

**UTILIDAD DEL FACE2GENE COMO HERRAMIENTA DIAGNÓSTICA DE
SÍNDROMES GENÉTICOS EN CONSULTA DE PEDIATRÍA**

JUAN SEBASTIÁN ARIAS FLÓREZ



**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD - ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA
BUCARAMANGA
2022**

**UTILIDAD DEL FACE2GENE COMO HERRAMIENTA DIAGNÓSTICA DE
SÍNDROMES GENÉTICOS EN CONSULTA DE PEDIATRÍA**

JUAN SEBASTIÁN ARIAS FLÓREZ

**Trabajo de grado para optar por el título de
Especialista en Pediatría**

Directo:

Gustavo Adolfo contreras García

MD, Especialista en Genética médica y Bioética.

Codirectora:

Claudia Paola Acevedo Villafañe

MD, Especialista en Pediatría

Auxiliares de investigación:

Ariana Villareal Gómez

Laura Viviana Chaparro Zaraza

Estudiantes de XII Semestre de Medicina.

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD - ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA
BUCARAMANGA**

2022

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo de grado se pudo lograr gracias al esfuerzo de muchas personas, todas las que estuvieron presente y aportaron algo en mi proceso como Pediatra. El apoyo de un estudiante se basa en las personas que en muchas oportunidades han sido el soporte para que este trabajo saliera adelante a pesar de las adversidades.

En primer lugar, quiero dar gracias a Dios, por ser uno de los pilares de mi vida, acompañarme e iluminarme, porque estoy aquí gracias a el camino que el labro para mí, por haber puesto en mi vida a todas esas personas que han sido vitales para que pudiera llegar a este momento de mi vida.

A mi madre porque ha sido el claro ejemplo de lo que quiero llegar a convertirme como profesional y como persona. A mi padre, que nunca me ha abandonado en todo proceso que me propongo. Ambos velando siempre por mi bienestar.

A Natalia Rico, por todo su amor, porque me ayudó a superar miles de dificultades, siempre tuve el apoyo que necesitaba, el aliento a seguir adelante, a construir mi futuro.

A Deisy, Andrea y Rosario, por bríndame su ánimo, su confianza y amistad. A el Dr. German Pradilla, como nuestro tutor y padre adoptivo, siempre a nuestra defensa con protección y entereza.

A Gustavo Contreras, mi director de tesis, gracias por llegar a ser mi ejemplo como profesional, como profesor, como investigador y como amigo, y mostrarle lo hermoso que puede llegar a ser la genética.

CONTENIDO

	Pág.
• RESUMEN	8
• INTRODUCCIÓN	10
1. ESTADO DEL ARTE	12
1.1 ANTECEDENTES TECNOLÓGICOS	12
1.2 ANÁLISIS DEL 2D Y 3D	12
1.3 DESCRIPCIÓN FACE2GENE	14
1.4 MODELO DEEPGESTALT	14
1.5 ESTUDIOS USANDO FACE2GENE	15
1.6 PROBLEMAS CON LA APLICACIÓN	17
• 2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	19
• 3. OBJETIVOS	20
3.1 OBJETIVO GENERAL	20
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	20
4. METODOLOGÍA	21
5. RESULTADOS	25
6. DISCUSIÓN	34
7. CONCLUSIÓN	39
• BIBLIOGRAFÍA	40
• ANEXOS	47

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Modelo de DeepGestalt. Tomado de Gurovich et al. (32)	15
Figura 2. Imágenes compuestas, izquierda patrón generado por la aplicación, medio nuestro grupo 1 Síndrome Down (44 pacientes), derecha nuestro grupo control población sana (25 pacientes). Sx: Síndrome. Fuente: Face2Gene	29
Figura 3. Matriz de confusión. En verde se resaltan los valores de verdaderos positivos. Las otras tasas representan errores (falso positivo y falso negativo). Sx: Síndrome. Fuente: Face2Gene	31
Figura 4. Grafica de Curva ROC, con Área bajo la curva (AUC) de 0,994 para el primer diagnóstico. Sx: Síndrome. Fuente: Face2Gene	31

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Características Sociodemográficas de los grupos.	26
Tabla 2. Motivo de consulta de pediatría del grupo 3.	27
Tabla 3. Diagnósticos del grupo 2, posición en lista de Face2Gene.	28
Tabla 4. Tabla 2x2 del análisis estadístico del grupo 1 vs grupo 2 incluyendo síndrome de Down entre los 30 diagnósticos sugeridos como falsos positivos. Realizado con Corrección de Yates.	32
Tabla 5. Tabla 2x2 del análisis estadístico del grupo 1 vs grupo 3 incluyendo síndrome de Down entre los 30 diagnósticos sugeridos como falsos positivos. Realizado con Corrección de Yates.	33

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexos A. Consentimiento informado	47
Anexos B. Asentimiento informado de menor de edad (7-12 años)	52
Anexos C. Conceptualización de las variables	54
Anexos D. Planilla de recolección de datos	56
Anexos E. Aval de comités de ética	58

● RESUMEN

TITULO: UTILIDAD DEL FACE2GENE COMO HERRAMIENTA DIAGNÓSTICA DE SÍNDROMES GENÉTICOS EN CONSULTA DE PEDIATRÍA*

AUTORES¹: Juan Sebastián Arias-Flórez^{1a-e}, Laura Viviana Chaparro-Zaraza^{2ace}, Ariana Villarreal-Gómez^{2ace}, Claudia Paola Acevedo-Villafañe^{3bde}, Gustavo Adolfo Contreras-García^{4ade}

PALABRAS CLAVE: Reconocimiento facial, Síndrome de Down, Reconocimiento facial automatizado, Inteligencia artificial.

DESCRIPCIÓN: La variabilidad de fenotipo entre diferentes pacientes de una misma enfermedad genética suele generar dificultades en aproximación diagnóstica, el uso de nuevas tecnologías como el análisis facial por inteligencia artificial surge como nueva herramienta de ayuda. Face2Gene® entrega una lista de opciones diagnósticas y su probabilidad derivada de las fotos; se evalúa el rendimiento diagnóstico de la aplicación en nuestra población. Estudio de tecnología diagnóstica con muestreo tipo casos y controles en pacientes <12 años divididos en 1 grupo con síndrome de Down (SD), y 2 grupos controles, con patologías genéticas (diferentes a SD), y de pediatría general con 44, 25 y 25 pacientes respectivamente. Análisis de datos con curvas ROC, sensibilidad, especificidad e intervalos de confianza del 95%. De los 44 pacientes del grupo 1, siempre el primer diagnóstico fue SD, el porcentaje fue alto en 38/44 con los 6 restantes porcentaje medio. Valores predictivos positivos altos para el grupo 1, medios para el grupo 2, en comparativa con los controles sanos. El área bajo la curva ROC es de 0.994 para el grupo SD. Para SD la sensibilidad y especificidad es alta para realizar diagnóstico, similar a otros estudios que llegan cerca al 100%; los otros síndromes genéticos se individualiza los casos debido a que el rendimiento depende de la prevalencia de la enfermedad y cantidad de fotos cargadas a la aplicación. El análisis facial en las enfermedades genéticas tiene rendimiento demostrado aprovechable en la consulta para reducir tiempos y costos.

* Trabajo de grado

¹ 1 Residente III año de Pediatría. 2 Estudiantes XI semestre, Medicina. 3 Médico, Especialista en Pediatría. 4 Médico, Especialista en Genética Médica. a) Grupo de investigación en Genética Humana UIS (GENEHUIS). b) Grupo de investigación PAIDOS. c) Semillero de Investigación en Genética Humana (SIGENH). d) Hospital Universitario de Santander, Bucaramanga-Colombia. e) Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga-Colombia

ABSTRACT

TITLE: USEFULNESS OF FACE2GENE AS A DIAGNOSTIC INSTRUMENT FOR GENETIC SYNDROMES IN PEDIATRIC CONSULT*

AUTHORS²: Juan Sebastián Arias-Flórez^{1a-e}, Laura Viviana Chaparro-Zaraza^{2ace}, Ariana Villarreal-Gómez^{2ace}, Claudia Paola Acevedo-Villafañe^{3bde}, Gustavo Adolfo Contreras-García^{4ade}

KEY WORDS: Facial recognition, Down syndrome, Automated facial recognition, Artificial intelligence.

DESCRIPTION: Phenotypic variation between patients of a genetic disease tends to hinder the diagnostic approach. Employment of new technologies, such as facial recognition through artificial intelligence, arises as a helpful tool. Face2Gene® suggests a cluster of syndromes and its probability, based on photos of the patient. In this study we assess diagnostic performance of Face2Gene in our population, through a diagnostic test study with case-control sampling strategy, in patients <12 years old, divided into one group with Down Syndrome (SD) and two control groups, with genetic diseases different from SD, and pediatric diseases in general; with 44, 25 and 25 patients respectively. Data analysis through ROC curves, sensitivity, specificity, and 95% confidence intervals was performed. In all of 44 patients in group 1, first suggested diagnosis was SD, probability was high in 38/44, the remaining 6 with medium probability. High positive predictive values for group 1, and intermediate for group 2, in comparison with healthy controls. ROC area under the curve was 0.994 for SD group. Sensitivity and specificity for SD diagnosis were high, in concordance with other studies with values close to 100%. In other genetic syndromes cases must be individualized since performance relies on prevalence of the disease and the amount of uploaded photos to the application. Facial analysis in genetic diseases has an adequate performance, useful in pediatric consult for reducing costs and time.

* Graduation project

² 1 Resident III year of Pediatrics. 2 Students XI semester, Medicine. 3 Doctor, Specialist in Pediatrics. 4 Doctor, Specialist in Medical Genetics. a) Research Group in Human Genetics UIS (GENEHUIS). b) PAIDOS research group. c) Seedbed of Research in Human Genetics (SIGENH). (d) University Hospital of Santander, Bucaramanga, Colombia. (e) Industrial University of Santander, Bucaramanga-Colombia

● INTRODUCCIÓN

En la actualidad existen dificultades en la valoración de las alteraciones fenotípicas dadas por patología genética; incluso, puede llegar a ser problemático para los genetistas de experiencia (1). Las enfermedades genéticas, en su mayoría, tienen un patrón fenotípico específico con el cual se puede identificar la entidad y realizar el diagnóstico; sin embargo, el incremento progresivo de enfermedades con sus respectivas descripciones no permite tener todo el conocimiento de todos los patrones, lo que hace arduo el trabajo e impide lograrlo oportunamente (2).

Dadas estas dificultades, y debido al limitado acceso a especialistas en dismorfología o genética en muchas partes del mundo, las nuevas herramientas tecnológicas permitirían mejorar la eficiencia y oportunidad del diagnóstico de los pacientes con enfermedades genéticas. El Face2Gene® (FDNA Inc., Boston, MA) es un grupo de aplicaciones gratuitas con las que por medio del análisis facial por inteligencia artificial de fotos bidimensionales entregan una lista de opciones diagnósticas y su probabilidad de existir, lo que hace que se disminuyan los tiempos de atención, diagnóstico y tratamiento, lo que mejora la calidad de vida de las personas con patología genética (3).

El análisis facial dado por Face2Gene se ha utilizado para el diagnóstico de síndrome Síndrome de Down (4–6), deficiencia de fosfomanomutasa-2 (7,8), Xia-Gripp (9), 3MC (10) y displasia cerebro-facio-torácica (11), Mucopolisacaridosis (MPS) (12) entre otras (12–14); teniendo muy buen rendimiento como herramienta diagnóstica. Sin embargo, los criterios diagnósticos fenotípicos de muchas enfermedades genéticas se hicieron en población Caucásica, por lo que los patrones morfológicos limitan su uso en otras poblaciones con rasgos fenotípicos

propios de cada una de ellas, como la nuestra (15,16). En consecuencia, ¿se puede hacer la recomendación de utilizar esta herramienta tecnológica para hacer diagnóstico en patologías genéticas en nuestra población? Esto lleva a evaluar el rendimiento diagnóstico de la aplicación Face2Gene en pacientes con patologías genéticas en población latinoamericana, inicialmente evaluada con síndrome de Down, debido a que es la cromosomopatía más prevalente a nivel mundial y una de las condiciones que tienen más rasgos faciales (17,18).

1. ESTADO DEL ARTE

a. 1.1 ANTECEDENTES TECNOLÓGICOS

Gracias al desarrollo en tecnología, hoy en día conocemos cada vez más sobre las patologías que nos afectan, descubrir sus causas y la ubicación molecular de esta o su ubicación en el genoma; esto ayuda a que sea posible realizar el diagnóstico genético y alcanzar una mejor clasificación genotipo-fenotipo para enfocar su manejo. Hoy en día se conoce que hay cerca de 6000 a 8000 enfermedades raras que sufren varios pacientes, a esto se le suma que cerca del 30% de estos síndromes tienen alguna alteración facial (19,20), lo que constituye una consideración importante para el entrenamiento en dismorfología para los médicos.

b. 1.2 ANÁLISIS DEL 2D Y 3D

Para los inicios de esta década no se tenía estandarizado los puntos de referencia para el análisis de las fotografías en 2D, pues la utilización de estas nuevas tecnologías en el reconocimiento de patologías genéticas es reciente (21). Inicialmente se planteó la necesidad de hacer análisis de fenotipos a través de fotografías, por esto fueron creadas cabinas fotográficas, donde se utilizaban varias cámaras para captar las imágenes y a través de éstas realizar las medidas directamente para reportar los posibles diagnósticos (22). Esta idea no fue bien recibida, debido a la dificultad técnica para tomar las fotos, dada por las numerosas cámaras, el tipo de iluminación, la calidad de las fotos, así como contar con la colaboración del paciente y del familiar si se trataba de un menor de edad y el tiempo que tomaba hacer el análisis, entre otros.

Posteriormente, en 2007 Hammond (21) inició con la propuesta de utilizar las imágenes 3D para corregir las imperfecciones de las cabinas fotográficas y las fotos 2D. Para este estudio, evaluó 72 parámetros de los síndromes de Noonan, Williams, velocardiofacial y X frágil, demostrando el potencial de comparación de las caras sindrómicas promedios y las comparaciones codificadas por distancia de color con el grupo control. Además, en publicaciones posteriores se mejoraron las técnicas de análisis en 3D, optimizando los algoritmos, con los cuales se determinaron los puntos de referencia, y se incluyeron valores fotométricos (color) para los análisis (23).

Por otro lado, las fotos 2D seguían en auge a pesar de sus limitaciones. Uno de los primeros estudios registrados sobre análisis de fotografías bidimensionales es el de Zhao *et al*, en el año 2013 (24), quienes emplearon nuevos algoritmos con los cuales crearon un nuevo modelo de análisis tecnológico, en el que describieron con exactitud los puntos a tener en cuenta en el estudio de fotografías y explican matemáticamente las fórmulas con las cuales el método tecnológico realiza su interpretación, en esa ocasión, de pacientes con síndrome de Down. Primero definieron los puntos faciales en boca, ojos y nariz, que se van a evaluar a la hora de comparar con los pacientes controles, teniendo las medias de estas medidas; posteriormente, fueron extraídas las características geométricas de los puntos anatómicos y las características de textura basados en un patrón binario local, y cada punto de referencia a través de ventanas de tamaño variable (*size-variant windows*). Otros estudios emplearon la misma metodología utilizada por Zhao *et al*; por ejemplo, estudios donde lograron identificar cuáles son las características faciales más prevalentes, que son independientes de la raza y etnia a través de fotos en 2D, en los pacientes con enfermedades como síndrome de Down, Turner, Noonan, Williams–Beuren y 22q11.2, todos realizados por el grupo de trabajo de Kruszka *et al* (25–29). Los aportes encontrados por Kruszka *et al*, mejoraron la calidad en la enseñanza de patrones de fenotipo y disminuye los tiempos de

diagnóstico de los síndromes, al tener menos rasgos característicos fijos que se deben evaluar al ser los más constantes y que no varían con la etnia (25,26).

c. 1.3 DESCRIPCIÓN FACE2GENE

Desde el año 2011, existe Face2Gene, un conjunto de aplicaciones para analizar el fenotipo que facilitan evaluaciones genéticas completas y precisas. Son aplicaciones gratuitas para celulares, tabletas y computadores, trabajando en línea vía internet; es utilizada en más de 130 países, por cerca del 70% de los genetistas en más de 2000 sitios. FDNA, la empresa creadora de estas aplicaciones, se posiciona como la empresa estadounidense con la base de datos fotográficos más grande en el mundo al utilizar la tecnología de captura de *FDNA's next-generation phenotyping* (NGP) (30).

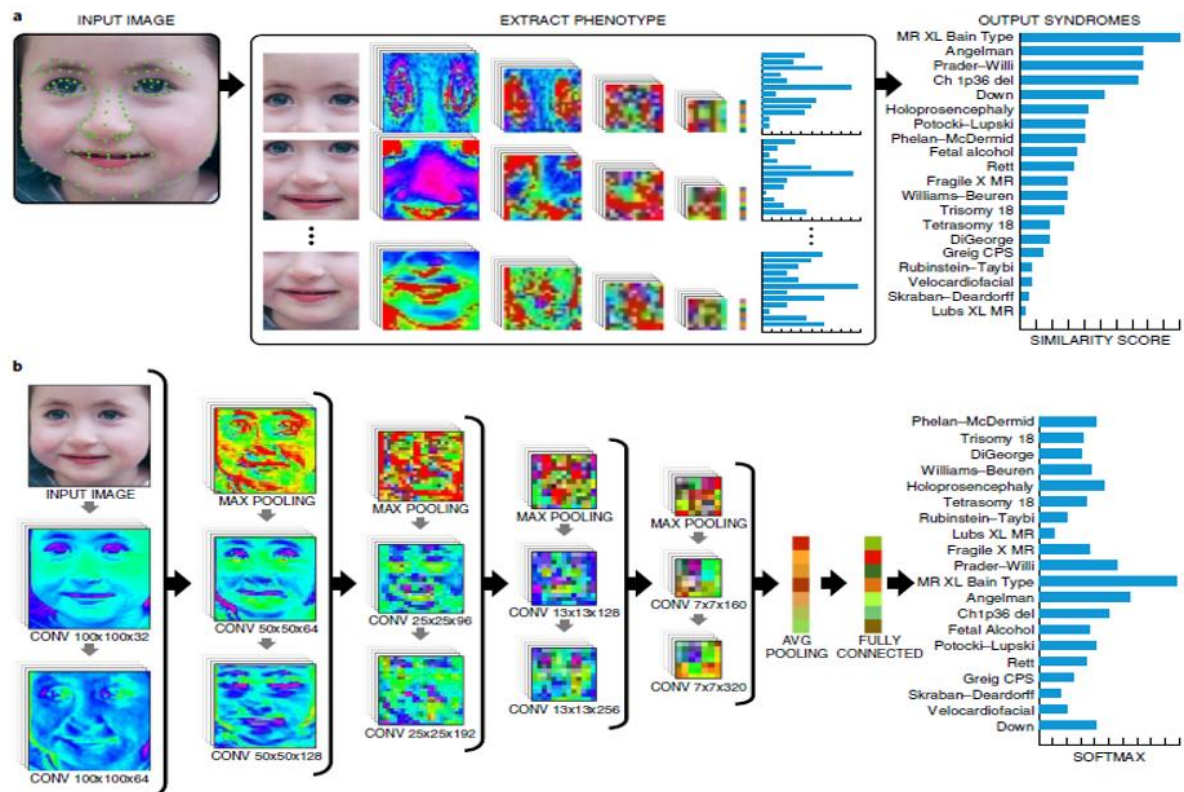
El reconocimiento facial se hace por medio de *DeepFace*, un sistema creado por Facebook®, que a su vez usa las *Deep Convolutional Neural Networks* (DCNNs), las cuales trabajan a manera de inteligencia artificial con nueve capas de conexiones de más de 120 millones de enlaces; su proporción de acierto es cercana al 97%. Esto se logra gracias al algoritmo de entrenamiento automático que utiliza, el aprendizaje profundo o *Deep Learning*, el cual mejora la precisión con cada foto agregada, llegando casi al nivel de discriminación humana (31).

d. 1.4 MODELO DEEPEGESTALT

Face2Gene mejora el método de DeepFace porque utiliza un nuevo proceso llamado DeepGestalt que integra las DCNNs, tomando más de 120 puntos de referencia (figura 1). Separan la imagen en varias partes para un análisis individual de cada una de estas, se involuciona a 100x100 píxeles, utiliza la NGP para

convertirlos en vectores de información con los cuales sugieren una lista de posibles diagnósticos genéticos por cada subparte analizada. Posterior a esto se unen las listas y dan un rango porcentual de cada diagnóstico sugerido (32).

Figura 1. Modelo de DeepGestalt. Tomado de Gurovich et al. (32)



e. 1.5 ESTUDIOS USANDO FACE2GENE

Gracias al método de DeepGestalt utilizado por Face2Gene, se han realizado múltiples trabajos en los que se correlaciona genotipo-fenotipo (32–39) teniendo niveles de rendimiento muy altos; incluso, algunos trabajos tienen presentes variables que pueden ser confusas a la hora de valorar una patología genética como etnia (33,40–42). Algunos de estos estudios comparan los niveles de sensibilidad,

especificidad y precisión con valores de p incluidos frente a lo que definen médicos especialistas en dismorfología. Esto fue demostrado por Gurovich *et al* (32), quienes compararon el uso de Face2Gene contra los especialistas en dismorfología, los niveles de precisión en patologías como Cornelia de Lange o síndrome Angelman rondaron el 75 y 85% en comparación con 96-100%, del DeepGestalt (32). Otro uso que fue dado a la aplicación es un modelo *Gestalt* especializado; su objetivo es pretender subclasificar los diferentes genotipos de un mismo síndrome, para esto se evaluaron las 5 subclasificaciones de Síndrome de Noonan, de esta evaluación se obtuvo un porcentaje de acierto de 64% (IC 95%, 44–84%) versus una probabilidad aleatoria del 20%.

El doctor Richard A. Gibbs, en su estudio de descripción de espectro de síndrome de Xia-Gibbs, incluyó una imagen compuesta de Face2Gene donde resume las particularidades faciales superpuestas determinando que frente ancha, hipertelorismo, puente nasal plano y labio superior delgado son las características más frecuentes de estos pacientes (39). Gracias a este, su uso en síndromes tan infrecuentes como el síndrome de Xia-Gibbs, permite a la aplicación alimentarse de datos y generar memoria de las principales características fenotípicas faciales con las cuales la aplicación interpretará cuando se encuentre nuevamente con un paciente similar en otra parte del mundo. Estudios similares utilizaron por igual las fotografías de los pacientes para generar las imágenes compuestas en pacientes con Deficiencia de fosfomanomutasa-2 (43,44), Xia-Gripp (38), 3MC (45), displasia cerebro-facio-torácica (37), entre otros (14,46,47).

En Japón, Mishima *et al*, (42) encontraron como dificultad mayor el número de síndromes genéticos que vienen en aumento, imponiendo un reto a los genetistas clínicos, junto a las alteraciones faciales que comparten su población en general con algunos síndromes. Esto generó la necesidad de estudiar directamente la

aplicación Face2Gene para el grupo de síndrome de Down y otros síndromes genéticos, encontrado niveles de sensibilidad de hasta 100% en los pacientes con síndrome de Down menores de 20 años y 82.2% en los mayores de 20 años. Para los otros síndromes detectó sensibilidades muy bajas de hasta 42.9%, este resultado tan bajo se debe a que la aplicación incluyó pacientes previamente conocidos y otros pacientes con síndromes nuevos para la aplicación, los cuales no tenía integrados en su base de datos.

f. 1.6 PROBLEMAS CON LA APLICACIÓN

Los criterios diagnósticos fenotípicos de muchas enfermedades genéticas se hicieron en población Caucásica, sumado a esto, la mayoría de las fotos que alimentan Face2Gene es de esta población, lo que supone un reto mayor en los diagnósticos de otros tipos de población. Las etnias entran a jugar un papel importante, debido a que muchas alteraciones menores como fisuras palpebrales o puente nasal ancho pueden ser normales en otras poblaciones (población asiática, africana, etc.), por esto el trabajo global ayuda a disminuir el error y mejorar la precisión diagnóstica. Este mismo problema, lo tuvo presente autores como Vorravanpreecha *et al*, en Tailandia o Lumaka *et al*, en el Congo con pacientes con síndrome de Down, donde describen las dificultades que se pueden tener a la hora de realizar un diagnóstico genético con hallazgos similares a la población en general. A pesar de las diferencias étnicas, con estos estudios en solo pacientes con síndrome de Down, se lograron porcentajes por encima de 95% con curvas ROC muy significativas (40–42).

Gracias a los hallazgos de los investigadores previamente mencionados, se puede deducir que las aplicaciones asociadas a Face2Gene como herramienta de diagnóstico genético tienen alto rendimiento; sin embargo, no hay estudios

realizados en población colombiana con el cual establezcamos un concepto definitivo de la utilidad de esta aplicación, descubrir si existen alteraciones faciales que destaquen gracias a nuestra etnia respecto a las características fenotípicas de otras poblaciones, y los posibles errores diagnósticos que puedan existir; razón por la cual es importante realizar una evaluación de la herramienta en población colombiana.

- **2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Existe concordancia en los diagnósticos citogenéticos de pacientes con síndrome de Down vs las impresiones diagnósticas realizadas por fotos en la aplicación Face2Gene?

- **3. OBJETIVOS**

- a. 3.1 OBJETIVO GENERAL**

Determinar los indicadores de desempeño de la aplicación FACE2GENE como herramienta diagnóstica en pacientes pediátricos con síndrome de Down de población colombiana.

- b. 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Realizar la caracterización demográfica de los pacientes con síndrome de Down, del grupo controles con otras enfermedades genéticas que tienen diagnóstico citogenético/molecular, atendidos en la consulta externa de genética y del grupo control de pacientes de pediatría sin patología genética aparente de consulta externa.
- Establecer directamente los niveles de sensibilidad y especificidad según el mejor punto de corte derivado de las curvas ROC.
- Estimar los valores predictivo positivo y negativo, las razones de verosimilitud positiva y negativa de la aplicación FACE2GENE en el síndrome de Down.

4. METODOLOGÍA

4.1 TIPO DE PROYECTO El proyecto de investigación abarca el área de genética y pediatría; corresponde a un estudio de tecnología diagnóstica con muestreo de tipo casos y controles. El tiempo de recolección de los pacientes comprendió los meses de mayo 2020 – mayo 2021, en el servicio de consulta externa del Hospital Universitario de Santander (HUS), en las consultas de genética y de pediatría y adicionalmente el consultorio particular del Dr. Gustavo Contreras.

4.2 POBLACIÓN Pacientes menores de 12 años con fenotipo compatible con síndrome de Down, de cualquier grupo étnico colombiano.

4.2.1 Población de estudio Paciente menores de 12 años con alteraciones fenotípicas que tengan síndrome de Down con confirmación diagnóstica citogenética y que asisten a consulta externa de genética.

4.3 DEFINICIÓN DE GRUPOS Para hacer el análisis del estudio se recolectaron 3 grupos de pacientes, el primero es el grupo de pacientes con síndrome de Down; los otros dos grupos son controles, uno con patologías genéticas confirmada mediante prueba molecular y otro sin patología genética aparente, determinado por historia clínica o sin alteración fenotípica. Previa firma del consentimiento informado, donde se autorizó la toma de fotos y la recolección de los datos de la historia clínica, considerando los criterios de inclusión para construir los grupos. Los criterios son los siguientes:

Grupo 1 – Casos:

- Pacientes menores de 12 años de cualquier grupo étnico latinoamericano.
- Tener diagnóstico síndrome de Down confirmado con prueba genética como Cariotipo o hibridación fluorescente *in situ* (FISH).

Grupo 2 – Controles A:

- Pacientes menores de 12 años de cualquier grupo étnico latinoamericano.
- Tener diagnóstico de algún tipo de síndrome genético diferente a síndrome de Down, confirmado con prueba genética como cariotipo bandeado G, hibridación fluorescente *in situ*, *multiplex ligation-dependent probe amplification* (MLPA), *next-generation sequencing* (NGS), *array comparative genomic hybridization* (aCGH), análisis de metilación, determinación enzimática, o exoma clínico y trio.

Grupo 3 – Controles B:

- Pacientes menores de 12 años de cualquier grupo étnico latinoamericano.
- Pacientes que asistan a consulta de pediatría para control de niño sano, no tener patología genética ni ser remitido a genética clínica.
- Contar con menos de 3 anomalías menores según la Guía del Ministerio: “Detección de anomalías congénitas en el recién nacido” (48).

El único criterio de exclusión que se anticipó común a los tres grupos fue aquellos pacientes que retiraron los datos por decisión propia o familiar al retirar el consentimiento informado/asentimiento.

4.4 CÁLCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA Se realizó un muestreo no probabilístico, con 95% intervalo de confianza, para detectar una sensibilidad de 80% (error de 10%) y una especificidad de 90% (error de 10%), lo que implicó evaluar 44 pacientes con síndrome de Down y tener como control 50 pacientes: 25 pacientes del grupo 2 y 25 pacientes del grupo 3.

4.5 PROCEDIMIENTOS En cada consulta, al paciente, y su familiar o acudiente responsable del menor se le explicó previamente el objetivo del trabajo, se entregó el consentimiento/asentimiento informado según correspondió al grupo y capacidad del paciente y se le explicó la política de privacidad de la aplicación. Se tomaron las fotos de la cara del paciente frontal y lateral (dos o más fotos, de las cuales una estrictamente tiene que ser frontal). Las fotografías fueron analizadas por la aplicación Face2gene® en su versión Research (FDNA Inc., Boston, Massachusetts). Se anotaron en el formato de recolección los datos básicos sociodemográficos y los datos del análisis las fotos de los que aceptaron y firmaron el consentimiento; se llevó el conteo de rechazos para posteriormente informarlos.

El análisis de las fotos se basó en medidas geométricas de las características faciales; esto proporcionó un porcentaje de acierto diagnóstico llamado Gestalt, este porcentaje se mide a través de una barra de colores con lo que los pacientes fueron agrupados como bajo, medio o alto. Las variables independientes que se tuvieron en cuenta fueron edad, sexo, lugar de nacimiento, procedencia o donde vive, edad materna y edad paterna. Se asignó como etnia en la aplicación la clasificación para latinoamericanos. La variable dependiente fue la probabilidad que estima la aplicación de que las imágenes procesadas correspondan a una persona con síndrome de Down.

4.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO Los datos recolectados en el formato de recolección fueron introducidos en el software Face2Gene en su versión clínica; de los datos de la versión clínica se envió a su versión *Research* con los cuales se obtuvieron las gráficas y tablas. Los datos sociodemográficos fueron analizados en el software STATA 16.1 (StataCorp LLC, College Station, EU). Se estimaron curvas ROC (grupo 1 vs grupo 2, grupo 1 vs grupo 3) para encontrar el mejor punto de corte de la probabilidad de ser un paciente con Down; luego de definido este punto, se estimó en forma directa sensibilidad, especificidad, las razones de verosimilitud positiva y negativa e intervalos de confianza del 95% (IC95%); el valor de p estadísticamente significativo es el menor a 0,05. A través del teorema de Bayes se calcularon los valores puntuales de los valores de probabilidad post-prueba positiva y negativa. (49). Se compararon los datos obtenidos con la literatura médica disponible de la aplicación en otras poblaciones. Se presentó el proyecto con sus resultados 2 congresos de índole nacional y 2 internacionales en modalidad póster y presentación oral.

5. RESULTADOS

Se realizó recolección de los pacientes hasta completar la muestra estimada, entre junio de 2020 hasta mayo de 2021. Se captaron 94 pacientes: 44 de 67 invitados a participar en el grupo 1, 25 de 36 invitaciones al grupo 2, y 25 de 25 del grupo 3. La descripción básica de los grupos está representada en la Tabla 1. La edad de los pacientes va desde los 3 meses hasta los 12 años, con media de 4 años.

Los estudios genéticos realizados corresponden en el grupo 1 en su mayoría a cariotipo bandeado G; solo un paciente tuvo diagnóstico prenatal con FISH. Del grupo 1, 43 pacientes tienen trisomía 21 libre o universal (47,XX,+21 y 47,XY,+21), solo 1 paciente fue resultado de trisomía con inversión del cromosoma 9 (47,XX, inv(9)(p13q21),+21) . Del grupo 2 las pruebas citogenéticas encontradas en su mayoría fueron: NGS en 11 casos (44%), Metilación en 4 casos (16%), aCGH en 3 casos (12%), FISH en 3 casos (12%) entre otras. Los pacientes del grupo 3 consultó por riesgo de desnutrición, dermatitis, cefalea o convulsiones, entre otras (Tabla 2); ningún paciente del grupo 3 tenía razones para ser referido a genética.

El grupo 1 fueron todos síndrome de Down (n=44); en el grupo 2 se detectaron en forma primaria 21 patologías genéticas diferentes, siendo la más frecuentes el síndrome de Prader Willi, el de Williams-Beuren y la delección 22q11.2 (Tabla 3). Se encontraron siete pacientes (con diagnóstico molecular) para los cuales la aplicación no los reconoció dentro de los posibles 30 primeros diagnósticos. Del grupo 3, 3 pacientes la aplicación interpretó la probabilidad intermedia para los diagnósticos de síndrome de Down, síndrome de Noonan y síndrome de Prader-Willi, de los diagnósticos más frecuentes que sugirió la aplicación con probabilidad baja fue síndrome de Klinefelter (n=4), síndrome de Prader-Willi (n=3), y síndrome de Noonan, Silver-Russell y Williams-Beuren (n=2 c/u).

Tabla 1. Características Sociodemográficas de los grupos.

Característica	Grupo			Valor de p
	1 (n=44)	2 (n=25)	3 (n=25)	
Sexo masculino	28 (63,6%)	9 (36%)	10 (40%)	0,044
Edad (años cumplidos) *	4,43 (3,1)	6,5 (3,0)	3,6 (3,5)	
Rangos de edad en años	0,5 - 11	2,0 - 12	0,3 - 11	
Lugar de procedencia				
Santander	34 (77,2%)	20 (80%)	25 (25%)	0,155
Norte de Santander	4 (9%)	1 (4%)	0 (0%)	
Cesar	3(6,9%)	2 (8%)	0 (0%)	
Boyacá	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)	
Tolima	1 (2,3%)	0 (0%)	0 (0%)	
Casanare	1 (2,3%)	0 (0%)	0 (0%)	
Arauca	1 (2,3%)	1 (4%)	0 (0%)	
País de nacimiento				
Colombia	42 (95,3%)	25 (100%)	19 (76%)	0,384
Venezuela	1 (2,3%)	0 (0%)	6 (24%)	
Alemania	1 (2,3%)	0 (0%)	0 (0%)	
Lugar de nacimiento en Colombia				
Santander	32 (76,2%)	20 (80%)	18 (94,7%)	
Cesar	3 (7,1%)	2 (8%)	0 (0%)	
Norte de Santander	4 (9,5%)	1 (4%)	1 (5,3%)	
Arauca	1 (2,4%)	1 (4%)	0 (0%)	
Cundinamarca	1 (2,4%)	0 (0%)	0 (0%)	
Meta	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)	
Guajira	1 (2,4%)	0 (0%)	0 (0%)	

Edad de los padres en años			
Edad del padre al nacer el paciente*	35,14 (9,8)	34,56 (7,8)	30,87 (9,3)
Rango de edad del padre al nacer el paciente*	17 - 64	20 - 51	20 - 56
Edad de la madre al nacer el paciente*	32,8 (7,7)	31,9 (7,9)	24,1 (6)
Rangos de edad de la madre al nacer el paciente*	15 - 47	16 - 50	16 - 42
*Mediana y desviación estándar (DE)			

Tabla 2. Motivo de consulta de pediatría del grupo 3.

Diagnóstico	Pacientes	%
Patología de neurológica	7	28
Patología de la piel	6	24
Patología endocrinológica	3	12
Riesgo de desnutrición	3	12
Estreñimiento crónico	2	8
Infección de vías urinarias	2	8
Dacriostenosis	1	4
Síndrome bronco obstructivo recurrente	1	4
Total	25	100

Tabla 3. Diagnósticos del grupo 2, posición en lista de Face2Gene.

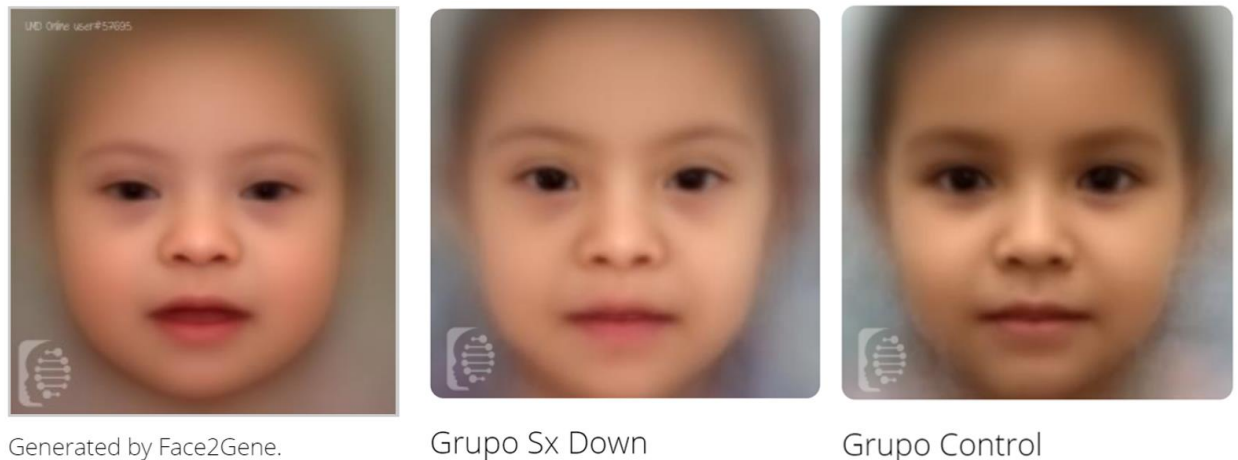
Diagnóstico grupo 2	#OMIM	Pacientes n= 25	#Puesto en diagnósticos sugeridos por Face2Gene
Síndrome Prader-Willi	176270	3 (12%)	1/2/2
Síndrome de delección 22q11.2	611867	2 (8%)	1/1
Síndrome Williams-Beuren	194050	2 (8%)	1/1
Síndrome Muenke	602849	1 (4%)	1
Síndrome Pallister-Killian	601803	1 (4%)	1
Síndrome Rubinstein-Taybi	180849	1 (4%)	1
Síndrome Silver-Russell	180860	1 (4%)	1
Síndrome Sotos	117550	1 (4%)	1
Mucopolisacaridosis tipo II	309900	1 (4%)	2
Síndrome Rett	312750	1 (4%)	3
Síndrome Craniofrontonasal	304110	1 (4%)	5
Síndrome Phelan-McDermid	606232	1 (4%)	6
Mucopolisacaridosis tipo IVA	253000	1 (4%)	8
Mucopolisacaridosis tipo IIIA	252900	1 (4%)	11
Lipodistrofia congénita de Berardinelli-Seip Tipo 2	269700	1 (4%)	>31
Síndrome Bainbridge-Ropers	615485	1 (4%)	>31
Síndrome Ellis-Van Creveld	225500	1 (4%)	>31
Síndrome Menke-Hennekam 1	618332	1 (4%)	>31
Delección 6q25.2-6q27	NA	1 (4%)	>31
Síndrome Osteogénesis Imperfecta tipo I	166200	1 (4%)	>31
Síndrome Stankiewicz-Isidor	617516	1 (4%)	>31

>31 implica que no aparece entre los primeros 30 diagnósticos sugeridos por la aplicación.

La distribución por sexos fue equitativa uniendo los 3 grupos, pero hubo predominancia masculina en el grupo 1, y femenina en el grupo 2 y 3, con un valor de p de 0,044 estadísticamente significativo.

En la figura 2 se aprecia la imagen compuesta generada virtualmente desde la aplicación Face2Gene con las fotos de los pacientes del grupo 1 con síndrome de Down y de los pacientes sin alteración genética (grupo 3). Ambas figuras implican homogeneidad de caracteres faciales que la aplicación utiliza para considerar el algoritmo como patológico o normal a partir del resumen de las imágenes y el diagnóstico de certeza que se introduce al incorporar las fotos de cada paciente. Para los pacientes del grupo 2 no es posible hacer este tipo de imagen dado que está conformado por pacientes con varios síndromes genéticos.

Figura 2. Imágenes compuestas, izquierda patrón generado por la aplicación, medio nuestro grupo 1 Síndrome Down (44 pacientes), derecha nuestro grupo control población sana (25 pacientes). Sx: Síndrome. Fuente: Face2Gene



De los 44 pacientes del grupo 1, con diagnóstico de síndrome de Down, el porcentaje Gestalt fue alto en 38/44 (86,4%) pacientes, mientras los 6 (13,6%) restantes este porcentaje se ubicó en el rango medio, logrando un éxito de 100% al posicionar el diagnóstico de Síndrome de Down en la primera posición de posibles diagnósticos.

En la figura 3 se evidencia la matriz de confusión donde se evidencian valores predictivos altos para el grupo 1, medios para el grupo 2, en comparación con el grupo 3 que son controles sanos, se logra un bajo porcentaje de falsos positivos con la herramienta diagnóstica para el grupo 1. Las tablas 4 y 5 evidencian los análisis estadísticos de los grupos comparativos. El análisis estadístico requiere la corrección de Yates debido a que no hubo pacientes como negativo para el grupo 1 de síndrome de Down, los valores de sensibilidad se determinaron por encima de 98% en comparación con los grupos 2 y grupo control, con índices de Kappa de 0,87 y 0,69 respectivamente. Con un valor de 0,994 para el grupo de síndrome de Down en comparación con el grupo 3 que corresponde a los controles sanos (Figura 4).

Figura 3. Matriz de confusión. En verde se resaltan los valores de verdaderos positivos. Las otras tasas representan errores (falso positivo y falso negativo). Sx: Síndrome. Fuente: Face2Gene

Confusion Matrix

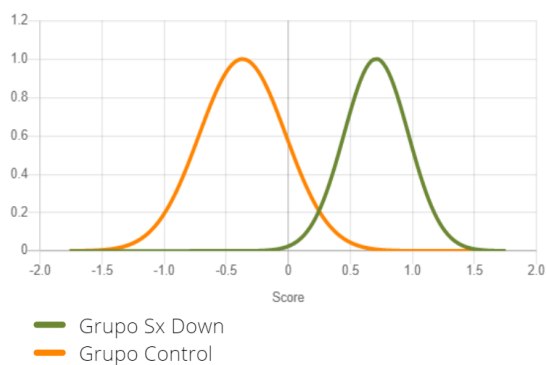
		Predicted		
		GRUPO SX DOWN	GRUPO SX GENÉTICOS	GRUPO CONTROL
Actual	GRUPO SX DOWN	1.00	0.00	0.00
	GRUPO SX GENÉTICOS	0.30	0.57	0.13
	GRUPO CONTROL	0.08	0.15	0.76

MEAN ACCURACY 77.62% STANDARD DEVIATION 8.44% RANDOM CHANCE FOR COMPARISON 42.86%

Figura 4. Grafica de Curva ROC, con Área bajo la curva (AUC) de 0,994 para el primer diagnóstico. Sx: Síndrome. Fuente: Face2Gene

Grupo Sx Down vs. Grupo Control

Score Distribution



ROC

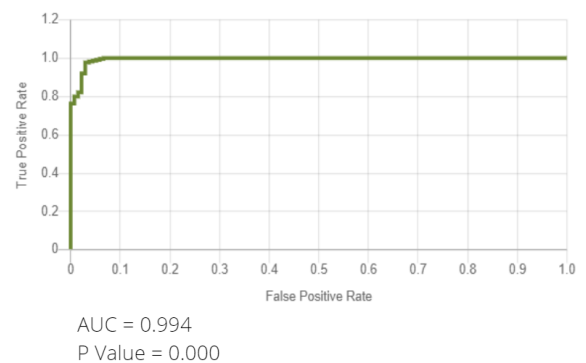


Tabla 4. Tabla 2x2 del análisis estadístico del grupo 1 vs grupo 2 incluyendo síndrome de Down entre los 30 diagnósticos sugeridos como falsos positivos. Realizado con Corrección de Yates.

Positivo para Síndrome de Down en los primeros 30 diagnósticos sugeridos			
	PRESENTE (Prueba de referencia +)		AUSENTE (Prueba de referencia -)
PRUEBA DIAGNÓSTICA +	44,5	4,5	49
PRUEBA DIAGNÓSTICA -	0,5	21,5	22
	45	26	71
		IC 95%	
Sensibilidad		98,9%	90,2% a 99,9%
Especificidad		82,7%	64,3% a 92,7%
CPP o LR (+)		5,71	2,46 a 13,24
CPN o LR (-)		0,01	0,00 a 0,21
Índice <i>Kappa</i>		0,87	0,75 a 0,99
CÁLCULO DE LAS PROBABILIDADES POST-PRUEBA (Teorema de Bayes)			
Probabilidad pre-prueba estimada		63,7%	
Probabilidad post-prueba positiva (PPPP)		90,9%	79,7% a 96,3%
1 - PPPP		9,1%	3,7% a 20,3%
1 - PPPN		97,7%	81,5% a 99,8%
Probabilidad post-prueba negativa (PPPN)		2,3%	0,2% a 18,5%

Tabla 5. Tabla 2x2 del análisis estadístico del grupo 1 vs grupo 3 incluyendo síndrome de Down entre los 30 diagnósticos sugeridos como falsos positivos. Realizado con Corrección de Yates.

Positivo para Síndrome de Down en los primeros 30 diagnósticos sugeridos			
	PRESENTE (Prueba de referencia +)	AUSENTE (Prueba de referencia -)	
PRUEBA DIAGNÓSTICA +	44,5	9,5	49
PRUEBA DIAGNÓSTICA -	0,5	16,5	22
	45	26	71
		IC 95%	
Sensibilidad		98,9%	90,2% a 99,9%
Especificidad		63,5%	44,4% a 79,1%
CPP o LR (+)		2,71	1,63 a 4,50
CPN o LR (-)		0,02	0,00 a 0,28
Índice <i>Kappa</i>		0,69	0,51 a 0,88
CÁLCULO DE LAS PROBABILIDADES POST-PRUEBA (Teorema de Bayes)			
Probabilidad pre-prueba estimada		63,7%	
Probabilidad post-prueba positiva (PPPP)		82,6%	70,4% a 90,4%
1 - PPPP		17,4%	9,6% a 29,6%
1 - PPPN		97,0%	77,0% a 99,7%
Probabilidad post-prueba negativa (PPPN)		3,0%	0,3% a 23,0%

6. DISCUSIÓN

Los retrasos en la confirmación de los diagnósticos de las patologías genéticas han impulsado a la generación de avances en tecnologías como Face2Gene, sumado a la ausencia de información para población latinoamericana, se planteó y ejecuto el estudio en nuestra población colombiana para evaluar su rendimiento como herramienta de aproximación diagnóstica. La aplicación tuvo un rendimiento óptimo en el grupo de pacientes con síndrome de Down, que es la patología genética más prevalente y con uno de los mejores pronósticos si se realizan intervenciones tempranas, el porcentaje de sensibilidad alcanzó cerca del 100% con valores de p en lo esperado, dejando cerca de 6 por 1000 análisis como falsos negativos.

Para el análisis estadístico, la aplicación en los pacientes con síndrome de Down tuvo valores de referencia de sensibilidad de 98,9%, especificidad 63,5%, Likelihood ratio positivo 2,71%, Likelihood ratio negativo 0,02 lo que permite confirmar el rendimiento de la aplicación para los pacientes latinoamericanos. Estos hallazgos son muy similares a los encontrados en publicaciones previas realizadas específicamente con síndrome de Down (4–6); sin embargo, en nuestra población se logró posicionar este diagnóstico en primer lugar, independiente de la edad y el sexo. Lo encontrado en los otros estudios y que se corrobora con el nuestro es que la aplicación es capaz de reconocer el diagnóstico de síndrome de Down independiente de su origen o región (asiático, europeo, latinoamericano), con sensibilidades y especificidades cercanas al 100% lo que lo perfila como un nuevo instrumento a utilizar en la consulta médica en nuestro medio (4–6).

De la descripción de la población, predomina la nacionalidad colombiana, y un bajo porcentaje de pacientes corresponden a Venezuela y Alemania. Se aclara que el

paciente nacido en Alemania es hijo de padres de nacionalidad colombiana, por lo que se incluyó en el estudio cumpliendo como caso representativo de nuestra población de estudio a pesar de nacer en otro país. En definitiva, nuestra población es latinoamericana y cada caso fue seleccionado directamente en la aplicación así para poder realizar la comparación de la base de datos de los pacientes con patología y los controles de nuestra población. La edad media de los padres en los grupos 1 y 2 fue mayor a 30 años en comparación con el grupo 3; en la literatura se ha visto que a mayor edad se les otorga un riesgo superior para enfermedades genéticas, a partir de los 42 años para los hombres para heredar una enfermedad monogénica y con punto de corte de más de 35 años para las mujeres para las cromosomopatías. Los datos sobre las edades de los padres se basan en los hallazgos reportados por el Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC) (50–55).

Es de importancia recordar que la aplicación y específicamente el algoritmo de Face2Gene trabaja con un modelo de inteligencia artificial que se va entrenando a medida que más imágenes de pacientes sean ingresados y confirmados los diagnósticos, lo que permite predecir que la calidad del diagnóstico en las diferentes enfermedades va a ir mejorando con el tiempo y el uso masivo de éste. Razón por la cual el grupo 2 tuvo un rendimiento moderado para el análisis diagnóstico debido a la heterogeneidad del grupo, con ciertas patologías como el síndrome de delección 22q11.2, síndrome de Prader-Willi y síndrome de Williams-Beuren se ha tenido mejor rendimiento, porque son enfermedades con las cuales la aplicación ya ha tenido previo contacto (5,56). En otras enfermedades como síndrome de Bainbridge-Ropers, síndrome de Ellis-Van Creveld, síndrome de Menke-Hennekam 1 o síndrome de Stankiewicz-Isidor, enfermedades poco reconocidas a nivel mundial con prevalencias muy bajas, la aplicación no las tuvo en cuenta dentro de sus primeros 30 diagnósticos posibles. Para estos síndromes donde no se sugirió una enfermedad genética, la aplicación permitió buscar en su base de datos el

diagnóstico específico para clasificarlo como impresión diagnóstica (clínica), diagnóstico diferencial o confirmar que el paciente ya cuenta con diagnóstico molecular con lo que la aplicación aprende de estos diagnósticos.

La edad es un factor importante en el algoritmo de cálculo que utiliza la aplicación porque agrupa el paciente con sus pares para poder realizar una comparación más exacta, e incluso, la nueva actualización de la aplicación permite agregar como característica clínica si el paciente fue pretérmino, así como la edad gestacional exacta al momento del nacimiento. Un hallazgo interesante se da en los pacientes con menor edad, en quienes parece que la aplicación tiene menor rendimiento para la interpretación del verdadero diagnóstico, lo que puede explicarse por el menor uso que se ha dado con pacientes recién nacidos o lactantes dada la dificultad de tener diagnósticos confirmados de estos pacientes (57).

Una de las características llamativas en el análisis del grupo 2 se presentó con los pacientes que tenían diagnóstico de mucopolisacaridosis; la aplicación identifica como primera opción diagnóstica la MPS como condición general y luego sugiere los diferentes subtipos de mucopolisacaridosis como sucedió con el paciente de MPS II, en el cual el primer diagnóstico de los 30 sugeridos fue Mucopolisacaridosis general y el segundo diagnóstico sugerido fue la MPS II; el paciente con MPS IV, el diagnóstico MPS fue sugerido en el puesto 2/30 (Puesto 1 fue síndrome de Noonan) y puesto 8/30 MPS IVA. Llamó la atención para el paciente con MPS IIIA que a pesar de su diagnóstico el puesto 1/30 fue para MPS IIIB y para el diagnóstico propio fue el puesto 11, pasando por otras formas de Mucopolisacaridosis en los puestos 2 (MPS IVA), puesto 5 (MPS II), puesto 6 (MPS VI) y puesto 10 (MPS I Síndrome Hurler-Scheie). Estos datos son muy similares a los encontrados en la literatura donde el rango de discriminación para la MPS es bajo con valores de VPP de 0,39 para MPS I y 0,59 para MPS II (12). La variabilidad de expresión de la MPS y la

edad de la persona va a cambiar el fenotipo, inicialmente son fenotipos atenuados, y a medida que aumenta la edad se hacen más predominantes las características fenotípicas como fenotipo completo de las MPSs, por lo que se facilita el diagnóstico clínico y la aproximación de la aplicación a realizarlo.

En el grupo control de la consulta de pediatría los diagnósticos con los cuales la aplicación tiende a interpretar que el paciente tiene una posible patología genética son: El Síndrome de Prader-Willi con 4 pacientes, de los cuales 3 fue porcentaje Gestalt bajo, 1 porcentaje medio, y 4 Síndrome de Klinefelter en todos los porcentajes Gestalt fue bajo.

El análisis de la aplicación en el grupo control tiene un rango de verdadero positivo con 0,76, dejando un 24% que se puede interpretar como patológico o posiblemente requiera más detalle al examen físico para descartar una verdadera alteración fenotípica facial o patología genética. Hubo 3 pacientes en los cuales el diagnóstico Gestalt dio probabilidad media para los diagnósticos de síndrome de Noonan, Síndrome de Down y Síndrome de Prader-Willi, los casos fueron analizados por pediatra y genetista el cual descartó los casos por qué no cumplían criterios clínicos.

Entre las ventajas descritas del estudio se destaca que se incluyeron solo pacientes que tenían diagnóstico molecular confirmado como Gold standard para correlacionar las imágenes a un diagnóstico verdadero y no solo parte de la sospecha o el diagnóstico clínico lo que nos permite tener los verdaderos positivos para el análisis de datos. Se destaca otra característica del trabajo que puede obrar como ventaja y desventaja al tiempo del estudio, y es la que corresponde a los pacientes del grupo 2, al incluir una variedad de pacientes con diferentes diagnósticos, se puso a prueba la verdadera naturaleza de interpretación

diagnóstica. Se encontró como desventaja, la escasa cantidad individual de cada patología genética lo cual no permite unificar el rendimiento de la aplicación para lograr comparar con los otros grupos. Es importante hacer énfasis que la aplicación viene en crecimiento en su rendimiento diagnóstico por esto mismo, y parte importante de la mejoría en la precisión del diagnóstico depende del uso que se da en la consulta de genética y la cantidad de pacientes que se agreguen a sus bases de datos.

Como aporte importante del trabajo se brinda una nueva herramienta para los médicos clínicos, pediatras e incluso médicos de adultos en los cuales los trabajos internacionales hacen mucho énfasis con buenos resultados. Nuestro propósito inicial es valorar la herramienta en población pediátrica colombiana; sin embargo, se sugiere que se empiece a plantear propuestas donde se incluyan pacientes adultos para el análisis facial de patologías genéticas.

7. CONCLUSIÓN

Se recomienda utilizar la aplicación Face2Gene en la consulta pediátrica y de genética, sobre todo con las patologías más prevalentes puesto que el rendimiento diagnóstico es apto para mejorar los tiempos tanto en tratamiento como en intervenciones.

● BIBLIOGRAFÍA

1. Lacassie Y. Evaluación diagnóstica del paciente dismórfico. Rev Médica Clínica Las Condes [Internet]. 2015;26(4):452–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmcl.2015.06.021>
2. Santillán-Garzón S, Diego-Álvarez D, Buades C, Romera-López A, Pérez-Cabornero L, Valero-Hervás D, et al. Diagnóstico Molecular De Enfermedades Genéticas: Del Diagnóstico Genético Al Diagnóstico Genómico Con La Secuenciación Masiva. Rev Médica Clínica Las Condes. 2015;26(4):458–69.
3. Gurovich Y, Hanani Y, Bar O, Nadav G, Fleischer N, Gelbman D, et al. Identifying facial phenotypes of genetic disorders using deep learning. Nat Med [Internet]. 2019;25(1):60–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-018-0279-0>
4. Lumaka A, Cosemans N, Lulebo Mampasi A, Mubungu G, Mvuama N, Lubala T, et al. Facial dysmorphism is influenced by ethnic background of the patient and of the evaluator. Clin Genet. 2017;92(2):166–71.
5. Mishima H, Suzuki H, Doi M, Miyazaki M, Watanabe S, Matsumoto T, et al. Evaluation of Face2Gene using facial images of patients with congenital dysmorphic syndromes recruited in Japan. J Hum Genet [Internet]. 2019;64(8):789–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s10038-019-0619-z>
6. Vorravanpreecha N, Lertboonnum T, Rodjanadit R, Sriplienchan P, Rojnueangnit K. Studying Down syndrome recognition probabilities in Thai children with de-identified computer-aided facial analysis. Am J Med Genet Part A. 2018;176(9):1935–40.
7. Ferreira CR, Altassan R, Marques-Da-Silva D, Francisco R, Jaeken J, Morava E. Recognizable phenotypes in CDG. J Inherit Metab Dis. 2018;41(3):541–53.

8. Martinez-Monseny A, Cuadras D, Bolasell M, Muchart J, Arjona C, Borregan M, et al. From gestalt to gene: Early predictive dysmorphic features of PMM2-CDG. *J Med Genet*. 2019;56(4):236–45.
9. Amudhavalli SM, Hanson R, Angle B, Bontempo K, Gripp KW. Further delineation of Aymé-Gripp syndrome and use of automated facial analysis tool. *Am J Med Genet Part A*. 2018;176A(7):1648–56.
10. Gardner OK, Haynes K, Schweitzer D, Johns A, Magee WP, Urata MM, et al. Familial recurrence of 3MC syndrome in consanguineous families: A clinical and molecular diagnostic approach with review of the literature. *Cleft Palate-Craniofacial J*. 2017;54(6):739–48.
11. Tender JAF, Ferreira CR. Cerebro-facio-thoracic dysplasia (Pascual-Castroviejo syndrome): Identification of a novel mutation, use of facial recognition analysis, and review of the literature. *Transl Sci Rare Dis*. 2018;3(1):37–43.
12. Pantel JT, Zhao M, Mensah MA, Hajjir N, Hsieh TC, Hanani Y, et al. Advances in computer-assisted syndrome recognition by the example of inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis*. 2018;41(3):533–9.
13. Hadj-Rabia S, Schneider H, Navarro E, Klein O, Kirby N, Huttner K, et al. Automatic recognition of the XLHED phenotype from facial images. *Am J Med Genet Part A*. 2017;173(9):2408–14.
14. Shi W, Chen Y, Chen S, Li S, Chang C, Zhang L, et al. Integrated facial analysis and targeted sequencing identifies a novel KDM6A pathogenic variant resulting in Kabuki syndrome. *J Bio-X Res*. 2018;1(3):140–6.
15. Sandoval C, De la Hoz A, Yunis E. Estructura genética de la población colombiana. *Rev Fac Med UN Col*. 1993;41(1):3–14.
16. Rondón F, Osorio JC, Peña ÁV, Garcés HA, Barreto G. Diversidad genética en poblaciones humanas de dos regiones Colombianas. *Colomb Med*. 2008;39(2 SUPPL.):52–60.
17. Vergara Estupiñán EJ, Forero-Castro RM, Moreno Granados JI. Estudio descriptivo-transversal del síndrome de Down en pacientes de Boyacá

- (Colombia). *Rev Cienc en Desarro* [Internet]. 2014;5(2):187–95. Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/cide/v5n2/v5n2a14.pdf>
18. Kruszka P, Porras AR, Sobering AK, Ikolo FA, La Qua S, Shotelersuk V, et al. Down syndrome in diverse populations. *Am J Med Genet Part A*. 2017;173(1):42–53.
 19. Basel-Vanagaite L, Wolf L, Orin M, Larizza L, Gervasini C, Krantz ID, et al. Recognition of the Cornelia de Lange syndrome phenotype with facial dysmorphology novel analysis. *Clin Genet*. 2016;89(5):557–63.
 20. Carbajal-Rodríguez L. Las enfermedades raras. *Rev Med Clin Condes*. 2015;26(4):425–31.
 21. Hammond P. The use of 3D face shape modelling in dysmorphology. *Arch Dis Child*. 2007;92:1120–6.
 22. Bookstein FL. Shape and the Information in Medical Images : A Decade of the Morphometric Synthesis. *Comput Vis image Underst*. 1997;66(2):97–118.
 23. Chendeb M, Tortorici C, Almuhairi H, Alsafar H, Linguraru M, Werghi N. Landmark Detection from 3D Mesh Facial Models for Image-based Analysis of Dysmorphology. 2015 37th Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc. 2015;169–72.
 24. Zhao Q, Rosenbaum K, Okada K, Zand DJ, Sze R, Summar M, et al. Automated down syndrome detection using facial photographs. *Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc EMBS*. 2013;3670–3.
 25. Kruszka P, Porras AR, Sobering AK, Ikolo FA, Qua S La, Shotelersuk V, et al. Down Syndrome in Diverse Populations. *Am J Med Genet Part A*. 2017;173A:42–53.
 26. Kruszka P, Addissie YA, McGinn DE, Porras AR, Biggs E, Share M, et al. 22q11.2 deletion syndrome in diverse populations. *Am J Med Genet Part A*. 2017;173A(February):879–88.
 27. Kruszka P, Addissie YA, Tekendo-Ngongang C, Jones KL, Savage SK, Gupta N, et al. Turner syndrome in diverse populations. *Am J Med Genet*

Part A. 2019;(November):1–11.

28. Kruszka P, Porras AR, de Souza DH, Moresco A, Huckstadt V, Gill AD, et al. Williams–Beuren syndrome in diverse populations. *Am J Med Genet Part A*. 2018;176(5):1128–36.
29. Kruszka P, Porras AR, Addissie YA, Moresco A, Medrano S, Mok GTK, et al. Noonan syndrome in diverse populations. *Am J Med Genet Part A*. 2017;173(9):2323–34.
30. FDNA. Face2Gene.
31. Taigman Y, Ranzato MA, Aviv T, Park M. DeepFace : Closing the Gap to Human-Level Performance in Face Verification. *Proc IEEE Conf Comput Vis pattern recognition*. 2014;1701–8.
32. Gurovich Y, Hanani Y, Bar O, Nadav G, Fleischer N, Gelbman D, et al. Identifying facial phenotypes of genetic disorders using deep learning. *Nat Med*. 2019;25(1):60–4.
33. Marbach F, Rustad CF, Riess A, Đukić D, Hsieh TC, Jobani I, et al. The Discovery of a LEMD2-Associated Nuclear Envelopathy with Early Progeroid Appearance Suggests Advanced Applications for AI-Driven Facial Phenotyping. *Am J Hum Genet*. 2019;104(4):749–57.
34. Carli D, Giorgio E, Pantaleoni F, Bruselles A, Barresi S, Riberi E, et al. NBAS pathogenic variants: Defining the associated clinical and facial phenotype and genotype–phenotype correlations. *Hum Mutat*. 2019;0–2.
35. Liehr T, Acquarola N, Pyle K, St-Pierre S, Rinholm M, Bar O, et al. Next generation phenotyping in Emanuel and Pallister-Killian syndrome using computer-aided facial dysmorphology analysis of 2D photos. *Clin Genet*. 2018;93(2):378–81.
36. Zarate YA, Smith-Hicks CL, Greene C, Abbott MA, Siu VM, Calhoun ARUL, et al. Natural history and genotype-phenotype correlations in 72 individuals with SATB2-associated syndrome. *Am J Med Genet Part A*. 2018;176(4):925–35.
37. Tender JAF, Ferreira CR. Cerebro-facio-thoracic dysplasia (Pascual-

- Castroviejo syndrome): Identification of a novel mutation, use of facial recognition analysis, and review of the literature. *Transl Sci Rare Dis*. 2018;3(1):37–43.
38. Amudhavalli SM, Hanson R, Angle B, Bontempo K, Gripp KW. Further delineation of Aymé-Gripp syndrome and use of automated facial analysis tool. *Am J Med Genet Part A*. 2018;176(7):1648–56.
 39. Jiang Y, Wangler MF, McGuire AL, Lupski JR, Posey JE, Khayat MM, et al. The phenotypic spectrum of Xia-Gibbs syndrome. *Am J Med Genet Part A*. 2018;176(6):1315–26.
 40. Vorravanpreecha N, Lertboonnum T, Rodjanadit R, Sriplienchan P, Rojnueangnit K. Studying Down syndrome recognition probabilities in Thai children with de-identified computer-aided facial analysis. *Am J Med Genet Part A*. 2018;176(9):1935–40.
 41. Lumaka A, Cosemans N, Lulebo Mampasi A, Mubungu G, Mvuama N, Lubala T, et al. Facial dysmorphism is influenced by ethnic background of the patient and of the evaluator. *Clin Genet*. 2017;92(2):166–71.
 42. Mishima H, Suzuki H, Doi M, Miyazaki M, Watanabe S. Evaluation of Face2Gene using facial images of patients with congenital dysmorphic syndromes recruited in Japan. *J Hum Genet*. 2019;64:789–94.
 43. Morava E, Francisco R, Jaeken J, Ferreira CR, Marques-Da-Silva D, Altassan R. Recognizable phenotypes in CDG. *J Inherit Metab Dis*. 2018;41(3):541–53.
 44. Martinez-Monseny A, Cuadras D, Bolasell M, Muchart J, Arjona C, Borregan M, et al. From gestalt to gene: Early predictive dysmorphic features of PMM2-CDG. *J Med Genet*. 2019;56(4):236–45.
 45. Gardner OK, Haynes K, Schweitzer D, Johns A, Magee WP, Urata MM, et al. Familial recurrence of 3MC syndrome in consanguineous families: A clinical and molecular diagnostic approach with review of the literature. *Cleft Palate-Craniofacial J*. 2017;54(6):739–48.
 46. Hadj-Rabia S, Schneider H, Navarro E, Klein O, Kirby N, Huttner K, et al.

- Automatic recognition of the XLHED phenotype from facial images. *Am J Med Genet Part A*. 2017;173(9):2408–14.
47. Pantel JT, Zhao M, Mensah MA, Hajjir N, Hsieh TC, Hanani Y, et al. Advances in computer-assisted syndrome recognition by the example of inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis*. 2018;41(3):533–9.
 48. Ruiz Peláez JG, Romero Pradilla R, Buitrago López A. Guía de práctica clínica detección de anomalías congénitas en el recién nacido, 2013. Ministerio de Salud y Protección Social-Colciencias. 2013. p. 320.
 49. Kraemer HC. Measurement of reliability for categorical data in medical research. *Stat Methods Med Res*. 1992;1(2):183–99.
 50. Loane M, Morris JK, Addor MC, Arriola L, Budd J, Doray B, et al. Twenty-year trends in the prevalence of Down syndrome and other trisomies in Europe: Impact of maternal age and prenatal screening. *Eur J Hum Genet*. 2013;21(1):27–33.
 51. Orioli IM, Castilla EE, Scarano G, Mastroiacovo P. Effect of paternal age in achondroplasia, thanatophoric dysplasia, and osteogenesis imperfecta. *Am J Med Genet*. 1995;59(2):209–17.
 52. Nazer H J, Cifuentes O L, Millán Z F, Vacarisas A P, Köbrich Sch S, Aguila R A. La edad paterna como factor de riesgo para malformaciones congénitas. *Rev Med Chil*. 2008;136(2):201–8.
 53. Nair DB, Tucker D, Hughes R, Greenacre J, Morgan M. Unusual trend in the prevalence of trisomy 13 in mothers aged 35 and older: A population based study of national congenital anomaly data. *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol*. 2015;103(7):610–6.
 54. Savva GM, Walker K, Morris JK. The maternal age-specific live birth prevalence of trisomies 13 and 18 compared to trisomy 21 (Down syndrome). *Prenat Diagn*. 2010;30:57–64.
 55. Toriello H V., Meck JM. Statement on guidance for genetic counseling in advanced paternal age. *Genet Med*. 2008;10(6):457–60.
 56. Lumaka A, Lukoo R, Mubungu G, Lumbala P, Mbayabo G, Mupuala A, et al.

Williams-Beuren syndrome: Pitfalls for diagnosis in limited resources setting. Clin Case Reports. 2016;4(3):294–7.

57. Pode-Shakked B, Finezilber Y, Levi Y, Liber S, Fleischer N, Greenbaum L, et al. Shared facial phenotype of patients with mucopolidosis type IV: A clinical observation reaffirmed by next generation phenotyping. Eur J Med Genet [Internet]. 2020;63(7):103927. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2020.103927>

- **ANEXOS**

Anexos A. Consentimiento informado



UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA



Versión 02

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACIÓN EN INVESTIGACIÓN PARA LA CONSULTA DE GENÉTICA O PEDIATRÍA

CONSENTIMIENTO INFORMADO CÓDIGO INTERNO _____

UTILIDAD DEL FACE2GENE COMO HERRAMIENTA DIAGNÓSTICA DE SÍNDROMES GENÉTICOS EN CONSULTA DE PEDIATRÍA

Usted está invitado a participar en un estudio de investigación propuesto por la Universidad Industrial de Santander (UIS) y el Hospital Universitario de Santander (HUS). Esta investigación se adelantará en el Hospital Universitario de Santander y el consultorio del genetista Dr. Gustavo Contreras. El investigador principal es el Doctor Juan Sebastián Arias Flórez, Médico General de la UIS y Residente de Pediatría de la UIS. Es director del trabajo es el Dr. Gustavo Contreras, Médico Genetista y contará como codirector la pediatra Dra. Claudia Paola Acevedo.

Usted ha sido seleccionado por tener un diagnóstico confirmado de Síndrome de Down, o tener otro diagnóstico sindrómico o ser parte del grupo de control en el cual se considera sano. Mediante este documento, se le presentará el proyecto de investigación. A continuación, recibirá información acerca de la enfermedad objeto del estudio y de las características del método de trabajo.

El síndrome de Down es la alteración genética cromosómica más frecuente en nuestra población, al realizar un diagnóstico oportuno para esta condición y muchas otras alteraciones genéticas mejoran las condiciones de vida del paciente, su tratamiento y pronóstico. Para esto fue creado Face2Gene, como un conjunto de aplicaciones de fenotipado que facilitan evaluaciones genéticas completas y precisas. Su tecnología central ayuda a detectar rasgos fenotípicos (características externas de las personas) para apoyar las evaluaciones clínicas y mejorar la interpretación de las pruebas diagnósticas genético-moleculares. Los datos no identificados (es decir, datos que no pueden identificar al paciente de ninguna manera) se utilizan para el desarrollo continuo y la mejora de la tecnología detrás de Face2Gene y para los avances y descubrimientos de la investigación científica.





OBJETIVO

Determinar los indicadores de desempeño de la aplicación FACE2GENE como herramienta diagnóstica en pacientes pediátricos con síndrome de Down.

PROCEDIMIENTO

En la consulta, se tomarán 2 fotos, como mínimo 1 foto frontal, y los datos de la historia clínica: edad (basado en la fecha de nacimiento), sexo, origen, procedencia, etnia, edad materna y edad paterna de los pacientes que ingresaron al estudio. Las fotos se tomarán desde la aplicación Face2Gene y serán analizadas inmediatamente; con este análisis se reportarán unos posibles diagnósticos genéticos, de los cuales los 10 primeros serán tenidos en cuenta para poder realizar la comparación de la condición o patología que el paciente presenta. Si usted se niega a participar en el estudio, su seguimiento igual deberá ser garantizado por su entidad prestadora de salud sin afectar su seguimiento y manejo. Si decide participar, los datos recolectados se mantendrán de manera confidencial.

RIESGOS E INCOMODIDADES

La participación en este estudio representa riesgo mínimo para su salud e integridad. Las incomodidades se darán al momento de tomar la foto del paciente. Se hace la claridad que en el presente estudio no se usaran procedimientos experimentales o intervenciones de tipo quirúrgico, así como tampoco se tomaran muestras de sangre o de algún otro tipo.

BENEFICIOS

Este estudio tiene para usted el(los) siguiente(s) beneficio(s):

- Si se logra establecer la asociación entre los resultados del Face2Gene con los pacientes con síndromes ya diagnosticados, se podrá profundizar más en este tema para que en un futuro otros pacientes no diagnosticados puedan beneficiarse del conocimiento obtenido durante este estudio disminuyendo tiempos de diagnósticos y tratamientos.

ACLARACIONES:

- La decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria, por lo tanto, no recibirá ningún pago por su participación.

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
CORTE DE ÉTICA

06/03/2020



UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA



- No tendrá que realizar algún gasto durante el estudio, durante la consulta se realizara las tomas de las fotos con duración menor de 5 minutos aprox.
- Si decide participar en el estudio, puede retirarse en el momento que desee aun cuando el investigador a cargo no se lo solicite o recomiende. Las razones de su decisión serán respetadas en su total integridad y autonomía, es decir, la libertad de retirar su consentimiento informado.
- No habrá ninguna consecuencia desfavorable para Ud. por no aceptar la invitación o no continuar con el estudio.
- En el trayecto del estudio usted puede solicitar información actualizada por escrita y/ oral sobre el estudio, al investigador Juan Sebastián Arias Flórez.
- Face2Gene cumple plenamente con las regulaciones de la Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA) y las leyes de privacidad del paciente de la Unión Europea, la General Data Protection Regulation (GDPR); así como con otras leyes de privacidad en todo el mundo incluida Colombia. Cualquier información de salud personal cargada en Face2Gene es accesible solo para el médico examinador y su equipo clínico.
- Face2Gene manejada por la empresa FDNA Inc., Boston, MA, no tendrá acceso a las imágenes, solo las tendrá el grupo de investigadores. El tiempo que dura el estudio incluyendo el análisis y divulgación, será el tiempo del uso de las imágenes y datos de la historia clínica. Una vez finalice el proyecto, el cual será el periodo de autorización por parte del padre de familia o acudiente, se decidirá cerrar el proyecto. La información y las imágenes fotográficas no serán utilizadas en estudios posteriores. Sin embargo, se aclara que las imágenes usadas para publicación no serán eliminadas, ya que quedarán en él o los artículos producto de esta investigación. Si posteriormente se plantea otro estudio, se establecerá un nuevo protocolo con nuevo consentimiento para tomar fotos y la información que se requiera, el cual deberá ser autorizado previamente por el Comité de Ética para la Investigación Científica de la UIS y el Comité de Ética del Hospital Universitario de Santander.
- La información en este estudio mantendrá estrictamente la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad, así mismo asegurando su no identificación en las publicaciones del estudio. Para proteger la identidad de las participantes al inicio del estudio se le asignará un código mediante el cual será identificada durante todo el proceso, a la información que suministre solo tendrá acceso el investigador.

06/03/2020





UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA



Para dar su autorización existen tres formas, lea cuidadosamente y si tiene dudas le puede preguntar a la persona que le está explicando el consentimiento. Solo debe marcar con una X una opción.

Autorización para la utilización del material

☐ Autorizo que los datos de la historia clínica y las fotografías se usen en publicaciones médicas, incluyendo artículos, libros y publicaciones electrónicas. Entiendo que la imagen puede ser vista por miembros del público en general, además de los científicos y los investigadores médicos, que regularmente usan estas publicaciones en su educación profesional. Aunque dichas fotografías serán utilizadas sin identificar información personal (mi nombre o nombre de mi hijo (hija)), entiendo que es posible que alguien me reconozca a mí o a mi hijo (a). Estoy de acuerdo con que mi imagen se muestre para efectos académicos y para mi historia clínica.

☐ Autorizo que los datos de la historia clínica y las fotografías se usen para la enseñanza, Congresos Médicos, Eventos Científicos y para mi historia clínica, PERO NO, para publicaciones médicas. Aunque dichas fotografías serán utilizadas sin identificar información personal (mi nombre o nombre de mi hijo (hija)), entiendo que es posible que alguien me reconozca a mí o a mi hijo (a).

☐ Autorizo que las fotografías se utilicen SOLAMENTE como parte de la historia clínica.

El presente documento se firmará en duplicado quedando una copia en su poder. Al tener alguna duda sobre este estudio puede preguntarnos en cualquier momento sobre todo lo relacionado con el estudio. Puede contactarse con el Doctor Juan Sebastián Arias Flórez en la dirección: Carrera 33 No. 28 – 126, en el 10 piso del Hospital Universitario de Santander, piso de pediatría, al teléfono 6910030 extensión 458, o al correo electrónico juansebasar@hotmail.com. Para preguntas, aclaraciones o inquietudes acerca de los aspectos éticos de esta investigación puede comunicarse con el Comité de Ética para la Investigación Científica de la UIS, en horas hábiles al teléfono: 6344000 ext. 3808, o enviar correo electrónico a: comitedetica@uis.edu.co y el Comité de Ética del Hospital Universitario de Santander al correo electrónico comiteeticaeinvestigacion@hus.gov.co y teléfono: 6910030 ext. 182.

INFORMACIÓN PARA LA INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE ÉTICA
[Firma]

06/03/2020

Al firmar este consentimiento, acepta que entiende la información que se le ha presentado con respecto a beneficios, riesgos y que está de acuerdo en autorizar la participación en este estudio.



UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA



Yo, _____ identificado con documento de identificación: No. _____ de _____, acepto voluntariamente que se tomen los datos que se requieran a mí o a mi hijo(a) del cual soy el/la representante legal, con el fin de realizar el estudio: UTILIDAD DEL FACE2GENE COMO HERRAMIENTA DIAGNÓSTICA DE SÍNDROMES GENÉTICOS EN CONSULTA DE PEDIATRÍA. Así mismo, declaro que se me ha explicado la presencia de los riesgos y el manejo que se le dará a la información suministrada. Doy mi consentimiento para participar en este estudio investigativo. A la vez, yo recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

En constancia firmo a los _____ días, del mes de _____, del año _____

Nombre de la paciente, acudiente o representante legal

Firma o huella: _____

Número de Documento: _____

Nombre testigo 1
Número de Documento: _____
Parentesco: _____
Dirección: _____
Teléfono: _____

Firma o huella

Nombre testigo 2
Número de Documento: _____
Parentesco: _____
Dirección: _____
Teléfono: _____

Firma o huella

Responsable de toma de consentimiento informado

06/03/2020

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
COMITÉ DE ÉTICA

Anexos B. Asentimiento informado de menor de edad (7-12 años)



UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA



Versión 02

ASENTIMIENTO INFORMADO DE MENOR DE EDAD (7-12 AÑOS) PARA LA PARTICIPACIÓN EN INVESTIGACIÓN PARA LA CONSULTA DE GENÉTICA O PEDIATRÍA

CÓDIGO INTERNO _____

UTILIDAD DEL FACE2GENE COMO HERRAMIENTA DIAGNÓSTICA DE SÍNDROMES GENÉTICOS EN CONSULTA DE PEDIATRÍA

Usted está invitado a participar en un estudio de investigación propuesto por la Universidad Industrial de Santander (UIS) y el Hospital Universitario de Santander (HUS). Esta investigación se adelantará en el Hospital Universitario de Santander y el consultorio del genetista Dr. Gustavo Contreras. El investigador principal es el Doctor Juan Sebastián Arias Flórez, Médico General de la UIS y Residente de Pediatría de la UIS. Es director del trabajo es el Dr. Gustavo Contreras, Médico Genetista y contara como codirector la pediatra Dra. Claudia Paola Acevedo.

06/03/2020

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
COMITÉ DE ÉTICA
[Firma]

Vamos a realizar un estudio sobre el uso de una aplicación de celular en el síndrome de Down y otras enfermedades genéticas, este estudio trata de identificar que tan buena es la aplicación para diagnosticar el síndrome de Down a través de solo fotos. Esto puede ayudar a muchos pacientes como tú, tu familia u otras enfermedades genéticas para que se diagnostiquen más rápido y se pueda tratar con tiempo.

Si aceptas estar en nuestro estudio, te haremos algunas preguntas a ti y tus padres. Por ejemplo, ¿Qué edad tienes y la de tus papás? Adicionalmente se tomará dos o más fotos de tu cara, que se guardarán y nadie diferente a los investigadores podrán verlas. Puedes hacer preguntas las veces que quieras en cualquier momento del estudio. Además, si decides que no quieres terminar el estudio, puedes parar cuando quieras. Nadie puede enojarse o molestarse contigo si decides que no quieres continuar en el estudio.

Para dar su autorización existen tres formas, lee cuidadosamente y si tiene dudas le puede preguntar a la persona que te está explicando el consentimiento. Solo debe marcar con una X una opción.

Autorización para la utilización del material

☐ Autorizo que los datos de la historia clínica y las fotografías se usen en publicaciones médicas, incluyendo artículos, libros y publicaciones electrónicas. Entiendo que la imagen puede ser vista por miembros del público en general, además de los científicos

Página 1 de 2



UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA



y los investigadores médicos, que regularmente usan estas publicaciones en su educación profesional. Aunque dichas fotografías serán utilizadas sin identificar información personal (mi nombre), entiendo que es posible que alguien me reconozca a mí. Estoy de acuerdo con que mi imagen se muestre para efectos académicos y para mi historia clínica.

☐ Autorizo que los datos de la historia clínica y las fotografías se usen para la enseñanza, Congresos Médicos, Eventos Científicos y para mi historia clínica, PERO NO, para publicaciones médicas. Aunque dichas fotografías serán utilizadas sin identificar información personal (mi nombre), entiendo que es posible que alguien me reconozca a mí.

☐ Autorizo que las fotografías se utilicen SOLAMENTE como parte de la historia clínica.

El tiempo que dura el estudio incluyendo el análisis y divulgación, será el tiempo del uso de las imágenes y datos de la historia clínica. Una vez finalice el proyecto, el cual será el periodo de autorización por parte del padre de familia o acudiente, se decidirá cerrar el proyecto. La información y las imágenes fotográficas no serán utilizadas en estudios posteriores. Sin embargo, se aclara que las imágenes usadas para publicación no serán eliminadas, ya que quedarán en él o los artículos producto de esta investigación. Si posteriormente se plantea otro estudio, se establecerá un nuevo protocolo con nuevo consentimiento para tomar fotos y la información que se requiera, el cual deberá ser autorizado previamente por el Comité de Ética para la Investigación Científica de la UIS y el Comité de Ética del Hospital Universitario de Santander.

Si firmas este papel quiere decir que lo leíste, o alguien te lo leyó y que quieres estar en el estudio. Si no quieres estar en el estudio, no lo firmes. Recuerda que tú decides estar en el estudio y nadie puede molestarte contigo si no firmas el papel o si cambias de idea, y después de empezar el estudio, te quieres retirar.

Firma o huella del participante del estudio

Fecha_____

Firma o huella del investigador

Fecha_____

Página 2 de 2

06/03/2020



Anexos C. Conceptualización de las variables

Nombre de las variables	Definición Conceptual	Definición operacional	Tipo de variable según su naturaleza
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Tiempo en años de vida cumplidos basado en la fecha de nacimiento, obtenido del registro en Historia Clínica.	Cuantitativa de razón
Sexo	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer en los seres humanos.	Variable biológica que divide en Femenino o Masculino, dato obtenido del registro en Historia Clínica.	Cualitativa Nominal Dicotómica
Origen	Lugar geográfico en el cual el paciente presenta su nacimiento	Lugar de nacimiento del paciente, dato obtenido del registro en Historia Clínica	Cualitativa Nominal politémica
Procedencia	Lugar geográfico en el cual el paciente reside y vive actualmente	Lugar de residencia en el último año/meses, dato obtenido del registro en Historia Clínica.	Cualitativa Nominal politémica

Edad Materna	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Tiempo en años de vida cumplidos de la madre del paciente, obtenido del registro en Historia Clínica.	Cuantitativa de razón
Edad Paterna	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Tiempo en años de vida cumplidos del padre del paciente, obtenido del registro en Historia Clínica.	Cuantitativa de razón
Resultado citogenético/molecular	Reporte oficial del estudio genético realizado al paciente	Reporte de los estudios genéticos tipo Cariotipo, FISH, MLPA, aCGH, NGS, Secuenciación, Exoma.	Cualitativa nominal Politómica
Probabilidad de resultado de síndrome de Down en la aplicación Face2Gene	Porcentaje del resultado síndrome de Down dentro de las opciones genéticas de la aplicación Face2Gene	Porcentaje y puesto del síndrome de Down de las 30 probabilidades de síndromes genéticos sugeridos por la aplicación Face2Gene	Cuantitativa de razón

Anexos D. Planilla de recolección de datos

UTILIDAD DEL FACE2GENE COMO HERRAMIENTA DIAGNÓSTICA DE SÍNDROMES GENÉTICOS EN CONSULTA DE PEDIATRÍA

PLANILLA DE RECOLECCION DE DATOS

				Código	F2G 0000	
				Fecha visita		
				Fecha de nacimiento		
Centro de Recolección						
No. historia clínica						CASE F2G
Sexo	M	F	ND	Edad Paciente		
				Edad Padre		
				Edad Madre		
Lugar de nacimiento				Lugar de procedencia		
Resultado Gestalt #1						Proporción
Resultado Gestalt #2						Proporción
Resultado Gestalt #3						Proporción
Resultado Gestalt #4						Proporción
Resultado Gestalt #5						Proporción
Resultado Gestalt #6						Proporción
Resultado Gestalt #7						Proporción

Resultado Gestalt #8		Proporción	
Resultado Gestalt #9		Proporción	
Resultado Gestalt #10		Proporción	
Tipo de Prueba Genética			
Resultado de la Prueba Genética			
Posición para Diagnóstico de grupo 2		Proporción	
Posición para Síndrome de Down		Proporción	
Grupo			

Anexos E. Aval de comités de ética



4110

Bucaramanga,

Estudiante
JUAN SEBASTIÁN ARIAS FLÓREZ
Investigador principal
Especialización en Pediatría
Escuela de Medicina
Facultad de Salud
Universidad Industrial de Santander
Presente

Asunto: Aval Comité de Ética proyecto, “Utilidad del face2gene como herramienta diagnóstica de síndromes genéticos en consulta de pediatría”.

Cordial Saludo. El Comité de Ética en Investigación Científica de la Universidad Industrial de Santander (CEINCI-UIS) en reunión realizada del día 6 de marzo de 2020, según consta en el Acta N° 3, evaluó el proyecto del asunto y al respecto conceptúa:

En consideración a que el proyecto cumple con todos los requerimientos del CEINCI-UIS, el Comité acuerda por consenso, **APROBAR** el documento en digital y el consentimiento informado en su última versión.

Se solicita emplear las estrategias que considere necesario, para verificar que el consentimiento informado ha sido comprendido por los participantes. De otra parte, adoptar los mecanismos necesarios para garantizar la confidencialidad de la información recabada. Todo ello amparado en lo reglamentado en la Ley Estatutaria 1581 de 2012 del Congreso de la República de Colombia, por la cual se dictan disposiciones para la protección de datos personales, en la Resolución de Rectoría 1227 del 22 de agosto de 2013, sobre el tratamiento de datos personales. Además, recomendamos tener presente los criterios y procedimientos establecidos por la Clínica Materno Infantil San Luis para el acceso a la información y a los participantes. Finalmente, socializar los resultados generados en este proyecto en las instancias correspondientes.

Los datos de los pacientes son potestad y a la vez están protegidos por la E.S.E – Hospital Universitario de Santander, por lo tanto, es esta institución quien al final determinará si es posible otorgar la autorización sobre el uso de la información.

Se solicita que se remita al correo del Comité, información de las siguientes circunstancias, cuando lleguen a ocurrir:

- Reporte de mala práctica científica por parte de cualquier miembro del equipo investigador.
- Notificación previa de las modificaciones realizadas al protocolo.

Elaboró César Hastamorir, revisó Francisco Espinel y aprobó Miguel Ángel Alarcón Nivia.

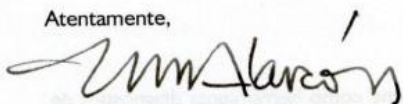
4110

- Reporte de cualquier eventualidad que usted considera deba conocer el CEINCI-UIS.
- Informe de avance sobre los aspectos éticos según guía e instructivo anexo. Este informe debe enviarse a la mitad del desarrollo de la investigación y al finalizar la misma según el cronograma establecido en el Formato FIN 65.
- El informe debe ser enviado al correo: ceinci.seguimientos@uis.edu.co

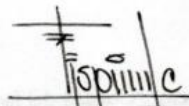
En el momento del seguimiento se verificará el cumplimiento de las consideraciones éticas.

En nombre del CEINCI-UIS le ofrecemos el apoyo que usted considere necesario, para la aplicación y salvaguarda de los asuntos éticos durante la investigación.

Atentamente,



MIGUEL ÁNGEL ALARCÓN NIVIA
Presidente (e)
CEINCI- UIS



FRANCISCO ESPINEL CORREAL
Secretario
CEINCI- UIS

Copia: Profesor Gustavo Adolfo Contreras García (Departamento de Ciencias Básicas y Pediatría), director del trabajo de investigación.

Profesora Claudia Paola Acevedo Villafañe (Departamento de Pediatría), codirectora del trabajo de investigación

Profesor Germán Lauro Pradilla Arenas, coordinador de la Especialización en Pediatría.

Archivo Comité de Ética en Investigación Científica.



9000- SSAC-000202 -2020

Bucaramanga, 19 Mayo de 2020

PARA: Investigador Principal
JUAN SEBASTIÁN ARIAS

ASUNTO: Evaluación técnica del protocolo de Investigación "*Utilidad Del Face2gene como herramienta diagnóstica de síndromes Genéticos en consulta de Pediatría*"

Cordial Saludo.

Atentamente, me permito comunicarle que en el Comité de Ética en Investigación realizado el día 14 de mayo del 2020 según consta en el acta N° 4 se analizó y SE APROBÓ la propuesta del proyecto contenido en el asunto el cual usted lidera, se sugiere relacionar el hospital en el presupuesto.

Se solicita al investigador presentar un informe de avance del proyecto transcurrido 6 meses o llevar el 50% del desarrollo del mismo, lo primero que ocurra a partir de la fecha de aprobación

Es importante recordar que, al finalizar el proyecto investigativo, debe presentar al comité de Ética en Investigación CEI HUS una copia de los productos derivados del Protocolo (Artículo, Capítulo de Libro, Libro Tesis o Presentación en Congreso).

Atentamente,

ÁLVARO GÓMEZ TORRADO
Presidente Comité de Ética en Investigación E.S.E HUS

Proyectó: Doris Pabón Villamizar- (Profesional Universitario) - (Gestión Integral)