



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN PSICOLOGÍA
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA
RESIDENCIA EN NEUROPSICOLOGÍA CLÍNICA

**CARACTERÍSTICAS NEUROPSICOLÓGICAS DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
SÍNDROME DE KABUKI**

TESIS

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRA EN PSICOLOGÍA**

PRESENTA:

LIC. LORENA MARTÍNEZ SÁNCHEZ

TUTOR PRINCIPAL:

DRA. MA. GUILLERMINA YÁÑEZ TÉLLEZ
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR:

DRA. DULCE MARÍA BELÉN PRIETO CORONA
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA

MTRO. ALAN CÁRDENAS CONEJO
SERVICIO DE GENÉTICA. UMAE. HOSPITAL DE PEDIATRÍA "DR. SILVESTRE FRENK
FREUND". CENTRO MÉDICO NACIONAL, SIGLO XXI

DR. CARLOS ALBERTO SERRANO JUÁREZ
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA

DRA. ANA NATALIA SEUBERT RAVELO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA

LOS REYES IZTACALA, TLALNEPANTLA DE BAZ, ESTADO DE MÉXICO, OCTUBRE DEL 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Tutores de Tesis

Dra. María Guillermina Yáñez Téllez.

Responsable académico de la Residencia en Neurociología Clínica por la Facultad de Estudios Superiores Iztacala.

Correo electrónico: neuropsicología.unam.iztacala@gmail.com

Dr. Alan Cárdenas Conejo.

Departamento de Genética Médica. Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund" Centro Médico Nacional siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correo electrónico: alan.cardenasc@imss.gob.mx

Alumna.

Lorena Martínez Sánchez.

Residente de la Maestría de Neurociología Clínica por la Facultad de Estudios Superiores Iztacala.

Correo electrónico: psic_lore@outlook.com

Reconocimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México y a la Facultad de Estudios Superiores Iztacala, por permitirme ser parte de su institución.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por su apoyo financiero, CVU: 1067484.

Agradecimientos

A mi familia por demostrarme su cariño, la paciencia, los cuidados y apoyarme en las decisiones que tomo y en las tareas. A mi papá Luis por ser la persona más valiosa en mi vida, haberme dado todo su amor e impregnar en mí su forma de ser.

A mi tutora, la Dr. Guille por todo el apoyo, las enseñanzas, la comprensión y las oportunidades que me ha brindado en este trabajo y en la maestría; gracias infinitas por haber coincidido en este camino con usted, la quiero mucho.

Al Dr. Alan por su apoyo, confianza y por permitirme trabajar en este proyecto. Muchas gracias por todo el tiempo, la paciencia, las pláticas, los chistes y por haberme adoptado como su alumna; su ayuda ha sido invaluable, al igual que su calidad humana.

Al Dr. Carlos porque es la persona que dio forma a mi vida académica y me guió en este camino de las neurociencias, gracias por las pláticas, consejos y por ser un gran amigo.

Al Dr. Huicochea por sus aprendizajes y depositarme su confianza este trabajo para poder trabajar con sus pacientes. A todos los residentes del Departamento de Genética por su paciencia, las explicaciones, el cariño y por haberse convertido en grandes amigos para mí, gracias a Sam, Héctor, Ana Pau, Dani, Bibi, Emi y David. Gracias por haber sido el mejor servicio.

Al Dr. Silva por la confianza y amistad desde hace años, por permitirme desarrollar como profesional y ser mejor clínico cada día y con cada uno de los pacientes.

A la Dra. Belén por sus aportaciones increíbles y darme otra perspectiva en el trabajo. A la Dra. Ana por su retroalimentación y la supervisión de los pacientes.

Gracias a todos los profesores por sus conocimientos, por ser un ejemplo de profesionalismo y por el amor a la neuropsicología; gracias infinitas a la Dra. Ale, Dr. Erick, Dr. Vicente, Dra. Eli, Dr. Sule, Dr. Ángel, Mtro. David, Mtra. Carmen y a la Mtra. Betty.

A mis compañeros de maestría por hacer el camino más ameno, por las risas, las pláticas, la complicidad y por ser grandes amigos: gracias Den, Deri, Karen, Saray, Ari, Tania y Joce.

*Esto es por y para mis pacientes.
Gracias por permitirme aprender de ustedes,
las risas, las pláticas y su cariño.*

Índice

Resumen	1
Abreviaturas	3
Capítulo 1. Síndrome de Kabuki	9
1.1. Definición del Síndrome de Kabuki	9
1.2. Epidemiología	12
1.3. Etiopatogenia	12
1.4. Diagnóstico y tratamiento	14
1.5. Alteraciones neurológicas	15
1.6. Hallazgos neuropsicológicos	16
Capítulo 2. Planteamiento del problema	25
2.1. Justificación	26
2.2. Objetivos	26
2.2.1. Objetivo general	26
2.2.2. Objetivos específicos	26
Capítulo 3. Método	28
3.1. Participantes	28
3.1.1. Criterios de selección	28
3.2. Diseño de investigación	29
3.3. Alcance de investigación	29
3.4. Variables	29
3.5. Instrumentos	29
3.6. Procedimientos	35
3.13. Consideraciones éticas	35
3.14. Análisis de resultados	36
Capítulo 4. Resultados	37
4.1. Resultados de los paneles de NGS	37
4.2. Resultados sociodemográficos y clínicos	39
4.3. Presentación de los casos	47
4.4. Resultados de las pruebas neuropsicológicas	51
4.5. Resultados de la conducta adaptativa	66

4.6. Resultados de las características del estado de ánimo	68
4.7. Análisis neuropsicológico de cada paciente	72
Capítulo 5. Discusión	77
Capítulo 6. Limitaciones	86
Capítulo 7. Conclusión	87
Referencias	88
Anexos	99

Resumen

Introducción: El Síndrome de Kabuki (SK) es una condición nosológica de origen genético causada por variantes patogénicas en estado heterocigoto y hemicigoto en los genes *KMT2D* y *KDM6A*, se caracteriza por la combinación de 5 manifestaciones cardinales que son rasgos faciales distintivos, anomalías esqueléticas, dermatoglíficas, deficiencia en el crecimiento postnatal y discapacidad intelectual. La prevalencia es de 1 en 32,000 niños nacidos vivos, en México no se cuenta con un valor publicado, pero se estima similar a la descrita. Dada su baja incidencia, 1 en 32,000 niños nacidos vivos, la investigación sobre sus características neuropsicológicas ha sido escasa. **Objetivo:** Describir las características cognitivas, la conducta adaptativa y las características del estado de ánimo de una muestra pediátrica de pacientes con un diagnóstico confirmatorio SK. **Pacientes y Método:** Estudio no experimental: descriptivo y transversal. *Participantes:* 4 pacientes de 8 a 18 años con diagnóstico molecular confirmado de SK a través de NGS. *Instrumentos:* Para evaluar los procesos cognitivos se aplicó la Escala Wechsler de Inteligencia para Niños y Adolescentes-IV (WISC-IV) o la Escala Wechsler de Inteligencia para Adultos-IV (WAIS-IV), Neuropsi Atención y Memoria (Neuropsi), Método de Evaluación de la Percepción Visual de Frostig (DTVP-3), Batería Neuropsicológica para los Trastornos del Aprendizaje (BANETA), Evaluación Conductual de la Función Ejecutiva (BRIEF-2), Valoración del Espectro Autista en Niños Mexicanos (VEÁNME) y Escala de Evaluación TDAH-5 para Niños y Adolescentes (TDAH-5); para la parte adaptativa se utilizó el Sistema para la Evaluación de la Conducta Adaptativa (ABAS-II); y para evaluar el estado de ánimo se aplicó el Sistema de Evaluación de Niños y Adolescentes (SENA). **Resultados:** Se analizaron 4 sujetos: 2 hombres y 2 mujeres quienes hubieron tenido confirmado el genotipo de ser heterocigotos para una variante patogénica en estado heterocigoto en *KMT2D*. Tres participantes presentaron una variante patogénica sin sentido, mientras que otra participante tuvo una variante patogénica no codificante (intrónica). Se observó un perfil de discapacidad intelectual de moderada a grave en todos los pacientes; con alteración en habilidades visuoespaciales, lectura, escritura, cálculo, atención, memoria, lenguaje, funciones ejecutivas; dificultades en

las habilidades adaptativas: en el área conceptual, social y práctica; así como conductas de aislamiento, ansiedad social y deficiencias en recursos personales.

Conclusión: Los pacientes con SK cursan con discapacidad intelectual, problemas adaptativos y emocionales; siendo las habilidades visuoespaciales el proceso con mayor alteración.

Palabras claves: Síndrome de Kabuki, neuropsicología, genética, *KMT2D*, *KDM6A*.

Abreviaturas

SK: Síndrome de Kabuki

NGS: Secuenciación de Siguiete Generación

DI: Discapacidad Intelectual

TDAH: Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad

TEA: Trastorno del Espectro Autista

\bar{x} : Media

M: Mediana

DE: Desviación Estándar

Pc: Percentil

WISC-IV: Escala Wechsler de Inteligencia para Niños y Adolescentes-IV

WAIS-IV: Escala Wechsler de Inteligencia para Adultos-IV

CI: Coeficiente Intelectual

ICV: Índice de Comprensión Verbal

IRP: Índice de Razonamiento Perceptual

IMT: Índice de Memoria de Trabajo

IVP: Índice de Velocidad de Procesamiento

DC: Diseño de Cubos

SE: Semejanzas

RD: Retención de Dígitos

CD: Concepto con Dibujos

RV: Rompecabezas Visual

CL: Claves

VB: Vocabulario

MT: Matrices

CM: Comprensión

BS: Búsqueda de Símbolos

FI: Figuras Incompletas

IN: Información

AR: Aritmética

Neuropsi: Neuropsi Atención y Memoria

DP: Dígitos en Progresión

CP: Cubos en Progresión

DV: Detección Visual

DD: Detección de Dígitos

DR: Dígitos en Regresión

CR: Cubos en Regresión

CC: Curva de Memoria Codificación

FC: Figura de Rey-Osterreith Codificación

MVE: Memoria Verbal Espontánea

MVC: Memoria Verbal por Claves

MVR: Memoria Verbal por Reconocimiento

FE: Figura de Rey-Osterreith Evocación

FVS: Fluidez Verbal Semántica

FVF: Fluidez Verbal Fonológica

FM: Funciones Motoras

DTVP3: Método de Evaluación de la Percepción Visual de Frostig

OM: Coordinación Ojo-mano

CO: Copia

FF: Figura-fondo

CV: Cierre Visual

CF: Constancia de Forma

IVM: Integración Visomotora

PVRMR: Percepción Visual con Respuesta Motriz Reducida

PVG: Percepción Visual General

BANETA: Batería Neuropsicológica para los Trastornos del Aprendizaje

DSR: Denominación Serial Rápida

T: Tiempo

E: Errores

BRIEF-2: Evaluación Conductual de la Función Ejecutiva

INH: Inhibición

SMI: Supervisión de Sí Mismo

FLE: Flexibilidad

CEM: Control Emocional

INI: Iniciativa

MTR: Memoria de Trabajo

PLA: Planificación y Organización

STA: Supervisión de la Tarea

ORG: Organización de Materiales

IRCN: Índice de Regulación Conductual

IREM: Índice de Regulación Emocional

IRCG: Índice de Regulación Cognitiva

IGE: Índice General Ejecutivo

VEÁNME: Valoración del Espectro Autista en Niños Mexicanos

TDAH-5: Escala de Evaluación TDAH-5 para Niños y Adolescentes

ABAS-II: Sistema para la Evaluación de la Conducta Adaptativa

CO: Comunicación

HA: Habilidades académicas

AD: Autodirección

OC: Ocio

SO: Social

UR: Utilización de los Recursos Comunitarios

VH: Vida en el Hogar

SS: Salud y Seguridad

AC: Autocuidado

CON: Conceptual

SOC: Social

PRA: Práctico

CAG: Conducta Adaptativa General

SENA: Sistema de Evaluación de Niños y Adolescentes

GLO: Índice Global de Problemas

EMO: Índice Global de Problemas Emocionales

CON: Índice Global de Problemas Conductuales

EJE: Índice Global de Problemas en las Funciones Ejecutivas

REC: Índice Global de Recursos Personales

DEP: Depresión

ANS: Ansiedad

ASC: Ansiedad Social

SOM: Quejas Somáticas

ATE: Problemas de Atención

HIP: Hiperactividad-Impulsividad

IRA: Problemas de Control de Ira

AGR: Agresión

DES: Conducta Desafiante

ANT: Conducta Antisocial

SUS: Consumo de Sustancias

ALI: Problemas de Conducta Alimentaria

INU: Comportamiento Inusual

REG: Problemas de Regulación Emocional

RIG: Rigidez

AIS: Aislamiento

SOC: Integración y Competencia Social

IEM: Inteligencia Emocional

EST: Disposición al Estudio

aa: Aminoácidos

mRNA: Ácido ribonucleico mensajero

ACMG: Colegio Americano de Genética Médica y Genómica

ER: Escuela Regular

EE: Escuela Especial

CAM: Centro de Atención Múltiple

UDEEI: Unidad de Educación Especial y de Educación Inclusiva

UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

APNP: Antecedentes Personales No Patológicos

AHF: Antecedentes Heredofamiliares

APPP: Antecedentes Pre, Peri y Postnatales

APP: Antecedentes Personales Patológicos

AE: Antecedente escolares

Capítulo 1: Síndrome de Kabuki

1.1. Definición

El Síndrome de Kabuki (SK) es una enfermedad monogénica, con modelo de herencia autosómico dominante, causado por variantes patogénicas en estado heterocigoto en el gen *KMT2D* o en el mismo estado heterocigoto o hemicigoto en el gen *KDM6A*, que en cuyo caso el modelo de herencia corresponde al ligado al cromosoma X (Lederer et al., 2012; Miyake et al., 2013; Ng et al., 2010).

Dicho síndrome se describió por primera vez en dos investigaciones en 1981, recibiendo el nombre debido que los rasgos faciales asemejan al maquillaje de los actores de teatro Kabuki (Figura 1 y 2) (Kuroki et al., 1981; Niikawa et al., 1981).

Figura 1 y 2.

Fenotipo facial del SK.



Nota: La figura de la izquierda hace referencia al maquillaje de los actores de teatro Kabuki, mientras que las fotos de la derecha muestran la facie característica del SK. Adaptado de “Kabuki make-up syndrome: A syndrome of mental retardation, unusual facies, large and protruding ears, and postnatal growth deficiency,” de Niikawa et al., (1981). *The Journal of Pediatrics*, 99(4), p. 569. Tomado de “Kabuki Make-up (Niikawa-Kuroki) Syndrome: A Study of 62 Patients,” de Niikawa et al., (1998), *American Journal of Medical Genetics*, 31 (3), p. 569.

El SK se caracteriza por una combinación de cinco ejes cardinales: rasgos faciales típicos, anomalías esqueléticas, anomalías dermatoglíficas, discapacidad intelectual (DI) y deficiencias en el crecimiento postnatal (Kuroki et al., 1981; Niikawa et al., 1981). En la Tabla 1 se especifican dichas manifestaciones cardinales, así como el porcentaje de recurrencia de cada manifestación.

Tabla 1.

Características clínicas del SK.

Manifestación	Cuadro clínico
Rasgos faciales típicos	<p>Características faciales representativas del SK (100%).</p> <p>Fisuras palpebrales largas con eversión del tercio lateral del párpado inferior (98%).</p> <p>Tabique nasal corto (93%).</p> <p>Cejas arqueadas y anchas con el tercio lateral con muescas (88%).</p> <p>Pabellones auriculares grandes, prominentes y/o ahuecadas (85%).</p> <p>Punta nasal deprimida (79%).</p> <p>Pabellón auricular malformado (79%).</p> <p>Dentición anormal (78%).</p> <p>Dientes espaciados (67%).</p> <p>Paladar ojival (63%).</p> <p>Epicanto (61%).</p> <p>Estrabismo (49%).</p> <p>Labio hendido y/o paladar hendido (41%).</p> <p>Hoyuelo preauricular (39%).</p> <p>Micrognatia (36%).</p>
Anomalías esqueléticas	<p>Braquidactilia V (89%).</p> <p>Clinodactilia del quinto dedo (80%).</p> <p>Costilla vertebral deformada (79%).</p> <p>Escoliosis (49%).</p> <p>Hendiduras sagitales (32%).</p>

	<p>Metacarpiano corto (26%).</p> <p>Hemivértebras (22%).</p> <p>Anomalía en pie (21%).</p> <p>Espina bífida oculta (16%).</p> <p>Epífisis en forma de cono (16%).</p> <p>Hueso carpiano grueso (14%).</p>
Anomalías dermatoglíficas	<p>Presencia de almohadillas en las yemas de los dedos fetales (78%).</p> <p>Aumento de asas hipotenares (70%).</p> <p>Aumento de bucles cubitales (63%).</p> <p>Ausencia del trirradio digital c (48%).</p> <p>Ausencia del trirradio digital d (30%).</p>
Discapacidad intelectual	<p>De leve a moderada (92%).</p>
Deficiencias en el crecimiento postnatal	<p>Problemas oftalmológicos (ptosis palpebral, retinosis pigmentaria, estrabismo).</p> <p>Problemas otológicos (pérdida de la audición, hipoacusia, otitis media recurrente).</p> <p>Alteraciones metabólicas (hipoglucemia neonatal).</p> <p>Anomalías dentales (dientes muy separados e hipodoncia).</p> <p>Anomalías gastrointestinales (atresia anal).</p> <p>Anomalías genitourinarias (criptorquidia en varones).</p> <p>Problemas de alimentación (obesidad, anemia).</p> <p>Anormalidades endocrinológicas (telarquía prematura, deficiencia de la hormona de crecimiento, deficiencia de TBG).</p> <p>Defectos cardíacos congénitos (policitemia).</p> <p>Mayor susceptibilidad a infecciones y trastornos autoinmunes.</p> <p>Hiperbilirrubinemia neonatal.</p> <p>Hipotonía neonatal.</p> <p>Atrofia cerebral.</p> <p>Microcefalia.</p> <p>Epilepsia.</p>

Nota: Adaptado de “Kabuki Make-up (Niikawa-Kuroki) Syndrome: A Study of 62 Patients,” de Niikawa et al. (1998), *American Journal of Medical Genetics*, 31 (3), p. 570, 571 y 574. Adaptado de “Kabuki syndrome: International consensus diagnostic criteria,” de Adam et al. (2019), *Journal of Medical Genetics*, 56 (2), p. 90, 92 y 93.

1.2. Epidemiología

El SK tiene una incidencia estimada de 1 en 32,000 recién nacidos vivos (Niikawa et al., 1988), al principio se infería que era exclusivo de Asia oriental, no obstante, se han documentado casos en múltiples etnias y países, estimando que existen 400 casos informados a nivel mundial (Ng et al., 2010).

En México se desconoce la prevalencia. Al realizar una búsqueda de informes bibliográficos de SK en México no se identificaron resultados en PubMed y solo existen pocas investigaciones de casos al respecto, tanto en tesis como en revistas no indexadas a PubMed. Se encontró un total de 14 casos pediátricos, todos los pacientes presentaban un diagnóstico clínico de SK. Seis de estos pacientes se les realizaron rearrreglos cromosómicos mediante hibridación genómica comparativa, aunque no se encontraron hallazgos relevantes ni una confirmación del diagnóstico de SK (Abimelec-Magaña & Yam-Ontiveros, 2016; Aviña-Fierro & Pérez-Ornelas, 2006; Dávila-Díaz-Rodrigo et al., 2017; González-Ruiz & Bermúdez-Barajas, 2019; Paz-Victoria et al., 2012; Tinajero Esquivel & González del Ángel, 2002; Trigueros-Becerra & Páez-Graza, 2010; Valdez-Geraldo et al., 2013).

1.3. Etiopatogenia

El SK ha sido clasificado en dos tipos con base a su origen molecular, en hasta el 75 % de los casos se identifica una variante patogénica en estado heterocigoto en *KMT2D* localizado en 12q13.12 y corresponde al SK tipo 1. Un 5% de los casos está causado por una variante patogénica en estado heterocigoto o hemocigoto en *KDM6A* y ellos corresponden al SK tipo 2, localizado en el locus Xp11.3 en el cromosoma X, cabe señalar que los pacientes que presentan una variante patogénica en *KDM6A* presentan cierta similitud fenotípica con Síndrome

de Turner. Finalmente, en hasta el 20% restante de los casos el origen molecular permanece desconocido (Boniel et al., 2021; Lederer et al., 2012; Ng et al., 2010).

KMT2D es una proteína metiltransferasa de lisina en la histona (H3), mientras que *KDM6A* actúa como una desmetilasa de histona (Boniel et al., 2021).

KMT2D tiene 36.3 Kb, comprende 54 exones y es responsable de la expresión génica específica del tipo de célula durante la etapa de diferenciación. *KMT2D* funciona para trimetilar la histona-3-lisina-4 (H3K4), abriendo la cromatina y activando genes homeobox y *NESTIN* durante la diferenciación celular (Boniel et al., 2021).

Mientras que *KDM6A*, tiene 239 Kb, comprende 29 exones, se encarga de desmetilar el residuo de lisina 27 de la histona 3 (*H3K27*), por lo que remueve marcas de represión transcripcional permitiendo así la expresión génica, la pérdida de función de ambas generaría una disminución de la transcripción génica a distintos niveles tisulares. *KDM6A* juega un papel crucial en la remodelación de la cromatina, interactuando con *KMT2D* (Boniel et al., 2021).

En otras palabras, ambos genes codifican para proteínas que regulan la apertura de la cromatina y promueven la expresión génica, por lo que se postula que el cambio de cromatina abierta a cerrada afectará el acceso de la maquinaria transcripcional hacia los genes diana o blanco y esto explicaría el origen de esta enfermedad multisistémica (Bjornsson et al., 2014).

A través de modelos animales, se ha observado que *KMT2D* y *KDM6A* al conducir una diferenciación celular inadecuada producen el dismorfismo característico del SK y un retraso en el desarrollo (Van Laarhoven et al., 2015).

En humanos y animales, se ha observado un fenotipo que incluye retraso en el desarrollo, DI, baja estatura, microcefalia, paladar hendido, hipotonía, alteraciones y deficiencias sensoriales o psicomotoras, epilepsia, reflejos alterados, hiperactividad, dismorfismo facial, discapacidad auditiva y retraso en el desarrollo neural, sin importar la variante patogénica (Bjornsson et al., 2014; Van Laarhoven et al., 2015; Yamamoto et al., 2019).

Se infiere que *KMT2D* inhibe el desarrollo de la cresta neural durante etapas premigratoria y migratoria, por lo que el SK es una neurocrestopatía (Schwenty-Lara et al., 2020). Por otra parte, la pérdida de la función de *KMT2D* suprime los programas genéticos sensibles al oxígeno, que son cruciales para el mantenimiento de los progenitores neuronales, lo que conlleva a una hipoxia y a una diferenciación neuronal precoz (Carosso et al., 2019).

En *KMT2D* existen deficiencias en la capa de células granulares del giro dentado y reducción en la neurogénesis tanto en la etapa pre como postnatal, por lo que existen déficits en memoria por las anomalías en el hipocampo, dando como resultado directo la base de la DI (Bjornsson et al., 2014).

1.4. Diagnóstico y tratamiento

Es prioritario realizar un abordaje de manera interdisciplinaria, esto permitiría que el equipo médico realice un diagnóstico clínico, por lo que debe llevarse a cabo vigilancia y seguimiento pediátrico que permita identificar los signos característicos de esta condición nosológica, para ello se toman en cuenta los antecedentes heredofamiliares así como los pre, peri, y postnatales (Boniel et al., 2021). Posterior al diagnóstico clínico se debe buscar la confirmación molecular a través de secuenciación tipo Sanger o incluso con Secuenciación de Siguiete Generación (NGS por sus siglas en inglés), esto con el objetivo de identificar variantes patogénicas en estado heterocigoto en *KMT2D* o heterocigoto/hemicigoto en *KDM6A* (Adam et al., 2019; Ng et al., 2010).

Se ha descrito que en hasta un 20% de los casos no se identifica alguna causa molecular específica, esto a pesar del avance en las técnicas de secuenciación, es por ello que para lograr una mejor caracterización clínica se han establecido criterios diagnósticos a nivel internacional para SK (Adam et al., 2019), se ha concluido que puede establecerse un diagnóstico clínico sin importar la edad, pero con antecedentes de hipotonía neonatal, retraso global del desarrollo y al menos uno de los criterios principales:

1. Una variante patogénica o probablemente patogénica en *KMT2D/KDM6A*.

2. Características faciales representativas (rasgos palpebrales largos y eversión del párpado inferior) y dos o más características siguientes:
 - a) Cejas arqueadas y anchas, con muescas o escasas.
 - b) Columela corta y punta nasal deprimida.
 - c) Pabellones auriculares grandes y/o prominentes.
 - d) Presencia de almohadillas en las yemas de los dedos fetales.

Existe un listado de características clínicas de apoyo (Tabla 1) que facilita realizar el diagnóstico si se presentan los antecedentes de hipotonía infantil, retraso en el desarrollo y al menos tres características clínicas de apoyo. O bien, un posible diagnóstico si el paciente muestra dos de las características clínicas de apoyo (Adam et al., 2019). El abordaje diagnóstico debe ser multidisciplinario debido a las múltiples afecciones médicas, cognitivas y psicológicas que pueden llegar a presentar las personas con SK (Adam et al., 2019; Kasdon & Fox, 2012; Kawano & Fujino, 2021).

1.5. Alteraciones neurológicas

Se ha encontrado que los pacientes con SK pueden presentar epilepsia con una prevalencia estimada de 5-36% debida a actividad eléctrica anormal. (Boniel et al., 2021; Verrotti et al., 2011). La respuesta a fármacos antiepilépticos es variable (Kurahashi et al., 2017).

En algunos casos se ha reportado malformación de Chiari tipo I, reportándose síntomas de cefalea crónica, dolor de cuello, debilidad, dolor en las extremidades superiores, vértigo, disfagia con vómitos y ataxia (Ciprero et al., 2005). Los individuos con SK a menudo presentan atrofia cerebral inespecífica, microcefalia e incluso, en algunos casos craneosinostosis (Topa et al., 2017). También se ha llegado a encontrar parálisis bilateral del VI par craneal (Galán-Gómez et al., 1995).

En estudios de Resonancia Magnética se ha observado una disminución significativa de sustancia gris en la circunvolución precentral bilateral e izquierda (área de Brodmann 6) y en la circunvolución frontal media bilateral e izquierda (área de Brodmann 9 y 8), por lo que las deficiencias motoras se podrían explicar a través

de dichos hallazgos. También se ha observado que existe una disminución significativa de los volúmenes bilaterales de hipocampo y del giro dentado el cual podría explicar los déficits en memoria, aprendizaje, memoria visual y habilidades visuoespaciales en pacientes con SK (Boisgontier et al., 2019).

Para SK tipo 2, se ha encontrado hipoplasia del vermis cerebeloso y del septum pellucidum con sustancia blanca parieto-occipital reducida, también se ha registrado un agrandamiento ventricular, mielinización retardada y atrofia cerebral con ventriculomegalia leve (Banka et al., 2015).

Se ha reportado mayor retraso en el desarrollo en pacientes con SK tipo 1, aunque todos los individuos con SK presentarán retraso a lo largo de su desarrollo y en ocasiones discapacidades (Lepri et al., 2017). Existen pocos estudios que se centren en hallazgos neuropsicológicos y que tengan una gran muestra, por lo que los correlatos clínicos de la DI siguen siendo desconocidos (Lehman et al., 2017).

1.6. Hallazgos neuropsicológicos

Inteligencia

Se ha reportado un retraso en el desarrollo en aproximadamente 90% de los casos, con una prevalencia del 84-87% de DI (Matsumoto & Niikawa, 2003; Niikawa et al., 1988). Por lo general, la discapacidad va de leve a moderada (Harris et al., 2019; van Dongen et al., 2019), aunque hay casos con discapacidad grave (Mervis et al., 2005). Se ha reportado que presentan un Coeficiente Intelectual (CI) de bajo a límite (Vaux et al., 2005), por otra parte, existen casos donde se ha reportado un CI dentro del promedio (Sanz et al., 2010; Ventola et al., 2019). También se ha encontrado un CI no verbal bajo o limítrofe (Caciolo et al., 2018).

Se ha propuesto que la DI y los déficits en la conducta adaptativa persisten en la edad adulta (Shalev et al., 2004).

Se ha reportado una discrepancia entre los índices del WISC-IV en una muestra de 31 pacientes con SK, ya que las puntuaciones más altas fueron el Índice de Comprensión Verbal (ICV) y el Índice de Memoria de Trabajo (IMT); la diferencia significativa más importante fue entre el IMT y el Índice de Razonamiento Perceptual

(IRP), por lo que el perfil intelectual es heterogéneo, sin importar las características clínicas de los pacientes o el tipo de mutación que presenten. Las puntuaciones más altas en las subpruebas del WISC-IV fueron Semejanzas, Retención de Dígitos, Vocabulario, Números y Letras, Comprensión, Información y Aritmética. Finalmente se ha obtenido una oscilación entre 40-91 puntos en el CI, con un promedio de 68 puntos en las escalas Wechsler. Los pacientes que tienen alteraciones oftalmológicas presentan puntuaciones más bajas en las subpruebas de Conceptos con Dibujos, Comprensión y Figuras Incompletas (Lehman et al., 2017).

Atención

Se ha encontrado que los pacientes con SK pueden cumplir con un diagnóstico de Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) tanto de tipo inatento como hiperactivo (Kalinousky et al., 2022; Mervis et al., 2005), o bien, sólo presentar características de inatención y/o hiperactividad (Sanz et al., 2010). Dichos datos se han obtenido mediante cuestionarios de los padres o informantes, por lo que conlleva un porcentaje de error, aunado que no se han realizado pruebas que ayuden a definir específicamente qué dominios atencionales podrían estar afectados para dicho trastorno (Kalinousky et al., 2022).

Lenguaje

La hipotonía infantil se ha descrito como una característica cardinal en el SK, sobre todo la hipotonía oral que puede presentarse como una dificultad en la capacidad de hablar, succionar, masticar y tragar; esto se ha observado por parte de padres y cuidadores (Upton et al., 2003).

Se ha reportado que existe una relativa preservación en el lenguaje en el SK (Harris et al., 2019); con las habilidades receptivas conservadas, un vocabulario amplio para la edad y escolaridad (Mervis et al., 2005; Sanz et al., 2010; Van Lierde et al., 2000), puntos fuertes en el razonamiento verbal y no verbal (Mervis et al., 2005; Ventola et al., 2019) y menor afectación en el desarrollo fonológico (Defloor et al., 2005).

En contraparte, se ha reportado un lenguaje expresivo deteriorado (Defloor et al., 2005; Mervis et al., 2005; Morgan et al., 2015; Vaux et al., 2005), caracterizado por una comunicación reducida, un contenido pobre en su discurso (Galán-Gómez et al., 1995) y dificultad en la producción léxica, semántica y pragmática (Caciolo et al., 2018; Defloor et al., 2005; Morgan et al., 2015). También presentan dificultades en el lenguaje receptivo, explicándose por pérdida auditiva conductiva, neurosensorial o por una cuestión mixta (Morgan et al., 2015; Vaux et al., 2005). Tienen alteraciones y retrasos en conciencia fonológica (Caciolo et al., 2018; Morgan et al., 2015; Van Lierde et al., 2000); dificultad en la comprensión morfosintáctica (Caciolo et al., 2018; Defloor et al., 2005; Van Lierde et al., 2000); deficiencias en la sintaxis y morfología (Morgan et al., 2015) y dificultad en la denominación (Sanz et al., 2010).

Se ha reportado que presentan disartria caracterizada por una afectación del funcionamiento oromotor, por ende, se puede encontrar una dificultad en la producción de consonantes imprecisas, calidad vocal áspera, hipernasalidad, dificultades en el ritmo y tono de voz (distorsionado, apagado y monótono). Ante esto el volumen y la prosodia no maduran con el tiempo, sugiriendo un patrón deficiente en el habla (Caciolo et al., 2018; Morgan et al., 2015; Upton et al., 2003; Van Lierde et al., 2000).

Los hallazgos previamente relatados también han sido confirmados a través de los informantes de los niños con SK, donde reportan dificultades para pronunciar palabras, problemas en su habla o lenguaje, fallas en la comprensión auditiva, un vocabulario concreto y facilidad en la comunicación no verbal facial (Theodore-Oklota et al., 2022).

Memoria

Sanz et al. (2010) reportaron a través de un estudio longitudinal que en un paciente masculino con SK la memoria verbal era su fortaleza. En contraparte, se encontraron dificultades en la memoria visual, a través de la Figura de Rey (evocación); observándose pérdida de información al momento de proyectarla. Las

dificultades en la memoria visual, se han reportado como debilidades del procesamiento visual (Mervis et al., 2005; van Dongen et al., 2019).

En cuanto al aprendizaje de palabras mediante repeticiones, se ha observado que los pacientes presentan promedios bajos, tanto en memoria inmediata como en memoria diferida (van Dongen et al., 2019), asimismo dichos datos se han corroborado con los informantes quienes mencionan dificultades significativas en su memoria que comprometen y afectan su aprendizaje (Theodore-Oklotá et al., 2022).

Adicionalmente, se ha caracterizado en los pacientes con SK deficiencias en la memoria motora visual (Harris et al., 2019).

Motricidad

La hipotonía se puede presentar como un retraso en el desarrollo psicomotor durante los primeros años de vida en los pacientes con SK, hasta el 90% de los casos, entre los 6 y 14 años, presentan laxitud de los ligamentos, sobre todo en articulaciones del hombro, cadera y rodilla (Boniel et al., 2021).

Los niños con SK son más propensos a tener un retraso motor de moderado a grave, mientras que las niñas lo presentan de leve a moderado y sólo algunos casos están dentro de rangos normales (Banka et al., 2015); en general se observa un perfil tanto para niñas como niños con alteraciones en habilidades motrices gruesas (Caciolo et al., 2018; Vaux et al., 2005) y finas (Harris et al., 2019), por lo que es común una dificultad en la coordinación motora y dispraxia (Caciolo et al., 2018; Mervis et al., 2005). Esto puede deberse a una laxitud articular significativa y la hipotonía, los cuales son factores cruciales (Matsumoto & Niikawa, 2003).

Se ha observado que los síntomas de hipotonía pueden desaparecer con la edad y después de una rehabilitación temprana (Upton et al., 2003).

Habilidades visuoespaciales

Existe una alteración para tareas que conllevan percepción visual, ya que repercute en la memoria visual (van Dongen et al., 2019; Ventola et al., 2019); también en actividades de integración visomotora (Caciolo et al., 2018; Ventola et

al., 2019); en la visuopercepción (Caciolo et al., 2018); y en la construcción visuoespacial (Mervis et al., 2005; van Dongen et al., 2019).

Van Dongen et al. (2019), proponen algunos factores que podrían contribuir a la dificultad en la construcción visuoespacial:

1. Algunas anomalías oculares presentes.
2. Déficits primarios en respuestas motoras.
3. Diferencias en el funcionamiento intelectual.

Sanz et al. (2010), caracterizaron a través de múltiples evaluaciones la prueba de Figura compleja de Rey en un paciente, y observaron una dificultad en la abstracción visual y en la copia, ya que existe una confusión direccional al momento de copiar la imagen. Por lo que se ha detectado que el razonamiento visual y las habilidades visuoespaciales pueden ir disminuyendo a lo largo del tiempo, su desarrollo es más lento y paulatino para la edad y escolaridad (Sanz et al., 2010; Ventola et al., 2019).

Harris et al. (2019), proponen un perfil cognitivo donde las habilidades visuoespaciales son las más afectadas en una muestra de 22 pacientes con diagnóstico molecular SK, se encontró que las habilidades motoras visuales, la percepción visual y la memoria motora visual son las más alteradas en los pacientes. Por otra parte, no se observaron diferencias visuoespaciales entre la variante patogénica de *KMT2D* ni *KDM6A*; dichas alteraciones se podrían explicar por alteración anatómica en la circunvolución dentada y el hipocampo que se ha encontrado en humanos y en estudios animales (Bjornsson et al., 2014; Boisgontier et al., 2019; Van Laarhoven et al., 2015; Yamamoto et al., 2019).

Tanto los informantes como los pacientes con SK han reportado que los déficits visuoespaciales se traducen en dificultad para copiar figuras geométricas simples, necesidad de usar los bordes de una hoja para ejecutar una tarea, deficiencias en identificar objetos, reproducción de dibujos alterada, confusión direccional y problemas al leer mapas, así como dificultad para poder moverse en su escuela o vecindario (Theodore-Okłota et al., 2022).

Habilidades académicas

Banka et al. (2015), reportaron que en *KMT2D* existe mayor alteración en el aprendizaje en niños que en niñas, mientras que para *KMD6A* es a la inversa, sin embargo, no se realizó una evaluación psicométrica sobre dichos hallazgos.

Ventola et al. (2019), caracterizaron durante cinco años las habilidades académicas de una adolescente, observándose una variación en el tiempo con puntuaciones normales bajas y limítrofes, con un patrón personal de mayor dificultad en la lectura y facilidad en la matemáticas. Finalmente, se han reportado discapacidad en el aprendizaje no verbal (Sanz et al., 2010).

Theodore-Oklotá et al. (2022), describieron que los niños con SK comienzan a adquirir la lectura en un rango de siete a trece años de edad. A través de 68 participantes estadounidenses y canadienses, tanto informantes como pacientes, encontraron que el 46.9% de los niños asistían a escuelas públicas de educación especial, el 37.5% a escuelas regulares públicas y el 12.5% a colegios regulares privados. De los niños que asistían a una escuela regular el 92.3% tenían un plan educativo individualizado y el 53.9% contaban con apoyo escolar. En dicha investigación, se les solicitó a once adolescentes que calificaran sus materias escolares (usando una escala Likert de muy fácil a muy difícil), obtuvieron como resultado que la escritura y las matemáticas son actividades muy difíciles; mientras que la historia y lectura son las materias más fáciles (Theodore-Oklotá et al., 2022).

Funciones ejecutivas

En un estudio longitudinal de un paciente se observó dificultad para inhibir el comportamiento durante las evaluaciones y también en clases (Sanz et al., 2010), también se han reportado deficiencias en la planificación, flexibilidad cognitiva y la cognición social (van Dongen et al., 2019).

Conducta adaptativa

Se ha encontrado una relación entre el CI con la conducta adaptativa, ya que entre más bajo es el puntaje del CI mayores problemas en el comportamiento adaptativo. Existe un perfil amplio, desde un deterioro adaptativo profundo hasta

una capacidad de comportamiento adaptativo promedio bajo, esto se verá impactado de acuerdo al patrón de fortalezas y debilidades adaptativas, que serán mediadas por procesos como la capacidad lingüística, razonamiento, habilidades motoras y visuoespaciales (Mervis et al., 2005).

Los pacientes con un perfil lingüístico y CI alto muestran mayor capacidad adaptativa en interacción social y comunicación. En cambio, cuando existe un perfil bajo en lenguaje, habilidades motoras, espaciales y visuoespaciales, existe menor capacidad adaptativa en habilidades comunitarias, habilidades de la vida personal o diaria, salud y seguridad, habilidades sociales, ocio, autodirección y habilidades académicas; debido que necesitan de habilidades motoras finas y gruesas e integración visuomotora, por ejemplo para bañarse y vestirse (Caciolo et al., 2018; Mervis et al., 2005; Sanz et al., 2010).

Kalinousky et al. (2022), encontraron en pacientes con SK, a través de la prueba ABAS-II puntuaciones bajas para la capacidad general adaptativa, en el área conceptual y práctica, mientras que la parte social estaba dentro del promedio.

Los cuidadores refieren dificultades ante actividades relacionadas con habilidades motoras, por ejemplo: lavar el cabello, pronunciar palabras, baño y vestimenta, cepillado de cabello y dientes (Theodore-Oklotka et al., 2022).

Comportamiento, trastornos del desarrollo y síntomas psiquiátricos

Se ha observado que algunos pacientes con SK llegan a cumplir criterios para un trastorno del espectro autista (TEA), o bien sólo presentar algunas características conductuales del TEA, como: aleteo, ecolalia, estereotipias motoras, obsesiones a un tema específico, pobre contacto visual, olfateo, palpación excesiva, dificultad en la interacción social y en la comunicación (Akin Sari et al., 2008; Ho & Eaves, 1997; Luo et al., 2021).

Los pacientes con SK a menudo se describen con una personalidad dulce, gentil, alegres, afectuosos y con un temperamento ecuánime (Wessels et al., 2002). Por otra parte, se han descrito problemas en el sueño, tendencia a autolesionarse,

comportamiento atípico, baja autoestima, frustración y retraimiento social (Banka et al., 2015; Sanz et al., 2010; Theodore-Oklotá et al., 2022).

Mervis et al. (2005) encontraron que entre menor CI mayores problemas de comportamiento; caracterizándose por problemas de externalización (agresión, comportamiento de oposición, hiperactividad e impulsividad) y problemas de internalización (ansiedad, problemas del pensamiento e inatención). No obstante, Caciolo et al. (2018) no encontraron problemas de externalización ni internalización.

En una muestra de 60 pacientes con SK, se encontró que más del 30% de infantes y el 80% de adultos obtuvieron puntajes por encima del umbral para un trastorno de ansiedad y/o estaban siendo tratados con medicamentos para la ansiedad; finalmente, no se encontraron diferencias entre las variantes patogénicas de *KMT2D* y *KDM6A* (Kalinousky et al., 2022).

Ventola et al. (2019), a través de los años observaron a una paciente que desde la infancia presentó ansiedad hasta la edad adulta, acompañada de síntomas internalizantes y depresión, por otra parte, se refiere que los intereses de la paciente siempre se mostraron inmaduros y desfasados para su edad.

Los cuidadores han reportado dificultades en habilidades interpersonales, sobre todo para recordar nombres que van con caras y reconocer caras (Theodore-Oklotá et al., 2022).

A partir de las características cognitivas, adaptativas y emocionales se ha encontrado que los pacientes con SK pueden compensar y mejorar sus déficits a lo largo de su vida, pero el proceso será bastante lento y en ocasiones se mantendrá estable. Por lo que la evaluación neuropsicológica en esta población puede ayudar a los especialistas de la salud a identificar qué habilidades deben ser objetivo de una intervención temprana e individualizada, ya que la intervención temprana y la rehabilitación se han descrito como beneficiosas tanto para los pacientes como para sus cuidadores, dichas intervenciones deben considerarse de manera individualizada (Sanz et al., 2010; Ventola et al., 2019).

Dada la complejidad en los fenotipos, se ha encontrado que la Neuropsicología juega un rol importante en informar y refinar los estudios genéticos, por lo que puede ser una herramienta útil y complementaria para cualquier diagnóstico (Kremen et al., 2016), incluyendo un diagnóstico de SK.

En resumen, se sabe que el SK puede cursar por una DI, obteniendo puntuaciones bajas en el CI, existen dificultades en la memoria verbal y visual, dificultades visuoespaciales, alteraciones motoras, déficits en la conducta adaptativa, el lenguaje puede o no estar preservado. Los pacientes pueden presentar comportamientos internalizantes y externalizantes, así como cumplir con criterios de un TEA o TDAH, o bien sólo presentar algunos síntomas.

Debido a la escasez de información y al patrón heterogéneo reportado hasta este momento en los pacientes, es esencial realizar evaluaciones a profundidad para obtener una caracterización más precisa del perfil neuroconductual (Sanz et al., 2010).

Finalmente, en la actualidad sólo se tiene el registro de un paciente mexicano con un diagnóstico clínico de SK a quien se le realizó una evaluación, a través de la prueba Brigance Assessment of Basic Skills; donde se obtuvo una puntuación positiva para un cribado en el retraso del desarrollo (Valdez-Geraldo et al., 2013).

Capítulo 2: Planteamiento del problema

De acuerdo con la literatura, el SK es una afección genética poco frecuente y con diversos diagnósticos diferenciales, debido a la similitud fenotípica con otros síndromes genéticos. Dentro de las características principales se encuentra la DI, no obstante, existe poca información en cuanto a la caracterización de dicha discapacidad, así como de las fortalezas y debilidades, la conducta adaptativa y las características del estado de ánimo de dichos pacientes.

Los procesos cognitivos más estudiados en esta población han sido la inteligencia, las habilidades visuoespaciales, el lenguaje, las habilidades motoras y la conducta adaptativa; en todos estos dominios se han encontrado dificultades. No obstante, los hallazgos en cuanto al lenguaje en algunos casos son contradictorios, debido que algunos autores reportan preservado dicho proceso.

Por otra parte, existen otros procesos cognitivos que no se han estudiado con mayor profundidad, como es el caso de la atención, memoria verbal y visual, las funciones ejecutivas y las habilidades académicas (lectura, escritura y cálculo).

En cuanto a las características del estado de ánimo, se ha mencionado que las personas con SK pueden cursar con conductas tanto internalizantes como externalizantes, siendo la ansiedad una constante en ellos; aunque estos resultados también han llegado a ser contradictorios.

Asimismo, se ha reportado en pocas investigaciones la presencia de TEA o TDAH, o bien sólo síntomas de dichos trastornos en estos pacientes. Finalmente, en la revisión del estado del arte se encontró que no en todos los estudios se cuenta con un diagnóstico confirmatorio a nivel molecular del SK, por lo que existe una incertidumbre sobre los resultados reportados.

Ante esto, es necesario seguir aportando evidencia con relación a los aspectos neuropsicológicos, la conducta adaptativa y las características del estado de ánimo en personas que presentan este síndrome. Es por ello que surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son las características cognitivas, adaptativas y el estado de ánimo de cuatro pacientes pediátricos con un diagnóstico confirmatorio de SK?

2.1. Justificación

A nivel internacional existe poca información documentada sobre el SK, por añadidura, en algunas investigaciones no se cuenta con un diagnóstico molecular confirmatorio, sino sólo con un diagnóstico clínico del síndrome, por lo cual, no existe una certeza de que realmente se trate de un caso de SK. En México, las investigaciones reportadas sobre el SK son pocas, además sólo presentan un diagnóstico clínico y no se contempla una evaluación neuropsicológica exhaustiva para caracterizar fortalezas y deficiencias de cada paciente.

Actualmente no está reportado un perfil neuropsicológico donde se contemplen los procesos cognitivos preservados y/o alterados en el SK. Por otra parte, los procesos que se han llegado a estudiar más en el SK son la inteligencia, el lenguaje, las habilidades visuoespaciales, la conducta adaptativa y la ansiedad, mientras que los demás procesos cognitivos o emocionales no se han explorado o evaluado de manera exhaustiva.

Por lo que la caracterización neuropsicológica, adaptativa y del estado de ánimo puede favorecer en proporcionar una batería neuropsicológica especializada en evaluar al SK, otorgar un diagnóstico temprano para un mejor abordaje médico, así como un tratamiento específico y oportuno para dichos pacientes.

2.2. Objetivos

2.2.1. Objetivo general

Describir las características cognitivas, de la conducta adaptativa y del estado de ánimo de una muestra pediátrica de cuatro pacientes con diagnóstico confirmatorio SK.

2.2.2. Objetivos específicos

1. Describir los procesos cognitivos conservados y alterados de cuatro pacientes con un diagnóstico confirmatorio SK.

2. Describir la conducta adaptativa en el área conceptual, social y práctica de cuatro pacientes con un diagnóstico confirmatorio SK.
3. Describir las características del estado de ánimo de cuatro pacientes con un diagnóstico confirmatorio SK.
4. Documentar variables descriptoras, demográficas y clínicas presentes de cuatro pacientes con un diagnóstico confirmatorio SK.

Capítulo 3: Método

3.1. Participantes

Para la presente investigación se utilizó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos; intencional, debido que se requirió una muestra con patrones específicos (Hernández-Sampieri et al., 2014; Otzen & Manterola, 2017), por lo que se reclutaron pacientes pediátricos con un diagnóstico clínico y molecular confirmatorio de SK, que fueran atendidos por el departamento de Genética Médica de la UMAE Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund" del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Los participantes se agruparon de acuerdo con los resultados de la variante patogénica encontrada. A continuación, se enlistan los criterios de inclusión, exclusión y eliminación:

3.1.1. Criterios de selección para los pacientes con SK

Criterios de inclusión

- Contar con diagnóstico médico y molecular confirmatorio de SK.
- Mujeres y hombres.
- Edad de 8 a 18 años.
- Origen y residencia mexicana.
- Audición o visión normal o corregidas.
- Firma y aceptación del consentimiento y asentimiento informado.

Criterios de exclusión

- Presentar alteraciones sistémicas que impidieran la realización de la evaluación.

Criterios de eliminación

- Abandono voluntario por parte de los padres.
- Tres o más faltas consecutivas a alguna sesión de evaluación.

3.2. Diseño de la investigación

Se realizó un estudio no experimental: descriptivo y transversal (Hernández-Sampieri et al., 2014).

3.3. Alcance de la investigación

El alcance de la investigación fue exploratorio y descriptivo (Hernández-Sampieri et al., 2014).

3.4. Variables

Variable independiente: Genotipo.

- Definición conceptual: Combinación de los alelos de un individuo con SK.
- Definición operacional: Resultado obtenido de los paneles de NGS.
- Nivel de medición: Variable nominal: dicotómica (presencia-ausencia de la mutación en uno o en otro gen: *KMT2D* o *KDM6A*).

Variable dependiente: Fenotipo neuropsicológico.

- Definición conceptual: Características neuropsicológicas, conducta adaptativa y características del estado de ánimo de los individuos.
- Definición operacional: Puntuaciones obtenidas a través de las diversas pruebas (Ver Tabla 2).
- Nivel de medición: Variable intervalar.

3.5. Instrumentos

Escala Wechsler de Inteligencia para Niños y Adolescentes-IV (WISC-IV) o *Escala Wechsler de Inteligencia para Adultos-IV (WAIS-IV)*

Se utilizó una u otra, de acuerdo con la edad de los participantes, para obtener el CIT. Sólo se aplicaron las subpruebas de Semejanzas, Vocabulario, Comprensión, Información, Diseño con cubos, Conceptos con Dibujos, Matrices, Figuras Incompletas, Retención de Dígitos, Aritmética, Claves y Búsqueda de Símbolos; mientras que en el WAIS-IV se aplicaron las mismas pruebas, con

excepción de de Conceptos con Dibujos, ya que la prueba la sustituye por Rompecabezas Visual. Ambas pruebas tienen baremos para población mexicana (Wechsler, 2007, 2008).

Neuropsi Atención y Memoria (Neuropsi)

Se aplicó para evaluar los procesos atencionales, mnésicos y ejecutivos. Se aplicaron las subpruebas de Retención de Dígitos (progresión y regresión), Curva de Memoria Espontánea (codificación y evocación), copia de la Figura de Rey-Osterreith (codificación y evocación), Cubos (progresión y regresión), Detección Visual, Detección de Dígitos, Fluidez Verbal (semántica y fonológica) y Funciones Motoras. Cuenta con baremos para población mexicana (Ostrosky-Solís et al., 2003).

Método de Evaluación de la Percepción Visual de Frostig (DTVP3)

Se utilizó para evaluar las habilidades visoespaciales y visuomotrices. Cuenta con baremos para población mexicana (Hammil et al., 2014).

Batería Neuropsicológica para los Trastornos del Aprendizaje (BANETA)

Se aplicó para evaluar los diferentes dominios del aprendizaje. Se aplicaron los dominios de Conciencia Fonológica, Repetición, Comprensión Oral, Lectura, Gramática, Escritura, Aritmética y Percepción. Cuenta con baremos para población mexicana (Yáñez-Téllez & Prieto-Corona, 2013).

Evaluación Conductual de la Función Ejecutiva (BRIEF-2)

Se utilizó para obtener indicadores del funcionamiento ejecutivo dentro de la rutina diaria. No cuenta con baremos mexicanos, no obstante, se toman los baremos de población española ya que se han observado como un estimador confiable (Gioia et al., 2017).

Valoración del Espectro Autista en Niños Mexicanos (VÉANME)

Cuestionario de cribado para TEA, se exploran los síntomas actuales y pasados que presentó el paciente en cuanto a su lenguaje, regresión del lenguaje,

desarrollo general o conducta atípica. Los puntos de corte para mujeres son ≥ 15 puntos, mientras que para hombres son ≥ 17 puntos, en caso de superar dichos puntos de corte, se necesita aplicar pruebas específicas para el diagnóstico de TEA. Sólo se aplicaron las preguntas de síntomas pasados (Albores-Gallo et al., 2016).

Escala de Evaluación TDAH-5 para Niños y Adolescentes (TDAH-5)

Evalúa escalas de inatención e hiperactivo/impulsivo, a partir del percentil 93 se considera riesgo para TDA/TDAH. No cuenta con baremos mexicanos, no obstante, se toman los baremos de población española ya que se han observado como un estimador confiable (Dupaul et al., 2018).

Sistema para la Evaluación de la Conducta Adaptativa (ABAS-II)

Se aplicó para evaluar las habilidades adaptativas, obtener puntos fuertes y/o débiles. No cuenta con baremos mexicanos, no obstante, se toman los baremos de población española ya que se han observado como un estimador confiable (Harrison & Oakland, 2013).

Sistema de Evaluación de Niños y Adolescentes (SENA)

Se utilizó para evaluar problemas emocionales y comportamentales. No cuenta con baremos mexicanos, no obstante, se toman los baremos de población española ya que se han observado como un estimador confiable (Fernández-Pinto et al., 2015).

En la Tabla 2 se presentan los instrumentos utilizados para medir la variable independiente, dependiente y universales; así como la puntuación utilizada.

Tabla 2.

Instrumentos para medir las variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Unidad de medición
Variable independiente: Genotipo:				
Diagnóstico clínico-molecular	Diagnóstico de SK	Resultado obtenido a través de los paneles de NGS	Cualitativa: Nominal (presencia-ausencia de la mutación de uno u otro gen)	<i>KMT2D</i> <i>KDM6A</i>
Variable dependiente: Fenotipo neuropsicológico:				
Inteligencia	Funcionamiento cognitivo general (Wechsler, 2007)	Resultados obtenidos de los cuatro índices del WISC-IV /WAIS-IV	Cuantitativa: Intervalar	Puntuación índice
Atención	Proceso selectivo de información necesaria, la consolidación de los programas de acción elegibles y el mantenimiento sobre ellos (Luria, 1966)	Resultados obtenidos de las subpruebas de Detección Visual y Detección de Dígitos de Neuropsi	Cuantitativa: Intervalar	Puntuación escalar
Memoria	Permite conservar la información transmitida por una señal después que se ha suspendido la acción de esta (Squire, 2001)	Resultados obtenidos de las subpruebas de Curva de Memoria Codificación; Figura Rey-Osterreith Codificación y Evocación; Memoria Verbal Espontánea; Memoria Verbal por Claves y Memoria Verbal por Reconocimiento de Neuropsi	Cuantitativa: Intervalar	Puntuación escalar
Lenguaje	Sistema de códigos que designa estímulos del mundo exterior, acciones y relaciones entre los mismos (Luria, 1977)	Resultados obtenidos de las subpruebas de Semejanzas, Vocabulario, Comprensión e Información del WISC-IV/ WAIS-IV	Cuantitativa: Intervalar	Puntuación escalar
		Resultados obtenidos de las subpruebas de Repetición de Palabras y Pseudopalabras, Comprensión de Órdenes e Historia de BANETA		Percentil
Habilidades visuoespaciales	Capacidad relacionada con la ubicación en el espacio, para utilizar referencias del medio (arriba, abajo, derecha, izquierda) y desenvolverse en él, así como la	Resultados obtenidos de las subpruebas de Diseño de Cubos, Figuras Incompletas y Rompecabezas Visual del WISC-IV/WAIS-IV	Cuantitativa: Intervalar	Puntuación escalar

	capacidad de orientación, y procesos relacionados con percepción (gnosias) y acción (praxias) (Blázquez-Alisente et al., 2004)	Resultados obtenidos de las subpruebas de Figura Rey-Osterreith Codificación y Evocación de Neruopsi		Puntuación escalar
		Resultados obtenidos de la prueba DTVP-3		Puntuación escalar
		Resultado obtenido de la subprueba de Detección de Letras y Números Invertidos de BANETA		Percentil
Funciones motoras	Habilidad de ejecutar un movimiento organizado y coordinado (Luria, 1977)	Resultado obtenido de la subprueba de Funciones Motoras de Neruopsi	Cuantitativa: Intervalar	Puntuación escalar
Conciencia Fonológica	Sensibilidad a la estructura sonora del lenguaje oral; reconocer, discriminar y manipular sonidos del propio idioma (Anthony & Francis, 2005)	Resultados obtenidos de las subpruebas del dominio de Conciencia Fonológica de BANETA	Cuantitativa: Intervalar	Percentil
Lectura	Capacidad para transcodificar un grafema a un fonema (Ellis & Young, 1988)	Resultados obtenidos de las subpruebas del dominio de Lectura de BANETA	Cuantitativa: Intervalar	Percentil
Escritura	Capacidad de transcodificar fonemas y/o grafemas a grafemas (Ellis & Young, 1988)	Resultados obtenidos de las subpruebas del dominio de Escritura de BANETA	Cuantitativa: Intervalar	Percentil
Aritmética	Engloba el entendimiento de símbolos numéricos, producción numérica, así como el sistema necesario para realizar operaciones matemáticas (McCloskey et al., 1985)	Resultados obtenidos de las subpruebas del dominio de Aritmética de BANETA	Cuantitativa: Intervalar	Percentil
Funciones ejecutivas	Proceso que conlleva a la ejecución y resolución eficaz de conductas complejas (Lezak et al., 2012)	Resultados obtenidos del IMT e IVP del WISC-IV/WAIS-IV	Cuantitativa: Intervalar	Puntuación índice
		Resultados obtenidos de la subpruebas de Fluidez Verbal Semántica y Fonológica de Neruopsi		Puntuación escalar
		Resultados obtenidos de la prueba BRIEF-2		Puntuación T
Cribado TEA	Sospecha referente a la sintomatología del TEA	Puntuación obtenida en la prueba VEÁNME	Cuantitativa: Intervalar	Puntos de corte para niños y niñas
Cribado TDAH	Sospecha referente a la sintomatología del TDA/TDAH	Puntuación obtenida en la prueba TDAH-5	Cuantitativa: Intervalar	Percentil
Conducta adaptativa	Conjunto de habilidades necesarias para que cualquier persona se desenvuelva autónomamente en su vida diaria (Harrison & Oakland, 2013)	Puntuación obtenida en la prueba ABAS-II	Cuantitativa: Intervalar	Puntuación T y escalar

Características del estado de ánimo	Amplio espectro de conductas, emociones y recursos personales del individuo (Fernández-Pinto et al., 2015)	Puntuación obtenida en la prueba SENA	Cuantitativa: Intervalar	Puntuación T
Variables universales:				
Sexo del niño	Características biológicas y fisiológicas que definen a hombre y mujer	Genitales y el aparato reproductor que marcan la diferencia biológica	Cualitativa: Nominal	Mujer Hombre
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Se consideró de acuerdo al número de años cumplidos	Cuantitativa: discontinua	Años
Escolaridad	Grado escolar que cursa el niño	Se consideró el grado escolar	Cualitativa: Ordinal	Grado escolar
Tipo de escolaridad	Enfoque educativo de cada escuela	Tipo de escuela	Cualitativa: Nominal	Escuela regular Escuela especial

Nota: WISC-IV: Escala Wechsler de Inteligencia para Niños y Adolescentes-IV. WAIS-IV: Escala Wechsler de Inteligencia para Adultos-IV. Neuropsi: Neuropsi Atención y Memoria. BANETA: Batería Neuropsicológica para los Trastornos del Aprendizaje. DTVP3: Método de Evaluación de la Percepción Visual de Frostig. BRIEF-II: Evaluación Conductual de la Función Ejecutiva. VÉANME: Valoración del Espectro Autista en Niños Mexicanos. TDAH-5: Escala de Evaluación TDAH-5 para Niños y Adolescentes. ABAS-II: Sistema para la Evaluación de la Conducta Adaptativa. SENA: Sistema de Evaluación de Niños y Adolescentes.

3.6. Procedimiento

El estudio consistió en realizar un listado de los pacientes con un diagnóstico clínico y/o molecular confirmatorio de SK atendidos por el Departamento de Genética del Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund". Se invitó a los padres mediante una llamada telefónica o dentro la consulta a participar en la investigación, en dado caso que aceptaran se otorgaba una cita.

Durante la primera sesión se entregó el consentimiento informado y el asentimiento informado a los padres y pacientes (Anexo 1 y 2), se resolvían dudas sobre el estudio. En caso de haber aceptado y firmado el consentimiento y asentimiento informado, se realizó una entrevista clínica a profundidad a los padres para obtener hitos del desarrollo e información sobre su cuadro clínico, finalmente, se aplicaron las pruebas previamente descritas a los pacientes. Para las pruebas ABAS-II, BRIEF-2 y SENA; previamente se explicaron las instrucciones del llenado a los padres y se contestó el cuestionario junto con ellos, con la finalidad de que cada ítem quedara claro y no existiera un sesgo por falta de comprensión de preguntas específicas o de las instrucciones. Mientras que para las demás pruebas se aplicaron directamente a los pacientes. La evaluación se realizó entre dos a tres sesiones, con una duración de dos horas aproximadamente en el Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund" del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

3.7. Consideraciones éticas

Para llevar a cabo el presente proyecto de investigación, se tomaron las pautas de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Todos los familiares y participantes involucrados en este estudio contaron con la formación, las calificaciones científicas y éticas apropiadas.

Los datos que pudieran ser utilizados para la identificación precisa del paciente (nombre, número de seguridad social, dirección, teléfono, etc.) no fueron registrados en este estudio; en dado caso se sustituyeron por siglas para mantener la confidencialidad y privacidad de cada participante. La información previamente

recopilada permanecerá en poder de los investigadores durante cinco años, y posteriormente será eliminada.

Los participantes se vieron beneficiados, ya que se les otorgó una evaluación neuropsicológica gratuita, con un informe registrando los hallazgos obtenidos y diagnóstico encontrado, así como de recomendaciones para mejorar su cognición, su estado emocional y sus conductas adaptativas.

El riesgo de la investigación fue muy bajo, debido que sólo consistió en aplicar pruebas neuropsicológicas, que ya contaban con baremos mexicanos y habían sido utilizadas desde varios años, y que en éstas no se ha reportado ningún inconveniente durante su aplicación.

3.8. Análisis de Resultados

Para los datos sociodemográficos se expresaron en términos de porcentajes y descriptivos (media, desviación estándar y rango).

En cuanto a los resultados de las pruebas se compararon las puntuaciones de los participantes contra los datos normativos de cada prueba. Finalmente se obtuvo la media (\bar{x}) y desviación estándar (DE) de cada uno de los casos, los cuales fueron englobados en el grupo de SK.

Por cuestiones de confidencialidad no se mencionan los nombres de los pacientes, sino que se dará una etiqueta de “Caso #”. A cada caso se le proporcionó un color, con la finalidad de que fuera más ilustrativo reconocerlos en los gráficos; el Caso 1 se presenta en color rosa, el Caso 2 en azul, el Caso 3 en morado, el Caso 4 en amarillo y el grupo de SK de color verde, que es el promedio de los cuatro casos.

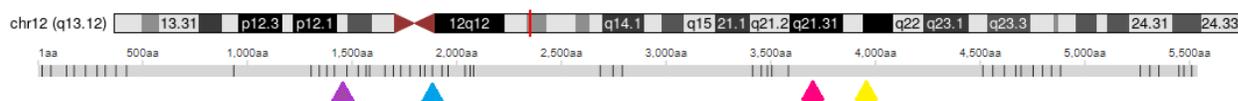
Capítulo 4: Resultados

4.1. Resultados de los paneles de NGS

La muestra de SK quedó constituida por dos mujeres y dos hombres; los cuatro pacientes presentaban una variante patogénica en estado heterocigoto para *KMT2D* (Figura 3).

Figura 3.

Variantes patogénicas en KMT2D.



Nota: El cromosoma 12 se obtuvo de UCSC Genome Browser (2011), mientras que los 5,500 aminoácidos (aa) de *KMT2D* se obtuvo de DECIPHER (2009). Ubicación de la variante patogénica en un ideograma donde la línea gris horizontal muestra los aminoácidos y el tipo de cambio de la secuencia en la proteína *KMT2D*. Rosa: c.11866C>T. Azul: c.5467G>T. Morado: c.4419-2A>C. Amarillo: c.10813C>T.

Para el Caso 1 (rosa) se describe una variante patogénica sin sentido, *de novo* c.11866C>T (p.Gln3956*) que generó un codón de paro prematuro y la extensión de la proteína abarcó solo hasta el aminoácido 3956 de 5537 aa totales. (Figura 4), está catalogada como probablemente patogénica de acuerdo a Franklin, VarSome y por la guía para la interpretación de variantes de secuencia del Colegio Americano de Genética Médica y Genómica (ACMG, por sus siglas en inglés) (Genoox., 2021; Kopanos et al., 2019; Richards et al., 2015).

Figura 4.

Variante en KMT2D del Caso 1.



Nota: La mutación se obtuvo de Franklin (2021).

Para el Caso 2 (azul) se encontró una variante patogénica sin sentido, *de novo* c.5467G>T (p.Gly1823*), que generó un codón de paro prematuro y la extensión de la proteína abarcó solo hasta el aminoácido 1823 de 5537 aa totales. (Figura 5), clasificada como patogénica de acuerdo a Franklin, VarSome y ACMG (Genoox., 2021; Kopanos et al., 2019; Richards et al., 2015).

Figura 5.

Variante en KMT2D del Caso 2.



Nota: La mutación se obtuvo de Franklin (2021).

Para el Caso 3 (morado) se encontró una variante patogénica no codificante c.4419-2A>C, debido a que la mutación está en una región intrónica, en específico, en una región consenso de corte y empalme que puede conllevar a alteraciones de la transcripción disminuyendo la cantidad de mRNA de KMT2D, es por ello que se cataloga como patogénica. La mutación es *de novo* c.4419-2A>C (Figura 6), con una localización en el intrón 16 de 54, adyacente al exón 17 de acuerdo a Franklin, VarSome y ACMG (Genoox., 2021; Kopanos et al., 2019; Richards et al., 2015).

Figura 6.

Variante en KMT2D del Caso 3.



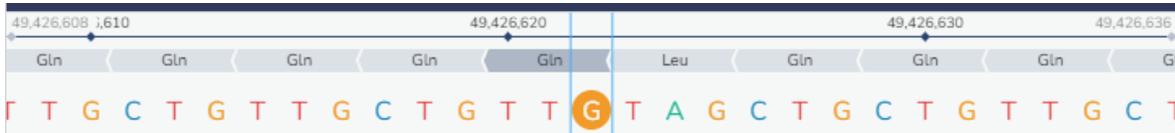
Nota: La mutación se obtuvo de Franklin (2021).

Para el Caso 4 (amarillo) se encontró una variante patogénica sin sentido, *de novo* c.10813C>T (p.Gln3956*), que generó un codón de paro prematuro y la

extensión de la proteína abarcó solo hasta el aminoácido 3956 de 5537 aa totales (Figura 7), catalogada como probablemente patogénica de acuerdo a Franklin, VarSome y ACMG (Genoox., 2021; Kopanos et al., 2019; Richards et al., 2015).

Figura 7.

Variante en KMT2D del Caso 4.



Nota: La mutación se obtuvo de Franklin (2021).

4.2. Resultados sociodemográficos y clínicos

En la Tabla 3 y 4 se muestran los datos sociodemográficos de cada paciente y de los padres, obtenidos a través de la entrevista. El grupo de SK quedó constituido por una niña y tres adolescentes, se encontró un rango de 8 años a 18 años (M : 14.25 años, DE : 4.34 años). Con un rango de escolaridad de 3° de primaria a 1° de preparatoria (M : 7.5 años DE : 3.10 años); el Caso 3, al momento de realizar la investigación no se encontraba estudiando; tres de los participantes han tenido su escolarización en escuela regular, mientras que el Caso 4 lo ha realizado en una escuela de educación especial y sólo el Caso 1 cuenta con apoyo escolar.

En la misma tabla se presentan los datos clínicos de cada paciente, obtenidos a través de la entrevista y la revisión del expediente clínico, se realizó un listado con las deficiencias en el crecimiento postnatal, al igual que las correcciones ante dichas alteraciones o procesos quirúrgicos. En el Caso 1 se encontraron alteraciones cardíacas, esqueléticas, endocrinológicas, respiratorias y dos cirugías. Para el Caso 2 se encontraron alteraciones oftalmológicas, neurológicas, esqueléticas, ortopédicas, genitourinarias y dos cirugías. Mientras que en el Caso 3 se encontraron alteraciones oftalmológicas, neurológicas, respiratorias y una cirugía. Finalmente, en el Caso 4 se encontraron alteraciones auditivas, dermatológicas, respiratorias y una cirugía. Al momento del estudio ningún participante estaba en algún tratamiento farmacológico ni condicionado a algún tratamiento quirúrgico.

Tabla 3.*Características sociodemográficas y clínicas de cada paciente.*

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Edad	8 años, 6 meses	15 años, 6 meses	16 años, 2 meses	18 años
Sexo	Femenino	Masculino	Femenino	Masculino
Lugar de residencia	CDMX	CDMX	Cuernavaca, Morelos	CDMX
Escolaridad años	3	8	9	10
Escolaridad modalidad	ER	ER	ER	EE: CAM
Grado escolar	3° primaria	2° secundaria	No estudia	1° preparatoria
Apoyo escolar/ adecuaciones curriculares	Sí, UDEEI	-	-	-
Alteraciones oftalmológicas	-	Miopía	Estrabismo	-
Corrección visual	-	Lentes	Lentes con prismas	-
Alteraciones auditivas	-	Hipoacusia congénita unilateral izquierda	-	Hipoacusia bilateral
Corrección auditiva	-	-	-	-
Alteraciones cardíacas	Defecto septal interventricular	-	-	-
Alteraciones neurológicas	-	Convulsión febril	Crisis convulsivas tónico-clónicas	-
Alteraciones dermatológicas	-	-	-	Queratosis pilar, xerosis y lipoma
Alteraciones esqueléticas	Escoliosis	Displasia de cadera congénita, escoliosis, pie plano flexible	-	-
Correcciones ortopédicas	-	Plantillas ortopédicas	-	-
Alteraciones genitourinarias	-	Criptorquidia	-	-
Anomalías endocrinológicas	Telarquia prematura	-	-	-
Enfermedades respiratorias	Neumonía	-	Asma	Múltiples infecciones de vías aéreas
Fiebre mayor a 40°	Sí	Sí	-	-
Cirugías/ edades	Cateterismo/año, seis meses Cirugía a corazón abierto/ dos años	Luxación quirúrgica de cadera/ cuatro meses Orquidopexia/ dos años	Cirugía de estrabismo bilateral/ ocho meses	Resección escisional/ catorce años

Nota: El guion significa ausencia. ER: escuela regular. EE: escuela especial. CAM: Centro de Atención Múltiple. UDEEI: Unidad de Educación Especial y Educación Inclusiva.

Tabla 4.*Características sociodemográficas y clínica de los padres.*

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Edad de la madre	36 años	52 años	45 años	40 años
Edad del padre	38 años	41 años	Finado desde hace 5 años	40 años
Estado civil de los padres	Casados desde hace 11 años	Casados desde hace 19 años	Jamás vivieron juntos	Unión libre desde hace 19 años
Escolaridad de la madre	Secundaria terminada	Licenciatura	Secundaria terminada	Preparatoria terminada
Escolaridad del padre	Preparatoria trunca	Secundaria terminada	Preparatoria terminada	Preparatoria terminada
Escolaridad en años de la madre	9 años	16 años	9 años	12 años
Escolaridad en años del padre	10 años	9 años	12 años	12 años
Ocupación de la madre	Hogar	Contadora	Programadora	Hogar
Ocupación del padre	Ventas	Ventas	-	Jubilado por accidente vehicular
Ingreso mensual aproximado	\$8,000	\$20,000	\$10,000	\$7,000
Vivienda	Casa rentada	Departamento rentado	Casa propia	Casa prestada
Edad durante el embarazo de la madre	28 años	36 años	29 años	22 años
Edad durante el embarazo del padre	30 años	26 años	34 años	22 años
Número de gestación	4°	3°	1°	2°
Número de hijos	3	2	1	3
Pérdida de un embarazo	Si: la 3° gesta	Si: la 2° gesta	-	-
Enfermedades de la madre	Aparentemente sano	Aparentemente sana	Aparentemente sana	Aparentemente sana
Enfermedades del padre	Aparentemente sano	Aparentemente sana	Aparentemente sano	Diabetes tipo 2 y hace cinco años con abuso de sustancias: alcohol de manera frecuente hasta llegar a la embriaguez y consume de cocaína y cannabis diaria

Nota: El guion significa ausencia.

En la Tabla 5 se muestra el listado de las facies características de mayor a menor frecuencia reportadas en el SK y con cuales cumplen cada uno de los casos, así como el porcentaje total obtenido de dichas facies en el grupo de SK.

Se encontró que todos los casos presentaron las facies más representativas del síndrome. El Caso 3 fue la única paciente que presentó estrabismo, mientras que el Caso 2 y 4, que son los únicos masculinos, presentaron paladar hendido.

Tabla 5.

Resultados de las facies características del SK.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	SK
Características faciales representativas del SK	Si	Si	Si	Si	100%
Fisuras palpebrales largas con eversión del tercio lateral del párpado inferior	Si	Si	Si	Si	100%
Tabique nasal corto	Si	Si	Si	Si	100%
Cejas arqueadas y anchas con el tercio lateral con muescas	Si	Si	Si	Si	100%
Pabellones auriculares grandes, prominentes y/o ahuecadas	Si	Si	Si	Si	100%
Punta nasal deprimida	Si	Si	Si	Si	100%
Pabellón auricular malformado	-	-	-	-	0%
Dentición anormal	Si	Si	Si	Si	100%
Dientes espaciados	Si	-	-	Si	50%
Paladar ojival	-	-	-	-	0%
Epicanto	Si	Si	Si	Si	100%
Estrabismo	-	-	Si	-	25%
Labio hendido y/o paladar hendido		Paladar		Paladar	50%
Hoyuelo preauricular	-	-	-	-	0%
Micrognatia	-	-	-	-	0%

Nota: El guion significa ausencia.

En la Tabla 6 se muestran los antecedentes pre, peri y post natales, así como los hitos de desarrollo de cada paciente descritos en meses, la mayoría de los pacientes presentaron un desarrollo desfasado.

Mientras que en la Tabla 7 se presentan los antecedentes escolares y las dificultades en este ámbito, dichas dificultades son similares entre todos los casos. Ambos datos se obtuvieron a través de la entrevista y la revisión de los expedientes clínicos.

Tabla 6.*Antecedentes pre, peri y post natales de cada paciente.*

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Duración del embarazo	37 semanas	40 semanas	38 semanas	29 semanas
Peso al nacer	3,200 g	3,800 g	3,000 g	1,650 g
Talla al nacer	49 cm	52 cm	50 cm	40 cm
Apgar	9/9	8/9	9/8	7/8
Respiró y lloró al nacer	Si	Si	No	No
Complicación en el nacimiento	Cianosis	-	Sufrimiento fetal y aspiración de meconio	Ictericia
Alimentación	Seno materno y biberón	Seno materno	Jeringas	Biberón
Problemas en la alimentación	Bajo peso	Succión y reflujo	Succión, reflujo, estreñimiento y bajo peso	Succión y reflujo
Edad de ablactación	7-8 meses	8 meses	7 meses	7 meses
Sostén cefálico	7 meses*	8 meses*	7 meses*	9 meses*
Sedestación	12 meses*	24 meses*	8 meses*	10 meses*
Bipedestación	14 meses*	24 meses*	11 meses*	14 meses*
Marcha	24 meses*	25 meses*	12 meses	36 meses*
Subir y bajar escaleras	26 meses*	42 meses*	18 meses	38 meses*
Primeras palabras	14 meses	48 meses*	16 meses	24 meses*
Control de esfínteres	26 meses	48 meses*	36 meses	36 meses

Nota: El guion significa ausencia. Se muestra con asteriscos los hitos desfasados

Tabla 7.

Antecedentes escolares de cada paciente.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Adquisición de lectura	-	7 años	6 años	6 años
Cómo lee	-	Lento	Lento	Lento
Omite letras	-	√: r	√: r	√: r
Titubea	-	√	X	√
Confunde letras	-	√: b y d, p y q, c, s y z	√: √: b y d, c y s	√: √: b y d, p y q, c, s y z
Se salta renglones	-	√	√	√
Se equivoca de línea	-	√	√	√
Repite sílabas o palabras	-	√	X	√
Cambia palabras	-	√	X	√
Comprende la lectura	X	X	X	X
Utiliza su dedo para guiarse	-	√	√	√
Adquisición de escritura	-	8 años	6 años	6 años
Cómo escribe	Lento	Lento	Lento	Lento
Confunde letras	√: b y d	√: b y d, p y q	√: b y d, p y q	√: b y d, p y q
Deletrea	√	X	X	√
Disortografía	√	√	√	√
Incomprensible	√	√	√	√
Comprende lo que escribe	X	X	X	X
Micro/macrografismo	Macrografismo	Macrografismo	Macrografismo	Macrografismo

Escritura desorganizada	Si: amontona, no respeta espacios ni renglones			
Adquisición del conteo	6 años	8 años	5 años	6 años
Adquisición de cálculo	-	8 años	6 años	8 años
Escribe mal los números	✓: 9 y 6			
Confunde números	✓: 9 y 6	✓: 9 y 6, y 2 y 5	✓: 9 y 6, y 2 y 5	✓: 9 y 6, y 2 y 5
Confunde signos	-	✓: suma, multiplicación y división	✓: suma y multiplicación	✓: suma, multiplicación y división
Acomoda mal las cifras	✓: amontona cifras	✓: amontona cifras	✓: amontona cifras	✓: amontona cifras
Dificultad en operaciones aritméticas	-	✓: suma, resta, multiplicación y división	✓: multiplicación y división	✓: suma, resta, multiplicación y división
Uso de punto decimal	-	X	X	X
Utiliza los dedos para el conteo	✓	✓	✓	✓
Sabe utilizar el dinero	X	X	X	X
Dificultad en cálculo mental	-	✓	✓	✓

Nota: El guion significa ausencia o que aún no ha adquirido dicha habilidad. ✓: Si. X: No.

En la Tabla 8, se muestra la descripción de la personalidad y el estado de ánimo que los padres han llegado a percibir en los pacientes actualmente, así como la interacción que presentan con otras personas. Se encontró que las características más frecuentes en todos los pacientes fueron ser miedosos, aislados, ansiosos y cariñosos. En cuanto a los Casos 2, 3 y 4 se encontró que han sufrido acoso escolar desde edades tempranas, por lo que los pacientes evitan interactuar con sus pares y a partir de dichos sucesos los padres los han percibido con menor socialización.

Tabla 8.

Personalidad y estado el ánimo de cada paciente.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Miedoso(a)	✓	✓	✓	✓
Berrinchudo(a)	✓	✓	X	✓
Celoso(a)	✓	✓	X	X
Rebelde	X	X	X	✓
Se autolesiona	X	X	X	X
Agresivo(a)	X	X	X	X
Aislado(a)	✓	✓	✓	✓
Ansioso(a)	✓	✓	✓	✓
Desapegado(a)	X	X	X	X
Cariñoso(a)	✓	✓	✓	✓
Distraído(a)	✓	X	X	✓
Cohibido(a)	X	✓	✓	✓
Llanto frecuente	X	X	✓: tras la pérdida de su papá hace 5 años	X
Socializa	✓	X: se le dificulta, pero no con niños menores	✓: se le dificulta, pero no con niños menores	✓: prefiere más con niños menores
Interactúa con pares	✓	X	X	X
Número de amigos(as)	1	0	3: niños menores	4: compañeros de CAM
Ha sufrido acoso escolar		✓: en primaria y secundaria	✓: en primaria y secundaria por la muerte de papá	✓: en primaria y primer año de secundaria

Nota: ✓: si. X: no. CAM: Centro de Atención Múltiple.

4.3. Presentación de los casos

A continuación, se presenta un resumen cada caso, incluyendo los antecedentes personales no patológicos (APNP); antecedentes heredofamiliares (AHF); antecedentes pre, peri y post natales (APPP); antecedentes personales patológicos (APP) y antecedentes escolares (AE).

Caso 1.

APNP: Femenino de 8 años 6 meses, actualmente vive con ambos padres y con sus dos hermanos mayores. Se reporta una dieta balanceada e intolerancia a la lactosa. Se lava las manos antes de comer y después de ir al baño, se lava los dientes una vez al día, se baña y cambia de ropa diario; dichas actividades se deben de recordarle y ayudarla. Duerme en promedio 8 horas diarias; se reporta un sueño constante, ligero y con lagofthalmía. Sus actividades preferidas son jugar con muñecas, bloques y el celular. **AHF:** Sin relevancia para el caso. **APPP:** Sin complicación en el embarazo. **APP:** Presentó cianosis de recién nacida ante el llanto, por lo que se le diagnosticó un defecto septal interventricular por cardiopatía congénita. Al año y medio le pusieron un cateterismo cardiaco y a los dos años se le realizó una cirugía a corazón abierto. Durante ese periodo se enfermó de neumonía por lo que presentó temperatura mayor a 40°; fue controlada tras hospitalización. Presentó telarquía precoz a los seis meses. A los 4 años comenzó con abordaje genético con un diagnóstico clínico de SK, hasta los 8 años se realizó un diagnóstico confirmatorio; a esa edad comenzó con tratamiento de Lectrum, con una inyección de 7.5 mg cada mes, con el objetivo de bloquear los receptores hipofisarios por pubertad precoz. **AE:** Cursó 2 años en preescolar público, actualmente cursa el 3° de primaria en escuela pública, recibiendo apoyo de UDEEI. Se refiere que no sabe leer, escribir ni realizar operaciones matemáticas; la escritura la realiza ante la copia y el conteo hasta el número 20.

Caso 2.

APNP: Masculino de 15 años 6 meses; actualmente vive con ambos padres y su hermana mayor. Se reporta una dieta balanceada e intolerancia a la lactosa. Se lava las manos antes de comer y después de ir al baño, se lava los dientes dos veces al día, se baña y cambia de ropa diario; dichas actividades se deben de recordarle, vigilarlo y ayudarlo. Duerme en promedio 9 horas diarias; se reporta un sueño constante y ligero. Sus actividades preferidas son jugar fútbol, videojuegos, escuchar música y jugar con carritos. **AHF:** Tío paterno con esclerosis múltiple y familiares paternos con pérdida de fuerza, pero sin un diagnóstico formal. **APPP:** Durante el embarazo la madre presentó dolor abdominal a los 2 meses, cursó con opso menorrea, se le valoró como embarazo de alto riesgo por edad materna, a los 7 meses se realizó un ultrasonido obstétrico donde se refirió la posibilidad de una malformación; la madre tuvo un aumento de peso de 20 k durante la gestación, presentó 5 hernias umbilicales e hiperglucemia materna a los 3 meses. **APP:** A los 4 meses se le realizó luxación quirúrgica de cadera bilateral, debido a displasia de cadera congénita, por lo que se mantuvo con aparatos de yeso durante ocho meses; a los 4 meses comenzó con cuadro de evacuaciones diarreicas. Se le realizó orquidopexia bilateral a los 2 años. A los 3 meses el paciente presentó una crisis febril (tónica-clónica) por temperatura mayor a 40°, no recibió manejo antiepiléptico y el electroencefalograma salió normal. A esa edad se diagnosticó con paladar hendido submucoso, que cerró al paso de unos dos años. A los 12 años comenzó a utilizar lentes por miopía, a los 14 años se encontró hipoacusia congénita unilateral izquierda y a los 15 años, se encontró escoliosis idiopática y pie plano flexible, requiriendo plantillas ortopédicas. A los 9 años comenzó con asesoramiento genético con diagnóstico clínico de SK, hasta los 15 años se realizó el diagnóstico confirmatorio, a esa edad se realizó valoración por parte de psiquiatría con retraso mental leve, dificultades para el manejo de límites, trastorno de adaptación y ansiedad por separación de cuidador. **AE:** Cursó 4 años en preescolar privado: repitió el último grado para consolidar aprendizajes; cursó los 6 años de primaria en escuela privada y actualmente cursa el 2° grado de secundaria en escuela pública.

Caso 3.

APNP: Femenino de 16 años 2 meses; actualmente vive con su mamá y abuela materna. Se reporta una dieta balanceada e intolerancia a la lactosa. Se lava las manos antes de comer y después de ir al baño, se lava los dientes una vez al día, se baña y cambia de ropa diario; dichas actividades se deben de recordarle, vigilarla y ayudarla. Duerme en promedio 9 horas diarias; se reporta un sueño constante, ligero y con somnolencia. Sus actividades preferidas son jugar con muñecas, juegos de mesa y estar con el celular. **AHF:** Sin relevancia. **APPP:** Durante las primeras seis semanas de embarazo la madre consumió anticonceptivos hormonales orales, cursó con amenaza de aborto durante el primer trimestre tratado con reposo y antibióticos, infección de vías urinarias en el séptimo mes y tratada con Fenazopiridina. Al nacer presentó asfixia perinatal y sufrimiento fetal, por lo que estuvo hospitalizada 28 días en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN); requirió oxígeno suplementario por casco, colocación de catéter venoso central yugular izquierda por venodisección. **APP:** Presentó crisis epilépticas de ausencia y crisis tónico-clónico generalizadas desde los seis meses hasta los cuatro años; estuvo bajo tratamiento farmacológico por Fenitoína y con electroencefalogramas anuales. Al año 8 meses se le realizó corrección quirúrgica de estrabismo bilateral, a los 15 años comenzó a utilizar lentes por miopía y a recibir biotina inyectable. A los 14 años inició con asma, por lo que se inició tratamiento con broncodilatadores, un disparo cada 12 horas. Durante los primeros meses de vida se otorgó un posible diagnóstico de Trisomía 21 el cual se descartó, aproximadamente por 8 años tuvo el diagnóstico clínico del Síndrome de Coffin Siris, a los 15 años comienza con asesoramiento genético y a esa edad se le otorga el diagnóstico molecular confirmatorio de SK. **AE:** Cursó 2 años en preescolar privado, 6 años en primaria privada y 3 años en secundaria privada, actualmente no estudia debido que la mamá no encontró una opción educativa para la joven, debido que su aprendizaje es deficiente.

Caso 4.

APNP: Masculino de 18 años; actualmente vive con ambos padres y con hermana menor. Se reporta una dieta balanceada. Se lava las manos antes de comer y después de ir al baño, se lava los dientes una vez al día, se baña cada tercer o cuarto día y se cambia de ropa diario; dichas actividades se deben de recordarle, vigilarlo y ayudarlo. Duerme en promedio 9 horas diarias; se reporta un sueño profundo con somnolencia. Sus actividades preferidas son jugar fútbol, con carritos y con su hermana. **AHF:** Abuela materna con hipertiroidismo, tío materno con lupus; tío materno con hepatitis, VIH y osteosarcoma; tío paterno con síndrome de Down; abuela paterna con artritis; papá con diabetes tipo 2 y hace cinco años con abuso de sustancias: alcohol, cannabis y cocaína de forma diaria. **APPP:** Se reporta consumo ocasional de tabaco y alcohol, así como de antibióticos por parte de la madre durante los dos primeros trimestres del embarazo. Al nacer presentó ictericia, por lo que estuvo en fototerapia por 15 días. **APP:** A los 2 meses comenzó con rehabilitación física, durante 3 años. A los 6 años comenzó con abordaje genético, a los 8 años se le otorgó un diagnóstico clínico de SK, hasta los 17 años se realizó un diagnóstico confirmatorio. A los 13 años se le diagnosticó con hipotiroidismo clínico e hipoacusia bilateral. A los 14 años se le realizó una resección escisional para quitar nevus melanocíticos en la cara, localizados uno en la región auricular en conducto externo derecho y dos más en retroauriculares en la región inferior al lóbulo izquierdo. A esa edad se encontró onicólisis distal con cromoniquia distal y lateral de primer orjejo de pie derecho, aunado que, se realizó por parte de psicología y neuropsicología un diagnóstico con una discapacidad intelectual leve. **AE:** Cursó 3 años en preescolar privado: presentando complicaciones en su aprendizaje; cursó 6 años de primaria en escuela regular, con apoyo de UDEEI: posterior sólo cursó un año de secundaria en escuela regular, donde los maestros referían dificultades en su aprendizaje general, por lo que se decidió cambiarlo a un CAM donde terminó la secundaria. Debido a la pandemia se detuvo 2 años sus estudios, actualmente acude a 1° de preparatoria en un CAM.

4.4. Resultados de las pruebas neuropsicológicas

Respecto al primer objetivo de caracterizar el rendimiento cognitivo en población pediátrica con SK. Los resultados se englobaron de acuerdo a cada una de las pruebas utilizadas para medir los diferentes procesos cognitivos y para los cribados de TDAH y TEA. En cada prueba se obtuvo la media y desviación estándar de cada subprueba y se integró en el grupo de SK.

Resultados de las Escalas Wechsler

Se observó un desempeño deficiente en las subpruebas de WISC-IV y WAIS-V por parte de todos pacientes (Figura 8), siendo las puntuaciones más bajas las de Retención de Dígitos, Conceptos con Dibujos, Rompecabezas Visual, Claves y Figuras Incompletas.

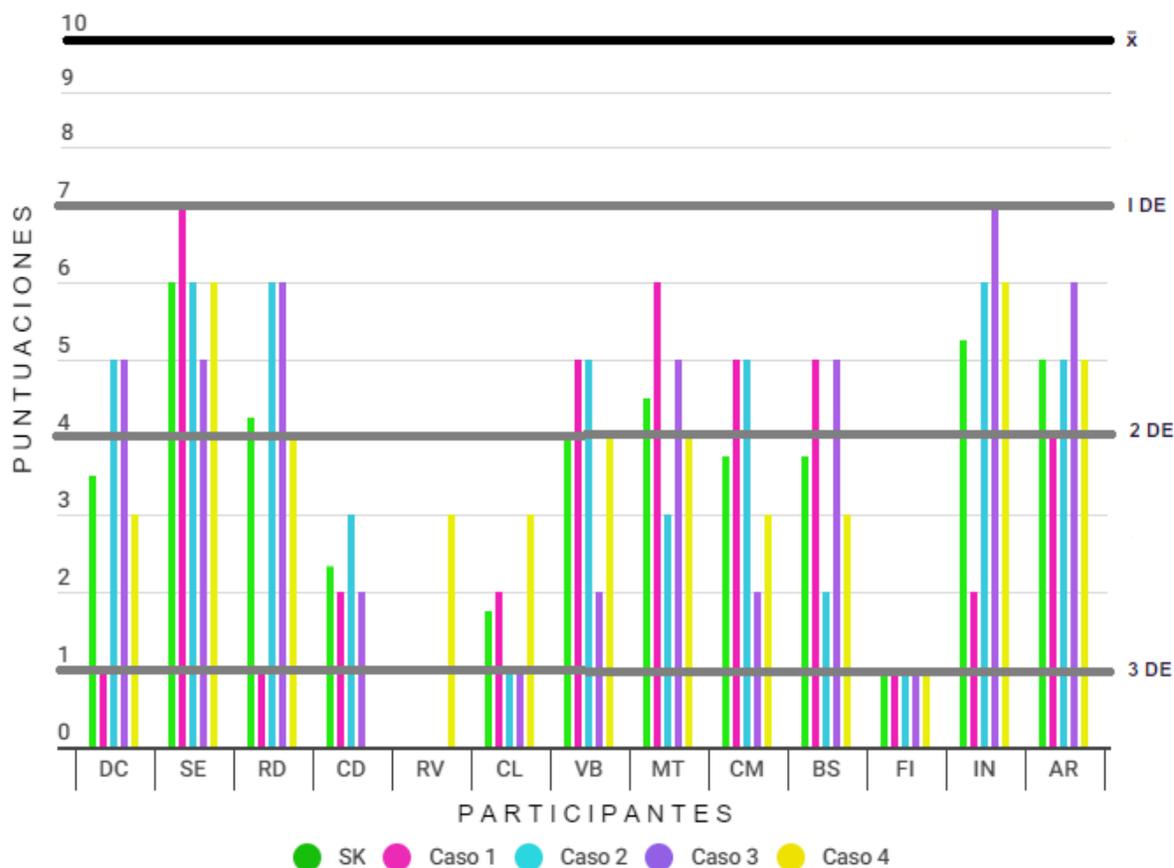
El grupo de SK obtuvo puntuaciones por debajo de una desviación estándar en las subpruebas de Semejanzas ($\bar{x}=6$, $DE=0.81$), Retención de Dígitos ($\bar{x}=4.25$, $DE=2.36$), Matrices ($\bar{x}=4.5$, $DE=1.29$), Información ($\bar{x}=5.25$, $DE=2.21$) y Aritmética ($\bar{x}=5$, $DE=0.81$).

Mientras que se encontraron puntuaciones por debajo de dos desviaciones estándar en Diseño con Cubos ($\bar{x}=3.5$, $DE=1.91$), Concepto con Dibujos ($\bar{x}=2.33$, $DE=0.57$), Claves ($\bar{x}=1.75$, $DE=0.95$), Vocabulario ($\bar{x}=4$, $DE=1.41$), Comprensión ($\bar{x}=3.75$, $DE=1.5$) y Búsqueda de Símbolos ($\bar{x}=3.75$, $DE=1.5$).

La subprueba de Figuras Incompletas ($\bar{x}=1$) se encontró por debajo de tres desviaciones estándar.

Figura 8.

Puntuaciones de las subpruebas Wechsler.



Nota: \bar{x} : media 10 (línea negra). DE: desviación estándar 3 (línea gris). DC: Diseño con Cubos. Se: Semejanzas. RD: Retención de Dígitos. CD: Concepto con Dibujos. RV: Rompecabezas Visual. CL: Claves. VB: Vocabulario. MT: Matrices. CM: Comprensión. BS: Búsqueda de Símbolos. FI: Figuras Incompletas. IN: Información. AR: Aritmética.

En cuanto a los Índices de las escalas Wechsler se encontraron homogéneos entre los pacientes (Tabla 9), no se observaron discrepancias entre ellos, por lo que el CI pudo interpretarse como un estimado confiable y válido de su capacidad intelectual general (Flanagan & Kaufman, 2012). El CI de los cuatro casos quedó en un rango de 56 a 63 puntos, encontrándose a tres desviaciones estándar por debajo del promedio.

Tabla 9.*Puntuaciones Índices de las escalas Wechsler.*

Índice	SK	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
ICV	69.75 (6.18)	75	73	61	70
IRP	61.25 (3.09)	57	61	63	64
IMT	69.25 (9.28)	56	74	77	70
IVP	60.75 (5.31)	65	53	62	63
CIT	58.5 (3.10)	56	58	57	63

Nota: Media 100, desviación estándar 15. ICV: Índice de Comprensión Verbal. IRP: Índice de Razonamiento Perceptual. IMT: Índice de Memoria de Trabajo. IVP: Índice de Velocidad de Procesamiento. CIT: Coeficiente Intelectual Total.

Resultados del Neuropsi

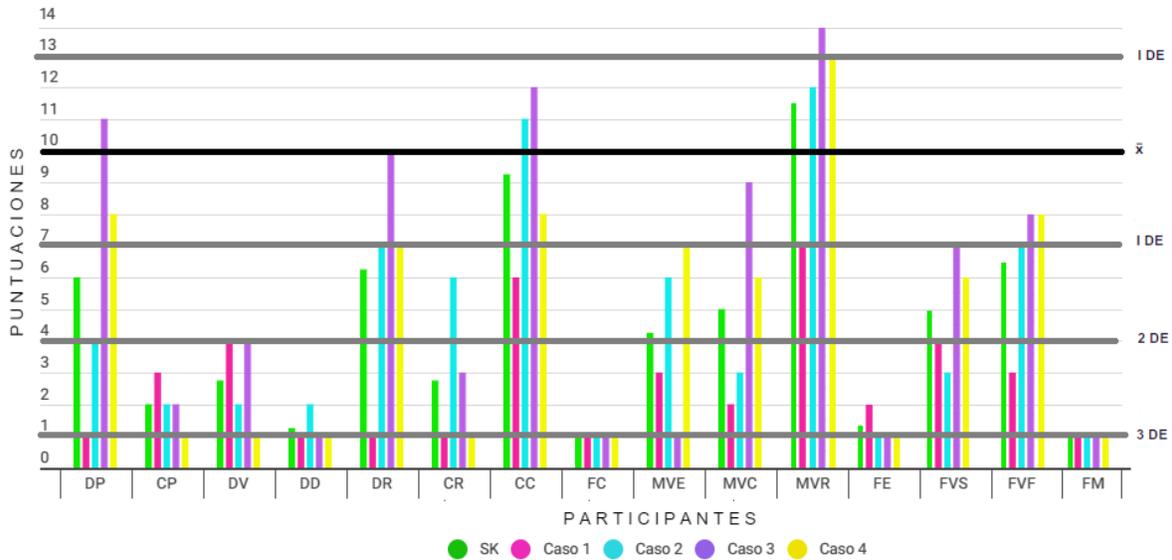
En el Neuropsi se encontró un desempeño homogéneo en las subpruebas de Cubos en Progresión, Detección Visual, Detección de Dígitos, Figura de Rey-Osterreih y Funciones Motoras (Figura 9).

El grupo de SK obtuvo dos subpruebas dentro del promedio en Curva de Memoria Codificación ($\bar{x}=9.25$, $DE=2.75$) y Memoria Verbal por Reconocimiento ($\bar{x}=11.5$, $DE=3.10$). Las subpruebas que se encontraron a una desviación estándar por debajo de la media son Dígitos en Progresión ($\bar{x}=6$, $DE=4.39$), Dígitos en Regresión ($\bar{x}=6.25$, $DE=3.77$), Memoria Verbal Espontánea ($\bar{x}=4.25$, $DE=2.75$), Memoria Verbal por Claves ($\bar{x}=5$, $DE=3.16$), Fluidez Verbal Semántica ($\bar{x}=5$, $DE=1.82$) y Fluidez Verbal Fonológica ($\bar{x}=6.5$, $DE=2.38$).

Mientras que las subpruebas que se encontraron a dos desviaciones estándar por debajo del promedio son Cubos en Progresión ($\bar{x}=2$, $DE=0.81$), Detección Visual ($\bar{x}=2.75$, $DE=1.5$), Detección de Dígitos ($\bar{x}=1.25$, $DE=0.5$), Cubos en Regresión ($\bar{x}=2.75$, $DE=2.36$), Figura Rey-Osterreith Codificación ($\bar{x}=1$), Figura de Rey-Osterreith Evocación ($\bar{x}=1.25$, $DE=0.5$) y Funciones Motoras ($\bar{x}=1$).

Figura 9.

Puntuaciones de las subpruebas del Neuropsi.



Nota: \bar{x} : media 10 (línea negra). DE: desviación estándar 3 (línea gris). DP: Dígitos en Progresión. CP: Cubos en Progresión. DV: Detección Visual. DD: Detección de Dígitos. DR: Dígitos en Regresión. CR: Cubos en Regresión. CC: Curva de Memoria Codificación. FC: Figura de Rey-Osterreith Codificación. MVE: Memoria Verbal Espontánea. MVC: Memoria Verbal por Claves. MVR: Memoria Verbal por Reconocimiento. FE: Figura de Rey-Osterreith Evocación. FVS: Fluidez Verbal Semántica. FVF: Fluidez Verbal Fonológica. FM: Funciones Motoras.

A partir de las puntuaciones naturales registradas en las subpruebas de memoria del Neuropsi, se realizó un análisis cualitativo en términos de porcentajes para la memoria verbal y visual, tanto la codificación como la evocación; con el objetivo de identificar la información registrada y evocada, así como caracterizar las ayudas verbales para la recuperación de la información (Tabla 10).

En los ensayos de la subprueba de Curva de Codificación, se observó que el registro estaba disminuido sobre todo para el Caso 1 y 4. Cuando se les solicitaba la evocación espontánea está fue deficiente en todos los pacientes, ya que no lograban mencionar toda la información previamente registrada, pero cuando se otorgaron ayudas por claves la información evocada disminuyó para el Caso 1, 2 y 4, mientras que el Caso 3 logró recordar varias palabras. Finalmente, con la ayuda

a través del reconocimiento todos los pacientes lograron recordar casi toda la información otorgada en los ensayos.

Tabla 10.

Porcentajes de las subpruebas de memoria del Neuropsi.

		SK	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Memoria verbal	CC	54.16 % (15.95 %)	33.33 %	66.66 %	66.66 %	50 %
	MVE	27.08 % (19.68 %)	25 %	41.66 %	0 %	41.66 %
	MVC	37.49 % (17.34 %)	16.66 %	33.33 %	58.33 %	41.66 %
	MVR	91.66 % (11.78 %)	75 %	100 %	100 %	91.66 %
Memoria visual	FC	11.10 % (7.17 %)	8.33 %	2.77 %	13.88 %	19.44 %
	FE	7.63 % (5.72 %)	2.77 %	2.77 %	13.88 %	11.11 %

Nota: CC: Curva de Memoria Codificación. FC: Figura de Rey-Osterreith Codificación. MVE: Memoria Verbal Espontánea. MVC: Memoria Verbal por Claves. MVR: Memoria Verbal por Reconocimiento. FE: Figura de Rey-Osterreith Evocación.

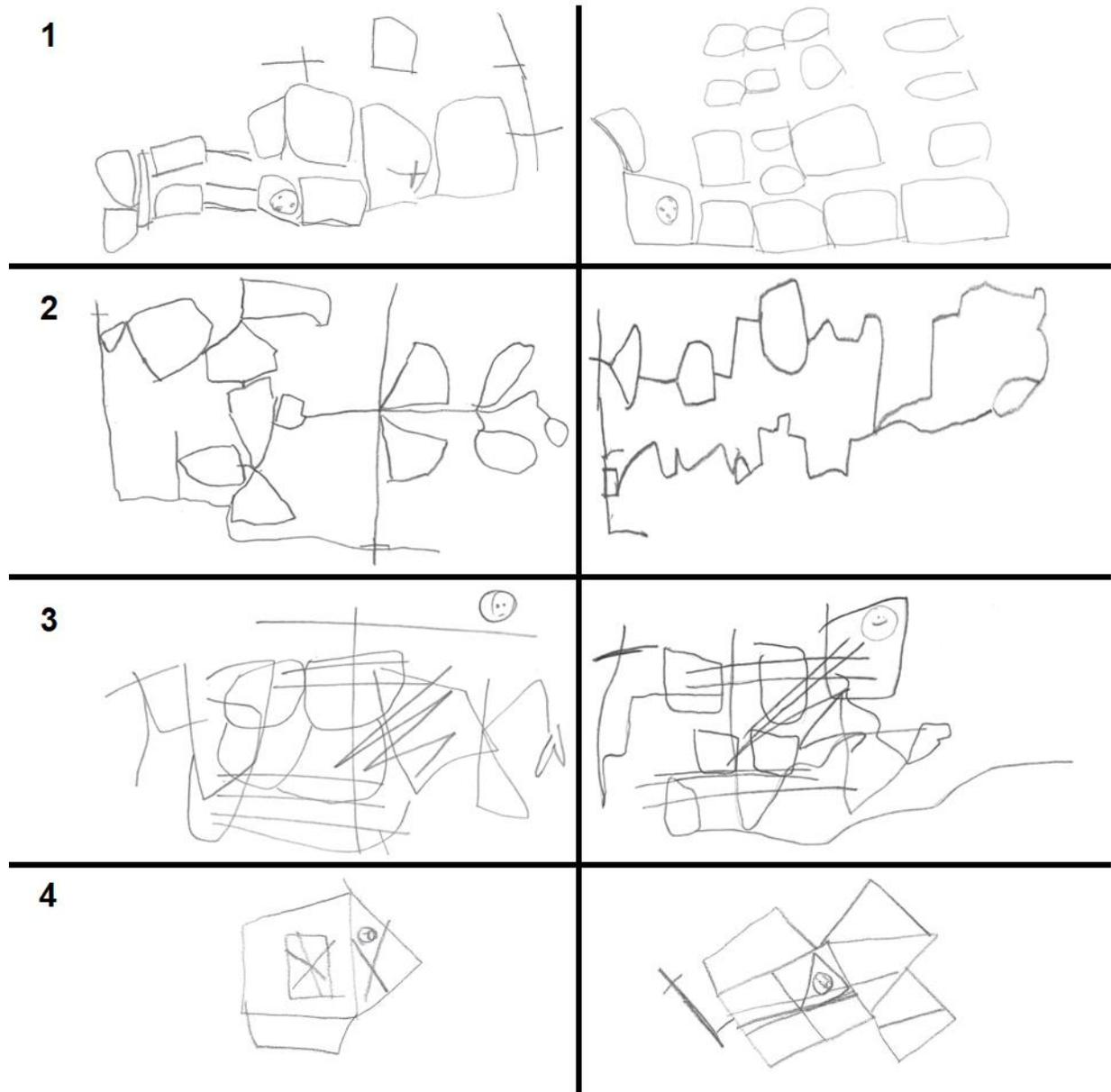
En cuanto a la tarea de Figura de Rey-Osterreith, se encontraron puntuaciones bajas tanto en los percentiles como en los porcentajes. La ejecución de la tarea fue deficiente desde la copia (Figura 10), por lo que esto impactó de manera negativa a la evocación de la tarea, es decir, las fallas no se deben de manera primaria a deficiencias en memoria, sino a problemas visuoespaciales, motores y perceptuales. Se encontró que, de manera general, los pacientes no lograron integrar por completo la figura, ya que no pudieron detectar ni abstraer figuras básicas ni detalles específicos; no obstante, todos los casos lograron dibujar la cruz, los Casos 1, 2 y 4 hicieron el círculo con los tres puntos y el Caso 4 fue quien presentó una mayor organización al realizar la copia de la figura.

Se observaron dificultades en la coordinación ojo-mano en los trazos; existieron desplazamientos, omisiones, perseveraciones, intrusiones y desorganización al

momento de plasmar la información. Ante ello, todos los casos presentaron déficits en abstracción visual.

Figura 10.

Dibujos de la Figura de Rey-Osterreith.



Nota: A la izquierda se muestra la copia y a la derecha la evocación. El número corresponde a cada caso.

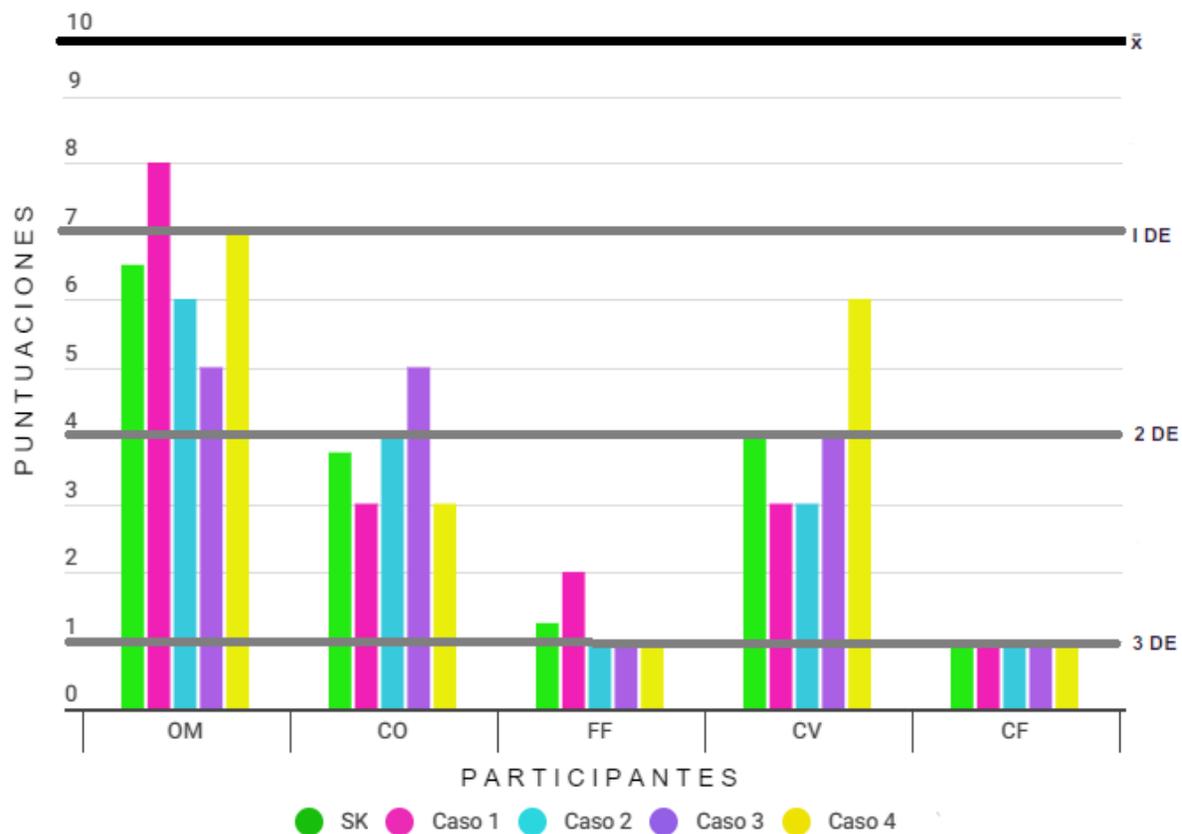
Resultados del DTVP-3

Debido a las dificultades en percepción y habilidades visuoespaciales se decidió aplicar la prueba DTVP-3, para caracterizar de manera más precisa y objetiva dichas deficiencias. Las puntuaciones obtenidas se encontraron muy homogéneas entre los pacientes (Figura 11).

El grupo de SK obtuvo puntuaciones a una desviación estándar por debajo del promedio en la subprueba de Coordinación Ojo-Mano ($\bar{x}=6.5$, $DE=1.29$), mientras que las subpruebas que se encontraron a dos desviaciones estándar por debajo de la media son Copia ($\bar{x}=3.75$, $DE=0.95$), Figura-Fondo ($\bar{x}=1.25$, $DE=0.5$), Cierre Visual ($\bar{x}=4$, $DE=1.41$) y a tres desviaciones estándar por debajo del promedio en Constancia de Forma ($\bar{x}=1$).

Figura 11.

Puntuaciones de las subpruebas del DTVP-3.



Nota: \bar{x} : media 10 (línea negra). DE: desviación estándar 3 (línea gris). OM: Coordinación Ojo-mano. CO: Copia. FF: Figura-Fondo. CV: Cierre Visual. CF: Constancia de Forma.

Todas las puntuaciones de las subpruebas se transformaron para poder obtener la edad equivalente (Tabla 11). El grupo de SK obtuvo una edad equivalente de <4 años, lo cual corresponde a una diferencia significativa respecto a las edades de los participantes, asimismo, cada participante obtuvo una edad equivalente menor a su edad cronológica.

Tabla 11.

Edad equivalente respecto a las subpruebas del DTVP-3.

Subpruebas	SK	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
OM	< 4 años	6 años, 10 meses	7 años, 8 meses	7 años, 4 meses	8 años
CO	< 4 años	5 años	6 años, 2 meses	6 años, 8 meses	5 años, 10 meses
FF	< 4 años	< 4 años	< 4 años	< 4 años	< 4 años
CV	< 4 años	< 4 años	5 años, 5 meses	6 años, 3 meses	7 años, 2 meses
CF	< 4 años	< 4 años	< 4 años	< 4 años	< 4 años

Nota: OM: Coordinación Ojo-Mano. CO: Copia. FF: Figura-Fondo. CV: Cierre Visual. CF: Constancia de Forma. Caso 1: 8 años 6 meses. Caso 2: 15 años 6 meses. Caso 3: 16 años 2 meses. Caso 4: 18 años. SK: 14.25 años.

Se encontró un rendimiento deficiente en la Percepción Visual General, situándose en un rango de 56 a 60 puntos, encontrándose a tres desviaciones estándar por debajo del promedio en todos los pacientes, al igual que la Percepción Visual con Respuesta Motriz Reducida; mientras que la Integración Visomotora, se encuentra a dos desviaciones estándar por debajo de la media (Tabla12).

Tabla 12.

Puntuaciones de los compuestos del DTVP-3.

Índice	SK	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
IVM	70.75 (1.5)	73	70	70	70
PVRMR	50.25 (2.87)	50	47	50	54
PVG	58 (1.82)	59	56	57	60

Nota: Media 100, desviación estándar 15. IVM: Integración Visomotora. PVRMR: Percepción Visual con Respuesta Motriz Reducida. PVG: Percepción Visual General.

Resultados de BANETA

Se encontró una ejecución con diversos déficits en todas las subpruebas de la BANETA (Tabla 13). Cabe señalar que en el Caso 1, casi todas las puntuaciones se encuentran en 0; si bien la niña aún no había adquirido ni consolidado las habilidades escolares, pudo realizar todas las actividades, aunque sus puntuaciones naturales fueron bajas, por lo que al momento de realizar la transformación a percentiles dichas puntuaciones quedaron en 0.

En el dominio de Conciencia Fonológica se encontró un desempeño global deficiente por parte de todos los pacientes, con un rango de 0 a 30 puntos. En Repetición se encontraron puntuaciones de 0, debido que todos los casos presentaron complicaciones al repetir palabras y pseudopalabras, aunado que las dificultades en su articulación influyeron en dichas puntuaciones. Estas fallas se puntualizaron en dificultades para pronunciar /r/, /s intermedia/, /x/, /z/, así como en algunos dígrafos /br/, /bl/, /rr/, /tl/, /mb/, por lo que todos los pacientes compensaron dichas dificultades omitiéndolas o agregando los fonemas /g/, /d/ y /l/.

El Caso 2 y 3 lograron realizar la tarea de Comprensión de Órdenes; al igual que el Caso 4, aunque presentó leves fallas. En cambio, en Comprensión de Órdenes Escritas, todos los pacientes presentaron dificultades para realizar lo que

se les solicitaba; al igual que en Comprensión de Historias y Comprensión de Textos.

En el tiempo de lectura de palabras, se encontró un rendimiento con promedio bajo para el Caso 3, mientras que el Caso 2 y 4 presentaron una lentificación al momento de leerlas. No obstante, todos los pacientes tuvieron diversos errores al leer las palabras. Cualitativamente, se observó que el Caso 2, 3 y 4 llegaron a omitir palabras/letras: *r*; confundían y rotaban letras: *r* y *l*, *r* y *d*, *b* y *d*, *p* y *q*, *c* y *s*; utilizaban su dedo para guiarse; leían en varias ocasiones la misma línea/palabra; se saltaban renglones y/o palabras y no respetaban la entonación.

En el tiempo de escritura de palabras, se encontró un rendimiento promedio a promedio bajo para el Caso 2 y 3. Aunque, todos los casos presentaron errores al momento de escribir las palabras, en Dictado de un Párrafo y Narración Escrita. De manera cualitativa, se encontró que los pacientes omitían palabras/letras: *r*; confundían y rotaban letras: *r* y *l*, *r* y *d*, *b* y *d*, *p* y *q*, *c* y *s*; presentaban macrografismos; disortografía; y desorganización al momento de escribir, ya sea que no respetaban el renglón o espacios y/o amontonaban las palabras.

En Aritmética, se observó un desempeño global deficiente por parte de todos los casos. Cualitativamente, se encontró que todos los pacientes presentaron dificultades en la comprensión y producción numérica; no reconocen cantidades grandes de números (3-4 cifras en adelante); no han interiorizado las reglas aritméticas, hechos numéricos ni los procedimientos del cálculo; confundían y rotaban los signos numéricos: suma, multiplicación y división; no lograban retener todas las cantidades dadas para el cálculo mental o escritura de números; no realizaban la transcodificación de cantidades; no sabían utilizar el cero; y no lograron estimar cantidades. Al momento de escribir las cifras, no las acomodaban de acuerdo a su valor posicional (unidades, decenas, centenas); omitían; confundían y rotaban números: 6 y 9, 60 y 70; y existió una desorganización al momento de escribir cantidades, ya que las amontonaban.

En el dominio de Percepción, la subprueba que la conforma un componente visuoespacial, debido que se necesita encontrar letras y números que están invertidos, de manera cuantitativa todos los participantes presentaron fallas tanto de omisión como de comisión, caracterizándose en percentiles bajos, aunado se encontró que dicha actividad la hicieron muy lenta.

Tabla 13.

Puntuaciones de las subpruebas de BANETA.

Dominio	Subprueba	SK	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Conciencia fonológica	Discriminación	0	0	0	0	0
	Fonológica	(0)				
	Segmentación de Palabras	5 (5.77)	0	0	10	10
	Categorización Fonémica	0 (0)	0	0	0	0
	Síntesis de Fonemas	0 (0)	0	0	0	0
	Análisis de Palabras	5 (5.77)	0	0	10	10
	DSR Dígitos (T)	15 (10)	0	10	0	10
	DSR Letras (T)	12.5 (9.57)	0	10	20	20
	DSR Colores (T)	12.5 (5)	10	20	10	10
	DSR Figuras (T)	25 (5.77)	20	20	30	30
	DSR Total Errores	5 (5.77)	0	10	0	10
Repetición	Repetición de Palabras y Pseudopalabras	0 (0)	0	0	0	0
Comprensión	Comprensión de Órdenes	55 (44.34)	0	80	100	40
	Comprensión de Historias	12.5 (9.57)	0	20	10	20
Lectura	Palabras Frecuentes (T)	20 (16.32)	0	20	40	20
	Palabras Infrecuentes (T)	32.5 (25)	0	40	60	30
	Pseudopalabras (T)	25 (20.81)	0	30	50	20
	Pseudopalabras Homófonas (T)	15 (12.90)	0	20	20	10
	Total Aciertos Palabras	7.5 (15)	0	0	30	0
	Comprensión Órdenes Escritas	12.5 (9.57)	0	20	20	10
	Comprensión de Textos	10	0	10	30	0

		(14.14)				
Escritura	Palabras Frecuentes (T)	25 (23.80)	0	50	40	10
	Palabras Infrecuentes (T)	30 (23.09)	0	40	40	0
	Pseudopalabras (T)	15 (17.32)	0	30	30	0
	Total Aciertos Palabras	20 (16.32)	0	20	40	20
	Dictado de un Párrafo	0 (0)	0	0	0	0
	Narración Escrita	12.5 (18.92)	0	40	10	0
Aritmética	Dictado de Números	10 (8.16)	0	10	20	10
	Denominación Escrita de Números	0 (0)	0	0	0	0
	Series Numéricas	12.5 (18.92)	0	10	40	0
	Comparación de Números	7.5 (15)	0	0	30	0
	Operaciones Orales	5 (10)	0	0	20	0
	Operaciones Impresas	10 (11.54)	0	20	20	0
	Operaciones Dictadas	0 (0)	0	0	0	0
	Problemas Aritméticos	2.5 (5)	0	10	0	0
Percepción	Detección de Letras y Números Invertidos (E)	7.5 (9.57)	0	10	20	0

Nota: DSR: Denominación Serial Rápida. T: Tiempo. E: Errores. Pc: 0-29: deficiente. Pc: 30-49: normal bajo. Pc: 50-69: promedio. Pc: 70-89: alto. Pc: 90-100: muy alto.

Resultados del BRIEF-2

El grupo de SK obtuvo puntuaciones promedio en Inhibición ($\bar{x}=50.5$, $DE=8.06$), Supervisión de Sí mismo ($\bar{x}=58.75$, $DE=18.39$), Flexibilidad ($\bar{x}=47.75$, $DE=7.08$) y Control Emocional ($\bar{x}=48$, $DE=6.37$).

Las subpruebas que se encontraron a una desviación estándar por encima de la media fueron Iniciativa ($\bar{x}=67.75$, $DE=13.04$), Planificación y Organización ($\bar{x}=65.5$, $DE=2.64$) y Organización de Materiales ($\bar{x}=61.75$, $DE=9.77$).

Mientras que las subpruebas que se encontraron a dos desviaciones estándar por arriba del promedio son Supervisión de la Tarea ($\bar{x}=70$, $DE=6.48$) y

Memoria de Trabajo ($\bar{x}=77.5$, $DE=6.75$). De manera general la escala con mayor afectación en todos los pacientes fue Memoria de Trabajo (Figura 12).

Asimismo, se encontró puntuaciones significativas en cada uno de los pacientes. En el Caso 1 se encontraron puntuaciones clínicamente significativas en Memoria de Trabajo (70 puntos) y Supervisión de la Tarea (67 puntos).

Para el Caso 2 las puntuaciones significativas fueron en Iniciativa (75 puntos), Memoria de Trabajo (79 puntos), Supervisión de la Tarea (78 puntos) y en Organización de Materiales (71 puntos).

Mientras que en el Caso 3 las puntuaciones significativas estuvieron en Iniciativa (69 puntos), Memoria de Trabajo (86 puntos), Planificación y Organización (69 puntos) y Supervisión de la Tarea (72 puntos).

Finalmente, para el Caso 3 fueron en Supervisión de Sí Mismo (85 puntos), Iniciativa (78 puntos), Memoria de Trabajo (75 puntos) y en Planificación y Organización (66 puntos).

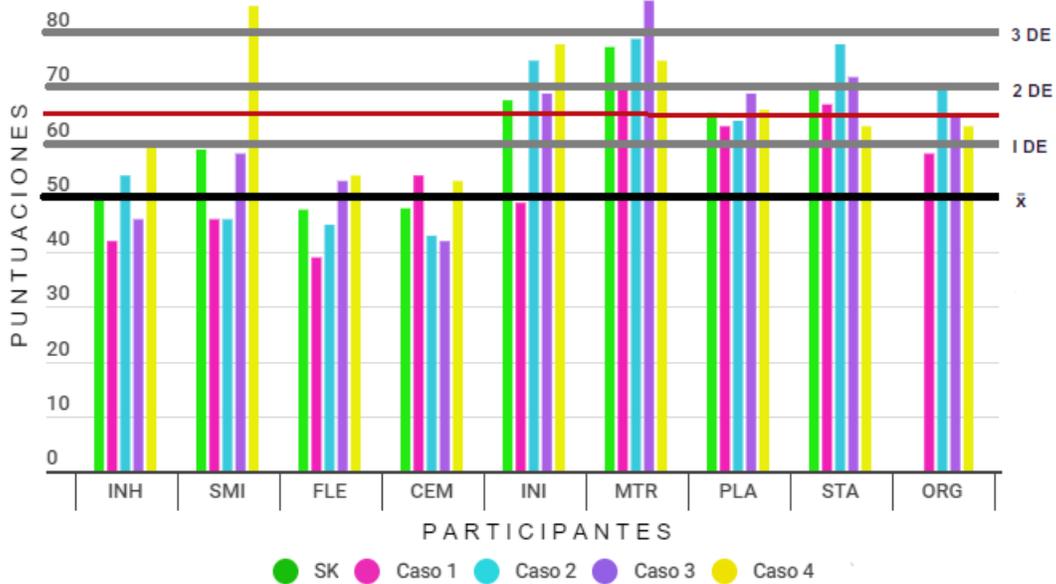
El Índice General Ejecutivo (IGE) no puede ser interpretable, debido que todos los pacientes mostraron discrepancias entre sus índices. Por lo que se hará un análisis por separado (Tabla 14).

El Índice de Regulación Conductual (IRCN) y el Índice de Regulación Emocional (IREM) se encontraron dentro del promedio, con excepción para el Caso 4 que el IRCN se encontró a dos desviaciones por arriba del promedio.

Mientras que el Índice de Regulación Cognitiva (IRCG) se encontró entre una y dos desviaciones estándar por encima del promedio; al igual que el IGE sólo para los Caso 2, 3 y 4; ya que para el Caso 1 se encontró dentro del promedio.

Figura 12.

Puntuaciones de las escalas del BRIEF-2.



Nota: \bar{x} : media 50 (línea negra). DE: desviación estándar 10 (línea gris). Puntuación ≥ 65 se considera clínicamente significativa (línea roja). A mayor puntuación, mayor alteración. INH: Inhibición. SMI: Supervisión de Sí Mismo. FLE: Flexibilidad. CEM: Control Emocional. INI: Iniciativa. MTR: Memoria de Trabajo. PLA: Planificación y Organización. STA: Supervisión de la Tarea. ORG: Organización de Materiales.

Tabla 14.

Puntuaciones de los índices del BRIEF-2.

Índice	SK	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
IRCN	54 (11.94)	44	51	51	71
IREM	47.5 (4.65)	47	43	46	54
IRCG	72.25 (7.32)	62	78	77	72
IGE	64.5 (7.75)	55	66	66	71

Nota: Media 50. Desviación estándar 10. Puntuación ≥ 65 se considera clínicamente significativa. A mayor puntuación, mayor alteración. IRCN: Índice de Regulación Conductual. IREM: Índice de Regulación Emocional, IRCG: Índice de Regulación Cognitiva. IGE: Índice General Ejecutivo.

Resultados de VÉANME

En cuanto a la prueba VÉANME, ninguno de los pacientes obtuvo el punto de corte para cumplir con un cribado positivo (Tabla 15). Por otra parte, se encontró que para la pregunta 27 los familiares reportaron que, sí creen que sus hijos tengan un problema en su desarrollo, lo cual se tomaría como una pauta para un cribado positivo de TEA. No obstante, se decidió omitir dicho ítem, ya que, a través de la entrevista, el expediente clínico y la evaluación se observó que todos los pacientes han presentado problemas en su desarrollo. Finalmente, se descartó un diagnóstico de TEA para todos los pacientes.

Tabla 15.

Puntuaciones de la prueba VÉANME.

	SK	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Síntomas anteriores	3 (1.63)	5	3	1	3
Pregunta 27	✓: 100%	✓	✓	✓	✓
Pregunta 29	X: 100%	X	X	X	X

Nota: Puntos de corte para niños ≥ 17 puntos y niñas ≥ 15 puntos. ✓: Si. X: No. Pregunta 27: ¿Cree que su hijo(a) está teniendo problemas en su desarrollo? Pregunta 29: ¿Su hijo(a) empezó a hablar y luego se estancó o perdió el lenguaje que había adquirido?

Resultados de TDAH-5

Para la prueba TDAH-5, ninguno de los pacientes obtuvo el punto de corte para cumplir con un cribado positivo de manera general para TDAH, al igual que para el apartado de inatención y de hiperactividad/impulsividad (Tabla 16). Ante ello se descarta el diagnóstico de TDA/TDAH para todos los casos.

Tabla 16.*Puntuaciones de la prueba TDAH-5.*

	SK	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Inatención	78.75 (4.78)	75	80	75	85
Hiperactividad/Impulsividad	74.25 (16.5)	80	80	50	87
Total	80 (4.08)	80	50	75	85

Nota: Punto de corte a partir del percentil 93.

4.5. Resultados de la conducta adaptativa

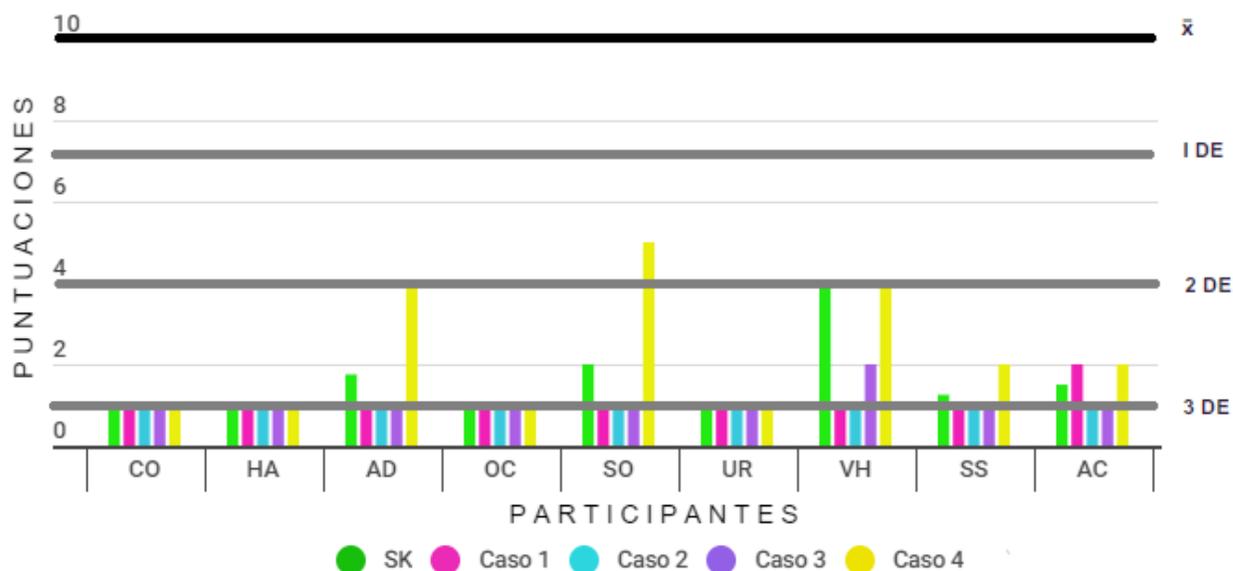
El tercer objetivo fue describir la conducta adaptativa en el área conceptual, social y práctica en pacientes con SK, por lo que se decidió utilizar la prueba ABAS-II. Se encontró un perfil homogéneo, caracterizándose por un desempeño general deficiente en todas las áreas de la prueba (Figura13).

El grupo de SK obtuvo puntuaciones a tres desviaciones estándar por debajo del promedio en todas las áreas: Comunicación ($\bar{x}=1$), Habilidades Académicas ($\bar{x}=1$), Ocio ($\bar{x}=1$), Utilización de los Recursos Comunitarios ($\bar{x}=1$), Autodirección ($\bar{x}=1.75$, $DE=1.5$), Salud y Seguridad ($\bar{x}=1.25$, $DE=0.5$), Autocuidado ($\bar{x}=1.5$, $DE=0.57$), Social ($\bar{x}=2$, $DE=2$) y Vida en el Hogar ($\bar{x}=2$, $DE=1.41$).

Debido a puntuaciones bajas, se encontraron deficiencias en el Índice Conceptual, Social y Práctico (Tabla 17), por ende, existe una conducta adaptativa general muy baja para lo esperado a la edad y escolaridad de cada uno de los pacientes dichas puntuaciones se sitúan a tres desviaciones estándar por debajo de la media.

Figura 13.

Puntuaciones obtenidas en las áreas del ABAS-II.



Nota: \bar{x} : media 10 (línea negra). DE: desviación estándar 3 (línea gris). CO: Comunicación. HA: Habilidades Académicas. AD: Autodirección. OC: Ocio. SO: Social. UR: Utilización de los Recursos Comunitarios. VH: Vida en el Hogar. SS: Salud y Seguridad. AC: Autocuidado.

Tabla 17.

Puntuaciones obtenidas en los índices del ABAS-II.

Escala	SK	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
CON	55 (2)	54	54	54	58
SOC	54.5 (7)	51	51	51	65
PRA	51.5 (1)	51	51	51	53
CAG	52.25 (2.5)	51	51	51	56

Nota: Media 100, desviación estándar 15. CON: Conceptual. SOC: Social. PRA: Práctico. CAG: Conducta Adaptativa General.

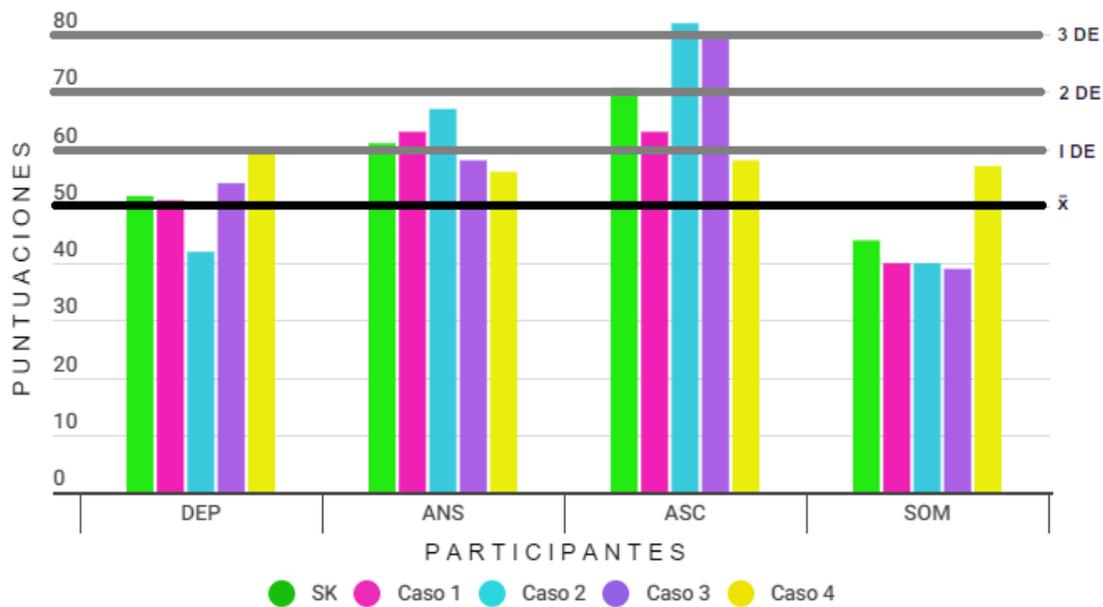
4.6. Resultados de las características del estado de ánimo

El último objetivo del presente estudio fue describir las características del estado de ánimo en pacientes con SK, por lo que se utilizó la prueba SENA.

El grupo de SK obtuvo puntuaciones promedio en las escalas de Depresión ($\bar{x}=51.75$, $DE=7.5$) y Quejas Somáticas ($\bar{x}=44$, $DE=8.67$); la Ansiedad se encontró a una desviación estándar por encima del promedio ($\bar{x}=61$, $DE=4.96$); y a dos desviaciones estándar por arriba de la media para la Ansiedad Social ($\bar{x}=70.75$, $DE=12.03$). Se encontró en conductas internalizadas una leve elevación clínica en Ansiedad para los Casos 1 y 2; mientras que los Casos 1, 2 y 3 presentaron una elevación clínica en Ansiedad Social (Figura 14).

Figura 14.

Puntuaciones obtenidas en la Escala de Problemas Interiorizados del SENA.



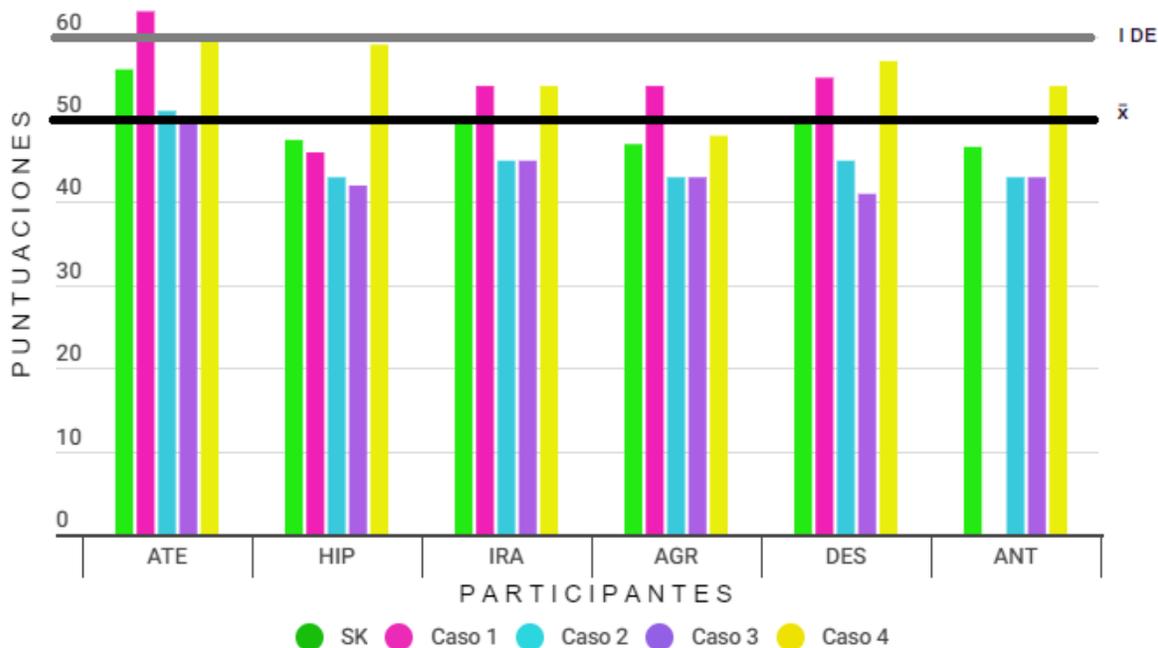
Nota: \bar{x} : media 50 (línea negra). DE: desviación estándar 10 (línea gris). A mayor puntuación, mayor alteración. DEP: Depresión. ANS: Ansiedad. ASC: Ansiedad Social. SOM: Quejas Somáticas.

El grupo de SK obtuvo puntuaciones promedio en todas las escalas: Problemas de Atención ($\bar{x}=56$, $DE=6.48$), Hiperactividad-Impulsividad ($\bar{x}=47.5$, $DE=7.85$), Problemas de Control de Ira ($\bar{x}=49.5$, $DE=5.19$), Agresión ($\bar{x}=47$,

$DE=5.22$), Conducta Desafiante ($\bar{x}=49.5$, $DE=7.72$) y Conducta Antisocial ($\bar{x}=49.66$, $DE=6.35$). En cuanto a las conductas externalizadas, sólo se encontró una leve elevación clínica en Problemas de Atención para los Casos 1 y 4 (Figura 15).

Figura 15.

Puntuaciones obtenidas en la Escala de Problemas Exteriorizados del SENA.



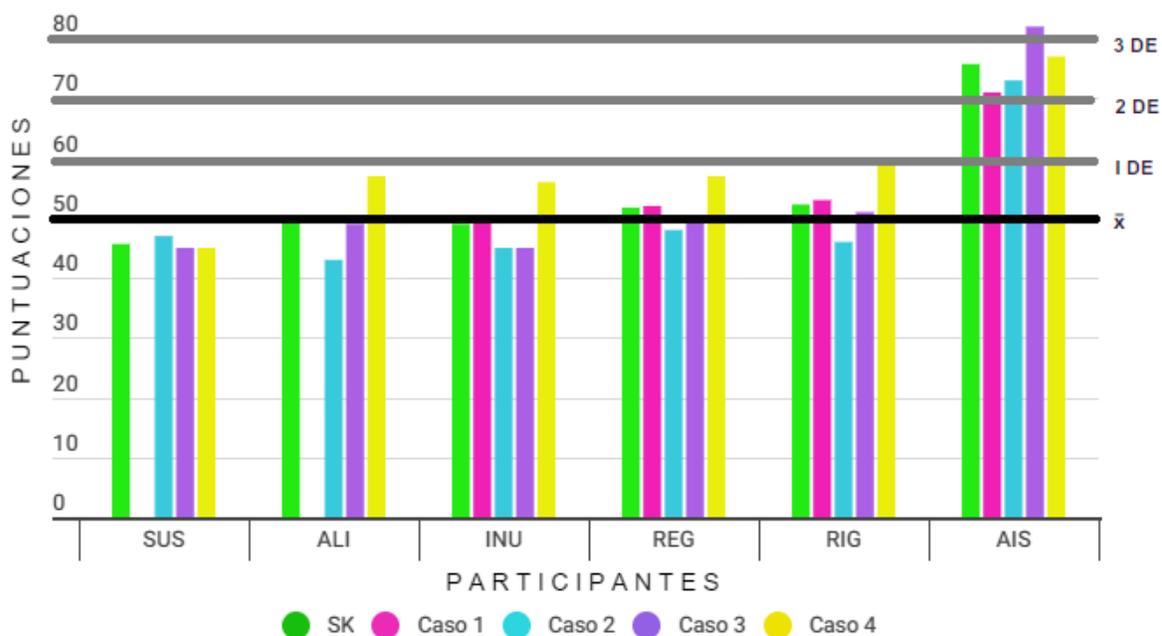
Nota: \bar{x} : media 50 (línea negra). DE: desviación estándar 10 (línea gris). A mayor puntuación, mayor alteración. ATE: Problemas de Atención. HIP: Hiperactividad-Impulsividad. IRA: Problemas de Control de Ira. AGR: Agresión. DES: Conducta Desafiante. ANT: Conducta Antisocial.

En la Escala de Otros Problemas y en la Escala de Vulnerabilidad, se observó una elevación clínica en Aislamiento para todos los pacientes (Figura 16). El grupo de SK obtuvo puntuaciones promedio en la Escala de Consumo de Sustancias ($\bar{x}=45.66$, $DE=1.15$), Problemas de Conducta Alimentaria ($\bar{x}=49.66$, $DE=7.03$), Comportamiento Inusual ($\bar{x}=49$, $DE=5.22$), Problemas de Regulación Emocional ($\bar{x}=51.75$, $DE=3.86$) y Rigidez ($\bar{x}=52.25$, $DE=5.37$).

En tanto, la escala de Aislamiento se encontró a dos desviaciones estándar por encima del promedio ($\bar{x}=75.75$, $DE=4.85$).

Figura 16.

Puntuaciones obtenidas en la Escala de Otros Problemas y en la Escala de Vulnerabilidad del SENA.



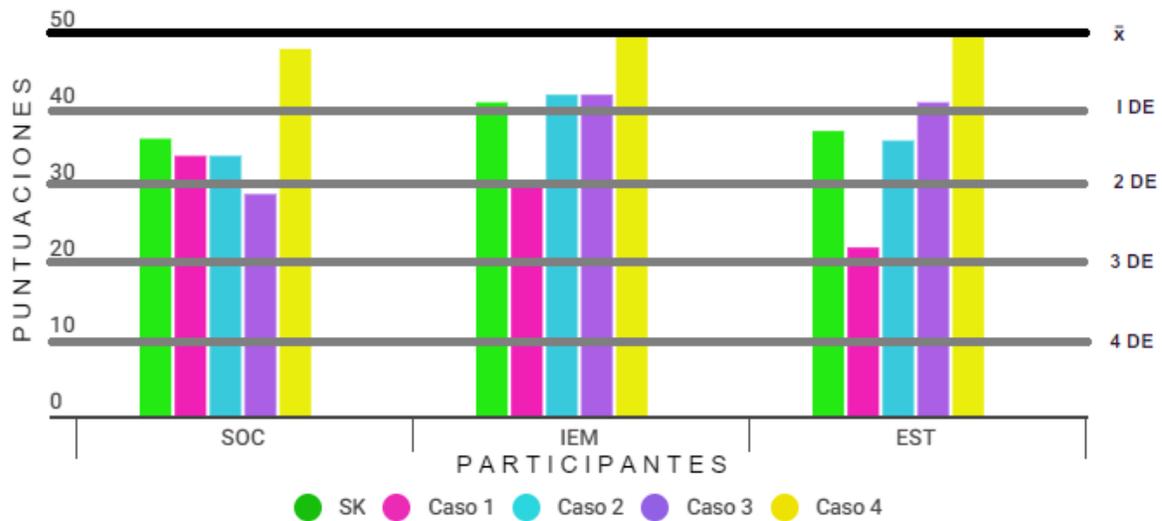
Nota: \bar{x} : media 50 (línea negra). DE: desviación estándar 10 (línea gris). A mayor puntuación, mayor alteración. SUS: Consumo de Sustancias. ALI: Problemas de Conducta Alimentaria. INU: Comportamiento Inusual. REG: Problemas de Regulación Emocional. RIG: Rigidez. AIS: Aislamiento.

En la Escala de Recursos Personales, el grupo de SK obtuvo puntuaciones a una desviación estándar por debajo del promedio en la escala de Integración y Competencia Social ($\bar{x}=36.25$, $DE=8.18$) y en Disposición al Estudio ($\bar{x}=37.25$, $DE=11.70$); y puntuación promedio en la escala de Inteligencia Emocional ($\bar{x}=41$, $DE=8.24$).

Se encontraron deficiencias en Integración y Competencia Social para los Casos 1, 2 y 3; puntuaciones bajas en Disposición al Estudio en los Casos 1 y 2; y deficiencias en Inteligencia Emocional sólo para el Caso 1 (Figura 17).

Figura 17.

Puntuaciones obtenidas en la Escala de Recursos Personales del SENA.



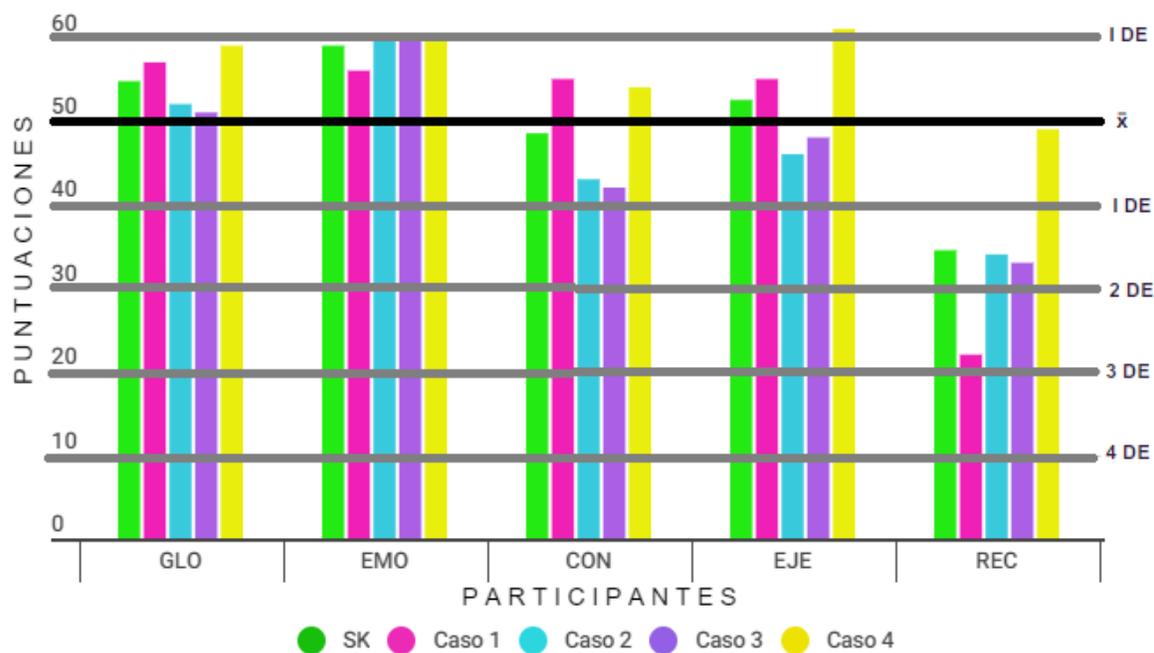
Nota: \bar{x} : media 50 (línea negra). DE: desviación estándar 10 (línea gris). A menor puntuación, menor alteración. SOC: Integración y Competencia Social. IEM: Inteligencia Emocional. EST: Disposición al Estudio.

El grupo de SK obtuvo puntuaciones promedio en el Índice Global de Problemas ($\bar{x}=54.75$, $DE=3.86$), el Índice Global de Problemas Emocionales ($\bar{x}=59$, $DE=2$), el Índice Global de Problemas Conductuales ($\bar{x}=48.5$, $DE=6.95$) y el Índice Global de Problemas en las Funciones Ejecutivas ($\bar{x}=52.5$, $DE=6.85$). En cambio, el Índice Global de Recursos Personales se encontró a una desviación estándar por debajo del promedio ($\bar{x}=34.5$, $DE=11.09$).

Finalmente, en las Escalas de Índices Globales, se encontró una leve elevación clínica en el Índice de Problemas Emocionales para los Casos 2, 3 y 4; en tanto, en el Índice de Recursos Personales se encontró una elevación clínica para los Casos 1, 2 y 3 (Figura 18).

Figura 18.

Puntuaciones obtenidas en la Escala de Índices Globales del SENA.



Nota: \bar{x} : media 50 (línea negra). DE: desviación estándar 10 (línea gris). A mayor puntuación, mayor alteración. GLO: Índice Global de Problemas. EMO: Índice Global de Problemas Emocionales. CON: Índice Global de Problemas Conductuales. EJE: Índice Global de Problemas en las Funciones Ejecutivas. Para el REC: Índice Global de Recursos Personales, a menor puntuación, mayor alteración.

4.7. Análisis neuropsicológico de cada paciente

A continuación, se presentará un resumen de los procesos cognitivos evaluados de cada uno de los pacientes (Tabla 18, 19, 20 y 21).

Tabla 18.

Hallazgos neuropsicológicos del Caso 1.

Proceso cognitivo	Fortalezas	Dificultades
Inteligencia		CI de 55 puntos
Atención		Span atencional de 2 elementos y escaneo visual deficiente
Memoria verbal		En codificación registró el 33.33% de información; evocó de manera espontánea el 25%, con ayuda de claves evocó el 16.6% y por reconocimiento evocó 75% de información
Memoria visual		En codificación proyectó el 8.33% de la información y evocó el 2.77% de la información
Lenguaje		<ul style="list-style-type: none"> • Repetición de palabras y pseudopalabras, presentando problemas de articulación • Vocabulario concreto • Comprensión de órdenes e historias
Habilidades visuoespaciales		En coordinación ojo-mano, copia, figura-fondo, cierre visual, constancia de la forma y abstracción visual
Funciones motoras		Planeación, imitación, reacción, ejecución y secuenciación de movimientos
Conciencia fonológica		<ul style="list-style-type: none"> • Comprensión de los fonemas <i>b, d, c, s, z, x, g, j, r y l</i> • Discriminar palabras que sonaban iguales o diferentes • Segmentar palabras
Lectura		Aún no hay adquisición, identifica algunas letras y palabras frecuentes
Escritura		Aún no hay adquisición, escribe sólo ante la copia
Aritmética		Aún no hay adquisición, utiliza los dedos para el conteo y resolvió sumas de 1 dígito
Funciones ejecutivas	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibición • Supervisión de sí misma • Flexibilidad • Control emocional • Iniciativa • Organización de materiales 	<ul style="list-style-type: none"> • Planificación y organización • Supervisión de la tarea • Fluidez semántica y fonológica • Memoria de trabajo: no retiene más de 2 elementos de manera regresiva y dificultades en memoria de trabajo visuoespacial
Conducta adaptativa		En el área conceptual, social y práctica
Estado de ánimo		Presencia de ansiedad, ansiedad social, inatención, aislamiento, dificultades en integración y competencia social, en inteligencia emocional y disposición al estudio
Cribado	Negativo para TEA y TDAH	

Tabla 19.

Hallazgos neuropsicológicos del Caso 2.

Proceso cognitivo	Fortalezas	Dificultades
Inteligencia		CI de 59 puntos
Atención		Capacidad atencional de 3 elementos y escaneo visual deficiente
Memoria verbal		En codificación registró el 66.66% de la información, evocó de manera espontánea el 41.66%, con ayuda de claves evocó el 33.33% y a través del reconocimiento evocó el 100% de la información
Memoria visual		En codificación y evocación, recuperó el 2.77% de la información
Lenguaje	Comprendió órdenes	<ul style="list-style-type: none"> • Repetición de palabras y pseudopalabras, presentando problemas de articulación • Vocabulario concreto • Dificultad en comprensión de e historias
Habilidades visuoespaciales		En coordinación ojo-mano, copia, figura-fondo, cierre visual, constancia de la forma y abstracción visual
Funciones motoras		Planeación, imitación, reacción, ejecución y secuenciación de movimientos
Conciencia fonológica		<ul style="list-style-type: none"> • Comprensión de los fonemas <i>b, d, c, s, z, x, g, j, r y l</i> • Discriminar palabras que sonaban iguales o diferentes • Segmentar palabras
Lectura	Leer palabras, infrecuentes y pseudopalabras	<ul style="list-style-type: none"> • Lectura lenta en palabras frecuentes y pseudopalabras homófonas • Confundió <i>b</i> con <i>d</i>; <i>p</i> con <i>q</i>; <i>c</i> con <i>s</i> o <i>z</i>; <i>r</i> con <i>l</i> o <i>d</i>; o bien omitía dichos fonemas • Precisión de lectura y comprensión de órdenes escritas y textos
Escritura	Escribir palabras frecuentes, infrecuentes y narración	Escribir pseudopalabras, en precisión de la escritura de palabras y dictado de un párrafo
Aritmética		Producción y comprensión numérica, realización de operaciones aritméticas, uso de símbolos y reglas matemáticas, valor posicional, estimación y cálculo mental
Funciones ejecutivas	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibición • Supervisión de sí mismo • Flexibilidad • Control emocional • Fluidez fonológica 	<ul style="list-style-type: none"> • Iniciativa • Planificación y organización • Supervisión de la tarea • Organización de materiales • Fluidez semántica • Memoria de trabajo: retiene 3 elementos de manera regresiva y dificultades en memoria de trabajo visuoespacial
Conducta adaptativa		Deficiencias en el área conceptual, social y práctica
Estado de ánimo		Presencia de ansiedad, ansiedad social, aislamiento, dificultades en integración y competencia social y disposición al estudio
Cribado	Negativo para TEA y TDAH	

Tabla 20.

Hallazgos neuropsicológicos del Caso 3.

Proceso cognitivo	Fortalezas	Dificultades
Inteligencia		CI de 56 puntos
Atención	Capacidad atencional de 6 elementos	Escaneo visual deficiente
Memoria verbal		En codificación registró 66.66% de la información, no evocó de manera espontánea, con ayuda de claves evocó el 58.33% y por reconocimiento evocó el 100% de la información
Memoria visual		En codificación y evocación, recuperó el 13.88% de la información
Lenguaje	Comprende órdenes	<ul style="list-style-type: none"> • Repetición de palabras y pseudopalabras, presentando problemas de articulación • Vocabulario concreto • Dificultad en comprensión de historias
Habilidades visuoespaciales		En coordinación ojo-mano, copia, figura-fondo, cierre visual, constancia de la forma y abstracción visual
Funciones motoras		Planeación, imitación, reacción, ejecución y secuenciación de movimientos
Conciencia fonológica		<ul style="list-style-type: none"> • Comprensión de los fonemas <i>b, d, c, s, z, x, g, j, r y l</i> • Discriminar palabras que sonaban iguales o diferentes • Segmentar palabras
Lectura	Leer palabras frecuentes, infrecuentes y pseudopalabras; precisión levemente correcta y comprende textos	Lectura lenta en pseudopalabras homófonas y comprensión de órdenes escritas
Escritura	Escribe palabras frecuentes, infrecuentes y pseudopalabras; su precisión fue adecuada	Dictado de un párrafo y narración escrita
Aritmética	Realizó series numéricas y logró estimar	Producción y comprensión numérica, realización de operaciones aritméticas, uso de símbolos y reglas matemáticas, valor posicional y cálculo mental
Funciones ejecutivas	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibición • Supervisión de sí misma • Flexibilidad • Control emocional • Fluidez semántica y fonológica 	<ul style="list-style-type: none"> • Iniciativa • Planificación y organización • Supervisión de la tarea • Organización de materiales • Memoria de trabajo: retiene 4 elementos de manera regresiva y dificultades en memoria de trabajo visuoespacial
Conducta adaptativa		Deficiencias en el área conceptual, social y práctica
Estado de ánimo		Presencia de ansiedad social, aislamiento y dificultades en integración y competencia social
Cribado	Negativo para TEA y TDAH	

Tabla 21.

Hallazgos neuropsicológicos del Caso 4.

Proceso cognitivo	Fortalezas	Dificultades
Inteligencia		CI de 63 puntos
Atención	Capacidad atencional de 5 elementos	Escaneo visual deficiente
Memoria verbal		En codificación registró el 50% de la información, evocó de manera espontánea el 41.66%, con ayuda de claves evocó el 41.66% y por reconocimiento evocó el 91.66% de la información
Memoria visual		En codificación proyectó el 19.44% de la información y evocó el 11.11%
Lenguaje	Comprende órdenes	<ul style="list-style-type: none"> • Repetición de palabras y pseudopalabras, presentando problemas de articulación • Vocabulario concreto • Dificultad en comprensión de historias
Habilidades visuoespaciales		En coordinación ojo-mano, copia, figura-fondo, cierre visual, constancia de la forma y abstracción visual
Funciones motoras		Planeación, imitación, reacción, ejecución y secuenciación de movimientos
Conciencia fonológica		<ul style="list-style-type: none"> • Comprensión de los fonemas <i>b, d, c, s, z, x, g, j, r y l</i> • Discriminar palabras que sonaban iguales o diferentes • Segmentar palabras
Lectura	Leer palabras infrecuentes	Lectura lenta de palabras frecuentes y pseudopalabras, en la ejecución de la lectura y en comprensión de órdenes escritas
Escritura		Escribir palabras y pseudopalabras, en la ejecución de la escritura, ante el dictado de un párrafo y en narración escrita
Aritmética		Producción y comprensión numérica, realización de operaciones aritméticas, uso de símbolos y reglas matemáticas, valor posicional, estimación y cálculo mental
Funciones ejecutivas	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibición • Flexibilidad • Control emocional • Fluidez semántica y fonológica 	<ul style="list-style-type: none"> • Iniciativa • Supervisión de la tarea • Planificación y organización • Organización de materiales • Memoria de trabajo: retiene 3 elementos de manera regresiva y dificultades en memoria de trabajo visuoespacial
Conducta adaptativa		Deficiencias en el área conceptual, social y práctica
Estado de ánimo		Presencia de una leve elevación en depresión, inatención y aislamiento
Cribado	Negativo para TEA y TDAH	

Capítulo 6: Discusión

El objetivo de la presente investigación fue describir las características cognitivas, la conducta adaptativa y las características del estado de ánimo de una muestra pediátrica de pacientes con un diagnóstico confirmatorio de SK, dicha descripción ayudó a caracterizar un posible perfil neuropsicológico.

La mayoría del estado de arte encontrado sobre las evaluaciones en el SK, corresponden a años anteriores donde no existían reportadas las variantes patogénicas en *KMT2D* o *KDM6A*, por lo que no existe una certeza de que dichos pacientes correspondieran a un SK (Akin Sari et al., 2008; Defloor et al., 2005; Galán-Gómez et al., 1995; Ho & Eaves, 1997; Luo et al., 2021; Mervis et al., 2005; Sanz et al., 2010; Upton et al., 2003; Valdez-Geraldo et al., 2013; van Dongen et al., 2019; Van Lierde et al., 2000; Vaux et al., 2005; Ventola et al., 2019).

En la entrevista y la revisión de los expedientes médicos se encontraron diversos factores de riesgo pre, peri y postnatales (presencia de teratógenos, talla y peso bajo, hitos del desarrollo desfasados, etc.); al igual que enfermedades sistémicas (cardiopatías, epilepsia, alteraciones oftalmológicas y auditivas, etc.) y múltiples factores ambientales en todos los pacientes (escolaridad de los padres, abandono escolar, contacto indirecto con drogas, acoso escolar, entre otros). Dicha conjunción de factores podría tener un efecto negativo en el neurodesarrollo, reflejándose en puntuaciones bajas en las diversas pruebas y dificultades en la vida diaria en los pacientes.

A continuación, se desglosará el primer objetivo que era describir los procesos cognitivos conservados y alterados en los pacientes con SK.

Inteligencia

Dentro de la literatura, se ha reportado un retraso en el desarrollo en el 90% de las personas con SK y una prevalencia del 84-87% de DI que, en el menor de los casos, la DI puede llegar a ser grave (Mervis et al., 2005; Niikawa et al., 1988). Dichos hallazgos son concordantes con los nuestros, a partir de la evaluación, entrevista y revisión de los expedientes, se encontró un desarrollo desfasado con

relación a lo esperado a su edad y escolaridad en todos los pacientes, determinando una DI de moderada a grave.

Se han reportado discrepancias entre los índices de las escalas Wechsler y un perfil intelectual heterogéneo (Lehman et al., 2017); no obstante, en nuestro estudio no se encontró ninguna discrepancia y el perfil intelectual fue homogéneo entre los índices y las puntuaciones. Lehman, et al (2017), proponen puntuaciones altas en SE, RD, VC, NL, CM, IN y AR, mientras que puntuaciones bajas en CD, CM y FI para pacientes que muestran una alteración oftalmológica. En nuestra investigación sólo se encontró en SE una puntuación alta para los Casos 1, 2 y 4, y en IN para los Casos 2, 3 y 4. Asimismo, se observaron puntuaciones bajas en RD, VC, CM, CD, CM y FI; siendo los Caso 2 y 3 los únicos que presentaban una alteración oftalmológica. No obstante, la muestra que se manejó en la investigación discutida es de 31 pacientes con la variante patogénica de *KMT2D*.

Atención

Se han reportado problemas de inatención, retraimiento e hiperactividad (Sanz et al., 2010) y de sintomatología referente al TDAH a través de cuestionarios (Kalinousky et al., 2022; Mervis et al., 2005), en dichas investigaciones no profundizan en los dominios atencionales. En tanto, en nuestra investigación se encontraron dificultades atención sostenida y selectiva en todos los casos, mientras que un span atencional reducido sólo para el Caso 1 y 2; aunque estas deficiencias no llegan a configurarse en un TDAH y ni en el TDAH-5 se obtuvieron puntuaciones positivas para dicho trastorno. Finalmente, la investigación de Sanz (2010) y Mervis (2005) no cuenta con un diagnóstico confirmatorio de SK.

Lenguaje

Se ha reportado una preservación en el lenguaje en habilidades receptivas, un vocabulario amplio y fortalezas en razonamiento verbal (Harris et al., 2019; Mervis et al., 2005; Sanz et al., 2010; Van Lierde et al., 2000; Ventola et al., 2019). En nuestros resultados no encontramos dichos hallazgos, por lo que afirmamos lo propuesto por Morgan et al. (2015), Vaux et al. (2005), Defloor et al. (2005), Mervis

et al. (2005), Galán-Gómez et al. (1995) y Caciolo et al. (2018), que reportan dificultades en lenguaje expresivo y receptivo, una comunicación reducida con un vocabulario disminuido, dificultades en producción léxica, semántica y pragmática.

Defloor et al. (2005), encontraron una afectación mínima en el desarrollo fonológico, en nuestros resultados encontramos alteraciones en conciencia fonológica; por lo que afirmamos lo mencionado por Caciolo et al. (2018), Morgan et al. (2015) y Van Lierde et al. (2000) que proponen alteraciones y retrasos en conciencia fonológica y que dichas deficiencias podrían estar en el origen del problemas para adquirir la lectura.

En la literatura se ha encontrado que el SK puede cursar con dificultad en la comprensión morfosintáctica (Caciolo et al., 2018; Defloor et al., 2005; Morgan et al., 2015; Van Lierde et al., 2000); en nuestra investigación se observaron dichas fallas en las subpruebas de Comprensión, Lectura y Escritura. Se ha referido problemas de articulación y dificultades en el ritmo, tono de voz, volumen y prosodia (Caciolo et al., 2018; Morgan et al., 2015; Upton et al., 2003; Van Lierde et al., 2000); en nuestro trabajo encontramos fallas en la articulación de fonemas y durante la evaluación se observó en todos los casos un ritmo, tono de voz y prosodia deficientes. Adicionalmente, encontramos una dificultad en la repetición de palabras y pseudopalabras en los pacientes, si bien dicho hallazgo no está reportado en la literatura, las fallas podrían ser explicadas por problemas de articulación.

Los informantes han reportado dificultades para pronunciar palabras, problemas del habla o lenguaje, dificultades en la comprensión auditiva, falta de vocabulario y facilidad en la comunicación no verbal facial (Theodore-Oklota et al., 2022). En la presente investigación encontramos dichas fallas en la entrevista, la revisión de los expedientes médicos, en el ICV, subpruebas de Comprensión, Lectura, Escritura y en el Área Conceptual. Dichas fallas también podrían estar influenciadas por dificultades auditivas, aunque sólo el Caso 2 y 4, eran los que presentaban estas dificultades.

Memoria

van Golden et al. (2019), caracterizaron el aprendizaje de palabras mediante repeticiones con promedios bajos, tanto en memoria inmediata y diferida; estos hallazgos son concordantes a nuestros resultados, ya que en ambas formas los pacientes evocaron de manera libre poca información.

Se ha reportado a la memoria verbal como una fortaleza en el SK (Sanz et al., 2010), nuestros hallazgos indican lo contrario debido a lo discutido anteriormente; no obstante, con la ayuda de claves externas como reconocimiento, todos los Casos pudieron evocar mayor información, por lo que el almacenamiento se encuentra preservado. Ante esto, se concluye que las fallas en memoria verbal se deben a una codificación limitada y dificultades en la evocación, dichas alteraciones en memoria se podrían explicar por deficiencias en el giro dentado (Bjornsson et al., 2014; Boisgontier et al., 2019).

En la memoria visual también se han reportado dificultades (Harris et al., 2019; van Dongen et al., 2019); en la aplicación de la evocación de Figura de Rey-Osterreith observamos diversas omisiones y fallas en el recobro de la información, aunque desde la copia (codificación) se observaron fallas; por lo que se concluye que el problema principal está en la percepción visual y la visuoespacialidad, que afectan de manera secundaria a tareas de copia y memoria visual.

Funciones motoras

Se han reportado dificultades en habilidades motoras gruesas (Caciolo et al., 2018; Harris et al., 2019; Vaux et al., 2005), nuestros resultados corroboran estos hallazgos, ya que en la subprueba de Funciones Motoras se encontró dificultad en todos los pacientes al momento de planear, imitar, reaccionar, ejecutar y seguir una secuencia de movimientos.

En el SK puede existir hipotonía y dispraxia, pero ésta puede desaparecer a lo largo de la infancia (Caciolo et al., 2018; Upton et al., 2003); durante la evaluación, entrevista y revisión de expedientes no se encontró que los pacientes presentaran o hubieran presentado hipotonía, pero la dispraxia se caracterizó mediante

dificultades y lentitud en actividades que requieren movimientos coordinados y precisos, ya que todos los pacientes presentaron macrografía y una incoordinación en el dibujo. Theodore-Oklotka et al. (2022) refieren que la dispraxia se visualiza en actividades diarias; lavado y cepillado del cabello o dientes y en la vestimenta; esto mismo se observó en la entrevista y el ABAS-II, por lo que nuestros resultados corroboran dichos hallazgos.

Habilidades visuoespaciales

Sanz et al. (2010), caracterizaron la Figura de Rey-Osterreith en un paciente observando dificultad en la abstracción visual y confusión direccional al momento de copiarla; nuestros resultados concuerdan con dichos resultados, ya que mediante la misma prueba se observó en los pacientes una desintegración, dificultad en la copia, dificultades en abstracción visual, en la figura-fondo, omisiones y mayor latencia en la ejecución de la actividad.

van Dongen, et al. (2019), refirieron dificultades en construcción visual que se deben a anomalías oculares, déficits en respuestas motoras y diferencias en el funcionamiento intelectual. En la evaluación se observaron dificultades en la construcción visual en todos los pacientes, aunado que todos obtuvieron un CI bajo y alteraciones motoras. No obstante, nuestros resultados no apoyan la propuesta que estas deficiencias sean producto de anomalías oculares, ya que sólo los Casos 2 y 3 son los que presentaron anomalías oculares, pero estaban siendo corregidas ante el uso de lentes durante la evaluación, además de que el servicio de oftalmología ha negado la presencia de alguna alteración para los Casos 1 y 4.

Harris et al. (2019), proponen un perfil cognitivo de deficiencias visuoespaciales, encontrando alteraciones en visuomotricidad, percepción visual y la memoria motora visual, aunado en otras investigaciones se han reportado dichas alteraciones (Caciolo et al., 2018; Mervis et al., 2005; Ventola et al., 2019). En la presente investigación el único proceso que no se evaluó fue la memoria motora visual; de igual manera, encontramos déficits en visuomotricidad y percepción visual. Adicionalmente, caracterizamos otros subprocesos visuoespaciales que actualmente no están reportados: coordinación ojo-mano, copia, figura-fondo y

constancia de la forma. Sólo la investigación de Harris es la que cuenta con estudio molecular, teniendo una muestra de 20 pacientes con *KMT2D* y 2 con *KDM6A*.

Se encontraron deficiencias en Coordinación Ojo-Mano, que se deben a dificultades en la integración ojo-mano, produciendo complicaciones al momento de dibujar líneas rectas o curvas de manera precisa, dichos déficits también se podrían explicar por los problemas motores que presentan los pacientes con SK. Las dificultades en Copia, pueden ser atribuibles a una desintegración visual al momento de reproducir un patrón de dibujo tanto sencillo como complejo, debido a que los pacientes no respetaron las características principales, por ende, existió una dificultad en la abstracción visual.

En Figura-Fondo se encontraron dificultades en el reconocimiento de figuras incrustadas en un fondo sensorial; mientras que, en Cierre Visual, los déficits fueron al momento de reconocer una forma completa entre otras formas, así como en identificar cuando un objeto está incompleto y saber qué detalle es el faltante. En tanto, la alteración en Constancia de la Forma se produjo al no poder reconocer los aspectos centrales de las figuras o formas cuando éstas se presentaban en diferentes patrones (tamaños, colores, formas y posiciones) o cuando debían discriminar las inversiones de las figuras o formas presentadas, es decir, realizar una rotación mental con la figura.

Habilidades académicas

Ventola et al. (2019), reportaron en una paciente un leve retraso en todas sus habilidades académicas, con mayor dificultad en lectura y facilidad en matemáticas. En otra perspectiva, Banka et al. (2015), mencionan que la variante *KMT2D* tiene mayor alteración en aprendizaje en niños que en niñas, mientras que para *KMD6A* es viceversa, cabe señalar que en esta investigación no se aplicó alguna prueba psicométrica. En nuestro estudio encontramos dificultades en lectura, escritura (ante el dictado, espontánea y copia) y aritmética. El Caso 1, la paciente sólo reconocía algunas letras y números, por lo que aún no presentaba una automatización ni consolidación de las habilidades académicas.

Funciones ejecutivas

Se han observado dificultades en planificación, flexibilidad cognitiva e inhibición en el SK (Sanz et al., 2010; van Dongen et al., 2019); nuestros resultados sólo respaldan las dificultades en planificación e inhibición, pero esta última sólo para el Caso 4. Así también, caracterizamos otras funciones ejecutivas que hasta el momento no están reportadas; se encontraron preservadas la supervisión de sí mismo y el control emocional; mientras que la iniciativa, memoria de trabajo, supervisión de la tarea y organización de los materiales, fluidez verbal (fonológica y semántica) y velocidad de procesamiento se encuentran alteradas. La descripción del funcionamiento ejecutivo realizado fue en su mayoría a través de la vida diaria.

TEA

Existen pocos estudios de casos, donde se ha reportado la presencia de TEA, o bien, sólo algunas conductas de TEA (Akin Sari et al., 2008; Ho & Eaves, 1997; Luo et al., 2021). Nosotros no encontramos lo anteriormente reportado, ya que no se encontró la presencia de dicho trastorno en ningún paciente. Por otro lado, estas investigaciones no cuentan con un estudio molecular para SK.

Conducta adaptativa

Respecto al segundo objetivo de caracterizar la conducta adaptativa en el SK, se encontraron deficiencias en el área conceptual, social y práctica en todos los casos produciendo una alteración en la conducta adaptativa, por lo que afirmamos los hallazgos propuestos por Kalinousky (2022), en dichos hallazgos los autores también utilizaron la prueba de ABAS-II.

Mervis et al. (2005) plantean que los déficits en la conducta adaptativa perduran hasta la adultez; el Caso 4 que es el paciente con 18 años, se pudo observar a través de la entrevista y los expedientes médicos que las deficiencias adaptativas han estado presentes a lo largo de su vida hasta la actualidad.

Se ha propuesto que en el SK van a existir deficiencias en la conducta adaptativa, pero las habilidades que requieran mayor visuoespacialidad y de funciones motoras serán las más alteradas; en cambio, las menos afectadas serán

las que tengan un componente lingüístico (Caciolo et al., 2018; Mervis et al., 2005; Sanz et al., 2010). Dentro de los resultados expuestos en este estudio no se encontraron áreas o subáreas con menor deficiencia, ya que todos los casos tuvieron un perfil homogéneo caracterizado por una conducta adaptativa alterada.

Características del estado de ánimo

En cuanto al tercer objetivo que consistió en describir las características del estado de ánimo en el SK, se encontró la presencia de aislamiento en todos los pacientes. Dicha deficiencia fue una constante en las pruebas y en la entrevista, debido a que se refirió que a través del acoso escolar que han llegado a sufrir los pacientes, ellos han optado por aislarse; aunado los pacientes mencionaban que prefieren realizar actividades de manera solitaria. Por otro lado, encontramos dificultades en la integración y competencia social, esto podría llegar a explicarse por el aislamiento que presentan los pacientes; también se encontraron dificultades en inteligencia emocional y en disposición al estudio: este último podría estar relacionado a las complicaciones en sus habilidades escolares. Cabe señalar que ninguno de estos hallazgos ha sido reportado dentro de la literatura del síndrome.

Se ha encontrado la presencia de conductas internalizadas (Mervis et al., 2005; Ventola et al., 2019) como ansiedad y depresión (Kalinousky et al., 2022; Sanz et al., 2010; Ventola et al., 2019). En nuestro estudio encontramos la presencia de ansiedad y ansiedad social para los Casos 1, 2 y 3, y sólo la presencia de sintomatología depresiva para el Caso 4. También se ha encontrado la presencia de conductas externalizadas como: agresión, comportamiento de oposición, hiperactividad e impulsividad, problemas de pensamiento y obsesión a un tema (Mervis et al., 2005); nuestros resultados contradicen dichos hallazgos, debido que en ninguno de los pacientes se encontraron estas dificultades. La investigación de Kalinousky es la única que cuenta con participantes con ambas variantes patogénicas, teniendo 53 pacientes con *KMT2D*.

Ventola, et al. (2019), a través de un estudio longitudinal en una paciente refirieron intereses inmaduros. El presente estudio no pudo caracterizar dichos intereses en los pacientes de manera objetiva, aunque mediante la entrevista, se

encontró que los Casos 2, 3 y 4 si presentaban dichos intereses, comportamiento infantil, gusto por interactuar con niños mucho menores que ellos y jugar con juguetes que de manera canónica ya no corresponden a su edad cronológica.

Finalmente, el último objetivo que era documentar variables descriptoras, demográficas y clínicas presentes en los pacientes con un diagnóstico confirmatorio SK, se obtuvo una muestra de cuatro pacientes con una variante patogénica en *KMT2D*, por lo que, hasta este momento, es el único estudio mexicano que cuenta con confirmación molecular para dicho síndrome. Se encontraron tres variantes patogénicas sin sentido en c.5467G>T (p.Gly1823*); c.11866C>T (p.Gln3956*); y c.10813C>T (p.Gln3605*); así como una variante patogénica no codificante (intrónica) c.4419-2A>C, actualmente ninguna de estas mutaciones se encuentran reportadas en la literatura internacional.

El presente estudio no logró documentar diferencias y/o similitudes entre los diferentes tipos de SK, debido que, en nuestra serie de casos, ningún paciente resultó positivo a la variante patogénica de *KDM6A*, a pesar de esto, en la literatura se ha reportado que el 5% de la población con SK va a tener dicha variante patogénica (Boniel et al., 2021). En contraparte, todos nuestros casos presentaron la variante patogénica de *KMT2D* en estado heterocigoto, que es la más reportada en el SK (Boniel et al., 2021); el Caso 1, 2 y 4 presentaron la mutación a nivel exón que es la forma más clásica de presentación, mientras que el Caso 3 presentó una mutación intrónica que es más infrecuente en su presentación, es decir atípica. No obstante, existen reportes de la presencia de mutaciones intrónicas en el SK (Aristizábal et al., 2021).

En cuanto a las características faciales del SK se encontraron las más representativas y la aparición de alteraciones en el crecimiento post natal, concordando lo reportado por Niikawa et al. (1988) y Adam et al. (2019). Se han reportado problemas en la alimentación en el SK, en nuestros resultados el Caso 1, 2 y 3 presentan una intolerancia a la lactosa; dicho hallazgo actualmente no ha sido reportado, por lo que se desconoce si realmente algunas personas con SK podrían cursar por dicha intolerancia, o bien, sólo fue un caso azaroso.

Capítulo 7: Limitaciones

El presente estudio proporcionó información sobre las características clínicas, sociodemográficas, neuropsicológicas, adaptativas y del estado de ánimo en cuatro casos pediátricos con un diagnóstico clínico y confirmatorio de SK. Por ende, esta investigación fue completamente exploratoria y descriptiva.

La principal limitación del estudio fue una muestra pequeña, por lo que los resultados encontrados no se pueden generalizar a la población de SK. No obstante, la incidencia del síndrome es baja, aparte que se realizó una evaluación exhaustiva y específica, con el objetivo de evitar sesgos en los resultados. Otra limitación fue que no se tuvo ningún paciente con la variante patogénica en *KDM6A*, por lo que la descripción del estudio sólo se centra en *KMT2D*.

Debido que el diseño de la investigación fue transversal, sólo se pudo caracterizar la cognición actual de los pacientes, por lo que se sugiere realizar evaluaciones longitudinales. Así como valorar la cognición social; usar pruebas directas de funcionamiento ejecutivo y no sólo de la vida diaria; y medir la memoria visual con tareas que no impliquen copiar figuras.

Se encontraron fallas importantes en habilidades visuoespaciales y se sabe que estas habilidades juegan un papel importante en la adquisición de habilidades académicas y en conducta adaptativa, por lo que sería importante que en futuras investigaciones se hicieran correlaciones entre dichas variables.

También se sugiere, una caracterización con estudios de neuroimagen para poder observar si las alteraciones encontradas se deben a alguna disminución en alguna área cerebral, ya que se ha propuesto que las alteraciones visuoespaciales, de memoria y aprendizaje en *KMT2D* se podrían explicar por deficiencias en el giro dentado y una disminución del hipocampo, desde la neurogénesis.

Finalmente, se propone realizar correlaciones entre los procesos cognitivos y las mutaciones, ya que se desconoce si alguna mutación sin sentido, no codificante o de cambio de sentido podrían garantizar una menor o mayor alteración cognitiva, adaptativa o en el estado del ánimo en los pacientes con SK.

Capítulo 8: Conclusiones

Nuestros resultados indican que el SK va a cursar con una DI de moderada a grave, encontrando puntuaciones por debajo de lo esperado en las pruebas psicométricas.

El proceso neuropsicológico que se encontró con mayor afectación son la percepción visual y las habilidades visuoespaciales en todos sus dominios: coordinación ojo-mano, copia, figura-fondo, cierre visual, constancia de la forma, percepción visual e integración visomotriz. Se encontró que dichas habilidades pueden impactar de manera negativa en otros procesos donde se contemplan, como lo es en memoria visual, abstracción visual, memoria de trabajo visuoespacial, construcción visual, habilidades motoras, lectura, escritura y aritmética.

Adicionalmente, encontramos otros procesos que no han sido descritos. Se encontraron deficiencias atencionales caracterizadas por una capacidad atencional disminuida, fallas en atención sostenida y selectiva y un escaneo visual deficiente.

En el funcionamiento ejecutivo de la vida diaria se encontraron preservadas la supervisión de sí mismo y el control emocional; mientras que con deficiencias la iniciativa, supervisión de la tarea y organización, fluidez verbal (fonológica y semántica) y velocidad de procesamiento. La memoria de trabajo (verbal y visuoespacial) resultó ser la función ejecutiva con mayor alteración; también se encontraron deficiencias en la lectura, escritura y cálculo.

Respecto al estado de ánimo la mayor afectación que se encontró fue la presencia de conductas de aislamiento desde tempranas edades, aunado de dificultad en la integración y competencia social, en inteligencia emocional, disposición al estudio y ansiedad social.

A partir de lo anterior, es posible sugerir que se tome en cuenta los procesos cognitivos como una característica más en las deficiencias en el crecimiento postnatal dentro de los ejes cardinales del SK y que se utilice a la Neuropsicología como una herramienta adicional para el diagnóstico diferencial y para una intervención más precisa en el SK.

Referencias

- Abimelec-Magaña, K. G., & Yam-Ontiveros, C. A. (2016). *Relación de las características fenotípicas con los rearrreglos cromosómicos encontrados mediante hibridación genómica comparativa en pacientes pediátricos mexicanos con síndrome de Kabuki en Centro Médico Nacional La Raza IMSS*. [UNAM].
https://tesiunam.dgb.unam.mx/F/EQDEB6CA2XMSBTR87G74JCG18M9JMNTHLU7GD2NSER1K8M32AG-06780?func=full-set-set&set_number=973945&set_entry=000005&format=999
- Adam, M. P., Banka, S., Bjornsson, H. T., Bodamer, O., Chudley, A. E., Harris, J., Kawame, H., Lanpher, B. C., Lindsley, A. W., Merla, G., Miyake, N., Okamoto, N., Stumpel, C. T., Niikawa, N., & Kabuki Syndrome Medical Advisory Board. (2019). Kabuki syndrome: international consensus diagnostic criteria. *Journal of Medical Genetics*, *56*(2), 89–95. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2018-105625>
- Akin Sari, B., Karaer, K., Bodur, S., & Soysal, A. S. (2008). Case report: autistic disorder in Kabuki syndrome. *J Autism Dev Disord*, *38*(1), 198–201. <https://doi.org/10.1007/s10803-007-0433-x>.
- Albores-Gallo, L., López-Figueroa, J. A., Náfate-López, O., Hilton, C., Flores-Rodríguez, Y., & Moreno-López, J. (2016). Research10.21767/NPY.1000126 © 2016 ISSN 1758-2008 *Neuropsychiatry* (2016) *6*(3), 88–95 881†Children's Psychiatric Hospital, Genetic Epidemiology, Clinical and Community, Av San Buenaventura no: 86. Col. Belisario Dominguez Tlalpan, CP. 14080 Mexico2Occupati. *Neuropsychiatry*, *6*(3), 88–95. <https://doi.org/10.4172/Neuropsychiatry.1000126>
- Anthony, J., & Francis, D. (2005). Development of phonological awareness. *Current Directions in Psychological Science*, *14*(5), 255–259. <https://doi.org/10.1111/j.0963-7214.2005.00376.x>
- Aristizábal, E., Diaz-Ordóñez, L., Candelo, E., & Pachajoa, H. (2021). A Novel Intronic KMT2D Variant as a Cause of Kabuki Syndrome: A Case Report. *Appl Clin Genet*, *5*(14), 409–416. <https://doi.org/10.2147/TACG.S317723>.

- Aviña-Fierro, J., & Pérez-Ornelas, N. (2006). Síndrome de Kabuki. Informe de un caso. *Acta Pediátrica de México*, 27(6), 349–351. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=423640836007>
- Banka, S., Lederer, D., Benoit, V., Jenkins, E., Howard, E., Bunstone, S., Kerr, B., McKee, S., Lloyd, I. C., Shears, D., Stewart, H., White, S. M., Savarirayan, R., Mancini, G. M., Beysen, D., Cohn, R. D., Grisart, B., Maystadt, I., & Donnai, D. (2015). Novel KDM6A (UTX) mutations and a clinical and molecular review of the X-linked Kabuki syndrome (KS2). *Clinical Genetics*, 87(3), 252–258. <https://doi.org/10.1111/cge.12363>
- Bjornsson, H. T., Benjamin, J. S., Zhang, L., Weissman, J., Gerber, E. E., Chen, Y. C., Vaurio, R. G., Potter, M. C., Hansen, K. D., & Dietz, H. C. (2014). Histone deacetylase inhibition rescues structural and functional brain deficits in a mouse model of Kabuki syndrome. *Science Translational Medicine*, 6(256), 256ra135. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3009278>
- Blázquez-Alisente, J. L., Paúl-Lapedriza, N., & Muñoz-Céspedes, J. M. (2004). Atención y funcionamiento ejecutivo en la rehabilitación neuropsicológica de los procesos visuoespaciales. *Rev Neurol*, 38(5), 487–495. <https://doi.org/10.33588/rn.3805.2003538>
- Boisgontier, J., Tacchella, J. M., Lemaître, H., Lehman, N., Saitovitch, A., Gatinois, V., Boursier, G., Sanchez, E., Rechtman, E., Fillon, L., Lyonnet, S., Le Quang Sang, K. H., Baujat, G., Rio, M., Boute, O., Faivre, L., Schaefer, E., Sanlaville, D., Zilbovicius, M., ... Boddaert, N. (2019). Anatomical and functional abnormalities on MRI in kabuki syndrome. *Neuroimage: Clinical*, 21, 101610. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.11.020>
- Boniel, S., Szymánska, K., Smigiel, R., & Szczałuba, K. (2021). Kabuki Syndrome- Clinical Review with Molecular Aspects. *Genes*, 12(4), 468. <https://doi.org/10.3390/genes12040468>
- Caciolo, C., Alfieri, P., Piccini, G., Digilio, M. C., Lepri, F. R., Tartaglia, M., Menghini, D., & Vicari, S. (2018). Neurobehavioral features in individuals with Kabuki syndrome. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 6(3), 322–331. <https://doi.org/10.1002/mgg3.348>

- Carosso, G. A., Boukas, L., Augustin, J. J., Nguyen, H. N., Winer, B. L., Cannon, G. H., Robertson, J. D., Zhang, L., Hansen, K. D., Goff, L. A., & Bjornsson, H. T. (2019). Precocious neuronal differentiation and disrupted oxygen responses in Kabuki syndrome. *JCI Insight*, 4(20), e129375. <https://doi.org/10.1172/jci.insight>
- Ciprero, K. L., Clayton-Smith, J., Donnai, D., Zimmerman, R. A., Zackai, E. H., & Ming, J. E. (2005). Symptomatic Chiari I malformation in Kabuki syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 132A(3), 273–275. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30387>
- Dávila-Díaz-Rodrigo, D., Cervantes-Barragán, E., Navarrete-Martínez, J. I., Garza-Arriaga, D., González-Martínez, P. C., & Chávez-Osorio, F. D. (2017). Kabuki Syndrome: Case Report and Literature Review. *Archivos de Medicina*, 13(3:12), 1–5. <https://doi.org/10.3823/1367>
- Defloor, T., Van Borsel, J., Schrandt-Stumpel, C. T., & Curfs, L. M. (2005). Expressive language in children with Kabuki syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 132A(3), 256–259. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30333>
- Dupaul, G., Power, T., Anastopoulos, A., & Reid, R. (2018). *Escala de Evaluación TDAH-5 para Niños y Adolescentes*. Madrid: TEA Ediciones.
- Ellis, A. W., & Young, A. (1988). *Human Cognitive Neuropsychology*. (1°). London: Psychology Press.
- Fernández-Pinto, I., Santamaría, P., Sánchez-Sánchez, F., Carrasco, M. Á., & Del Barrio, V. (2015). *SENA, Sistema de Evaluación de Niños y Adolescentes*. Madrid: TEA Ediciones.
- Firth, H. V., Richards, S. ., Bevan, A. P., Clayton, S., Corpas, M., Rajan, D., Van Vooren, S., Moreau, Y., Pettett, R. M., & Carter, N. P. (2009). DECIPHER: Database of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans using Ensembl Resources. *Am J Hum Genet*, 84(4), 524–533. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2009.03.010>
- Flanagan, D. P., & Kaufman, A. S. (2012). *Claves para la evaluación con WISC-IV*. (2a ed). México: Manual Moderno.

- Galán-Gómez, E., Cardesa-García, J. J., Campo-Sampedro, F. M., Salamanca-Maesso, C., Martínez-Frías, M. L., & Frías, J. L. (1995). Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome in five Spanish children. *American Journal of Medical Genetics*, 59(3), 276–282. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320590303>
- Genoox. (2021). *Franklin by Genoox*. <https://franklin.genoox.com>
- Gioia, G., Espy, K., & Isquith, P. (2017). *BRIEF 2, Evaluación Conductual de la Función Ejecutiva*. Madrid: TEA Ediciones.
- González-Ruíz, K., & Bermúdez-Barajas, J. C. (2019). *Manifestaciones bucales en pacientes con síndrome de Kabuki*. [UNAM]. https://tesionam.dgb.unam.mx/F/NIT82VBNINHNL3MULHUQBMEXSKP4D79SSGMBDCBREKAJ8KP9D6-34217?func=full-set-set&set_number=869803&set_entry=000005&format=999
- Hammil, D. D., Pearson, N. A., & Voress, J. K. (2014). *Método de evaluación de la percepción visual de Frostig. Manual de aplicación*. (3°). México: Manual Moderno.
- Harris, J., Mahone, E. M., & Bjornsson, H. T. (2019). Molecularly confirmed Kabuki (Niikawa-Kuroki) syndrome patients demonstrate a specific cognitive profile with extensive visuospatial abnormalities. *Journal of Intellectual Disability Research*, 63(6), 489–497. <https://doi.org/10.1111/jir.12596>
- Harrison, P., & Oakland, T. (2013). *ABAS-II, Sistema para la Evaluación de la Conducta Adaptativa*. Madrid: TEA Ediciones.
- Hernández-Sampieri, R., Fernández-Collado, C., & Baptista-Lucio, M. P. (2014). *Metodología de la investigación*. (6°).
- Ho, H. H., & Eaves, L. C. (1997). Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome: cognitive abilities and autistic features. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 39(7), 487–490. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1997.tb07470.x>
- Kalinousky, A. J., Rapp, T., Hijazi, H., Johnson, J., Bjornsson, H. T., & Harris, J. R. (2022). Neurobehavioral phenotype of Kabuki syndrome: Anxiety is a common feature. *Front Genet*, 6(13), 1007046. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.1007046>.

- Karolchik, D., Hinrichs, A. S., & Kent, W. J. (2011). The UCSC Genome Browser. *Curr Protoc Hum Genet*, 18, 18.6.1-18.6.33. <https://doi.org/10.1002/0471142905.hg1806s71>.
- Kasdon, B. D., & Fox, J. E. (2012). Kabuki syndrome: diagnostic and treatment considerations. *Mental Health in Family Medicine*, 9(3), 171–179.
- Kawano, J., & Fujino, H. (2021). Dohsa-hou intervention for reciprocal interpersonal interaction for a girl with Kabuki syndrome and autism spectrum disorder. *Clinical Case Reports*, 9(6), e04296. <https://doi.org/10.1002/ccr3.4296>
- Kopanos, C., Tsiolkas, V., Kouris, A., Chapple, C. E., Albarca-Aguilera, M., Meyer, R., & Massouras, A. (2019). VarSome: the human genomic variant search engine. PMC6546127. *Bioinformatics*, 35(11), 1978–1980. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bty897>
- Kremen, W. S., Panizzon, M. S., & Cannon, T. D. (2016). Genetics and neuropsychology: A merger whose time has come. *Neuropsychology*, 30(1), 1–5. <https://doi.org/10.1037/neu0000254>.
- Kurahashi, N., Miyake, N., Mizuno, S., Koshimizu, E., Kurahashi, H., Yamada, K., Natsume, J., Aoki, Y., Nakamura, M., Tani, H., Maki, Y., Abe-Hatano, C., Matsumoto, N., & Maruyama, K. (2017). Characteristics of epilepsy in patients with Kabuki syndrome with KMT2D mutations. *Brain and Development*, 39(8), 672–677. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2017.03.025>
- Kuroki, Y., Suzuki, Y., Chyo, H., Hata, A., & Matsui, I. (1981). A new malformation syndrome of long palpebral fissures, large ears, depressed nasal tip, and skeletal anomalies associated with postnatal dwarfism and mental retardation. *The Journal of Pediatrics*, 99(4), 570–573. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(81\)80256-9](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(81)80256-9).
- Lederer, D., Grisart, B., Digilio, M. C., Benoit, V., Crespín, M., Ghariani, S. C., Maystadt, I., Dallapiccola, B., & Verellen-Dumoulin, C. (2012). Deletion of KDM6A, a histone demethylase interacting with MLL2, in three patients with Kabuki syndrome. *The American Journal of Human Genetics*, 90(1), 119–124. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.11.021>
- Lehman, N., Mazery, A. C., Visier, A., Baumann, C., Lachesnais, D., Capri, Y.,

- Toutain, A., Odent, S., Mikaty, M., Goizet, C., Taupiac, E., Jacquemont, M. L., Sanchez, E., Schaefer, E., Gatinois, V., Faivre, L., Minot, D., Kayirangwa, H., Sang, K. L. Q., ... Geneviève, D. (2017). Molecular, clinical and neuropsychological study in 31 patients with Kabuki syndrome and KMT2D mutations. *Clinical Genetics*, *92*(3), 298–305. <https://doi.org/10.1111/cge.13010>
- Lepri, F. R., Cocciadiferro, D., Augello, B., Alfieri, P., Pes, V., Vancini, A., Caciolo, C., Squeo, G. M., Malerba, N., Adipietro, I., Novelli, A., Sotgiu, S., Gherardi, R., Digilio, M. C., Dallapiccola, B., & Merla, G. (2017). Clinical and Neurobehavioral Features of Three Novel Kabuki Syndrome Patients with Mosaic KMT2D Mutations and a Review of Literature. *International Journal of Molecular Science*, *19*(1), 82. <https://doi.org/10.3390/ijms19010082>
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler, E. D., & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological Assessment*. (5° ed). Oxford: University Press.
- Luo, J., Wang, Q., Cheng, S., Chen, A., & Yuan, H. (2021). Analysis of clinical manifestation and a mosaic frameshift variant of the KMT2D gene in a Chinese patient with Kabuki syndrome. *Chinese*, *38*(9), 861–864. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn511374-20200929-00701>.
- Luria, A. R. (1966). *Human brain and psychological processes*. (1°). New York: Harper & Row.
- Luria, A. R. (1977). *Las funciones corticales superiores del hombre*. La Habana: Orbe.
- Matsumoto, N., & Niikawa, N. (2003). Kabuki make-up syndrome: a review. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, *117C*(1), 57–65. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.10020>.
- McCloskey, M., Caramazza, A., & Basili, A. (1985). Cognitive Mechanisms in Number Processing and Calculation: Evidence from Dyscalculia. *Brain and Cognition*, *4*, 171-196.
- Mervis, C. B., Becerra, A. M., Rowe, M. L., Hersh, J. H., & Morris, C. A. (2005). Intellectual abilities and adaptive behavior of children and adolescents with Kabuki syndrome: a preliminary study. *American Journal of Medical Genetics Part A*, *132A*(3), 258–55. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30334>

- Miyake, N., Mizuno, S., Okamoto, N., Ohashi, H., Shiina, M., Ogata, K., Tsurusaki, Y., Nakashima, M., Saitsu, H., Niikawa, N., & Matsumoto, N. (2013). KDM6A point mutations cause Kabuki syndrome. *Human Mutation*, *34*(1), 108–10. <https://doi.org/10.1002/humu.22229>
- Morgan, A. T., Mei, C., Da Costa, A., Fifer, J., Lederer, D., Benoit, V., McMillin, M. J., Buckingham, K. J., Bamshad, M. J., Pope, K., & White, S. M. (2015). Speech and language in a genotyped cohort of individuals with Kabuki syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*, *167*(7), 1483–1492. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37026>
- Ng, S. B., Bigham, A. W., Buckingham, K. J., Hannibal, M. C., McMillin, M. J., Gildersleeve, H. I., Beck, A. E., Tabor, H. K., Cooper, G. M., Mefford, H. C., Lee, C., Turner, E. H., Smith, J. D., Rieder, M. J., Yoshiura, K., Matsumoto, N., Ohta, T., Niikawa, N., Nickerson, D. A., ... Shendure, J. (2010). Exome sequencing identifies MLL2 mutations as a cause of Kabuki syndrome. *Nature Genetics*, *42*(9), 790–793. <https://doi.org/10.1038/ng.646>
- Niikawa, N., Kuroki, Y., Kajii, T., Matsuura, N., Ishikiriyama, S., Tonoki, H., Ishikawa, N., Yamada, Y., Fujita, M., Umemoto, H., & Al., E. (1988). Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome: A study of 62 patients. *American Journal of Medical Genetics*, *31*(3), 565–589. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320310312>.
- Niikawa, N., Matsuura, N., Fukushima, Y., Ohsawa, T., & Kajii, T. (1981). Kabuki make-up syndrome: a syndrome of mental retardation, unusual facies, large and protruding ears, and postnatal growth deficiency. *The Journal of Pediatrics*, *99*(4), 565–569. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(81\)80255-7](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(81)80255-7)
- Ostrosky-Solís, F., Gómez, M. A., Matute, E., Roselli, M., Ardila, A., & Pineda, D. (2003). *NEUROPSI Atención y Memoria*. (1°). México: Manual Moderno.
- Otzen, T., & Manterola, C. (2017). Sampling Techniques on a Population Study. *Int. J. Morphol*, *35*(1), 227–232. <https://doi.org/10.4067/S0717-95022017000100037>
- Paz-Victoria, H. D., Rodríguez-Álvarez, M. E., Fuentes-Chávez, J., & Sánchez-Mora, M. (2012). Kabuki syndrome: A case study. *Revista ADM*, *69*(3), 135–138. <https://www.medigraphic.com/pdfs/adm/od-2012/od123h.pdf>

- Richards, S., Aziz, N., Bale, S., Bick, D., Das, S., Gastier-Foster, J., Grody, W. W., Hegde, M., Lyon, E., Spector, E., Voelkerding, K., Rehm, H. L., & ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. (2015). Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*, 17(5), 405–424. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>.
- Sanz, J. H., Lipkin, P., Rosenbaum, K., & Mahone, E. M. (2010). Developmental Profile and Trajectory of Neuropsychological Skills in A Child With Kabuki Syndrome: Implications for Assessment of Syndromes Associated with Intellectual Disability. *The Clinical Neuropsychologist*, 24(7), 1181–1192. <https://doi.org/10.1080/13854046.2010.506198>
- Schwenty-Lara, J., Nehl, D., & Borchers, A. (2020). The histone methyltransferase KMT2D, mutated in Kabuki syndrome patients, is required for neural crest cell formation and migration. *Human Molecular Genetics*, 29(2), 305–319. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddz284>
- Shalev, S. A., Clarke, L. A., Koehn, D., Langlois, S., Zackai, E. H., Hall, J. G., & McDonald-McGinn, D. M. (2004). Long-term follow-up of three individuals with Kabuki syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 125A(2), 191–200. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20375>
- Squire, L. R. (2001). The many faces of memory. *Nature Neuroscience*, 4(9), 867–868. <https://doi.org/10.1038/nn0901-867>
- Theodore-Oklota, C., Hartman, D. S., Hoffman, D. L., & Björnsson, H. T. (2022). A Qualitative Study to Characterize the Humanistic Burden of Kabuki Syndrome in the United States and Canada. *Advances in Therapy*, 39(1), 619–631. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01953-x>
- Tinajero Esquivel, M. M., & González del Ángel, A. E. (2002). *Síndrome de Kabuki: reporte de un caso en México y revisión de la literatura*. [UNAM]. https://tesionam.dgb.unam.mx/F/NIT82VBNINHNL3MULHUQBMEXSKP4D79SSGMBDCBREKAJ8KP9D6-20013?func=full-set-set&set_number=869643&set_entry=000008&format=999

- Topa, A., Samuelsson, L., Lovmar, L., Stenman, G., & Kölby, L. (2017). On the significance of craniosynostosis in a case of Kabuki syndrome with a concomitant KMT2D mutation and 3.2 Mbp de novo 10q22.3q23.1 deletion. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 173(8), 2219–2225. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38296>
- Trigueros-Becerra, B. I., & Páez-Graza, J. H. (2010). Kabuki syndrome: Case report in Mexico. *Revista Mexicana de Oftalmología*, 84(3), 176–180. <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-mexicana-oftalmologia-321-articulo-sindrome-kabuki-informe-un-caso-X0187451910842488>
- Upton, S., Stadter, C. S., Landis, P., & Wulfsberg, E. A. (2003). Speech characteristics in the Kabuki syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 116A(4), 338–341. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.10039>
- Valdez-Geraldo, C. M., García-Arias, S., Valdez-Geraldo, B. M., & García-Torres, O. (2013). Síndrome de Kabuki o maquillaje del teatro japonés. Análisis de un caso. *Revista Salud Quintana Roo*, 6(23), 21–24. <https://salud.qroo.gob.mx/revista/revistas/23/5.pdf>
- van Dongen, L. C. M., Wingbermhühle, P. A. M., van der Veld, W. M., Stumpel, C., Kleefstra, T., & Egger, J. I. M. (2019). Exploring the cognitive phenotype of Kabuki (Niihawa-Kuroki) syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 63(6), 498–506. <https://doi.org/10.1111/jir.12597>
- Van Laarhoven, P. M., Neitzel, L. R., Quintana, A. M., Geiger, E. A., Zackai, E. H., Clouthier, D. E., Artinger, K. B., Ming, J. E., & Shaikh, T. H. (2015). Kabuki syndrome genes KMT2D and KDM6A: functional analyses demonstrate critical roles in craniofacial, heart and brain development. *Human Molecular Genetics*, 24(15), 4443–4453. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddv180>
- Van Lierde, K. M., Van Borsel, J., & Van Cauwenberge, P. (2000). Speech patterns in Kabuki make-up syndrome: a case report. *Journal of Communications Disorders*, 33(6), 447–461; quiz 461–462. [https://doi.org/10.1016/s0021-9924\(00\)00032-0](https://doi.org/10.1016/s0021-9924(00)00032-0)
- Vaux, K. K., Jones, K. L., Jones, M. C., Schelley, S., & Hudgins, L. (2005). Developmental outcome in Kabuki syndrome. *Am J Med Genet A*, 132 A(3),

- 263–264. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30338>.
- Ventola, P., Pomales-Ramos, A., & DeLucia, E. A. (2019). Longitudinal Cognitive and Behavioral Presentation of Adult Female with Kabuki Syndrome. *American Journal of Case Reports*, *20*, 430–436. <https://doi.org/10.12659/AJCR.913854>
- Verrotti, A., Agostinelli, S., Cirillo, C., D'Egidio, C., Mohn, A., Boncimino, A., Coppola, G., Spalice, A., Nicita, F., Pavone, P., Gobbi, G., Grosso, S., Chiarelli, F., & Savasta, S. (2011). Long-term outcome of epilepsy in Kabuki syndrome. *Seizure*, *20*(8), 650–654. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2011.06.005>
- Wechsler, D. (2007). *WISC-IV, Escala Wechsler de Inteligencia para Niños - IV*. (4°). México: Manual Moderno.
- Wechsler, D. (2008). *WAIS-IV Administration and Scoring Manual*. México: Manual Moderno.
- Wessels, M. W., Brooks, A. S., Hoogeboom, J., Niermeijer, M. F., & Willems, P. J. (2002). Kabuki syndrome: a review study of three hundred patients. *Clinical Dysmorphology*, *11*(2), 95–102. <https://doi.org/10.1097/00019605-200204000-00004>
- Yamamoto, P. K., de Souza, T. A., Antiorio, A. T. F. B., Zanatto, D. A., Garcia-Gomes, M. S. A., Alexandre-Ribeiro, S. R., Oliveira, N. S., Menck, C. F. M., Bernardi, M. M., Massironi, S. M. G., & Mori, C. M. C. (2019). Genetic and behavioral characterization of a Kmt2d mouse mutant, a new model for Kabuki Syndrome. *Genes, Brain and Behavior*, *18*(8), e12568. <https://doi.org/10.1111/gbb.12568>
- Yáñez-Téllez, G., & Prieto-Corona, B. (2013). *Batería Neuropsicológica para la evaluación de trastornos del aprendizaje BANETA*. (1°). México: Manual Moderno.

Anexos

Anexo 1



Servicio de Genética. UMAE.
Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund"
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Instituto Mexicano del Seguro Social

Residencia en Neuropsicología Clínica
Facultad de Estudios Superiores Iztacala
Universidad Nacional Autónoma de México

Carta de consentimiento informado

Nombre del estudio: **"Características neuropsicológicas de pacientes mexicanos con Síndrome de Kabuki."**

Lugar y fecha: México, CDMX, UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI, IMSS
Número de registro: **R-2023-3603-049**

¿Por qué se realizará esta investigación?

Justificación y objetivo del estudio: La neuropsicología es una herramienta útil para el diagnóstico diferencial de algún síndrome genético, no obstante, se necesita saber que procesos cognitivos se encuentran preservado y alterados en dichos síndromes, aunado que esta información ayuda a poder dar recomendaciones e intervenciones más específicas.

Actualmente no existe un perfil neuropsicológico en el síndrome Kabuki. Mediante esta carta invitamos a participar a su hijo(a), para conocer cuáles son los procesos cognitivos, adaptativos y emocionales en una población pediátrica mexicana con síndrome de Kabuki.

¿Qué procedimiento se realizará?

Procedimiento: Si ustedes son derechohabientes del IMSS y su hijo(a) tiene residencia mexicana, presenta una edad entre 6-18 años y además ha sido diagnosticado(a) de manera molecular con síndrome de Kabuki, por una variante patogénica de *KMT2D* o *KDM6A* y que se encuentre monitoreado(a) por el servicio de Genética de este Centro Médico podría ser incluido(a) en el estudio. Los procedimientos que llevaremos a cabo en caso de que acepten participar en el estudio al firmar esta carta de consentimiento informado son:

1.- Realizar unas preguntas de los datos personales como nombre, afiliación, edad, fecha y lugar de nacimiento, dirección, teléfono actuales y recolección de datos que incluye información de la condición clínica de su hijo(a) como lo son antecedentes de alguna enfermedad, de su desarrollo y aspectos académico. Nos apoyaremos en el expediente clínico integrado en el Hospital de Pediatría.

2.- Se realizarán diversas pruebas neuropsicológicas; para caracterizar la inteligencia, atención, memoria, lenguaje, funciones motoras, habilidades visuoespaciales y académicas, funciones ejecutivas, conducta adaptativa y aspectos emocionales. Posterior a la aplicación de las pruebas se realizará una interpretación. La información obtenida sólo se utilizará para esta investigación y después del análisis se destruirá.

Posibles riesgos: El riesgo de la investigación es mínimo, ya que consiste en aplicar pruebas neuropsicológicas que ya han sido estandarizadas en población pediátrica mexicana o mexicana y son usadas con frecuencia.

Posibles beneficios que obtendrá al participar en este estudio: Se entregará un informe con los hallazgos encontrados, aunado que el beneficio del estudio es para el avance del conocimiento en el área de la neuropsicología y la medicina, en particular de la Genética, ya que podría contribuir a documentar una posible línea de investigación en síndrome Kabuki.

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento: Posterior a dos semanas de realizar la evaluación, se entregará un informe con los hallazgos encontrados, así como algunas sugerencias para que los familiares implementen en casa y/o escuela de manera voluntaria

Participación o retiro: La participación de su hijo(a) es completamente voluntaria. Usted puede decidir en cualquier momento retirar del presente estudio a su hijo(a) sin que esto afecte de ninguna manera la atención médica dentro del Hospital de Pediatría y del IMSS

Privacidad y confidencialidad: Toda la información de su hijo(a) será guardada de forma confidencial y se identificará únicamente por medio de claves en nuestra base de datos. Las únicas personas autorizadas para acceder a la información, son el Dr. Alan Cárdenas Conejo y la Dra. María Guillermina Yáñez Téllez.

- Autorizo la participación de mi hijo(a) en el estudio.
- No autorizo la participación de mi hijo(a) en el estudio.

Investigador responsable: Lic. en Psic. Lorena Martínez Sánchez (investigadora responsable) al número de teléfono en control 55 4395 8756 o buscarle directamente en el consultorio 6 del Servicio de Genética Médica del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI y la dirección es Avenida Cuauhtémoc 330, Colonia Doctores. Delegación Cuauhtémoc, México, CDMX, C.P. 06720. También podrá marcar al número 5 (55) 56 27 6900 Extensión 22281 con el Dr. Alan Cárdenas Conejo, quien es el tutor externo del trabajo de investigación.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, CDMX, C.P. 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Declaración de Consentimiento Informado:

Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio. También, he leído (o me han leído) el contenido de este formato. Se me ha brindado la oportunidad de realizar preguntas y aclarar mis dudas acerca de mi participación y he entendido de forma clara a cada una de las respuestas que el personal encargado me ha otorgado.

Al firmar este consentimiento, estoy de acuerdo en que mi hija participe en la investigación que aquí se describe.

Nombre, firma y de los padres, tutores o representantes legales

Testigo 1

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento informado

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Anexo 2



Servicio de Genética. UMAE.
Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund”
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Instituto Mexicano del Seguro Social

Residencia en Neuropsicología Clínica
Facultad de Estudios Superiores Iztacala
Universidad Nacional Autónoma de México

Carta de asentimiento informado

Nombre del estudio: **“Características neuropsicológicas de pacientes mexicanos con Síndrome de Kabuki.”**

Lugar y fecha: México, CDMX, UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI, IMSS
Número de registro: **R-2023-3603-049**

Buenos día, mi nombre es Lorena Martínez Sánchez y quiero invitarte a participar en una investigación que se está llevando a cabo en el Servicio de Genética de este hospital. El objetivo de este estudio es conocer los procesos cognitivos preservados y alterados en los niños y niñas con síndrome Kabuki, así como observar algunas características clínicas y sociodemográficas.

Si aceptas participar en este estudio lo que realizare es una entrevista a profundidad para conocer algunos datos, posterior aplicaré algunas pruebas neuropsicológicas, donde sólo se tendrán que contestar algunas preguntas y ejercicios escritos u orales.

Tu participación no requiere que vengas más veces al hospital, ni realizarte algún estudio médico.

Es importante que sepas que por tu participación no obtendrás algún beneficio o recompensa. Los resultados que vamos a obtener del análisis de las pruebas posiblemente puedan ayudarnos a conocer más acerca de tu cognición. No obstante, se te otorgará un informe con todo lo que encontremos en las pruebas.

Tu participación en este estudio es libre y voluntaria, si aceptas participar, toda la información será guardada de forma secreta y utilizada sólo para la investigación.

Nombre y firma del participante

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1
Nombre, firma y parentesco

Testigo 2
Nombre, firma y parentesco

He explicado el estudio y he contestado todas las preguntas del participante. De forma absolutamente voluntaria ha aceptado participar en este estudio.