato estaba informado en 862 pacientes (41,12 %).

Cuando se disponía de esta información, el 11,74 % de estos pacientes tuvo algún progenitor con un fenotipo similar, ascendiendo al 23,75 % en los estudios de un caso aislado y descendiendo al 8,81 % en los estudios de pacientes afectos independientes. (Tabla 5).

Tabla 4. Localización de las dismorfias		
Localización	Nº Pacientes	% Pacientes
Cabeza y cuello	1.230	93,18
Esqueleto	456	34,54
Extremidades	372	28,18
Tórax	337	25,50
Crecimiento	105	7,95
Ojo	78	5,90
Orejas	74	5,60

En los estudios en familias se desconocía o no estaba informado este dato en 17 familias (20,73 %). Para las que si se conocía, algún progenitor presentaba un fenotipo similar en 4 (6,15 %) y no lo presentaba en 61 (93,84 %).

Tabla 5. Pacientes con fenotipo similar en sus progenitores								
	Un caso aislado		Familias*		Afectos independientes		Total	
	Número	%	Número	%	Número	%	Número	%
Si	43	23,75	4		76	8,81	123	11,74
No	138	76,25			786	91,19	924	88,25
Subtotal	181	100	4		862	100	1.047	100
Desconocido	0	0			2.044	70,33	2.044	66,12
Total	181	100	4		2.906	100	3.091	100

* Resultados de un estudio en el que se dieron resultados por pacientes.

Con respecto al patrón hereditario, en 14 estudios (11 %), que incluían 949 pacientes (30 %), no se hizo explícito. En los estudios en los que se disponía de esta información, el 77,49 % de los pacientes presentó mutaciones *de novo*, el 19 % herencia autosómica recesiva, el 2,2 % herencia ligada al cromosoma X y el 1,30 % herencia autonómica dominante (Tabla 6).

Tabla 6. Patrón hereditario.

Herencia	Estudios		Pacientes	
	Número	%	Número	%
De novo	53	48,18	1.660	77,49
Dominante	8	7,27	28	1,30
Ligada a X	7	6,36	47	2,2
Recesiva	42	38,18	407	19
Total herencia	110	100	2.142	100
No consta	14	11,29	949	30,70
Total	124	100	3.091	100

Con respecto a las pruebas genéticas realizadas previamente a la secuenciación del exoma completo, en el 63 % de los trabajos se especificó que se había hecho un estudio molecular previo. De los 34 trabajos en los que se informó sobre método de secuenciación, ésta fue Sanger en 30 y NGS en 4. Con posterioridad a la técnica del exoma, en el 94 % de los estudios se indicó que se había hecho secuenciación de Sanger confirmatoria.

Resultados de los estudios

La secuenciación del exoma completo dio un resultado positivo en 947 de los 3.091 pacientes estudiados. En 92 con resultado positivo (9,71 %) se estableció un diagnóstico o se modificó el diagnóstico de sospecha. Este porcentaje ascendió al 23 % (46/200) en los pacientes pertenecientes a estudios de un caso aislado y descendió al 5,65 % (42/743) para los pacientes afectos independientes.

Teniendo en cuenta el total de los pacientes testados, su utilidad clínica fue del 2,97 %. Para los estudios de un caso resultó del 21,29 % y para los afectos independientes del 1,46 % (Tabla 7).

Tabla 7. Utilidad diagnóstica

Tipo de estudio	Número de Pacientes	Resultado positivo	Pacientes en los que se cambió el diagnóstico	
			Número	% sobre número de Pacientes
Un caso aislado	216	200	46	21,29 %
Familias	4	4	4	
Afectos independientes	2.871	743	42	1,46 %
Total	3.091	947	92	2,97 %

Según se muestra en la Tabla 8, se desconocía la variación genética en el 63,99 % de los pacientes con resultados positivos. Para los que era conocida, el 54,42 % presentó una variante de un gen aún no asociado al cuadro clínico o solo a algunas características, el 30,49 % una variante conocida en un gen ya asociado al cuadro clínico y el 14,07 % a variante nueva en un gen ya asociado al cuadro clínico.

	Estudios		Pacientes	
	Número	%	Número	%
Variante conocida en un gen ya asociado al cuadro clínico	27	22,13	104	30,49
Nueva variante en un gen ya asociado al cuadro clínico	21	17,21	48	14,07
Variante de un gen no asociado al cuadro clínico o solo a algunas características	64	52,45	189	54,42
Subtotal	122	100	341	100
No aplicable o no informado	12	9,67	606	63,99
Total	124	100	947	100

Estudios de casos aislados

En este apartado se presentan los resultados de los estudios de casos aislados y de pacientes afectos independientes en los que se incluyeron menos de 5 pacientes. Cumplieron estas características 94 estudios, donde se incluyeron un total de 216 pacientes.

Según se muestra en la Tabla 9, en el 60,80 % de estos pacientes con resultados positivos en los que se disponía esta información, se identificó una variante de un gen aún no asociado al cuadro clínico o solo a algunas características. En el 23,11 % se identificó variante conocida en un gen ya asociado al cuadro clínico, mientras que en el 16,08 % se identificó una nueva variante en un gen ya asociado al cuadro clínico.

	Estudios		Pacientes	
	Número	%	Número	%
Variante conocida en un gen ya asociado al cuadro clínico	22	24,17	46	23,11
Nueva variante en un gen ya asociado al cuadro clínico	19	20,87	32	16,08
Variante de un gen aún no asociado al cuadro clínico o solo a algunas características	50	54,94	121	60,80
Subtotal	91	100	199	100
No aplicable o no informado	3	3,19	1	0,50
Total	94	100	200	100

En 46 pacientes de los 216 (21,29 %) se estableció o modificó sustancialmente el diagnóstico clínico. Estos resultados se muestran en el Anexo 6

Estudios de familias

En los 4 estudios de este grupo se incluyeron 82 familias, seleccionadas por ser consanguíneas y presentar alguna alteración genética o tener al menos un paciente con un diagnóstico de presunción específico.

En 36 familias (43,9 %) se estableció un diagnóstico genético en alguno de sus miembros. En todas estas familias, se identificó una variante de un gen aún no asociado al cuadro clínico del paciente o solo a algunas de sus características. En 32 de estas no hubo modificación del diagnóstico clínico previo y en cuatro se diagnosticó “Síndrome por defecto de TMC01” en pacientes que presentaban displasia cerebro-facio-torácica (Anexo 7).

Estudios de pacientes afectos independientes

En este apartado se presentan los resultados de los 26 estudios de este grupo, que incluyeron un total de 2.871 pacientes.

Los pacientes fueron seleccionados por presentar: trastornos genéticos en 6 estudios, trastornos en el desarrollo intelectual en 3, síndrome de Kabuki en 2, y otros síndromes específicos en 15. En 7 de los 26 estudios se especificaba entre sus objetivos el establecimiento de la relación entre fenotipo y genotipo.

Para los pacientes con resultados positivos, se desconocía el mecanismo hereditario en 337 (45,36 %); para aquellos en los que era conocida esta información, se determinó una herencia *de novo* en 376 (92,61 %), recesiva en 14 (3,44 %) y ligado al cromosoma X en 16 (3,94 %).

En 8 de los estudios, que incluían 605 pacientes con resultados positivos (el 81,42 %), no se dispuso de información detallada acerca de si las variantes habían sido previamente descritas o relacionadas con la patología en cuestión. En los 138 pacientes en los que sí se dispuso esta información, el 46,37 % presentó una variante de un gen aún no asociado al cuadro clínico o solo a algunas características, el 42,02 % una variante conocida en un gen ya asociado al cuadro clínico y el 11,59 % a variante nueva en un gen ya asociado al cuadro clínico (Tabla 10).

Tabla 10. Conocimiento previo de la variante genética resultante en estudios de pacientes afectos independientes.

	Estudios		Pacientes	
	Número	%	Número	%
Variante conocida en un gen ya asociado al cuadro clínico	5	27,77	58	42,02
Nueva variante en un gen ya asociado al cuadro clínico	2	11,11	16	11,59
Variante de un gen aún no asociado al cuadro clínico o solo a algunas características	11	61,11	64	46,37
Subtotal	18	100	138	100
No aplicable o no informado	8	30,76	605	81,42
Total	26	100	743	100

En 42 (1,46 %) de los 2.871 pacientes estudiados en este grupo, se estableció o modificó sustancialmente el diagnóstico clínico previo. En el Anexo 8 se muestran las especificaciones o modificaciones en el diagnóstico, observadas en los 7 estudios a los que pertenecían estos pacientes.

En el Anexo 9 se presentan las características y resultados principales de estos 26 estudios y sus 2.871 pacientes.

Mapa de evidencia: relación entre genes, cuadro sindrómico y dismorfias

Según se describe en la metodología, este apartado se desarrollaría de acuerdo con la metodología de mapa de evidencia¹³. Los resultados han presentado pocas agrupaciones en cuanto a genes o diagnóstico, lo cual supone una dificultad para su representación gráfica. No obstante se ha podido establecer una relación entre los genes, cuadro sindrómico y dismorfia.

En el Anexo 10 se relaciona un listado donde se presentan ordenados alfabéticamente los síndromes clínicos y sus genes asociados. Resaltamos que en un trabajo puede haber uno o más diagnósticos, al igual que varios trabajos pueden referirse al mismo síndrome, y este a su vez, estar asociado a distintos genes. Los diagnósticos que se encontraron relacionados con 4 o más genes fueron las distintas presentaciones de microftalmia, el síndrome de Cornelia de Lange, el síndrome de Joubert, el síndrome de Kabuki y el síndrome de Rubinstein-Taybi. Por otra parte, se identificaron 8 variantes genéticas en pacientes que presentaban rasgos no asociados a ningún síndrome conocido.

La relación existente entre las variantes genéticas y sus características dismórficas se presenta en el Anexo 11. Se dispone igualmente de acceso a su consulta en la base de datos en el material suplementario <http://www.aetsa.org/download/publicaciones/Suplementos-Exomas-Dismorfias.ods>.

Rendimiento diagnóstico

El rendimiento diagnóstico global de la secuenciación completa del exoma fue del 30,63 %. Se halló alguna mutación considerada causal en 947 de los 3.091 pacientes estudiados, observándose diferencias en función de las características de los estudios y de los pacientes, con un menor rendimiento (21,40 %) en los estudios que incluyeron más de 300 pacientes (Tabla 11).

Tabla 11. Rendimiento diagnóstico según tamaño de los estudios

	Tamaño de los estudios							Total
	< 5 pacientes	5 a 24	25 a 49	50 a 99	100 a 199	200 a 299	> de 300	
Pacientes estudiados	161	160	65	143	676	452	1.434	3.091
Resultados positivos*	158	140	20	33	165	124	307	947
Rendimiento %	98,13	87,5	30,76	23,07	24,40	27,43	21,40	30,63

*Resultado positivo se considera aquél que determina un gen y variante causal para el conjunto de rasgos clínicos del paciente

El mejor rendimiento diagnóstico se alcanzó en los estudios que incluyeron casos aislados, con un rendimiento del 92,59 % (200 de 216 pacientes), mientras que en los estudios de pacientes afectos independientes el rendimiento fue del 25,87 % (743 de 2.871 pacientes).

En los estudios sobre pacientes afectos independientes, no se observó diferencia entre el rendimiento diagnóstico entre los pacientes incluidos en los estudios considerados de calidad alta o media (28,96 y 28,36 % respectivamente); fue inferior en el único estudio de estas características considerado de calidad baja (3,26 %).

El total de pacientes estudiados pertenecían a 1.976 familias, hallándose alguna mutación considerada causal en el 37,55 % de las familias (742 familias). En los pacientes pertenecientes a familias consanguíneas se observó un rendimiento diagnóstico del 46,51 % (167 de 359 pacientes), superior al 28,55 % (780 de 2.732) observado en aquellos en los que no había consanguinidad en su familia.

No se disponía información acerca de las características fenotípicas de los padres en el 66 % de los pacientes estudiados. Para aquellos en los que sí se tenía esta información, el rendimiento diagnóstico fue del 34,95 % (43 de 123 pacientes) para los pacientes en los que algún progenitor presentaba algún rasgo fenotípico similar, y del 28,89 % (267 de 924).

En cuanto al rendimiento diagnóstico en función del patrón hereditario, los mejores resultados se obtuvieron para pacientes con patrón hereditario dominante o ligado a X (67,85 y 61,70 % respectivamente). (Tabla 12).

Tabla 12. Rendimiento diagnóstico según patrón hereditario.

	Estudiados	Positivos	Rendimiento %
De novo	1.660	456	27,46
Dominante	28	19	67,85
Ligada a X	47	29	61,70
Recesiva	407	97	23,83
Desconocida o no indicada	949	346	36,45
Total	3.091	947	30,66

El rendimiento fue mayor en los pacientes que presentaron trastornos en el desarrollo intelectual con un 36,89 % (214 de 580 pacientes), que en los que no lo presentaron con un 29,195 % (733 de 2511).

El rendimiento fue del 63,63 % (21 de 33 pacientes) para los que presentaban trastorno en su desarrollo intelectual y además alguno de sus progenitores presentaban un fenotipo similar. El resultado fue positivo en los 4 pacientes correspondientes a estudios en familias y en 17 de los 29 (58,62 %) correspondientes a estudios de casos aislados.

Este porcentaje fue del 61,5 % (43 de 70 pacientes) para los pacientes que presentaban trastorno en su desarrollo intelectual y además pertenecían a familias consanguíneas. El resultado fue positivo en los 28 pacientes estudiados a partir de casos aislados, en los 4 correspondientes a estudios en familias y en 11 de los 28 (28,94 %) pertenecientes a pacientes afectos independientes.

El resultado fue positivo en los 6 pacientes cuyos padres presentaban un fenotipo similar y además pertenecían a familias consanguíneas.

Aspectos éticos

En la búsqueda bibliográfica sobre aspectos éticos se localizaron 93 artículos, que tras aplicar los criterios de exclusión especificados en el apartado de metodología, se analizaron 66. La mayor parte de los trabajos incluidos (49) fueron revisiones narrativas, habiendo también una editorial y una carta al editor. Hubo trece estudios empíricos (5 cuantitativos y 8 cualitativos), una revisión sistemática y una revisión de la literatura. En cada estudio pudieron ser tratados más de un aspecto; la Tabla 13 los muestra agrupados según las dimensiones establecidas en la metodología.

La dimensión más frecuentemente tratada fue la comunicación de los resultados. Destacan entre los aspectos específicos, además de la comunicación de los resultados, los relacionados con los hallazgos secundarios y el consentimiento informado.

Tabla 13. Aspectos éticos tratados en la bibliografía*.

Producción de datos	Nº de estudios	Compartir datos	Nº de estudios
Relación entre clínica e investigación	7	Privacidad	12
Cribado en niños	6	Compartir datos	9
Pruebas sin consejo médico a través de internet	4	Confidencialidad	4
Necesidad de recursos económicos	4	Propiedad de los datos	3
Necesidad de recursos de personal	3	Discriminación genética	3
Selección de pacientes	2	Protección de datos	2
Transparencia Investigación	1	Historia clínica electrónica	1
Análisis de datos		Otros aspectos	
Hallazgos secundarios	25	Consentimiento informado	22
Interpretación de resultados	14	Maleficencia	9
Incertidumbre pronóstica	9	Mejor interés del niño	7
Almacenamiento de datos	6	Justicia distributiva	3
		Beneficencia	3
Comunicación de resultados		Desigualdades en salud	2
Comunicación de resultados, en general	26	Equidad	1
Comunicación de los resultados secundarios	24	Consentimiento informado niños	1
Comunicación hallazgos significado desconocido	4	Sobremedicalización	1
Comunicación de resultados a los familiares	5		
Derecho a no saber	3		
Interrupción del embarazo	2		
Comunicación de hallazgos prenatales	1		
Comunicación de resultados en niños	1		

* Puede analizarse más de un aspecto ético en cada estudio.

Aspectos organizativos

A través de la búsqueda bibliográfica sobre aspectos organizativos de la secuenciación del exoma completo se localizaron 52 artículos, de los que se analizaron 43. En estos se identificaron 47 aspectos organizativos. Los aspectos tratados con mayor frecuencia fueron los relacionados con los pacientes o la población general, destacando por su importancia los temas relacionados con el consejo genético, que fue considerado en más de la mitad de los trabajos. Le sigue el interés por la reorganización de los procesos asistenciales así como los relacionados con la formación y roles profesionales. (Tabla 14)

Tabla 14. Aspectos organizativos tratados en la bibliografía

Información	Nº	Profesionales	Nº
Limitaciones para compartir información	1	Formación	7
Interpretación de los resultados	1	Perfiles Profesionales	5
		Rol de Enfermería	5
Organización	Nº	Población, pacientes	Nº
Reorganización de procesos asistenciales	9	Consejo genético	27
Colaboración nacional e internacional	5	Implicación de los pacientes	5
Colaboración entre instituciones y servicios	4	Relación con los grupos de interés	4
Retos en la gestión	1	Cultura (aceptación o rechazo de la tecnología)	3
Impacto en otras tecnologías	1	Necesidades de apoyo a las familias	3
Calidad	1	Educación y comunicación con la población	3
		Accesibilidad a la secuenciación del exoma	2

Debido a que el análisis de los contenidos de estos estudios, ha escapado a nuestro alcance, tras este análisis bibliométrico, aportamos algunas reflexiones relacionadas con los distintos estudios en el apartado de discusión.

Discusión

En este informe hemos tratado de determinar la capacidad que tiene, en términos de **rendimiento diagnóstico**, la secuenciación del exoma completo en pacientes menores de 18 años con dismorfias. Según este objetivo, esta tecnología presenta un rendimiento diagnóstico aproximado del 30 %, descendiendo al 21 % en los trabajos considerados de mejor calidad. Estos resultados sufren variaciones importantes en función de las características de los estudios y de sus poblaciones. Los mejores resultados se obtuvieron en pacientes que pertenecían a una de estas agrupaciones: 1) familias consanguíneas, 2) presentaban trastornos en el desarrollo intelectual, 3) tenían algún progenitor con un fenotipo similar al paciente o 4) la herencia mostraba un patrón dominante o ligado al cromosoma X (46 %, 37 %, 66 %, 67 % y 61 % respectivamente).

Hemos de tener en cuenta que muchos estudios no tienen información suficiente sobre las características fenotípicas de los progenitores, o en los que no queda explícito el patrón genético de la patología. La falta de homogeneidad en las publicaciones dificulta el trabajo de síntesis y es posible que haya afectado a la extracción de los datos en la revisión, si bien hemos tratado de minimizar este problema mediante la revisión de los datos por un segundo investigador. En este sentido, han sido publicadas propuestas editoriales¹⁸ para la homogenización de la comunicación científica de los resultados de los estudios de la secuenciación del exoma.

Entre las principales limitaciones de este trabajo figura que en la búsqueda se han recuperado fundamentalmente estudios de casos aislados, que, al tratarse de series de casos de un solo paciente, tienen asignado un bajo nivel de evidencia. El tamaño de la población incluida en los estudios está fuertemente asociado a la calidad de los estudios. A menor tamaño muestral, se observó menor precisión en la pregunta de investigación y descripción de la metodología y por tanto disminuyó la validez externa. La situación más extrema correspondió a los artículos sobre casos aislados, en los que el sesgo de publicación de resultados pudo ser muy importante, al comunicarse solo los resultados positivos¹⁹. A pesar de eso, aproximadamente la mitad de los pacientes procedía de unos pocos estudios de gran tamaño y mejor calidad, que mostraron como principal motivo de inclusión, un trastorno del desarrollo intelectual, aunque además presentasen dismorfias. La otra mitad de los pacientes fue incluida en los estudios debido a la presentación de algún síndrome específico o a rasgos clínicos dismórficos descritos en el contexto de la consanguinidad familiar.

Con respecto a las características de los pacientes, nos encontramos con limitaciones propias de la imprecisión del término dismorfia y las dificultades para su diagnóstico²⁰. Nuestra selección se ha basado en aquellos trabajos en los que existía una alteración morfológica manifiesta, a nivel macroscópico y como rasgo externo. Por otra parte, aunque un criterio de selección fue una edad inferior a 18 años, encontramos estudios que incluían pacientes con una edad superior; esta situación fue más frecuente en los estudios en familias y en aquéllos con pacientes afectos independientes, en los que los datos se publicaron agrupados, y no siempre fue posible individualizarlos.

De forma general, podemos decir que, en las publicaciones analizadas, existe una importante dispersión en las características dismórficas y de los genes asociados, apareciendo casos donde la afectación de un mismo gen origina características diferentes (heterogeneidad genética alélica). Esta heterogeneidad alélica es la base de la publicación de la mayoría de los trabajos, sobre todo de aquéllos estudios de casos aislados.

La clasificación de las dismorfias presentó dificultades. Las reflejadas más frecuentemente en nuestro estudio fueron las de cabeza y cuello, que representaron un 93 % de los casos. Este elevado porcentaje pone de manifiesto que los estudios fueron dirigidos hacia las manifestaciones fenotípicas más evidentes y quizás con más importancia en la vida del paciente. No obstante, hay que considerar que se trata de una categoría que no especifica la localización facial de la dismorfia, por lo que puede llevar a errores de generalización en la clasificación de determinadas alteraciones.

La selección de los estudios se basó en la realización de secuenciación del exoma completo, si bien no siempre se conoce si fue la prueba de base, y si en algunos trabajos realmente analizaron grupos de genes concretos utilizando filtros postsecuenciación. Para la mayor parte de los pacientes, se especificó la confirmación con secuenciación de Sanger.

A pesar de estas limitaciones, esta es la mejor aproximación que podemos hacer al rendimiento diagnóstico de la secuenciación del exoma completo en pacientes menores de 18 años con dismorfias.

Los resultados que hemos encontrado de mayor interés en cuanto al rendimiento diagnóstico son los de pacientes afectos independientes (25,87 %). Estos son similares a los publicados en una reciente revisión narrativa donde se describe una muestra de 80 familias con síndromes dismórficos, con rendimiento diagnóstico del 22,5 %²¹.

Aunque no disponemos de otros trabajos de síntesis referidos al uso de esta técnica en el diagnóstico de dismorfias, contamos en cambio con otros trabajos realizados sobre poblaciones sin dismorfia. Un informe de evaluación de tecnologías sanitarias⁹ basado en un estudio con pacientes con discapacidad intelectual/retraso mental o trastorno del espectro autista, que incluía 100 tríos (progenitores-afecto) mostraba un rendimiento diagnóstico

del 13 %. En el mismo sentido, los estudios que incluyeron más de 10 sujetos en una revisión bibliográfica de pacientes con sospecha de trastornos genéticos no diagnosticados y múltiples anomalías¹⁰, el rendimiento diagnóstico osciló entre el 10 y el 54 %. Otros trabajos de síntesis, no ofrecieron información sobre rendimiento diagnóstico, e incluyeron pacientes con cardiomiopatías y cánceres hereditarios¹¹, niños con trastornos del aprendizaje⁴, o niños con trastornos del desarrollo, discapacidad intelectual o trastorno del espectro autista¹².

Nuestros resultados son también concordantes con dos importantes estudios (no específicos para dismorfias) recogidos en una publicación²², en los que se encontró un rendimiento diagnóstico promedio del 25,2 %. Otros autores obtuvieron mejores resultados cuando analizaron tríos (31 %), alcanzando 41 % si además, los pacientes presentaban trastornos en el desarrollo intelectual.²³

El patrón hereditario de los pacientes de casos con herencia *de novo* (77,49 %) es parecida a la aportada en estudios recientes (74,3 %)²⁴. En nuestro análisis se refleja un reducido porcentaje de pacientes con herencia dominante y ligada al X frente a los casos *de novo* recesivos. Esto es, posiblemente, un reflejo de la mayor dificultad diagnóstica y, consecuentemente, un mayor uso de esta técnica en aquellos casos en los que los progenitores no presentan el fenotipo.

En comparación con las pruebas genéticas ya consolidadas, el resultado del rendimiento diagnóstico de la secuenciación del exoma completo, es prometedor. Así se pone de manifiesto en otros trabajos en los que, con un rendimiento diagnóstico del 25 %, se afirmaba que era superior al establecido para los test al uso. El rendimiento del cariotipo se ha estimado entre el 5 y el 15 %, ^{25,26,27} y el de análisis cromosómico con *microarray*, entre el 15 y el 20 %)^{25,28}. Para la secuenciación de Sanger se ofrece un rango de rendimiento diagnóstico del 3 al 15 % para genes asociados a fenotipos inespecíficos, y hasta un 47 % para los asociados a fenotipos más específicos y fáciles de identificar²⁹. A pesar de estos datos, no hay comparaciones rigurosas de la efectividad de la secuenciación completa del exoma con respecto a los métodos diagnósticos tradicionales⁴.

Si atendemos a las limitaciones técnicas que puede presentar la secuenciación completa del exoma en la actualidad, es previsible una mejora en los resultados de su rendimiento diagnóstico; estando previsto por una parte²⁹ una mejor detección de CNVs (variaciones en el número de copias, duplicaciones o deleciones), y por otra una mejora en los algoritmos de cálculo utilizados³⁰. La mejora en la selección de pacientes podría incidir igualmente en los resultados. La tendencia a la confluencia de los resultados sobre rendimiento diagnóstico de los estudios, según avanza la utilización de secuenciación del exoma completo, nos estaría orientando hacia una

madurez de la técnica. No obstante, hemos de tener en cuenta que estos resultados de rendimiento diagnóstico nos informan sobre la frecuencia con la que obtenemos un resultado positivo respecto al total de pacientes analizados. Sin embargo, no aporta datos de validez analítica en términos de sensibilidad y especificidad, valores predictivos o reproducibilidad (resultados en distintos laboratorios). Los test positivos son altamente precisos, pero los negativos lo serían menos al estar influenciados por la porción estudiada del gen³¹.

En el 9,71 % de los pacientes que presentaron resultados positivos se estableció un diagnóstico genético distinto al inicial o se modificó el diagnóstico de sospecha, por lo que los resultados de **validez clínica** fueron muy limitados. Los resultados fueron muy superiores para los estudios de un caso aislado, explicado en parte por el sesgo de publicación y por los criterios de selección de los pacientes. Aproximadamente en el 50 % de los nuevos diagnósticos, no se partía de un diagnóstico de sospecha, presentando los pacientes rasgos no asociados a ningún síndrome específico.

Otro aspecto de la validez clínica es la capacidad de establecer la relación entre fenotipo y genotipo. La prueba ha mostrado su utilidad para establecer nuevas asociaciones entre genes y fenotipos o aumentar el espectro fenotípico de entidades clínicas ya definidas. Esto se pone de manifiesto por el hecho de que, para la mayoría de los pacientes con resultados positivos, se identificó una variante de un gen no asociado previamente a los rasgos clínicos del paciente, o asociados solo a algunas de sus características. En nuestros resultados indicamos los trabajos de secuenciación del exoma que han servido para mostrar la asociación entre 149 genes y determinadas dismorfias, así como los genes asociados a 100 síndromes o situaciones clínicas con alguna manifestación dismórfica (Anexo 10).

Una vez más, los resultados presentan diferencias según el tipo de estudio. En los estudios a partir de un caso, no solo el diagnóstico de sospecha inicial fue menos evidente, sino que se estableció finalmente un diagnóstico con mayor éxito. Los criterios de selección de estos pacientes, así como el sesgo de publicación podrían explicar estas diferencias. Estos hechos nos llaman la atención acerca de la necesidad de disponer de unos criterios bien definidos sobre la utilización de la técnica. La ausencia de orientación diagnóstica podría justificar la indicación de la técnica en los casos aislados. En los trabajos revisados, podría estar ocurriendo que el estudio del exoma en pacientes aislados tuviera por finalidad el diagnóstico, mientras que en los afectos independientes la finalidad del estudio fuera la investigación.

En la valoración del **impacto de la tecnología en la atención al paciente**, es de destacar que en la mayoría de los informes de laboratorio sobre secuenciación del exoma, la principal categoría corresponde a las variantes de significado desconocido³² siendo muy limitada la información sobre su

efectividad, efectos no deseados, impacto en el proceso asistencial, o coste-efectividad. Aunque para algunos pacientes, establecer las causas genéticas de su patología puede cambiar el tratamiento y estrategia clínica, para la mayoría, los resultados no tendrán utilidad en este sentido. Sin embargo, aún en estos últimos, el diagnóstico les puede ser de gran ayuda dado que puede poner fin al sufrimiento asociado a la “odisea diagnóstica”³³, acompañado de procesos diagnósticos costosos, potencialmente invasivos y estresantes. En ocasiones excepcionales, puede suponer una ayuda para la familia en cuanto a consejo genético y diagnóstico prenatal; sin embargo, su impacto puede ser reducido si atendemos a los bajos rendimientos diagnósticos y al elevado porcentaje de diagnósticos *de novo*, con utilidad relativa solo en asesoramiento reproductivo.

De forma concreta, en niños con trastornos neurovegetativos, en los que el rendimiento diagnóstico es mayor, se modificó el manejo de la enfermedad en el 49 % de los pacientes y se cambió la dieta o medicamentos en el 19 %³⁴. Otros trabajos, también del ámbito neurológico, informan de su utilidad para finalizar tratamientos³⁵, y permitir el diagnóstico prenatal o el diagnóstico de otros miembros de la familia³⁶. Esto refuerza la necesidad de establecer las circunstancias en las que deben centrarse los esfuerzos diagnósticos.

Aunque los falsos positivos son excepcionales, la tasa de falsos negativos cambia en función de la región exómica estudiada, por lo que la secuenciación del exoma no es todavía una alternativa general a los genes o paneles de genes que han sido optimizados para una determinada condición³⁷.

Así pues, la secuenciación del exoma puede tener su utilidad en pacientes con enfermedades raras, clínica y genéticamente heterogéneas, de presentación atípica o inespecífica, en las que el diagnóstico es difícil. Por eso es usado principalmente para la detección de variantes raras en pacientes con sospecha de trastornos genéticos mendelianos y cuando es necesario testar múltiples genes y no tanto para enfermedades de causas más complejas o cáncer hereditario³⁶. Si se conoce el gen sospechoso, la ventaja de Sanger es clara, pero si no se conoce, las opciones pasarían por secuenciación NGS dirigida o secuenciación del exoma completo con la utilización de un filtro postanálisis adecuado.

En el 54,42 % de los pacientes, tras el resultado del exoma completo positivo, se encontró una variante de un gen no asociado previamente al síndrome o solo a algunas de sus características y en el 14,07 %, se halló una nueva variante de un gen previamente asociado. No obstante, hay que tomar con cautela estos datos, dado que esta información no era conocida para la mayoría de los pacientes. Por otra parte, es posible que haya un sesgo debido a la tendencia a publicar asociaciones etiológicas previamente no conocidas o variantes genéticas no descritas.

En este sentido, en la mayoría de los casos donde se obtuvo una variante genética causal, ya había una orientación previa hacia un síndrome determinado, resultando generalmente en la ampliación del espectro mutacional. Solo en el 10,8 % de pacientes, el conjunto de rasgos clínicos no pudo asociarse previamente a un síndrome conocido, posiblemente debido a una presentación atípica, lo que en estos casos resultó en la ampliación del espectro fenotípico asociado a un gen.

Por lo tanto, al margen de la utilidad clínica, la secuenciación del exoma es una potente herramienta de investigación. Esto se pone de manifiesto incluso en los estudios de un caso aislado, en los que se puede identificar una nueva variante causante de un síndrome, o la ampliación del espectro fenotípico en síndromes previamente establecidos. En los estudios incluidos en nuestro trabajo sobre familias y pacientes afectos, aparecen los fines clínicos y de investigación en ocasiones sin diferenciar, lo cual puede plantear problemas éticos.

La secuenciación del exoma completo presenta unas **implicaciones éticas** que pueden verse agravadas en el caso de las dismorfias en niños, con frecuencia acompañadas de trastornos del desarrollo intelectual. Teniendo en cuenta que estos casos pueden estar sujetos a un proceso diagnóstico largo, con importante sufrimiento para sus progenitores, el establecimiento del mismo supone un beneficio familiar. Por otro lado, implica también asumir las consecuencias que un resultado positivo y los hallazgos no buscados tienen para el paciente y para su familia³⁸. Lo anterior, unido a las limitaciones en el conocimiento sobre su efectividad diagnóstica, da protagonismo a la deliberación en torno a los principios de beneficencia y no maleficencia.

La mayoría de las publicaciones sobre los aspectos éticos relacionados con esta tecnología, se relacionan con el principio de autonomía. El uso de la tecnología en menores precisa un consentimiento por representación, en el que se pueden plantear problemas acerca de cuál es el mayor beneficio para el menor y, de acuerdo con su desarrollo intelectual, la capacidad para implicarse en el proceso de toma de decisiones. La baja edad de los individuos en los que se solicitan estos diagnósticos (6 años de media) y la alta prevalencia de trastornos del desarrollo intelectual (44 %, aproximadamente), trasladan estos conflictos a los padres y, en ocasiones, a otros familiares próximos.

La mayor preocupación desde el punto de vista ético se refiere a la comunicación de los resultados como probable reflejo del interés profesional. Así mismo, el análisis del exoma completo implica que pueden ser encontrados defectos genéticos en principio no buscados. Dos estudios²², que incluyen 2.800 pacientes adultos (sin considerar si presentaban dismorfias o no), identificaron una misma prevalencia de hallazgos no buscados (4,6 %). En estos estudios, el 3 % y el 1 % de los pacientes,

respectivamente, rechazaron recibir información sobre estos resultados. Algunos trabajos han indicado una prevalencia de hallazgos casuales en torno al 1-2 %^{39,40}. El problema de fondo, al establecer esta prevalencia, es la dificultad en la clasificación de la patogenicidad de las variantes genéticas y en las diferencias en la metodología usada en los laboratorios, como se pone de manifiesto en otro trabajo en el que la prevalencia fue del 8 % de las familias y del 5 % de las personas estudiadas⁴¹.

Aunque la mayoría de la población estudiada (98 %) era partidaria de recibir información sobre estos hallazgos secundarios, en un estudio en el que se encuesta a profesionales sanitarios, los genetistas muestran el porcentaje más bajo de disposición para recibir información y la población general e investigadores no sanitarios, el más elevado. Esto podría poner de manifiesto la dificultad para que se cumpla realmente la condición de información en el consentimiento⁴².

El consentimiento informado para recibir los resultados de la secuenciación del exoma completo presenta, en general, particularidades por lo que las recomendaciones habituales resultan insuficientes⁴³. Debe aportar unas expectativas realistas describir las implicaciones que tiene el diagnóstico, en el paciente y la familia, el plan de manejo de la enfermedad, y que el diagnóstico puede no significar un cambio en las decisiones clínicas ni una mejora del pronóstico, así como incluir la posibilidad de que puedan existir hallazgos secundarios no buscados^{44,45}.

Existe una diversidad de estrategias sobre cómo comunicar los resultados, siendo necesario valorar los contextos sociales y los sistemas de valores de los profesionales y los pacientes⁴⁶. Dada la complejidad del tema, existen iniciativas gubernamentales para identificar los procedimientos más adecuados para la comunicación de estos resultados⁴⁷.

En ausencia de guías precisas para el uso de la secuenciación del exoma completo, la referencia más próxima es la Guía para el diagnóstico de secuenciación de nueva generación de EuroGen test y la *European Society of Human Genetics*⁴⁸ en cuya declaración nº 24 se recoge que los requisitos en la comunicación de los resultados dependerán de la finalidad de la prueba, dejando muy claro que la prueba no puede ser usada para excluir un diagnóstico clínico concreto. Así mismo, en el punto 34:4 se indica que podemos considerar los resultados de la prueba como generadores de hipótesis y que como diagnóstico son aceptables, si el objetivo es obtener un diagnóstico sobre de genes de los que conocemos su vinculación con la enfermedad.

Finalmente, desde la perspectiva de la utilización de recursos, hay que tener en cuenta el principio de justicia en el acceso a la técnica. Es preciso establecer cuáles son los criterios de uso adecuado y sus limitaciones, que vienen dadas más por la incertidumbre de su indicación que por su coste.

Entre los temas tratados por la literatura especializada y puestos en evidencia por la revisión bibliográfica sobre **impacto de la secuenciación del exoma en las instituciones sanitarias**, destaca en primer lugar, el consejo genético, y están cobrando una creciente importancia relativa las publicaciones relacionadas con la comunicación de los resultados. Otros dos temas de interés son la formación de los profesionales y la reordenación de procesos asistenciales. Las publicaciones reflejan un menor interés en el impacto de la información sobre el tratamiento⁴.

La secuenciación del exoma completo no es una prueba diagnóstica disponible habitualmente en la cartera de servicios del Sistema Nacional de Salud. Su incorporación como recurso de diagnóstico genético podría implicar cambios en los procedimientos de trabajo en relación a otras pruebas genéticas. Por ello, se hace necesario definir los criterios de uso de la tecnología y elaborar especificaciones adicionales tanto para el consentimiento informado para realizar la prueba, como para el consejo genético.

Los aspectos relacionados con la seguridad y la privacidad de la información clínica del paciente tienen gran importancia. Por una parte, está la relacionada con la información a incorporar en la historia clínica y, por otra, las relacionadas con la protección de la misma.

Hay diversas iniciativas de investigación y organizativas en marcha, con proyectos de colaboración a nivel nacional, para explorar la incorporación experimental de la secuenciación del exoma en la clínica. Destacan *Deciphering Developmental Disorders Study* en el Reino Unido⁴⁹, el proyecto FORGE (*Finding of Rare Disease Genes*) del *Canada Consortium*, para el estudio de enfermedades raras en pediatría⁵⁰, o el *National Institutes of Health (NIH) Undiagnosed Diseases Program* en EE.UU.⁵¹. Estos proyectos están asociados en general al estudio de enfermedades raras en la infancia. Estas iniciativas son coherentes con las recomendaciones que los autores de los trabajos de más relevancia hacen sobre la utilización de la técnica en la práctica clínica: son necesarios estudios prospectivos que den respuesta a las preguntas abiertas sobre coste efectividad, precisión, rendimiento e integración en la atención sanitaria²⁹.

En el mismo sentido se pronuncia el informe del *National Institute for Health Research* del Reino Unido⁴, donde se expresa, que estas técnicas están indicadas sólo en el contexto de la investigación, dado que hay barreras para establecer su coste-efectividad por la incertidumbre de su rendimiento diagnóstico, la heterogeneidad de poblaciones y la falta de información sobre su impacto.

Conclusiones

1. La literatura recuperada para esta revisión ha sido mayoritariamente compuesta por estudios de series de casos de un solo paciente, que tienen asignado un bajo nivel de evidencia. La calidad de los estudios se relaciona directamente con el tamaño muestral estudiado.
2. Se desconoce el rendimiento diagnóstico exacto de la secuenciación del exoma en menores con dismorfias, con o sin trastorno del desarrollo intelectual. De la revisión efectuada se extrae un rendimiento diagnóstico aproximado del 30 %, descendiendo al 21 % en los trabajos considerados de mejor calidad.
3. Los mejores resultados se obtuvieron en pacientes que presentaban alguna de las siguientes condiciones: pertenecían a familias consanguíneas, presentaban trastornos en el desarrollo intelectual, tenían algún progenitor con un fenotipo similar o la herencia mostraba un patrón dominante o ligado al cromosoma X.
4. No hay comparaciones rigurosas de la efectividad de la secuenciación completa del exoma con respecto a los métodos diagnósticos tradicionales, aunque los datos publicados indican una ligera superioridad de esta tecnología sobre las técnicas habituales.
5. Aproximadamente en el 10 % de los pacientes con resultados positivos, se estableció un diagnóstico genético distinto al inicial o se modificó el diagnóstico de sospecha.
6. La prueba ha mostrado su utilidad para establecer nuevas asociaciones entre genes y fenotipos o aumentar el espectro fenotípico de entidades clínicas ya definidas.
7. La literatura revisada no nos permite conocer aspectos relevantes de la validez clínica como su sensibilidad, especificidad y valores predictivos, a la vez que se mantiene la incertidumbre en cuanto a su utilidad clínica. Tampoco nos permite extraer conclusiones relacionadas con el impacto en la atención al paciente, la efectividad, los efectos no deseados de su uso, el impacto en el proceso asistencial, o su coste-efectividad.
8. La secuenciación del exoma puede tener utilidad en pacientes con enfermedades raras, clínica y genéticamente heterogéneas así como de presentación atípica o inespecífica.
9. Nuestro estudio pone de manifiesto la utilidad clínica del análisis del exoma completo en un ámbito de investigación clínica, contribuyendo al

conocimiento del origen genético de determinadas enfermedades y a la ampliación de su espectro genético.

10. Desde el punto de vista ético, en la literatura revisada, la mayor preocupación se refiere a la comunicación de los resultados principales, manejo de los hallazgos secundarios y los relacionados con el consentimiento informado.
11. Las recomendaciones habituales relacionadas con el consentimiento informado, pueden resultar insuficientes en el caso de la secuenciación del exoma completo.

Referencias

1. Sadler TW. Langman's Medical Embriology. 11^a ed. Philadelphia: LWW; 2012. Chapter 5: Third to Eighth Weeks: The Embrionic Period. pp. 63-85.
2. 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;89:275-84.
3. Rabbani B, Tekin M, Mahdieh N. The promise of whole-exome sequencing in medical genetics. *J Hum Genet*. 2014;59: 5-15.
4. Beale S, Sanderson D, Sanniti A, Dundar Y, Boland A. A scoping study to explore the cost-effectiveness of next-generation sequencing compared with traditional genetic testing for the diagnosis of learning disabilities in children. *Health Technol Assess* 2015;19(46):1-90.
5. Collins FS, Morgan M, Patrinos A. The Human Genome Project: lessons from large-scale biology. *Science*. 2003;300:286-90.
6. Flintner F. Should we sequence everyone's genome? No. *BMJ*. 2013;346:f3132. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f3132>
7. de Ligt J, Willemsen M, van Bon B, Kleefstra T, Yntema H, Kroes T, et al. Diagnostic exome sequencing in persons with severe intellectual disability. *N Engl J Med*. 2012;367:1921-9.
8. Jacob H, Abrams K, Bick D, Brodie K, Dimmock D, Farrell M, et al. Genomics in clinical practice: lessons from the front lines. *Sci Transl Med*. 2013;5:194cm5. doi: 10.1126/scitranslmed.3006468
9. Soto N, López A, Pichón-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, et al. Secuenciación de exoma completo para pacientes con discapacidad intelectual/retraso mental o TEA. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Buenos Aires: IECS - Instituto de Efectividad Clínica Sanitaria. Noviembre de 2013. Informe de Respuesta Rápida N° 320.
10. BlueCross BlueShield Association (BCBS). Special Report: exome sequencing for clinical diagnosis of patients with suspected genetic disorders. Chicago: BCBS. 2013. TEC Assessment 28(3).
11. Canadian Agency for Drug and Technologies in Health (CADTH). Next generation DNA sequencing: a review of the cost effectiveness and guidelines. Ottawa: CADTH; 2014.

12. Sun F, Oristaglio J, Levy SE, Hakonarson H, Sullivan N, Fontanarosa J, et al. Genetic Testing for Developmental Disabilities, Intellectual Disability, and Autism Spectrum Disorder. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality. June 2015. AHRQ Publication No.15-EHC024-EF.
13. Miake-Lye IM, Hempel S, Shanman R, Shekelle PG. What is an evidence map? A systematic review of published evidence maps and their definitions, methods, and products. *Rev Syst.* 2016;5:28. doi:10.1186/s13643-016-0204-x.
14. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin.* 2010;135:507-11.
15. López de Argumedo M, Reviriego E, Andrió E, Rico R, Sobradillo N, Hurtado de Saracho I. Revisión externa y validación de instrumentos metodológicos para la Lectura Crítica y la síntesis de la evidencia científica. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (Osteba). 2006. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA Nº 2006/02.
16. Bertier G, Héту M, Joly Y. Unsolved challenges of clinical whole-exome sequencing: a systematic literature review of end-users' views. *BMC Med Genomics.* 2016;9(1):52. doi: 10.1186/s12920-016-0213-6.
17. European network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) Joint Action 2, Work Package 8. HTA Core Model® version 2.1 [Internet]. Diemen: EUnetHTA; 2015 [citado 17/04/17]. URL <http://www.corehta.info/BrowseModel.aspx>
18. European Journal of Medical Genetics. Author information pack. [citado 17/04/17]. URL <https://www.elsevier.com/journals/european-journal-of-medical-genetics/1769-7212?generatepdf=true>
19. Nissen T, Wynn R. The clinical case report: a review of its merits and limitations. *BMC Res Notes.* 2014;7:264. doi:10.1186/1756-0500-7-264.
20. Reardon W, Donnai D. Dysmorphology demystified. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007;92:225-9.
21. Sawyer SL, Hartley T, Dymont 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;89:275-84.
22. Levenson D. Whole-exome sequencing effective at diagnosing elusive genetic disorders: tests diagnose about 25 % of patients, find a variety of mutation types. *Am J Med Genet A.* 2015;167A(2):vii-viii.

23. Lee H, Deignan J, Dorrani N, Strom S, Kantarci S, Quintero-Rivera F, et al.. Clinical exome sequencing for genetic identification of rare Mendelian disorders. *JAMA*. 2014;312:1880–7.
24. Yang Y, Muzny DM, Xia F, Niu Z, Person R, Ding Y, et al: Molecular findings among patients referred for clinical whole-exome sequencing, *JAMA*. 2014; 312:1870–8,.
25. Levenson D. Whole-exome sequencing emerges as clinical diagnostic tool: testing method proves useful for diagnosing wide range of genetic disorders. *Am J Med Genet A* 2014;164A:ix–ix.
26. Shevell M, Ashwal S, Donley D, Flint J, Gingold M, Hirtz D et al. Practice parameter: evaluation of the child with global developmental delay: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2003;60:367–80.
27. Shaffer LG. American College of Medical Genetics guideline on the cytogenetic evaluation of the individual with developmental delay or mental retardation. *Genet Med*. 2005;7:650–4.
28. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, Brothman AR, Carter NP, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet*. 2010;86:749–64.
29. Yang Y, Muzny DM, Reid JG, Bainbridge MN, Willis A, Ward PA, et al. Clinical whole-exome sequencing for the diagnosis of Mendelian disorders. *N Engl J Med*. 2013;369:1502-11.
30. Retterer K, Scuffins J, Schmidt D, Lewis R, Pineda-Alvarez D, Stafford A, et al. Assessing copy number from exome sequencing and exome array CGH based on CNV spectrum in a large clinical cohort. *Genet Med*. 2015;17:623-9.
31. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). ACCE Model List of 44 Targeted Questions Aimed at a Comprehensive Review of Genetic Testing [Internet]. Atlanta: CDC. December 28, 2010 [citado 22/03/2017]. URL https://www.cdc.gov/genomics/gtesting/acce/acce_proj.htm
32. Jacob HJ. Next-generation sequencing for clinical diagnostics. *N Engl J Med*. 2013;369:1557-8.
33. Green ED, Guyer MS; National Human Genome Research Institute.. Charting a course for genomic medicine from base pairs to bedside. *Nature*. 2011;470(7333):204-13.

34. Soden SE, Saunders CJ, Willig LK, Farrow EG, Smith LD, Petrikin JE, et al. Effectiveness of exome and genome sequencing guided by acuity of illness for diagnosis of neurodevelopmental disorders. *Sci Transl Med* 2014;6:265ra168. doi:10.1126/scitranslmed.3010076.
35. Srivastava S, Cohen JS, Vernon H, Barañano K, McClellan R, Jamal L, et al. Clinical whole exome sequencing in child neurology practice. *Ann Neurol*. 2014;76:473-83.
36. Biesecker LG, Green RC. Diagnostic clinical genome and exome sequencing. *N Engl J Med*. 2014;371:1170.
37. Rehm HL. Disease-targeted sequencing: a cornerstone in the clinic. *Nat Rev Genet*. 2013;14:295-300
38. Christenhusz GM, Devriendt K, Dierickx K. To tell or not to tell? A systematic review of ethical reflections on incidental findings arising in genetics contexts. *Eur J Hum Genet*. 2013;21:248–55. doi: 10.1038/ejhg.2012.130.
39. Dorschner MO, Amendola LM, Turner EH, Robertson PD, Shirts BH, Gallego CJ, et al. Actionable, pathogenic incidental findings in 1,000 participants' exomes. *Am J Hum Genet*. 2013;93:631-40.
40. Amendola LM, Dorschner MO, Robertson PD, Salama JS, Hart R, Shirts BH, et al. Actionable exomic incidental findings in 6503 participants: challenges of variant classification. *Genome Res*. 2015;25:305–15.
41. Lawrence L, Sincan M, Markello T, Adams DR, Gill F, Godfrey R, et al. The implications of familial incidental findings from exome sequencing: the NIH Undiagnosed Diseases Program experience. *Genet Med*. 2014;16:741-50.
42. Middleton A, Morley KI, Bragin E, Firth HV, Hurles ME, Wright CF, et al. Attitudes of nearly 7000 health professionals, genomic researchers and publics toward the return of incidental results from sequencing research. *Eur J Hum Genet*. 2016;24:21–9.
43. National Human Genome Research Institute (NHGRI). Informed Consent for Genomics [Internet]. Bethesda: NHGRI. National Institutes of Health Research. 14/06/2016 [citado 17/04/17]. URL <https://www.genome.gov/27026588/>
44. ACMG Board of Directors. Points to consider for informed consent for genome/exome sequencing. *Genet Med* 2013;15:748-9.
45. Kalia SS, Adelman K, Bale SJ, Chung WK, Eng C, Evans JP, Herman GE, et al. Recommendations for reporting of secondary findings in clinical

- exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med.* 2017;19: 249–55.
46. Henderson GE, Wolf SM, Kuczynski KJ, Joffe S, Sharp RR, Parsons DW, et al. The challenge of informed consent and return of results in translational genomics: empirical analysis and recommendations. *J Law Med Ethics.* 2014;42:344-55.
 47. Matthijs G, Souche E, Alders M, Corveleyn A, Eck S, Feenstra I, et al. Guidelines for diagnostic next-generation sequencing. *Eur J Hum Genet.* 2016;24:2-5.
 48. Wright CF, Fitzgerald TW, Jones WD, Clayton S, McRae JF, van Kogelenberg M, et al. Genetic diagnosis of developmental disorders in the DDD study: a scalable analysis of genome-wide research data. *Lancet.* 2015;385:1305-14.
 49. Beaulieu CL, Majewski J, Schwartzentruber J, Samuels ME, Fernandez BA, Bernier FP, et al.; FORGE Canada Consortium. FORGE Canada Consortium: outcomes of a 2-year national rare-disease gene-discovery project. *Am J Hum Genet.* 2014;94:809-17.
 50. Gahl WA, Mulvihill JJ, Toro C, Markello TC, Wise AL, Ramoni RB, et al. The NIH Undiagnosed Diseases Program and Network: Applications to modern medicine. *Mol Genet Metab.* 2016;117:393-400.

Anexos

Anexo 1. Estrategia de búsqueda en las bases de datos documentales

Rendimiento diagnóstico

Base de datos: Ovid MEDLINE(R) without Revisions <1996 to March Week 1 2016>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <March 14, 2016>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <March 14, 2016>

1	Exome/ (2479)
2	Sequence Analysis, DNA/ (120068)
3	High-Throughput Nucleotide Sequencing/ (9357)
4	((DNA or gene) and (“sequence analysis” or sequencing)).ti,ab. (120364)
5	exome.mp. (6264)
6	5 and (2 or 3 or 4) (4260)
7	exp *Mutation/ (167599)
8	exp Polymorphism, Single Nucleotide/ (77425)
9	*Polymorphism, Genetic/ (44362)
10	(mutation\$ or polymorphism\$).ti,ab. (566568)
11	5 and (7 or 8 or 9 or 10) (4892)
12	1 or 6 or 11 (5818)
13	*Congenital Abnormalities/di, et [Diagnosis, Etiology] (1239)
14	*musculoskeletal abnormalities/di, et or exp *craniofacial abnormalities/di, et or exp *limb deformities, congenital/di, et (3207)
15	Facies/ (1978)
16	*Genomic Imprinting/ (3267)
17	*Developmental Disabilities/di, et [Diagnosis, Etiology] (2779)
18	Phenotype/ (136921)
19	exp *Rare Diseases/di, et, ge [Diagnosis, Etiology, Genetics] (454)
20	dysmorphism\$.m_titl. (284)
21	(exome and (diagnos* or undiagnos*) and (condition\$ or disease\$ or syndrom* or abnormalit*)).ti. (58)
22	13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 (148741)

23	12 and 22 (769)
24	21 or 23 (819)
25	limit 24 to “all child (0 to 18 years)” (342)

Aspectos éticos

Database: Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print <September 30, 2016>, Ovid MEDLINE(R) without Revisions <1996 to September Week 3 2016>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <September 30, 2016>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <September 30, 2016>

1	Exome/ (3072)
2	Sequence Analysis, DNA/ (125973)
3	High-Throughput Nucleotide Sequencing/ (12091)
4	((DNA or gene) and (“sequence analysis” or sequencing)).ti,ab. (130959)
5	exome.mp. (8171)
6	5 and (2 or 3 or 4) (5445)
7	exp *Mutation/ (173815)
8	exp Polymorphism, Single Nucleotide/ (83404)
9	*Polymorphism, Genetic/ (45304)
10	(mutation\$ or polymorphism\$).ti,ab. (600601)
11	5 and (7 or 8 or 9 or 10) (6305)
12	1 or 6 or 11 (7531)
13	ethics/ or bioethical issues/ or exp bioethics/ or exp “codes of ethics”/ or double effect principle/ or exp ethical analysis/ or ethical relativism/ or exp “ethical review”/ or exp ethics, professional/ or exp ethics, research/ or exp principle-based ethics/ (64607)
14	es.fs. (57476)
15	13 or 14 (99962)
16	(ethic* or bioethic* or moral*).ti,ab. (89985)
17	15 or 16 (147335)
18	12 and 17 (93)

Aspectos organizativos

Database: Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print <October 17, 2016>, Ovid MEDLINE(R) without Revisions <1996 to October Week 1 2016>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <October 03, 2016>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <October 03, 2016>

1	Exome/ (3084)
2	Sequence Analysis, DNA/ (126048)
3	High-Throughput Nucleotide Sequencing/ (12134)
4	((DNA or gene) and (“sequence analysis” or sequencing)).ti,ab. (131188)
5	exome.mp. (8224)
6	5 and (2 or 3 or 4) (5484)
7	exp *Mutation/ (173913)
8	exp Polymorphism, Single Nucleotide/ (83532)
9	*Polymorphism, Genetic/ (45334)
10	(mutation\$ or polymorphism\$).ti,ab. (601516)
11	5 and (7 or 8 or 9 or 10) (6355)
12	1 or 6 or 11 (7582)
13	*genetics, medical/ or *genetic counseling/ (5603)
14	*genetics, medical/og or *genetic counseling/og (163)
15	limit 13 to (guideline or practice guideline) (59)
16	limit 14 to yr=”2010 -Current” (52)
17	limit 15 to yr=”2010 -Current” (28)

Anexo 2. Cuestionario extracción de datos

Identificador	<input type="text" value="6a629717-10c5-4"/>	Primer Autor	<input type="text"/>	Año	<input type="text"/> a <input type="text"/> b <input type="text"/> c <input type="text"/>																				
URL	<input type="text"/>																								
Tipo de estudio	<input type="text"/>	Ambito de estudio	<input type="text"/>																						
Edad	<input type="text"/>																								
Sexo	<input type="text"/>																								
Indicar si ha habido un diagnostico clinico previo al Exoma																									
<input type="checkbox"/> Del caso <input type="checkbox"/> De la familia																									
Especificar diagnostico previo a Exoma. Si > 1 indicar "Varios"																									
<input type="text"/>																									
Padres con fenotipo similar <input type="text"/> <input type="checkbox"/> Consanguinidad																									
Estudio molecular del paciente		Sanger	Herencia																						
<input type="text"/>		<input type="text"/>	<input type="text"/>																						
Dismorfias y Des. Intelectual																									
<input type="checkbox"/> Trastorne Intelectual																									
<input type="checkbox"/> Cabeza y cuello																									
<input type="checkbox"/> Orejas																									
<input type="checkbox"/> Ojo																									
<input type="checkbox"/> Crecimiento																									
<input type="checkbox"/> Extremidades																									
<input type="checkbox"/> Torax																									
<input type="checkbox"/> Esqueleto																									
Gen 1 <input type="text"/> Gen 2 <input type="text"/> Gen 3 <input type="text"/> <input type="checkbox"/> Múltiples genes																									
Mutación y cuadro clínico <input type="text"/>																									
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Estudios en pacientes</th> <th>Test en pacientes</th> <th>Positivos</th> <th>Total estudiados</th> <th>Positivos</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> </tr> <tr> <th>Estudios en familias</th> <th>Familias estudiadas</th> <th>Familias positivas</th> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>						Estudios en pacientes	Test en pacientes	Positivos	Total estudiados	Positivos		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Estudios en familias	Familias estudiadas	Familias positivas				<input type="text"/>	<input type="text"/>		
Estudios en pacientes	Test en pacientes	Positivos	Total estudiados	Positivos																					
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>																					
Estudios en familias	Familias estudiadas	Familias positivas																							
	<input type="text"/>	<input type="text"/>																							
<input type="checkbox"/> Exoma cambió/especificó diagnóstico																									
Especificar diagnostico post Exoma. Si > 1 indicar "Varios" <input type="text"/>																									
Observaciones, aclaraciones o indicación de como completar la información																									
<input type="text"/>																									

Anexo 3. Artículos seleccionados

3.1 Rendimiento Diagnóstico

Estudios de casos aislados

Acevedo, A. C., Poulter, J. A., Alves, P. G., de Lima, C. L., Castro, L. C., Yamaguti, P. M., ... Mighell, A. J. (2015). Variability of systemic and oro-dental phenotype in two families with non-lethal Raine syndrome with FAM20C mutations. *BMC Medical Genetics*, 16, 8.

Al Badr, W., Al Bader, S., Otto, E., Hildebrandt, F., Ackley, T., Peng, W., ...Innis, J. W. (2011). Exome capture and massively parallel sequencing identifies a novel HPSE2 mutation in a Saudi Arabian child with Ochoa (urofacial) syndrome. *Journal of Pediatric Urology*, 7(5), 569–573.

Alazami, A. M., Kentab, A. Y., Faqeih, E., Mohamed, J. Y., Alkhalidi, H., Hijazi, H., & Alkuraya, F. S. (2015). A novel syndrome of Klippel-Feil anomaly, myopathy, and characteristic facies is linked to a null mutation in MYO18B. *Journal of Medical Genetics*, 52(6), 400–404.

Aldahmesh, M. A., Mohammed, J. Y., Al-Hazzaa, S., & Alkuraya, F. S. (2012). Homozygous null mutation in ODZ3 causes microphthalmia in humans. *Genetics in Medicine : Official Journal of the American College of Medical Genetics*, 14(11), 900–904.

Al-Maawali, A., Dupuis, L., Blaser, S., Heon, E., Tarnopolsky, M., Al-Murshedi, F., ... Mendoza-Londono, R. (2015). Prenatal growth restriction, retinal dystrophy, diabetes insipidus and white matter disease: expanding the spectrum of PRPS1-related disorders. *European Journal of Human Genetics : EJHG*, 23(3), 310–316.

Al-Sayed, M. D., Al-Zaidan, H., Albakheet, A., Hakami, H., Kenana, R., Al-Yafee, Y., ... Kaya, N. (2013). Mutations in NALCN cause an autosomal-recessive syndrome with severe hypotonia, speech impairment, and cognitive delay. *American Journal of Human Genetics*, 93(4), 721–726.

Asadollahi, R., Oneda, B., Sheth, F., Azzarello-Burri, S., Baldinger, R., Joset, P., ...Rauch, A. (2013). Dosage changes of MED13L further delineate its role in congenital heart defects and intellectual disability. *European Journal of Human Genetics : EJHG*, 21(10), 1100–1104.

Bacino, C. A., Dhar, S. U., Brunetti-Pierri, N., Lee, B., & Bonnen, P. E. (2012). WDR35 mutation in siblings with Sensenbrenner syndrome: a ciliopathy with variable phenotype. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 158A(11), 2917–2924.

Baquero-Montoya, C., Gil-Rodriguez, M.-C., Hernandez-Marcos, M., Teresa-Rodrigo, M.-E., Vicente-Gabas, A., Bernal, M.-L., ... Pie, J. (2014). Severe ipsilateral musculoskeletal involvement in a Cornelia de Lange patient with a novel NIPBL mutation. *European Journal of Medical Genetics*, 57(9), 503–509.

Barcena, C., Quesada, V., De Sandre-Giovannoli, A., Puente, D. A., Fernandez-Toral, J., Sigaudy, S., ... Lopez-Otin, C. (2014). Exome sequencing identifies a novel mutation in PIK3R1 as the cause of SHORT syndrome. *BMC Medical Genetics*, 15, 51.

Basel-Vanagaite, L., Dallapiccola, B., Ramirez-Solis, R., Segref, A., Thiele, H., Edwards, A., ... Borck, G. (2012). Deficiency for the ubiquitin ligase UBE3B in a blepharophimosis-ptosis-intellectual-disability syndrome. *American Journal of Human Genetics*, 91(6), 998–1010.

Basel-Vanagaite, L., Yilmaz, R., Tang, S., Reuter, M. S., Rahner, N., Grange, D. K., ... Borck, G. (2014). Expanding the clinical and mutational spectrum of Kaufman oculocerebrofacial syndrome with biallelic UBE3B mutations. *Human Genetics*, 133(7), 939–949.

Bayram, Y., Pehlivan, D., Karaca, E., Gambin, T., Jhangiani, S. N., Erdin, S., ... Lupski, J. R. (2014). Whole exome sequencing identifies three novel mutations in ANTXR1 in families with GAPO syndrome. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 164A(9), 2328–2334.

Boczek, N. J., Miller, E. M., Ye, D., Nesterenko, V. V., Tester, D. J., Antzelevitch, C., ... Ware, S. M. (2015). Novel Timothy syndrome mutation leading to increase in CACNA1C window current. *Heart Rhythm: The Official Journal of the Heart Rhythm Society*, 12(1), 211–219.

Borck, G., Hog, F., Dentici, M. L., Tan, P. L., Sowada, N., Medeira, A., ... Kubisch, C. (2015). BRF1 mutations alter RNA polymerase III-dependent transcription and cause neurodevelopmental anomalies. *Genome Research*, 25(2), 155–166.

Bramswig, N. C., Ludecke, H.-J., Alanay, Y., Albrecht, B., Barthelmie, A., Boduroglu, K., ... Wiczorek, D. (2015). Exome sequencing unravels unexpected differential diagnoses in individuals with the tentative diagnosis of Coffin-Siris and Nicolaides-Baraitser syndromes. *Human Genetics*, 134(6), 553–568.

Caglayan, A. O., Per, H., Akgumus, G., Gumus, H., Baranoski, J., Canpolat, M., ... Gunel, M. (2013). Whole-exome sequencing identified a patient with TMC01 defect syndrome and expands the phenotypic spectrum. *Clinical Genetics*, 84(4), 394–395.

Cao, R., Pu, T., Fang, S., Long, F., Xie, J., Xu, Y., ... Xu, R. (2015). Patients carrying 9q31.1-q32 deletion share common features with Cornelia de Lange Syndrome. *Cellular Physiology and Biochemistry: International Journal of Experimental Cellular Physiology, Biochemistry, and Pharmacology*, 35(1), 270–280.

Capo-Chichi, J.-M., Boissel, S., Brustein, E., Pickles, S., Fallet-Bianco, C., Nassif, C., ... Michaud, J. L. (2015). Disruption of CLPB is associated with congenital microcephaly, severe encephalopathy and 3-methylglutaconic aciduria. *Journal of Medical Genetics*, 52(5), 303–311.

Caputo, V., Bocchinfuso, G., Castori, M., Traversa, A., Pizzuti, A., Stella, L., ... Tartaglia, M. (2014). Novel SMAD4 mutation causing Myhre syndrome. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 164A(7), 1835–1840.

Carapito, R., Paul, N., Untrau, M., Ott, L., Corradini, N., Poignant, S., ... Bahram, S. (2014). A new mutation in the C-SH2 domain of PTPN11 causes Noonan syndrome with multiple giant cell lesions. *Journal of Human Genetics*, 59(1), 57–59.

Cartault, F., Munier, P., Jacquemont, M.-L., Vellayoudom, J., Doray, B., Payet, C., ... Cormier-Daire, V. (2015). Expanding the clinical spectrum of B4GALT7 deficiency: homozygous p.R270C mutation with founder effect causes Larsen of Reunion Island syndrome. *European Journal of Human Genetics: EJHG*, 23(1), 49–53.

Choi, A., Lao, R., Ling-Fung Tang, P., Wan, E., Mayer, W., Bardakjian, T., ... Slavotinek, A. (2015). Novel mutations in PXDN cause microphthalmia and anterior segment dysgenesis. *European Journal of Human Genetics: EJHG*, 23(3), 337–341.

Clayton-Smith, J., O'Sullivan, J., Daly, S., Bhaskar, S., Day, R., Anderson, B., ... Black, G. (2011). Whole-exome-sequencing identifies mutations in histone acetyltransferase gene KAT6B in individuals with the Say-Barber-Biesecker variant of Ohdo syndrome. *American Journal of Human Genetics*, 89(5), 675–681.

Dhamija, R., Kirmani, S., Wang, X., Ferber, M. J., Wieben, E. D., Lazaridis, K. N., & Babovic-Vuksanovic, D. (2014). Novel de novo heterozygous FGFR1 mutation in two siblings with Hartsfield syndrome: a case of gonadal mosaicism. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 164A(9), 2356–2359.

Dinwiddie, D. L., Soden, S. E., Saunders, C. J., Miller, N. A., Farrow, E. G., Smith, L. D., & Kingsmore, S. F. (2013). De novo frameshift mutation in ASXL3 in a patient with global developmental delay, microcephaly, and craniofacial anomalies. *BMC Medical Genomics*, 6, 32.

Docker, D., Schubach, M., Menzel, M., Spaich, C., Gabriel, H.-D., Zenker, M., ...Biskup, S. (2015). Germline PTPN11 and somatic PIK3CA variant in a boy with megalencephaly-capillary malformation syndrome (MCAP)--pure coincidence?. *European Journal of Human Genetics : EJHG*, 23(3), 409–412.

Doecker, D., Schubach, M., Menzel, M., Munz, M., Spaich, C., Biskup, S., & Bartholdi, D. (2014). Further delineation of the SATB2 phenotype. *European Journal of Human Genetics*, 22(8).

Field, M., Scheffer, I. E., Gill, D., Wilson, M., Christie, L., Shaw, M., ... Gecz, J. (2012). Expanding the molecular basis and phenotypic spectrum of X-linked Joubert syndrome associated with OFD1 mutations. *European Journal of Human Genetics : EJHG*, 20(7), 806–809.

Flex, E., Ciolfi, A., Caputo, V., Fodale, V., Leoni, C., Melis, D., ... Zampino, G. (2013). Loss of function of the E3 ubiquitin-protein ligase UBE3B causes Kaufman oculocerebrofacial syndrome. *Journal of Medical Genetics*, 50(8), 493–499.

Fröhler, S., Kieslich, M., Langnick, C., Feldkamp, M., Opgen-Rhein, B., Berger, F., ... Chen, W. (2014). Exome sequencing helped the fine diagnosis of two siblings afflicted with atypical Timothy syndrome (TS2). *BMC Medical Genetics*, 15(1).

Garbes, L., Kim, K., Ries, A., Hoyer-Kuhn, H., Beleggia, F., Bevo, A., ...Netzer, C. (2015). Mutations in SEC24D, encoding a component of the COPII machinery, cause a syndromic form of osteogenesis imperfecta. *American Journal of Human Genetics*, 96(3), 432–439.

Garg, N., Bademci, G., Foster, J. 2nd, Siklar, Z., Berberoglu, M., & Tekin, M. (2015). MORFAN Syndrome: An Infantile Hypoinsulinemic Hypoketotic Hypoglycemia Due to an AKT2 Mutation. *The Journal of Pediatrics*, 167(2), 489–491.

Giampietro, P. F., Armstrong, L., Stoddard, A., Blank, R. D., Livingston, J., Raggio, C. L., ...Broeckel, U. (2015). Whole exome sequencing identifies a POLRID mutation segregating in a father and two daughters with findings of Klippel-Feil and Treacher Collins syndromes. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 167(1), 95–102.

Grochowski, C. M., Rajagopalan, R., Falsey, A. M., Loomes, K. M., Piccoli, D. A., Krantz, I. D., ...Spinner, N. B. (2015). Exome sequencing reveals compound heterozygous mutations in ATP8B1 in a JAG1/NOTCH2 mutation-negative patient with clinically diagnosed Alagille syndrome. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 167A(4), 891–893.

Iida, A., Okamoto, N., Miyake, N., Nishimura, G., Minami, S., Sugimoto, T., ... Ikegawa, S. (2013). Exome sequencing identifies a novel INPPL1 mutation in opsismodysplasia. *Journal of Human Genetics*, 58(6), 391–394.

Johnston, J. J., Sapp, J. C., Curry, C., Horton, M., Leon, E., Cusmano-Ozog, K., ... Biesecker, L. G. (2014). Expansion of the TARP syndrome phenotype associated with de novo mutations and mosaicism. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 164A(1), 120–128.

Kalay, E., Yigit, G., Aslan, Y., Brown, K. E., Pohl, E., Bicknell, L. S., ... Wollnik, B. (2011). CEP152 is a genome maintenance protein disrupted in Seckel syndrome. *Nature Genetics*, 43(1), 23–26.

Kim, H. J., Cho, E., Park, J. B., Im, W. Y., & Kim, H. J. (2015). A Korean family with KBG syndrome identified by ANKRD11 mutation, and phenotypic comparison of ANKRD11 mutation and 16q24.3 microdeletion. *European Journal of Medical Genetics*, 58(2), 86–94.

Kodera, H., Ando, N., Yuasa, I., Wada, Y., Tsurusaki, Y., Nakashima, M., ... Saitsu, H. (2015). Mutations in COG2 encoding a subunit of the conserved oligomeric golgi complex cause a congenital disorder of glycosylation. *Clinical Genetics*, 87(5), 455–460.

Koroglu, C., Seven, M., & Tolun, A. (2013). Recessive truncating NALCN mutation in infantile neuroaxonal dystrophy with facial dysmorphism. *Journal of Medical Genetics*, 50(8), 515–520.

Kruszka, P., Li, D., Harr, M. H., Wilson, N. R., Swarr, D., McCormick, E. M., ... Zackai, E. H. (2015). Mutations in SPECC1L, encoding sperm antigen with calponin homology and coiled-coil domains 1-like, are found in some cases of autosomal dominant Opitz G/BBB syndrome. *Journal of Medical Genetics*, 52(2), 104–110.

Luquetti, D. V., Hing, A. V., Rieder, M. J., Nickerson, D. A., Turner, E. H., Smith, J., ... Cunningham, M. L. (2013). “Mandibulofacial dysostosis with microcephaly” caused by EFTUD2 mutations: expanding the phenotype. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 161A(1), 108–113.

Mansouri, M., Kayserili, H., Elalaoui, S. C., Nishimura, G., Iida, A., Lyahyai, J., ... Ikegawa, S. (2016). Novel DDR2 mutation identified by whole exome sequencing in a Moroccan patient with spondylo-meta-epiphyseal dysplasia, short limb-abnormal calcification type. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 170(2), 460–465.

Martos Moreno, G. A., Rodriguez-Santiago, B., Gonzalez Gutierrez-Solana, L., Perez-Jurado, L. A., & Argente, J. (2014). Síndrome de Bardet-Biedl:

Aplicación Diagnóstica de la Secuenciación del Exoma. *Anales Españoles de Pediatría* 80(3), e100-1.

Masuda, K., Akiyama, K., Arakawa, M., Nishi, E., Kitazawa, N., Higuchi, T., ... Izumi, K. (2015). Exome Sequencing Identification of EP300 Mutation in a Proband with Coloboma and Imperforate Anus: Possible Expansion of the Phenotypic Spectrum of Rubinstein-Taybi Syndrome. *Molecular Syndromology*, 6(2), 99–103.

McDonnell, L. M., Chardon, J. W., Schwartzentruber, J., Foster, D., Beaulieu, C. L., Majewski, J., ... Consortium, F. C. (2014). The utility of exome sequencing for genetic diagnosis in a familial microcephaly epilepsy syndrome. *BMC Neurology*, 14.

Mendelsohn, B. A., Pronold, M., Long, R., Smaoui, N., & Slavotinek, A. M. (2014). Advanced bone age in a girl with Wiedemann-Steiner syndrome and an exonic deletion in KMT2A (MLL). *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 164A(8), 2079–2083.

Nesbitt, A., Bhoj, E. J., McDonald Gibson, K., Yu, Z., Denenberg, E., Sarmady, M., ... Santani, A. (2015). Exome sequencing expands the mechanism of SOX5-associated intellectual disability: A case presentation with review of sox-related disorders. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 167(11), 2548–2554.

Nikkel, S. M., Huang, L., Lachman, R., Beaulieu, C. L., Schwartzentruber, J., Majewski, J., ... Consortium, F. C. (2014). Whole-exome sequencing expands the phenotype of Hunter syndrome. *Clinical Genetics*, 86(2), 172–176.

Ockeloen, C. W., Willemsen, M. H., de Munnik, S., van Bon, B. W. M., de Leeuw, N., Verrrips, A., ... Kleefstra, T. (2015). Further delineation of the KBG syndrome phenotype caused by ANKRD11 aberrations. *European Journal of Human Genetics*, 23(9), 1176–1185.

Ogata, T., Niihori, T., Tanaka, N., Kawai, M., Nagashima, T., Funayama, R., ... Matsubara, Y. (2014). TBX1 mutation identified by exome sequencing in a Japanese family with 22q11.2 deletion syndrome-like craniofacial features and hypocalcemia. *PloS One*, 9(3), e91598.

Okumura, A., Hayashi, M., Shimojima, K., Ikeno, M., Uchida, T., Takanashi, J.-I., ... Yamamoto, T. (2013). Whole-exome sequencing of a unique brain malformation with periventricular heterotopia, cingulate polymicrogyria and midbrain tectal hyperplasia. *Neuropathology*, 33(5), 553–560.

Oz-Levi, D., Weiss, B., Lahad, A., Greenberger, S., Pode-Shakked, B., Somech, R., ... Lancet, D. (2015). Exome sequencing as a differential diagnosis

tool: resolving mild trichohepatoenteric syndrome. *Clinical Genetics*, 87(6), 602–603.

Paciorkowski, A. R., Keppler-Noreuil, K., Robinson, L., Sullivan, C., Sajan, S., Christian, S. L., ... Dobyns, W. B. (2013). Deletion 16p13.11 uncovers NDE1 mutations on the non-deleted homolog and extends the spectrum of severe microcephaly to include fetal brain disruption. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 161A(7), 1523–1530.

Parry, D. A., Logan, C. V., Stegmann, A. P. A., Abdelhamed, Z. A., Calder, A., Khan, S., ... Johnson, C. A. (2013). SAMS, a syndrome of short stature, auditory-canal atresia, mandibular hypoplasia, and skeletal abnormalities is a unique neurocristopathy caused by mutations in Goosecoid. *American Journal of Human Genetics*, 93(6), 1135–1142.

Pehlivan, D., Karaca, E., Aydin, H., Beck, C. R., Gambin, T., Muzny, D. M., ... Lupski, J. R. (2014). Whole-exome sequencing links TMCO1 defect syndrome with cerebro-facio-thoracic dysplasia. *European Journal of Human Genetics*, 22(9), 1145–1148.

Pengelly, R. J., Upstill-Goddard, R., Arias, L., Martinez, J., Gibson, J., Knut, M., ... Briceno, I. (2015). Resolving clinical diagnoses for syndromic cleft lip and/or palate phenotypes using whole-exome sequencing. *Clinical Genetics*, 88(5), 441–449.

Perrault, I., Hamdan, F. F., Rio, M., Capo-Chichi, J.-M., Boddaert, N., Decarie, J.-C., ... Michaud, J. L. (2014). Mutations in DOCK7 in individuals with epileptic encephalopathy and cortical blindness. *American Journal of Human Genetics*, 94(6), 891–897.

Petrof, G., Nanda, A., Howden, J., Takeichi, T., McMillan, J. R., Aristodemou, S., ... McGrath, J. A. (2014). Mutations in GRHL2 result in an autosomal-recessive ectodermal Dysplasia syndrome. *American Journal of Human Genetics*, 95(3), 308–314.

Pippucci, T., Parmeggiani, A., Palombo, F., Maresca, A., Angius, A., Crisponi, L., ... Carelli, V. (2013). A novel null homozygous mutation confirms CACNA2D2 as a gene mutated in epileptic encephalopathy. *PloS One*, 8(12), e82154.

Poirier, K., Martinovic, J., Laquerriere, A., Cavallin, M., Fallet-Bianco, C., Desguerre, I., ... Bahi-Buisson, N. (2015). Rare ACTG1 variants in fetal microlissencephaly. *European Journal of Medical Genetics*, 58(8), 416–418.

Prokudin, I., Li, D., He, S., Guo, Y., Goodwin, L., Wilson, M., ... Hakonarson, H. (2015). Value of whole exome sequencing for syndromic

retinal dystrophy diagnosis in young patients. *Clinical & Experimental Ophthalmology*, 43(2), 132–138.

Puente, X. S., Quesada, V., Osorio, F. G., Cabanillas, R., Cadinanos, J., Fraile, J. M., ... Lopez-Otin, C. (2011). Exome sequencing and functional analysis identifies BANF1 mutation as the cause of a hereditary progeroid syndrome. *American Journal of Human Genetics*, 88(5), 650–656.

Rienhoff, H. Y. J., Yeo, C.-Y., Morissette, R., Khrebtukova, I., Melnick, J., Luo, S., ... Whitman, M. (2013). A mutation in TGFB3 associated with a syndrome of low muscle mass, growth retardation, distal arthrogyrosis and clinical features overlapping with Marfan and Loays-Dietz syndrome. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 161A(8), 2040–2046.

Saal, H. M., Prows, C. A., Guerreiro, I., Donlin, M., Knudson, L., Sund, K. L., ... Stottmann, R. W. (2015). A mutation in FRIZZLED2 impairs Wnt signaling and causes autosomal dominant omdysplasia. *Human Molecular Genetics*, 24(12), 3399–3409.

Saari, J., Lovell, M. A., Yu, H.-C., & Bellus, G. A. (2015). Compound heterozygosity for a frame shift mutation and a likely pathogenic sequence variant in the planar cell polarity-ciliogenesis gene WDPCP in a girl with polysyndactyly, coarctation of the aorta, and tongue hamartomas. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 167A(2), 421–427.

Sarkar, A., Emrick, L. T., Smith, E. M., Austin, E. G., Yang, Y., Hunter, J. V., ... Lalani, S. R. (2015). Novel de novo mutations in EFTUD2 detected by exome sequencing in mandibulofacial dysostosis with Microcephaly syndrome. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 167(4), 914–918.

Seo, J., Choi, I.-H., Lee, J. S., Yoo, Y., Kim, N. K. D., Choi, M., ... Shin, Y. B. (2015). Rare cases of congenital arthrogyrosis multiplex caused by novel recurrent CHRNG mutations. *Journal of Human Genetics*, 60(4), 213–215.

Sergouniotis, P. I., Urquhart, J. E., Williams, S. G., Bhaskar, S. S., Black, G. C., Lovell, S. C., ... Clayton-Smith, J. (2015). Agnathia-otocephaly complex and asymmetric velopharyngeal insufficiency due to an in-frame duplication in OTX2. *Journal of Human Genetics*, 60(4), 199–202.

Shaheen, R., Aglan, M., Keppler-Noreuil, K., Faqeih, E., Ansari, S., Horton, K., ... Alkuraya, F. S. (2013). Mutations in EOGT confirm the genetic heterogeneity of autosomal-recessive Adams-Oliver syndrome. *American Journal of Human Genetics*, 92(4), 598–604.

Shaheen, R., Rahbeeni, Z., Alhashem, A., Faqeih, E., Zhao, Q., Xiong, Y., ... Alkuraya, F. S. (2014). Neu-Laxova syndrome, an inborn error of

serine metabolism, is caused by mutations in PHGDH. *American Journal of Human Genetics*, 94(6), 898–904.

Shalev, S. A., Tenenbaum-Rakover, Y., Horovitz, Y., Paz, V. P., Ye, H., Carmody, D., ... Greeley, S. A. W. (2014). Microcephaly, epilepsy, and neonatal diabetes due to compound heterozygous mutations in IER3IP1: insights into the natural history of a rare disorder. *Pediatric Diabetes*, 15(3), 252–256.

Shamseldin, H. E., Faden, M. A., Alashram, W., & Alkuraya, F. S. (2012). Identification of a novel DLX5 mutation in a family with autosomal recessive split hand and foot malformation. *Journal of Medical Genetics*, 49(1), 16–20.

Simon, A. J., Lev, A., Jeison, M., Borochowitz, Z. U., Korn, D., Lerenthal, Y., & Somech, R. (2014). Novel SMARCAL1 bi-allelic mutations associated with a chromosomal breakage phenotype in a severe SIOD patient. *Journal of Clinical Immunology*, 34(1), 76–83.

Sirmaci, A., Spiliopoulos, M., Brancati, F., Powell, E., Duman, D., Abrams, A., ... Tekin, M. (2011). Mutations in ANKRD11 cause KBG syndrome, characterized by intellectual disability, skeletal malformations, and macrodontia. *American Journal of Human Genetics*, 89(2), 289–294.

Strauss, K. A., Jinks, R. N., Puffenberger, E. G., Venkatesh, S., Singh, K., Cheng, I., ... Suzuki, C. K. (2015). CODAS syndrome is associated with mutations of LONP1, encoding mitochondrial AAA+ Lon protease. *American Journal of Human Genetics*, 96(1), 121–135.

Strom, S. P., Lozano, R., Lee, H., Dorrani, N., Mann, J., O'Lague, P. F., ... Quintero-Rivera, F. (2014). De Novo variants in the KMT2A (MLL) gene causing atypical Wiedemann-Steiner syndrome in two unrelated individuals identified by clinical exome sequencing. *BMC Medical Genetics*, 15, 49.

Takenouchi, T., Yamaguchi, Y., Tanikawa, A., Kosaki, R., Okano, H., & Kosaki, K. (2015). Novel overgrowth syndrome phenotype due to recurrent de novo PDGFRB mutation. *The Journal of Pediatrics*, 166(2), 483–486.

Tapper, W. J., Foulds, N., Cross, N. C. P., Aranaz, P., Score, J., Hidalgo-Curtis, C., ... Collins, A. (2014). Megalencephaly syndromes: exome pipeline strategies for detecting low-level mosaic mutations. *PloS One*, 9(1), e86940.

Tarailo-Graovac, M., Sinclair, G., Stockler-Ipsiroglu, S., Van Allen, M., Rozmus, J., Shyr, C., ... van Karnebeek, C. D. M. (2015). The genotypic and phenotypic spectrum of PIGA deficiency. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 10(23).

Tran Mau-Them, F., Willems, M., Albrecht, B., Sanchez, E., Puechberty, J., Endeley, S., ... Genevieve, D. (2014). Expanding the phenotype of IQSEC2

mutations: truncating mutations in severe intellectual disability. *European Journal of Human Genetics : EJHG*, 22(2), 289–292.

Tunovic, S., Barkovich, J., Sherr, E. H., Slavotinek, A. M., S., T., J., B., ...A.M., S. (2014). De novo ANKRD11 and KDM1A gene mutations in a male with features of KBG syndrome and Kabuki syndrome. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 164A(7), 1744–1749.

van Bon, B. W. M., Gilissen, C., Grange, D. K., Hennekam, R. C. M., Kayserili, H., Engels, H., ... Hoischen, A. (2012). Cantu syndrome is caused by mutations in ABCC9. *American Journal of Human Genetics*, 90(6), 1094–1101.

van der Crabben, S. N., Harakalova, M., Brilstra, E. H., van Berkestijn, F. M. C., Hofstede, F. C., van Vught, A. J., ... van Haelst, M. M. (2014). Expanding the spectrum of phenotypes associated with germline PIGA mutations: a child with developmental delay, accelerated linear growth, facial dysmorphisms, elevated alkaline phosphatase, and progressive CNS abnormalities. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 164A(1), 29–35.

van Haelst, M. M., Monroe, G. R., Duran, K., van Binsbergen, E., Breur, J. M., Giltay, J. C., & van Haften, G. (2015). Further confirmation of the MED13L haploinsufficiency syndrome. *European Journal of Human Genetics : EJHG*, 23(1), 135–138.

Vissers, L. E. L. M., Lausch, E., Unger, S., Campos-Xavier, A. B., Gilissen, C., Rossi, A., ...Superti-Furga, A. (2011). Chondrodysplasia and abnormal joint development associated with mutations in IMPAD1, encoding the Golgi-resident nucleotide phosphatase, gPAPP. *American Journal of Human Genetics*, 88(5), 608–615.

Vulto-van Silfhout, A. T., de Vries, B. B. A., van Bon, B. W. M., Hoischen, A., Ruitkamp-Versteeg, M., Gilissen, C., ... de Brouwer, A. P. M. (2013). Mutations in MED12 cause X-linked Ohdo syndrome. *American Journal of Human Genetics*, 92(3), 401–406.

Williamson, K. A., Rainger, J., Floyd, J. A. B., Ansari, M., Meynert, A., Aldridge, K. V., ...Fitzpatrick, D. R. (2014). Heterozygous loss-of-function mutations in YAP1 cause both isolated and syndromic optic fissure closure defects. *American Journal of Human Genetics*, 94(2), 295–302.

Woods, S. A., Robinson, H. B., Kohler, L. J., Agamanolis, D., Sterbenz, G., & Khalifa, M. (2014). Exome sequencing identifies a novel EP300 frame shift mutation in a patient with features that overlap Cornelia de Lange syndrome. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 164A(1), 251–258.

Xie, Y. A., Lee, W., Cai, C., Gambin, T., Noupuu, K., Sujirakul, T., ... Allikmets, R. (2014). New syndrome with retinitis pigmentosa is caused by nonsense mutations in retinol dehydrogenase RDH11. *Human Molecular Genetics*, 23(21), 5774–5780.

Yoo, H. J., Kim, K., Kim, I. H., Rho, S.-H., Park, J.-E., Lee, K. Y., ... Kim, N. (2015). Whole exome sequencing for a patient with Rubinstein-Taybi syndrome reveals de novo variants besides an overt CREBBP mutation. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(3), 5697–5713.

Yu, H.-C., Geiger, E. A., Medne, L., Zackai, E. H., & Shaikh, T. H. (2014). An individual with blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus syndrome (BPES) and additional features expands the phenotype associated with mutations in KAT6B. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 164A(4), 950–957.

Zahrani, F., Aldahmesh, M. A., Alshammari, M. J., Al-Hazzaa, S. A. F., & Alkuraya, F. S. (2013). Mutations in c12orf57 cause a syndromic form of colobomatous microphthalmia. *American Journal of Human Genetics*, 92(3), 387–391.

Estudios en familias

Campeau, P. M., Kasperaviciute, D., Lu, J. T., Burrage, L. C., Kim, C., Hori, M., ... Sisodiya, S. M. (2014). The genetic basis of DOORS syndrome: an exome-sequencing study. *The Lancet. Neurology*, 13(1), 44–58.

Makrythanasis, P., Nelis, M., Santoni, F. A., Guipponi, M., Vannier, A., Bena, F., ... Antonarakis, S. E. (2014). Diagnostic exome sequencing to elucidate the genetic basis of likely recessive disorders in consanguineous families. *Human Mutation*, 35(10), 1203–1210.

Lopez, E., Thauvin-Robinet, C., Reversade, B., Khartoufi, N. El, Devisme, L., Holder, M., ... Attie-Bitach, T. (2014). C5orf42 is the major gene responsible for OFD syndrome type VI. *Human Genetics*, 133(3), 367–377.

Alanay, Y., Erguner, B., Utine, E., Hacariz, O., Kiper, P. O. S., Taskiran, E. Z., ... Akarsu, N. A. (2014). TMCO1 deficiency causes autosomal recessive cerebrofaciothoracic dysplasia. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 164A(2), 291–304.

Estudios de pacientes afectos independientes

Kuechler, A., Zink, A. M., Wieland, T., Luedecke, H.-J., Cremer, K., Salviati, L., ... Engels, H. (2015). Loss-of-function variants of SETD5 cause intellectual disability and the core phenotype of microdeletion 3p25.3 syndrome. *European Journal of Human Genetics*, 23(6), 753–760.

Caputo, V., Cianetti, L., Niceta, M., Carta, C., Ciolfi, A., Bocchinfuso, G., ... Tartaglia, M. (2012). A restricted spectrum of mutations in the SMAD4 tumor-suppressor gene underlies Myhre syndrome. *American Journal of Human Genetics*, 90(1), 161–169.

Miyake, N., Koshimizu, E., Okamoto, N., Mizuno, S., Ogata, T., Nagai, T., ... Niikawa, N. (2013). MLL2 and KDM6A mutations in patients with Kabuki syndrome. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 161A(9), 2234–2243.

Murray, J. E., Bicknell, L. S., Yigit, G., Duker, A. L., van Kogelenberg, M., Haghayegh, S., ... Jackson, A. P. (2014). Extreme growth failure is a common presentation of ligase IV deficiency. *Human Mutation*, 35(1), 76–85.

Dyment, D. A., Smith, A. C., Alcantara, D., Schwartzentruber, J. A., Basel-Vanagaite, L., Curry, C. J., ... Innes, A. M. (2013). Mutations in PIK3R1 cause SHORT syndrome. *American Journal of Human Genetics*, 93(1), 158–66.

Hood, R. L., Lines, M. A., Nikkel, S. M., Schwartzentruber, J., Beaulieu, C., Nowaczyk, M. J. M., ... Boycott, K. M. (2012). Mutations in SRCAP, encoding SNF2-related CREBBP activator protein, cause Floating-Harbor syndrome. *American Journal of Human Genetics*, 90(2), 308–313.

Schmidts, M., Arts, H. H., Bongers, E. M. H. F., Yap, Z., Oud, M. M., Antony, D., ... Mitchison, H. M. (2013). Exome sequencing identifies DYNC2H1 mutations as a common cause of asphyxiating thoracic dystrophy (Jeune syndrome) without major polydactyly, renal or retinal involvement. *Journal of Medical Genetics*, 50(5), 309–323.

Robitaille, J. M., Gillett, R. M., LeBlanc, M. A., Gaston, D., Nightingale, M., Mackley, M. P., ... Bedard, K. (2014). Phenotypic overlap between familial exudative vitreoretinopathy and microcephaly, lymphedema, and chorioretinal dysplasia caused by KIF11 mutations. *JAMA Ophthalmology*, 132(12), 1393–1399.

Iglesias, A., Anyane-Yeboah, K., Wynn, J., Wilson, A., Truitt Cho, M., Guzman, E., ... Chung, W. K. (2014). The usefulness of whole-exome sequencing in routine clinical practice. *Genetics in Medicine : Official Journal of the American College of Medical Genetics*, 16(12), 922–931.

Need, A. C., Shashi, V., Hitomi, Y., Schoch, K., Shianna, K. V., McDonald, M. T., ... Goldstein, D. B. (2012). Clinical application of exome sequencing in undiagnosed genetic conditions. *Journal of Medical Genetics*, 49(6), 353–361.

Gripp, K. W., Robbins, K. M., Sobreira, N. L., Witmer, P. D., Bird, L. M., Avela, K., ... Sol-Church, K. (2015). Truncating mutations in the last exon

of NOTCH3 cause lateral meningocele syndrome. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 167A(2), 271–281.

Carmignac, V., Thevenon, J., Ades, L., Callewaert, B., Julia, S., Thauvin-Robinet, C., ... Faivre, L. (2012). In-frame mutations in exon 1 of SKI cause dominant Shprintzen-Goldberg syndrome. *American Journal of Human Genetics*, 91(5), 950–957.

Shaheen, R., Schmidts, M., Faqeih, E., Hashem, A., Lausch, E., Holder, I., ... Alkuraya, F. S. (2015). A founder CEP120 mutation in Jeune asphyxiating thoracic dystrophy expands the role of centriolar proteins in skeletal ciliopathies. *Human Molecular Genetics*, 24(5), 1410–1419.

Farwell, K. D., Shahmirzadi, L., El-Khechen, D., Powis, Z., Chao, E. C., Tippin Davis, B., ... Tang, S. (2015). Enhanced utility of family-centered diagnostic exome sequencing with inheritance model-based analysis: Results from 500 unselected families with undiagnosed genetic conditions. *Genetics in Medicine*, 17(7), 578–586.

Yavarna, T., Al-Dewik, N., Al-Mureikhi, M., Ali, R., Al-Mesaifri, F., Mahmoud, L., ... Ben-Omran, T. (2015). High diagnostic yield of clinical exome sequencing in Middle Eastern patients with Mendelian disorders. *Human Genetics*, 134(9), 967–980.

Cheon, C. K., Sohn, Y. B., Ko, J. M., Lee, Y. J., Song, J. S., Moon, J. W., ... Jeong, S.-Y. (2014). Identification of KMT2D and KDM6A mutations by exome sequencing in Korean patients with Kabuki syndrome. *Journal of Human Genetics*, 59(6), 321–325.

Thomas, S., Legendre, M., Saunier, S., Bessieres, B., Alby, C., Bonniere, M., ... Attie-Bitach, T. (2012). TCTN3 mutations cause Mohr-Majewski syndrome. *American Journal of Human Genetics*, 91(2), 372–378.

Zarate, Y. A., Perry, H., Ben-Omran, T., Sellars, E. A., Stein, Q., Almureikhi, M., ... Slavotinek, A. (2015). Further supporting evidence for the SATB2-associated syndrome found through whole exome sequencing. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 167(5), 1026–1032.

Voigt, C., Megarbane, A., Neveling, K., Czeschik, J. C., Albrecht, B., Callewaert, B., ... Wieczorek, D. (2013). Oto-facial syndrome and esophageal atresia, intellectual disability and zygomatic anomalies - expanding the phenotypes associated with EFTUD2 mutations. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 8, 110.

Yuan, B., Pehlivan, D., Karaca, E., Patel, N., Charng, W.-L., Gambin, T., ... Lupski, J. R. (2015). Global transcriptional disturbances underlie

Cornelia de Lange syndrome and related phenotypes. *The Journal of Clinical Investigation*, 125(2), 636–651.

Tummala, H., Walne, A., Collopy, L., Cardoso, S., de la Fuente, J., Lawson, S., ... Dokal, I. (2015). Poly(A)-specific ribonuclease deficiency impacts telomere biology and causes dyskeratosis congenita. *The Journal of Clinical Investigation*, 125(5), 2151–2160.

Tham, E., Lindstrand, A., Santani, A., Malmgren, H., Nesbitt, A., Dubbs, H. A., ... Nordgren, A. (2015). Dominant mutations in KAT6A cause intellectual disability with recognizable syndromic features. *American Journal of Human Genetics*, 96(3), 507–513.

Wieczorek, D., Bogershausen, N., Beleggia, F., Steiner-Haldenstatt, S., Pohl, E., Li, Y., ... Wollnik, B. (2013). A comprehensive molecular study on Coffin-Siris and Nicolaides-Baraitser syndromes identifies a broad molecular and clinical spectrum converging on altered chromatin remodeling. *Human Molecular Genetics*, 22(25), 5121–5135.

Zhu, X., Petrovski, S., Xie, P., Ruzzo, E. K., Lu, Y.-F., McSweeney, K. M., ... Goldstein, D. B. (2015). Whole-exome sequencing in undiagnosed genetic diseases: interpreting 119 trios. *Genetics in Medicine*, 17(10), 774–781.

Yang, Y., Muzny, D. M., Reid, J. G., Bainbridge, M. N., Willis, A., Ward, P. A., ... Eng, C. M. (2013). Clinical whole-exome sequencing for the diagnosis of mendelian disorders. *The New England Journal of Medicine*, 369(16), 1502–1511.

Wright, C. F., Fitzgerald, T. W., Jones, W. D., Clayton, S., McRae, J. F., van Kogelenberg, M., ... Study, D. D. D. (2015). Genetic diagnosis of developmental disorders in the DDD study: a scalable analysis of genome-wide research data. *The Lancet*, 385(9975), 1305–1314.

3.2 Aspectos éticos

Allyse, M., & Michie, M. (2013). Not-so-incidental findings: the ACMG recommendations on the reporting of incidental findings in clinical whole genome and whole exome sequencing. *Trends in Biotechnology*, 31(8), 439–441.

Anderson, J. A., Hayeems, R. Z., Shuman, C., Szego, M. J., Monfared, N., Bowdin, S., ... Meyn, M. S. (2015). Predictive genetic testing for adult-onset disorders in minors: a critical analysis of the arguments for and against the 2013 ACMG guidelines. *Clinical Genetics*, 87(4), 301–310.

Angrist, M., & Jamal, L. (2015). Living laboratory: whole-genome sequencing as a learning healthcare enterprise. *Clinical Genetics*, 87(4), 311–318.

Ayuso, C., Millan, J. M., & Dal-Re, R. (2015). Management and return of incidental genomic findings in clinical trials. *The Pharmacogenomics Journal*, 15(1), 1–5.

Beale, S., Sanderson, D., Sanniti, A., Dundar, Y., & Boland, A. (2015). A scoping study to explore the cost-effectiveness of next-generation sequencing compared with traditional genetic testing for the diagnosis of learning disabilities in children. *Health Technology Assessment*, 19(46), 1–90.

Berg, J. S., & Powell, C. M. (2015). Potential Uses and Inherent Challenges of Using Genome-Scale Sequencing to Augment Current Newborn Screening. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 5(12), pii: a023150

Bergner, A. L., Bollinger, J., Raraigh, K. S., Tichnell, C., Murray, B., Blout, C. L., ... James, C. A. (2014). Informed consent for exome sequencing research in families with genetic disease: the emerging issue of incidental findings. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 164A(11), 2745–2752.

Bertier, G., Hetu, M., & Joly, Y. (2016). Unsolved challenges of clinical whole-exome sequencing: a systematic literature review of end-users' views. *BMC Medical Genomics*, 9(1), 52.

Bertier, G., Zawati, M. H., & Joly, Y. (2015). The Role of Whole Genome and Whole Exome Sequencing in Preventive Genomic Sequencing Programs. *The American Journal of Bioethics : AJOB*, 15(7), 22–24.

Biesecker, L. G. (2012). Opportunities and challenges for the integration of massively parallel genomic sequencing into clinical practice: lessons from the ClinSeq project. *Genetics in Medicine : Official Journal of the American College of Medical Genetics*, 14(4), 393–398.

Bombard, Y., Miller, F. A., Hayeems, R. Z., Barg, C., Cressman, C., Carroll, J. C., ... Chakraborty, P. (2014). Public views on participating in newborn screening using genome sequencing. *European Journal of Human Genetics : EJHG*, 22(11), 1248–1254.

Brierley, K. L., Bonadies, D. C., Moyer, A., & Matloff, E. T. (2014). “Would you test your children without their consent?” and other sticky dilemmas in the field of cancer genetic testing. *Familial Cancer*, 13(3), 345–350.

Burke, K., & Clarke, A. (2016). The challenge of consent in clinical genome-wide testing. *Archives of Disease in Childhood*, 101(11), 1048-1052.

Chan, B., Facio, F. M., Eidem, H., Hull, S. C., Biesecker, L. G., & Berkman, B. E. (2012). Genomic inheritances: disclosing individual research results from whole-exome sequencing to deceased participants' relatives. *The American Journal of Bioethics : AJOB*, 12(10), 1-8.

Cheon, J. Y., Mozersky, J., & Cook-Deegan, R. (2014). Variants of uncertain significance in BRCA: a harbinger of ethical and policy issues to come?. *Genome Medicine*, 6(12), 121.

Christenhusz, G. M., Devriendt, K., Vermeesch, J., & Dierickx, K. (2012). Why genomics shouldn't get too personal: in favor of filters: Re: invited comment by Holly K. Tabor et al. in *American Journal of Medical Genetics Part A* Volume 155. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 158A(10), 2641-2644.

Clarke, A. J. (2014). Managing the ethical challenges of next-generation sequencing in genomic medicine. *British Medical Bulletin*, 111(1), 17-30.

Daniels, M., Goh, F., Wright, C. M., Sriram, K. B., Relan, V., Clarke, B. E., ... Fong, K. M. (2012). Whole genome sequencing for lung cancer. *Journal of Thoracic Disease*, 4(2), 155-163.

Danielsson, K., Mun, L. J., Lordemann, A., Mao, J., & Lin, C.-H. J. (2014). Next-generation sequencing applied to rare diseases genomics. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 14(4), 469-487.

de Koning, T. J., Jongbloed, J. D. H., Sikkema-Raddatz, B., & Sinke, R. J. (2015). Targeted next-generation sequencing panels for monogenetic disorders in clinical diagnostics: the opportunities and challenges. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 15(1), 61-70.

Dimmock, D. (2013). Whole genome sequencing: a considered approach to clinical implementation. *Current Protocols in Genetics*. 77(9.22), 9.22.1-9.22.7.

Directors, A. B. of. (2013). Points to consider for informed consent for genome/exome sequencing. *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, 15(9), 748-749.

Farberov, L., Gilam, A., Isakov, O., & Shomron, N. (2013). Meeting summary: Ethical aspects of whole exome and whole genome sequencing studies (WES/WGS) in rare diseases, Tel Aviv, Israel, January 2013. *Genetics Research*, 95(2-3), 53-56.

Fiore, R. N., & Goodman, K. W. (2016). Precision medicine ethics: selected issues and developments in next-generation sequencing, clinical oncology, and ethics. *Current Opinion in Oncology*, 28(1), 83–87.

Fokstuen, S., Makrythanasis, P., Hammar, E., Guipponi, M., Ranza, E., Varvagiannis, K., ... Antonarakis, S. E. (2016). Experience of a multidisciplinary task force with exome sequencing for Mendelian disorders. *Human Genomics*, 10(1), 24.

Goldman, D., & Domschke, K. (2014). Making sense of deep sequencing. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 17(10), 1717–1725.

Gullapalli, R. R., Desai, K. V, Santana-Santos, L., Kant, J. A., & Becich, M. J. (2012). Next generation sequencing in clinical medicine: Challenges and lessons for pathology and biomedical informatics. *Journal of Pathology Informatics*, 3, 40.

Hallowell, N., Hall, A., Alberg, C., & Zimmern, R. (2015). Revealing the results of whole-genome sequencing and whole-exome sequencing in research and clinical investigations: some ethical issues. *Journal of Medical Ethics*, 41(4), 317–321.

Helm, B. M., Langley, K., Spangler, B. B., & Schrier Vergano, S. A. (2015). Military Health Care Dilemmas and Genetic Discrimination: A Family's Experience with Whole Exome Sequencing. *Narrative Inquiry in Bioethics*, 5(2), 179–186.

Howard, H. C., Knoppers, B. M., Cornel, M. C., Wright Clayton, E., Senecal, K., Borry, P., ... Foundation, H. G. O. and the P. H. G. (2015). Whole-genome sequencing in newborn screening? A statement on the continued importance of targeted approaches in newborn screening programmes. *European Journal of Human Genetics : EJHG*, 23(12), 1593–1600.

Hufnagel, S. B., & Antommara, A. H. (2014). Laboratory policies on reporting secondary findings in clinical whole exome sequencing: initial uptake of the ACMG's recommendations. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 164A(5), 1328–1331.

Jamal, S. M., Yu, J.-H., Chong, J. X., Dent, K. M., Conta, J. H., Tabor, H. K., & Bamshad, M. J. (2013). Practices and policies of clinical exome sequencing providers: analysis and implications. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 161A(5), 935–950.

Jarvik, G. P., Amendola, L. M., Berg, J. S., Brothers, K., Clayton, E. W., Chung, W., ... Burke, W. (2014). Return of genomic results to research participants: the floor, the ceiling, and the choices in between. *American Journal of Human Genetics*, 94(6), 818–826.

Jelsig, A. M., Qvist, N., Brusgaard, K., & Ousager, L. B. (2015). Research participants in NGS studies want to know about incidental findings. *European Journal of Human Genetics : EJHG*, 23(10), 1423–1426.

Johnson, K. J., & Gehlert, S. (2014). Return of Results from Genomic Sequencing: A Policy Discussion of Secondary Findings for Cancer Predisposition. *Journal of Cancer Policy*, 2(3), 75–80.

Joseph, G., Chen, F., Harris-Wai, J., Puck, J. M., Young, C., & Koenig, B. A. (2016). Parental Views on Expanded Newborn Screening Using Whole-Genome Sequencing. *Pediatrics*, 137 Suppl, S36-46.

Korf, B. R., & Rehm, H. L. (2013). New approaches to molecular diagnosis. *JAMA*, 309(14), 1511–1521.

Ku, C.-S., Cooper, D. N., Polychronakos, C., Naidoo, N., Wu, M., & Soong, R. (2012). Exome sequencing: dual role as a discovery and diagnostic tool. *Annals of Neurology*, 71(1), 5–14.

Levenseller, B. L., Soucier, D. J., Miller, V. A., Harris, D., Conway, L., & Bernhardt, B. A. (2014). Stakeholders' opinions on the implementation of pediatric whole exome sequencing: implications for informed consent. *Journal of Genetic Counseling*, 23(4), 552–565.

Lohmann, K., & Klein, C. (2014). Next generation sequencing and the future of genetic diagnosis. *Neurotherapeutics : The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 11(4), 699–707.

Lombard, Z., Baine, F., Krause, A., Lochan, A., Maculay, S., Spencer, C., ... Ramsay, M. (2016). Implications of direct-to-consumer whole-exome sequencing in South Africa. *South African Medical Journal = Suid-Afrikaanse Tydskrif Vir Geneeskunde*, 106(2), 139–140.

Lyon, G. J., Jiang, T., Van Wijk, R., Wang, W., Bodily, P. M., Xing, J., ... Wang, K. (2011). Exome sequencing and unrelated findings in the context of complex disease research: ethical and clinical implications. *Discovery Medicine*, 12(62), 41–55.

Mackie, F. L., Carss, K. J., Hillman, S. C., Hurles, M. E., & Kilby, M. D. (2014). Exome Sequencing in Fetuses with Structural Malformations. *Journal of Clinical Medicine*, 3(3), 747–762.

Majewski, J., Schwartzentruber, J., Lalonde, E., Montpetit, A., & Jabado, N. (2011). What can exome sequencing do for you?. *Journal of Medical Genetics*, 48(9), 580–589.

May, T., Zusevics, K. L., & Strong, K. A. (2013). On the ethics of clinical whole genome sequencing of children. *Pediatrics*, 132(2), 207–209.

McCullough, L. B., Slashinski, M. J., McGuire, A. L., Street, R. L. J., Eng, C. M., Gibbs, R. A., ... Plon, S. E. (2016). Is Whole-Exome Sequencing an Ethically Disruptive Technology? Perspectives of Pediatric Oncologists and Parents of Pediatric Patients With Solid Tumors. *Pediatric Blood & Cancer*, 63(3), 511–515.

Merrill, S. L., Vaidya, A., & Pyeritz, R. E. (2013). Ethical challenges of the use of whole exome sequencing in the clinic. *World Journal for Pediatric & Congenital Heart Surgery*, 4(1), 58–61.

Middleton, A., Morley, K. I., Bragin, E., Firth, H. V., Hurles, M. E., Wright, C. F., ... study, D. D. D. (2016). Attitudes of nearly 7000 health professionals, genomic researchers and publics toward the return of incidental results from sequencing research. *European Journal of Human Genetics : EJHG*, 24(1), 21–29.

Miyatake, S., & Matsumoto, N. (2014). Genetics: Clinical exome sequencing in neurology practice. *Nature Reviews. Neurology*, 10(12), 676–678.

Nguyen, M. T., & Charlebois, K. (2015). The clinical utility of whole-exome sequencing in the context of rare diseases - the changing tides of medical practice. *Clinical Genetics*, 88(4), 313–319.

Nigro, V., & Piluso, G. (2012). Next generation sequencing (NGS) strategies for the genetic testing of myopathies. *Acta Myologica: Myopathies and Cardiomyopathies*, 31(3), 196–200.

Pinxten, W., & Howard, H. C. (2014). Ethical issues raised by whole genome sequencing. *Best Practice & Research. Clinical Gastroenterology*, 28(2), 269–279.

Raffan, E., & Semple, R. K. (2011). Next generation sequencing--implications for clinical practice. *British Medical Bulletin*, 99, 53–71.

Reinstein, E. (2015). Challenges of using next generation sequencing in newborn screening. *Genetics Research*, 97, e21.

Sanderson, S. C., Linderman, M. D., Suckiel, S. A., Diaz, G. A., Zinberg, R. E., Ferryman, K., ... Schadt, E. E. (2016). Motivations, concerns and preferences of personal genome sequencing research participants: Baseline findings from the HealthSeq project. *European Journal of Human Genetics : EJHG*, 24(1), 14–20.

Scherer, A. (2013). Clinical and ethical considerations of massively parallel sequencing in transplantation science. *World Journal of Transplantation*, 3(4), 62–67.

Sijmons, R. H., Van Langen, I. M., & Sijmons, J. G. (2011). A clinical perspective on ethical issues in genetic testing. *Accountability in Research*, 18(3), 148–162.

Smith, L. D., Willig, L. K., & Kingsmore, S. F. (2016). Whole-Exome Sequencing and Whole-Genome Sequencing in Critically Ill Neonates Suspected to Have Single-Gene Disorders. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6(2), a023168.

Tabor, H. K., Berkman, B. E., Hull, S. C., & Bamshad, M. J. (2011). Genomics really gets personal: how exome and whole genome sequencing challenge the ethical framework of human genetics research. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 155A(12), 2916–2924.

Thompson, R., Drew, C. J. G., & Thomas, R. H. (2012). Next generation sequencing in the clinical domain: clinical advantages, practical, and ethical challenges. *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*, 89, 27–63.

Trakadis, Y. J. (2012). Patient-controlled encrypted genomic data: an approach to advance clinical genomics. *BMC Medical Genomics*, 5, 31.

van den Veyver, I. B., & Eng, C. M. (2015). Genome-Wide Sequencing for Prenatal Detection of Fetal Single-Gene Disorders. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 5(10).

Winkler, E. C., & Wiemann, S. (2016). Findings made in gene panel to whole genome sequencing: data, knowledge, ethics - and consequences?. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 1–12.

Wright, G. E. B., Koornhof, P. G. J., Adeyemo, A. A., & Tiffin, N. (2013). Ethical and legal implications of whole genome and whole exome sequencing in African populations. *BMC Medical Ethics*, 14, 21.

Wright, M. F., Lewis, K. L., Fisher, T. C., Hooker, G. W., Emanuel, T. E., Biesecker, L. G., & Biesecker, B. B. (2014). Preferences for results delivery from exome sequencing/genome sequencing. *Genetics in Medicine : Official Journal of the American College of Medical Genetics*, 16(6), 442–447.

Yu, J.-H., Jamal, S. M., Tabor, H. K., & Bamshad, M. J. (2013). Self-guided management of exome and whole-genome sequencing results: changing the results return model. *Genetics in Medicine : Official Journal of the American College of Medical Genetics*, 15(9), 684–690.

Zawati, M. H., Parry, D., Thorogood, A., Nguyen, M. T., Boycott, K. M., Rosenblatt, D., & Knoppers, B. M. (2014). Reporting results from whole-genome and whole-exome sequencing in clinical practice: a proposal for Canada?. *Journal of Medical Genetics*, 51(1), 68–70.

3.3 Aspectos organizativos

Atzinger, C. L., Lewis, K., Martin, L. J., Yager, G., Ramstetter, C., & Wusik, K. (2014). The impact of supervision training on genetic counselor supervisory identity development. *Journal of Genetic Counseling*, 23(6), 1056–1065.

Bamshad, M. J., Shendure, J. A., Valle, D., Hamosh, A., Lupski, J. R., Gibbs, R. A., ... Genomics, C. for M. (2012). The Centers for Mendelian Genomics: a new large-scale initiative to identify the genes underlying rare Mendelian conditions. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 158A(7), 1523–1525.

Bancroft, E. K. (2013). How advances in genomics are changing patient care. *The Nursing Clinics of North America*, 48(4), 557–569.

Barlesi, F., Tomasini, P., Fina, F., Secq, V., Greillier, L., Nanni-Metellus, I., ... Ouafik, L. (2013). Plateformes de biologie moleculaire en oncologie thoracique: quelles recherches, pour qui?. *Bulletin du Cancer*. 100(7–8), 737–741.

Beamer, L. C., Linder, L., Wu, B., & Eggert, J. (2013). The impact of genomics on oncology nursing. *The Nursing Clinics of North America*, 48(4), 585–626.

Bennett, C. L., Burke, S. E., Burton, H., & Farndon, P. A. (2010). A toolkit for incorporating genetics into mainstream medical services: Learning from service development pilots in England. *BMC Health Services Research*, 10, 125.

Burgess, M. (2012). Developing my preferred model of genetic counselling. *Journal of Genetic Counseling*, 21(2), 177–178.

Calzone, K. A., Cashion, A., Feetham, S., Jenkins, J., Prows, C. A., Williams, J. K., & Wung, S.-F. (2010). Nurses transforming health care using genetics and genomics. *Nursing Outlook*, 58(1), 26–35.

Chandok, N., Speechley, M., Ainsworth, P. J., Chakrabarti, S., & Adams, P. C. (2012). The impact of population-based screening studies on hemochromatosis screening practices. *Digestive Diseases and Sciences*, 57(5), 1420–1422.

Chien, S., Su, P.-H., & Chen, S.-J. (2013). Development of genetic counseling services in Taiwan. *Journal of Genetic Counseling*, 22(6), 839–843.

Chuang, P.-Y., Hsieh, C. H., & Addullah Charles, B. (2013). Nursing genomics: its role in health trajectory. *The Nursing Clinics of North America*, 48(4), 523–556.

Clark, A. E., Adamian, M., & Taylor, J. Y. (2013). An overview of epigenetics in nursing. *The Nursing Clinics of North America*, 48(4), 649–659.

Crook, A., Plunkett, L., Forrest, L. E., Hallowell, N., Wake, S., Alsop, K., ... Young, M.-A. (2015). Connecting patients, researchers and clinical genetics services: the experiences of participants in the Australian Ovarian Cancer Study (AOCS). *European Journal of Human Genetics*, 23(2), 152–158.

Daudelin, G., Lehoux, P., Abelson, J., & Denis, J. L. (2011). The integration of citizens into a science/policy network in genetics: governance arrangements and asymmetry in expertise. *Health Expectations*, 14(3), 261–271.

Dent, K. M., Harper, C., Kearney, L., Lieber, C., & Finucane, B. (2011). Embracing the unique role of genetic counselors: response to the commentary by Madeo et al. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 155A(8), 1791–1793.

Dougherty, M. J. (2010). Moving beyond the basics: teaching the genetics of complex traits. *JAAPA*, 23(5), 65–66.

Hannig, V. L., Cohen, M. P., Pfothenauer, J. P., Williams, M. D., Morgan, T. M., & Phillips, J. A. 3rd. (2014). Expansion of genetic services utilizing a general genetic counseling clinic. *Journal of Genetic Counseling*, 23(1), 64–71.

Harris, J., & Ward, S. (2011). A UK collaborative 1-day pilot information and support forum facilitated by a national breast cancer charity and NHS cancer genetic counsellors, for women at high risk, BRCA 1/2 gene carriers and hereditary breast cancer. *European Journal of Cancer Care*, 20(6), 818–824.

Haworth, A., Bertram, L., Carrera, P., Elson, J. L., Braastad, C. D., Cox, D. W., ... Sobrido, M.-J. (2011). Call for participation in the neurogenetics consortium within the Human Variome Project. *Neurogenetics*, 12(3), 169–173.

Ibrahim, N. K., Bashawri, J., Al Bar, H., Al Ahmadi, J., Al Bar, A., Qadi, M., ... Feda, H. (2013). Premarital Screening and Genetic Counseling program: knowledge, attitude, and satisfaction of attendees of governmental outpatient clinics in Jeddah. *Journal of Infection and Public Health*, 6(1), 41–54.

Iredale, R., Mundy, L., & Hilgart, J. (2011). An online resource of digital stories about cancer genetics: qualitative study of patient preferences and information needs. *Journal of Medical Internet Research*, 13(3), e78.

Kaye, J., Hurles, M., Griffin, H., Grewal, J., Bobrow, M., Timpson, N., ... 10K, U. K. (2014). Managing clinically significant findings in research: the UK10K example. *European Journal of Human Genetics*, 22(9), 1100–1104.

Landy, D. C., Brinich, M. A., Colten, M. E., Horn, E. J., Terry, S. F., & Sharp, R. R. (2012). How disease advocacy organizations participate in clinical research: a survey of genetic organizations. *Genetics in Medicine*, 14(2), 223–228.

Lastra-Aras, E., Robles-Diaz, L., Guillen-Ponce, C., Alba, E., & Cruz, J.-J. (2013). SEOM recommendations on the structure and operation of hereditary cancer genetic counseling units (HCGCUs). *Clinical & Translational Oncology*, 15(1), 20–25.

Madeo, A. C., Biesecker, B. B., Brasington, C., Erby, L. H., & Peters, K. F. (2011). The relationship between the genetic counseling profession and the disability community: a commentary. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 155A(8), 1777–1785.

Mahon, S. M., & Crecelius, M. E. (2013). Practice considerations in providing cancer risk assessment and genetic testing in women's health. *Journal of Obstetric, Gynecologic, and Neonatal Nursing*, 42(3), 274–286.

Masunga, A., Wusik, K., He, H., Yager, G., & Atzinger, C. (2014). Barriers impacting the utilization of supervision techniques in genetic counseling. *Journal of Genetic Counseling*, 23(6), 992–1001.

McGee, D., Strange, C., McClure, R., Schwarz, L., & Erven, M. (2011). The Alpha-1 Association Genetic Counseling Program: an innovative approach to service. *Journal of Genetic Counseling*, 20(4), 330–336.

Milius, D., Dove, E. S., Chalmers, D., Dyke, S. O. M., Kato, K., Nicolas, P., ... Joly, Y. (2014). The International Cancer Genome Consortium's evolving data-protection policies. *Nature Biotechnology*, 32(6), 519–523.

O'Shea, E., Coughlan, M., Corrigan, H., & McKee, G. (2012). Evaluation of a nurse-led haemophilia counselling service. *British Journal of Nursing*, 21(14), 864–870.

Porter, J. S., Matthews, C. S., Carroll, Y. M., Anderson, S. M., Smeltzer, M. P., & Hankins, J. S. (2014). Genetic education and sickle cell disease: feasibility and efficacy of a program tailored to adolescents. *Journal of Pediatric Hematology/oncology*, 36(7), 572–577.

Qari, A. A., Balobaid, A. S., Rawashdeh, R. R., & Al-Sayed, M. D. (2013). The development of genetic counseling services and training program in Saudi Arabia. *Journal of Genetic Counseling*, 22(6), 835–838.

Reiser, C., LeRoy, B., Grubs, R., & Walton, C. (2015). Report on an Investigation into an Entry Level Clinical Doctorate for the Genetic Counseling Profession and a Survey of the Association of Genetic Counseling Program Directors. *Journal of Genetic Counseling*, 24(5), 689–701.

Resta, R. (2011). Are genetic counselors just misunderstood? Thoughts on “the relationship between the genetic counseling profession and the disability community: a commentary”. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 155A(8), 1786–1787.

Roche, M. I. (2012). Moving toward NextGenetic counseling. *Genetics in Medicine : Official Journal of the American College of Medical Genetics*, 14(9), 777–778.

Sanner, J. E., Yu, E., Udtha, M., & Williams, P. H. (2013). Nursing and genetic biobanks. *The Nursing Clinics of North America*, 48(4), 637–648.

Soberon-Mainero, X., & Melendez-Zajgla, J. (2010). El Instituto Nacional de Medicina Genomica. Vocacion y Retos. *Revista de Investigación Clínica.*, 62(5), 391–392.

Stuenkel, A. J., Champion, M., Allain, D., & Hampel, H. (2012). Transition to the clinical doctorate: attitudes of the genetic counseling training program directors in North America. *Journal of Genetic Counseling*, 21(1), 136–149.

Tluczek, A., Zaleski, C., Stachiw-Hietpas, D., Modaff, P., Adamski, C. R., Nelson, M. R., ... Josephson, K. D. (2011). A tailored approach to family-centered genetic counseling for cystic fibrosis newborn screening: the Wisconsin model. *Journal of Genetic Counseling*, 20(2), 115–128.

Valverde, K., Mueller, R., Paciotti, B., & Conway, L. (2016). An Exploratory Study of Employers’ Attitudes Towards a Clinical Doctorate in Genetic Counseling. *Journal of Genetic Counseling*, 25(1), 179–188.

Vickery, G., & Meyer, R. E. (2013). North Carolina’s Genetic Counseling Program: empowering families with genetic knowledge. *North Carolina Medical Journal*, 74(6), 537–540.

Wham, D., Vu, T., Chan-Smutko, G., Kobelka, C., Urbauer, D., & Heald, B. (2010). Assessment of clinical practices among cancer genetic counselors. *Familial Cancer*, 9(3), 459–468.

Wherley, C., Veach, P. M., Martyr, M. A., & LeRoy, B. S. (2015). Form Follows Function: A Model for Clinical Supervision of Genetic Counseling Students. *Journal of Genetic Counseling*, 24(5), 702–716.

Wonkam, A., Muna, W., Ramesar, R., Rotimi, C. N., & Newport, M. J. (2010). Capacity-building in human genetics for developing countries:

initiatives and perspectives in sub-Saharan Africa. *Public Health Genomics*, 13(7–8), 492–494.

Woopen, C. (2013). Beratung bei praimplantations und pranataldiagnostik. Interdisziplinär und multiprofessionell. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 56(2), 269–276.

Anexo 4. Diagnóstico clínico de presunción de los pacientes

Diagnóstico clínico de presunción	Nº	%
Estudio de pacientes con diagnóstico no homogéneo	1976	63,93
Conjunto de rasgos no asociados a ningún síndrome	334	10,8
Síndrome orofaciodigital (varios)	184	5,95
Distrofia torácica asfixiante de Jeune	180	5,83
Vitreorretinopatía exudativa familiar	72	2,33
Síndrome de Cornelia de Lange/Síndrome Wiedeman Steiner	34	1,1
Disqueratosis congénita/ Síndrome de Hoyerl Hreid	31	1
Síndrome de Shprintzen-Goldberg	19	0,61
Síndrome de Kabuki	17	0,55
Defecto de cierre de fisura óptica	12	0,39
Enanismo microcefálico primordial	11	0,36
Síndrome de Coffin-Siris/Síndrome de Nicolaidis-Baraitser	10	0,32
Síndrome de Myhre	9	0,29
Síndrome KBG	9	0,29
Síndrome de Short	7	0,23
Síndrome cerebellar-facial-dental	6	0,19
Paladar hendido/labio leporino + otros rasgos	6	0,19
Síndrome de Coffin-Siris vs. Síndrome de Nicolaidis-Baraitser	6	0,19
Síndrome de displasia ectodérmica	6	0,19
Síndrome de Ohdo	6	0,19
Síndrome del meningocele lateral o síndrome de Lehman	6	0,19
Síndrome oculocerebrofacial de Kaufman + otros rasgos	6	0,19
Displasia cerebro-facio-torácica	5	0,16
Disostosis mandibulofacial	5	0,16
Síndrome asociado a SATB2	5	0,16
Síndrome de Floating-Harbor	5	0,16
Síndrome GAPO	5	0,16
Encefalopatía neonatal con aciduria 3-metilglutacónica	4	0,13

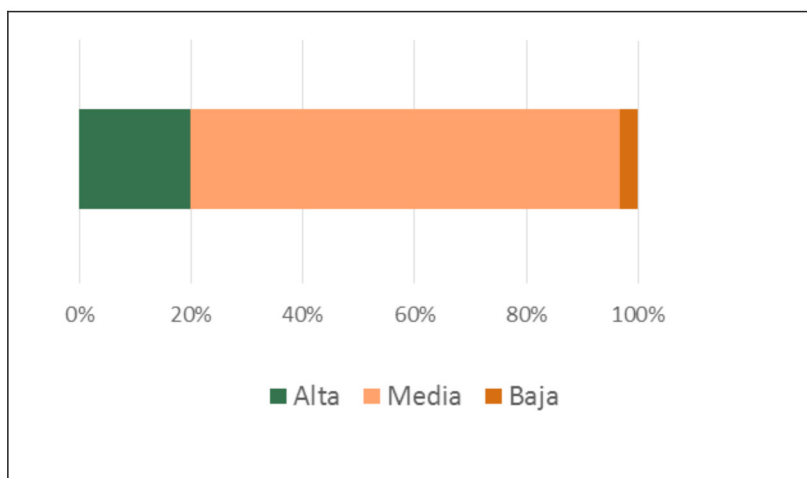
Diagnóstico clínico de presunción	N°	%
Encefalopatías epilépticas + otros rasgos	4	0,13
Síndrome CODAS	4	0,13
Síndrome de blefarofimosis-ptosis-déficit intelectual	4	0,13
Síndrome de Cantú	4	0,13
Síndrome SAMS	4	0,13
Síndrome TARP	4	0,13
Amelogénesis imperfecta + otros rasgos	3	0,1
Artrogriposis múltiple congénita + otros rasgos	3	0,1
Condrodisplasia con desarrollo anormal de articulaciones	3	0,1
Enfermedad de Charge/ OAVS	3	0,1
Microftalmia aislada	3	0,1
Microftalmia con disgénesis de segmento anterior	3	0,1
Microlisencefalia	3	0,1
Retinitis pigmentaria + otros rasgos	3	0,1
Síndrome de Cole-Carpenter/ Osteogénesis imperfecta	3	0,1
Síndrome de Klippel-Feil + otros rasgos de síndrome de Treacher Collins	3	0,1
Síndrome de megalencefalia	3	0,1
Síndrome de Neu-Laxova	3	0,1
Síndrome Pierre-Robin	3	0,1
Anomalía de Klippel-Feil + otros rasgos	2	0,06
Distrofia de retina + otros rasgos	2	0,06
Malformación de mano hendida-pie hendido	2	0,06
Omodisplasia autosómica dominante	2	0,09
Síndrome de Cornelia de Lange	3	0,06
Síndrome de Hartsfield	2	0,06
Síndrome de Joubert ligado a X	2	0,06
Síndrome de Noonan	2	0,06
Síndrome de Opitz	2	0,06
Síndrome de QT largo	2	0,06
Síndrome de Rubinstein-Taybi + otros rasgos	2	0,06
Síndrome de SIOD (Displasia inmunoósea de Schimke)	2	0,06

Diagnóstico clínico de presunción	Nº	%
Síndrome de Wiedemann-Steiner + otros rasgos	2	0,06
Síndrome Larsen de la Isla Reunión	2	0,06
Síndrome Oculocerebrofacial de Kaufman	2	0,06
Defecto congénito en la glicosilación	1	0,03
Displasia espondilo-meta-epifisaria + otros rasgos	1	0,03
Distrofia neuroaxonal infantil + otros rasgos	1	0,03
Microcefalia con disrupción de cerebro fetal	1	0,03
Microftalmia colobomatosa	1	0,03
Opsismodisplasia	1	0,03
Complejo agnatia-otocefalia	1	0,03
Síndrome CHDTHP	1	0,03
Síndrome de Adams-Oliver	1	0,03
Síndrome de Alagille	1	0,03
Síndrome de Bardet-Biedl	1	0,03
Síndrome de blefarofimosis-ptosis-epicanto inverso	1	0,03
Síndrome de Bohring-Optiz + otros rasgos	1	0,03
Síndrome de costillas cortas y polidactilia	1	0,03
Síndrome de haploinsuficiencia de SOX5	1	0,03
Síndrome de megalencefalia-malformación capilar	1	0,03
Síndrome de Morfan	1	0,03
Síndrome de Ochoa (o síndrome urofacial)	1	0,03
Síndrome de Seckel	1	0,03
Síndrome de sobrecrecimiento	1	0,03
Síndrome de Timothy + otros rasgos	1	0,03
Total pacientes	3.091	100

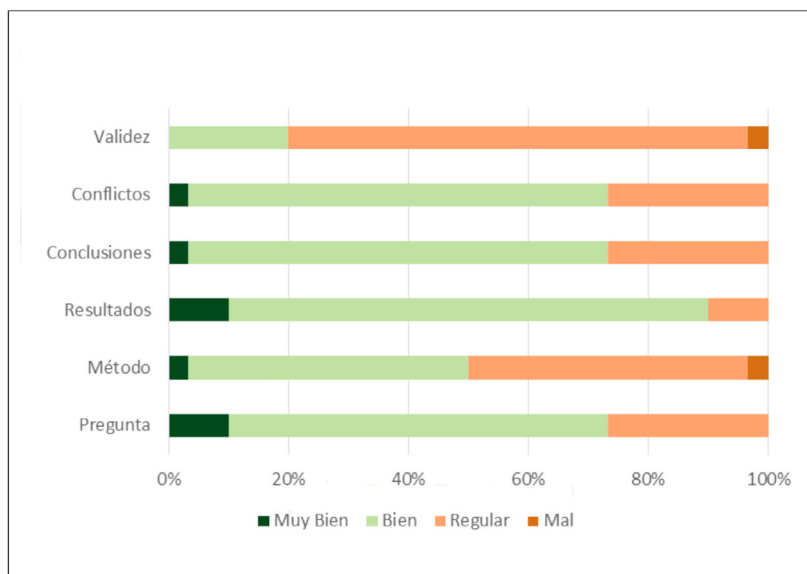
Anexo 5. Calidad y evidencia de los estudios en familias y pacientes afectos independientes

5.1 Resumen de los estudios

Calidad de la evidencia



Calidad de los estudios



5.2 Resultados de cada estudio

Autor	Año	Pregunta	Método	Resultado	Conclusió	Conflicto	Validez	Evidencia
Carmignac	2012							
Zhu	2015							
Campeau	2014							
Caputo	2012							
Miyake	2013							
Need	2012							
Yuan	2015							
Schmidts	2013							
Cheon	2014							
Dyment	2013							
Kuechler	2015							
Murray	2014							
Yang	2013							
Wieczorek	2013							
Zarate	2015							
Tummala	2015							
Shaheen	2015							
Iglesias	2014							
Wright	2015							
Robitaille	2014							
Hood	2012							
Tham	2015							
Alanay	2014							
Yavarna	2015							
Lopez	2014							
Thomas	2012							
Farwell	2015							
Gripp	2015							
Voigt	2013							
Makrythanasis	2014							

Dimensiones valoradas en cada uno de los artículos:

Pregunta: Pregunta de investigación definida con claridad.

Método: La metodología garantiza la validez interna.

Resultados: Los resultados están descritos con claridad.

Conclusiones: Se basan en los resultados y tienen en cuenta las posibles limitaciones.

Conflictos: Los conflictos de interés no condicionan los resultados y conclusiones.

Validez: Los resultados son generalizables en contextos definidos.

Valoración de las Dimensiones de cada Artículo

Muy Bien	Bien	Regular	Mal
----------	------	---------	-----

Calidad de la evidencia del Artículo

Alta	Media	Baja
------	-------	------

Anexo 6. Utilidad clínica. Estudios de casos aislados

Diagnóstico clínico previo	Diagnóstico tras secuenciación de exoma	Número pacientes con resultados positivos
Amelogenésis imperfecta (+ otros rasgos)*	Síndrome de Rayne no letal	3
Enfermedad de Charge/ OAVS	Disostosis mandibular con microcefalia	3
Microcefalia con disrupción de cerebro fetal	Síndrome asociado a delección 16p13.11	1
Microlisencefalia	Síndrome cerebro-fronto-facial Baraitser-Winter	3
Síndrome de Alagille	Colestasis intrahepática progresiva fam tipo 1	1
Síndrome de costillas cortas y polidactilia	Síndrome de Sensebrenner	1
Síndrome de megalencefalia	Síndrome MCAP / Síndrome MPPH	3
Síndrome de Pierre-Robin	Síndrome asociado a SATB2 (SAS)	1
Síndrome de QT largo	Síndrome Timothy	2
Síndrome Oculocerebrofacial de Kaufman + otros rasgos	Fenotipo asociado a UBE3B	6
Distrofia de retina + otros rasgos	Síndrome de Cohen	2
Conjunto de rasgos no asociados a ningún síndrome específico	Síndrome dependiente de NALCN	1
	Síndrome asociado a IER31P1	1
	Síndrome por defecto en TMCO1	1
	Síndrome asociado a PIGA	2
	Síndrome asociado a alteración de filamina B	1
	Síndrome de Haploinsuficiencia de MED13L	1
	Síndrome asociado a TGFB	1
	Déficit intelectual ligado a IQSEC2	1
	Síndrome KBG	1
	Microcefalia primaria autosómica recesiva (MCPH)	1
	Síndrome asociado a delección 22q11.2	5
	Síndrome de Hunter	2
	Síndrome trico-hepato-entérico	1
	Síndrome de Wiedemann Steiner	1
	Total	46

Anexo 7. Estudios en familias. Principales resultados

Autor, año	Calidad	Selección de familias	Total	Positivas	Herencia	Mutación / Clínica	Conclusiones de los autores	Observaciones
Campeau, 2014	Media	Al menos un paciente con Síndrome DOORS, 26 centros, 17 países	17	7	Recesiva	Nueva variante de un gen aún no asociado al cuadro clínico o sólo a algunas características.	Las mutaciones en TBC1D24 parecen ser una causa importante de DOORS, con distintos fenotipos.	Número de pacientes desconocido. (2/9 mayores de 18 años).
Makrythanasis, 2014	Media	Familias consanguíneas con alteraciones genéticas	50	16	Recesiva	Nueva variante de un gen aún no asociado al cuadro clínico o sólo a algunas características.	La secuenciación del exoma completo, además de su poder diagnóstico, da resultados prometedores para el conocimiento de enfermedades mendelianas raras.	El número de pacientes con dismorfias es indeterminado.
Lopez, 2014	Media	Pacientes con Síndrome oro-facial-digital tipo VI	11	9	Recesiva	Nueva variante de un gen aún no asociado al cuadro clínico o sólo a algunas características.	La técnica ha ampliado el conocimiento de las cilopatías.	
Alanay, 2014	Media	Pacientes con Displasia cerebro-facio-torácica.	4	4	Recesiva	Nueva variante de un gen aún no asociado al cuadro clínico o sólo a algunas características.	El Síndrome de defecto de TMCO1 pertenece a la "Displasia cerebro-facio-torácica".	

Anexo 8. Utilidad clínica. Estudios de casos aislados

Diagnóstico previo	Diagnóstico tras secuenciación de exoma	Número de pacientes positivos
Síndrome orofaciodigital (varios)	Síndrome de Mohr Majewski	6
Síndrome de Myhre	Hallazgo alteración génica causal	8
Enanismo microcefálico primordial	Deficiencia de ligasa IV	11
Vitreoretinopatía exudativa familiar	Síndrome MLCRD / Síndrome CDMMR	4
Conjunto de rasgos no asociados a ningún síndrome	Síndrome asociado a microdelección 3p25.3	2
Conjunto de rasgos no asociados a ningún síndrome	Síndrome asociado a KAT6A	6
Varios	Diagnósticos diferentes no especificados	5
Total		42

Anexo 9. Estudios de pacientes afectos independientes. Principales resultados

Autor	Año	Calidad	Selección de pacientes	Pacientes		Herencia	Mutación / Clínica	Conclusión de los autores	Observaciones
				Total	Positivos				
Kuechler	2015	Media	Pacientes con trastorno de desarrollo intelectual	301	6	De novo	Variante de un gen aún no asociado al cuadro clínico *	La prevalencia de mutaciones en SETD5 en estos pacientes es del 0,7 %	Dismorfia facial presente en los 6 pacientes; sin datos para el resto.
Caputo	2012	Media	Pacientes con Síndrome de Myhre	8	8	De novo	Variante de un gen aún no asociado al cuadro clínico	Se identifica una nueva mutación con fuerte impacto en fenotipo	
Miyake	2013	Media	Pacientes con Síndrome de Kabuki	5	5	De novo	Variante conocida de gen ya asociado al cuadro clínico.	Son necesarios más estudios para establecer la relación fenotipo-genotipo	Un positivo fue descartado por Sanger
Murray	2014	Media	Pacientes con Síndrome asociado a Ligasa IV	11	11	Desconocido	Variante conocida de gen ya asociado al cuadro clínico.	Se amplía el espectro fenotípico	Pacientes de 6 países
Dyment	2013	Media	Pacientes con Síndrome SHORT	5	4	De novo	Variante de un gen aún no asociado al cuadro clínico	PIK3R1 es la mayor causa de este síndrome y se sugiere su mecanismo molecular	Proyecto Rare Disease Genes Canada Consortium FORGE. Canadá.
Hood	2012	Media	Pacientes con Síndrome Floating Harbor FHS	5	5	De novo	Variante de un gen aún no asociado al cuadro clínico	SRCAP es la mayor causa de FHS y explica solapamiento de FHS y RTS	

Autor	Año	Calidad	Selección de pacientes	Pacientes		Herencia	Mutación / Clínica	Conclusión de los autores	Observaciones
				Total	Positivos				
Schmidts	2013	Alta	Pacientes con Distrofia asfíxiate torácica de Jeune	71	29	Desconocido	Variante conocida de gen ya asociado al cuadro clínico	DYNC2H1 es una causa frecuente de este síndrome	
Robitaille	2014	Media	Pacientes con FEVR o microcefalia, y coriorretinopatía o FEV	72	4	De novo	Variante de un gen aún no asociado al cuadro clínico	Las mutaciones en KIF11 amplían el espectro de enfermedad ocular.	Dismorfia (microcefalia) en 2 de los 4 positivos
Iglesias	2014	Alta	Pacientes con trastornos genéticos no definidos	115	37	Desconocido	No aplicable / Desconocido	La prueba permite un diagnóstico factible, con utilidad clínica que podría no ser alcanzado con otros métodos.	La causa más común de indicación diagnóstica fue la dismorfia.
Need	2012	Media	Pacientes con trastornos genéticos	8	5	De novo	No aplicable / Desconocido	Hay que considerar esta prueba ante la sospecha de enfermedad genética y las pruebas genéticas tradicionales son negativas.	Presentaban dismorfia 8 de 12 pacientes.
Gripp	2015	Media	Pacientes con Síndrome meningocele lateral (LMS)	6	5	De novo	Variante de un gen aún no asociado al cuadro clínico	Se encontró la misma mutación de NOTCH3 en todos los pacientes con LMS.	
Carmignac	2012	Alta	Pacientes con Síndrome Shprintzen-Goldberg (SGS)	19	18	Desconocido	Variante de un gen aún no asociado al cuadro clínico	La mutación en exon 1 de SKI causa SGS.	

Autor	Año	Calidad	Selección de pacientes	Pacientes		Herencia	Mutación / Clínica	Conclusión de los autores	Observaciones
				Total	Positivos				
Shaheen	2015	Alta	Pacientes con JATD/SRPS	100	4	Recesiva	Variante de un gen aún no asociado al cuadro clínico	Se describe un nuevo locus asociado a JATD (gen que codifica la proteína core centrosomal CEP120)	
Farwell	2015	Media	Pacientes consecutivos remitidos para estudio genético	202	62	Desconocida	No aplicable / Desconocido	Utilidad de la técnica para diagnóstico genético	202 pacientes con dismorfia facial en un estudio de 500
Yavarna	2015	Media	Pacientes de familias consanguíneas	149	89	Desconocida	No aplicable / Desconocido	Tiempo de diagnóstico reducido a 27 a 5 meses. Alto rendimiento diagnóstico.	Resultados no exclusivo de dismorfias.
Cheon	2014	Media	Pacientes con Síndrome de Kabuki (KS)	12	11	De novo	Variante conocida de gen ya asociado a cuadro clínico.	Utilidad estudio de KMT2D y KDM6A en diagnóstico de pacientes con KS	
Thomas	2012	Baja	Pacientes consanguíneos con ciliopatía letal	184	6	Recesiva	Variante de un gen aún no asociado al cuadro clínico	TCTN3 causa ciliopatía que combina signos de Síndrome de Merkel y síndrome oro-facio-digital	Varias ciliopatías, desconociéndose número de dismorfias.
Zarate	2015	Media	Pacientes con Síndrome asociado a SATB2	5	5	De novo	Variante conocida de gen ya asociado a cuadro clínico.	SATB2 debe ser estudiado en niños con determinados fenotipos	

Autor	Año	Calidad	Selección de pacientes	Pacientes		Herencia	Mutación / Clínica	Conclusión de los autores	Observaciones
				Total	Positivos				
Voigt	2013	Media	Pacientes con solapamiento de disostosis mandibulofacial tipo Guión-Almeida(MFDGA) y atresia esofágica (EA)	5	5	De novo	Variante conocida de gen ya asociado a cuadro clínico.	El fenotipo de la mutación de EFTUD2 es más amplio de lo que se pensaba.	
Yuan	2015	Media	Pacientes con Síndrome Wiedemann Steiner y CdLS	34	16	Ligada a X	No aplicable / Desconocido	Sugieren explicación molecular de CdLS y fenotipos asociados	
Tummala	2015	Media	Pacientes con solapamiento de Síndrome de Hoyeraal Hreidarsson y Diskeratosis congénita	31	4	Recesiva	Variante de un gen aún no asociado al cuadro clínico	Hallan el mecanismo molecular del gen PARN como causante de Disqueratosis congénita severa	
Tham	2015	Media	Pacientes con signos específicos	6	6	De novo	Variante de un gen aún no asociado al cuadro clínico	Identificación de KAT6A como causante de un síndrome específico	
Wieczorek	2013	Media	Pacientes con Síndromes Coffin Siri (CSS) o Nicolaides Baraitser	6	5	De novo	Variante de un gen aún no asociado al cuadro clínico	Estos síndromes pueden ser un fenotipo de amplio espectro y no dos entidades distintas	

Autor	Año	Calidad	Selección de pacientes	Pacientes		Herencia	Mutación / Clínica	Conclusión de los autores	Observaciones
				Total	Positivos				
Zhu	2015	Alta	Pacientes con trastornos genéticos severos	119	29	Desconocida	No aplicable / Desconocido	La técnica tiene utilidad diagnóstica, ayuda a expandir fenotipos y en ocasiones puede tener implicaciones terapéuticas	Los resultados no son específicos para las dismorfias
Yang	2013	Media	Pacientes con trastornos desarrollo intelectual y otros signos	250	62	Desconocida	No aplicable / Desconocido	Utilidad para diagnosticar el 25 % de pacientes con trastornos genéticos	Los resultados no son específicos para las dismorfias
Wright	2015	Alta	Niños con trastornos desarrollo intelectual y sus padres	1133	305	Desconocida	No aplicable / Desconocido	El flujo de trabajo establecido es consistente con las recomendaciones para investigar la causalidad genética en patología en humanos.	Presentaban dismorfias el 19 %. Proyecto Deciphering Developmental Disorders (DDD) Reino Unido

Anexo 10. Genes asociados a síndromes clínicos

Autor	Año	Diagnóstico	Gen
Sergouniotis	2015	Agnatia-otocefalia	OTX2
Alazami	2015	Anomalía de Klippel-Feil + otros rasgos	MYO18B
Seo	2015	Artrogriposis múltiple congénita + otros rasgos	CHRNA3
Grochowski	2015	Colestasis intrahepática progresiva fam tipo 1	ATP8B1
Vissers	2011	Condrodisplasia con desarrollo anormal de articulación	IMPAD1
Al-Maawali	2015	Conjunto de rasgos no asociados a ningún síndrome	PRPS1
Doelken	2015	Conjunto de rasgos no asociados a ningún síndrome	URO1C
Makrythanasis	2014	Conjunto de rasgos no asociados a ningún síndrome	Varios
Need	2012	Conjunto de rasgos no asociados a ningún síndrome	SCN2A
Zhu	2015	Conjunto de rasgos no asociados a ningún síndrome	GNAS1
Zhu	2015	Conjunto de rasgos no asociados a ningún síndrome	NOTCH2
Zhu	2015	Conjunto de rasgos no asociados a ningún síndrome	ABCC9
Zhu	2015	Conjunto de rasgos no asociados a ningún síndrome	SEPSECS
Zhu	2015	Conjunto de rasgos no asociados a ningún síndrome	FOXG1
Zhu	2015	Conjunto de rasgos no asociados a ningún síndrome	SRCAP
Zhu	2015	Conjunto de rasgos no asociados a ningún síndrome	ASXL3
Kodera	2015	Defecto congénito en la glicosilación	COG2
Williamson	2014	Defecto de cierre de fisura óptica + otros rasgos	YAP1
Murray	2014	Deficiencia de ligasa IV	LIG4
Tran Mau-Them	2014	Déficit intelectual ligado a IQSEC2	IQSEC2
Luquetti	2012	Disostosis mandibular con microcefalia	EFTUD2
Voigt	2013	Disostosis mandibulofacial	EFTUD2
Need	2012	Disostosis mandibulofacial con microcefalia	EFTUD2
Pehlivan	2014	Displasia cerebro-facio-torácica	TMCO1
Mansouri	2016	Displasia espondilo-meta-epifisaria + otros rasgos	DDR2
Tummala	2015	Disqueratosis congénita/ Síndrome de Hoyerl Hreid	PARN
Köroglu	2013	Distrofia neuroaxonal infantil + otros rasgos	PLAG2G6
Schmidts	2013	Distrofia torácica asfixiante de Jeune	DYNC2H1
Shaheen	2015	Distrofia torácica asfixiante de Jeune	CEP120
Yang	2013	Distrofia torácica asfixiante de Jeune	WDR19

Autor	Año	Diagnóstico	Gen
Perrault	2014	Encefalopatía epiléptica + otros rasgos	DOCK7
Pippucci	2013	Encefalopatía epiléptica + otros rasgos	CACNA2D2
Capo-Chichi	2015	Encefalopatía neonatal con aciduria 3-metilglutacónica	CLPB
Farwell	2015	Fisura palatina y trastorno desarrollo mental	SATB2
Zhu	2015	Macrocefalia, trastorno desarrollo intelectual, epilepsia	KCNQ2
Shamseldin	2012	Malformación de mano hendida-pie hendido	DLX5
McDonell	2014	Microcefalia primaria autosómica recesiva (MCPH)	WDR62
Aldahmesh	2012	Microftalmia aislada	ALDH1A3
Aldahmesh	2012	Microftalmia aislada	SMOC1
Zahrani	2013	Microftalmia colobomatosa	C12orf57
Choi	2015	Microftalmia con disgénesis de segmento anterior	PXDN
Saal	2015	Omodisplasia autosómica dominante	FZD2
lida	2013	Opsismodisplasia	INPPL1
Pengelly	2015	Paladar hendido/labio leporino + otros rasgos	SF3B4
Xie	2014	Retinitis pigmentosa + otros rasgos	RDH11
Okumura	2013	Síndrome asociado a alteración de filamina B	FLNB
Paciorkowski	2013	Síndrome asociado a delección 16p13.11	NDE1
Ogata	2014	Síndrome asociado a delección 22q11.2	TBX1
van Haelst	2015	Síndrome asociado a haploinsuficiencia de MED13L	MED13L
Shalev	2014	Síndrome asociado a IER31P1	ER3IP1
Tham	2015	Síndrome asociado a KAT6A	KAT6A
Kuechler	2015	Síndrome asociado a microdelección 3p25.3	SETD5
van der Crabben	2014	Síndrome asociado a PIGA	PIGA
Do'cker	2014	Síndrome asociado a SATB2 (SAS)	SATB2
Zarate	2015	Síndrome asociado a SATB2 (SAS)	SATB2
Farwell	2015	Síndrome asociado a TGFB	ARID1B
Rienhoff	2013	Síndrome asociado a TGFB	TGFB3
Basel-Vanagaite	2014	Síndrome asociado a UBE3B	UBE3B
Borck	2015	Síndrome cerebelar-facial-dental	BRF1
Poirier	2015	Síndrome cerebro-fronto-facial Baraitser-Winter	ACTG1
Yang	2013	Síndrome CHARGE	CHD7
Saari	2015	Síndrome CHDTHP	WDPCP

Autor	Año	Diagnóstico	Gen
Strauss	2015	Síndrome CODAS	LONP1
Shaheen	2013	Síndrome de Adams-Oliver	DOCK6
Shaheen	2013	Síndrome de Adams-Oliver	EOGT
Zhu	2015	Síndrome de Angelman	PIGA
Martos	2014	Síndrome de Bardet-Biedl	PTHB1/ BBS9
Basel-Vanagaite	2012	Síndrome de blefarofimosis-ptosis-déficit intelectual	UBE3B
Yu	2014	Síndrome de blefarofimosis-ptosis-epicanto inverso	KAT6B
Dinwiddie	2013	Síndrome de Bohring-Optiz + otros rasgos	ASXL3
van Bon	2012	Síndrome de Cantú	ABCC9
Farwell	2015	Síndrome de Coffin_Siris	SMC1A
Bramswig	2015	Síndrome de Coffin-Siris/Síndrome de Nicolaides-Baraitser	SMARCA2
Wieczorek	2013	Síndrome de Coffin-Siris/ Síndrome de Nicolaides-Baraitser	Varios
Farwell	2015	Síndrome de Cohen	VPS13B
Prokudin	2015	Síndrome de Cohen	VPS13B
Garbes	2015	Síndrome de Cole-Carpenter/ Osteogénesis imperfecta	SEC24D
Baquero-Montoya	2014	Síndrome de Cornelia de Lange	NIPBL
Cao	2015	Síndrome de Cornelia de Lange	SMC2
Woods	2014	Síndrome de Cornelia de Lange	EP300
Yang	2013	Síndrome de Cornelia de Lange	NIPBL
Yang	2013	Síndrome de Cornelia de Lange	SMC1A
Yuan	2015	Síndrome de Cornelia de Lange/Síndrome Wiedeman Steiner	Varios
Petrof	2014	Síndrome de displasia ectodérmica	GRHL2
Hood	2012	Síndrome de Floating-Harbor	SRCAP
Asadollahi	2013	Síndrome de Haploinsuficiencia de MED13L	MED13L
Nesbitt	2015	Síndrome de haploinsuficiencia de SOX5	SOX5
Dhamija	2014	Síndrome de Hartsfield	FGFR1
Nikkel	2014	Síndrome de Hunter	IDS
Farwell	2015	Síndrome de Joubert	OFD1
Yang	2013	Síndrome de Joubert	KIF7
Yang	2013	Síndrome de Joubert	C5ORF42

Autor	Año	Diagnóstico	Gen
Yang	2013	Síndrome de Joubert	OFD1
Zhu	2015	Síndrome de Joubert	DYNC1H1
Field	2012	Síndrome de Joubert ligado a X	OFD1
Cheon	2014	Síndrome de Kabuki	KDM6A
Cheon	2014	Síndrome de Kabuki	KMT2D
Miyake	2013	Síndrome de Kabuki	MLL2
Yang	2013	Síndrome de Kabuki	MLL2
Zhu	2015	Síndrome de Kabuki	DYNC1H1
Giampietro	2015	Síndrome de Klippel-Feil + rasgos síndrome de Treacher	POLR1D
Zhu	2015	Síndrome de Leigh	NDUFAF2
Docker	2015	Síndrome de megalencefalia-malformación capilar	PIK3CA
Docker	2015	Síndrome de megalencefalia-malformación capilar	PTPN11
Thomas	2012	Síndrome de Mohr Majewski	TCTN3
Garg	2015	Síndrome de Morfan	AKT2
Caputo	2014	Síndrome de Myhre	SMAD4
Need	2012	Síndrome de Myhre	SMAD4
Caputo	2012	Síndrome de Mythre	SMAD4
Shaheen	2014	Síndrome de Neu-Laxova	PHGDH
Carapito	2014	Síndrome de Noonan	PTPN11
Al Badr	2011	Síndrome de Ochoa (o síndrome urofacial)	HPSE2
Clayton-Smith	2011	Síndrome de Ohdo	KAT6B
Vulto-van Silfhout	2013	Síndrome de Ohdo	MED12
Kruszka	2015	Síndrome de Opitz	MID1
Need	2012	Síndrome de Pitt-Hopkins	TCF4
Acevedo	2015	Síndrome de Rayne no letal	FAM20C
Yang	2013	Síndrome de Rubinstein-Taybi	CREBBP
Yang	2013	Síndrome de Rubinstein-Taybi	EP300
Masuda	2015	Síndrome de Rubinstein-Taybi +otros rasgos	EP300.
Yoo	2015	Síndrome de Rubinstein-Taybi +otros rasgos	CREBBP
Yoo	2015	Síndrome de Rubinstein-Taybi +otros rasgos	IGFALS
Yoo	2015	Síndrome de Rubinstein-Taybi +otros rasgos	TNC
Kalay	2011	Síndrome de Seckel	CEP152

Autor	Año	Diagnóstico	Gen
Bacino	2012	Síndrome de Sensebrener	WDR35
Bárcena	2014	Síndrome de Short	PIK3R1
Dyment	2013	Síndrome de Short	PIK3R1
Carmignac	2012	Síndrome de Shprintzen-Goldberg	SKI
Simon	2014	Síndrome de SIOD (Displasia inmunoósea de Schimke)	SMARCAL1
Takenouchi	2015	Síndrome de sobrecrecimiento	PDGFRB
Zhu	2015	Síndrome de Sotos	NFIX
Boczek	2015	Síndrome de Timothy + otros rasgos	CACNA1C
Mendelsohn	2014	Síndrome de Wiedemann Steiner	KMT2A (MLL)
Farwell	2015	Síndrome de Wiedemann-Steiner	KMT2A
Strom	2014	Síndrome de Wiedemann-Steiner + otros rasgos	KMT2A
Gripp	2015	Síndrome del meningocele lateral o síndrome de Lehman	NOTCH3
Al-Sayed	2013	Síndrome dependiente de NALCN	NALCN
Campeau	2014	Síndrome DOORS	TBC1D24 s
Bayram	2014	Síndrome GAPO	ANTXR1
Farwell	2015	Síndrome KBG	ANKRD11
Kim	2015	Síndrome KBG	ANKRD11
Ockeloen	2015	Síndrome KBG	ANKRD11
Sirmaci	2011	Síndrome KBG	ANKRD11
Tunovic	2014	Síndrome KBG	ANKRD11
Tunovic	2014	Síndrome KBG	KDM1A
Yang	2013	Síndrome KBG	ANKRD11
Cartault	2015	Síndrome Larsen de la Isla Reunión	B4GALT7
Tapper	2014	Síndrome MCAP / Síndrome MPPH	PIK3CA
Tapper	2014	Síndrome MCAP / Síndrome MPPH	PIK3R2
Robitaille	2014	Síndrome MLCRD / Síndrome CDMMR	KIF11
Yang	2013	Síndrome Mowat-Wilson	ZEB2
Flex	2013	Síndrome oculocerebrofacial de Kaufman	UBE3B
Lopez	2014	Síndrome orofaciodigital tipo VI o Síndrome de Varradi-Papp	c5Orf42
Sarkar	2015	síndrome Pierre-Robin (caso 1) o sin dtco (2)	EFTUD2
Alanay	2014	Síndrome por defecto de TMCO1	TMCO1

Autor	Año	Diagnóstico	Gen
Caglayan	2013	Síndrome por defecto de TMCO1	TMCO1
Tarailo-Graovac	2015	Síndrome por deficiencia de PIGA	PIGA
Pary	2013	Síndrome SAMS	GSC
Johnston	2014	Síndrome TARP	RBM10
Fröhler	2014	Síndrome Timothy	CACNA1C
Oz-Levi	2015	Síndrome trico-hepato-entérico	TTC37

Anexo 11. Características dismórficas asociadas a cada uno de los genes identificados

Gen	Trastorno Intelectual	Cabeza y cuello	Orejas	Ojo	Crecimiento	Extremidades	Tórax	Esqueleto
ABCC9	SI	SI						
AKT2	SI	SI		SI				
ANKRD11	SI	SI			SI	SI		SI
ANKRD11	SI	SI			SI			SI
ANKRD11	SI	SI	SI	SI		SI		
ARID1A	SI	SI						SI
ABCC9		SI						SI
ACTG1		SI	SI					
ANKRD11		SI						SI
ANKRD11		SI						
ANKRD11		SI						SI
ARFGEF		SI						
ANTXR1	SI							
ALDH1A3				SI				
ARID1B	SI							SI
ARID1B	SI	SI				SI		
ARID1B	SI	SI						SI
ASXL3	SI	SI			SI			
ASXL3	SI	SI						
ATP8B1		SI						
B4GALT7	SI	SI		SI				
B4GALT7		SI						
BBS4	SI					SI		
BRAF	SI	SI						
BRF1	SI	SI			SI			
C12orf57	SI			SI				
c5Orf42		SI				SI		SI
C5ORF42	SI	SI						

Gen	Trastorno Intelectual	Cabeza y cuello	Orejas	Ojo	Crecimiento	Extremidades	Tórax	Esqueleto
CACNA1C	SI	SI						
CACNA1C	SI	SI				SI		
CACNA2D2	SI	SI						
CASK	SI							SI
CC2D2A	SI							SI
CDKL5	SI	SI						
CEP120		SI					SI	SI
CEP152	SI	SI			SI			
CHD7	SI	SI						
CHD7		SI						
CHD7	SI				SI			
CHRNA		SI	SI	SI	SI	SI		SI
CLPB		SI						
COG2	SI	SI						
CREBBP	SI	SI			SI	SI		
CREBBP	SI	SI			SI	SI		
CTCF	SI	SI						
CTCF		SI						
DDR2	SI	SI		SI	SI	SI	SI	SI
DLX5						SI		
DOCK6		SI				SI		
DOCK7	SI	SI						
DYNC1H1	SI	SI						
DYNC1H1	SI	SI						
DYNC2H1						SI		SI
DYRK1A	SI	SI						
EFTUD2	SI	SI						
EFTUD2	SI	SI	SI		SI			
EFTUD2	SI	SI						
EFTUD2	SI	SI	SI					
EOGT		SI				SI		

Gen	Trastorno Intelectual	Cabeza y cuello	Orejas	Ojo	Crecimiento	Extremidades	Tórax	Esqueleto
EP300	SI	SI	SI			SI	SI	SI
EP300	SI	SI						
EP300	SI	SI			SI	SI		
EP300	SI	SI						
ER3IP1	SI	SI						
EXOSC3	SI	SI						
EXOSC3	SI							SI
FAM20C		SI	SI	SI				SI
FGFR1		SI	SI			SI		
FLNB	SI	SI						
FOXG1	SI	SI						
FOXG1	SI	SI						
FZD2		SI						SI
GNE		SI						
GRHL2						SI		
GSC		SI						SI
HD7	SI	SI						
HPSE2		SI			SI			
IDS		SI						SI
IGFALS	SI	SI			SI	SI		
IMPAD1		SI			SI	SI		SI
INPPL1		SI	SI			SI		SI
IQSEC2	SI	SI						
ITPR1	SI							SI
KAT6A	SI	SI	SI	SI				
KAT6B		SI				SI		
KAT6B	SI	SI		SI				
KCNQ2	SI	SI						
KDM1A	SI	SI	SI	SI		SI		

Gen	Trastorno Intelectual	Cabeza y cuello	Orejas	Ojo	Crecimiento	Extremidades	Tórax	Esqueleto
KDM6A	SI	SI				SI		SI
KIF11		SI						
KIF7	SI	SI						
KMT2A	SI				SI			SI
KMT2A	SI	SI	SI	No	No	SI	SI	No
KMT2A	SI	SI			SI			
KMT2A (MLL)	SI	SI			SI			
KMT2D	SI	SI				SI		SI
LIG4		SI			SI			
LONP1	SI	SI						SI
LRP2	SI	SI						
LRP2	SI					SI		
MED12	SI	SI	SI	SI				
MED12	SI					SI		
MED13L	SI	SI						
MED13L	SI	SI			SI			
MEF2C	SI							
MID1	SI	SI						
MID1		SI						
MKKS						SI		
MLL2	SI	SI						SI
MLL2		SI						
MLL2	SI	SI			SI			SI
MYO18B	SI	SI			SI			
NALCN	SI	SI						
NALCN								SI
NDE1	SI	SI						
NDUFAF2	SI	SI						

Gen	Trastorno Intelectual	Cabeza y cuello	Orejas	Ojo	Crecimiento	Extremidades	Tórax	Esqueleto
NFIX	SI	SI						
NIPBL	SI	SI			SI	SI		
NIPBL	SI	SI						
NOTCH2		SI						SI
NOTCH3		SI				SI		SI
OFD1	SI	SI						
OFD1	SI	SI						
OFD1	SI	SI				SI		
OTX2		SI	SI					
PARN	SI	SI			SI			
PDE4D	SI	SI			SI			
PDGFRB		SI			SI	SI		SI
PHF6	SI	SI						SI
PHGDH		SI			SI			SI
PIGA	SI	SI			SI			
PIGA	SI	SI		SI				
PIGA	SI	SI						
PIK3CA	SI	SI		SI		SI		SI
PIK3CA	SI	SI			SI	SI		SI
PIK3R1		SI		SI				
PIK3R1		SI		SI	SI			
PIK3R2	SI	SI		SI		SI		SI
PLAG2G6	SI	SI						
POLR1D		SI						
POMT1		SI						
PQBP1	SI	SI						
PRPS1	SI	SI			SI			

Gen	Trastorno Intelectual	Cabeza y cuello	Orejas	Ojo	Crecimiento	Extremidades	Tórax	Esqueleto
PTEN	SI	SI						
PTHB1/ BBS9						SI		
PTPN11	SI	SI	SI	SI	SI		SI	
PTPN11	SI	SI			SI	SI		SI
PXDN	SI			SI				
RBM10		SI						
RDH11	SI	SI		SI	SI			
SATB2	SI	SI		SI				
SATB2	SI	SI						
SATB2	SI	SI						
SATB2	SI	SI						
SCN1A								SI
SCN2A	SI	SI						
SCN2A	SI	SI						
SCN8A	SI							SI
SEC24D		SI			SI			
SEPSECS	SI	SI						
SETD2	SI	SI			SI			
SETD5	SI	SI						
SF3B4	No	SI	No	No	No	No	No	No
SKI	SI	SI				SI		
SMAD4	SI	SI						
SMAD4		SI		SI				SI
SMAD4	SI			SI				
SMARCA2	SI	SI						
SMARCA2	SI	SI						SI
SMARCA4	SI	SI						
SMARCAL1	SI	SI			SI			
SMARCB1	SI							SI

Gen	Trastorno Intelectual	Cabeza y cuello	Orejas	Ojo	Crecimiento	Extremidades	Tórax	Esqueleto
SMARCB1	SI	SI						SI
SMARCE1	SI	SI						SI
SMC1A	SI	SI	SI	No	No	SI	SI	No
SMC1A		SI						
SMC1A	SI	SI						
SMC2	SI	SI				SI		
SMC3	SI	SI	SI	No	No	SI	SI	No
SMOC1				SI				
SOX5	SI	SI						SI
SRCAP	SI	SI			SI			
SRCAP		SI						
STRA6		SI						
SYNGAP1	SI							SI
TBC1D24 s	SI	SI				SI		
TBL1XR1	SI	SI						
TBX1	SI	SI						
TCF4	SI	SI						
TCTN3		SI				SI	SI	SI
TGFB3		SI			SI			
TMCO1	SI	SI	SI	SI		SI	SI	SI
TMCO1	SI	SI		SI			SI	SI
TMCO1	SI	SI	SI		SI			
TNC	SI	SI			SI	SI		
TTC37		SI						
UBE3B	SI	SI		SI				SI
UBE3B	SI	SI	SI					
UBE3B	SI	SI			SI			

Gen	Trastorno Intelectual	Cabeza y cuello	Orejas	Ojo	Crecimiento	Extremidades	Tórax	Esqueleto
URO1	SI	SI						
VPS13B	SI	SI						
VPS13B	SI	SI						
WDPCP variant.						SI		
WDR19							SI	
WDR35	SI	SI			SI	SI	SI	
WDR45	SI							SI
WDR62	SI	SI						
YAP1	SI	SI		SI				
ZEB2	SI	SI						

