

# Revisión sistemática de los aCGH para el estudio genético de trastornos del neurodesarrollo en etapa pediátrica

Informes de Evaluación  
de Tecnologías Sanitarias  
SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN





# Revisión sistemática de los aCGH para el estudio genético de trastornos del neurodesarrollo en etapa pediátrica

Informes de Evaluación  
de Tecnologías Sanitarias  
SESCS

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN**



GARCÍA PÉREZ, L.

Revisión sistemática de los aCGH para el estudio genético de trastornos del neurodesarrollo en etapa pediátrica / L. García Pérez... [ et al.]. –Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Santa Cruz de Tenerife: Servicio Canario de la Salud. – 155 p. ; 24 cm. – (Colección: Informes, estudios e investigación / Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad) (Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias / SESCO)

NIPO: 680-15-049-X

1. Diagnóstico genético
  2. Pediatría
  3. Microarrays
  4. Revisión sistemática
- I. Canarias. Servicio Canario de la Salud    II. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

El Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud asume la responsabilidad exclusiva de la forma y el contenido final de este informe. Las manifestaciones y conclusiones de este informe son las del Servicio de Evaluación y no las de sus revisores.

Edita: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio Canario de la Salud

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 Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS), en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Para citar este informe:

García Pérez L, Valcárcel Nazco C, Rodríguez Rodríguez L, Cuéllar Pompa L, Rodríguez de la Rosa C, Posada de la Paz M, Imaz Iglesia I, Armengol i Dulcet L, Plaja Rustein A, Serrano Aguilar P. Revisión sistemática de los aCGH para el estudio genético de trastornos del neurodesarrollo en etapa pediátrica. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2014. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.



## Agradecimientos

Los autores de este informe quieren expresar su agradecimiento a Carlos González por su apoyo en las tareas de documentación y edición, a Tasmania del Pino y Ana Toledo por su asesoramiento, y a los revisores externos por sus aportaciones y contribuciones en la revisión del manuscrito.





# Índice

<b>Siglas y acrónimos</b>	<b>9</b>
<b>Resumen</b>	<b>11</b>
<b>Summary</b>	<b>15</b>
<b>I. Introducción</b>	<b>19</b>
<b>II. Objetivo</b>	<b>23</b>
<b>III. Metodología</b>	<b>25</b>
III.1. Fuentes de información y estrategia de búsqueda	25
III.2. Criterios de selección de estudios	25
III.2.1. Tipo de participantes	26
III.2.2. Tipo de pruebas diagnósticas	27
III.2.3. Tipo de estudios	28
III.2.4. Tipo de medidas de resultados	29
III.2.5. Idioma de la publicación	29
III.3. Extracción de datos	29
III.4. Valoración de la calidad	30
III.5. Síntesis de los datos	31
<b>IV. Resultados</b>	<b>33</b>
IV.1. Estudios secundarios	36
IV.2. Estudios primarios	48
IV.2.1. Retraso en el desarrollo, retraso mental, discapacidad intelectual y trastornos del aprendizaje	49
IV.2.2. Autismo	69
IV.2.3. Epilepsia	77
IV.2.4. Otras condiciones	80
IV.3. Evaluaciones económicas	85

<b>V. Discusión</b>	<b>90</b>
<b>VI. Conclusiones</b>	<b>99</b>
<b>VII. Recomendaciones</b>	<b>101</b>
<b>Contribución de los autores y revisores externos</b>	<b>103</b>
<b>Declaración de intereses</b>	<b>105</b>
<b>Referencias</b>	<b>107</b>
<b>Anexos</b>	<b>119</b>
Anexo 1. Estrategia de búsqueda de retraso mental y autismo	119
Anexo 2. Estrategia de búsqueda de epilepsia y otras condiciones	125
Anexo 3. Trastornos de inicio en la infancia, la niñez o la adolescencia (DSM-IV)	132
Anexo 4. Referencias de los artículos incluidos en la revisión	135
Anexo 5. Calidad metodológica de las revisiones sistemáticas	144
Anexo 6. Estudios con muestras que incluyen pacientes con ACM y no ofrecen resultados por indicación	145
Anexo 7. Lista de comprobación para aspectos potenciales de tipo ético, organizacional, social y legal (EUnetHTA template) aplicada a la presente revisión sistemática	151
Anexo 8. Estándares de la American College of Medical Genetics	153
Anexo 9. Valoración de la patogenicidad de un CNV	154

## Siglas y acrónimos

aCGH	Arrays CGH (comparative genomic hybridization)
ACM	Anomalías congénitas múltiples
BAC	Bacterial Artificial Chromosome
CNV	Copy Number Variants (variantes en el número de copias)
CMA	Chromosomal Microarray Analysis
DI	Discapacidad intelectual
FISH	Fluorescent In Situ Hybridization (hibridación in situ con fluorescencia)
IC	Intervalo de confianza
MLPA	Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification
N	Tamaño muestral
P	P valor
PCER	Polymerase Chain Reaction (reacción en cadena de la polimerasa)
QF-PCR	Quantitative Fluorescence Polymerase Chain Reaction
RD	Retraso en el desarrollo
RM	Retraso mental
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
TEA	Trastorno del espectro autista
VOUS	Variants of Uncertain Clinical Significance (variante de significado clínico incierto)



# Resumen

## Introducción

El cariotipo ha sido considerado tradicionalmente el método para el diagnóstico de anomalías genéticas. Sin embargo, el último consenso del International Standard Cytogenomic Array Consortium considera que el aCGH debe ser la primera opción para el diagnóstico de la discapacidad intelectual (DI) /retraso mental (RM) o las anomalías congénitas. En este ámbito, varias revisiones de la literatura documentan la validez diagnóstica de los arrays; sin embargo, su calidad metodológica no es la idónea por lo que es necesario realizar una revisión sistemática exhaustiva que permita conocer la capacidad de los aCGH para el estudio de los trastornos del neurodesarrollo en edad pediátrica.

## Objetivo

Revisión sistemática de la literatura científica sobre los aCGH para el estudio genético de trastornos del neurodesarrollo en edad pediátrica.

## Metodología

Se realizaron búsquedas sistemáticas de artículos en las bases de datos electrónicas MEDLINE y MEDLINE in process, EMBASE, The Cochrane Library Plus (CENTRAL, Cochrane Systematic Reviews Database), PsycInfo y CRD (DARE, HTA, NHS-EED) en octubre de 2014. También se identificaron estudios a partir de revisiones sistemáticas previas.

Se incluyeron todos aquellos estudios en los que se evaluó el rendimiento diagnóstico de los aCGH de BAC o de oligonucleótidos para el estudio genético de sujetos en edad pediátrica o adolescencia con problemas neurológicos. Se consideraron problemas neurológicos los siguientes: dificultades para el aprendizaje, RM/DI, trastorno del espectro autista (TEA), epilepsia, trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH), rasgos dismórficos, entre otros. También se incluyeron estudios de coste-efectividad.

Dos revisores seleccionaron de forma independiente los estudios. La extracción de datos de los estudios incluidos fue llevada a cabo por

un revisor y comprobada por un segundo revisor. Los dos revisores contrastaron sus opiniones y cuando hubo dudas o discrepancias éstas fueron resueltas mediante consenso o con la ayuda de un tercer revisor. Los datos fueron recogidos en hojas electrónicas diseñadas ad hoc. La calidad metodológica de los estudios fue valorada. La información recopilada fue sintetizada a través de una revisión narrativa con tabulación de los resultados. Se realizó un meta-análisis de estudios que incluían muestras con DI.

## Resultados

En total se incluyeron en esta revisión 84 artículos. Se identificaron 6 estudios secundarios basados en revisiones sistemáticas, 73 estudios primarios en los que se evaluaba el rendimiento diagnóstico de los aCGH en una muestra de pacientes mayoritariamente pediátricos con problemas neurológicos y 3 evaluaciones económicas. El número de pacientes incluido en los estudios varía de 20 a 15.767 sujetos. Los principales resultados son los siguientes:

- En pacientes con RM/DI y cariotipo negativo la tasa de copy number variants (CNV) patogénicas varía de 5% a 26% mediante aCGH de BAC y de 6% a 30% mediante aCGH de oligonucleótidos. El resultado del meta-análisis muestra una tasa de rendimiento de la prueba de 10,5% para aCGH BAC y de 14,3% para aCGH de oligonucleótidos.
- En pacientes con TEA las tasas de rendimiento de la prueba variaron entre 1,12% y 28%. Se observó mayores tasas en muestras de pacientes sindrómicos o con RM/DI.
- Se identificaron pocos estudios individuales de otras enfermedades como epilepsias, TDAH o síndromes específicos.
- Las evaluaciones económicas, ninguna realizada en España, concluyen que los aCGH son coste-efectivos para el estudio genético de la DI.

## Conclusiones

- Los aCGH tienen la capacidad de identificar CNV patológicas no detectables mediante el cariotipo convencional en pacientes con RM/DI. El rendimiento de aCGH de oligonucleótidos parece superior al rendimiento de aCGH BAC.

- Existen ciertas pruebas de que aCGH ofrece tasas de rendimiento aceptables para el estudio genético de los TEA, la epilepsia y el TDAH aunque el número de estudios es limitado.
- Aunque evaluaciones económicas realizadas fuera de España concluyen que los aCGH son coste-efectivos para el estudio genético de la DI, sería necesario realizar un estudio desde el punto de vista de nuestro Sistema Nacional de Salud.

## Recomendaciones

Dados los resultados y conclusiones de esta revisión sistemática, se formulan las siguientes recomendaciones:

- Se recomienda considerar los aCGH como posible sustituto del cariotipo convencional para el estudio genético de la DI/RM cuando éste sea necesario, relegando el cariotipo a aquellos síndromes más evidentes.
- El estudio genético de otros trastornos con aCGH, como los TEA, tendría que limitarse a determinados casos de acuerdo a las recomendaciones de guías de práctica clínica sobre el estudio genético de estas enfermedades.
- Se recomienda realizar una evaluación económica de aCGH en comparación con otras pruebas genéticas para el estudio de la DI/RM desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud en España.





# Summary

## Introduction

Karyotype has been the usual method for diagnosis of genetic anomalies. However, according to the latest consensus by the International Standard Cytogenomic Array Consortium, aCGH should be the first option for the diagnosis of intellectual disabilities (ID) / mental retardation (MR) or congenital anomalies. Several literature reviews show the diagnosis validity of the aCGH; however, its methodological quality is not good hence it is needed a systematic review to know the utility of aCGH for the study of the neurodevelopmental impairments in pediatric population.

## Objetive

Systematic review of scientific literatura about aCGH for the genetic study of the neurodevelopmental impairments in pediatric population.

## Methods

Systematic searches were made in electronic databases MEDLINE and MEDLINE in process, EMBASE, The Cochrane Library Plus (CENTRAL, Cochrane Systematic Reviews Database), PsycInfo and CRD (DARE, HTA, NHS-EED) in October 2014. References in previous systematic reviews were also revised.

Studies that assessed the diagnostic yield of oligonucleotide aCGH or BAC-based aCGH for the genetic study of children and adolescents with neurological problems were included. Neurological problems included: learning disabilities, ID/MR, autism spectrum disorder (ASD), epilepsy, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), dismorphic traits, among others. Cost-effectiveness studies were also included.

The studies were selected independently by two reviewers. The data extraction was carried out by a reviewer and checked by a second reviewer. The verification of compliance with the inclusion criteria was conducted by an economist and a physiotherapist. The two reviewers contrasted their views and when they had doubts or discrepancies, these were resolved by consensus or with the help of a third reviewer. The data were gathered in spreadsheets designed ad hoc. The

methodological quality of the included studies was assessed. The data collected were synthesized through narrative procedures with detailed tables of the results. A meta-analysis of studies including patients with ID was conducted.

## Results

In this systematic review 84 papers were included. Six secondary studies, 73 primary studies and 3 economic evaluations were included. The number of subjects included in the studies varied between 20 and 15,767. The main results are the following:

- In patients with MR/ID and negative karyotype, the rate of pathogenic copy number variants (CNV) varied between 5% and 26% for BAC-based aCGH and between 6% and 30% for oligonucleotide aCGH. The meta-analysis estimated a diagnosis yield rate of 10.5% for BAC-based aCGH and 14.3% for oligonucleotide aCGH.
- In patients with ASD, the rates varied between 1.12% and 28%. Higher rates were found in patients with syndromic ASD or with MR/ID.
- Few studies of diseases such as epilepsy, ADHS or specific síndromes were identified.
- The economic evaluations, none of them conducted in Spain, concluded that aCGH is cost-effective for the genetic study of ID.

## Conclusions

- The aCGH is a technique that can identify pathogenic CNVs that are not detectable by means of the conventional karyotype in patients with MR/ID. The performance of BAC-based aCGH seems to be better than the performance of oligonucleotide aCGH.
- There are some evidence of acceptable rates of aCGH for the study of ASD, epilepsy and ADHS. However, the limited number of studies prevent concluding about the performance of aCGH for these diseases.
- Although the economic evaluations conducted abroad concluded that aCGH is a cost-effective technique for the genetic study of ID, a cost-effectiveness analysis from our National Health System point of view would be needed.

## Recommendations

Given the results and conclusions of this systematic review, the following recommendations are stated:

- To consider aCGH as a potential substitute of the karyotype for the genetic study of ID/MR when this study is needed, relegating karyotype for those syndroms more easily recognizable.
- The genetic study of other disorders with aCGH, like ASD, should be limited to some cases according the recommendations of clinical guidelines for those diseases.
- A cost-effectiveness analysis of aCGH in comparison to other genetic techniques for the study of ID/MR should be conducted from the Spanish National Health System perspective.



# I. Introducción

Durante la infancia son diversos los trastornos del neurodesarrollo susceptibles de ser sometidos a estudios genéticos siendo los más habitualmente estudiados la discapacidad intelectual (DI) o retraso mental (RM), los trastornos del espectro autista (TEA) y el trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) [1,2]. La prevalencia del RM o de la DI se estima entre un 1% y un 3% según la mayor parte de la literatura científica; una revisión reciente precisó que la prevalencia total podría estar comprendida entre el 0,4% y el 2,85% aunque los estudios que estiman la prevalencia cuentan con algunas limitaciones [3]. Las encuestas más recientes y amplias estiman la prevalencia del autismo entre el 1 y el 2% [4-6].

Una de las características de los trastornos del neurodesarrollo es la ausencia de biomarcadores útiles para la globalidad de los casos. El diagnóstico de la enfermedad suele ser clínico y en ocasiones viene dificultado por la presencia de síntomas comunes o similares en varios trastornos. Sin embargo, la causa de estos trastornos a menudo es de origen genético de ahí que el diagnóstico o estudio genético de estos pacientes pueda considerarse de utilidad para su tipificación etiológica, puede evitar pruebas médicas innecesarias, ayudar a descartar hipótesis alternativas, y ser útil en otras áreas como el consejo genético familiar, la anticipación pronóstica, el estudio o prevención de afectación multisistémica o la anticipación terapéutica [1].

La naturaleza de las alteraciones genéticas es muy variada. Tradicionalmente se han clasificado en anomalías numéricas y anomalías estructurales. Entre las primeras se encuentran las aneuploidías cromosómicas, que son alteraciones en el número de copias de los autosomas como el Síndrome de Down (trisomía del cromosoma 21), el Síndrome de Edwards (trisomía del cromosoma 18) o el Síndrome de Patau (trisomía del cromosoma 13); y las aneuploidías sexuales que son alteraciones en el número de copias de los cromosomas sexuales, como por ejemplo el Síndrome de Turner (monosomía del cromosoma X). Las anomalías estructurales, que incluyen inversiones y translocaciones, se producen cuando un fragmento o un cromosoma entero se encuentran en una ubicación o en una disposición fuera de lo común. Las alteraciones del número de copia submicroscópicas (microdeleciones y microduplicaciones), y

mutaciones puntuales también son otros de los tipos de alteraciones genéticas relacionadas con los trastornos del neurodesarrollo.

Según los datos registrados por el Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC), un 1,03% de los recién nacidos en España en 2011 tenían algún defecto congénito y 4,84 de cada 10.000 nacimientos presentaron Síndrome de Down [7]. Tradicionalmente el método recomendado para abordar el estudio de estos casos en las guías ha sido el análisis del cariotipo, aunque más recientemente se han incorporado otras técnicas como pueden ser la hibridación in situ con fluorescencia (FISH), la *multiplex ligation-dependent probe amplification* (MLPA), la *Quantitative Fluorescence Polymerase Chain Reaction* (QF-PCR) o, más recientemente, las técnicas de microarrays (*chromosomal microarray analysis* (CMA)) [3,8,9]. Aunque todavía está en fase de investigación, el análisis de secuenciación masiva de grupos de genes candidatos, del exoma o incluso del genoma completo del individuo, ya se empiezan a aplicar en la práctica clínica.

En 1992 Kallioniemi et al. describieron por primera vez la técnica de hibridación genómica comparada sobre microarrays [10]. Esta técnica permite la exploración simultánea de la dosis genética en múltiples loci del genoma, mediante el empleo de microarrays o microchips de ADN. Se emplea para detectar la presencia de ganancias (amplificaciones) o de pérdidas (deleciones) de segmentos del genoma, permitiendo así el diagnóstico a nivel molecular de un buen número de alteraciones cromosómicas. Existen dos tipos de tecnologías de microarrays actualmente utilizadas: los arrays SNP (aSNP, *single nucleotide polymorphism*) y los arrays CGH (aCGH, *comparative genomic hybridization*) diseñados para el estudio de las alteraciones en el número de copias de ADN (*copy number variations*, CNV). Dentro de los aCGH se diferencian los aCGH de oligonucleótidos y los aCGH de BACS (*bacterial artificial chromosome*), según el tipo de sonda que se emplea en su fabricación [11].

El último consenso internacional del International Standard Cytogenomic Array (ISCA) Consortium considera que los microarrays deben ser la primera opción para el estudio genético de la DI/RM, de los TEA o de las anomalías congénitas múltiples [8]. Más recientemente, y en la línea de la recomendación emitida por el consorcio ISCA, un consenso para la implementación de los arrays en la genética clínica en España recomendaba que “dado que el rendimiento diagnóstico de los arrays-CGH es mayor que el del cariotipo con bandas G, los arrays-CGH deberán estar disponibles como primera opción de rutina del laboratorio

para la evaluación diagnóstica de los pacientes con RM/DI, TEA y anomalías congénitas múltiples” [3].

Algunas de las ventajas de los aCGH con respecto al cariotipo citogenético clásico son las siguientes: mayor rapidez en la obtención de un resultado diagnóstico, capacidad de analizar ADN obtenido a partir de casi cualquier material biológico, detección de anomalías que por su tamaño quedan por debajo de la resolución del análisis cromosómico estándar, capacidad para adaptar la plataforma para el estudio de regiones de interés específicas, mejor resolución y caracterización de anomalías que son detectadas por estudios cromosómicos estándar, interpretación de datos objetiva [12]. Sin embargo, también tiene sus limitaciones: requiere de mayor cantidad de ADN que otras técnicas, no permite detectar diferentes poblaciones clonales en casos de mosaicismo, no detecta reordenamientos equilibrados ni poliploidías, o incapacidad para detectar las CNV de regiones genómicas no representadas en la plataforma [12]. Por el momento el mayor inconveniente de los aCGH está en que detecta un número importante de alteraciones para las que se desconoce actualmente su relevancia clínica y su posible patogenicidad (variantes de significado clínico incierto o VOUS –*variants of uncertain significance*). Algunas VOUS son resueltas mediante el uso de pruebas complementarias. La existencia de bases de datos de alteraciones cromosómicas donde los especialistas comparten sus datos (como la *Database of Genomic Variants* (DGC), OMIM o DECIPHER) permite comparar resultados y determinar las consecuencias de las alteraciones halladas. Es previsible que el progresivo aumento de conocimiento reduzca significativamente en el futuro este tipo de resultados inciertos.

Estas técnicas son parte de la revolución que la genómica (el estudio del genoma humano en su globalidad) está suponiendo para el avance de la medicina. Paulatinamente han ido desplazando en algunos campos al análisis citogenético convencional del cariotipo y el estudio de alteraciones del cromosoma mediante otras técnicas moleculares. Más allá del diagnóstico, se espera que este campo permita en un futuro cercano el manejo personalizado de cada paciente atendiendo a sus características genéticas. Con respecto al diagnóstico prenatal, no está clara la efectividad de los aCGH aunque hay estudios que han demostrado su mayor capacidad diagnóstica (Armengol et al., 2012 [13]; entre otros), sociedades médicas que recomiendan su utilización en ciertas circunstancias y pruebas que apuntan a que será una de las tecnologías más utilizadas en el futuro cercano [3]. En el ámbito de los trastornos del aprendizaje y las malformaciones congénitas varias

revisiones documentan la validez diagn3stica de los arrays [8,14,15]. Sin embargo, la calidad metodol3gica de estas revisiones no es la id3nea por lo que es necesario realizar una revisi3n sistem3tica exhaustiva y de calidad que permita conocer la capacidad de los aCGH para el estudio gen3tico de los trastornos del neurodesarrollo en edad pedi3trica.



## II. Objetivo

- Revisar sistemáticamente la literatura científica sobre el rendimiento de los aCGH para el estudio genético del retraso mental / discapacidad intelectual, el trastorno del espectro autista, la epilepsia y otras condiciones neurológicas susceptibles de ser sometidas a pruebas genéticas en sujetos en edad pediátrica.
- Revisar la literatura sobre el coste-efectividad de los aCGH como prueba para el estudio genético de trastornos del neurodesarrollo en sujetos en edad pediátrica.



# III. Metodología

Se realizó una revisión sistemática de estudios en los que se evaluaba el aCGH para el estudio genético de determinados trastornos neurológicos pediátricos (trastornos del neurodesarrollo), y una revisión sistemática de estudios de coste-efectividad en estos mismos casos.

## III.1. Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Se realizaron búsquedas sistemáticas de artículos en las bases de datos electrónicas MEDLINE y MEDLINE in process, EMBASE, The Cochrane Library Plus (CENTRAL, Cochrane Systematic Reviews Database), PsycInfo, CRD (DARE, HTA, NHS-EED).

Una búsqueda inicial se realizó en mayo de 2014 sin restricción temporal. Esta búsqueda permitió identificar revisiones sistemáticas de interés sobre la DI y el autismo que cubrían hasta el año 2008. En consecuencia, la estrategia de búsqueda definitiva para estos problemas de salud, realizada en octubre de 2014, incluyó como restricción temporal solo estudios publicados a partir de 2009. Las revisiones sistemáticas sirvieron para identificar estudios primarios publicados con anterioridad a 2009. Para la epilepsia y otros problemas de salud (véase siguiente apartado) se diseñaron estrategias sin limitar por año de publicación.

Todas las estrategias se restringieron a los idiomas inglés y español. Aunque inicialmente se realizaron búsquedas con un filtro de pruebas diagnósticas, esta opción se desestimó dado que los estudios científicos de pruebas genéticas no responden al diseño clásico de estudio de pruebas diagnósticas. Las estrategias de búsqueda fueron adaptadas al lenguaje de cada base de datos bibliográfica (véase anexos 1 y 2).

## III.2. Criterios de selección de estudios

Dos revisores seleccionaron de forma independiente los estudios a partir de la lectura de los títulos y resúmenes localizados a través de la búsqueda de la literatura. Aquellos artículos seleccionados como relevantes fueron analizados de forma independiente por los dos

revisores, que los clasificaron como incluidos o excluidos de acuerdo con los criterios de selección especificados. Los dos revisores contrastaron sus opiniones y cuando hubo dudas o discrepancias éstas fueron resueltas mediante consenso o con la ayuda de un tercer revisor. Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados.

Los artículos localizados fueron sometidos a los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

### III.2.1. Tipo de participantes

Se incluyeron personas de cualquier sexo y etnia con sospecha o diagnóstico clínico de una enfermedad neurológica o con síntomas relevantes de tipo neurológico. Los pacientes debían estar en edad pediátrica en el momento del diagnóstico o en el momento de la aparición de síntomas neurológicos. Se excluyeron estudios realizados en pacientes prenatales, adultos y fallecidos. También se excluyeron aquellos estudios en los que el 100% de los sujetos hubiera obtenido un resultado positivo en pruebas genéticas previas; se admitieron estudios donde se incluyen pacientes con y sin resultados previos y estudios donde no se informa esta característica.

Puesto que no todas las anomalías congénitas son de tipo neurológico, se excluyeron aquellos estudios en los que se definieron a los sujetos de estudio como pacientes con anomalías congénitas sin explicitarse el fenotipo o las indicaciones por las que fueron referidos para diagnóstico genético. A efectos de la presente revisión se consideran problemas neurológicos o susceptibles de conllevar problemas neurológicos los siguientes:

- Retraso mental (RM) o del desarrollo (RD) y/o psicomotor / discapacidad intelectual (DI) / dificultades para el aprendizaje
- Trastorno del espectro autista (TEA)
- Epilepsia
- Otros problemas potencialmente relacionados con síntomas o condiciones de tipo neurológico: trastornos de crecimiento; rasgos dismórficos; polimicrogiria. Adicionalmente se tuvieron en cuenta, por solicitud del peticionario de la revisión, otros problemas como falta de desarrollo puberal, amenorrea, ginecomastia
- Y una selección de todos aquellos otros trastornos de inicio en la infancia, la niñez o la adolescencia según DSM-IV, no mencionados anteriormente y que hayan sido objeto de estudio genético (véase anexo 3), como por ejemplo el TDAH.

Dadas las restricciones de tiempo de realización de esta revisión, no es posible revisar sistemáticamente todos los síndromes genéticos clínicamente reconocibles con componente neurológico. No obstante se previó que serían incluidos si fueran identificados.

Se considera edad pediátrica desde el nacimiento, periodo neonatal, hasta el fin de la adolescencia (18 años). Puesto que en muchos estudios realizados en EE. UU. se considera el fin de la adolescencia a los 21 años, ésta será la edad límite que determine la inclusión de pacientes en la revisión. Por tanto, se excluyeron aquellos estudios en los que no se indica la edad de los sujetos ni el grupo de edad al que pertenecían, concretamente se incluyeron en esta revisión aquellos estudios en los que:

- Todos los sujetos tenían una edad inferior a 21 años.
- El rango de edades incluye sujetos adultos pero la edad media es inferior a 21 años o al menos el 50% de los sujetos tienen menos de 21 años.
- No se indican las edades pero los autores identifican a los sujetos que componen la muestra como niños (children, boys and girls) o sujetos en edad pediátrica (pediatric patients). Fue necesario adoptar este criterio dado el gran número de estudios que no informan de las edades de los pacientes.

Se excluyeron aquellos estudios en los que los sujetos eran incluidos por tener problemas específicos como cáncer, problemas cardiacos, problemas neuropsiquiátricos no propios de la infancia u otras afecciones clínicas cuando concurrentemente no se daban ninguna de las situaciones anteriormente citadas.

### III.2.2. Tipo de pruebas diagnósticas

Se incluyeron todos aquellos estudios en los que se evaluó aCGH de BAC o de oligonucleótidos, con o sin prueba confirmatoria posterior. Entre las pruebas confirmatorias se podían incluir las siguientes:

- Cariotipo convencional
- Single nucleotide polymorphism (SNP) arrays
- Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)
- Hibridación in situ con fluorescencia (FISH)
- Pruebas repetidas de aCGH o aCGH realizada en progenitores.

Se excluyeron los estudios en los que se comparaban entre sí otras pruebas diagnósticas y no se comparaba ninguna de éstas con aCGH.

### III.2.3. Tipo de estudios

Se incluyeron aquellos estudios en los que se evaluó aCGH en sujetos con sospecha o diagnóstico clínico, sin pruebas genéticas previas o con un resultado negativo o normal en cariotipo u otra prueba genética previa.

Este tipo de estudio puede abordarse a partir de diferentes diseños por lo que se consideraron incluibles los siguientes diseños:

- Estudios de pruebas diagnósticas
- Ensayos clínicos controlados aleatorizados o cuasi-aleatorizados
- Ensayos clínicos controlados no aleatorizados
- Estudios de cohorte
- Estudios de series de casos, siempre que se incluya un mínimo de 20 casos.
- Estudios de casos y controles

Se excluyeron aquellos estudios en los que se evaluó aCGH en sujetos seleccionados por tener un trastorno confirmado a partir de pruebas genéticas previas como cariotipo.

Se excluyeron también los siguientes tipos de estudios:

- Estudios de casos clínicos
- Estudios cualitativos
- Revisiones narrativas de la literatura
- Resúmenes o conferencias

Se seleccionaron revisiones sistemáticas similares a la presente con un doble objetivo: 1) identificar estudios que potencialmente pudieran cumplir con los criterios de inclusión de esta revisión sistemática, y 2) comparar sus resultados con los obtenidos en esta revisión. Las revisiones sistemáticas seleccionadas no se contabilizan en las cifras de estudios incluidos.

Para la revisión del coste-efectividad se incluyeron evaluaciones económicas completas, es decir, aquellos estudios en los que se compararon costes y beneficios de al menos dos alternativas, mediante alguna de las siguientes técnicas: análisis coste-efectividad, análisis coste-utilidad y análisis coste-beneficio. Como medidas de resultados se incluyeron los costes, los beneficios (diagnósticos genéticos) y las combinaciones de ambos si las hubiera.

### III.2.4. Tipo de medidas de resultados

Se incluyeron estudios en los que se evaluaba la tasa de rendimiento de la prueba definido como el porcentaje de casos detectados con aCGH sobre el total de pacientes con sospecha (también llamada tasa de rendimiento diagnóstico). Los casos detectados podían definirse como pacientes con *copy number variants* (CNV) o pacientes con CNV clínicos relevantes o patológicos. Para que un resultado pudiera considerarse patológico era necesario que fuera confirmado con otra prueba genética, aCGH en padres y/o cotejando con bases de datos de CNV. También se consideraron estudios en los que se valoraban CNV potencialmente o probablemente patológicas.

Cuando los sujetos estudiados tenían diagnóstico o sospecha de una enfermedad altamente relacionada con anomalías en cromosomas o genes concretos, se aceptó como medida de resultado el porcentaje de pacientes con CNV en esa región del genoma. Se excluyen aquellos estudios que se limitaban a caracterizar con la ayuda de aCGH las anomalías ya detectadas y confirmadas mediante pruebas genéticas previas. También se excluyeron aquellos estudios en los que se informó del número o porcentaje de CNV encontrados pero no del número o porcentaje de pacientes con CNV.

También se previó incluir aquellos estudios que evaluaban la validez de aCGH como prueba diagnóstica, es decir, aquellos en los que se informaba de sensibilidad, especificidad, cocientes de probabilidad positivo y negativo o razones de verosimilitud positiva y negativa, o cuando los datos facilitados en el artículo permitían calcular algunos de estos indicadores.

### III.2.5. Idioma de la publicación

Los artículos debían estar publicados en inglés o español para que fueran seleccionados.

## III.3. Extracción de datos

La extracción de datos de los estudios incluidos fue realizada por un revisor y comprobada por un segundo revisor. Cuando hubo desacuerdo entre ambos se resolvió tras discusión y cuando no hubo consenso se consultó con un tercer revisor. Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados.

Los datos a extraer fueron los relacionados con la identificación del artículo (autores, fecha de publicación, país donde se realizó el estudio, fecha de realización del estudio, etc.), con la metodología (diseño, tipo de tecnología, condiciones de los pacientes, edad, pruebas previas, pruebas confirmatorias, definición de la medida de resultado, etc.) y con los resultados del estudio (rendimiento de la prueba, sensibilidad, especificidad, cocientes de probabilidad positivo y negativo o razones de verosimilitud positiva y negativa, concordancia diagnóstica, valores predictivos positivo y negativo, odds ratio diagnóstica).

Estos datos fueron recogidos en hojas electrónicas en formato Excel (Microsoft) diseñadas ad hoc.

### III.4. Valoración de la calidad

La revisión de la calidad metodológica de los estudios incluidos fue realizada de forma independiente por dos revisores. Cuando hubo desacuerdo entre ambos se resolvió tras discusión y cuando no hubo consenso se consultó con un tercer revisor. Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados. Se previó la utilización de los instrumentos de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) para la valoración de la calidad metodológica de los estudios incluidos ([www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk)). No obstante, puesto que no existe un instrumento para valorar la calidad de las series de casos, y puesto que se cuestiona la relevancia de valorar este tipo de estudios, se decidió utilizar algunos de los criterios de Scherer et al. [16], Miller et al. [8] y de Kearney et al. [17] para interpretar los resultados de las series de casos incluidas en esta revisión. Estos criterios son:

- Descripción de la muestra: edad, sexo, etnia, fenotipo, fuente de la muestra (tejido, sangre periférica, etc.), entre otros.
- Confirmación de los resultados sospechosos con otras pruebas genéticas como FISH, MLPA o PCR.
- Comparación de las CNV halladas con bases de datos de variación genómica: OMIM, DECIPHER, GeneReviews, etc.
- Comparación de las CNV halladas con bases de datos de variación genómica en población general: Database of Genomic Variants (DGV).
- Valoración de la significación clínica de las CNV. El término CNV no implica significación clínica, por lo que es necesario evaluar y comunicar dicha característica. Kearney et al. proponen 3 categorías: patogénicas, benignas o de significación clínica incierta



(VOUS), dividiéndose esta última en probablemente patogénico, probablemente benigno y no subclasificado (véase anexo).

La calidad metodológica de las evaluaciones económicas se valoró mediante el instrumento de López Bastida et al. [18].

### III.5. Síntesis de los datos

La información recopilada fue resumida mediante una síntesis narrativa con tabulación de resultados de los estudios incluidos. Se realizaron síntesis por subgrupos en función de la enfermedad clasificándose los resultados en 4 apartados: 1) RD, RM, DI y trastornos del aprendizaje; 2) TEA; 3) epilepsia; 4) otras condiciones.

Se llevó a cabo un meta-análisis sobre el rendimiento de la prueba del aCGH para detectar CNV patogénicas en pacientes con RD, RM y/o DI. Para el resto de enfermedades sólo fue posible realizar una síntesis narrativa de los resultados debido a la falta de homogeneidad en los métodos y en las características clínicas de los pacientes incluidos en los estudios. Se realizaron meta-análisis separados por tipo de aCGH (BAC y oligo) y se incluyeron sólo aquellos estudios en los que se indicaba el resultado en pruebas genéticas previas y aquellos que informaran sobre el rendimiento de la prueba genética considerando CNV patogénicas. Se exigió que al menos el 70% de los pacientes incluidos en los estudios hubieran obtenido un resultado normal en las pruebas previas dado que el objetivo es conocer cuánto mayor es la capacidad del aCGH para identificar anomalías en comparación con el estándar de referencia hasta ahora que era el cariotipo convencional [8].

La heterogeneidad fue evaluada mediante la representación gráfica de los efectos estimados y sus intervalos de confianza (IC) al 95% y se realizó el test estadístico de heterogeneidad de la  $\chi^2$  previos a cada meta-análisis, al que se le ha aplicado un criterio conservador del nivel de significación, usando un  $\alpha$  de 0,1, evitando así los problemas debido a la baja potencia del test y consiguientemente el error tipo II [19]. También se obtuvo el estadístico de la  $I^2$  para calcular el porcentaje de variabilidad debida a heterogeneidad entre estudios y no al azar [20].

Se utilizó un modelo de efectos aleatorios cuando el test de la  $\chi^2$  mostró heterogeneidad ( $P$ -valor  $< 0,01$ ) o el estadístico de la  $I^2$  fue superior al 50%.

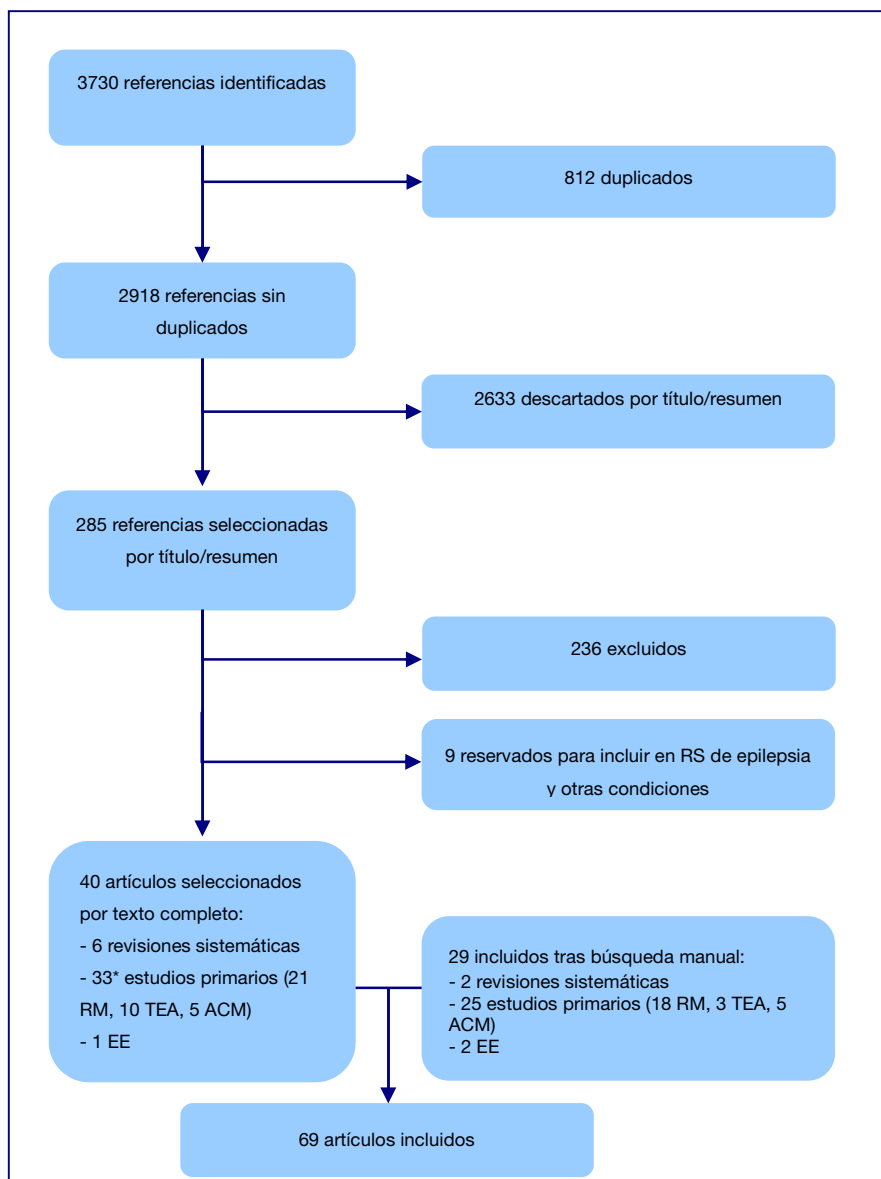
El meta-análisis se realizó con ayuda del programa estadístico Stata/MP 11 para Windows. Dado que se trata de un meta-análisis

sobre proporciones, se utilizó el comando *metaprop* de este software [21].

## IV. Resultados

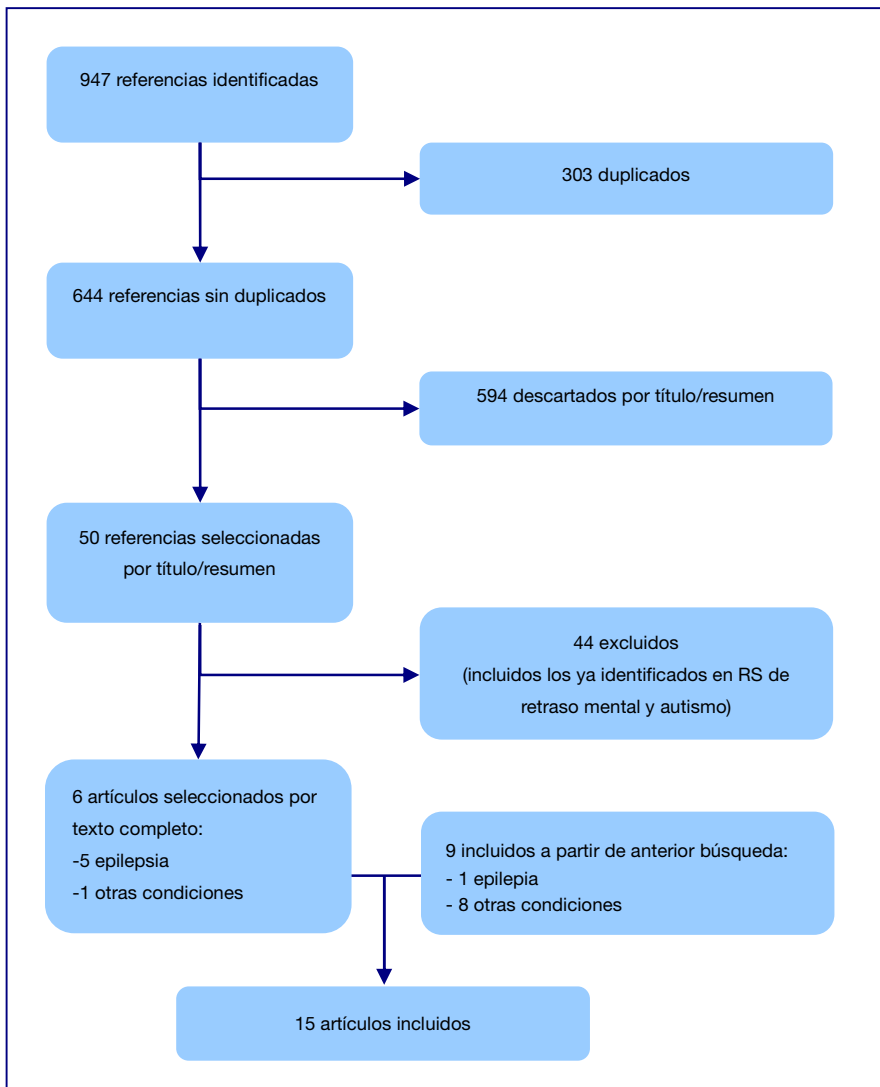
Tras aplicar las estrategias de búsqueda en las bases de datos electrónicas se localizaron 3730 referencias bibliográficas en la búsqueda sobre RM y autismo y 947 referencias en la búsqueda sobre epilepsia y otras condiciones (cifras con duplicados). De estas búsquedas electrónicas se seleccionaron para su inclusión 55 estudios. Además se identificaron mediante la revisión manual de estudios secundarios un total de 29 estudios que cumplían con los criterios de inclusión y que por tanto fueron incluidos en esta revisión. En total se incluyen en esta revisión 84 artículos contando todas las patologías. Las figuras 1 y 2 muestran las cifras de referencias bibliográficas y artículos seleccionados, incluidos y excluidos a lo largo del proceso. Los motivos de exclusión de estudios pueden solicitarse a los autores. A continuación se presentan los resultados en tres apartados, el primero para el análisis de los estudios secundarios encontrados (revisiones sistemáticas y otros basados en revisiones sistemáticas), un segundo apartado dedicado al análisis de los estudios primarios identificados (incluyendo un meta-análisis), y un tercer apartado para las evaluaciones económicas incluidas.

**Figura 1. Proceso de selección de estudios: estrategia de búsqueda de estudios sobre retraso mental y autismo**



\*No suma 33 porque algunos artículos incluyen muestras de pacientes con varias enfermedades.

**Figura 2.** Proceso de selección de estudios: estrategia de búsqueda de estudios sobre epilepsia y otras condiciones



## IV.1. Estudios secundarios

Se identificaron 6 estudios secundarios (8 artículos) basados en revisiones sistemáticas (véase tabla 1). La valoración de la calidad metodológica de estas revisiones mediante el instrumento del SIGN se recoge en el anexo. En general la calidad de las revisiones es modesta debido en parte a la dificultad de aglutinar el tipo de estudio objeto de la revisión. Los objetivos de las revisiones en principio parecen concretos pero los criterios de inclusión y exclusión no son siempre precisos por lo que la pregunta no es adecuadamente formulada. La descripción del método de selección no es en ningún caso completamente adecuada. Las estrategias de búsqueda no fueron siempre explícitas e incluso se limitaron por fecha en algún caso. Esto puede entenderse debido al alto número de referencias publicadas sobre el tema, lo cual dificulta hacer una revisión exhaustiva, aparte del hecho de que al ser una tecnología que progresa rápidamente, estudios de cierta antigüedad pueden carecer de valor. Solo una revisión menciona la valoración de la calidad metodológica de los estudios incluidos y esto lo realiza siguiendo un listado de preguntas diseñado ad hoc no referenciado, aunque luego no presenta los resultados individuales de cada estudio. Esto de nuevo se puede explicar por el hecho de que los estudios no tienen el diseño clásico de estudios de pruebas diagnósticas. Solo un estudio realiza explícitamente meta-análisis aunque no se ha podido comprobar el método de síntesis. A continuación se exponen los métodos seguidos en estas revisiones (Tabla 1) y los principales resultados (Tabla 2).

En 2007 Subramonia-Iyer et al. publicaron un meta-análisis del rendimiento y de los falsos positivos del aCGH para el estudio de las anomalías cromosómicas en pacientes con trastornos del aprendizaje cuando los análisis citogenéticos convencionales resultaban negativos [14]. En 2009 esta revisión sistemática y su meta-análisis fueron actualizados por Sagoo et al. [15]. La búsqueda de bibliografía se realizó en marzo de 2008 en las bases de datos MEDLINE, EMBASE y Web of Science, sin restricciones de idioma. Se seleccionaron estudios de series de casos y de cohorte. En esa revisión se definió el rendimiento diagnóstico (*diagnostic yield*) como el número de pacientes con variantes detectadas mediante aCGH que fueron consideradas causales, y divididas entre el número total de pacientes en los que se realizó la prueba. La tasa de falsos positivos se definió como el número de pacientes con variantes detectadas mediante aCGH que fueron consideradas no causales o de significado incierto, y divididas entre el número total de pacientes en los que se realizó la prueba. Se llevó a

cabo un meta-análisis del rendimiento diagnóstico del aCGH aplicando una escala logarítmica dada la naturaleza de la medida en estudio. Se evaluó la posible presencia de heterogeneidad estadística mediante la prueba de heterogeneidad  $\chi^2$  y el índice de inconsistencia  $I^2$  que indica la proporción de variación total que puede ser atribuible a la heterogeneidad. En este estudio se llevó a cabo un modelo de efectos aleatorios asumiendo la existencia de heterogeneidad y una meta-regresión con el objetivo de analizar la variabilidad en los resultados del meta-análisis en función de algunas covariables como el tamaño muestral de los estudios (menos de 100 participantes, entre 100 y 499 o más de 500 participantes), la resolución de aCGH (< 1 Mb, 1 Mb o dirigido) o lugar de procedencia de los pacientes (Europa, Norte América o Japón). La revisión incluyó 19 estudios que sumaron un total de 13.926 sujetos. El rendimiento diagnóstico combinado de los 19 estudios fue del 10% (IC 95%: 8%, 12%) y se encontró evidencia estadística de heterogeneidad ( $\chi^2 = 63,75$ ,  $P < 0,001$ ;  $I^2=72\%$ , IC 95%: 55%, 82%). El análisis de meta-regresión reveló que tanto el tamaño muestral (72% de varianza total explicada,  $P = 0,003$ ) como la resolución de los aCGH (50% de la varianza total explicada,  $P = 0,007$ ) son causantes de la mayor parte de la heterogeneidad encontrada. El rendimiento diagnóstico combinado de aquellos estudios en los que la resolución del aCGH es inferior a 1 Mb aumenta hasta el 14% (IC 95%: 9%, 20%) aunque se necesitarían más estudios para mejorar esta estimación. Los autores indican que la asimetría encontrada en el gráfico de embudo (*funnel plot*) así como el resultado del test de Egger ( $P = 0,002$ ) revelan un posible exceso de estudios de bajo tamaño muestral. Sin embargo, el gráfico no se muestra en los resultados del estudio. El rendimiento diagnóstico combinado en los estudios con un elevado tamaño muestral (más de 1000 participantes) es del 7% (IC 95%: 7%, 8%). La tasa combinada de falsos positivos fue del 7% (IC 95%: 5%, 10%). En este caso, existe una fuerte evidencia de heterogeneidad ( $\chi^2 = 187,29$ ,  $P < 0,001$ ;  $I^2=91\%$ , IC 95%: 87%, 94%). Los autores no observan asimetría en el gráfico de embudo y el test de Egger es no significativo ( $P = 0,796$ ) revelando la ausencia de sesgo de publicación.

Un informe de evaluación de tecnologías sanitarias por la Blue Cross and Blue Shield Association publicado en 2009 [22] recoge una revisión de la literatura similar en gran medida a la presentada en este informe. En este documento se informa de una revisión sistemática que tenía por objetivo responder a 3 preguntas relacionadas con las pruebas científicas en torno a la validez de los aCGH para la evaluación genética de pacientes con RD, RM o TEA. Los autores realizaron búsquedas en

MEDLINE en agosto de 2008, restringiendo a estudios publicados en los últimos 3 años en inglés, y búsquedas manuales para localizar estudios publicados anteriormente. Incluyeron en su revisión estudios publicados en revistas por pares que fueran series de casos o estudios de cohorte, que incluyeran pacientes con diagnóstico clínico de retraso del desarrollo o mental o autismo, con anomalías genéticas conocidas mediante evaluación citogenética convencional o con sospecha y resultados negativos en evaluación convencional, y en los que se realizaran pruebas de aCGH. Los resultados de esta revisión se exponen a continuación para cada una de las preguntas formuladas:

1A) ¿Cuál es la sensibilidad clínica del cariotipado molecular mediante aCGH para las anomalías cromosómicas conocidas? ¿Cuál es la tasa de falsos positivos en controles normales?

Se incluyeron 13 estudios realizados en pacientes con anomalías cromosómicas conocidas a partir de cariotipo estándar. En general, aCGH alcanza el 100% de sensibilidad de las anomalías cromosómicas conocidas. Según esta revisión, los pocos autores que informaron de sensibilidades inferiores al 100% utilizaron plataformas basadas en BAC de resolución insuficiente y ya desfasadas.

Las tasas de falsos positivos (según definen los autores en esta revisión como CNV de significado clínico indeterminado) fueron informados de forma inconsistente por lo que no fueron recogidas en la revisión.

1B) ¿Cuál es el rendimiento diagnóstico del cariotipado molecular mediante aCGH en pacientes con sospecha de tener anomalías cromosómicas, pero con resultado negativo en evaluación citogenética convencional?

Según esta revisión, un total de 31 estudios informaron del rendimiento diagnóstico de aCGH en pacientes con cariotipo normal. Las tasas encontradas variaban de 5 % a 16,7% en pacientes con retraso y de 3,4% a 11,6% en pacientes con TEA. Según los autores de la revisión, aunque estas cifras parezcan pequeñas, representan una mejora significativa en la identificación de la etiología genética de estos pacientes teniendo en cuenta que otros autores anteriormente han estimado tasas diagnósticas inferiores mediante otras pruebas, por ejemplo Stankiewicz & Beaudet estimaban una tasa de entre un 3 y un 5% mediante cariotipo con bandeado G en pacientes con retraso [23].

Los autores de esta revisión también concluyeron que los rendimientos diagnósticos no pueden ser comparados entre estudios



según el tipo de resolución o la selección de pacientes, puesto que uno y otro se confunden entre sí. Estos autores también intentaron resumir los resultados del aCGH que requirieron pruebas en padres y los CNV de significado incierto. Sin embargo, esta información no era clara y distinta entre estudios por lo que la comparabilidad de las tasas no pudo ser determinada.

2) ¿Cómo cambian las decisiones de manejo y las mejoras de resultados debidas al cariotipado molecular mediante aCGH?

Algunos estudios han abordado esta cuestión. En una encuesta a médicos el 29% reconocía no haber cambiado la gestión del paciente. En otro estudio sobre decisiones reproductivas en mujeres con RM relacionado con el cromosoma X, la decisión de tener niños fue similar en portadores y en no portadoras de la mutación. Ninguno de estos estudios tiene calidad suficiente como para considerar sus resultados robustos. En autismo, los pocos ensayos que han abordado esta cuestión concluyen que la investigación de la efectividad de intervenciones tempranas es un campo joven. Según los autores de esta revisión, el estudio mediante aCGH en RM o TEA podría hacer posible predecir el pronóstico del paciente y los cuidados necesarios para mejorar resultados, pero esto no ha sido sistemáticamente estudiado.

3) ¿Cuáles son las pruebas científicas de que el desempeño técnico de los aCGH disponibles detecten de forma precisa CNV clínicamente relevantes y cualquier otra anomalía cromosómica, y funcione de forma robusta a lo largo del tiempo?

Esta revisión sistemática respondía a esta pregunta concluyendo que las pruebas diagnósticas disponibles varían considerablemente en tecnología, resolución y resultados de significado incierto. Y resaltaba la dificultad de responder a esta pregunta dada la falta de información para todas las tecnologías disponibles y la complejidad en la validación de las tecnologías.

Un consenso de expertos desarrollado en el marco del International Standard Cytogenomic Array Consortium fue publicado en 2010 [8]. Este documento se basó en parte en una revisión sistemática de la literatura de los aCGH por lo que ha sido incluido en nuestra revisión. Se buscó en PubMed en abril de 2009 y también se realizó búsqueda manual. Se incluyeron series de casos y estudios de cohorte que evaluaban aCGH de BAC o de oligonucleótidos. Se excluyeron estudios que se limitaban a presentar muestras para validación de nuevas técnicas o plataformas

o que se centraban en síndromes o condiciones médicas concretas. En esta revisión el rendimiento diagnóstico se definió como el número de pacientes con variantes anormales dividido por el número de pacientes sometidos a la prueba. El número de VOUS no fue extraído de los estudios sistemáticamente. Esta revisión incluyó finalmente 33 estudios originales que sumaban 21.698 sujetos. El rendimiento diagnóstico medio fue de 12,2%, un 10% más que el cariotipo con bandeado en G. Los resultados de la revisión y del consenso de expertos permitió a los autores concluir en el artículo que las pruebas científicas disponibles apoyan fuertemente el uso de aCGH en lugar de cariotipo con bandeado en G como primera prueba de diagnóstico citogenético para pacientes con RD o DI, TEA o anomalías congénitas múltiples. El cariotipo con bandeado en G debería reservarse para pacientes con síndromes cromosómicos evidentes, como el síndrome de Down, historia familiar de reordenaciones cromosómicas o historia de múltiples abortos espontáneos.

Hochstenbach et al. actualizaron en 2011 [24] una revisión sistemática publicada inicialmente en 2009 [25] en la que revisaban el rendimiento diagnóstico de los aCGH y de los arrays SNP en sujetos con varias enfermedades: pacientes con RM idiopático, ACM, TEA, esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno depresivo mayor, epilepsia, síndrome de Tourette, trastorno por déficit de atención con hiperactividad. Los autores solo buscaron en PubMed y no indican la fecha de búsqueda, aunque sí algunos de los términos utilizados. Explicitan algunos criterios de inclusión y exclusión pero no todos. Encontraron 50 estudios que incluían pacientes con RM/ACM con resultados normales en cariotipo y FISH. Las tasas de rendimiento diagnóstico estimadas fueron 13,6% para pacientes seleccionados y 10,9% para pacientes no seleccionados (prueba sobre el genoma completo). Cuando la prueba fue dirigida la tasa fue 6,7%. Una conclusión adicional extraída por los autores fue que las pruebas de aCGH con sondas basadas en BAC de 1 Mb o arrays de oligonucleótidos de 30-70 kb, resultaron en tasas de rendimiento diagnóstico de 12,4% y 13,7%, respectivamente. Esta alta tasa diagnóstica para una sola prueba diagnóstica recomendaría el uso de aCGH como primera línea diagnóstica para el estudio genético de RM idiopático o ACM, según los autores de esta revisión [24]. En pacientes con TEA la tasa media estimada es 9% aunque varía de 4% en pacientes no sindrómicos a 25% en pacientes sindrómicos. Para otros problemas de salud (epilepsia, síndrome de Tourette, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, depresión, trastorno bipolar) se

identificaron muy pocos estudios publicados. Las tasas de rendimiento diagnóstico variaron entre 0,4% y 18,8% en pacientes con esquizofrenia (15 estudios) aunque la mayoría de los estudios utilizó arrays de SNP [24].

Michelson et al. publicaron en 2011 un informe sobre las pruebas genéticas y metabólicas en niños con retraso global del desarrollo [26]. La búsqueda de la literatura abarcó el periodo de 1980 a 2009 en las bases de datos de MEDLINE, CINAHL y HealthStar. Un total de 27 estudios (6559 sujetos) sobre microarrays fueron incluidos en esta revisión. La tasa diagnóstica media fue de 7,8% (rango 0%-50%). Por subgrupos, la tasa en pacientes sindrómicos era de 10,2% (18 estudios, 1524 sujetos) y la tasa en pacientes no sindrómicos era de 6,4% (un solo estudio de 94 sujetos). En esta revisión también se valoran otras pruebas diagnósticas de tipo genético. La tasa de rendimiento diagnóstico del cariotipo con bandeado en G se estimó en un 4% y la tasa del FISH subtelmérico en un 3,5%.

Un informe de evaluación de tecnologías sanitarias fue realizado por el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria de Argentina en octubre de 2013 [27]. Su objetivo era evaluar la evidencia disponible sobre la utilidad diagnóstica, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de microarrays cromosómicos para diagnóstico etiológico en pacientes con DI, RD o TEA. Este informe incluyó un amplio tipo de estudios. Identificaron una revisión sistemática, un consenso de expertos, 5 guías de práctica clínica, 20 series de casos y 8 políticas de cobertura. Con respecto al rendimiento diagnóstico identificaron dos de los estudios secundarios ya citados [8,15]. También identificaron 18 series de casos en pacientes con TEA con un rango de entre un 4% en TEA no sindrómico a un 27% en casos sindrómicos. Este informe identificó 5 guías de práctica clínica. Según este informe 2 guías de la Asociación Americana de Pediatría consideran a la tecnología experimental mientras que la Academia Americana de Psiquiatría del Niño y del Adolescente la considera una alternativa posible en TEA y el Colegio Americano de Genética Médica la recomienda como primera línea en TEA, reservando el cariotipo convencional para casos de fuerte sospecha de aneuploidía. El National Institute for Health and Care Excellence (NICE) precisa algo más añadiendo que el rendimiento diagnóstico de los arrays es mayor que las prácticas convencionales en pacientes con TEA si hay dismorfias y/o DI comórbida, pero que antes de usarse en una población más amplia debe conocerse mejor su rendimiento diagnóstico e identificarse potenciales consecuencias negativas de su uso.

<b>Tabla 1. Revisiones sistemáticas: características principales</b>							
<b>Estudio</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Fuentes y Estrategia</b>	<b>Valora calidad</b>	<b>Diseños</b>	<b>Participantes</b>	<b>Prueba</b>	<b>Medidas</b>
Sagoo 2009  (actualiza Subramonia-lyer 2007)	Rendimiento diagnóstico y de falsos positivos del aCGH para el estudio de las anomalías cromosómicas en pacientes con trastornos del aprendizaje cuando los análisis citogenéticos convencionales resultaban negativos	MEDLINE EMBASE y Web of Science (marzo 2008)  Sin restricciones de idioma  Explicitan estrategia utilizada en Subramonia-lyer 2007  + búsqueda manual	Si se explicitan los criterios: descripción clara de ámbito y población, criterios de selección de pacientes, pruebas previas con cariotipo, FISH o telomere tests, muestras de control, plataforma aCGH y software, pasos para identificar CNV conocidos usando bases de datos, seguimiento, interpretación de resultados.	Serie de casos y estudios de cohorte.	Trastornos del aprendizaje y anomalías congénitas cuando los análisis citogenéticos convencionales resultaban negativos	aCGH	Tasa diagnóstica: pacientes con variantes consideradas causales / pacientes en los que se realizó la prueba.  Tasa de FP: pacientes con variantes consideradas no causales o VOUS / pacientes en los que se realizó la prueba

**Tabla 1. Revisiones sistemáticas: características principales**

Estudio	Objetivo	Fuentes y Estrategia	Valora calidad	Diseños	Participantes	Prueba	Medidas
Blue Cross and Blue Shield Association 2009	RS de la validez de los aCGH para la evaluación genética de pacientes con retraso del desarrollo, retraso mental o TEA.	MEDLINE (agosto de 2008)  Sólo estudios publicados en los últimos 3 años en inglés.  Explicitan estrategia utilizada  + búsqueda manual	No se indica	Serie de casos o estudios de cohorte, que incluyeran	Pacientes con diagnóstico clínico de retraso del desarrollo o mental o autismo, con anomalías genéticas conocidas mediante evaluación citogenética convencional o con sospecha y resultados negativos en evaluación convencional	aCGH	Sensibilidad  Tasa diagnóstica
Miller 2010	RS de la literatura de los aCGH y de los arrays SNP	PubMed (abril 2009)  Explicitan términos utilizados  + búsqueda manual	No se indica	Serie de casos y estudios de cohorte	No explícito  RD/DI inexplicados, TEA, ACM  Excluyeron síndromes o condiciones médicas concretas	aCGH de BAC o de oligonucleótidos	Tasa diagnóstica: número de pacientes con variantes anormales / número de pacientes sometidos a la prueba

**Tabla 1. Revisiones sistemáticas: características principales**

Estudio	Objetivo	Fuentes y Estrategia	Valora calidad	Diseños	Participantes	Prueba	Medidas
Hochstenbach 2011  (actualiza Hochstenbach 2009)	Actualizar una RS previa de estudios de análisis basados en arrays en pacientes con RM/ACM idiopático. Revisar estudios en pacientes con epilepsia y desórdenes psiquiátricos.	Pubmed (fecha no indicada)  Explicitan términos utilizados	No se indica	No explícito	RM, ACM, TEA, esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno depresivo mayor, epilepsia, síndrome de Tourette, trastorno por déficit de atención con hiperactividad.  Excluyen síndrome de Down  Los diagnósticos clínicos debían hacerse según estándares internacionales (DSM IV, por ejemplo)	No explícito  Métodos basados en arrays, incluyendo aCGH (de BAC o de olo oligonucleótidos) y SNP.	Rendimiento diagnóstico  CNV validadas mediante método independiente como FISH, MLPA, Q-PCR, o plataforma de arrays alternativa  Tenía que ser posible relacionar las alteraciones a pacientes específicos.

<b>Tabla 1. Revisiones sistemáticas: características principales</b>							
<b>Estudio</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Fuentes y Estrategia</b>	<b>Valora calidad</b>	<b>Diseños</b>	<b>Participantes</b>	<b>Prueba</b>	<b>Medidas</b>
Michelson 2011	RS de las pruebas científicas sobre el rendimiento diagnóstico de pruebas genéticas y metabólicas en niños con retraso global del desarrollo o discapacidad intelectual	MEDLINE, CINAHL and HealthStar (1980-2009)  Explicitan términos utilizados	Clasifica la evidencia: cribado según la American Academy of Neurology	No explícito	Retraso global del desarrollo o discapacidad intelectual	No explícito  aCGH de BAC o de oligonucleótidos	No explícito

**Tabla 1. Revisiones sistemáticas: características principales**

<b>Estudio</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Fuentes y Estrategia</b>	<b>Valora calidad</b>	<b>Diseños</b>	<b>Participantes</b>	<b>Prueba</b>	<b>Medidas</b>
Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria de Argentina 2013	Evaluar la evidencia disponible sobre la utilidad diagnóstica, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de microarrays cromosómicos para diagnóstico etiológico en pacientes con discapacidad intelectual, retraso del desarrollo o TEA.	MEDLINE, Cochrane, DARE, NHS EED), buscadores genéricos de Internet, agencias de ETS y financiadores de salud  Explicitan estrategia utilizada	No se indica	RS, meta-análisis, estudios clínicos aleatorizados y controlados, guías de práctica clínica, ETS, evaluaciones económicas y políticas de cobertura de otros sistemas de salud.	Discapacidad intelectual, retraso del desarrollo o TEA.	No explícito  aCGH y arrays SNP	No explícito



**Tabla 2. Revisiones sistemáticas: resultados**

Estudio	Población	Tasa de rendimiento de la prueba	Estudios incluidos
Sagoo 2009	Trastornos del aprendizaje	10% (IC 95%: 8%, 12%) (*)	19 estudios (N=13 926) Tasa de falsos positivos: 7% (IC 95%: 5%, 10%)
Blue Cross and Blue Shield Association 2009	RM	5%-16,7%	26 estudios
	TEA	3,4%-11,6%	5 estudios
Miller 2010	RD/DI inexplicados, TEA, ACM	12,2%	33 estudios (3 de ellos sobre arrays SNP; N= 21 698)
Hochstenbach 2011	RD/RM idiopático y resultados normales en cariotipo	Pacientes seleccionados, genoma completo: 13,6%	31 estudios (N=3 752)
		Pacientes no seleccionados, genoma completo: 10,9%	5 estudios (N=2 181)
		Dirigido: 6,7%	14 estudios (N=16 143)
	TEA	9,0%	13 estudios (N=4 881)
	Epilepsia	8,9%-10% (2 estudios con aCGH oligo)	3 estudios (1 arrays SNP, 2 aCGH oligo)
	Síndrome de Tourette	9% (1 estudio con SNP arrays)	1 estudio con SNP arrays
	Trastorno por déficit de atención con hiperactividad	7,6%-14% (2 estudios con SNP arrays) 17% (1 estudio con aCGH BAC)	3 estudios (2 arrays SNP, 1 aCGH BAC)
Michelson 2011	Retraso global del desarrollo o DI	7,8% (rango 0%-50%)	27 estudios sobre microarrays (6 559 sujetos)
Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria de Argentina 2013	TEA no síndrómico	4%	2 RS 18 series de casos en pacientes con TEA
	TEA síndrómico	27%	

\* Sagoo et al. es el único estudio que realiza meta-análisis.

## IV.2. Estudios primarios

Se identificaron 73 artículos que recogían estudios primarios en los que se evaluaba la tasa de rendimiento de la prueba de los aCGH en una muestra de pacientes mayoritariamente pediátricos con problemas neurológicos: 39 estudios incluían muestras con RM/DI, 13 estudios incluían pacientes con TEA, 6 estudios sobre epilepsia y 9 estudios sobre otras enfermedades y síndromes. Diez estudios incluían una muestra con indicaciones variadas incluyendo ACM y sin separar resultados por tipo de indicación, por lo que estos estudios se presentan por separado en el anexo y no son comentados a continuación. Las características y los resultados de los estudios se recogen en las tablas 3 a 12.

El estudio más antiguo data de 2003 y el más reciente de 2014, mostrando la evolución de esta tecnología ya que en los primeros años predominaban los estudios de aCGH tipo BAC mientras que en los últimos años predominan los aCGH de oligonucleótidos. Los estudios han sido realizados en todo el planeta, cubriendo un total de 23 países: Alemania, Bélgica, Chipre, España, Finlandia, Francia, Grecia, Holanda, Italia, Noruega, Polonia, Reino Unido, República Checa, Suecia, Canadá, EE. UU., Brasil, Australia, China, Corea del Sur, Irán, Rusia y Ruanda.

La calidad metodológica de los estudios incluidos no ha podido ser valorada con las herramientas tradicionales para estudios diagnósticos ya que el tipo de estudio habitual en diagnóstico genético no se corresponde con el diseño tradicional donde se compara una prueba con un estándar de referencia para estimar sensibilidad, especificidad y otros indicadores. A continuación se comentan las características de las muestras y pruebas genéticas.

Todos los estudios incluyen pacientes con RM, RD o DI con o sin rasgos dismórficos y/o otras anomalías congénitas. La mayoría de los estudios incluye pacientes seleccionados en los que ya se han descartado algunas anomalías congénitas mediante otra prueba genética, generalmente cariotipo. En este tipo de estudio la edad de la muestra no siempre es informada por lo que fue necesario incluir aquellos estudios en los que únicamente se mencionaba que la muestra consistía en “niños” (*children*). De lo contrario muchos estudios no hubieran podido ser incluidos aún sospechando que la mayor parte de la muestra no era adulta dadas las características del paciente. La medida de resultado analizada en estos estudios es informada de distintas formas. En la mayoría de los estudios (principalmente los publicados a partir de 2009) se informó de las CNV. Aunque se propone

diferenciar CNV patogénicas de benignas o de significado clínico incierto [17], la evaluación y comunicación de este apartado es muy variable en los diferentes estudios y, en muchos ni siquiera es valorado. Para nuestro análisis hemos extraído la tasa de rendimiento de anomalías consideradas patológicas de acuerdo a las muy variadas formas de expresarlo en cada estudio.

Los estudios identificados evaluaban únicamente el rendimiento de la prueba definido como la proporción de pacientes con resultados patológicos sobre el total de pacientes en los que se realizó la prueba. Para definir cuándo un resultado es patológico los autores recurren a una batería de pruebas e instrumentos que es variable entre estudios y a lo largo del tiempo. La mayoría de los estudios realiza pruebas confirmatorias cuando el aCGH encuentra una anomalía. Estas pruebas pueden ser QF-PCR, FISH, MLPA, cariotipo u otras, realizadas sobre la misma muestra, y/o en los padres del sujeto. Además, los estudios más recientes comprueban los hallazgos anormales en una o varias bases de datos de CNV, que recogen la valoración e interpretación clínica de CNV publicadas en la literatura, tanto patológicas (por ejemplo, DECIPHER, OMIM) como aquellas observadas en población general (como por ejemplo la Database Genomic Variant).

La selección de los pacientes sí puede considerarse una limitación en varios de los estudios. En algunos estudios el tamaño muestral puede resultar muy pequeño. En otros, se incluyen pacientes muy seleccionados en los que, además de excluir sujetos con pruebas genéticas previas anómalas, se excluyen de los análisis aquellos pacientes para los que existe una alta sospecha de tener una anomalía congénita concreta, o bien ya han sido previamente diagnosticados.

#### IV.2.1. Retraso en el desarrollo, retraso mental, discapacidad intelectual y trastornos del aprendizaje

Se identificaron 39 estudios sobre RD, RM, DI o trastornos del aprendizaje (Tabla 3) [28-66]. De los estudios seleccionados, únicamente uno fue realizado en España [48].

Un total de 19 estudios utilizaron exclusivamente aCGH de oligonucleótidos, 15 aCGH de BAC y 5 utilizaron ambas pruebas. En 24 artículos se estudió el genoma completo, mientras que en 15 la prueba fue dirigida. En la mayoría de los estudios se realizó prueba

confirmatoria. En ningún estudio se comparó aCGH con otras pruebas genéticas más allá de utilizarlas para confirmar resultados anómalos.

Con respecto a la muestra, un total de 19 estudios no indicaron la edad del paciente, aunque en ellos se señalaba que los pacientes eran niños o pacientes pediátricos. El número de pacientes incluido en cada estudio varía de 20 (número mínimo necesario según nuestro protocolo) a 15.767 sujetos. Varios estudios incluían sujetos con RD, RM, DI o trastornos del aprendizaje y otros problemas añadidos, como rasgos dismórficos o ACM, y que además informaban de resultados por separado.

La medida de resultado fue definida en la mayoría de los estudios como CNV. Diecinueve estudios valoraron la significación clínica de las CNV halladas, pero solo 10 categorizaron sus hallazgos siguiendo la clasificación propuesta por Kearney et al. [17]. Un total de 31 estudios revisaron alguna base de datos genética.

El rendimiento de la prueba del conjunto de estudios varía de 0,60% (CNV heredadas con padres afectados) [44] a 52% [66]. Teniendo en cuenta solo los estudios en los que la población era seleccionada por tener resultados normales en pruebas genéticas previas, la tasa de rendimiento varía de 3% (alteraciones cromosómicas en pacientes con retraso psicomotor no explicado y rasgos dismórficos) [32] a 52%. El caso extremo superior (52%) informa de alteraciones cromosómicas, sin determinarse la patogenicidad, en un estudio de tamaño muestral muy pequeño (23 sujetos) lo cual podría explicar este resultado [66].

En estudios realizados en pacientes con cariotipo negativo mediante aCGH de BAC la tasa varía de 5% [38,63] a 26% [48]. Teniendo en cuenta que esta tecnología progresa rápidamente y que muchos de los estudios incluidos en esta revisión evaluaron tecnologías que a día de hoy están obsoletas, si solo tuviéramos en cuenta los estudios de aCGH de oligonucleótidos con pacientes con cariotipo previo negativo publicados desde 2011, el rango de la tasa de rendimiento de la prueba estaría entre 6% [60] y 30% [57]. Si excluyéramos los estudios con menos de 50 pacientes la tasa sería como máximo del 26% [61].

Dos estudios mencionaron la estimación de sensibilidad y especificidad de las pruebas como parte de la validación previa a la realización del estudio de estimación del rendimiento [62,64]. Vissers et al., el primer estudio publicado, menciona la comparación de los resultados del aCGH con 5 muestras normales y 3 con muestras enfermas [62]; Xiang et al. estimaron sensibilidades y especificidades de

99% para una resolución de 300–500 Kb como parte del estudio piloto de detección de deleciones y duplicaciones en 10 muestras [64].

La variedad de tecnologías y resoluciones, de tipos de población y de medidas de resultado informadas nos hacen cuestionar la conveniencia de realizar un meta-análisis con todos los estudios, si bien podría realizarse meta-análisis de una submuestra tal y como se especifica en el apartado de métodos.

**Tabla 3. Características de los estudios que incluyen sujetos con retraso en el desarrollo**

Estudio	País	Año del estudio	Enfermedad	Resultado en pruebas genéticas previas	Edad	Tipo de Acgh	Resolución	Prueba confirmatoria	Bases de datos consultadas
Visser 2003	Holanda y Canadá	No se indica	RM	Análisis cromosómico normal	No se indica (niños)	BAC	Genoma completo	FISH, aCGH	OMIM
de Vries 2005	Holanda	2004	RM	Cariotipo y MLPA normales	Edad mediana: 7 años; rango: 1-63 años	BAC	Genoma completo	FISH, MLPA	DGV, ECARUCA
Schoumans 2005	Suecia	No se indica	RM con rasgos dismórficos	Cariotipo normal	Rango: 6 meses-16 años	BAC	Genoma completo	FISH	DGV
Tyson 2005	Canadá	2004	DI leve a moderada y patrón no sindrómico de rasgos dismórficos	Cariotipo normal	No se indica (niños)	BAC	Genoma completo	FISH	No se indica
Menten 2006	Bélgica	No se indica	RM con rasgos dismórficos y ACM	Cariotipo normal	Edad media: 13,1 años; rango: 1-62 años	BAC	Genoma completo	FISH, RTQ-PCR	DECIPHER
Rosenberg 2006	Holanda, Brasil y Reino Unido	No se indica	RM con rasgos dismórficos	Cariotipo normal	No se indica (niños)	BAC	Genoma completo	FISH	No se indica
Sharp 2006	Reino Unido	No se indica	RM idiopático con o sin dismorfismos asociados o anomalías congénitas	Cariotipo normal	No se indica (niños y adultos jóvenes)	BAC	Dirigido	FISH, oligo	OMIM
Aradhya 2007	EE. UU.	2006	RM/RD y rasgos dismórficos o anomalías congénitas	Cariotipo normal	Rango: 14 meses-13,5 años	BAC y oligo	Genoma completo	FISH	DGV, OMIM

**Tabla 3. Características de los estudios que incluyen sujetos con retraso en el desarrollo**

Estudio	País	Año del estudio	Enfermedad	Resultado en pruebas genéticas previas	Edad	Tipo de Acgh	Resolución	Prueba confirmatoria	Bases de datos consultadas
Engels 2007	Alemania	No se indica	RM de etiología desconocida	Ninguna prueba previa o no se indica	No se indica (niños y niñas)	BAC	Genoma completo y dirigido	FISH	DGV
Fan 2007	EE. UU.	No se indica	RM (15% de los pacientes tiene TEA)	Cariotipo normal	No se indica (niños)	BAC y oligo	Dirigido (BAC) y genoma completo (oligo)	aCGH BAC, aCGH oligo, FISH	DGV, OMIM
Newman 2007	Reino Unido	1984-2005	Trastorno del aprendizaje y del desarrollo con o sin rasgos dismórficos	Cariotipo normal	Edad media: 8,71; rango: 1,33-23,5 años	BAC	Genoma completo	FISH	Sí, pero no se dice qué bases de datos
Thuresson 2007	Suecia	No se indica	RM idiopático con rasgos dismórficos y/o malformaciones congénitas	Cariotipo normal y reordenamientos subteloméricos excluidos mediante FISH	Rango: 2-15 años	BAC	Genoma completo	FISH	DECIPHER, DGV
Callier 2008	Francia	No se indica	Retraso psicomotor no explicado moderado a grave y rasgos dismórficos notables	Cariotipo de alta resolución y FISH subtelomérico normales	Edad media: 12,3 años; rango: 2-56 años	Oligo		FISH	OMIM
Shao 2008	EE. UU.	2005-2006	RD/RM, rasgos dismórfico, ACM, trastornos convulsivos, autismo, otras anomalías del comportamiento	47,4% con cariotipo normal	Edad media: 4 años; rango: 1 día-75 años	BAC	Dirigido	FISH, cariotipo	Human Genome Segmental Duplication Database

**Tabla 3. Características de los estudios que incluyen sujetos con retraso en el desarrollo**

Estudio	País	Año del estudio	Enfermedad	Resultado en pruebas genéticas previas	Edad	Tipo de Acgh	Resolución	Prueba confirmatoria	Bases de datos consultadas
Shevell 2008	Canadá	No se indica	Retraso global del desarrollo	99% con cariotipo normal	No se indica (niños)	BAC	Dirigido	FISH	No se indica
Xiang 2008	EE. UU.	No se indica	RM, RD, TEA	Ninguna prueba previa o no se indica	No se indica (pacientes pediátricos)	Oligo	Genoma completo	FISH	DGV, OMIM, DECIPHER
Moeschler 2009	EE. UU.	Centro 1: 2005-2007 Centro 2: 2007-2008 Centro 3: 2006-2008 Centro 4: 2007-2008	RM/DI	Centro 2: Cariotipo normal Resto de centros: No se indica	No se indica (niños)	BAC y oligo	Centro 1: Dirigido Resto de centros: No se indica	Centro 1: No se indica Centro 2: FISH y cariotipo Centros 3 y 4: FISH	No se indica
Tervo 2009	EE. UU.	2005-2007	Retraso global del desarrollo	Ninguna prueba previa o no se indica	Edad media: 43,5 meses; rango: 20-70 meses	BAC	Dirigido	FISH	No se indica
Manolakos 2010	Grecia	2007-2009	RM o dificultades de aprendizaje y rasgos dismórficos faciales/malformaciones congénitas que sugieren anomalías cromosómicas	Cariotipo normal	Edad media: 4,9 años; rango: 1-13 años	Oligo		FISH	DGV
Poot 2010	Holanda	No se indica	RM/RD con rasgos dismórficos	Cariotipo, FISH y MLPA normales	No se indica (niños)	BAC	Genoma completo	arrays SNP	DGV, OMIM



**Tabla 3. Características de los estudios que incluyen sujetos con retraso en el desarrollo**

Estudio	País	Año del estudio	Enfermedad	Resultado en pruebas genéticas previas	Edad	Tipo de Acgh	Resolución	Prueba confirmatoria	Bases de datos consultadas
Cooper 2011	EE. UU. y Canadá	No se indica	DI y/o RD	Ninguna prueba previa o no se indica	No se indica (niños)	Oligo	Genoma completo y dirigido		DECIPHER, DGV, OMIM
Girirajan 2011	EE. UU. (dislexia y autismo) / Italia (discapacidad intelectual)	No se indica	Dislexia sin DI ni malformaciones Autismo esporádico con y sin DI DI idiopática y DI con ACM	Autismo: Síndrome X frágil descartado DI: Síndrome X frágil y trisomías 13 y 21 descartadas	Dislexia: Rango: 5-16 años Autismo con DI: 12 años Autismo sin DI: 11 años y 11 meses DI idiopática: 15 años DI con ACM: 2 años al diagnóstico	Oligo	Genoma completo con <i>backbone</i> y dirigido	aCGH	DGV, DECIPHER
Tucker 2011	Canadá	No se indica	RM	Cariotipo y FISH normales	No se indica (niños)	Oligo	Genoma completo con <i>backbone</i> y dirigido	FISH, MLPA, qPCR, PCR	DGV, DECIPHER, OMIM
Wincent 2011	Suecia	No se indica	RM con anomalías congénitas	80% con cariotipo normal	Edad media: 6,3 años; (rango: 1 semana-46 años)	BAC y oligo	Genoma completo	FISH, MLPA	DGV, DECIPHER, ECARUCA
Zrnova 2011	República Checa	No se indica	RM no explicado y rasgos dismórficos	Cariotipo normal	La mayoría de la muestra es menor de 21 años	Oligo	Genoma completo	FISH, MLPA	DGV, DECIPHER, ECARUCA, HGB

**Tabla 3. Características de los estudios que incluyen sujetos con retraso en el desarrollo**

Estudio	País	Año del estudio	Enfermedad	Resultado en pruebas genéticas previas	Edad	Tipo de Acgh	Resolución	Prueba confirmatoria	Bases de datos consultadas
Tzetis 2012	Grecia	2008 (inicio del estudio)	DI o RD con o sin ACM	98% con cariotipo normal	Edad mediana: 4 años; rango: 1 mes-38 años	Oligo	Genoma completo		DGV, DECIPHER, ISCA, OMIM
Behjati 2013	Irán	No se indica	RM con rasgos dismórficos	Cariotipo y X frágil normales	Rango: 4-18 años	Oligo	Genoma completo y dirigido	MLPA	No se indica
Lee 2013	Corea del Sur	2008-2012	DI o RD no explicado	Ninguna prueba previa o no se indica	Edad media: 5,1 años; rango: 0,34-32 años	BAC	Genoma completo	FISH	No se indica
Shoukier 2013	Alemania	2007-2011	RM/DI	70% con cariotipo normal	No se indica (niños)	Oligo	Genoma completo	MLPA, qPCR	DGV, DECIPHER, OMIM
Bartnik 2014 (J Appl Genet)	Polonia	No se indica	RM y DI con rasgos dismórficos, malformaciones congénitas o alguna anomalía neurológica	91,4% con cariotipo normal	< 12 años: 74,6% 13-18 años: 21,1% > 18 años: 4,3%	Oligo	Dirigido	FISH	DGV, DECIPHER, ISCA
Bartnik 2014 (Dev Period Med)	Polonia	No se indica	RD o DI acompañado de rasgos dismórficos y/o malformaciones congénitas	94% con cariotipo normal	No se indica (niños)	Oligo		FISH, MLPA, cariotipo	No se indica

**Tabla 3. Características de los estudios que incluyen sujetos con retraso en el desarrollo**

Estudio	País	Año del estudio	Enfermedad	Resultado en pruebas genéticas previas	Edad	Tipo de Acgh	Resolución	Prueba confirmatoria	Bases de datos consultadas
Caramaschi 2014	Italia	2006-2013	RM y DI con 1 malformaciones y/o epilepsia y/o rasgos dismórficos	95,7% con cariotipo normal	No se indica (niños)	Oligo			DGV, DECIPHER, ISCA, Troina
Coutton 2014	Francia	2008 (inicio del estudio)	DI	Cariotipo, MLPA y X frágil normales	No se indica (niños)	Oligo		FISH, MLPA	DGV, DECIPHER
Kashevarova 2014	Rusia	No se indica	DI y presencia de malformaciones congénitas	Pruebas normales	No se indica (niños)	Oligo		QF-PCR	DGV y GeneDatabase
Roberts 2014	EE. UU.	2009-2012	Trastornos del aprendizaje TEA	Ninguna prueba previa o no se indica	Edad media: 10 años; rango: 5 meses-52 años	Oligo	Dirigido	aCGH BAC, FISH	DGV, UCSC Genome Browser, OMIM, DECIPHER, CombiTrak, dbVar
Roselló 2014	España	2001-2010	RM/DI (parte de la muestra con autismo y convulsiones)	Cariotipo normal	Edad media: 6 años y 9 meses	BAC y oligo	Genoma completo	FISH, marcadores de microsatélites, qPCR, MLPA, lionización	DGV, ISCA, DECIPHER
Tucker 2014	Canadá	No se indica	DI con o sin características clínicas adicionales	Cariotipo y FISH normales	No se indica (niños)	Oligo	Dirigido	PCR	DGV, DECIPHER, OMIM
Uwineza 2014	Ruanda	2010-2012	RD o DI asociada a ACM	94% con cariotipo normal	Edad media: 6,41 años	Oligo		FISH, MLPA	OMIM

**Tabla 3. Características de los estudios que incluyen sujetos con retraso en el desarrollo**

Estudio	País	Año del estudio	Enfermedad	Resultado en pruebas genéticas previas	Edad	Tipo de Acgh	Resolución	Prueba confirmatoria	Bases de datos consultadas
Xu 2014	EE. UU.	2006-2011	RM/DI	Ninguna prueba previa o no se indica	No se indica (pacientes pediátricos)	Oligo	Genoma completo	FISH, aCGH BAC	DGV, DECIPHER, OMIM

ACM: anomalías congénitas múltiples; BAC: Bacterial Artificial Chromosome; CNV: Copy Number Variants; DI: discapacidad intelectual; FISH: Fluorescent In Situ Hybridization; MLPA: Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification; Oligo: Oligonucleótidos; PCR: Polymerase Chain Reaction; QF-PCR: Quantitative Fluorescence Polymerase Chain Reaction; RD: retraso en el desarrollo; RM: retraso mental; SNP: Single Nucleotide Polymorphism; TEA: Trastornos del espectro autista

**Tabla 4. Resultados de los estudios que incluyen sujetos con retraso en el desarrollo**

<b>Estudio</b>	<b>Enfermedad</b>	<b>Plataforma</b>	<b>Medida de resultado</b>	<b>N</b>	<b>Nº casos</b>	<b>Rendimiento de la prueba</b>
Vissers 2003	RM	BAC	Deleciones o duplicaciones de novo	20	2	10%
Vissers 2003	RM	BAC	Deleciones o duplicaciones heredadas	20	3	15%
de Vries 2005	RM	BAC	CNV patogénicas de novo	100	10	10%
Schoumans 2005	RM con rasgos dismórficos	BAC	Deleciones de novo	41	4	10%
Tyson 2005	DI leve a moderada y patrón no sindrómico de rasgos dismórficos	BAC	Deleciones y duplicaciones no previamente descritas (con potencial significación clínica)	22	3	14%
Menten 2006	RM con rasgos dismórficos y ACM	BAC	Desequilibrios cromosómicos causales	140	19	14%
Rosenberg 2006	RM con rasgos dismórficos	BAC	Desequilibrios cromosómicos probablemente causales	81	13	16%
Rosenberg 2006	RM con rasgos dismórficos	BAC	Desquilibrios cromosómicos probablemente causales de novo	81	7	9%
Rosenberg 2006	RM con rasgos dismórficos	BAC	Desquilibrios cromosómicos probablemente causales heredados o adquiridos	81	9	11%
Rosenberg 2006	RM con rasgos dismórficos	BAC	Desquilibrios cromosómicos probablemente causales de origen desconocido	81	4	5%
Sharp 2006	RM idiopático con o sin dismorfismos asociados o anomalías congénitas	BAC	CNV probablemente patogénicas	290	16	6%
Aradhya 2007	RM/RD y rasgos dismórficos o anomalías congénitas	Oligo	Desequilibrios genómicos (deleciones, duplicaciones)	20	7	35%
Aradhya 2007	RM/RD y rasgos dismórficos o anomalías congénitas	BAC	Desequilibrios genómicos (deleciones, duplicaciones)	20	6	30%
Engels 2007	RM de etiología desconocida	BAC	Microdesequilibrios genómicos	60	6	10%
Fan 2007	RM (15% de los pacientes tiene TEA)	BAC y oligo	CNV patogénicas	100	15	15,00%

**Tabla 4. Resultados de los estudios que incluyen sujetos con retraso en el desarrollo**

<b>Estudio</b>	<b>Enfermedad</b>	<b>Plataforma</b>	<b>Medida de resultado</b>	<b>N</b>	<b>Nº casos</b>	<b>Rendimiento de la prueba</b>
Fan 2007	RM (15% de los pacientes tiene TEA)	BAC (dirigido)	CNV patogénicas	100	5	5,00%
Fan 2007	RM (15% de los pacientes tiene TEA)	Oligo (completo)	CNV patogénicas	100	15	15,00%
Newman 2007	Trastorno del aprendizaje y del desarrollo con o sin rasgos dismórficos	BAC	Anomalías causales	36	5	13,89%
Thuresson 2007	RM idiopático con rasgos dismórficos y/o malformaciones congénitas	BAC	CNV patogénicas	48	3	6%
Thuresson 2007	RM idiopático con rasgos dismórficos y/o malformaciones congénitas	BAC	CNV heredados con padres de fenotipo normal	48	2	4%
Callier 2008	Retraso psicomotor no explicado moderado a grave y rasgos dismórficos notables	Oligo	Alteraciones cromosómicas	30	1	3%
Shao 2008	Sujetos con o sin cariotipo normal y RD/RM	BAC	CNV patogénicas	1813	69	3,81%
Shao 2008	Sujetos con o sin cariotipo normal y RD/RM + rasgos dismórficos y/o ACM	BAC	CNV patogénicas	992	57	5,75%
Shevell 2008	Retraso global del desarrollo	BAC	CNV patogénicas y de significación causal	94	6	6%
Xiang 2008	RM, RD, TEA	Oligo	Anomalías cromosómicas y otras	50	10	20%
Xiang 2008	RM, RD, TEA	Oligo	Alteraciones genómicas submicroscópicas patogénicas	50	3	6%
Moeschler 2009	Centro 1: RM/DI	BAC y oligo	CNV de novo y CNV heredadas con padres afectos	500	27	5,40%
Moeschler 2009	Centro 1: RM/DI	BAC y oligo	CNV de novo	500	24	4,80%

**Tabla 4. Resultados de los estudios que incluyen sujetos con retraso en el desarrollo**

Estudio	Enfermedad	Plataforma	Medida de resultado	N	Nº casos	Rendimiento de la prueba
Moeschler 2009	Centro 1: RM/DI	BAC y oligo	CNV heredadas con padres afectados	500	3	0,60%
Moeschler 2009	Centro 2: RM/DI	BAC y oligo	CNV identificadas en la literatura	185	30	16,22%
Moeschler 2009	Centro 3: RM/DI	BAC y oligo	CNV identificadas en la literatura o de novo o heredadas con padres afectados	104	30	28,85%
Moeschler 2009	Centro 4: RM/DI	BAC y oligo	CNV identificadas en la literatura o de novo o heredadas con padres afectados	90	17	18,89%
Tervo 2009	Retraso global del desarrollo	BAC	CNV patogénicos o de novo	109	12	11%
Manolakos 2010	RM o dificultades de aprendizaje y rasgos dismórficos faciales/malformaciones congénitas que sugieren anomalías cromosómicas	Oligo	CNV de significación clínica (de novo)	82	3	3,66%
Poot 2010	RM/RD con rasgos dismórficos	BAC	CNV de novo	278	20	7,19%
Cooper 2011	DI y/o RD	Oligo 400 kbp	CNV no comunes (<1% frecuencia poblacional)	15767	4047	26%
Cooper 2011	DI y/o RD	Oligo 1,5 Mbp	CNV no comunes (<1% frecuencia poblacional)	15767	1782	11%
Girirajan 2011	DI idiopática	Oligo	CNV raras con probable significación patogénica	358	60	16,8%
Girirajan 2011	DI con ACM	Oligo	CNV raras con probable significación patogénica	73	9	12,3%
Girirajan 2011	DI idiopática y DI con ACM	Oligo	CNV raras con probable significación patogénica	431	69	16,0%
Girirajan 2011	Dislexia	Oligo	CNV raras con probable significación patogénica	322	6	1,9%
Tucker 2011	RM	Oligo	CNV patogénicas	30	9	30,0%

**Tabla 4. Resultados de los estudios que incluyen sujetos con retraso en el desarrollo**

<b>Estudio</b>	<b>Enfermedad</b>	<b>Plataforma</b>	<b>Medida de resultado</b>	<b>N</b>	<b>Nº casos</b>	<b>Rendimiento de la prueba</b>
Wincent 2011	RM con anomalías congénitas	BAC y oligo	CNV patogénicas	160	21	13,13%
Wincent 2011	RM con anomalías congénitas	BAC	CNV patogénicas	160	8	5,00%
Wincent 2011	RM con anomalías congénitas	Oligo	CNV patogénicas	160	13	8,13%
Zrnova 2011	RM no explicado y rasgos dismórficos	Oligo	Alteraciones cromosómicas	23	12	52%
Tzetis 2012	DI o RD con o sin ACM	Oligo	CNV patogénicas	334	20	6%
Behjati 2013	RM con rasgos dismórficos	Oligo	Alteraciones cromosómicas	32	4	12,50%
Lee 2013	DI o RD no explicado	BAC	aCGH anormal	190	26	14%
Shoukier 2013	RM/DI	Oligo	CNV patogénicas	342	45	13,16%
Bartnik 2014 (J Appl Genet)	RM y DI con rasgos dismórficos, malformaciones congénitas o alguna anomalía neurológica	Oligo	CNV patogénicas	256	41	16,02%
Bartnik 2014 (J Appl Genet)	RM y DI con rasgos dismórficos, malformaciones congénitas o alguna anomalía neurológica	Oligo	CNV potencialmente patogénicas	256	15	5,86%
Bartnik 2014 (J Appl Genet)	RM	Oligo	CNV patogénicas	74	12	16,22%
Bartnik 2014 (J Appl Genet)	DI leve	Oligo	CNV patogénicas	32	6	18,75%
Bartnik 2014 (J Appl Genet)	DI moderada	Oligo	CNV patogénicas	57	11	19,30%
Bartnik 2014 (J Appl Genet)	DI severa	Oligo	CNV patogénicas	32	5	15,63%



**Tabla 4. Resultados de los estudios que incluyen sujetos con retraso en el desarrollo**

Estudio	Enfermedad	Plataforma	Medida de resultado	N	Nº casos	Rendimiento de la prueba
Bartnik 2014 (J Appl Genet)	DI profunda	Oligo	CNV patogénicas	61	7	11,48%
Bartnik 2014 (Dev Period Med)	RD o DI acompañado de rasgos dismórficos y/o malformaciones congénitas	Oligo	CNV patogénicas	112	24	21%
Caramaschi 2014	RM y DI con 1malformaciones y/o epilepsia y/o rasgos dismórficos	Oligo	CNV patogénicas	116	27	23,28%
Caramaschi 2014	RM y DI con 1malformaciones y/o epilepsia y/o rasgos dismórficos	Oligo	CNV patogénicas de novo	116	21	18,10%
Coutton 2014	DI	Oligo	CNV patogénicas	66	8	12,12%
Coutton 2014	DI	Oligo	CNV potencialmente patogénicas	66	6	9,09%
Kashevarova 2014	DI y presencia de malformaciones congénitas	Oligo	CNV patogénicas o probablemente patogénicas	79	22	28%
Roberts 2014	RM	Oligo	Anomalías cromosómicas	150	32	21,33%
Roselló 2014	RM/DI (parte de la muestra con autismo y convulsiones)	BAC y oligo	CNV patogénicas	246	63	25,61%
Roselló 2014	RM/DI (parte de la muestra con autismo y convulsiones)	BAC y oligo	CNV patogénicas con penetrancia incompleta (no todos los pacientes con la alteración genética expresan la enfermedad)	246	8	3,25%
Roselló 2014	RM/DI (parte de la muestra con autismo y convulsiones)	BAC y oligo	CNV potencialmente patogénicas	246	2	0,81%
Tucker 2014	DI con o sin características clínicas adicionales	Oligo	CNV patogénicas	165	11	6,7%
Uwineza 2014	RD o DI asociada a ACM	Oligo	CNV patogénicas	50	13	26%

**Tabla 4. Resultados de los estudios que incluyen sujetos con retraso en el desarrollo**

<b>Estudio</b>	<b>Enfermedad</b>	<b>Plataforma</b>	<b>Medida de resultado</b>	<b>N</b>	<b>Nº casos</b>	<b>Rendimiento de la prueba</b>
Xu 2014	RM/DI	Oligo	CNV patogénicas	1354	176	13,00%
Xu 2014	RM/DI	Oligo 180 K	CNV patogénicas	1354	NI	14%
Xu 2014	RM/DI	Oligo 44 K	CNV patogénicas	1354	NI	12,5%

ACM: anomalías congénitas múltiples; BAC: Bacterial Artificial Chromosome; CNV: Copy Number Variants; DI: discapacidad intelectual; RD: retraso en el desarrollo; RM: retraso mental; TEA: Trastornos del espectro autista

#### IV.2.1.1. Meta-análisis del rendimiento de la prueba

Se realizó un meta-análisis sobre el rendimiento del aCGH para diagnosticar RM/DI. Teniendo en cuenta los criterios de inclusión para el meta-análisis descritos en el apartado III.5, se incluyeron un total de 19 estudios en el meta-análisis del rendimiento del aCGH tipo BAC y 17 estudios en el caso de aCGH de oligonucleótidos. A continuación se muestran los resultados para ambos tipos de aCGH.

- aCGH tipo BAC:

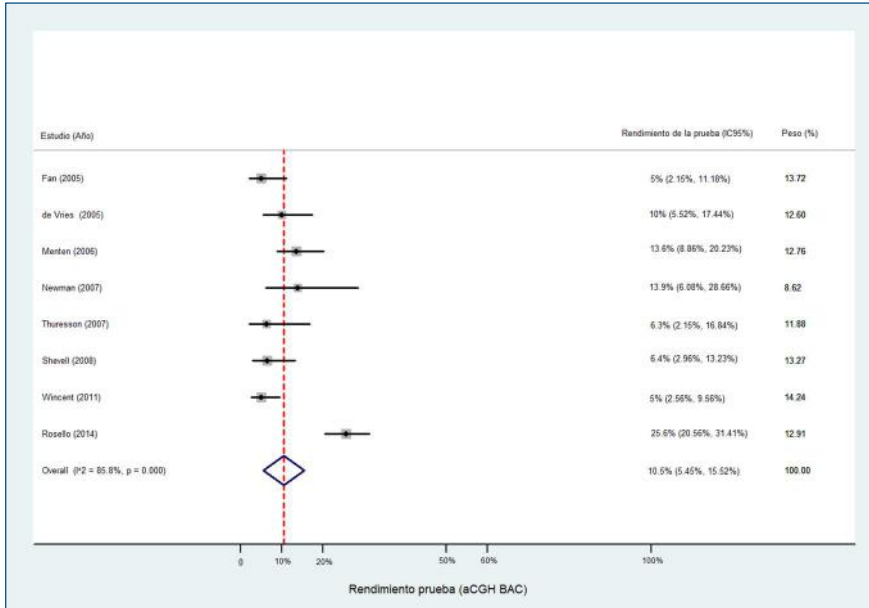
Se llevó a cabo un meta-análisis de efectos fijos obteniendo un rendimiento de la prueba combinado del 9,1%. Se encontró una heterogeneidad estadística elevada ( $I^2=85,8\%$ ) por lo que se decidió llevar a cabo un meta-análisis de efectos aleatorios (ver tabla 5) obteniéndose un rendimiento combinado del 10,5% (IC 95%: 5,45% - 15,52%).

<b>Tabla 5. Estimación del efecto combinado para el rendimiento del aCGH tipo BAC</b>		
<b>Parámetro</b>	<b>Efectos fijos</b>	<b>Efectos aleatorios</b>
Efecto combinado	Rdo: 9,1% (IC 95%: 7,3% - 10,9%)	Rdo: 10,5% (IC 95%: 5,45% - 15,52%)
Heterogeneidad	$\chi^2=49,39$ (g.l.=7) $P<0,0001$ ; $I^2=85,8\%$	

Rdo: Rendimiento de la prueba; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%

A continuación se muestra el gráfico de árbol o forest plot correspondiente al meta-análisis de efectos aleatorios del rendimiento del aCGH con plataforma BAC para el estudio genético del RM con o sin DI (Gráfico 1).

**Gráfico 1. Meta-análisis de efectos aleatorios sobre el rendimiento de la prueba (aCGH BAC)**

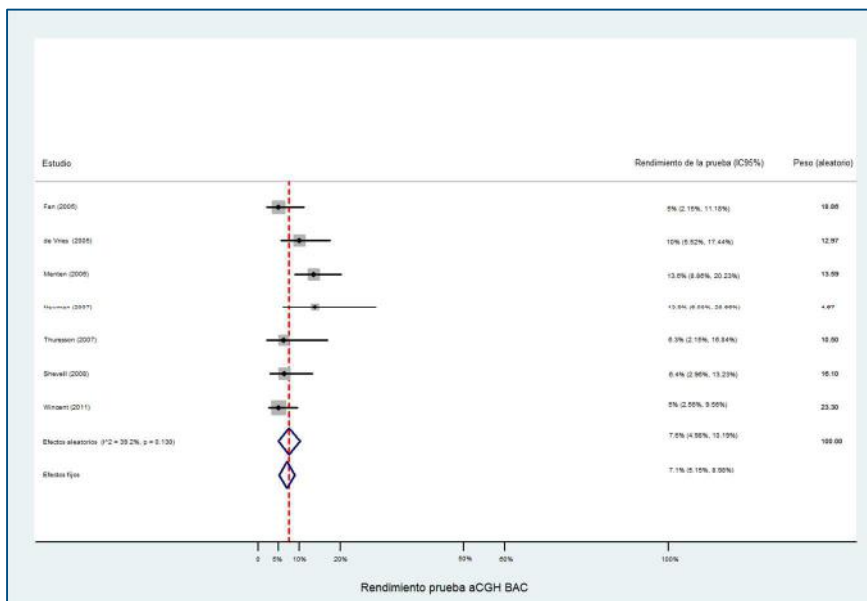


Tal y como se observa en el gráfico anterior, el estudio con más peso en el meta-análisis es Wincent 2011[63] seguido de Fan 2005 [38]. Ambos estudios obtienen un rendimiento de la prueba del 5%. El estudio con menos peso en el meta-análisis es el de Newman 2007 [45] que cuenta con una muestra de tan sólo 36 pacientes con 5 casos detectados con la plataforma BAC. Como ya se ha mencionado anteriormente, se encuentra una heterogeneidad estadística elevada en el meta-análisis. Esta heterogeneidad puede ser explicada por la diversidad clínica de los pacientes incluidos en los estudios, por la diferencia en las resoluciones del aCGH o por el tipo de anomalía genética encontrada. No se sospecha de heterogeneidad metodológica entre los estudios.

El estudio español de Roselló 2014 [48], utiliza las plataformas BAC y oligonucleótidos y no informa del rendimiento de la prueba para cada una de ellas. Este estudio podría explicar parte de la heterogeneidad encontrada. Al extraer este estudio del meta-análisis, la heterogeneidad estadística se reduce considerablemente ( $\chi^2=9,87$  (g.l.=6)  $P=0,13$ ;  $I^2=39,2\%$ ) y se obtiene un rendimiento global combinado del 7,6%

aplicando un modelo de efectos aleatorios y del 7,1% aplicando un modelo de efectos fijos (ver Gráfico 2).

**Gráfico 2. Meta-análisis de efectos fijos y efectos aleatorios sobre el rendimiento de la prueba (aCGH BAC)**



- aCGH tipo oligonucleótidos:

En el caso de aCGH con plataforma tipo oligonucleótidos, se obtiene un rendimiento de la prueba combinado del 10,7% (IC 95%: 9,25% - 12,11%) en el meta-análisis de efectos fijos. Se encontró una heterogeneidad estadística elevada ( $I^2=82,5%$ ) por lo que se decidió llevar a cabo un meta-análisis de efectos aleatorios cuyos resultados se muestran en la tabla 6). El rendimiento combinado obtenido para el caso del aCGH tipo oligonucleótidos es del 14,3% (IC 95%: 10,47% - 18,16%).

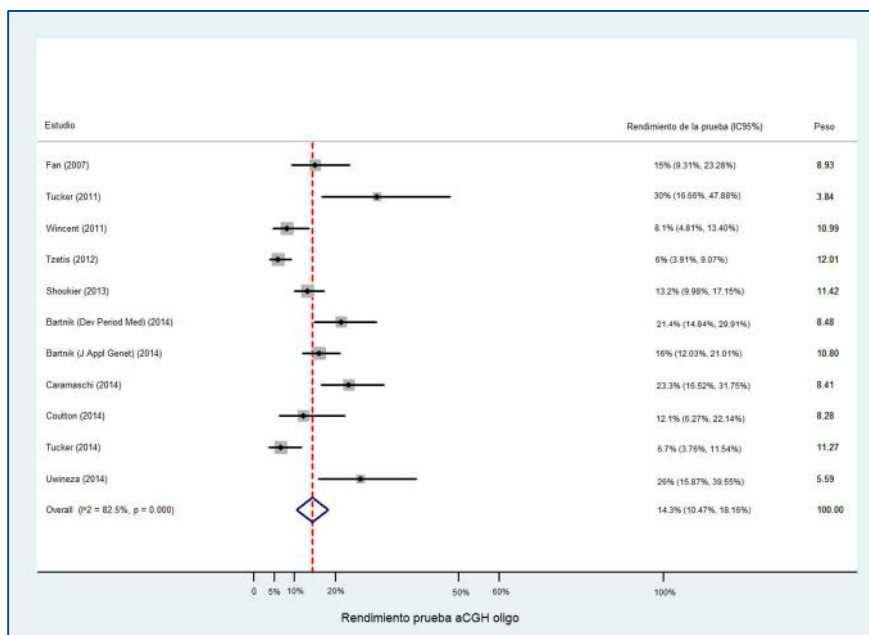
**Tabla 6. Estimación del efecto combinado para el rendimiento del aCGH tipo oligonucleótidos**

Parámetro	Efectos fijos	Efectos aleatorios
Efecto combinado	Rdo: 10,7% (IC 95%: 9,25% - 12,11%)	Rdo: 14,3% (IC 95%: 10,47% - 18,16%)
Heterogeneidad	$\chi^2 = 57$ (g.l.= 10) $P < 0,0001$ ; $I^2 = 82,5\%$	

Rdo: Rendimiento de la prueba; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%

En el siguiente gráfico se muestra el meta-análisis de efectos aleatorios del rendimiento del aCGH con plataforma oligonucleótidos para el diagnóstico del RM en población pediátrica.

**Gráfico 3. Meta-análisis de efectos aleatorios sobre el rendimiento de la prueba (aCGH oligo)**



En este caso, tal y como se observa en el Gráfico 3, se obtiene un rendimiento de la prueba combinado mayor que el obtenido en el meta-análisis anterior (plataforma tipo BAC). Asimismo, la presencia de heterogeneidad estadística elevada podría explicarse por la heterogeneidad clínica entre estudios o por las diferencias en la

resolución del aCGH de oligonucleótidos utilizado en los estudios incluidos.

Hay que tener en cuenta que en todos los estudios incluidos en el meta-análisis que aquí se presentan, encontramos un elevado sesgo de selección de pacientes y sesgo de diagnóstico. Estos sesgos explican gran parte de la heterogeneidad estadística encontrada.

## IV.2.2. Autismo

Se identificaron 13 estudios sobre autismo/TEA que cumplieran con los criterios de inclusión dispuestos en el protocolo de esta revisión [39,47,48,67-76]. Dos de estos estudios fueron realizados en España [48,68].

Un total de ocho estudios utilizaron exclusivamente aCGH de oligonucleótidos, mientras que 2 utilizaron aCGH de BAC. La mayoría de los autores estudiaron el genoma completo y realizaron pruebas confirmatorias. En ningún estudio se comparó aCGH con otras pruebas diagnósticas más allá de utilizarlas para confirmar resultados anómalos.

En lo referente a la muestra, en cinco de los estudios no se indicó la edad y en muchos de ellos no se definió cómo eran diagnosticados los pacientes. El DSM-IV y/o el CIE-10 no son instrumentos válidos en sí mismos para el diagnóstico clínico de estos pacientes; los sujetos deben ser diagnosticados mediante instrumentos validados como el Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) o el Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R) [94]. De esta manera, sólo 4 de los estudios seleccionados ofrecen garantías de haber incluido a pacientes que realmente tenían TEA, al haber usado como método diagnóstico alguno de estos dos instrumentos [39,68,69,75].

La medida de resultado analizada en todos los estudios fue CNV, a excepción de una submuestra del estudio de Roselló et al., en la cual analizaron anomalías cromosómicas [48]. Si bien algunos estudios evalúan algunas CNV como patogénicas, ninguno categorizó sus hallazgos siguiendo la clasificación propuesta por Kearney et al. [17]. Salvo dos estudios [69,73], el resto de los estudios revisaron una o más bases de datos de CNV, siendo las más consultadas DGV, DECIPHER y OMIM. Las tasas de rendimiento de la prueba variaron entre 1,12% y 28%. Las mayores tasas se dieron en estudios que incluían pacientes con autismo y DI/RM [48,70]. En estudios que incluían distintos tipos de pacientes también se observó que las tasas eran mayores en submuestras de pacientes con cuadros sindrómicos o con RM/DI [39,67].

Entre los 4 estudios que incluyeron pacientes con diagnóstico de TEA basado en los instrumentos validados ADOS o ASI-R, se incluye un estudio español publicado en 2009 que estimó una tasa de CNV probablemente patogénicas del 12,5% en pacientes con TEA idiopático (N=223), donde el 77% eran niños con resultados negativos en pruebas genéticas previas [68]. Girirajan et al. publicaron dos estudios sucesivos de aCGH de oligonucleótidos en los que incluían amplias muestras de pacientes con TEA y en los que encontraban dos tasas sustancialmente distintas, 10,4% en el primer estudio [39] y 4,7% en el segundo [69]. Este último, a diferencia de los otros tres estudios que definían el instrumento utilizado para el diagnóstico clínico del TEA, no indica si los resultados del aCGH fueron confirmados por alguna otra prueba genética [69]. Por último, un estudio realizado en Noruega obtuvo una tasa de 16% mediante aCGH de oligonucleótidos aunque el tamaño muestral solo era de 50 sujetos y no indicaron si los pacientes habían sido sometidos a pruebas genéticas previas [75].

Además del estudio de Cuscó et al. también se identificó otro estudio español. Roselló et al. publicaron muy recientemente los resultados de 10 años de aplicación de aCGH tipo BAC o de oligonucleótidos en niños con RM/DI y cariotipo normal procedentes de la Comunidad Valenciana. En una submuestra de pacientes con DI y espectro autista (N=75) se estimó una tasa de CNV patogénicas de 26,27% [48]. Esta alta tasa probablemente se deba a que se trataba de pacientes con DI.

Adicionalmente un estudio mencionó que evaluó la sensibilidad y especificidad de un microarray de diseño propio en comparación con datos informados previamente (71 pacientes con autismo y 71 controles), utilizando dos algoritmos de detección de CNV complementarios y la prueba de PCR para validar los resultados. Así estiman un tasa de verdaderos positivos de entre el 71,25 – 80% y una tasa de falsos positivos de entre 5,1 – 6,6% [69].



**Tabla 7. Características de los estudios que incluyen sujetos con autismo/TEA**

<b>Estudio</b>	<b>País</b>	<b>Año del estudio</b>	<b>Enfermedad</b>	<b>Resultado en pruebas genéticas previas</b>	<b>Edad</b>	<b>Tipo de aCGH</b>	<b>Resolución</b>	<b>Prueba confirmatoria</b>	<b>Bases de datos consultadas</b>
Sebat 2007	EE. UU.	No se indica	TEA (instrumento diagnóstico no indicado)	No se indica	No se indica (niños)	Oligo	Genoma completo	aCGH, cariotipo, FISH y/o genotipado de microsatélites	No se indica
Shao 2008	EE. UU.	2005-2006	RD/RM, rasgos dismórficos, ACM, trastornos convulsivos, autismo (instrumento diagnóstico no indicado), otras anormalidades del comportamiento	47,4% con cariotipo normal	Edad media: 4 años; rango: 1 día-75 años	BAC	Dirigido	FISH, cariotipo	Human Genome Segmental Duplication Database
Cuscó 2009	España	No se indica	TEA idiopático (DSM-IV y ADI-R)	Cariotipo, MLPA y síndrome X frágil negativos	No se indica (77% son niños)	BAC	Genoma completo	MLPA, aCGH oligo, SNP	DGV, ConsensusPathDB y KEGG Pathway Database

**Tabla 7. Características de los estudios que incluyen sujetos con autismo/TEA**

Estudio	País	Año del estudio	Enfermedad	Resultado en pruebas genéticas previas	Edad	Tipo de aCGH	Resolución	Prueba confirmatoria	Bases de datos consultadas
Bremer 2011	Suecia	No se indica	TEA (DSM-IV)	68% con cariotipo normal	No se indica (niños y adolescentes)	BAC y oligo	Varias resoluciones	MLPA, FISH	DGV, DECIPHER
Girirajan 2011	EE. UU. (dislexia y autismo) / Italia (discapacidad intelectual)	No se indica	Dislexia sin DI ni malformaciones Autismo esporádico con y sin DI (ADI-R, ADOS) DI idiopática y DI con ACM	Autismo: Síndrome X frágil descartado DI: Síndrome X frágil y trisomías 13 y 21 descartadas	Dislexia: Rango: 5-16 años Autismo con DI: 12 años Autismo sin DI: 11 años y 11 meses DI idiopática: 15 años DI con ACM: 2 años al diagnóstico	Oligo	Genoma completo con <i>backbone</i> y dirigido	aCGH	DGV, DECIPHER
Levy 2011	EE. UU.	No se indica	TEA (instrumento diagnóstico no indicado)	No se indica	No se indica (niños)	Oligo		CGH de alta resolución y otras aCGH	OMIM

**Tabla 7. Características de los estudios que incluyen sujetos con autismo/TEA**

<b>Estudio</b>	<b>País</b>	<b>Año del estudio</b>	<b>Enfermedad</b>	<b>Resultado en pruebas genéticas previas</b>	<b>Edad</b>	<b>Tipo de aCGH</b>	<b>Resolución</b>	<b>Prueba confirmatoria</b>	<b>Bases de datos consultadas</b>
McGrew 2012	EE. UU.	2000-2010	TEA (diagnosticado con (1) ADOS, Child Autism Rating Scale, Gilliam Autism Rating Scale o Autism Behavior Checklist; y (2) DSM-IV)	No se indica	No se indica (niños)	No se indica, solo se dice CMA	Genoma completo	No se indica	OMIM
Girirajan 2013	EE. UU.	No se indica	Autismo (DSM-IV, y ADI-R o ADOS)	No se indica	No se indica (niños)	Oligo	Genoma con <i>backbone</i> y dirigido	No se indica	No se indica
Kousoulidou 2013	Chipre	No se indica	TEA no sindrómico (diagnosticado con Gilliam Autism Rating Scale-2) Pacientes con características autísticas y con RM, psicomotor o del desarrollo, epilepsia y dismorfismo	Cariotipo y prueba de X frágil negativos	Rango: 3-18 años	Oligo		QRT-PCR	DECIPHER

**Tabla 7. Características de los estudios que incluyen sujetos con autismo/TEA**

Estudio	País	Año del estudio	Enfermedad	Resultado en pruebas genéticas previas	Edad	Tipo de aCGH	Resolución	Prueba confirmatoria	Bases de datos consultadas
Sorte 2013	Noruega	No se indica	TEA (DSM-IV y ADI-R)	No se indica	Rango: 6-18 años	Oligo	Genoma completo	MLPA, FISH, PCR	DGV, DECIPHER
Wisniowiecka-Kowalnik 2013	Polonia	No se indica	TEA (instrumento diagnóstico no indicado)	Síndrome X frágil negativo	Rango: 3-26 años	Oligo		FISH	DGV, Autism Chromosome Rearrangement Database
Roberts 2014	EE. UU.	2009-2012	Trastornos del aprendizaje TEA (instrumento diagnóstico no indicado)	Ninguna prueba previa	Edad media: 10 años; rango: 5 meses-52 años	Oligo	Dirigido	aCGH BAC, FISH	DGV, UCSC Genome Browser, OMIM, DECIPHER, CombiTrak, dbVar
Roselló 2014	España	2001-2010	RM/DI (parte de la muestra con autismo (instrumento diagnóstico no indicado) y convulsiones)	Cariotipo normal	Edad media: 6 años y 9 meses	BAC y oligo	Genoma completo	FISH, marcadores de microsatélites, PCR, MLPA, lionización	DGV, ISCA, DECIPHER

ADI-R: Autism Diagnostic Interview-Revised; ADOS: Autism Diagnostic Observation Schedule; ACM: anomalías congénitas múltiples; BAC: Bacterial Artificial Chromosome; CNV: Copy Number Variants; DI: discapacidad intelectual; DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; FISH: Fluorescent In Situ Hybridization; MLPA: Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification; Oligo: Oligonucleótidos; PCR: Polymerase Chain Reaction; RD: retraso en el desarrollo; RM: retraso mental; SNP: Single Nucleotide Polymorphism; TEA: Trastornos del espectro autista

**Tabla 8. Resultados de los estudios que incluyen sujetos con autismo/TEA**

Estudio	Enfermedad	Medida de resultado	N	Nº casos	Rendimiento de la prueba
Sebat 2007	TEA	CNV de novo	195	14	7,18%
Shao 2008	Submuestra con autismo	CNV patogénicas	446	5	1,12%
Cuscó 2009	TEA idiopático	CNV posiblemente patogénicas	96	12	12,5%
Bremer 2011	TEA (toda la muestra)	CNV clínicamente significativas	223	18	8,1%
Bremer 2011	TEA, submuestra de síndrómicos y QI>70	CNV clínicamente significativas	25	4	16,0%
Bremer 2011	TEA, submuestra de síndrómicos y RM	CNV clínicamente significativas	45	5	11,1%
Bremer 2011	TEA, submuestra de no síndrómicos y QI>70	CNV clínicamente significativas	60	2	3,3%
Bremer 2011	TEA, submuestra de no síndrómicos y RM	CNV clínicamente significativas	93	7	7,5%
Bremer 2011	TEA, submuestra de síndrómicos	CNV clínicamente significativas	70	9	12,9%
Bremer 2011	TEA, submuestra de no síndrómicos	CNV clínicamente significativas	153	9	5,9%
Bremer 2011	TEA, submuestra con RM	CNV clínicamente significativas	138	12	8,7%
Bremer 2011	TEA, submuestra con QI>70	CNV clínicamente significativas	85	6	7,1%
Girirajan 2011	Autismo con y sin DI (toda la muestra)	CNV raras con probable significación patogénica	336	35	10,4%
Girirajan 2011	Autismo, submuestra con DI	CNV raras con probable significación patogénica	90	10	11,1%
Girirajan 2011	Autismo, submuestra sin DI	CNV raras con probable significación patogénica	246	25	10,2%
Levy 2011	TEA	CNV de novo	858	68	7,93%
McGrew 2012	TEA	CNV clínicamente significativa	85	6	7,1%
McGrew 2012	TEA	CNV con probable significación clínica	85	2	2,4%
Girirajan 2013	Autismo	CNV potencialmente patogénicas	274	13	4,7%
Kousoulidou 2013	Autismo no síndrómico; pacientes con características autísticas y con RM, psicomotor o del desarrollo, epilepsia y dismorfismo	CNV potencialmente causales	50	14	28,0%

**Tabla 8. Resultados de los estudios que incluyen sujetos con autismo/TEA**

<b>Estudio</b>	<b>Enfermedad</b>	<b>Medida de resultado</b>	<b>N</b>	<b>Nº casos</b>	<b>Rendimiento de la prueba</b>
Sorte 2013	TEA	CNV con probable significación clínica	50	8	16,0%
Wisniowiecka-Kowalnik 2013	TEA	CNV clínicamente significativas y CNV potencialmente patogénicas	145	7	4,8%
Wisniowiecka-Kowalnik 2013	TEA	CNV clínicamente significativas	145	3	2,1%
Wisniowiecka-Kowalnik 2013	TEA	CNV potencialmente patogénicas	145	4	2,8%
Roberts 2014	Submuestra con espectro autista	Anomalías cromosómicas	65	13	20,00%
Roselló 2014	Submuestra con DI y espectro autista	CNV patogénicas	75	20	26,67%

CNV: Copy Number Variants; DI: discapacidad intelectual; N: Tamaño muestral; QI: cociente intelectual; RM: retraso mental; TEA: Trastornos del espectro autista

### IV.2.3. Epilepsia

Se identificaron 6 estudios sobre epilepsia que cumplieran con los criterios de inclusión dispuestos en el protocolo de esta revisión [77-82]. Ninguno de estos estudios fue realizado en España.

Cinco estudios utilizaron exclusivamente aCGH de oligonucleótidos, mientras que uno no especificó dicha característica [80]. La mayoría de los autores estudiaron el genoma completo y realizaron pruebas confirmatorias. Se encontró un único estudio en el cual se comparó el rendimiento de la aCGH con otras pruebas genéticas, FISH y MLPA, no encontrándose anomalías en las regiones subteloméricas con estas técnicas mientras que con aCGH se identificaron anomalías en 2 sujetos de 20 [79].

De los 6 estudios seleccionados, 2 de ellos no especificaron el rango de edad aunque se entiende que son niños [80,81]. Tres estudios describieron pacientes con Síndrome de West o espasmos infantiles [78,80,82], mientras que los tres restantes estudiaron a pacientes con epilepsia refractaria al tratamiento [79], epilepsia rolándica [77] y epilepsia (según el CIE-9) [81]. El diagnóstico del síndrome epiléptico fue establecido en todos los estudios mediante la evaluación clínica, acompañada o no de alguna prueba complementaria, principalmente electroencefalograma y/o resonancia magnética nuclear.

La medida de resultado fue el hallazgo de CNV. Solamente 2 estudios clasificaron las CNV halladas según su significación clínica [78,80], categorizando sus hallazgos siguiendo la clasificación propuesta por Kearney et al. [17]. Todos los estudios revisaron la base de datos de polimorfismos de número de copia DGV, a excepción Michaud et al. [80]. Otros dos estudios revisaron OMIM y uno la base de datos DECIPHER.

Las tasas de rendimiento de la prueba variaron entre 5% y 44,7%. En pacientes con Síndrome de West o espasmos infantiles el rango fue de 5,3% a 9,1%. El valor extremo de 44,7% se corresponde con pacientes con epilepsia rolándica, desorden caracterizado por tener una fuerte aunque bastante desconocida base genética [95]. Cabe destacar, por su calidad y por su gran tamaño muestral, el estudio realizado por Olson et al. [81] en el cual se realizó el aCGH a 805 pacientes con epilepsia (definida según criterios del CIE-9). En el 5% de la muestra (40 sujetos) se encontraron CNV capaces de explicar el fenotipo epiléptico [81].

Ninguno de los estudios incluidos estimaba la sensibilidad y especificidad del aCGH.



**Tabla 9. Características de los estudios que incluyen sujetos con epilepsia**

Estudio	País	Año del estudio	Enfermedad	Resultado en pruebas genéticas previas	Edad	Tipo de aCGH	Resolución	Prueba confirmatoria	Bases de datos consultadas
McMahon 2010	Australia	No se indica	Epilepsia refractaria (generalizada y focal)	65% con cariotipo normal 100% X frágil normal	Rango de edad: 0,1 - 16 años	Oligo	Genoma completo	aCGH	DGV, DECIPHER, DNV
Striano 2011	Italia	No se indica	Síndrome de West	No se indica	Rango de edad: 1 – 25 años (97% de la muestra <21 años)	Oligo	No se indica	No se indica	DGV
Dimassi 2014	Francia	No se indica	Epilepsia rolándica	Sin mutaciones patogénicas en GRIN2A	Rango de edad del último episodio: 3 - 14 años	Oligo	No se indica	qPCR	DGV
Du 2014	China	No se indica	Espasmos infantiles o Síndrome de West	Cariotipo normal	Edad media: 20,2 ± 19,7 meses	Oligo	Genoma completo	qPCR	DGV, OMIM, otras publicadas
Michaud 2014	Canadá	No se indica	Espasmos infantiles	No se indica	No se indica (niños)	No se indica	Genoma completo	FISH, aCGH	OMIM
Olson 2014	EE. UU.	2006-2011	Epilepsia o convulsiones	No se indica	No se indica (niños)	Oligo	Genoma completo	FISH (no explícito)	DGV

FISH: Fluorescent In Situ Hybridization; Oligo: Oligonucleótidos; PCR: Polymerase Chain Reaction

**Tabla 10. Resultados de los estudios que incluyen sujetos con epilepsia**

Estudio	Enfermedad	Medida de resultado	N	Nº casos	Rendimiento de la prueba
McMahon 2010	Epilepsia refractaria	CNV	20	2	10,0%
Striano 2011	Síndrome de West	CNV	38	2	5,3%
Dimassi 2014	Epilepsia rolándica	CNV extraños	47	21	44,7%
Du 2014	Espasmos infantiles o Síndrome de West	CNV patogénicas	47	4	8,5%
Michaud 2014	Espasmos infantiles	CNV probablemente patológicas	44	4	9,1%
Olson 2014	Epilepsia o convulsiones	CNV explicativas del fenotipo	805	40	5,0%

CNV: Copy Number Variants; N: Tamaño muestral

## IV.2.4. Otras condiciones

Se identificaron 9 estudios en los que se incluían diversas enfermedades o síndromes. Sistemáticamente se realizaron búsquedas para varias enfermedades para las que no se identificó finalmente ningún estudio que cumpliera con los criterios de inclusión: falta de desarrollo puberal, amenorrea, ginecomastia, polimicrogiria, trastorno de La Tourette. Puesto que no se realizó una búsqueda exhaustiva de todos los síndromes genéticos clínicamente reconocibles con componente neurológico, el presente apartado no puede considerarse como revisión sistemática de todos estos síndromes, tal y como se hace notar en el apartado de métodos.

Sí se buscó sistemáticamente el trastorno por déficit de atención/hiperactividad encontrándose dos estudios que obtenían tasas de 17,17% [87] y 31,25% [48]. Un estudio australiano incluía 25 pacientes con síntomas de trastorno motor y encontraba CNV no benignas en un 28% de los casos [84]. Los autores del estudio discuten sobre si se puede determinar directamente la patogenicidad a partir de aCGH en estos pacientes y reconocen la necesidad de estudios de mayor tamaño muestral [84].

Tres estudios incluían tres síndromes descritos en la literatura y de origen genético. El estudio que incluía pacientes con Síndrome de

Aicardi no encontró ninguna CNV patogénica en las muestras estudiadas [90]. Se cree que el síndrome de Aicardi es una enfermedad esporádica, provocada por mutaciones heterocigotas en un gen ligado al cromosoma X en mujeres aunque la región candidata del cromosoma X todavía no ha sido identificada ([http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Ing=ES&Expert=50](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=ES&Expert=50)). Para los otros dos síndromes identificados en esta revisión, Síndrome de Cornelia de Lange y Síndrome de Rett, sí se han identificado regiones del genoma con los que se ha relacionado este síndrome. De ahí que los autores buscaran deleciones en genes o cromosomas concretos una vez ciertas mutaciones habían sido descartadas previamente [85,89]. Recordamos que excepcionalmente en nuestra revisión definíamos en los criterios de inclusión los CNV en determinadas áreas del genoma como medida de resultado siempre que estuviera justificada por estudios previos. En estos dos estudios se encontraron tasas muy variadas: 4,32% en pacientes con Síndrome de Cornelia de Lange [89] y 25,64% en pacientes con Síndrome de Rett [85].

Por último tres estudios incluían pacientes en los que además de tener ciertas condiciones también concurrían (en toda o en una parte importante de la muestra), epilepsia, DI, RD o dificultades en el aprendizaje. En un estudio con 169 sujetos con malformaciones cerebrales estructurales el rendimiento de la prueba fue de 22,49% [86]. En un estudio con 100 pacientes con fenotipo marfanoide y DI se encontraron reordenamientos cromosómicos submicroscópicos en un 16% [83]. Finalmente, en un estudio con solo 26 pacientes con insuficiencia velofaríngea y RD se encontraron anomalías congénitas en un 39,13% [88]. En estos estudios la selección tan específica del tipo de paciente incluido, pacientes con síntomas de RM/DI, puede ser determinante para explicar las tasas de rendimiento obtenidas.

Las pruebas científicas encontradas difícilmente pueden recomendar que aCGH deba ser la primera alternativa para el estudio genético de síndromes concretos. Para esto serían necesarios estudios en los que se compare aCGH con otras pruebas genéticas y en las que se estimara la sensibilidad y la especificidad de las pruebas. Ninguno de estos estudios estimaba la sensibilidad y especificidad del aCGH, ni establecían ningún tipo de comparación entre aCGH y otras pruebas genéticas más allá de usar algunas como pruebas de confirmación de los hallazgos sospechosos de aCGH.

**Tabla 11. Características de los estudios que incluyen sujetos con otras condiciones**

Estudio	País	Año del estudio	Enfermedad	Resultado en pruebas genéticas previas	Edad	Tipo de aCGH	Resolución	Prueba confirmatoria	Bases de datos consultadas
Wang 2009	EE. UU.	No se indica	Síndrome de Aicardi	No se indica	No se indica (niñas)	Oligo	Genoma completo	PCR	DGV, UCSC human genome browser
Kariminejad 2011	Dinamarca, Irán	No se indica	Malformaciones cerebrales estructurales (90,5% con epilepsia, 80% con DI)	No se indica	No se indica (niños y niñas)	BAC	Genoma completo	FISH, aCGH oligo	DGV y base de datos interna
Lesch 2011	Alemania	No se indica	Trastorno por déficit de atención/hiperactividad	No se indica	No se indica (niños y adolescentes)	BAC	Genoma completo	aCGH oligo	DGV, datos publicados
Dale 2012	Australia	2009-2011	Trastorno motor	No se indica	Edad media: 10 años y 8 meses; rango: 3-16 años	Oligo	No dirigido	FISH	DGV, Copy Number Variation Project of the Children's Hospital of Philadelphia
Pehlivan 2012	EE. UU.	No se indica	Síndrome de Cornelia de Lange	Mediante secuenciación, sin mutaciones en determinados genes: NIPBL, SMC1A y SMC3	No se indica (niños)	Oligo	Genoma completo y dirigido	No se indica	No se indica

**Tabla 11. Características de los estudios que incluyen sujetos con otras condiciones**

Estudio	País	Año del estudio	Enfermedad	Resultado en pruebas genéticas previas	Edad	Tipo de aCGH	Resolución	Prueba confirmatoria	Bases de datos consultadas
Callier 2013	Francia	No se indica	Fenotipo marfanoide y DI	Cariotipo y síndrome X frágil normales	Edad media: 19,1 años; rango: 2-45 años	Oligo	Genoma completo	FISH, PCR	DGV, Ensembl-Biomart, DECIPHER
Iourov 2013	Rusia	No se indica	Síndrome de Rett	Sin mutaciones en el gen MECP2	No se indica (niñas)	BAC y oligo	Genoma completo	FISH, aCGH	No se indica
Ockeloen 2014	Reino Unido	2002-2013 (toda la muestra, no solo acgh)	Insuficiencia velofaríngea y RD o dificultades en el aprendizaje	No se indica	Edad media: 7 años y 6 meses	No se indica	No se indica	No se indica	Parece que se hizo pero no se dice cómo ni qué bases de datos
Roselló 2014	España	2001-2010	RM/DI (submuestra con hiperactividad)	Cariotipo normal	Edad media: 6 años y 9 meses	BAC y oligo	Genoma completo	FISH, marcadores de microsatélites, PCR, MLPA, lionización	DGV, ISCA, DECIPHER

BAC: Bacterial Artificial Chromosome; DI: discapacidad intelectual; FISH: Fluorescent In Situ Hybridization; MLPA: Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification; Oligo: Oligonucleótidos; PCR: Polymerase Chain Reaction; RD: retraso en el desarrollo; RM: retraso mental

**Tabla 12. Resultados de los estudios que incluyen sujetos con otras condiciones**

Estudio	Enfermedad	Medida de resultado	N	Nº casos	Rendimiento de la prueba
Wang 2009	Síndrome de Aicardi	CNV causantes de la enfermedad	38	0	(*)
Kariminejad 2011	Malformaciones cerebrales estructurales	CNV causantes de la enfermedad	169	38	22,49%
Lesch 2011	Trastorno por déficit de atención/hiperactividad	CNV potencialmente relacionadas con la enfermedad	99	17	17,17%
Dale 2012	Trastorno motor	CNV no benignas	25	7	28,00%
Pehlivan 2012	Síndrome de Cornelia de Lange	Deleciones en el gen NIPBL	162	7	4,32%
Callier 2013	Fenotipo marfanoide y DI	Reordenamientos cromosómicos submicroscópicos	100	16	16,00%
Iourov 2013	Síndrome de Rett	Deleciones en el cromosoma Xq28	39	10	25,64%
Ockeloen 2014	Insuficiencia velofaríngea y RD o dificultades en el aprendizaje	Anomalías congénitas relacionadas con la enfermedad	23	9	39,13%
Roselló 2014	Submuestra con hiperactividad	CNV patogénicas	64	20	31,25%

CNV: Copy Number Variants; DI: discapacidad intelectual; N: Tamaño muestral; RD: retraso en el desarrollo

(\*) No se identificó ninguna CNV en ninguna región que los autores puedan considerar causante del síndrome.

### IV.3. Evaluaciones económicas

Se identificaron 3 artículos en los que se presentaban 3 evaluaciones económicas de aCGH como prueba para el estudio genético de problemas neurológicos en niños [91-93]. Dos de estos estudios ya habían sido identificados en una revisión anterior de la literatura [3]. Las tablas 13 y 14 recogen las características y los resultados de las evaluaciones económicas completas incluidas en esta revisión. Ninguno de estos estudios fue realizado en España.

Wordsworth et al. comparaban aCGH con cariotipo convencional en una cohorte de 100 niños con trastorno del aprendizaje idiopático [91]. El horizonte temporal del estudio fue de corto plazo y la perspectiva del análisis fue la del National Health Service (NHS), en el Reino Unido. Sólo se incluyeron, por tanto, costes directos sanitarios (costes por uso de escáner, consumibles, mantenimiento del equipamiento, personal, procesamiento de las muestras, electricidad, etc.) sobre los que, además, se realizó un análisis de sensibilidad. Varios escenarios fueron modelados según los resultados de la prueba genética y pruebas subsiguientes. El uso de recursos fue obtenido de 4 laboratorios del Reino Unido, el número de diagnósticos asociado a cada alternativa se obtuvo de datos publicados de los registros de los laboratorios, experiencia de los autores del estudio y estudios publicados.

Los resultados de este estudio muestran que los componentes que más contribuyen al coste total dentro del coste de cada tecnología son el coste de los *slides* en los aCGH (42%) y el coste de personal en el análisis del cariotipo convencional (73%) [91]. La diferencia de costes de las pruebas entre aCGH y cariotipo es de 325 £. Teniendo en cuenta el coste de pruebas diagnósticas posteriores, la estrategia de aCGH sigue siendo la más costosa (véase tabla 14). Sin embargo, la estimación más conservadora mostró que, mientras con el cariotipo convencional se obtienen un 8% de diagnósticos, con los aCGH la tasa es 18% [91]. El coste medio del análisis del cariotipo convencional varía entre 2129 £ (cariotipo + MLPA) y 4957 £ (cariotipo + FISH) por diagnóstico, mientras que el coste de la estrategia que incluye aCGH como primera opción diagnóstica tiene un coste medio de 3118 £ por diagnóstico. En función de estos resultados, Wordsworth et al. concluyen que podría ser apropiado la sustitución del cariotipo convencional por los aCGH como primera línea diagnóstica en pacientes con trastorno del aprendizaje idiopático.

El estudio de Regier et al. tenía por objetivo realizar una evaluación económica mediante un árbol de decisión de los aCGH frente a la prueba citogenética convencional para el diagnóstico de las causas genéticas de la DI en niños [92]. La estrategia evaluada consistía en aCGH como primera línea si no se tenía sospecha de trisomía. En los niños con sospecha de trisomía el análisis del cariotipo fue la primera prueba seguido de aCGH si no se establecía un diagnóstico. Se incluyeron en el análisis la realización de pruebas confirmatorias: FISH en padres y niños y cariotipo en niños. La estrategia seleccionada como comparador consistía en cariotipo inicialmente y FISH si el cariotipo no aportaba un diagnóstico. En este estudio el horizonte temporal fue de un año y la perspectiva del análisis fue la del sistema público sanitario (Canadá). Por tanto, sólo se incluyeron costes directos sanitarios (pruebas de laboratorio, visitas a atención primaria, pediatras y otros especialistas, valoración del desarrollo individual). Las probabilidades fueron obtenidas de la literatura y de la revisión de historias clínicas. Los datos sobre utilización de recursos se obtuvieron de la revisión de historias clínicas. Los autores realizaron análisis de sensibilidad determinístico y análisis probabilístico.

Los resultados de este estudio estimaron la probabilidad de establecer un diagnóstico de certeza en 0,192 mediante cariotipo y en 0,275 mediante aCGH [Regier 2010]. Teniendo en cuenta todos los costes, el aCGH es algo más caro que el cariotipo, aunque también más efectivo. Los autores estimaron una ratio coste-efectividad incremental (RCEI) de 2646 \$ por diagnóstico adicional y concluyeron que existe un 95% de probabilidades de que la prueba de aCGH sea considerada una alternativa coste-efectiva si se estuviera dispuesto a pagar por ella 4550 \$ por diagnóstico adicional. Teniendo en cuenta estudios previos sobre disponibilidad a pagar de padres con niños con DI [96], los autores concluyen que es más coste-efectivo realizar aCGH como primera línea diagnóstica en pacientes con DI frente a la estrategia de utilizar aCGH tras cariotipo o frente a la estrategia de realizar primero cariotipo y seguidamente FISH.

El artículo más reciente describe una evaluación económica retrospectiva de uso de recursos y resultados de un grupo de 114 niños con retraso en el desarrollo global evaluados en una consulta de neurología pediátrica entre 2006 y 2009, aunque solo 32 niños recibieron aCGH (tras obtener un resultado negativo en el cariotipo) [93]. La fuente de datos principal fue la historia clínica del hospital. Más del 80% de los niños fueron analizados con aCGH de BAC, el resto, 6 niños, tuvieron un aCGH de oligonucleótidos. Como prueba confirmatoria se utilizó FISH y



posteriormente se realizaron pruebas en padres con resultados positivos. Se incluyeron costes directos sanitarios relacionados con el hospital (de laboratorio fundamentalmente) por lo que se considera que la perspectiva del análisis fue la del hospital. Las visitas y otras pruebas no fueron incluidas porque los autores suponen que serían iguales para las dos alternativas en comparación. El estudio no explicita la fuente de los costes unitarios ni los resultados de costes ni beneficios para cada alternativa por separado. Sí informa que el número de diagnósticos adicionales obtenidos por aCGH sobre cariotipo fue de 8, y que la RCEI variaría según sus estimaciones de 1379 \$ si se dispusiera de esta tecnología en el hospital a 12874 \$ si el análisis de aCGH fuera realizado en un laboratorio privado. Los autores concluyen que aCGH es coste-efectivo [93].

La calidad metodológica de las dos primeras evaluaciones económicas [91,92] es aceptable. Los autores de los dos artículos discuten las limitaciones de sus estudios, coincidiendo con limitaciones comunes a otras evaluaciones económicas de tecnologías genéticas [91,92,97], tales como el uso de una medida de resultado intermedia en lugar de los años de vida ajustados por calidad (AVAC), o el corto plazo del análisis, por ejemplo. La calidad de la tercera evaluación [93] es menos robusta. La principal falla de esta evaluación es la falta de información recogida en el artículo que permita conocer con seguridad cómo se hizo el análisis, cuáles fueron las fuentes, qué costes se incluyeron, y cuáles fueron los resultados intermedios. Por lo tanto, sus resultados deben ser interpretados con cautela ya que no son fiables.

**Tabla 13. Características de las evaluaciones económicas incluidas en la revisión**

Estudio	Tipo de estudio /análisis	Tecnologías	Población	Perspectiva del análisis	Horizonte temporal	Moneda y año	Descuento	Medidas de efectividad	Costes incluidos
Wordsworth 2007 (Reino Unido)	Modelo matemático ACE	aCGH (oligo) vs. Análisis citogenético estándar: análisis cromosómico del cariotipo	Niños con trastorno del aprendizaje idiopático	National Health Service	No explícito; corto plazo aparentemente	Libras esterlinas de 2006	3,5% aplicados a los costes de equipamiento	Número de diagnósticos detectados adicionales	Costes directos sanitarios
Regier 2010 (Canadá)	Modelo, árbol de decisión ACE	aCGH vs. Prueba citogenética convencional	Niños con discapacidad intelectual	British Columbia Ministry of Health Services	1 año	Dólares canadienses de 2007	No se aplicó	Número de diagnósticos adicionales	Costes directos sanitarios
Trakadis 2011 (Canadá)	Estudio retrospectivo ACE	aCGH vs. cariotipo	Niños con retraso en el desarrollo global (N=114)	Se presupone que la de un hospital	No explícito; corto plazo aparentemente	Dólares canadienses de 2010	No se aplicó	Número de diagnósticos adicionales	Costes directos sanitarios

ACE: Análisis coste-efectividad

**Tabla 14. Resultados de las evaluaciones económicas incluidas en la revisión**

Estudio	Tecnología	Diagnósticos positivos	Diagnósticos adicionales	Coste solo de la prueba	Coste incluyendo pruebas sucesivas	RCEI
Wordsworth 2007 (Reino Unido)	aCGH	18%	10 por cada 100	442 £	3118 £ <sup>a</sup> por diagnóstico	Dominante (mejor y menos costoso que cariotipo) según autores 3910 £ <sup>b</sup> – 1648 £ <sup>c</sup> por diagnóstico adicional*
	Cariotipo	8%		117 £	2129 £ <sup>b</sup> -4957 £ <sup>c</sup> por diagnóstico	
Regier 2010 (Canadá)	aCGH	27,5%	8,2 por cada 100 pacientes	829 \$	2980 \$ <sup>d</sup> por paciente	2646 \$ por diagnóstico adicional
	Cariotipo	19,2%		572 \$	2763 \$ <sup>e</sup> por paciente	
Trakadis 2011 (Canadá)	aCGH	No se indica	8 casos diagnosticados con aCGH y no detectados con cariotipo	No se indica	No se indica	12874 \$ por diagnóstico adicional (en laboratorio privado) 1379 \$ por diagnóstico adicional (con costes locales si se tuviera la tecnología en el hospital)
	Cariotipo	No se indica		No se indica	No se indica	

RCEI: Ratio coste-efectividad incremental (coste aCGH – coste cariotipo / diagnósticos aCGH – diagnósticos cariotipo)

<sup>a</sup> aCGH + FISH y FISH en padres o MLPA multitelómero; <sup>b</sup> Cariotipo + MLPA multitelómero; <sup>c</sup> Cariotipo + FISH multitelómero; <sup>d</sup> Si no sospecha de trisomía: aCGH; si sospecha de trisomía: cariotipo + aCGH si el cariotipo es negativo. Si el aCGH es positivo, FISH en padres y niños, y cariotipo en niños para confirmar el diagnóstico; <sup>e</sup> Cariotipo + FISH si el cariotipo es negativo.

\*Estimaciones propias a partir de datos incluidos en el artículo.

# V. Discusión

El objetivo de esta evaluación era revisar sistemáticamente la literatura científica sobre la capacidad de los aCGH para el estudio genético de trastornos del neurodesarrollo en edad pediátrica. Se identificaron 6 revisiones que en los últimos años han tratado de abordar la evaluación de esta nueva tecnología [8,14,15,22,24-27]. En nuestra propia revisión hemos podido identificar 73 estudios que cumplieran con los criterios de inclusión que fueron fijados en el protocolo [28-90], además de 3 evaluaciones económicas [91-93]. Las conclusiones a las que hemos llegado no se diferencian en general de las encontradas por otros autores. Las limitaciones de los aCGH son conocidas. Por ejemplo, no detecta las poliploidías ni las translocaciones balanceadas. Sin embargo, también es conocida su mayor capacidad para identificar anomalías en comparación con el cariotipo convencional, debido principalmente a su mayor resolución. De ahí que en este informe hayamos excluido los estudios en los que todos los pacientes tenían cariotipo anormal ya que estudios anteriores han demostrado que en estos casos la sensibilidad es del 100% [22]. Según el único meta-análisis identificado, el rendimiento de los aCGH es del 10% en pacientes con cariotipo normal [15]. Según nuestro meta-análisis la tasa de rendimiento de la prueba para aCGH de oligonucleótidos es 14,3% y para aCGH BAC es 10,5%. Los resultados muestran como el rendimiento del aCGH ha ido aumentando debido a la mejora tecnológica, la mayor resolución y el mayor conocimiento acumulado sobre los CNV, por lo que los estudios más antiguos pierden validez externa al evaluar tecnologías que hoy en día podrían considerarse obsoletas. La rápida evolución de la tecnología sin duda lleva a que se comparen plataformas y modos de análisis pioneros y ya superados con otros más sofisticados y precisos, incluso cuando realizamos análisis por tipo de aCGH sea de BAC o de oligonucleótidos. Del mismo modo, y en la medida de que el análisis bioinformático vaya siendo capaz de detectar CNV de significado clínico cierto y su coste continúe reduciéndose, parece probable, al menos para muchos expertos, que la secuenciación masiva del genoma puede dejar obsoletos a los aCGH en poco tiempo.

Algunos autores recomiendan los aCGH como primera línea de diagnóstico citogenético en pacientes con RD, DI, TEA o casos con anomalías congénitas múltiples [8]. Mientras que el cariotipo con bandeado

en G debería reservarse para pacientes con síndromes cromosómicos evidentes, como el síndrome de Down, historia familiar de reordenaciones cromosómicas o historia de múltiples abortos espontáneos [8]. Del mismo modo un consenso de expertos recientemente publicado en España recomendaba que, “dado que el rendimiento diagnóstico de los arrays-CGH es mayor que el del cariotipo con bandas G, los arrays-CGH deberán estar disponibles como primera opción de rutina del laboratorio para la evaluación diagnóstica de los pacientes con RM/DI, TEA y anomalías congénitas múltiples” [3]. Otros autores restringen sus recomendaciones a determinados casos, por ejemplo el NICE no recomienda aCGH en todos los casos de TEA, solo en TEA asociado a RM o dismorfología [98].

Debemos tener en cuenta que la introducción de aCGH en los sistemas sanitarios públicos puede tener implicaciones éticas y organizacionales (véase Anexo). Es importante destacar la necesidad de tomar en consideración la opinión de los sujetos afectados y sus familiares ya que el diagnóstico genético tiene unas implicaciones éticas que no pueden ser ignoradas. La prueba y su resultado afectan al conocimiento que el paciente tiene de sí mismo y de su futuro, a la gestión del paciente y la elección de los subsiguientes diagnósticos y tratamientos y a decisiones que puedan ser tomadas en el ámbito familiar. Sobre esto punto se remite al lector al consenso de expertos español [3].

Por último, la introducción rutinaria de estas tecnologías puede tener efectos organizacionales que deberían ser estudiados antes de tomar decisiones sobre su financiación. Si la tecnología fuera introducida en el SNS, podría ser una actividad concertada con laboratorios privados o podría implementarse en centros públicos. El consenso de expertos español concluye que “los arrays-CGH deberían ser solicitados e interpretados por profesionales de la salud capaces de transmitir la información al paciente y/o a su familia, y de llevar a cabo un asesoramiento genético”. Esto requiere que los profesionales adquieran conocimientos y entrenamiento en el manejo de la información obtenida del aCGH. El mismo consenso indica que “los arrays-CGH deberían ser informados por citogenetistas, genetistas moleculares o genetistas clínicos con entrenamiento suficiente en genética humana y con experiencia demostrada...”, y recoge una serie de criterios técnicos (instalaciones, equipamiento, software, accesos a bases de datos, etc.) que deben cumplir los laboratorios para poder ofrecer la tecnología de aCGH con garantías de calidad y seguridad [3]. No obstante, especialistas en neuropediatría preparados para la

interpretación de informes genéticos podrían o deberían tener un papel en el diagnóstico.

Esta revisión sistemática cuenta con las limitaciones propias de la metodología, esto es, el sesgo de idioma y el sesgo de publicaciones, aunque se ha intentado realizar una búsqueda electrónica exhaustiva completada con búsqueda manual con el fin de incluir todos los estudios relevantes. A la hora de realizar esta revisión hemos encontrado como principal dificultad la diversidad de estudios, con variedad de tecnologías, resoluciones, medidas de resultado, poblaciones y fenotipos incluidos, donde el diagnóstico de confirmación no era homogéneo, que han hecho difícil el análisis y la síntesis de resultados.

Se excluyeron aquellos estudios en los que todos los sujetos ya habían recibido un diagnóstico genético (salvo en determinados casos) ya que este tipo de estudio no permitiría estimar cuántos más casos detecta el aCGH. Previamente se ha demostrado que la sensibilidad del aCGH de detectar las anomalías detectadas por el cariotipo es de 100% [22]. De hecho, ningún estudio incluido en esta revisión informa de valores de sensibilidad y especificidad de la prueba frente a un estándar de referencia alternativo en un número amplio de pacientes. Sólo estudios muy tempranos y experimentales, muchos que probablemente no cumplían con nuestros criterios de selección, abordaron en los inicios de la tecnología la validación de la misma aplicada en pacientes sanos. Este último tipo de estudio fase II no es normalmente incorporado en revisiones sistemáticas [99]. La ausencia de estudios diagnósticos clásicos ocurre en parte porque, una vez los primeros estudios demostraron que aCGH era tan sensible como el cariotipo, se decidió que la nueva tecnología había superado al estándar de referencia [8], situación que convierte en superfluos los estudios que en adelante tomen como estándar de referencia la tecnología superada [99]. Si sería deseable que los estudios abordaran la existencia e informaran de falsos positivos y VOUS que resultaran de los aCGH, elementos que no son analizados sistemáticamente como ya identificó una revisión anteriormente [22]. Por el mismo motivo, muy pocos estudios comparan los aCGH con otras tecnologías. De hecho la recomendación es realizar aCGH y seguidamente confirmar los casos positivos o sospechosos con alguna otra prueba como FISH o MLPA [3,8,16,17].

También se excluyeron deliberadamente aquellos estudios en los que no se hacía ninguna referencia al grupo de edad de los sujetos incluidos. Podría argumentarse que la información genética no cambia con la edad, si bien las enfermedades pueden manifestarse de distinta

manera a distintas edades. No obstante, se consideró éste un detalle fundamental en una revisión que centraba su análisis en sujetos en edad pediátrica por lo que estudios en adultos o estudios en los que no se indicaba la edad de los pacientes ni el grupo de edad fueron excluidos. Este número de estudios fue elevado ya que se identificaron más de 40 estudios que podrían cumplir con todos o la mayoría de criterios de inclusión y que sin embargo no informaban de la edad. Esto ocurre con cierta frecuencia en estudios antiguos con grandes muestras en los que no se informa de edad ni de otras características como sexo, enfermedades o indicaciones. Como señalan las muchas recomendaciones para el informe de estudios científicos y también las recomendaciones para estudios genéticos, las características de la muestra (edad, sexo, fenotipos incluidos, etc.) debería detallarse en los informes y artículos científicos [16,100].

En relación con las indicaciones, no se excluyeron pero sí fueron relegados al anexo aquellos estudios con grandes muestras en los que se incluyeron explícitamente pacientes con ACM además de RM/DI. A pesar de sospechar que en una parte importante de estos estudios la muestra contiene mayoritariamente pacientes RM/DI, el hecho de que incluyan ACM sin separar resultados por tipo de paciente pone en riesgo la homogeneidad de la muestra, por lo que estos estudios no son comentados pero sí recogidos en el anexo para su consulta si se desea. Por otra parte debe tenerse presente que una parte importante de los problemas de neurodesarrollo en general cursan con otras morbilidades, ACM entre otras.

Por último, el estudio de Newman et al. [45] no fue incluido como evaluación económica porque, aunque se presenta como un estudio de análisis coste-consecuencia y se comparan los costes de distintas estrategias de cribado, no se llega a aportar las consecuencias o resultados diagnósticos de una de ellas.

Con respecto a la variedad de medidas de resultado, las guías más recientes recomiendan el establecimiento de una clasificación de los CNV distinguiendo benignos de patológicos y de VOUS [8,17] que afortunadamente estudios posteriores han seguido como hemos visto en esta revisión. La evolución en el modo de reportar la información y elección de la medida del rendimiento de la prueba se observa en los 10 años de existencia de publicaciones del aCGH, con una mayor heterogeneidad en la definición de los conceptos en los inicios que en el presente se observa con menor frecuencia.

La revisión de estudios de “otros síntomas y condiciones” no es exhaustiva debido a la imprecisión de la pregunta de investigación que

hizo imposible realizar una búsqueda incluyendo los términos para los muchos síndromes y enfermedades neurológicas existentes. No obstante, hemos sido exhaustivos en la identificación de estudios de síndromes en los que confluían problemas de aprendizaje o RM/DI puesto que estos términos fueron utilizados. Del mismo modo, siendo muchas de éstas enfermedades raras, el criterio de un número mínimo de sujetos incluidos en el estudio como criterio de inclusión puede limitar las pruebas encontradas, entre otros motivos porque muchos de estos estudios no son clínicos sino experimentales. El único modo de superar esta limitación sería realizando revisiones sistemáticas por tipo de condición, es decir, formulando preguntas más concretas que permitan centrar la búsqueda y el análisis.

El número de estudios identificados también ha sido un hándicap ya que se ha tenido que lidiar con un número elevado de artículos en poco tiempo. Esto de nuevo se debe en parte a la amplitud de la pregunta de investigación y a los criterios de selección laxos, y en parte al hecho de que la medida de resultado rendimiento de la prueba se puede obtener de una gran variedad de estudios, tanto diseños experimentales como observacionales.

No obstante, dada la potencialidad del los aCGH (aplicación en oncología, diagnóstico prenatal, etc.), sería deseable contar con estudios en determinados problemas de salud, síndromes por ejemplo, antes de que la tecnología sea incorporada de forma rutinaria sin haber probado previamente su utilidad. Otro punto sobre el que no hay suficientes pruebas científicas y que algunas otras revisiones han abordado es el efecto que un diagnóstico puede tener sobre las decisiones que se tomen incluyendo el manejo del paciente y, por tanto, sobre su salud [22], aunque esto no era objeto de esta revisión.

Las revisiones existentes no son exhaustivas dada la abundancia de estudios publicados. Solo una de ellas habla explícitamente de valorar la calidad de los estudios aunque luego no informa de los resultados de esa valoración [15]. La interpretación de resultados sin tener en cuenta la calidad de los estudios puede llevar a falsas percepciones. De hecho, las diferencias metodológicas entre estudios podrían explicar en parte la variedad de rendimientos observados. Por ejemplo, en autismo, los altos rendimientos encontrados en determinados estudios podrían explicarse por la definición de autismo poco rigurosa utilizada. En aquellos estudios que seleccionan con menos sesgos a pacientes con diagnóstico de autismo realizado a partir de instrumentos validados, la tasa de rendimiento no es tan alta [47,48,70]. Igualmente el sesgo de selección y la heterogeneidad de



pacientes intra-estudio pueden restar validez a las conclusiones de muchos de ellos.

En el meta-análisis de aCGH de oligonucleótidos hemos incluido solo estudios en pacientes con RM/DI y cariotipo negativo, y que informaban de CNV patogénicas. En estos casos las tasas de CNV patogénicas detectadas variaban de 6% a 30%. El meta-análisis estimó una tasa de rendimiento de la prueba para aCGH BAC de 10,5% y para aCGH de oligonucleótidos de 14,3%, cifras similares a las encontradas en el anterior meta-análisis aunque en él no se diferenciaba por tipo de aCGH sino por la resolución [15]. La heterogeneidad clínica de las muestras probablemente sea uno de los factores que más esté afectando a la variedad de resultados entre estudios.

Nuestra revisión, a diferencia de las anteriores, se centra en problemas neurológicos o trastornos del neurodesarrollo en edad pediátrica y selecciona estudios en los que predominaba esta población. Las revisiones identificadas utilizan el término rendimiento diagnóstico. Nosotros hemos preferido utilizar el término rendimiento de la prueba para no llevar a equívocos puesto que en la mayoría de las indicaciones la prueba genética ayuda al diagnóstico diferencial o al pronóstico pero no permite diagnosticar a un paciente con autismo, por ejemplo, puesto que el diagnóstico en este caso es clínico [94].

Algunos expertos en genética concluyen que las pruebas científicas disponibles apoyan fuertemente el uso de aCGH en lugar de cariotipo con bandeado en G como primera prueba de diagnóstico citogenético para pacientes con DE o DI, TEA o anomalías congénitas múltiples [8]. La perspectiva de otros organismos es distinta, tal es el caso de la guía de autismo del NICE [98]. Los aCGH permiten detectar más anomalías genéticas en pacientes con autismo aunque la relación causal con el autismo no siempre está clara. La mejora en la identificación de causas genéticas serviría para mejorar la precisión del consejo genético por ejemplo. El NICE al igual que nuestra revisión concluye que el rendimiento de hallazgos anormales con aCGH es alto en pacientes con características dismórficas y/o DI, y por tanto consideran que antes de utilizar aCGH en toda la población con autismo sería importante entender mejor el rendimiento diagnóstico. En la guía del NICE se recomienda que las pruebas genéticas en pacientes con autismo no se realicen de forma rutinaria como parte de la evaluación diagnóstica sino que debe considerarse de forma individualizada y si hubiera características dismórficas específicas, anomalías congénitas y/o pruebas de DI [98].

Las evaluaciones económicas concluyen que los aCGH son coste-efectivos para el diagnóstico de las DI, ya que su mayor coste en comparación con el cariotipo convencional se ve compensando por su mayor rendimiento diagnóstico según los autores de los estudios [91,92]. No obstante, la constatación del coste-efectividad de una tecnología en un contexto determinado (Reino Unido o Canadá) no asegura que ésta sea igual de coste-efectiva en otro contexto [101]. El coste-efectividad está determinado por las diferencias de costes (afectados por las pruebas genéticas incluidas en las estrategias) y por los parámetros de efectividad asociados a la capacitación y experiencia de los profesionales que apliquen la tecnología o interpreten los resultados. Sería necesario probar la transferibilidad de las conclusiones de los estudios identificados, además de conocer cuál es nuestra disponibilidad a pagar por los beneficios de estas nuevas tecnologías, antes de concluir si dichas tecnologías son coste-efectivas en España. Adicionalmente sería de interés realizar una evaluación económica desde la perspectiva de nuestro Sistema Nacional de Salud, así como un análisis de impacto presupuestario ya que los costes pueden variar dependiendo del número de muestras procesadas por centro.

El coste de los aCGH es suficientemente alto como para que haya cierta resistencia a su introducción en los laboratorios y para que desplace a técnicas menos costosas, ya implantadas y más accesibles en el diagnóstico de otras enfermedades o en el estudio de grandes grupos poblacionales [102]. Sin embargo, existen ya experiencias en las que la demostración del coste-efectividad de la técnica ha permitido su introducción sustituyendo las técnicas genéticas convencionales [103]. Previsiblemente el rendimiento diagnóstico de los aCGH mejorará aún más y disminuirá el coste de la prueba en términos de consumibles y el tiempo de procesamiento por mejoras del software. Además, son de aplicación a otras condiciones en el campo de la oncología, la inmunología, la neurología o la anatomía patológica [91]. Esta potencialidad de la tecnología hará sin duda que en el futuro el coste de la misma disminuya considerablemente.

Aunque el RM/DI o el autismo no son curables y también son necesarios estudios sobre factores predictivos, diagnóstico clínico y tratamientos, el estudio genético puede ayudar a conocer mejor la enfermedad y el pronóstico, modular las expectativas de las familias, y permitir la planificación apropiada de la gestión (clínica y social) de cada caso; además de hacer posible el consejo genético, y cubrir las necesidades educativas presentes y futuras de los individuos. Para ello es necesario que la tecnología y las bases de datos se desarrollen de

modo que aumente la asociación entre CNV y fenotipo y disminuya el número de VOUS.

El objetivo de esta revisión no ha sido informar sobre la conveniencia de realizar estudios genéticos en población pediátrica con problemas del neurodesarrollo sino informar sobre la efectividad de determinada tecnología para el estudio genético una vez se ha considerado que éste es necesario. La incorporación de una nueva tecnología al SNS debería fundamentarse en criterios de seguridad, efectividad y coste-efectividad. También sería necesario realizar análisis de impacto presupuestario de lo que supondría sustituir las técnicas tradicionales por las nuevas, teniendo en cuenta el número de pruebas por patología sobre las que se podrían aplicar. De igual modo, otros criterios, ética o equidad en el acceso a los servicios sanitarios, tendrían que ser tenidos en cuenta en la toma de decisiones con respecto a la adaptación de nuevas tecnologías genéticas.



# VI. Conclusiones

- Aunque los aCGH apenas tienen una década de existencia, han sido objeto de aplicación, estudio y publicación en abundancia hasta el punto de haberse podido identificar varias revisiones de la literatura y consensos de expertos en el campo del diagnóstico genético de trastornos del neurodesarrollo.
- En anteriores revisiones se ha demostrado que el aCGH es al menos tan sensible como el cariotipo por lo que han sido objeto de esta revisión aquellos estudios en los que todos o la mayoría de los pacientes tenían cariotipo negativo o aquellos estudios en los que no se informa de resultados de cariotipo.
- En pacientes con RM/DI y cariotipo negativo la tasa de CNV patogénicas varía de 5% a 26% mediante aCGH de BAC y de 6% a 30% mediante aCGH de oligonucleótidos. El resultado del meta-análisis muestra una tasa de rendimiento de la prueba de 10,5% para aCGH BAC y de 14,3% para aCGH de oligonucleótidos, es decir, el rendimiento de aCGH de oligonucleótidos sería superior al rendimiento de aCGH BAC.
- En pacientes con TEA las tasas de rendimiento de la prueba variaron entre 1,12% y 28%. Se observó mayores tasas en muestras de pacientes sindrómicos o con RM/DI.
- En pacientes con Síndrome de West o espasmos infantiles la tasa varió de 5,3% a 9,1% (3 estudios).
- En pacientes con trastorno por déficit de atención/hiperactividad la tasa varió de 17,17% a 31,25% (2 estudios).
- Estudios individuales con otras epilepsias o síndromes variados fueron identificados pero la escasez del número de estudios impide concluir sobre el rendimiento del aCGH.
- Las evaluaciones económicas, ninguna realizada en España, concluyen que los aCGH son coste-efectivos para el estudio

genético de la DI, ya que su mayor coste en comparación con el cariotipo convencional se ve compensando por su mayor rendimiento diagnóstico. No obstante, la constatación del coste-efectividad de una tecnología en un país no asegura que ésta sea coste-efectiva en otro.

- En resumen, los aCGH tienen la capacidad de identificar CNV patológicas no detectables mediante el cariotipo convencional en pacientes con RM/DI. Por lo tanto, podría considerarse como posible sustituto para el estudio genético de la DI/RM cuando éste sea necesario, relegando el cariotipo a aquellos síndromes evidentes.
- Existen ciertas pruebas de que aCGH ofrece tasas de rendimiento aceptables para el estudio genético de los TEA, la epilepsia y el TDAH. Sin embargo, estas pruebas no son concluyentes por lo que el estudio genético tendría que limitarse a determinados casos de acuerdo a las recomendaciones de guías de práctica clínica sobre el estudio genético de estas enfermedades.
- A pesar que abundan los estudios científicos sobre los aCGH, es necesario continuar su investigación con el fin de disminuir el número de VOUS.
- A pesar del incremento de estudios científicos sobre los aCGH, todavía se desconoce el significado clínico de una parte importante de las alteraciones genéticas que identifican.

# VII. Recomendaciones

Dados los resultados y conclusiones de esta revisión sistemática, se formulan las siguientes recomendaciones:

- Se recomienda considerar los aCGH como posible sustituto del cariotipo convencional para el estudio genético de la DI/RM cuando éste sea necesario, relegando el cariotipo a aquellos síndromes cromosómicos más evidentes.
- El estudio genético de otros trastornos con aCGH, como los TEA, tendría que limitarse a determinados casos de acuerdo a las recomendaciones de guías de práctica clínica sobre el estudio genético de estas enfermedades.
- Se recomienda realizar una evaluación económica de aCGH en comparación con otras pruebas genéticas para el estudio de la DI/RM desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud en España.





# Contribución de los autores y revisores externos

## Autores

- *Lidia García Pérez*. Economista de la Salud. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS). Centro de Investigaciones Biomédicas de Canarias (CIBICAN). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Revisión de la literatura, extracción y síntesis de los datos y redacción de este informe.
- *Cristina Valcárcel Nazco*. Estadística y Economista de la Salud. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS). Centro de Investigaciones Biomédicas de Canarias (CIBICAN). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Revisión de la literatura, extracción y síntesis narrativa y cuantitativa de los datos, y redacción de este informe.
- *Leticia Rodríguez Rodríguez*. Economista de la Salud. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS) - Revisión de la literatura
- *Leticia Cuéllar Pompa*. Documentalista. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS) – Diseño de las estrategias de búsqueda, búsqueda de literatura y redacción.
- *Carlos Rodríguez de la Rosa*. Residente de Medicina Preventiva y Salud Pública, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil, Gran Canaria - Revisión de la literatura, extracción y síntesis de los datos y redacción de este informe.
- *Manuel Posada de la Paz*. Director del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras, del Instituto de Salud Carlos III. Centro de

Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER)  
– Asesoramiento y redacción de este informe.

- *Iñaki Imaz Iglesia*. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III. Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Redacción de este informe.
- *Lluís Armengol i Dulcet*. Bioquímico con experiencia investigadora en genética médica. Director Científico de Quantitative Genomic Medicine Laboratories, S.L., Barcelona – Asesoramiento y redacción de este informe.
- *Alberto Plaja Rustein*. Genetista. Responsable de Laboratorio de Citogenética Molecular, Hospital Universitario de Vall d'Hebron. Institut de Recerca (VHIR), Universidad Autónoma de Barcelona - Asesoramiento y redacción de este informe.
- *Pedro Serrano Aguilar*. Jefe del Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC). Centro de Investigaciones Biomédicas de Canarias (CIBICAN).

## Revisores externos

El presente informe, una vez finalizado y antes de su publicación, se sometió a un proceso de revisión crítica por parte de los siguientes reconocidos expertos en el tema, para asegurar su calidad, precisión y validez. Las aportaciones realizadas que modificaban las conclusiones iniciales del informe fueron incorporadas al documento sólo si estuvieron suficientemente argumentadas o basadas en pruebas científicas de calidad.

- *Eduardo Salido Ruiz*. Departamento de Patología, Hospital Universitario de Canarias. Universidad de La Laguna. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER).
- *Ignacio Pascual Pascual*. Jefe de Sección, Servicio de Neurología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

# Declaración de intereses

Lluís Armengol es director científico de qGenomics, una empresa privada proveedora de servicios de genómica a la comunidad científica y médica.

El resto de autores del presente informe, así como sus revisores externos, 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.



# Referencias

1. Fernandez-Jaen A, Cigudosa JC, Martin Fernandez-Mayoralas D, Suela-Rubio J, Fernandez-Perrone AL, Calleja-Perez B, Lopez-Martin S. [Genetics applied to clinical practice in neurodevelopmental disorders]. *Rev Neurol*. 2014 Feb 24;58 Suppl 1:S65-70.
2. Bishop DV. Which neurodevelopmental disorders get researched and why? *PLoS One* 2010; 11: e15112.
3. Instituto Roche. Consenso para la Implementación de los Arrays [CGH y SNP-arrays] en la Genética Clínica. Madrid: Drug Farma; 2012.
4. Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2008 Principal Investigators; Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of autism spectrum disorders--Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 sites, United States, 2008. *MMWR Surveill Summ*. 2012 Mar 30;61(3):1-19.
5. Mattila ML, Kielinen M, Linna SL, Jussila K, Ebeling H, Bloigu R, Joseph RM, Moilanen I. Autism spectrum disorders according to DSM-IV-TR and comparison with DSM-5 draft criteria: an epidemiological study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011 Jun;50(6):583-592.e11.
6. Saemundsen E, Magnússon P, Georgsdóttir I, Egilsson E, Rafnsson V. Prevalence of autism spectrum disorders in an Icelandic birth cohort. *BMJ Open*. 2013 Jun 20;3(6).
7. Bermejo-Sánchez E, Cuevas L, Grupo Periférico del ECEMC, Martínez-Frías ML. Informe de vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en España sobre los datos registrados por el ECEMC en el período 1980-2011. *Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol* 2012;6(2): 73-110.
8. 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(5):749-64.
9. European Cytogeneticists Association Newsletter No. 29 January 2012 & No. 30 July 2012). Disponible en: [http://www.e-c-a.eu/files/downloads/Guidelines/Specific\\_Constitutional\\_Guidelines\\_NL30.pdf](http://www.e-c-a.eu/files/downloads/Guidelines/Specific_Constitutional_Guidelines_NL30.pdf) [30/3/2015].

10. Kallioniemi A, Kallioniemi OP, Sudar D, Rutovitz D, Gray JW, Waldman F, et al. Comparative genomic hybridization for molecular cytogenetic analysis of solid tumors. *Science*. 1992;258:818-21.
11. Edelmann L, Hirschhorn K. Clinical utility of array CGH for the detection of chromosomal imbalances associated with mental retardation and multiple congenital anomalies. *Ann N Y Acad Sci*. 2009 Jan;1151:157-66.
12. South ST, Lee C, Lamb AN, Higgins AW, Kearney HM; Working Group for the American College of Medical Genetics and Genomics Laboratory Quality Assurance Committee. ACMG Standards and Guidelines for constitutional cytogenomic microarray analysis, including postnatal and prenatal applications: revision 2013. *Genet Med*. 2013 Nov;15(11):901-9.
13. Armengol L, Nevado J, Serra-Juhé C, Plaja A, Mediano C, García-Santiago FA, García-Aragonés M, Villa O, Mansilla E, Preciado C, Fernández L, Mori MA, García-Pérez L, Lapunzina PD, Pérez-Jurado LA. Clinical utility of chromosomal microarray analysis in invasive prenatal diagnosis. *Hum Genet*. 2012 Mar;131(3):513-23.
14. Subramonia-Iyer S, Sanderson S, Sagoo G, Higgins J, Burton H, Zimmern R, et al. Array-based comparative genomic hybridization for investigating chromosomal abnormalities in patients with learning disability: systematic review meta-analysis of diagnostic and false-positive yields. *Genet Med*. 2007;9(2):74-9.
15. Sagoo GS, Butterworth AS, Sanderson S, Shaw-Smith C, Higgins JPT, Burton H. Array CGH in patients with learning disability (mental retardation) and congenital anomalies: updated systematic review and meta-analysis of 19 studies and 13,926 subjects. *Genet Med*. 2009 ;11(3):139-46.
16. Scherer SW, Lee C, Birney E, Altshuler DM, Eichler EE, Carter NP, Hurler ME, Feuk L. Challenges and standards in integrating surveys of structural variation. *Nat Genet*. 2007 Jul;39(7 Suppl):S7-15.
17. Kearney HM, Thorland EC, Brown KK, Quintero-Rivera F, South ST; Working Group of the American College of Medical Genetics Laboratory Quality Assurance Committee. American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants. *Genet Med*. 2011 Jul;13(7):680-5.
18. López Bastida J et al. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. Madrid: Plan de

Calidad para el SNS del MSC. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2008. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: SESCO N° 2006/22. Disponible en: [http://aunets.isciii.es/web/guest/acceso\\_informes\\_evaluacion](http://aunets.isciii.es/web/guest/acceso_informes_evaluacion) [2-8-2011].

19. Fleiss JL. The statistical basis of meta-analysis. *Stat Methods Med Res.* 1993;2(2):121-45.
20. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003 Sep 6;327(7414):557-60.
21. Nyaga V, Arbyn M, Aerts M. Metaprop: a Stata command to perform meta-analysis of binomial data. *Archives of Public Health* 2014, 72:39.
22. Technology Evaluation Center. Special report: aCGH for the genetic evaluation of patients with developmental delay/mental retardation or autism spectrum disorder. *Technol Eval Cent Assess Program Exec Summ.* 2009;23(10):1-5.
23. Stankiewicz P, Beaudet AL. Use of array CGH in the evaluation of dysmorphology, malformations, developmental delay, and idiopathic mental retardation. *Curr Opin Genet Dev.* 2007 Jun;17(3):182-92.
24. Hochstenbach R, Buizer-Voskamp JE, Vorstman J a S, Ophoff R a. Genome arrays for the detection of copy number variations in idiopathic mental retardation, idiopathic generalized epilepsy and neuropsychiatric disorders: lessons for diagnostic workflow and research. *Cytogenet Genome Res.* 2011;135(3-4):174-202.
25. Hochstenbach R, van Binsbergen E, Engelen J, Nieuwint A, Polstra A, Poddighe P, et al. Array analysis and karyotyping: workflow consequences based on a retrospective study of 36,325 patients with idiopathic developmental delay in the Netherlands. *Eur J Med Genet.* 2009;52(4):161-9.
26. Michelson DJ, Shevell MI, Sherr EH, Moeschler JB, Gropman a L, Ashwal S. Evidence report: Genetic and metabolic testing on children 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.* 2011;77(17):1629-35.
27. Soto N, López A, Pichón-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, et al. Microarrays cromosómicos para diagnóstico etiológico en pacientes con Discapacidad Intelectual / Retraso del Desarrollo o Trastornos del Espectro Autista. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta

Rápida N° 316, Buenos Aires, Argentina. Octubre 2013.  
Disponibile en [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar).

28. Aradhya S, Manning M a, Splendore A, Cherry AM. Whole-genome array-CGH identifies novel contiguous gene deletions and duplications associated with developmental delay, mental retardation, and dysmorphic features. *Am J Med Genet A*. 2007;143A(13):1431–41.
29. Bartnik M, Nowakowska B, Derwińska K, Wiśniowiecka-Kowalik B, Kędzior M, Bernaciak J, et al. Application of array comparative genomic hybridization in 256 patients with developmental delay or intellectual disability. *J Appl Genet*. 2014;55(1):125–44.
30. Bartnik M, Wiśniowiecka-Kowalik B, Nowakowska B, Smyk M, Kędzior M, Sobiecka K, et al. The usefulness of array comparative genomic hybridization in clinical diagnostics of intellectual disability in children. *Dev Period Med*. 2014;18(3):307–17.
31. Behjati F, Firouzabadi SG, Kariminejad R, Vameghi R, Sajedi F, Shafaghathi Y, et al. Genomic characterization of some Iranian children with idiopathic mental retardation using array comparative genomic hybridization. *Indian J Hum Genet*. 2013;19(4):443–8.
32. Callier P, Faivre L, Thauvin-Robinet C, Marle N, Mosca a L, D’Athis P, et al. Array-CGH in a series of 30 patients with mental retardation, dysmorphic features, and congenital malformations detected an interstitial 1p22.2-p31.1 deletion in a patient with features overlapping the Goldenhar syndrome. *Am J Med Genet A*. 2008;146A(16):2109–15.
33. Caramaschi E, Stanghellini I, Magini P, Giuffrida MG, Scullin S, Giuva T, et al. Predictive diagnostic value for the clinical features accompanying intellectual disability in children with pathogenic copy number variations: a multivariate analysis. *Ital J Pediatr*. 2014;40(1):39.
34. Cooper GM, Coe BP, Girirajan S, Rosenfeld JA, Vu TH, Baker C, et al. A copy number variation morbidity map of developmental delay. *Nat Genet*. 2011;43(9):838–46.
35. Coutton C, Dieterich K, Satre V, Vieville G, Amblard F, David M, et al. Array-CGH in children with mild intellectual disability: a population-based study. *Eur J Pediatr*. 2015;174(1):75–83.
36. de Vries BB a, Pfundt R, Leisink M, Koolen D a, Vissers LELM, Janssen IM, et al. Diagnostic genome profiling in mental retardation. *Am J Hum Genet*. 2005 Oct;77(4):606–16.
37. Engels H, Brockschmidt A, Hoischen A, Landwehr C, Bosse K, Walldorf C, et al. DNA microarray analysis identifies candidate



- regions and genes in unexplained mental retardation. *Neurology*. 2007;68(10):743–50.
38. Fan Y-S, Jayakar P, Zhu H, Barbouth D, Sacharow S, Morales A, et al. Detection of pathogenic gene copy number variations in patients with mental retardation by genomewide oligonucleotide array comparative genomic hybridization. *Hum Mutat*. 2007;28(11):1124–32.
  39. Girirajan S, Brkanac Z, Coe BP, Baker C, Vives L, Vu TH, et al. Relative burden of large CNVs on a range of neurodevelopmental phenotypes. *PLoS Genet*. 2011 ;7(11):e1002334.
  40. Kashevarova A a, Nazarenko LP, Skryabin N a, Salyukova O a, Chechetkina NN, Tolmacheva EN, et al. Array CGH analysis of a cohort of Russian patients with intellectual disability. *Gene*.2014 ;536(1):145–50.
  41. Lee CG, Park S, Yun J, Ko JM, Kim H, Yim S, et al. Array-based comparative genomic hybridization in 190 Korean patients with developmental delay and/or intellectual disability: a single tertiary care university center study. *Yonsei Med J*. 2013;54(6):1463–70.
  42. Manolakos E, Vetro A, Kefalas K, Rapti S-M, Louizou E, Garas A, et al. The use of array-CGH in a cohort of Greek children with developmental delay. *Mol Cytogenet*. 2010;3(1):22.
  43. Menten B, Maas N, Thienpont B, Buysse K, Vandesompele J, Melotte C, et al. Emerging patterns of cryptic chromosomal imbalance in patients with idiopathic mental retardation and multiple congenital anomalies: a new series of 140 patients and review of published reports. *J Med Genet*. 2006;43(8):625–33.
  44. Moeschler JB, Amato RS, Brewster T, Burke L, Dinulos MB, Smith R, et al. Improving genetic health care: a Northern New England pilot project addressing the genetic evaluation of the child with developmental delays or intellectual disability. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2009;151C(3):241–54.
  45. Newman WG, Hamilton S, Ayres J, Sanghera N, Smith A, Gaunt L, et al. Array comparative genomic hybridization for diagnosis of developmental delay: an exploratory cost-consequences analysis. *Clin Genet*. 2007;71(3):254–9.
  46. Poot M, Eleveld MJ, van 't Slot R, Ploos van Amstel HK, Hochstenbach R. Recurrent copy number changes in mentally retarded children harbour genes involved in cellular localization and the glutamate receptor complex. *Eur J Hum Genet*. 2010;18(1):39–46.
  47. Roberts JL, Hovanes K, Dasouki M, Manzardo AM, Butler MG. Chromosomal microarray analysis of consecutive individuals with

- autism spectrum disorders or learning disability presenting for genetic services. *Gene*. 2014;535(1):70–8.
48. Roselló M, Martínez F, Monfort S, Mayo S, Oltra S, Orellana C. Phenotype profiling of patients with intellectual disability and copy number variations. *Eur J Paediatr Neurol*. 2014;18(5):558–66.
  49. Rosenberg C, Knijnenburg J, Bakker E, Vianna-Morgante a M, Sloos W, Otto P a, et al. Array-CGH detection of micro rearrangements in mentally retarded individuals: clinical significance of imbalances present both in affected children and normal parents. *J Med Genet*. 2006;43(2):180–6.
  50. Schoumans J, Ruivenkamp C, Holmberg E, Kyllerman M, Anderlid B-M, Nordenskjöld M. Detection of chromosomal imbalances in children with idiopathic mental retardation by array based comparative genomic hybridisation (array-CGH). *J Med Genet*. 2005;42(9):699–705.
  51. Shao L, Shaw CA, Lu X, Sahoo T, Bacino CA, Lalani SR, et al. Identification of chromosome abnormalities in subtelomeric regions by microarray analysis: a study of 5,380 cases. *Am J Med Genet A*. 2008;146A(17):2242–51.
  52. Sharp AJ, Hansen S, Selzer RR, Cheng Z, Regan R, Hurst J a, et al. Discovery of previously unidentified genomic disorders from the duplication architecture of the human genome. *Nat Genet*. 2006;38(9):1038–42.
  53. Shevell MI, Bejjani B a, Srour M, Rorem E a, Hall N, Shaffer LG. Array comparative genomic hybridization in global developmental delay. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2008;147B(7):1101–8.
  54. Shoukier M, Klein N, Auber B, Wickert J, Schröder J, Zoll B, et al. Array CGH in patients with developmental delay or intellectual disability: are there phenotypic clues to pathogenic copy number variants? *Clin Genet*. 2013;83(1):53–65.
  55. Tervo RC, Asis M. Parents' reports predict abnormal investigations in global developmental delay. *Clin Pediatr (Phila)*. 2009 Jun;48(5):513–21.
  56. Thuresson a-C, Bondeson M-L, Edeby C, Ellis P, Langford C, Dumanski JP, et al. Whole-genome array-CGH for detection of submicroscopic chromosomal imbalances in children with mental retardation. *Cytogenet Genome Res*. 2007;118(1):1–7.
  57. Tucker T, Montpetit A, Chai D, Chan S, Chénier S, Coe BP, et al. Comparison of genome-wide array genomic hybridization

- platforms for the detection of copy number variants in idiopathic mental retardation. *BMC Med Genomics*. 2011;4(1):25.
58. Tucker T, Zahir FR, Griffith M, Delaney A, Chai D, Tsang E, et al. Single exon-resolution targeted chromosomal microarray analysis of known and candidate intellectual disability genes. *Eur J Hum Genet*. Nature Publishing Group; 2014;22(6):792–800.
  59. Tyson C, Harvard C, Locker R, Friedman JM, Langlois S, Lewis MES, et al. Submicroscopic deletions and duplications in individuals with intellectual disability detected by array-CGH. *Am J Med Genet A*. 2005;139(3):173–85.
  60. Tzetis M, Kitsiou-Tzeli S, Frysira H, Xaidara A, Kanavakis E. The clinical utility of molecular karyotyping using high-resolution array-comparative genomic hybridization. *Expert Rev Mol Diagn*. 2012;12(5):449–57.
  61. Uwineza A, Caberg J-H, Hitayezu J, Hellin AC, Jamar M, Dideberg V, et al. Array-CGH analysis in Rwandan patients presenting development delay/intellectual disability with multiple congenital anomalies. *BMC Med Genet*. 2014;15(1):79.
  62. Vissers LELM, de Vries BB a, Osoegawa K, Janssen IM, Feuth T, Choy CO, et al. Array-based comparative genomic hybridization for the genomewide detection of submicroscopic chromosomal abnormalities. *Am J Hum Genet*. 2003;73(6):1261–70.
  63. Wincent J, Anderlid B-M, Lagerberg M, Nordenskjöld M, Schoumans J. High-resolution molecular karyotyping in patients with developmental delay and/or multiple congenital anomalies in a clinical setting. *Clin Genet*. 2011;79(2):147–57.
  64. Xiang B, Li A, Valentin D, Nowak NJ, Zhao H, Li P. Analytical and clinical validity of whole-genome oligonucleotide array comparative genomic hybridization for pediatric patients with mental retardation and developmental delay. *Am J Med Genet A*. 2008;146A(15):1942–54.
  65. Xu F, Li L, Schulz VP, Gallagher PG, Xiang B, Zhao H, et al. Cytogenomic mapping and bioinformatic mining reveal interacting brain expressed genes for intellectual disability. *Mol Cytogenet*. 2014;7(1):4.
  66. Zrnová E, Vranová V, Slámová I, Gaillyová R, Kuglík P. Analysis of chromosomal aberrations in patients with mental retardation using the array-CGH technique: a single Czech centre experience. *Folia Biol (Praha)*. 2011;57(5):206–15.
  67. Bremer A, Giacobini M, Eriksson M, Gustavsson P, Nordin V, Fernell E, et al. Copy number variation characteristics in

- subpopulations of patients with autism spectrum disorders. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2011;156(2):115–24.
68. Cuscó I, Medrano A, Gener B, Vilardell M, Gallastegui F, Villa O, et al. Autism-specific copy number variants further implicate the phosphatidylinositol signaling pathway and the glutamatergic synapse in the etiology of the disorder. *Hum Mol Genet.* 2009;18(10):1795–804.
  69. Girirajan S, Johnson RL, Tassone F, Balciuniene J, Katiyar N, Fox K, et al. Global increases in both common and rare copy number load associated with autism. *Hum Mol Genet.* 2013;22(14):2870–80.
  70. Kousoulidou L, Moutafi M, Nicolaides P, Hadjiloizou S, Christofi C, Paradesiotou A, et al. Screening of 50 cypriot patients with autism spectrum disorders or autistic features using 400K custom array-CGH. *Biomed Res Int.* 2013;2013:843027.
  71. Levy D, Ronemus M, Yamrom B, Lee Y, Leotta A, Kendall J, et al. Rare de novo and transmitted copy-number variation in autistic spectrum disorders. *Neuron.* 2011;70(5):886–97.
  72. McGrew SG, Peters BR, Crittendon J a, Veenstra-Vanderweele J. Diagnostic yield of chromosomal microarray analysis in an autism primary care practice: which guidelines to implement? *J Autism Dev Disord.* 2012;42(8):1582–91.
  73. Sebat J, Lakshmi B, Malhotra D, Troge J, Lese-Martin C, Walsh T, et al. Strong association of de novo copy number mutations with autism. *Science.* 2007;316(5823):445–9.
  74. Shao L, Shaw CA, Lu X, Sahoo T, Bacino CA, Lalani SR, et al. Identification of chromosome abnormalities in subtelomeric regions by microarray analysis: a study of 5,380 cases. *Am J Med Genet A.* 2008;146A(17):2242–51.
  75. Sorte HS, Gjevik E, Sponheim E, Eiklid KL, Rødningen OK. Copy number variation findings among 50 children and adolescents with autism spectrum disorder. *Psychiatr Genet.* 2013;23(2):61–9.
  76. Wiśniowiecka-Kowalnik B, Kastory-Bronowska M, Bartnik M, Derwińska K, Dymczak-Domini W, Szumbaraska D, et al. Application of custom-designed oligonucleotide array CGH in 145 patients with autistic spectrum disorders. *Eur J Hum Genet.* 2013;21(6):620–5.
  77. Dimassi S, Labalme A, Lesca G, Rudolf G, Bruneau N, Hirsch E, et al. A subset of genomic alterations detected in rolandic epilepsies contains candidate or known epilepsy genes including GRIN2A and PRRT2. *Epilepsia.* 2014;55(2):370–8.

78. Du X, An Y, Yu L, Liu R, Qin Y, Guo X, et al. A genomic copy number variant analysis implicates the MBD5 and HNRNPU genes in Chinese children with infantile spasms and expands the clinical spectrum of 2q23.1 deletion. *BMC Med Genet.* 2014;15:62.
79. McMahon JM, Scheffer IE, Nicholl JK, Waters W, Eyre H, Hinton L, et al. Detection of microchromosomal aberrations in refractory epilepsy: a pilot study. *Epileptic Disord.* 2010;12(3):192–8.
80. Michaud JL, Lachance M, Hamdan FF, Carmant L, Lortie A, Diadori P, et al. The genetic landscape of infantile spasms. *Hum Mol Genet.* 2014;23(18):4846–58.
81. Olson H, Shen Y, Avallone J, Sheidley BR, Pinsky R, Bergin AM, et al. Copy number variation plays an important role in clinical epilepsy. *Ann Neurol.* 2014;75(6):943–58.
82. Striano P, Paravidino R, Sicca F, Chiurazzi P, Gimelli S, Coppola A, et al. West syndrome associated with 14q12 duplications harboring FOXP1. *Neurology.* 2011;76(18):1600–2.
83. Callier P, Aral B, Hanna N, Lambert S, Dindy H, Ragon C, et al. Systematic molecular and cytogenetic screening of 100 patients with marfanoid syndromes and intellectual disability. *Clin Genet.* 2013;84(6):507–21.
84. Dale RC, Grattan-Smith P, Nicholson M, Peters GB. Microdeletions detected using chromosome microarray in children with suspected genetic movement disorders: a single-centre study. *Dev Med Child Neurol.* 2012;54(7):618–23.
85. Iourov IY, Vorsanova SG, Voinova VY, Kurinnaia OS, Zelenova MA, Demidova IA, et al. Xq28 (MECP2) microdeletions are common in mutation-negative females with Rett syndrome and cause mild subtypes of the disease. *Mol Cytogenet.* 2013;6(1):53.
86. Kariminejad R, Lind-Thomsen A, Tümer Z, Erdogan F, Ropers HH, Tommerup N, et al. High frequency of rare copy number variants affecting functionally related genes in patients with structural brain malformations. *Hum Mutat.* 2011;32(12):1427–35.
87. Lesch K-P, Selch S, Renner TJ, Jacob C, Nguyen TT, Hahn T, et al. Genome-wide copy number variation analysis in attention-deficit/hyperactivity disorder: association with neuropeptide Y gene dosage in an extended pedigree. *Mol Psychiatry.* 2011;16(5):491–503.
88. Ockeloen CW, Simpson J, Urquhart J, Davies J, Bowden M, Patrick K, et al. Velopharyngeal insufficiency: high detection rate of genetic abnormalities if associated with additional features. *Arch Dis Child.* 2014;99(1):52–7.

89. Pehlivan D, Hullings M, Carvalho CMB, Gonzaga-Jauregui CG, Loy E, Jackson LG, et al. NIPBL rearrangements in Cornelia de Lange syndrome: evidence for replicative mechanism and genotype-phenotype correlation. *Genet Med.* 2012;14(3):313–22.
90. Wang X, Sutton VR, Eble TN, Lewis RA, Gunaratne P, Patel A, et al. A genome-wide screen for copy number alterations in Aicardi syndrome. *Am J Med Genet A.* 2009;149A(10):2113–21.
91. Wordsworth S, Buchanan J, Regan R, Davison V, Smith K, Dyer S, et al. Diagnosing idiopathic learning disability: a cost-effectiveness analysis of microarray technology in the National Health Service of the United Kingdom. *Genomic Med.* 2007;1(1-2):35–45.
92. Regier D a, Friedman JM, Marra C a. Value for money? Array genomic hybridization for diagnostic testing for genetic causes of intellectual disability. *Am J Hum Genet.* 2010;86(5):765–72.
93. Trakadis Y, Shevell M. Microarray as a first genetic test in global developmental delay: a cost-effectiveness analysis. *Dev Med Child Neurol.* 2011;53(11):994–9.
94. Díez-Cuervo A, Muñoz-Yunta JA, Fuentes-Biggi J, Canal-Bedia R, Idiazábal-Aletxa MA, Ferrari-Arroyo MJ, Mulas F, Tamarit J, Valdizán JR, Hervás-Zúñiga A, Artigas-Pallarés J, Belinchón-Carmona M, Hernández JM, Martos-Pérez J, Palacios S, Posada-De la Paz M; Grupo de Estudio de los Trastornos del Espectro Autista del Instituto de Salud Carlos III. [Best practice guidelines for the diagnosis of autistic spectrum disorders]. *Rev Neurol.* 2005 Sep 1-15;41(5):299-310.
95. Reinthaler EM, Lal D, Lebon S, Hildebrand MS, Dahl HH, Regan BM, et al. 16p11.2 600 kb Duplications confer risk for typical and atypical Rolandic epilepsy. *Hum Mol Genet.* 2014 Nov 15;23(22):6069-80.
96. Regier DA, Friedman JM, Makela N, Ryan M, Marra CA. Valuing the benefit of diagnostic testing for genetic causes of idiopathic developmental disability: Willingness to pay from families of affected children. *Clin Genet.* 2009;75:514-21.
97. Grosse SD, Wordsworth S, Payne K. Economic methods for valuing the outcomes of genetic testing: beyond cost-effectiveness analysis. *Genet Med.* 2008;10(9):648-54.
98. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Autism. Recognition, referral and diagnosis of children and young people on the autism spectrum. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2011 Sep. 51 p. (Clinical guideline; no. 128).

99. Knottnerus JA, Buntinx F (Editors). *The Evidence Base of Clinical Diagnosis: Theory and methods of diagnostic research*, Second Edition. (2009). Blackwell Publishing Ltd
100. Little J, Higgins JP, Ioannidis JP, Moher D, Gagnon F, von Elm E, et al. STrengthening the REporting of Genetic Association Studies (STREGA): an extension of the STROBE statement. *PLoS Med.* 2009 Feb 3;6(2):e22.
101. Drummond M et al. Transferability of economic evaluations across jurisdictions: ISPOR good research practices task force report. *Value Health.* 2009;12(4):409-18.
102. Salman M et al. Will the new cytogenetics replace the old cytogenetics? *Clin Genet.* 2004;66:265-75.
103. Ahn JW, Mann K, Walsh S, Shehab M, Hoang S, Docherty Z, et al. Validation and implementation of array comparative genomic hybridisation as a first line test in place of postnatal karyotyping for genome imbalance. *Mol Cytogenet.* 2010; 3:9.





# Anexos

## Anexo 1. Estrategia de búsqueda de retraso mental y autismo

Base de datos	Plataforma de acceso	Periodo buscado	Fecha de acceso	Nº de resultados obtenidos
MEDLINE y PreMEDLINE	OvidSP	2009-2014	13/10/2014	1848
EMBASE	Elsevier	2009-2014	13/10/2014	1758
PsycINFO	EbscoHost	2009-2014	15/10/2014	115
Cochrane Library	Wiley	2009-2014	14/10/2014	6
DARE, NHS EED, HTA	CRD	2009-2014	14/10/2014	3
TOTAL con duplicados				3730
TOTAL sin duplicados				2918

### MEDLINE y PREMEDLINE

1	*Microarray Analysis/mt [Methods]	1267
2	(Chromosomal adj1 (array\$ or microarray\$)).tw.	259
3	(CGH adj1 (array\$ or microarray\$)).tw.	2580
4	((BAC or BACS) and (array\$ or microarray\$)).tw.	814
5	(Oligonucleotide and (microarray\$ or array\$)).tw.	7153
6	(Microarray\$ or Acgh or Microarray\$ Analys#s or CGH or microarray-based gene or Genome-wide array\$).tw.	83948
7	Or/ 1-6	86321
8	(learning disability or mental retardation or abnormalities or learning disorders or developmental disabilities or syndromes or multiple congenital anomalies).tw.	368258
9	*Child Development Disorders, Pervasive/	4672
10	*Developmental Disabilities/	10406
11	*Intellectual Disability/	32918

12	(Child Development Disorders or Developmental Disabilities).tw.	3016
13	*Learning Disorders/	9306
14	('mental retardation' adj2 (Moderate or Severe or Profound or 'severity unspecified')).tw.	2923
15	((Learning or Reading or Mathematics or 'written expression') adj2 disorder).tw.	595
16	*Motor Skills Disorders/	1691
17	('Motor skills disorders' or 'Developmental coordination disorder').tw.	605
18	(('Expressive language' or 'Mixed receptive-expressive language' or Phonological or Communication) adj2 disorder).tw.	379
20	*Autistic Disorder/	14519
21	*Communication Disorders/	1218
22	*Rett Syndrome/	1678
23	*Asperger Syndrome/	1188
24	((Autistic or Rett or Childhood Disintegrative or Pervasive Developmental) adj2 disorder).tw.	2646
25	*Attention Deficit Disorder with Hyperactivity/	17049
26	Autism.tw.	22792
27	Or/8-26	446587
28	7 and 27	3686
29	limit 28 to yr="2009 -Current"	2085
30	limit 29 to (english or spanish)	2033
31	Remove duplicates from 30	1848

<b>EMBASE</b>		
#13	#6 AND #11 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim AND [2009-2014]/py	1758
#12	#6 AND #11	2391
#11	#7 OR #8 OR #9 OR #10	128307

#10	'autism':ab,ti	26941
#9	disorder NEAR/2 autistic OR rett OR 'childhood disintegrative' OR 'pervasive developmental':ab,ti	8626
#8	'autism'/mj OR 'developmental disorder'/mj OR 'intellectual impairment'/mj OR 'learning disorder'/mj OR 'psychomotor disorder'/mj OR 'communication disorder'/mj OR 'rett syndrome'/mj OR 'asperger syndrome'/mj OR 'attention deficit disorder'/mj	76146
#7	'learning disability' OR 'mental retardation' OR 'learning disorders' OR 'developmental disabilities' OR 'multiple congenital anomalies':ab,ti	54555
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	141737
#5	microarray OR microarrays OR acgh OR 'microarray analys' OR cgh OR 'microarray-based gene' OR 'genome-wide arrays':ab,ti	141356
#4	'bac array' OR 'bac arrays' OR 'bacs microarray' OR 'bacs microarrays' OR 'oligonucleotide array' OR 'oligonucleotide arrays' OR 'oligonucleotide microarray' OR 'oligonucleotide microarrays':ab,ti	6006
#3	(cgh NEAR/1 (array OR arrays OR microarray OR microarrays)):ab,ti	4427
#2	(chromosomal NEAR/1 (array OR arrays OR microarray OR microarrays)):ab,ti	366
#1	'microarray analysis'/mj	4397

<b>PsycINFO</b>		
S8	S3 AND S7 Limitadores - Año de publicación: 2009-2014	(115)
S7	S4 OR S5 OR S6	(79,392)
S6	TI ( disorder N2 autistic OR rett OR 'childhood disintegrative' OR 'pervasive developmental' ) OR TI 'autism' OR AB ( disorder N2 autistic OR rett OR 'childhood disintegrative' OR 'pervasive developmental' ) OR AB 'autism'	(29,143)
S5	(((((MM "Autism") OR (MM "Aspergers Syndrome")) OR (MM "Learning Disorders")) OR (MM "Communication Disorders"))	(35,823)

	OR (MM "Rett Syndrome")) OR (MM "Attention Deficit Disorder with Hyperactivity")	
S4	TI ( 'learning disability' OR 'mental retardation' OR 'learning disorders' OR 'developmental disabilities' OR 'multiple congenital anomalies' ) OR AB ( 'learning disability' OR 'mental retardation' OR 'learning disorders' OR 'developmental disabilities' OR 'multiple congenital anomalies' )	(36,504)
S3	S1 OR S2	(2,109)
S2	AB 'microarray analysis' OR AB ( (chromosomal N1 (array OR arrays OR microarray OR microarrays)) OR AB ( (cgh N1 (array OR arrays OR microarray OR microarrays)) ) OR AB ( 'bac array' OR 'bac arrays' OR 'bacs microarray' OR 'bacs microarrays' OR 'oligonucleotide array' OR 'oligonucleotide arrays' OR 'oligonucleotide microarray' OR 'oligonucleotide microarrays' ) OR AB ( microarray OR microarrays OR acgh OR 'microarray analys' OR cgh OR 'microarray-based gene' OR 'genome-wide arrays' )	(2,085)
S1	TI 'microarray analysis' OR TI ( (chromosomal N1 (array OR arrays OR microarray OR microarrays)) ) OR TI ( (cgh N1 (array OR arrays OR microarray OR microarrays)) ) OR TI ( 'bac array' OR 'bac arrays' OR 'bacs microarray' OR 'bacs microarrays' OR 'oligonucleotide array' OR 'oligonucleotide arrays' OR 'oligonucleotide microarray' OR 'oligonucleotide microarrays' ) OR TI ( microarray OR microarrays OR acgh OR 'microarray analys' OR cgh OR 'microarray-based gene' OR 'genome-wide arrays' )	(220)

<b>COCHRANE LIBRARY</b>		
#1	MeSH descriptor: [Microarray Analysis] this term only	19
#2	(chromosomal near/1 (array or arrays or microarray or microarrays)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4
#3	(cgh near/1 (array or arrays or microarray or microarrays)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	11
#4	'bac array' or 'bac arrays' or 'bacs microarray' or 'bacs microarrays' or 'oligonucleotide array' or 'oligonucleotide arrays' OR 'oligonucleotide microarray' or 'oligonucleotide microarrays':ti,ab,kw (Word variations have been searched)	202

#5	microarray or microarrays or acgh or 'microarray analys' or cgh or 'microarray-based gene' or 'genome-wide arrays':ti,ab,kw (Word variations have been searched)	456
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	532
#7	'learning disability' or 'mental retardation' or 'learning disorders' or 'developmental disabilities' or 'multiple congenital anomalies':ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3458
#8	MeSH descriptor: [Autistic Disorder] this term only	520
#9	MeSH descriptor: [Intellectual Disability] this term only	568
#10	MeSH descriptor: [Learning Disorders] this term only	268
#11	MeSH descriptor: [Psychomotor Disorders] this term only	178
#12	MeSH descriptor: [Communication Disorders] this term only	43
#13	MeSH descriptor: [Rett Syndrome] this term only	18
#14	MeSH descriptor: [Asperger Syndrome] this term only	40
#15	MeSH descriptor: [Attention Deficit Disorder with Hyperactivity] this term only	1609
#16	disorder near/2 autistic or rett or 'childhood disintegrative' or 'pervasive developmental':ti,ab,kw (Word variations have been searched)	656
#17	'autism':ti,ab,kw (Word variations have been searched)	845
#18	#7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17	6243
#19	#6 and #18 Publication Year from 2009 to 2014	6

#### **DARE, NHS EED, HTA**

1	MeSH DESCRIPTOR Microarray Analysis	3
2	((chromosomal NEAR1 (array OR arrays OR microarray OR microarrays)):TI	3
3	((cgh NEAR1 (array OR arrays OR microarray OR microarrays)))	5
4	('bac array' OR 'bac arrays' OR 'bacs microarray' OR 'bacs microarrays' OR 'oligonucleotide array' OR 'oligonucleotide arrays' OR 'oligonucleotide microarray'	0

	OR 'oligonucleotide microarrays')	
5	(microarray OR microarrays OR acgh OR 'microarray analys' OR cgh OR 'microarray-based gene' OR 'genome- wide arrays')	99
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	99
7	('learning disability' OR 'mental retardation' OR 'learning disorders' OR 'developmental disabilities' OR 'multiple congenital anomalies'):TI	0
8	MeSH DESCRIPTOR Autistic Disorder	109
9	MeSH DESCRIPTOR Intellectual Disability	67
10	MeSH DESCRIPTOR Learning Disorders	20
11	MeSH DESCRIPTOR Psychomotor Disorders	14
12	MeSH DESCRIPTOR Communication Disorders	11
13	MeSH DESCRIPTOR Rett Syndrome	2
14	MeSH DESCRIPTOR Asperger Syndrome	6
15	MeSH DESCRIPTOR Attention Deficit Disorder with Hyperactivity	172
16	(disorder NEAR2 autistic OR rett OR 'childhood disintegrative' OR 'pervasive developmental'):TI OR ( 'autism'):TI	2
17	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	382
18	#6 AND #17 (#6 AND #17) FROM 2009 TO 2014	3

## Anexo 2. Estrategia de búsqueda de epilepsia y otras condiciones

Base de datos	Plataforma de acceso	Periodo buscado	Fecha de acceso	Nº de resultados obtenidos
MEDLINE y PreMEDLINE	OvidSP	Desde 1950 hasta fecha de acceso	24/11/2014	305
EMBASE	Elsevier	Desde 1980 hasta fecha de acceso	24/11/2014	579
PsycINFO	EbscoHost	Desde 1982 hasta fecha de acceso	27/11/2014	59
Cochrane Library	Wiley	Hasta fecha de acceso	24/11/2014	3
DARE, NHS EED, HTA	CRD	Hasta fecha de acceso	25/11/2014	1
TOTAL con duplicados				947
TOTAL sin duplicados				644

<b>MEDLINE y PREMEDLINE</b>		
1	*Microarray Analysis/mt [Methods]	1280
2	(Chromosomal adj1 (array\$ or microarray\$)).tw.	272
3	(CGH adj1 (array\$ or microarray\$)).tw.	2603
4	((BAC or BACS) and (array\$ or microarray\$)).tw.	816
5	(Oligonucleotide and (microarray\$ or array\$)).tw.	7175
6	(Microarray\$ or Acgh or Microarray\$ Analys#s or CGH or microarray-based gene or Genome-wide array\$).tw.	84769
7	Or/1-6	87148
8	*Pica/	659
9	PICA.tw.	1735
10	*Tourette Syndrome/ or *Tics/ or *Tic Disorders/	4180
11	(Stereotypic movement disorder or Tics disorders or Transient	56

	tic disorder).tw.	
12	"Tics disorders not otherwise specified".tw.	0
13	((Tourette or tic) adj2 Disorder).tw.	628
14	(('Chronic motor' or vocal or Transient) adj2 tic).tw.	105
15	*Epilepsy/	51304
16	epilepsy.tw.	76409
17	*Attention Deficit Disorder with Hyperactivity/ or *"Attention Deficit and Disruptive Behavior Disorders"/	18287
18	(Attention-Deficit Hyperactivity Disorder or Oppositional defiant disorder).tw.	16539
19	*"Malformations of Cortical Development"/	747
20	*Puberty, Precocious/ or *Puberty, Delayed/ or *Hypogonadism/	8309
21	*Gynecomastia/	2093
22	*Menstruation Disturbances/	3598
23	(Polymicrogyria or pubertal development disorder or Gynecomastia or Primary amenorrhoea).tw.	3773
24	Or/8-23	138624
25	7 and 24	463
26	limit 25 to humans	342
27	limit 26 to (english or Spanish)	337
28	limit 27 to (congresses or consensus development conference or consensus development conference, nih)	0
29	remove duplicates from 27	305

<b>EMBASE</b>		
#15	#14 NOT #13	579
#14	#12 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim	872
#13	#6 AND #11 AND ([conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim)	439
#12	#6 AND #11	1172
#11	#7 OR #8 OR #9 OR #10	227129



#10	(( 'chronic motor' OR vocal OR transient) NEAR/2 tic):ab,ti	155
#9	((tourette OR tic) NEAR/2 disorder):ab,ti	1131
#8	pica OR 'tic disorders' OR tics OR 'stereotypic movement disorder' OR 'transient tic disorder' OR 'tics disorders not otherwise specified' OR epilepsy OR 'attention deficit and disruptive behavior disorders' OR 'attention-deficit hyperactivity disorder' OR 'oppositional defiant disorder' OR 'malformations of cortical development' OR polymicrogyria OR 'pubertal development disorder' OR gynecomastia OR 'primary amenorrhoea':ab,ti	204646
#7	'pica'/mj OR 'gilles de la tourette syndrome'/mj OR 'tic'/mj OR 'epilepsy'/mj OR 'attention deficit disorder'/mj OR 'precocious puberty'/mj OR 'delayed puberty'/mj OR 'hypogonadism'/mj OR 'gynecomastia'/mj OR 'menstruation disorder'/mj	117495
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	143167
#5	microarray OR microarrays OR acgh OR 'microarray analys' OR cgh OR 'microarray-based gene' OR 'genome-wide arrays':ab,ti	142782
#4	'bac array' OR 'bac arrays' OR 'bacs microarray' OR 'bacs microarrays' OR 'oligonucleotide array' OR 'oligonucleotide arrays' OR 'oligonucleotide microarray' OR 'oligonucleotide microarrays':ab,ti	6023
#3	(cgh NEAR/1 (array OR arrays OR microarray OR microarrays)):ab,ti	4480
#2	(chromosomal NEAR/1 (array OR arrays OR microarray OR microarrays)):ab,ti	384
#1	'microarray analysis'/mj	4423

<b>PsycINFO</b>		
S14	S12 AND S13	(59)
S13	S1 OR S2	(2,138)
S12	S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11	(42,517)

S11	TI ( ('chronic motor' OR vocal OR transient) N2 tic) ) OR AB ( ('chronic motor' OR vocal OR transient) N2 tic) )	(495)
S10	TI ( ((tourette OR tic) N2 disorder) ) OR AB ( ((tourette OR tic) N2 disorder) )	(1,597)
S9	pica OR 'tic disorders' OR tics OR 'stereotypic movement disorder' OR 'transient tic disorder' OR 'tics disorders not otherwise specified' OR epilepsy OR 'attention deficit and disruptive behavior disorders' OR 'attention-deficit hyperactivity disorder' OR 'oppositional defiant disorder' OR 'malformations of cortical development' OR polymicrogyria OR 'pubertal development disorder' OR gynecomastia OR 'primary amenorrhoea'	(25,145)
S8	MM "Hypogonadism"	(192)
S7	MM "Attention Deficit Disorder with Hyperactivity"	(13,245)
S6	MM "Epilepsy"	(16,452)
S5	MM "Tics"	(1,103)
S4	MM "Tourette Syndrome"	(2,288)
S3	(MM "Pica")	(184)
S2	AB 'microarray analysis' OR AB ( (chromosomal N1 (array OR arrays OR microarray OR microarrays)) ) OR AB ( (cgh N1 (array OR arrays OR microarray OR microarrays)) ) OR AB ( 'bac array' OR 'bac arrays' OR 'bacs microarray' OR 'bacs microarrays' OR 'oligonucleotide array' OR 'oligonucleotide arrays' OR 'oligonucleotide microarray' OR 'oligonucleotide microarrays' ) OR AB ( microarray OR microarrays OR acgh OR 'microarray analys' OR cgh OR 'microarray-based gene' OR 'genome-wide arrays' )	(2,113)
S1	TI 'microarray analysis' OR TI ( (chromosomal N1 (array OR arrays OR microarray OR microarrays)) ) OR TI ( (cgh N1 (array OR arrays OR microarray OR microarrays)) ) OR TI ( 'bac array' OR 'bac arrays' OR 'bacs microarray' OR 'bacs microarrays' OR 'oligonucleotide array' OR 'oligonucleotide arrays' OR 'oligonucleotide microarray' OR 'oligonucleotide microarrays' ) OR TI ( microarray OR microarrays OR acgh OR 'microarray analys' OR cgh OR 'microarray-based gene' OR 'genome-wide arrays' )	(222)

<b>COCHRANE LIBRARY</b>		
#1	MeSH descriptor: [Microarray Analysis] this term only	19
#2	(chromosomal near/1 (array or arrays or microarray or microarrays)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4
#3	(cgh near/1 (array or arrays or microarray or microarrays)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	15
#4	'bac array' or 'bac arrays' or 'bacs microarray' or 'bacs microarrays' or 'oligonucleotide array' or 'oligonucleotide arrays' OR 'oligonucleotide microarray' or 'oligonucleotide microarrays':ti,ab,kw (Word variations have been searched)	202
#5	microarray or microarrays or acgh or 'microarray analys' or cgh or 'microarray-based gene' or 'genome-wide arrays':ti,ab,kw (Word variations have been searched)	478
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	554
#7	MeSH descriptor: [Pica] this term only	7
#8	MeSH descriptor: [Tourette Syndrome] this term only	145
#9	MeSH descriptor: [Tics] this term only	28
#10	MeSH descriptor: [Tic Disorders] this term only	62
#11	MeSH descriptor: [Epilepsy] this term only	1131
#12	MeSH descriptor: [Attention Deficit Disorder with Hyperactivity] this term only	1619
#13	MeSH descriptor: [Puberty, Precocious] this term only	58
#14	MeSH descriptor: [Puberty, Delayed] this term only	36
#15	MeSH descriptor: [Hypogonadism] this term only	220
#16	MeSH descriptor: [Gynecomastia] explode all trees	58
#17	MeSH descriptor: [Menstruation Disturbances] this term only	169
#18	MeSH descriptor: [Attention Deficit and Disruptive Behavior Disorders] this term only	191
#19	MeSH descriptor: [Malformations of Cortical Development] this term only	2
#20	pica or 'tic disorders' or tics or 'stereotypic movement disorder' or 'transient tic disorder' or 'tics disorders not otherwise specified' or epilepsy or 'attention deficit and disruptive behavior disorders' or 'attention-deficit hyperactivity disorder' or 'oppositional defiant disorder' or 'malformations of cortical development' or polymicrogyria or 'pubertal development disorder' or gynecomastia or 'primary amenorrhoea':ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6671
#21	((tourette or tic) near/2 disorder):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	136
#22	(('chronic motor' or vocal or transient) near/2 tic):ti,ab,kw	31

	(Word variations have been searched)	
#23	#7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22	7172
#24	#6 and #23	3

### **DARE, NHS EED, HTA**

1	MeSH DESCRIPTOR Microarray Analysis	3
2	((chromosomal NEAR1 (array OR arrays OR microarray OR microarrays))):TI	3
3	((cgh NEAR1 (array OR arrays OR microarray OR microarrays)))	5
4	('bac array' OR 'bac arrays' OR 'bacs microarray' OR 'bacs microarrays' OR 'oligonucleotide array' OR 'oligonucleotide arrays' OR 'oligonucleotide microarray' OR 'oligonucleotide microarrays')	0
5	(microarray OR microarrays OR acgh OR 'microarray analys' OR cgh OR 'microarray-based gene' OR 'genome-wide arrays')	103
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	103
7	MeSH DESCRIPTOR Pica	1
8	MeSH DESCRIPTOR Tourette Syndrome	9
9	MeSH DESCRIPTOR Tics	1
10	MeSH DESCRIPTOR Tic Disorders	10
11	MeSH DESCRIPTOR Epilepsy	210
12	MeSH DESCRIPTOR Attention Deficit Disorder with Hyperactivity	176
13	MeSH DESCRIPTOR Malformations of Cortical Development	2
14	MeSH DESCRIPTOR Puberty, Precocious	0
15	MeSH DESCRIPTOR Puberty, Delayed	0
16	MeSH DESCRIPTOR Hypogonadism	14

17	MeSH DESCRIPTOR Gynecomastia	4
18	MeSH DESCRIPTOR Menstruation Disturbances	7
19	(pica OR 'tic disorders' OR tics OR 'stereotypic movement disorder' OR 'transient tic disorder' OR 'tics disorders not otherwise specified' OR epilepsy OR 'attention deficit and disruptive behavior disorders' OR 'attention-deficit hyperactivity disorder' OR 'oppositional defiant disorder' OR 'malformations of cortical development' OR polymicrogyria OR 'pubertal development disorder' OR gynecomastia OR 'primary amenorrhoea')	23
20	((('tourette OR tic) NEAR2 disorder))	6
21	((('chronic motor' OR vocal OR transient) NEAR2 tic))	0
22	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	441
23	#6 AND #22	1

## Anexo 3. Trastornos de inicio en la infancia, la niñez o la adolescencia (DSM-IV)

NOTA: Con un (\*) se identifican las condiciones no incluidas en la presente revisión sistemática.

- ❖ Retraso mental: entendida como la capacidad intelectual significativamente por debajo del promedio (medido a través del CI). Puede ser leve, moderado, grave o profundo.
- ❖ Trastornos del aprendizaje: rendimiento académico sustancialmente por debajo de lo esperado en el área afectada, considerando la edad del niño o adolescente, su inteligencia, y una educación apropiada para su edad. Pueden ser:
  - Trastorno de la lectura: Dislexia
  - Trastorno del cálculo: Discalculia
  - Trastorno de la expresión escrita: Disgrafía
  - Trastorno del aprendizaje no especificado
- ❖ Trastorno de las habilidades motoras
  - Trastorno del desarrollo de la coordinación.
- ❖ Trastornos de la comunicación. En este apartado se consideran las deficiencias del habla o del lenguaje:
  - Trastorno del lenguaje expresivo
  - Trastorno mixto del lenguaje receptivo-expresivo
  - Trastorno fonológico
  - Tartamudeo
  - Trastorno de la comunicación no especificado
- ❖ Trastornos generalizados del desarrollo: son déficits graves y alteraciones en diversas áreas del desarrollo, como la interacción social, la comunicación, o en la existencia de comportamientos, intereses o aptitudes estereotipadas. Se incluyen:
  - Trastorno autista
  - Trastorno de Rett
  - Trastorno desintegrativo infantil
  - Trastorno de Asperger

- Trastorno generalizado del desarrollo no especificado
- ❖ Trastornos por déficit de atención y comportamiento perturbador: incluyen trastornos cuyas características son la desadaptación impulsividad-hiperactividad, o trastornos del comportamiento perturbador (violación de derechos de otros, hostilidad, conducta desafiante). Están incluidos:
  - Trastorno por déficit de atención con hiperactividad o sin ella
  - (\*)Trastorno disocial
  - (\*)Trastorno negativista desafiante
  - (\*)Trastorno de comportamiento perturbador no especificado
- ❖ Trastornos de la ingestión y de la conducta alimentaria de la infancia o la niñez: consisten en diversas alteraciones, que se dan de manera persistente en la conducta alimentaria de niños y adolescentes. Éstas constituyen:
  - Trastorno de pica
  - (\*)Trastorno de rumiación
  - (\*)Trastorno de la ingestión alimentaria de la infancia o la niñez
- ❖ Trastornos de tics
  - Trastorno de La Tourette
  - Trastorno de tics motores o vocales crónicos
  - Trastorno de tics transitorios
  - Trastorno de tics no especificado
- ❖ (\*)Trastornos de la eliminación: trastornos cuya característica es la eliminación de heces y orina en lugares inadecuados y de manera persistente. Son:
  - Encopresis
  - Enuresis (no debida a una enfermedad médica)
- ❖ (\*)Otros trastornos de la infancia, la niñez o la adolescencia:
  - Trastorno de ansiedad por separación: definido como ansiedad excesiva para la edad frente a la separación del hogar o de seres queridos.
  - Mutismo selectivo: cuando el niño o adolescente no habla en situaciones específicas, como sociales, pero en otras no tiene problemas de lenguaje.

- Trastorno reactivo de la vinculación de la infancia o la niñez: Dado por una relación social manifiestamente alterada, generalmente causada por crianza patógena.
- Trastorno de movimientos estereotipados: trastorno por movimiento repetitivo aparentemente impulsivo, estereotipado y no funcional que causa malestar en el sujeto.
- Trastorno de la infancia, la niñez o la adolescencia no especificado.



## Anexo 4. Referencias de los artículos incluidos en la revisión

### ESTUDIOS SECUNDARIOS

Hochstenbach R, Buizer-Voskamp JE, Vorstman J a S, Ophoff R a. Genome arrays for the detection of copy number variations in idiopathic mental retardation, idiopathic generalized epilepsy and neuropsychiatric disorders: lessons for diagnostic workflow and research. *Cytogenet Genome Res.* 2011;135(3-4):174–202.

Hochstenbach R, van Binsbergen E, Engelen J, Nieuwint A, Polstra A, Poddighe P, et al. Array analysis and karyotyping: workflow consequences based on a retrospective study of 36,325 patients with idiopathic developmental delay in the Netherlands. *Eur J Med Genet.* 2009;52(4):161–9.

Michelson DJ, Shevell MI, Sherr EH, Moeschler JB, Gropman a L, Ashwal S. Evidence report: Genetic and metabolic testing on children 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.* 2011;77(17):1629–35.

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(5):749–64.

Soto N, López A, Pichón-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, et al. Microarrays cromosómicos para diagnóstico etiológico en pacientes con Discapacidad Intelectual / Retraso del Desarrollo o Trastornos del Espectro Autista. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 316, Buenos Aires, Argentina. Octubre 2013. Disponible en [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar).

Subramonia-Iyer S, Sanderson S, Sagoo G, Higgins J, Burton H, Zimmern R, et al. Array-based comparative genomic hybridization for investigating chromosomal abnormalities in patients with learning disability: systematic review meta-analysis of diagnostic and false-positive yields. *Genet Med.* 2007;9(2):74–9.

Sagoo GS, Butterworth AS, Sanderson S, Shaw-Smith C, Higgins JPT, Burton H. Array CGH in patients with learning disability (mental retardation) and congenital anomalies: updated systematic review and meta-analysis of 19 studies and 13,926 subjects. *Genet Med.* 2009 ;11(3):139–46.

Technology Evaluation Center. Special report: aCGH for the genetic evaluation of patients with developmental delay/mental retardation or autism spectrum disorder. *Technol Eval Cent Assess Program Exec Summ.* 2009;23(10):1–5.

## **ESTUDIOS PRIMARIOS SOBRE RETRASO MENTAL**

Aradhya S, Manning M a, Splendore A, Cherry AM. Whole-genome array-CGH identifies novel contiguous gene deletions and duplications associated with developmental delay, mental retardation, and dysmorphic features. *Am J Med Genet A.* 2007;143A(13):1431–41.

Bartnik M, Nowakowska B, Derwińska K, Wiśniowiecka-Kowalnik B, Kędzior M, Bernaciak J, et al. Application of array comparative genomic hybridization in 256 patients with developmental delay or intellectual disability. *J Appl Genet.* 2014;55(1):125–44.

Bartnik M, Wiśniowiecka-Kowalnik B, Nowakowska B, Smyk M, Kędzior M, Sobecka K, et al. The usefulness of array comparative genomic hybridization in clinical diagnostics of intellectual disability in children. *Dev Period Med.* 2014;18(3):307–17.

Behjati F, Firouzabadi SG, Kariminejad R, Vameghi R, Sajedi F, Shafaghati Y, et al. Genomic characterization of some Iranian children with idiopathic mental retardation using array comparative genomic hybridization. *Indian J Hum Genet.* 2013;19(4):443–8.

Callier P, Faivre L, Thauvin-Robinet C, Marle N, Mosca a L, D’Athis P, et al. Array-CGH in a series of 30 patients with mental retardation, dysmorphic features, and congenital malformations detected an interstitial 1p22.2-p31.1 deletion in a patient with features overlapping the Goldenhar syndrome. *Am J Med Genet A.* 2008;146A(16):2109–15.

Caramaschi E, Stanghellini I, Magini P, Giuffrida MG, Scullin S, Giuva T, et al. Predictive diagnostic value for the clinical features accompanying intellectual disability in children with pathogenic copy number variations: a multivariate analysis. *Ital J Pediatr.* 2014;40(1):39.

Cooper GM, Coe BP, Girirajan S, Rosenfeld JA, Vu TH, Baker C, et al. A copy number variation morbidity map of developmental delay. *Nat Genet.* 2011;43(9):838–46.

Coutton C, Dieterich K, Satre V, Vieville G, Amblard F, David M, et al. Array-CGH in children with mild intellectual disability: a population-based study. *Eur J Pediatr.* 2015;174(1):75–83.

de Vries BB a, Pfundt R, Leisink M, Koolen D a, Vissers LELM, Janssen IM, et al. Diagnostic genome profiling in mental retardation. *Am J Hum Genet.* 2005 Oct;77(4):606–16.

Engels H, Brockschmidt A, Hoischen A, Landwehr C, Bosse K, Walldorf C, et al. DNA microarray analysis identifies candidate regions and genes in unexplained mental retardation. *Neurology.* 2007;68(10):743–50.

Fan Y-S, Jayakar P, Zhu H, Barbouth D, Sacharow S, Morales A, et al. Detection of pathogenic gene copy number variations in patients with mental retardation by genomewide oligonucleotide array comparative genomic hybridization. *Hum Mutat.* 2007;28(11):1124–32.

Girirajan S, Brkanac Z, Coe BP, Baker C, Vives L, Vu TH, et al. Relative burden of large CNVs on a range of neurodevelopmental phenotypes. *PLoS Genet.* 2011 ;7(11):e1002334.

Kashevarova A a, Nazarenko LP, Skryabin N a, Salyukova O a, Chechetkina NN, Tolmacheva EN, et al. Array CGH analysis of a cohort of Russian patients with intellectual disability. *Gene.*2014 ;536(1):145–50.

Lee CG, Park S, Yun J, Ko JM, Kim H, Yim S, et al. Array-based comparative genomic hybridization in 190 Korean patients with developmental delay and/or intellectual disability: a single tertiary care university center study. *Yonsei Med J.* 2013;54(6):1463–70.

Manolakos E, Vetro A, Kefalas K, Rapti S-M, Louizou E, Garas A, et al. The use of array-CGH in a cohort of Greek children with developmental delay. *Mol Cytogenet.* 2010;3(1):22.

Menten B, Maas N, Thienpont B, Buysse K, Vandesompele J, Melotte C, et al. Emerging patterns of cryptic chromosomal imbalance in patients with idiopathic mental retardation and multiple congenital anomalies: a new series of 140 patients and review of published reports. *J Med Genet.* 2006;43(8):625–33.

Moeschler JB, Amato RS, Brewster T, Burke L, Dinulos MB, Smith R, et al. Improving genetic health care: a Northern New England pilot project addressing the genetic evaluation of the child with developmental delays

or intellectual disability. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2009;151C(3):241–54.

Newman WG, Hamilton S, Ayres J, Sanghera N, Smith A, Gaunt L, et al. Array comparative genomic hybridization for diagnosis of developmental delay: an exploratory cost-consequences analysis. *Clin Genet.* 2007;71(3):254–9.

Poot M, Eleveld MJ, van 't Slot R, Ploos van Amstel HK, Hochstenbach R. Recurrent copy number changes in mentally retarded children harbour genes involved in cellular localization and the glutamate receptor complex. *Eur J Hum Genet.* 2010;18(1):39–46.

Roberts JL, Hovanes K, Dasouki M, Manzardo AM, Butler MG. Chromosomal microarray analysis of consecutive individuals with autism spectrum disorders or learning disability presenting for genetic services. *Gene.* 2014;535(1):70–8.

Roselló M, Martínez F, Monfort S, Mayo S, Oltra S, Orellana C. Phenotype profiling of patients with intellectual disability and copy number variations. *Eur J Paediatr Neurol.* 2014;18(5):558–66.

Rosenberg C, Knijnenburg J, Bakker E, Vianna-Morgante a M, Sloos W, Otto P a, et al. Array-CGH detection of micro rearrangements in mentally retarded individuals: clinical significance of imbalances present both in affected children and normal parents. *J Med Genet.* 2006;43(2):180–6.

Schoumans J, Ruivenkamp C, Holmberg E, Kyllerman M, Anderlid B-M, Nordenskjöld M. Detection of chromosomal imbalances in children with idiopathic mental retardation by array based comparative genomic hybridisation (array-CGH). *J Med Genet.* 2005;42(9):699–705.

Shao L, Shaw CA, Lu X, Sahoo T, Bacino CA, Lalani SR, et al. Identification of chromosome abnormalities in subtelomeric regions by microarray analysis: a study of 5,380 cases. *Am J Med Genet A.* 2008;146A(17):2242–51.

Sharp AJ, Hansen S, Selzer RR, Cheng Z, Regan R, Hurst J a, et al. Discovery of previously unidentified genomic disorders from the duplication architecture of the human genome. *Nat Genet.* 2006;38(9):1038–42.

Shevell MI, Bejjani B a, Srour M, Rorem E a, Hall N, Shaffer LG. Array comparative genomic hybridization in global developmental delay. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2008;147B(7):1101–8.

Shoukier M, Klein N, Auber B, Wickert J, Schröder J, Zoll B, et al. Array CGH in patients with developmental delay or intellectual disability: are there phenotypic clues to pathogenic copy number variants? *Clin Genet*. 2013;83(1):53–65.

Tervo RC, Asis M. Parents' reports predict abnormal investigations in global developmental delay. *Clin Pediatr (Phila)*. 2009 Jun;48(5):513–21.

Thuresson a-C, Bondeson M-L, Edeby C, Ellis P, Langford C, Dumanski JP, et al. Whole-genome array-CGH for detection of submicroscopic chromosomal imbalances in children with mental retardation. *Cytogenet Genome Res*. 2007;118(1):1–7.

Tucker T, Montpetit A, Chai D, Chan S, Chénier S, Coe BP, et al. Comparison of genome-wide array genomic hybridization platforms for the detection of copy number variants in idiopathic mental retardation. *BMC Med Genomics*. 2011;4(1):25.

Tucker T, Zahir FR, Griffith M, Delaney A, Chai D, Tsang E, et al. Single exon-resolution targeted chromosomal microarray analysis of known and candidate intellectual disability genes. *Eur J Hum Genet*. Nature Publishing Group; 2014;22(6):792–800.

Tyson C, Harvard C, Locker R, Friedman JM, Langlois S, Lewis MES, et al. Submicroscopic deletions and duplications in individuals with intellectual disability detected by array-CGH. *Am J Med Genet A*. 2005;139(3):173–85.

Tzetzis M, Kitsiou-Tzeli S, Frysira H, Xaidara A, Kanavakis E. The clinical utility of molecular karyotyping using high-resolution array-comparative genomic hybridization. *Expert Rev Mol Diagn*. 2012;12(5):449–57.

Uwineza A, Caberg J-H, Hitayezu J, Hellin AC, Jamar M, Dideberg V, et al. Array-CGH analysis in Rwandan patients presenting development delay/intellectual disability with multiple congenital anomalies. *BMC Med Genet*. 2014;15(1):79.

Vissers LELM, de Vries BB a, Osoegawa K, Janssen IM, Feuth T, Choy CO, et al. Array-based comparative genomic hybridization for the genomewide detection of submicroscopic chromosomal abnormalities. *Am J Hum Genet*. 2003;73(6):1261–70.

Wincent J, Anderlid B-M, Lagerberg M, Nordenskjöld M, Schoumans J. High-resolution molecular karyotyping in patients with developmental delay and/or multiple congenital anomalies in a clinical setting. *Clin Genet*. 2011;79(2):147–57.

Xiang B, Li A, Valentin D, Nowak NJ, Zhao H, Li P. Analytical and clinical validity of whole-genome oligonucleotide array comparative genomic hybridization for pediatric patients with mental retardation and developmental delay. *Am J Med Genet A*. 2008;146A(15):1942–54.

Xu F, Li L, Schulz VP, Gallagher PG, Xiang B, Zhao H, et al. Cytogenomic mapping and bioinformatic mining reveal interacting brain expressed genes for intellectual disability. *Mol Cytogenet*. 2014;7(1):4.

Zrnová E, Vranová V, Slámová I, Gaillyová R, Kuglík P. Analysis of chromosomal aberrations in patients with mental retardation using the array-CGH technique: a single Czech centre experience. *Folia Biol (Praha)*. 2011;57(5):206–15.

## **ESTUDIOS PRIMARIOS SOBRE AUTISMO**

Bremer A, Giacobini M, Eriksson M, Gustavsson P, Nordin V, Fernell E, et al. Copy number variation characteristics in subpopulations of patients with autism spectrum disorders. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2011;156(2):115–24.

Cuscó I, Medrano A, Gener B, Vilardell M, Gallastegui F, Villa O, et al. Autism-specific copy number variants further implicate the phosphatidylinositol signaling pathway and the glutamatergic synapse in the etiology of the disorder. *Hum Mol Genet*. 2009;18(10):1795–804.

Girirajan S, Brkanac Z, Coe BP, Baker C, Vives L, Vu TH, et al. Relative burden of large CNVs on a range of neurodevelopmental phenotypes. *PLoS Genet*. 2011 ;7(11):e1002334.

Girirajan S, Johnson RL, Tassone F, Balciuniene J, Katiyar N, Fox K, et al. Global increases in both common and rare copy number load associated with autism. *Hum Mol Genet*. 2013;22(14):2870–80.

Kousoulidou L, Moutafi M, Nicolaidis P, Hadjiloizou S, Christofi C, Paradesiotou A, et al. Screening of 50 cypriot patients with autism spectrum disorders or autistic features using 400K custom array-CGH. *Biomed Res Int*. 2013;2013:843027.

Levy D, Ronemus M, Yamrom B, Lee Y, Leotta A, Kendall J, et al. Rare de novo and transmitted copy-number variation in autistic spectrum disorders. *Neuron*. 2011;70(5):886–97.

McGrew SG, Peters BR, Crittendon J a, Veenstra-Vanderweele J. Diagnostic yield of chromosomal microarray analysis in an autism primary care practice: which guidelines to implement? *J Autism Dev Disord*. 2012;42(8):1582–91.

Roberts JL, Hovanes K, Dasouki M, Manzardo AM, Butler MG. Chromosomal microarray analysis of consecutive individuals with autism spectrum disorders or learning disability presenting for genetic services. *Gene*. 2014;535(1):70–8.

Roselló M, Martínez F, Monfort S, Mayo S, Oltra S, Orellana C. Phenotype profiling of patients with intellectual disability and copy number variations. *Eur J Paediatr Neurol*. 2014;18(5):558–66.

Sebat J, Lakshmi B, Malhotra D, Troge J, Lese-Martin C, Walsh T, et al. Strong association of de novo copy number mutations with autism. *Science*. 2007;316(5823):445–9.

Shao L, Shaw CA, Lu X, Sahoo T, Bacino CA, Lalani SR, et al. Identification of chromosome abnormalities in subtelomeric regions by microarray analysis: a study of 5,380 cases. *Am J Med Genet A*. 2008;146A(17):2242–51.

Sorte HS, Gjevik E, Sponheim E, Eiklid KL, Rødningen OK. Copy number variation findings among 50 children and adolescents with autism spectrum disorder. *Psychiatr Genet*. 2013;23(2):61–9.

Wiśniowiecka-Kowalik B, Kastory-Bronowska M, Bartnik M, Derwińska K, Dymczak-Domini W, Szumbarska D, et al. Application of custom-designed oligonucleotide array CGH in 145 patients with autistic spectrum disorders. *Eur J Hum Genet*. 2013;21(6):620–5.

## **ESTUDIOS PRIMARIOS SOBRE EPILEPSIA**

Dimassi S, Labalme A, Lesca G, Rudolf G, Bruneau N, Hirsch E, et al. A subset of genomic alterations detected in rolandic epilepsies contains candidate or known epilepsy genes including GRIN2A and PRRT2. *Epilepsia*. 2014;55(2):370–8.

Du X, An Y, Yu L, Liu R, Qin Y, Guo X, et al. A genomic copy number variant analysis implicates the MBD5 and HNRNPU genes in Chinese children with infantile spasms and expands the clinical spectrum of 2q23.1 deletion. *BMC Med Genet*. 2014;15:62.

McMahon JM, Scheffer IE, Nicholl JK, Waters W, Eyre H, Hinton L, et al. Detection of microchromosomal aberrations in refractory epilepsy: a pilot study. *Epileptic Disord.* 2010;12(3):192–8.

Michaud JL, Lachance M, Hamdan FF, Carmant L, Lortie A, Diadori P, et al. The genetic landscape of infantile spasms. *Hum Mol Genet.* 2014;23(18):4846–58.

Olson H, Shen Y, Avallone J, Sheidley BR, Pinsky R, Bergin AM, et al. Copy number variation plays an important role in clinical epilepsy. *Ann Neurol.* 2014;75(6):943–58.

Striano P, Paravidino R, Sicca F, Chiurazzi P, Gimelli S, Coppola A, et al. West syndrome associated with 14q12 duplications harboring FOXP1. *Neurology.* 2011;76(18):1600–2.

## **ESTUDIOS PRIMARIOS SOBRE OTRAS CONDICIONES**

Callier P, Aral B, Hanna N, Lambert S, Dindy H, Ragon C, et al. Systematic molecular and cytogenetic screening of 100 patients with marfanoid syndromes and intellectual disability. *Clin Genet.* 2013;84(6):507–21.

Dale RC, Grattan-Smith P, Nicholson M, Peters GB. Microdeletions detected using chromosome microarray in children with suspected genetic movement disorders: a single-centre study. *Dev Med Child Neurol.* 2012;54(7):618–23.

Iourov IY, Vorsanova SG, Voinova VY, Kurinnaia OS, Zelenova MA, Demidova IA, et al. Xq28 (MECP2) microdeletions are common in mutation-negative females with Rett syndrome and cause mild subtypes of the disease. *Mol Cytogenet.* 2013;6(1):53.

Kariminejad R, Lind-Thomsen A, Tümer Z, Erdogan F, Ropers HH, Tommerup N, et al. High frequency of rare copy number variants affecting functionally related genes in patients with structural brain malformations. *Hum Mutat.* 2011;32(12):1427–35.

Lesch K-P, Selch S, Renner TJ, Jacob C, Nguyen TT, Hahn T, et al. Genome-wide copy number variation analysis in attention-deficit/hyperactivity disorder: association with neuropeptide Y gene dosage in an extended pedigree. *Mol Psychiatry.* 2011;16(5):491–503.



Ockeloen CW, Simpson J, Urquhart J, Davies J, Bowden M, Patrick K, et al. Velopharyngeal insufficiency: high detection rate of genetic abnormalities if associated with additional features. *Arch Dis Child*. 2014;99(1):52–7.

Pehlivan D, Hullings M, Carvalho CMB, Gonzaga-Jauregui CG, Loy E, Jackson LG, et al. NIPBL rearrangements in Cornelia de Lange syndrome: evidence for replicative mechanism and genotype-phenotype correlation. *Genet Med*. 2012;14(3):313–22.

Roselló M, Martínez F, Monfort S, Mayo S, Oltra S, Orellana C. Phenotype profiling of patients with intellectual disability and copy number variations. *Eur J Paediatr Neurol*. 2014;18(5):558–66.

Wang X, Sutton VR, Eble TN, Lewis RA, Gunaratne P, Patel A, et al. A genome-wide screen for copy number alterations in Aicardi syndrome. *Am J Med Genet A*. 2009;149A(10):2113–21.

## **EVALUACIONES ECONÓMICAS**

Wordsworth S, Buchanan J, Regan R, Davison V, Smith K, Dyer S, et al. Diagnosing idiopathic learning disability: a cost-effectiveness analysis of microarray technology in the National Health Service of the United Kingdom. *Genomic Med*. 2007;1(1-2):35–45.

Regier D a, Friedman JM, Marra C a. Value for money? Array genomic hybridization for diagnostic testing for genetic causes of intellectual disability. *Am J Hum Genet*. 2010;86(5):765–72.

Trakadis Y, Shevell M. Microarray as a first genetic test in global developmental delay: a cost-effectiveness analysis. *Dev Med Child Neurol*. 2011;53(11):994–9.

## Anexo 5. Calidad metodológica de las revisiones sistemáticas

	1.1 ¿Se dirige el artículo a una pregunta claramente formulada? Valorar la pregunta en términos de: Paciente, Intervención-Comparación y Resultados (Outcomes)	1.2 ¿Incluye la revisión una descripción de la metodología empleada?	1.3 ¿La estrategia de búsqueda es suficientemente rigurosa para identificar todos los estudios relevantes?	1.4 ¿Se analiza y se tiene en cuenta la calidad de los estudios individuales? Valorar si se emplea alguna escala de calidad y se los estudios se evalúan de forma independiente por más de un revisor	1.5 ¿Las similitudes entre los estudios seleccionados son suficientes como para que sea razonable combinar los resultados? Valorar la heterogeneidad (si existe, ¿se intenta explicar? (análisis de sensibilidad, otros)
Sagoo 2009 (actualiza Subramonia-Iyer 2007)	A	B	A	B	B
Blue Cross and Blue Shield Association 2009	A	B	B	C	No aplica
Miller 2010	A	B	B	C	No aplica
Hochstenbach 2011	B	B	B	C	No aplica
Michelson 2011	B	B	D	C	D
Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria de Argentina 2013	B	C	A	C	No aplica

A: Se cumple adecuadamente; B: Se cumple parcialmente; C: No se cumple adecuadamente; D: No sé

## Anexo 6. Estudios con muestras que incluyen pacientes con ACM y no ofrecen resultados por indicación

Ahn JW, Bint S, Bergbaum A, Mann K, Hall RP, Ogilvie CM. Array CGH as a first line diagnostic test in place of karyotyping for postnatal referrals - results from four years' clinical application for over 8,700 patients. *Mol Cytogenet.* 2013;6(1):16.

Baris HN, Tan W-H, Kimonis VE, Irons MB. Diagnostic utility of array-based comparative genomic hybridization in a clinical setting. *Am J Med Genet A.* 2007;143A(21):2523-33.

Byeon JH, Shin E, Kim G, Lee K, Hong YS, Lee JW, et al. Application of array-based comparative genomic hybridization to pediatric neurologic diseases. *Yonsei Med J.* 2014;55(1):30-6.

Chong WWS, Lo IFM, Lam STS, Wang CC, Luk HM, Leung TY, et al. Performance of chromosomal microarray for patients with intellectual disabilities/developmental delay, autism, and multiple congenital anomalies in a Chinese cohort. *Mol Cytogenet.* 2014;7(1):34.

Kaminsky EB, Kaul V, Paschall J, Church DM, Bunke B, Kunig D, et al. An evidence-based approach to establish the functional and clinical significance of copy number variants in intellectual and developmental disabilities. *Genet Med.* 2011;13(9):777-84.

Lu X-Y, Phung MT, Shaw CA, Pham K, Neil SE, Patel A, et al. Genomic imbalances in neonates with birth defects: high detection rates by using chromosomal microarray analysis. *Pediatrics.* 2008;122(6):1310-8.

Park S-J, Jung EH, Ryu R-S, Kang HW, Ko J-M, Kim HJ, et al. Clinical implementation of whole-genome array CGH as a first-tier test in 5080 pre and postnatal cases. *Mol Cytogenet.* 2011;4(1):12.

Pickering DL, Eudy JD, Olney AH, Dave BJ, Golden D, Stevens J, et al. Array-based comparative genomic hybridization analysis of 1176 consecutive clinical genetics investigations. *Genet Med.* 2008;10(4):262-6.

Shen Y, Irons M, Miller DT, Cheung SW, Lip V, Sheng X, et al. Development of a focused oligonucleotide-array comparative genomic hybridization chip for

Siggberg L, Ala-Mello S, Jaakkola E, Kuusinen E, Schuit R, Kohlhase J, et al. Array CGH in molecular diagnosis of mental retardation - A study of 150 Finnish patients. *Am J Med Genet A.* 2010;152A(6):1398-410.

**Tabla A.5.1. Características de los estudios**

<b>Estudio</b>	<b>País</b>	<b>Año del estudio</b>	<b>Enfermedad</b>	<b>Resultado en pruebas genéticas previas</b>	<b>Edad</b>	<b>Tipo de Acgh</b>	<b>Resolución</b>	<b>Prueba confirmatoria</b>
Baris 2007	EE. UU.	2005	RM, RD, rasgos dismórficos faciales, ACM	Análisis cromosómico normal	No se indica (niños)	BAC	Dirigido	FISH
Shen 2007	EE. UU.	No se indica	RD, RM no explicado, rasgos dismórficos o ACM	Ninguna prueba previa o no se indica	No se indica (niños)	Oligo	Dirigido	FISH, MLPA
Lu 2008	EE. UU.	2006-2007	Anomalías cromosómicas, genitales ambiguos, ACM, rasgos dismórficos, cardiopatía congénita y otras indicaciones (variedad de anomalías incluyendo defectos neuromusculares, craneofaciales, esqueléticos, gastrointestinales, renales, etc.)	Ninguna prueba previa o no se indica	Neonatos (<= 28 días)	BAC y oligo	Dirigido con <i>backbone</i>	Cariotipo, FISH
Pickering 2008	EE. UU.	No se indica	RD/RM no explicado y/o ACM y/o rasgos dismórficos	97,5% con cariotipo normal	No se indica (niños)	BAC	Genoma completo y dirigido	FISH
Siggberg 2010	Finlandia	2005-2008	RM idiopático y/o rasgos dismórficos y/o malformaciones	Cariotipo normal	Rango: 7 meses-18 años	Oligo		MLPA, QF-PCR

**Tabla A.5.1. Características de los estudios**

Estudio	País	Año del estudio	Enfermedad	Resultado en pruebas genéticas previas	Edad	Tipo de Acgh	Resolución	Prueba confirmatoria
Kaminsky 2011	EE. UU.	No se indica	RD no explicado, DI, rasgos dismórficos, ACM, TEA, o características clínicas sugestivas de síndromes cromosómicos	Ninguna prueba previa o no se indica	No se indica (casos mayoritariamente pediátricos)	Oligo	Genoma completo con <i>backbone</i> y dirigido	FISH, QF-PCR, cariotipo, MLPA, aCGH
Park 2011	Corea del Sur	2007-2009	RD o RM, ACM	Ninguna prueba previa o no se indica	Casos postnatales	BAC	Genoma completo y dirigido	FISH, cariotipo
Ahn 2013	Reino Unido	2008 (inicio del estudio)	RD, neurodiscapacidad (autismo, ADHD, etc.), anomalías congénitas, dismorfismos, u otros fenotipos.	QF-PCR normal	Edad mediana: 4 años; rango: recién nacido-78 años	Oligo	Genoma completo	Cariotipo, QF-PCR, FISH, MLPA, aCGH
Byeon 2014	Corea del Sur	2010-2012	RD o RM o convulsiones intratables o rasgos dismórficos	Ninguna prueba previa o no se indica	Edad media: 61,8 meses; rango: 1-22 años	Oligo	Dirigido	FISH
Chong 2014	China	No se indica	DI, RD, RM, TEA, ACM	Cariotipo normal	No se indica (niños)	Oligo	Genoma completo y dirigido	

ACM: anomalías congénitas múltiples; BAC: Bacterial Artificial Chromosome; DI: discapacidad intelectual; FISH: Fluorescent In Situ Hybridization; MLPA: Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification; Oligo: Oligonucleótidos; PCR: Polymerase Chain Reaction; QF-PCR: Quantitative Fluorescence Polymerase Chain Reaction; RD: retraso en el desarrollo; RM: retraso mental; TEA: Trastornos del espectro autista

**Tabla A.5.2. Resultados de los estudios**

<b>Estudio</b>	<b>Enfermedad</b>	<b>Plataforma</b>	<b>Medida de resultado</b>	<b>N</b>	<b>N° casos</b>	<b>Rendimiento de la prueba</b>
Baris 2007	RM, RD, rasgos dismórficos faciales, ACM	BAC	CNV patogénicas	373	20	5%
Shen 2007	RD, RM no explicado, rasgos dismórficos o ACM	Oligo	Desequilibrios genómicos asociados a trastornos conocidos	211	12	5,69%
Shen 2007	RD, RM no explicado, rasgos dismórficos o ACM	Oligo	Desequilibrios genómicos probablemente causales	211	5	2,37%
Lu 2008	Anomalías cromosómicas, genitales ambiguos, ACM, rasgos dismórficos, cardiopatía congénita y otras indicaciones (variedad de anomalías incluyendo defectos neuromusculares, craneofaciales, esqueléticos, gastrointestinales, renales, etc.)	BAC y oligo	CNV clínicamente significativas	638	109	17%
Lu 2008	Anomalías cromosómicas, genitales ambiguos, ACM, rasgos dismórficos, cardiopatía congénita y otras indicaciones (variedad de anomalías incluyendo defectos neuromusculares, craneofaciales, esqueléticos, gastrointestinales, renales, etc.)	BAC V5	CNV clínicamente significativas	197	27	14%
Lu 2008	Anomalías cromosómicas, genitales ambiguos, ACM, rasgos dismórficos, cardiopatía congénita y otras indicaciones (variedad de anomalías incluyendo defectos neuromusculares, craneofaciales, esqueléticos, gastrointestinales, renales, etc.)	BAC V6	CNV clínicamente significativas	175	29	17%
Lu 2008	Anomalías cromosómicas, genitales ambiguos, ACM, rasgos dismórficos, cardiopatía congénita y otras indicaciones (variedad de anomalías incluyendo defectos neuromusculares, craneofaciales, esqueléticos, gastrointestinales, renales, etc.)	Oligo V6	CNV clínicamente significativas	266	53	20%

**Tabla A.5.2. Resultados de los estudios**

<b>Estudio</b>	<b>Enfermedad</b>	<b>Plataforma</b>	<b>Medida de resultado</b>	<b>N</b>	<b>N° casos</b>	<b>Rendimiento de la prueba</b>
Lu 2008	Anomalías cromosómicas y otras	BAC y oligo	CNV clínicamente significativas	21	14	67%
Lu 2008	ACM + otras	BAC y oligo	CNV clínicamente significativas	179	32	18%
Lu 2008	ACM + rasgos dismórficos + otras	BAC y oligo	CNV clínicamente significativas	59	16	27%
Lu 2008	Solo ACM o ACM + otras	BAC y oligo	CNV clínicamente significativas	113	14	12%
Lu 2008	Solo rasgos dismórficos o rasgos dismórficos + otras	BAC y oligo	CNV clínicamente significativas	138	34	25%
Pickering 2008	Sujetos con cariotipo normal y RD/RM no explicado y/o ACM y/o rasgos dismórficos	BAC	CNV clínicamente significativas	1146	91	8%
Pickering 2008	Sujetos con o sin cariotipo normal y RD/RM no explicado y/o ACM y/o rasgos dismórficos	BAC (constitutional)	CNV clínicamente significativas	822	63	8%
Pickering 2008	Sujetos con o sin cariotipo normal y RD/RM no explicado y/o ACM y/o rasgos dismórficos	BAC (1 Mb)	CNV clínicamente significativas	256	38	15%
Shao 2008	Sujetos con cariotipo normal y RD/RM, rasgos dismórficos, ACM, trastornos convulsivos, autismo, otras anomalías del comportamiento	BAC	CNV patogénicas	2550	76	3%
Shao 2008	Sujetos con o sin cariotipo normal y RD/RM, rasgos dismórficos, ACM, trastornos convulsivos, autismo, otras anomalías del comportamiento	BAC	CNV patogénicas	5380	236	4%
Shao 2008	Sujetos con o sin cariotipo normal y RD/RM, rasgos dismórficos, ACM, trastornos convulsivos, autismo, otras anomalías del comportamiento	BAC V5	CNV patogénicas	4493	200	4%
Shao 2008	Sujetos con o sin cariotipo normal y RD/RM, rasgos dismórficos, ACM, trastornos convulsivos, autismo, otras anomalías del comportamiento	BAC V6	CNV patogénicas	887	36	4%

**Tabla A.5.2. Resultados de los estudios**

<b>Estudio</b>	<b>Enfermedad</b>	<b>Plataforma</b>	<b>Medida de resultado</b>	<b>N</b>	<b>Nº casos</b>	<b>Rendimiento de la prueba</b>
Shao 2008	Rasgos dismórficos, ACM o ambos (todos los pacientes)			801	42	5,24%
Shao 2008	Otros (convulsiones, falta de crecimiento, estatura corta, pacientes referidos sin indicaciones, etc.) (todos los pacientes)			1328	63	4,74%
Siggberg 2010	RM idiopático y/o rasgos dismórficos y/o malformaciones	Oligo	Alteraciones de significado clínico conocido	150	28	19%
Kaminsky 2011	RD no explicado, DI, rasgos dismórficos, ACM, TEA, o características clínicas sugestivas de síndromes cromosómicos	Oligo	CNV patogénicas	15749	2321	14,74%
Park 2011	RD o RM, ACM	BAC	CNV clínicamente significativas	407	34	8%
Ahn 2013	RD: neurodiscapacidad (autismo, ADHD, etc.), anomalías congénitas, dismorfismos, u otros fenotipos.	Oligo	CNV patogénicas o no informadas previamente			25%
Byeon 2014	RD o RM o convulsiones intratables o rasgos dismórficos	Oligo	Alteraciones relacionadas con síndromes conocidos	87	19	22%
Byeon 2014	RD o RM o convulsiones intratables o rasgos dismórficos	Oligo	Alteraciones potencialmente causales	87	9	10%
Chong 2014	DI, RD, RM, TEA, ACM	Oligo	CNV patogénicas	105	20	19%



## Anexo 7. Lista de comprobación para aspectos potenciales de tipo ético, organizacional, social y legal (EUnetHTA template) aplicada a la presente revisión sistemática

Nueva tecnología: aCGH

	Sí/No
1. Aspectos éticos	
1.1. ¿Plantea la introducción de esta nueva tecnología y su uso/no uso potencial dilemas éticos adicionales a las de su comparador?	Sí
1.2. Comparando la nueva tecnología con el comparador, ¿existen diferencias que pueden ser éticamente relevantes?	Sí
<p>La nueva tecnología plantea algunos dilemas éticos añadidos entre los que cabe destacar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Utilizada en los contextos adecuados supone una ventaja diagnóstica que puede afectar positivamente al manejo de la enfermedad y proporcionar asesoramiento genético a las familias.</li> <li>• Esta tecnología se utiliza en niños lo que puede tener implicaciones sobre el manejo de la enfermedad de estos pacientes. Asimismo puede utilizarse en contextos neonatales lo que puede afectar a las decisiones reproductivas.</li> <li>• En otros casos la precisión alcanzada por la tecnología puede suponer el hallazgo de anomalías hasta ahora desconocidas y resultados de dudosa o escasa utilidad clínica.</li> <li>• Se plantea la posibilidad de que los pacientes y familiares no comprendan la finalidad experimental o clínica o los resultados de difícil interpretación.</li> <li>• Ante estas incertidumbres es importante considerar el proceso de consentimiento informado y la comunicación de la información, especialmente en el caso de resultados inesperados o de escasa utilidad clínica.</li> </ul>	
2. Aspectos organizacionales	
2.1. ¿Requiere la introducción de esta nueva tecnología y su uso/no uso potencial cambios organizacionales?	Sí
2.2. Comparando la nueva tecnología con el comparador, ¿existen diferencias que pueden ser organizacionalmente relevantes?	Sí
<p>Entre los principales retos organizacionales que plantea esta tecnología encontramos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La incorporación de la prueba supone cambios en el circuito</li> </ul>	

<p>de atención y el flujo de pacientes, lo que requerirá la coordinación conjunta de los distintos servicios/idades implicadas.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se requiere formación adicional para su incorporación a la práctica clínica habitual.</li> <li>• El establecimiento de criterios uniformes de validación, similares a los existentes para otras herramientas diagnósticas, como su validez analítica y clínica (sensibilidad y especificidad para detectar cambios y para el diagnóstico de una enfermedad), y su utilidad clínica (disponibilidad de medidas derivadas de su uso que mejoren el manejo clínico de la patología), resultan imprescindibles para una utilización correcta de esta tecnología.</li> <li>• La necesidad de establecer garantías para el tratamiento y registro adecuado y confidencial de la información genética.</li> </ul>	
<b>3. Aspectos sociales</b>	
3.1. ¿Plantea la introducción de esta nueva tecnología y su uso/no uso potencial dilemas sociales adicionales a los de su comparador?	No
3.2. Comparando la nueva tecnología con el comparador, ¿existen diferencias que pueden ser socialmente relevantes?	No
<b>4. Aspectos legales</b>	
4.1. ¿Plantea la introducción de esta nueva tecnología y su uso/no uso potencial cuestiones legales?	No
4.2. Comparando la nueva tecnología con el comparador, ¿existen diferencias que pueden ser legalmente relevantes?	No
Nota: La evaluación no incluye cuestiones relacionadas con patentes.	

Fuente: Elaboración propia haciendo uso de una plantilla desarrollada por EUnetHTA y a partir de revisiones anteriores sobre el tema:

1) Márquez Calderón S, Castilla Alcalá JA, Briones Pérez de la Blanca E, Carriazo Pérez de Guzmán A. Guía para la toma de decisiones sobre incorporación de nuevas pruebas genéticas en el Sistema Nacional de Salud (Guía Gen). Sevilla: 2006. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo.

2) Instituto Roche. Consenso para la Implementación de los Arrays [CGH y SNP-arrays] en la Genética Clínica. Madrid: Drug Farma; 2012.

## Anexo 8. Estándares de la American College of Medical Genetics

Las recomendaciones propuestas por la American College of Medical Genetics para interpretar e informar las CNV son:

- 1) Comparar las CNV halladas con bases de datos de variación genómica: OMIM, DECIPHER, GeneReviews, etc.
- 2) Considerar el tamaño de la CNV.
- 3) Considerar la función de los genes que componen esa CNV. Pueden ser genes con mutaciones patológicas ya publicadas en la literatura, genes sin mutaciones publicadas o puede ser un intervalo que carezca de genes.
- 4) Comparar las CNV halladas con bases de datos de variación genómica en población general, como la Database of Genomic Variants. A la hora de comparar una CNV hallada en nuestro estudio con esta base de datos, es importante tener en cuenta lo siguiente: si se trata de una ganancia o pérdida de bases, el tamaño de las CNV comparadas (tanto la de la base de datos como la de nuestro estudio), el sexo del individuo (especialmente importante en CNV ligadas al cromosoma X), la validez de la CNV informada en la base de datos y la clínica asociada.
- 5) Valorar e informar la significación clínica de la CNV, es decir, clasificando la CNV en 3 posibles categorías: CNV patogénicas, benignas o de significación clínica incierta (VOUS).
- 6) Valorar la posible herencia de la CNV. Según la CNV se encuentre o no en los progenitores, podemos clasificar la mutación como *de novo* o heredada. Cuando no sea posible analizar a ambos progenitores la CNV será de herencia incierta.

Fuente: Elaboración propia a partir de Kearney HM, Thorland EC, Brown KK, Quintero-Rivera F, South ST; Working Group of the American College of Medical Genetics Laboratory Quality Assurance Committee. American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants. *Genet Med.* 2011 Jul;13(7):680-5. doi: 10.1097/GIM.0b013e3182217a3a. PubMed PMID: 21681106.

## Anexo 9. Valoración de la patogenicidad de un CNV

Según Miller et al. la falta de guías uniformes para el rendimiento clínico esperado del aCGH ha impedido la estandarización de la prueba en la práctica clínica. Es necesaria una interpretación uniforme de los resultados de la prueba. Miller et al. consensuaron los criterios para clasificar CVN en patogénica o benigna.

Criterio primario	Indica que la CNV es probablemente	
	Patogénica	Benigna
1) a) CNV idéntica heredada de progenitor sano.		x
b) CNV alterado o expandido heredado de un progenitor.	x	
c) CNV idéntica heredada de progenitor afectado.	x	
2) a) Similar a un CNV en un pariente sano.		x
b) Similar a un CNV en un pariente afectado.	x	
3) CNV contenida por completo dentro de un desequilibrio genómico definido por una tecnología de alta resolución en una base de datos de CNV de individuos sanos		x
4) CNV coincide con un desequilibrio genómico definido por una tecnología de alta resolución en una base de datos de CNV de individuos con DI/RD, TEA, o ACM	x	
5) CNV coincide con coordinadas genómicas para un síndrome conocido (esto es, previamente publicado o síndromes de duplicación o deleción bien reconocidos.	x	

Criterio primario	Indica que la CNV es probablemente	
	Patogénica	Benigna
6) CNV contiene genes enfermos reportados en la base de datos OMIM	x	
7)		
a) CNV rica en genes	x	
b) CNV pobre en genes		x
Hallazgos generales		
1)		
a) CNV es una delección	x	
b) CNV es una delección homocigótica	x	
2)		
a) CNV es una duplicación (genes sensible a dosis no conocidos)		x
b) CNV es una amplificación (ganancia mayor de 1 copia)	x	
3) CNV está vacío de elementos reguladores conocidos		x

Fuente: Traducción a partir de Iyer 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(5):749–64.



