

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE EDUCACIÓN



TESIS DOCTORAL

Factores predictivos de las alteraciones del desarrollo y las dificultades de aprendizaje en niños menores con síndrome 5P: aspectos biomédicos, genéticos, cognitivos y conductuales

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Cristina Bel Fenellós

Directores

Belén Sáenz-Rico de Santiago
Julián Nevado Blanco

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE EDUCACIÓN



FACTORES PREDICTIVOS DE LAS ALTERACIONES DEL
DESARROLLO Y LAS DIFICULTADES DE APRENDIZAJE EN
NIÑOS MENORES CON SÍNDROME 5P-. ASPECTOS
BIOMÉDICOS, GENÉTICOS, COGNITIVOS Y CONDUCTUALES

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA PRESENTADA POR:

Cristina Bel Fenellós

Directores:

Belén Sáenz-Rico de Santiago

Julián Nevado Blanco

Madrid, 2020

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE EDUCACIÓN

FACTORES PREDICTIVOS DE LAS ALTERACIONES DEL
DESARROLLO Y LAS DIFICULTADES DE APRENDIZAJE EN
NIÑOS MENORES CON SÍNDROME 5P-. ASPECTOS
BIOMÉDICOS, GENÉTICOS, COGNITIVOS Y CONDUCTUALES

TESIS DOCTORAL

CRISTINA BEL FENELLÓS

Madrid, 2020

A Antonio y Cristina, con todo mi amor

Agradecimientos

La gratitud es la llave que abre la puerta al poder de la sabiduría, de la creatividad y del universo.

Deepak Chopra

Son muchas las personas a las que tengo que agradecer haber llegado hasta aquí y me gustaría empezar por la “primera” en todos los sentidos, mi madre. A ella tengo que agradecerle casi todo, pero si tengo que destacar una cosa en relación a la tesis que he realizado y a aquello a lo que me dedico, es su profundo respeto y afecto hacia las personas con discapacidad. Gracias por enseñármelo con tu ejemplo.

A todas las personas con discapacidad intelectual con las que he tenido la suerte de aprender y crecer como profesional y como persona. Vosotros me lo habéis enseñado todo. En especial a Sofía, con la que he aprendido más sobre el Síndrome 5p- que en cualquier publicación científica. Hoy es una joven estupenda que sigue trabajando duro para conseguir sus metas. Y con ella, a todos las niñas y niños con S5p- que han participado en la investigación, a sus familias y a la Fundación Síndrome 5p- impulsora de este trabajo. Sin la generosidad de todos ellos, nada de esto habría sido posible.

A Belén Sáenz-Rico y a Julián Nevado. Gracias por todo lo que me habéis enseñado y por vuestra paciencia y cariño. Soy muy afortunada por consideraros mucho más que mis directores de tesis.

A Chantal Biencinto, por su generosidad. Gracias por guiarme y ayudarme tanto.

A Tino y Susanna, por enseñarme lo importante que es “saber mirar”, intentar comprender y llegar más allá. Tino, gracias por confiar siempre en mí, y Susanna, gracias por sostenerme desde la distancia y por ese rojo intenso cuando más lo necesitaba.

A Arantxa, Lidia y Marta, por vuestra amistad y vuestro apoyo incondicional. Por estar siempre ahí, en los buenos, pero sobre todo, en los malos momentos. Por las neuras y agobios compartidos juntas, pero en especial, por las risas.

A Irene S., Isidro y Rosa, por acompañarme todos estos años. A Lola y Lourdes, y nuestro particular club. A Ana, siempre pensando en mí para las cosas bonitas y a Aida, compañera de sueños que seguro se plasmarán en proyectos. A Carolina y Margarita, juntas conquistaremos el Planet.

Al Plan D de Estudio-3, con Irene L. a la cabeza. Gracias a todos y cada uno de vosotros por lo que me enseñáis cada día y porque siempre estáis ahí.

A mis hermanos, María, Laura y Enrique. Gracias por vuestro amor incondicional. Sin vosotros no habría llegado hasta aquí. María, lo conseguí. Laura, gracias por empujarme hacia delante y Quique, gracias por cuidarnos tanto. Y con ellos, Juan, Carlos y María, Luna, Mariana, Rodrigo, Emma, Marieta, Marta y Enrique. Os quiero muchísimo. Y a Cristina, Christian, Paula y Cloe, que de postizos, nada.

Y a Antonio y Cristina. Gracias por ser mi fuerza. Por apoyarme en los peores momentos y compartir los mejores. Por acompañarme siempre.

Resumen

El Síndrome 5 p menos (S5p-), Cri du Chat o “Maullido del gato” fue descrito por primera vez en 1963 por el profesor Lejeune y sus colaboradores. Lo definieron como una anomalía cromosómica causada por la deleción de material genético del brazo corto del cromosoma 5. A pesar de que el S5p- es una entidad clínica bien definida, los individuos que lo padecen muestran una importante variabilidad genotípica y fenotípica.

Tradicionalmente, distintos estudios sugieren una triada de características fundamentales en el síndrome: discapacidad intelectual, habilidades verbales mínimas y retraso psicomotor severo. Las investigaciones llevadas a cabo a partir de la última década del siglo pasado, han sugerido, sin embargo, un perfil de habilidades más amplio (Carlin, 1990; Cerruti Mainardi et al. 2001; Cerruti Mainardi, 2006; Cornish, 1996; Cornish et al., 1999;). Estos trabajos, junto con los estudios genéticos (Gersh et al., 1995; Marinescu et al., 1999), han mostrado una importante variabilidad clínica y citogenética entre las personas que lo padecen. Sin embargo, el número de trabajos sobre las características intelectuales no es muy numeroso y no existen estudios que analicen en profundidad los aspectos cognitivos del S5p- desde un punto de vista multidisciplinar.

El objetivo general de esta de Tesis es describir las características de 45 menores¹ con el S5p-, las relaciones que entre ellas se establecen y su valor predictivo. Se concreta en los siguientes objetivos específicos:

1. Describir el perfil del desarrollo de los menores de la muestra en relación a los aspectos biomédicos, genéticos, cognitivos y conductuales.

¹ Tal y como recomienda la RAE, en este trabajo se utiliza el masculino genérico para referirse a grupos formados por personas de ambos sexos, evitando así desdoblamientos innecesarios

2. Analizar, estudiar y catalogar en profundidad los aspectos genéticos de los menores en edad pediátrica afectados con el Síndrome 5p-,
3. Establecer la relación entre los aspectos genéticos, los aspectos biomédicos y el perfil cognitivo-conductual de los menores de la muestra, desde un enfoque interdisciplinar.
4. Identificar líneas de referencia para la atención educativa en menores en edad pediátrica con Síndrome 5p-.

Los datos obtenidos han permitido describir la población española con S5p- en edad pediátrica y constatar que 44% de los casos, además de la delección del brazo corto del cromosoma 5, presenta un segundo reordenamiento genético, con posible significado clínico, normalmente una duplicación. Esto podría explicar parte de la alta variabilidad clínica encontrada entre pacientes. De hecho, las correlaciones encontradas entre las diferentes variables estudiadas son, en su mayoría, más numerosas y más significativas estadísticamente en el grupo con solo la delección.

Palabras clave: Síndrome 5p-, evaluación cognitiva, microarrays, enfoque interdisciplinar, comorbilidad.

Summary

The Syndrome 5p minus (S5p-), or “Cri du chat syndrome” was described in 1963 by Dr. Lejeune et al. It consists of a chromosomal disorder resulting from the loss of genetic material from the short arm of chromosome 5. S5p- is a well-defined clinical entity, although individuals show significant genotypic and phenotypic variability.

Different studies suggest a triad of nuclear characteristics in the syndrome, including: intellectual disability, minimal verbal skills, and severe psychomotor retardation. However recent works suggest a broader skill profile (Carlin, 1990; Cerruti Mainardi et al. 2001; Cerruti Mainardi, 2006; Cornish, 1996; Cornish et al., 1999). In fact, altogether joined to genetic studies (Gersh et al., 1995; Marinescu et al., 1999) have shown significant clinical and cytogenetic variability among patients. Among all these studies, a few of them were focused on Intellectual Disabilities (ID) and no one analyzes in-depth, the cognitive aspects of the syndrome under a multidisciplinary point of view.

The main objective of this work of Thesis (dissertation) is to characterize systematically our cohort of 45 children (minors) with the S5p-, establishing putative relationships between different items and their predictive value, defined by the following specific objectives:

1. To describe the development profile of the cohort concerning the biomedical, genetic, cognitive, and behavioral aspects.
2. To analyze, study, and catalog in depth the genetic aspects of the pediatric children affected by 5p- Syndrome.

3. To establish the relationship between the genetic and biomedical aspects and the cognitive-behavioral profiles children in the sample, from an interdisciplinary approach.

4. Identify baselines for educational care in pediatric minors with 5p- syndrome.

The obtained data have allowed us to describe and characterize the Spanish population with S5p- in pediatric age, finding that in 44% of individuals, besides the 5p deletions, they are also wearing a second genomic rearrangement (usually a duplication), with possible clinical significance. This could explain some of the high clinical variability found among patients. The correlation-ships found between the different variables studied are mostly more numerous and more statistically significant in the group with simple deletions. Besides, we described the frequency of the main characteristics of the S5p-, which serves as the basis for a future clinical guide for helping other professionals. We also established regression models to explain the weight of the different variables in different nuclear aspects of the S5p-.

Finally, and based on our data we can establish a future line of work focused on the design and/or re-adaptation and validation of cognitive and behavioral evaluation tests for children with ID.

Keywords: 5p- syndrome, cognitive assessment, microarrays, multidisciplinary approach, comorbidity.

Índice general

Agradecimientos.....	5
Resumen	7
Summary	9
Índice de tablas y figuras.....	17
Relación de siglas y abreviaturas	25
MARCO TEÓRICO	
1. LAS ENFERMEDADES RARAS Y EL TRASTORNO DEL DESARROLLO INTELLECTUAL.....	30
1.1. Concepto, epidemiología y clasificación de las Enfermedades Raras	31
1.2. Medicina Preventiva, Medicina Personalizada, Medicina Precisión, Medicina Genómica	34
1.3. La Diversidad Funcional	36
1.3.1. Evolución histórica del término	37
1.3.2. Evaluación neuropsicológica en el Trastorno del Desarrollo Intelectual de origen genético	43
2. SÍNDROMES DE MICRODELECIÓN/ MICRODUPLICACIÓN: EL SÍNDROME 5P MENOS. ASPECTOS BIOMÉDICOS, COGNITIVOS Y CONDUCTUALES	47
2.1. Síndromes de microdelección y microduplicación.....	48
2.1.1. Síndromes de microdelección/microduplicación en el cromosoma 5.....	49
2.2. Aspectos biomédicos del Síndrome de microdelección 5p-	51
2.2.1. Epidemiología	51
2.2.2. Manifestaciones clínicas del Síndrome 5p-.....	55

2.2.3. Métodos de diagnóstico genético del Síndrome 5p-	61
2.2.4. Caracterización molecular del brazo corto del cromosoma 5	72
2.3. Aspectos neuropsicológicos del Síndrome 5p-	103
2.3.1. Funcionamiento intelectual	103
2.3.2. Comunicación y Lenguaje.....	105
2.3.3. Aspectos psicomotores	109
2.4. Aspectos conductuales	111
2.5. Estudios longitudinales	115
3. MODELOS DE ATENCIÓN A LA DIVERSIDAD	118
3.1. Del paradigma integrador al paradigma inclusivo	119
3.1.1. De la integración a la inclusión. Evolución del concepto	119
3.1.2. Diseño Universal para el Aprendizaje en la escuela inclusiva.....	120
3.1.3. El paradigma transformador de la educación inclusiva	122
3.2. Modelo de equidad y educación personalizada.....	123
MARCO EXPERIMENTAL	
4. OBJETIVOS E HIPÓTESIS	129
4.1. Objetivos de la investigación	130
4.2. Hipótesis.....	130
5. MÉTODOLÓGÍA	133
5.1. Diseño de investigación	134
5.2. Muestra.....	134
5.3. Instrumentos.....	134
5.3.1. Instrumentos de recogida de los aspectos biomédicos	135
5.3.2. Técnicas genéticas.....	136
5.3.3. Instrumentos de evaluación neuropsicológica.....	141
5.4. Procedimiento	147

5.5. Análisis de datos	148
6. RESULTADOS	151
6.1. Descripción de la muestra	152
6.1.1. Aspectos sociodemográficos	152
6.1.2. Aspectos biomédicos.....	155
6.1.3. Aspectos cognitivos.....	174
6.1.4. Aspectos conductuales	180
6.1.5. Síntesis del análisis descriptivo.....	183
6.2. Diferencias de media en función del sexo	184
6.2.1. Distribución de los aspectos neonatales y la pérdida de material genético en función del sexo.....	185
6.2.2. Distribución de los aspectos fenotípicos en función del sexo.....	186
6.2.3. Distribución de las comorbilidades en función del sexo.....	187
6.2.4. Distribución de los aspectos cognitivos en función del sexo	188
6.2.5. Distribución de los aspectos conductuales en función del sexo.....	189
6.2.6. Síntesis de las diferencias de media en función del sexo.....	192
6.3. Análisis de correlaciones	193
6.3.1. Correlación entre pérdida de material genético y datos neonatales	193
6.3.2. Correlación entre pérdida de material genético y aspectos fenotípicos	194
6.3.3. Correlación entre pérdida de material genético y aspectos médicos.....	196
6.3.4. Correlación entre pérdida de material genético y aspectos cognitivos	196
6.3.5. Correlación entre pérdida de material genético y aspectos conductuales	198
6.3.6. Síntesis de los correlatos de la pérdida de material genético	202
6.3.7. Correlación entre variables cognitivas y aspectos conductuales.....	203
6.4. Análisis de las dos cohortes	214
6.4.1. Análisis descriptivo de las cohortes	214
6.4.2. Diferencias de media de las cohortes	220

6.4.3. Correlaciones de las variables estudiadas en las cohortes.....	236
6.5. Análisis de regresión. Modelos predictivos	245
6.5.1. Regresión entre nivel cognitivo global y datos genéticos	246
6.5.2. Regresión entre problemas de conducta, nivel cognitivo, variables genéticas y edad.....	248
6.5.3. Regresión entre frecuencia de estereotipias, nivel cognitivo, variables genéticas y edad.....	254
DISCUSIÓN	
7. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	263
7.1. Descripción de la cohorte española en edad pediátrica con S5p-	265
7.2. Descripción de los subgrupos existentes en la población pediátrica del S5p-	273
7.3. Importancia del tamaño de la pérdida de material genético.....	274
7.4. El sexo como factor diferenciador	276
7.5. Perfil conductual de los menores con S5p-	276
7.6. Modelo explicativo de las características del S5p-	280
7.7. Limitaciones del estudio	282
CONCLUSIONES	
8. CONCLUSIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN	286
8.1. Conclusiones	287
8.2. Futuras líneas de investigación	289
BIBLIOGRAFÍA.....	291
ANEXOS.....	314

Índice de tablas y figuras

Índice de tablas

Tabla 1. Genes situados en la región crítica.....	73
Tabla 2. Estructura del Inventario de Desarrollo Battelle.....	143
Tabla 3. Criterios de puntuación del DASH-II.....	147
Tabla 4. Distribución de la muestra total según la edad y el sexo.....	153
Tabla 5. Procedencia de los sujetos de la muestra.	154
Tabla 6. Edad de diagnóstico.....	156
Tabla 7. Datos neonatales de la muestra.....	157
Tabla 8. Resultados de los análisis diagnósticos previos.....	159
Tabla 9. Coordenadas de las alteraciones genéticas (CNVs).....	161
Tabla 10. Datos de los reordenamientos genéticos de la muestra.....	166
Tabla 11. Aspectos fenotípicos de la muestra.....	170
Tabla 12. Comorbilidades de la muestra.....	172
Tabla 13. Resultados de las áreas del Inventario de Desarrollo Battelle. Puntuación máxima y mínima. Edad media en meses. Desviación típica.....	174
Tabla 14. Distribución de la muestra según los hitos motores.....	175
Tabla 15. Edad media del Área de Lenguaje en función de la edad.....	177
Tabla 16. Distribución por edad lingüística del grupo de mayores de 3 años.....	178
Tabla 17. Análisis descriptivo de las subescalas y del conjunto del test BPI-01.....	180
Tabla 18. Análisis descriptivo de las subescalas y del conjunto del test RBQ.....	181
Tabla 19. Análisis descriptivo de las subescalas y del conjunto de la escala DASH-II.....	182
Tabla 20. Estadísticos de comparación en relación a la pérdida y los datos neonatales.....	185
Tabla 21. Estadísticos de comparación en relación a las características del fenotipo.....	186

Tabla 22. Estadísticos de comparación en relación a las comorbilidades.....	187
Tabla 23. Estadísticos de comparación en relación a las variables cognitivas.....	188
Tabla 24. Estadísticos de comparación de las subescalas y totales de la prueba BPDI-01 ...	189
Tabla 25. Estadísticos de comparación de las subescalas y totales de la prueba RBQ.....	190
Tabla 26. Estadísticos de comparación de las subescalas y totales de la prueba DASH-II...	191
Tabla 27. Correlaciones de Pearson entre tamaño de la pérdida, y datos neonatales.....	193
Tabla 28. Correlaciones de Pearson entre tamaño de la pérdida y aspectos fenotípicos.....	195
Tabla 29. Correlaciones de Pearson entre tamaño de la pérdida y aspectos médicos.....	197
Tabla 30. Correlaciones de Pearson entre tamaño de la pérdida y resultados en las áreas cognitivas.....	198
Tabla 31. Correlaciones de Pearson entre tamaño de la pérdida y resultados de las subescalas y totales de la prueba BPI-01.....	199
Tabla 32. Correlaciones de Pearson entre tamaño de la pérdida y subescalas y total de la prueba RBQ.....	200
Tabla 33. Correlaciones de Pearson entre tamaño de la pérdida y subescalas y total de la prueba DASH-II.....	201
Tabla 34. Correlaciones de Pearson entre variables cognitivas y los resultados del BPI-01.	205
Tabla 35. Correlaciones de Pearson entre variables cognitivas y resultados del RBQ.....	207
Tabla 36. Correlaciones de Pearson entre variables cognitivas y resultados del DASH-II...	210
Tabla 37. Distribución de las cohortes según la edad, sexo y pérdida.....	215
Tabla 38. Datos neonatales de las cohortes.....	215
Tabla 39. Aspectos fenotípicos de las cohortes.....	216
Tabla 40. Aspectos médicos de las cohortes.....	217
Tabla 41. Estadísticos de comparación en relación a la pérdida y los datos neonatales en función de una segunda alteración genética.....	221

Tabla 42. Estadísticos de comparación en relación a las características del fenotipo en función de una segunda alteración genética.....	222
Tabla 43. Estadísticos de comparación en relación a las comorbilidades en función de una segunda alteración genética.....	223
Tabla 44. Estadísticos de comparación en relación a los aspectos cognitivos en función de una segunda alteración genética.....	224
Tabla 45. Estadísticos de comparación de las subescalas y totales de la prueba BPI-01 en función de una segunda alteración genética.....	225
Tabla 46. Estadísticos de comparación de las subescalas y totales de la prueba RBQ de las cohortes.....	226
Tabla 47. Estadísticos de comparación de las subescalas y totales de la prueba DASH-II en función de una segunda alteración genética.....	227
Tabla 48. Estadísticos de comparación en relación a la pérdida y los datos neonatales en función del sexo.....	228
Tabla 49. Estadísticos de comparación en relación a las características del fenotipo en función del sexo. Grupo deleción y duplicación.....	229
Tabla 50. Estadísticos de comparación en relación a las comorbilidades en función del sexo. Grupo deleción y duplicación.....	231
Tabla 51. Estadísticos de comparación de las subescalas y totales de la prueba BPI-01 en función del sexo. Grupo deleción.....	232
Tabla 52. Estadísticos de comparación de las subescalas y totales de la prueba DASH-II. en función del sexo. Grupo deleción.....	233
Tabla 53. Correlaciones de Pearson entre tamaño de la pérdida y datos neonatales. Grupo deleción.....	236
Tabla 54. Correlaciones de Pearson entre tamaño de la pérdida y datos neonatales. Grupo deleción y duplicación.....	237
Tabla 55. Correlaciones de Pearson entre tamaño de la pérdida y resultados en las áreas cognitivas. Grupo deleción.....	238

Tabla 56. Correlaciones de Pearson entre tamaño de la pérdida y resultados en las áreas cognitivas. Grupo deleción y duplicación.....	239
Tabla 57. Correlaciones de Pearson entre tamaño de la pérdida y los resultados de las subescalas y totales de la prueba BPI-01. Grupo deleción.....	241
Tabla 58. Correlaciones de Pearson entre tamaño de la pérdida y subescalas y total de la prueba DASH-II. Grupo deleción.....	242
Tabla 59. Correlaciones de Pearson entre tamaño de la pérdida y subescalas y total de la prueba DASH-II. Grupo deleción y duplicación.....	243
Tabla 60. Resumen de los modelos resultantes para las variables predictoras del nivel cognitivo.....	246
Tabla 61. Resumen del análisis de varianza para las variables predictoras del nivel cognitivo.....	247
Tabla 62. Coeficientes del modelo para las variables predictoras del nivel cognitivo.....	247
Tabla 63. Resumen de los modelos resultantes para las variables predictoras de la frecuencia de los problemas de conducta.....	249
Tabla 64. Resumen del análisis de varianza para las variables predictoras de la frecuencia de los problemas de conducta.....	250
Tabla 65. Coeficientes del modelo para las variables predictoras de la frecuencia de los problemas de conducta.....	250
Tabla 66. Resumen de los modelos resultantes para las variables predictoras de la frecuencia de los problemas de conducta. Grupo deleción.....	252
Tabla 67. Resumen del análisis de varianza para las variables predictoras de la frecuencia de los problemas de conducta. Grupo deleción.....	252
Tabla 68. Coeficientes del modelo para las variables predictoras de la frecuencia de los problemas de conducta. Grupo deleción.....	252
Tabla 69. Resumen de los modelos resultantes para las variables predictoras de la frecuencia de estereotipias. Muestra total.....	255

Tabla 70. Resumen del análisis de varianza para las variables predictoras de la frecuencia de estereotipias. Muestra total.....	255
Tabla 71. Coeficientes del modelo para las variables predictoras de la frecuencia de estereotipias. Muestra total.....	256
Tabla 72. Resumen de los modelos resultantes para las variables predictoras de la frecuencia de estereotipias. Grupo deleción.....	257
Tabla 73. Resumen del análisis de varianza para las variables predictoras de la frecuencia de estereotipias. Grupo deleción.....	257
Tabla 74. Coeficientes del modelo para las variables predictoras de la frecuencia de estereotipias. Grupo deleción.....	258
Tabla 75. Comparación de las comorbilidades de la población italiana, brasileña y española.....	268
Tabla 76. Características fenotípicas y médicas más frecuentes.....	269
Tabla 77. Datos cognitivos publicados y los de nuestra muestra.....	271
Tabla 78. Resultados del BPI-01 publicados y los de nuestro estudio.....	279
Tabla 79. Resultados del DASH-II publicados y los de nuestro estudio.....	280

Índice de figuras

Figura 1. Esquema del modelo de funcionamiento humano	40
Figura 2. Nuevos síndromes de microdeleción y microduplicación	48
Figura 3. Cariotipo de un paciente con deleción del cromosoma 5.....	52
Figura 4. Representación gráfica de un par cromosómico 5 normal y un par cromosómico con deleción en 5p-.....	52
Figura 5. Cambio de las características faciales.....	57
Figura 6. A. Cariotipo femenino normal. B. Cariotipo femenino afectado con S5p-.....	63
Figura 7. Esquema de representación de un ensayo FISH.....	64

Figura 8. Ejemplo de diagnóstico mediante FISH de un paciente con S5p-.....	64
Figura 9. Pasos de la técnica del MLPA	67
Figura 10. Ejemplo de diagnóstico mediante MLPA de un paciente con S5p-.....	67
Figura 11. Descripción del procedimiento del array-CGH.....	68
Figura 12. Abordajes experimentales de NGS disponibles en los laboratorios de análisis genético.....	71
Figura 13. Evolución de las técnicas de diagnóstico genético.....	72
Figura 14. Ideograma representativo de las distintas bandas G del brazo corto del cromosoma 5.....	94
Figura 15. Mapa fenotípico del S5p-.....	98
Figura 16. Redes neuronales y DUA.....	122
Figura 17. Educación inclusiva, Educación personalizada, Equidad educativa.....	124
Figura 18. Ejemplo de array de SNPs.....	137
Figura 19. Descripción del procedimiento del array-SNP.....	137
Figura 20. Distribución geográfica de la procedencia de los sujetos de la muestra.....	155
Figura 21. Deleción intersticial.....	164
Figura 22. SRO entre las diferentes deleciones de la muestra.....	165
Figura 23. Representación gráfica del tamaño de la deleción de los diferentes sujetos.....	167
Figura 24. Representación de la mayor pérdida.....	168
Figura 25. Representación de la menor pérdida.....	168
Figura 26. Deleción + deleción contigua en mosaico.....	169
Figura 27. Rasgos fenotípicos más frecuentes en la muestra.....	171
Figura 28. Distribución de las puntuaciones del área Motora Gruesa y el área Motora Fina.....	176
Figura 29. Distribución de las puntuaciones del área Receptiva y el área Expresiva.....	179

Figura 30. Síntesis del análisis descriptivo de la muestra.....	183
Figura 31. Síntesis de las diferencias de medias en función del sexo.....	192
Figura 32. Síntesis de los correlatos de la pérdida de material genético.....	202
Figura 33. Síntesis de los correlatos de problemas de conducta (BPI-01) y puntuaciones cognitivas.....	211
Figura 34. Síntesis de los correlatos de problemas de conducta (RBQ) y puntuaciones cognitivas.....	212
Figura 35. Síntesis de los correlatos de problemas de conducta (DASH-II) y puntuaciones cognitivas.....	213
Figura 36. Síntesis del análisis descriptivo de las grupos.....	219
Figura 37. Síntesis de las diferencias de medias en función de la existencia de una segunda alteración genética.....	234
Figura 38. Síntesis de las diferencias de medias en función del sexo en cada cohorte.....	235
Figura 39. Síntesis de los correlatos de la pérdida de material genético en el grupo con delección (arriba) y el grupo con delección y duplicación (abajo).....	244
Figura 40. Representación gráfica del modelo predictor de la variable nivel cognitivo. Muestra total y grupo delección.....	248
Figura 41. Representación gráfica del modelo sobre la variable frecuencia de problemas de conducta (BPI-01-FR). Muestra total.....	253
Figura 42. Representación gráfica del modelo sobre la variable frecuencia de problemas de conducta (BPI-01-FR). Grupo delección.....	253
Figura 43. Representación gráfica del modelo sobre la variable frecuencia de conducta estereotipada. Muestra total.....	258
Figura 43. Representación gráfica del modelo sobre la variable frecuencia de la conducta estereotipada. Grupo delección.....	259
Figura 44. Esquema organizativo de Planet 5p.....	290

Relación de siglas y abreviaturas

AAIDD	Asociación Estadounidense para la Discapacidad Intelectual y las Discapacidades del Desarrollo
AAMR	Asociación Americana sobre Retraso Mental
AGLC	Prueba de Goldman-Fristoe de Articulación
ACMG	American College of Medical Genetics
APA	Asociación Estadounidense de Psiquiatría
BOCG	Boletín Oficial de las Cortes Generales
BPI-01	Inventario de Problemas de Conducta
BPVS	British Picture Vocabulary Scales
CAST	Center for Applied Special Technology
CDH	Cadherin
CI	Cociente Intelectual
CIBER-ER	Centro de Investigación Biomédica-Enfermedades Raras
CIE-11	Clasificación Internacional de Enfermedades de la OMS
CIF	Clasificación internacional del funcionamiento de la discapacidad y la salud
CNV	Variación en el número de copias
CTNND2	Delta-catenina2
DI	Discapacidad Intelectual
DROSHA	Drosha ribonuclease III
DSM-V	Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales de la Asociación Americana de Psiquiatría
DUA	Diseño Universal para el Aprendizaje
EOWPVT	Expresive one Word Picture Vocabulary Test-R

ER	Enfermedades Raras
EUCERD	Comité de Expertos en Enfermedades Raras de la Unión Europea
EURORDIS	Rare Diseases Europe
FISH	Fluorescence in situ hybridization
INGEMM	Instituto de Genética Médica y Molecular
ISCN	International System for Human Cytogenomic Nomenclature
LISMI	Ley de Integración Social del Minusválido
LOE	Ley Orgánica de Educación
LOGSE	Ley Orgánica General del Sistema Educativo
MARCH6	Membrane associated ring-CH-type finger 6
Mb	Megabases
MLPA	Multiplex ligation-dependent probe amplification
NGS	Next Generation Sequencing
NORD	National Organization for Rare Disorders
NPR3	Natriuretic peptide receptor 3
NSUN2	NOP2/Sun RNA methyltransferase 2
ODS	Objetivos de Desarrollo Sostenible
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
OMS	Organización Mundial de la Salud
ONU	Organización de las Naciones Unidas
PCR	Polymerase chain reaction
PEP-R.	Perfil Psicoeducacional-Revisado
RBQ	Cuestionario de Conducta Repetitiva
RDTF-WG	Rare Disease Task Force Working Group
S5p-	Síndrome 5p-, Síndrome Cri du Chat

SCdL	Síndrome de Cornelia de Lange
SD	Síndrome de Down
SDHA	Succinate dehydrogenase complex flavoprotein subunit A
SEMA5A	Semaforina 5A
SLC6A3	Solute carrier family 6 member 3
SUB1	SUB1 regulator of transcription
SW	Síndrome de Williams
SXF	Síndrome de X Frágil
TDI	Trastorno del Desarrollo Intelectual
TEA	Trastorno del Espectro del Autismo
TERT	Telomerase reverse transcriptase
TRAS	Threonyl-tRNA synthetase
TRIO	Trio Rho guanine nucleotide exchange factor
TROG	Test of Reception of Grammar
UE	Unión Europea
UNESCO	Center for Applied Special Technology (CAST)
UPE	Educación Primaria Universal
ZFR	Zinc finger RNA binding protein

MARCO TEÓRICO

1. LAS ENFERMEDADES RARAS Y EL TRASTORNO DEL DESARROLLO INTELECTUAL

*Lo que sabemos es una gota de agua,
lo que ignoramos es el océano.*

Isaac Newton

1.1. Concepto, epidemiología y clasificación de las Enfermedades Raras

La traducción equivocada del término en inglés “rare”, ha ocasionado que denominemos enfermedades raras (ER) a las enfermedades poco frecuentes o de baja prevalencia. El término “enfermedad” tampoco se ajusta a un grupo de alteraciones que, en su mayoría, suponen una condición y no una enfermedad. A pesar de que no lo consideremos el más ajustado a la realidad que describen, en este trabajo usaremos el término “Enfermedad Rara” (ER), tal y como lo hacen los organismos oficiales encargados del estudio y la promoción de la salud a nivel europeo y mundial, como la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Unión Europea (UE), y del diagnóstico e investigación de estas enfermedades en concreto (National Organisation for Rare Disorders (NORD), Rare Diseases Europe (EURORDIS), Federación Española de Enfermedades Raras (de ahora en adelante, FEDER), Centro de Investigación Biomédica-Enfermedades Raras (CIBER-ER), ORPHANET, IHACA.

La Organización Mundial de la Salud (OMS, 1999) define las ER como aquellas cuya prevalencia se encuentra entre los 6,5 y los 10 casos por cada 10.000 habitantes (Aronson, 2006). Sin embargo, este valor varía en función del contexto. La Unión Europea (UE, 1993), las define como aquella afección con riesgo vital o crónica debilitante, que afecta a menos de 1 de cada 2.000 ciudadanos (Orphan Medicinal Products. EC Regulation # 141/2000). Sin embargo, dentro de los propios Estados miembros, existen diferencias respecto a la prevalencia y el grado de incapacitación que provocan (Comisión Europea, 2014). A nivel mundial, por ejemplo en Estados Unidos, para que una enfermedad se considere “rara” deben padecerla menos de 200.000 habitantes, y en Japón, menos de 4 de cada 10.000 habitantes (de Vrueth et al., 2013).

La base de datos Orphanet describe más de 8.000 ER que afectan colectivamente al 6-8% de la población mundial (Aronson, 2006). Esto supone unas 3 millones de personas en España, entre 27 y 36 millones de personas en la UE, 25 millones de personas en Norteamérica y 42 millones en Latinoamérica. Se calcula que, alrededor de un 80% de ellas, son de base genética, aunque el número y la proporción podrían ser mayores si tenemos en cuenta el número total de genes causantes de la tasa de mutación del genoma, y el número de genes esenciales (Cooper et al., 2010).

Además de su prevalencia y su etiología, FEDER, en el Estudio ENSerio realizado entre los años 2016-2017, reconoce como otras características comunes a todas ellas (FEDER, 2018):

- Más del 50% se manifiestan en la infancia, 2 de cada 3 antes de los 2 años, debido a la alta prevalencia de enfermedades de origen genérico y de alteraciones congénitas.
- Tienen carácter crónico y 1 de cada 5 presenta dolores crónicos.
- Producen gran morbilidad y mortalidad prematura (35% de muertes antes de un año, del 10% entre 1 y 5 años, y el 12% entre los 5 y 15 años), lo que provoca que la prevalencia sea mayor en adultos.
- La mitad de los casos presentan déficit motor, sensorial o intelectual, lo que condiciona la capacidad de autonomía.
- Deterioran la calidad de vida de quienes las padecen, de su entorno familiar y reducen las posibilidades de integración social.
- Son difíciles de diagnosticar y los diagnósticos suelen demorarse. En 2017, más del 20% de los pacientes había tardado entre 4 y 9 años en recibir un diagnóstico, y otro 20%, más de 10 años.
- Los pacientes disponen de poca información y carecen de tratamiento específico efectivo.

- La dispersión geográfica de las personas que las padecen, genera aislamiento.

Desde que en 1983 se creó en Estados Unidos la Nacional Organization for Rare Diseases (NORD) y en 1997 se constituyó la Organización Europea de Enfermedades Raras (EURORDIS), se llevan a cabo acciones continuas para tratar de unificar criterios a nivel mundial, desarrollar planes de acción que fomenten la investigación y la educación, y fomenten los planes de salud pública. Una de las principales dificultades con la que nos encontramos al hablar de las ER, es que no existen sistemas de codificación y clasificación completas y adecuadas. De hecho, los expertos no se ponen de acuerdo en establecer el número existente de ER existentes. Esto contrasta con la necesidad de realizar diagnósticos precoces y ajustados que permitan establecer tratamientos e intervenciones tempranas.

Actualmente, los dos sistemas de clasificación más usados son:

- *Orphanet*, que incluye la relación nominal de las ER ordenada alfabéticamente y que se puede completar con códigos de otras clasificaciones como CIE, OMIM, etc.
- *Clasificación Internacional de Enfermedades de la OMS (CIE-11)*. Codifica las enfermedades por niveles, lo que facilita la detección y clasificación de cualquier patología, pero que, en la actualidad, no incluye todas las ER registradas.

Desde 2012, el grupo de trabajo *Rare Disease Task Force Working Group (RDTF-WG) on Coding and Classification* del Comité de Expertos en Enfermedades Raras de la Unión Europea (EUCERD), trabaja, junto con la OMS, para poder coordinar las dos clasificaciones anteriores y crear una clasificación consensuada de ER. Esto permitiría la coordinación, investigación y asistencia a nivel mundial de todos los afectados.

En la actualidad, además de existir poca información sobre la morbilidad de las ER, los datos sobre comorbilidad son muy escasos. No existe información sobre cuántas ER de origen

genético causan discapacidad intelectual, ni sobre cuántas se asemejan, por ejemplo, al Síndrome que nos ocupa, el Síndrome 5p- (a partir de ahora, S5p-).

1.2. Medicina Preventiva, Medicina Personalizada, Medicina Precisión, Medicina Genómica

En la medicina actual y de futuro se está introduciendo lo que se conoce como *Medicina Preventiva Personalizada*. Ésta incorpora a los datos de la medicina preventiva clásica los de las llamadas ciencias ómicas”. Una de ellas, la genómica, es la que, en las últimas décadas, ha realizado mayores aportaciones en el campo del diagnóstico y de la prevención de posibles enfermedades, gracias al desarrollo de técnicas de secuenciación masiva y otras técnicas complementarias como los microarrays de ADN. Entre los distintos factores que han estimulado este desarrollo se encuentra, sin duda, la culminación del proyecto de secuenciación del genoma humano (Proyecto Genoma Humano, 2000, 2003), el desarrollo de nuevas tecnologías genómicas y su significativa reducción del coste de estas últimas. Todo ello, ha supuesto el desarrollo de lo hoy conocemos como *Medicina Genómica Personalizada*.

Recientemente, a partir de 2015, se ha desarrollado el concepto *Medicina de Precisión*. La medicina de precisión describe las “estrategias preventivas, diagnósticas y terapéuticas que tienen en cuenta la variabilidad individual que proviene de los genes, el ambiente y los estilos de vida” (Collins y Varmus, 2015). Ésta, permite la atención de cada paciente de forma individual, gracias al empleo de las técnicas de genómica molecular y al conocimiento concreto del genoma. El estudio de la variabilidad genética, y los perfiles de expresión de los genes, proteínas y metabolitos, correlacionados con los datos epidemiológicos y clínicos, permite transformar la atención sanitaria a través de la prevención, el diagnóstico precoz y del ajuste individual de los tratamientos. “La medicina de precisión constituye un escalón fundamental en

el conocimiento de la variabilidad biológica. Resulta esencial para mejorar el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades y lograr mejores resultados sanitarios” (Sacristán, 2018).

Existen numerosas definiciones de Medicina Genómica Personalizada o de Precisión. A continuación se exponen algunas de las más relevantes:

“Mejor adaptación posible del tratamiento médico a las características individuales de cada paciente. No implica literalmente la generación de medicamentos o tecnologías médicas únicas para cada paciente, sino la capacidad de clasificar a los pacientes en subpoblaciones que difieren en su susceptibilidad a experimentar una determinada enfermedad, en la biología y/o el pronóstico de esta enfermedad, o en su respuesta a un determinado tratamiento. Supone el empleo sistematizado (organizado) de biomarcadores ómicos, imagen y/o epidemiológicos, entre otros, que permitan aplicar intervenciones preventivas o terapéuticas en aquellos grupos de pacientes que tendrán un beneficio de las mismas, evitando el gasto innecesario y posibles efectos secundarios a aquellos que no lo obtendrán“. (National Research Council, 2011).

“La medicina de Precisión es un abordaje emergente para el tratamiento de enfermedades y su prevención que tiene en cuenta principalmente la variabilidad genética del individuo, el entorno ambiental y el estilo de vida de cada persona. (Feero, 2017).

Es necesario destacar, dos grandes movimientos gubernamentales dirigidos al desarrollo de esta emergente Medicina Genómica Personalizada de Precisión. Estos son el del Gobierno de Estados Unidos en la época del Presidente Barack Obama (www.whitehouse.gov/precisionmedicine) y el de Gran Bretaña durante la era David Cameron (www.genomicsengland.co.uk). Estas dos grandes aproximaciones han permitido el desarrollo

de numerosos Planes de Genómica y otras iniciativas entre otros Gobiernos y numerosas entidades privadas. En España, hasta el momento, sólo existen recomendaciones (BOCG. Senado, 2019). Entre los grandes beneficiados de este desarrollo nos encontramos enfermedades como el cáncer y las ER. En concreto, el desarrollo de las tecnologías “ómicas” está permitiendo la mejora en la detección de biomarcadores significativos en la mejora del pronóstico, diagnóstico y tratamiento precoz de estas enfermedades (Nevado, 2018). Alguno de estos marcadores están asociados con la discapacidad intelectual (a partir de ahora DI), un aspecto bastante frecuente en muchas de las ER.

Como se verá más adelante, este nuevo paradigma también se ha extendido al entorno pedagógico. En el caso de las ER, y en especial las que cursan con discapacidad intelectual como el S5p-, la investigación conjunta de los ámbitos clínico y educativo permite elaborar y desarrollar planes de intervención individuales ajustados a las características y necesidades de los pacientes/alumnos de forma más efectiva. Los conocimientos de cada una de estas áreas se enriquecen y complementan entre sí, tal y como se muestra en esta Memoria de Tesis.

1.3. La Diversidad Funcional

Tras la Revolución Francesa, tanto el concepto como las actitudes hacia las personas con discapacidad intelectual o trastorno del desarrollo intelectual (a partir de ahora TDI) han ido cambiando lentamente. Desde los años sesenta del pasado siglo, en muchos países occidentales estos cambios han sido radicales. Antes de exponer cuáles han sido los momentos más importantes de esta evolución, es importante resaltar, que estas transformaciones han estado acompañadas de variaciones en la denominación empleada.

Para hacer más comprensible y visible el cambio, se empleará la terminología utilizada por cada uno de los autores en cada momento histórico concreto.

Actualmente, todos estos términos son rechazados por sus connotaciones peyorativas y discriminativas, y existe el consenso, entre las personas afectadas y los diferentes entornos que las rodean (educativo, asociativo, laboral, etc.), de utilizar, para referirse a ellas, el término “diversidad funcional”, usado por primera vez en 2005 por el Foro de Vida Independiente (Romañach y Lobato, 2005). Sin embargo, como se verá, la necesidad de llevar a cabo una correcta y profunda conceptualización y comprensión de los términos, y de apoyar el presente trabajo en los manuales clasificatorios y diagnósticos vigentes y en las investigaciones científicas actuales, hace necesario que, en esta tesis, utilicemos los términos “discapacidad intelectual” y “trastorno del desarrollo intelectual”.

1.3.1. Evolución histórica del término

La percepción social y la atención recibida por las personas con TDI, ha ido evolucionando a lo largo de la Historia. Se pueden diferenciar cuatro grandes periodos. El primer periodo abarca desde el mundo antiguo hasta la Edad Media. En la Biblia, el Corán y el Talmud aparecen distintas alusiones sobre preocupaciones prácticas y problemas cotidianos de estos sectores, considerados marginales. La decisión más frecuente era abandonarlas y dejarlas morir. A finales de la Edad Media, comenzaron a aparecer asilos donde eran internados junto con los “locos” o los “deformes”.

El segundo periodo, paralelo a los prolegómenos de la Revolución Francesa hasta los comienzos del siglo XX, se caracteriza por las visiones humanitarias y los primeros intentos rehabilitadores. Estos, tuvieron que convivir con actitudes mayoritarias de reprobación y exclusión, que mantenían la idea del alejamiento y confinación fuera del entorno social. En este periodo, se iniciaron los primeros intentos de clasificación, basados en los conocimientos médicos de la época. Se diferenciaba entre “locos”, “criminales” y “deficientes”. En 1818, Esquirol definió la “idiocia” como el “estado de no desarrollo de las facultades intelectuales”,

y destacó su irrecuperabilidad y la no utilidad de la acción educativa. Más tarde, el médico Séguin distinguió entre “idiotas”, “imbéciles” y “débiles”, denominaciones que se mantuvieron hasta 1950. A finales del siglo XIX y principios del XX, se desarrollaron gran número de instituciones de carácter laico o religioso para los “deficientes” más gravemente afectados. En ellas, se llevaron a cabo programas de “rehabilitación” orientados a la higiene, ejercicio físico y la autonomía personal, de diferente éxito y sentido humanitario.

El tercer gran periodo lo inauguran los programas políticos de las sociedades más avanzadas. Como necesidad de la Revolución Industrial, se impuso la escolaridad obligatoria para todos los ciudadanos y, con ella, la necesidad de detectar a tiempo los niños con TDI que no se “beneficiaban” lo suficiente de su asistencia diaria al colegio. Entre 1880 y 1910, se crearon en algunos países europeos y americanos, con Alemania a la cabeza, clases especiales para estos niños. En 1905, los franceses Binet y Simon elaboraron una serie de pruebas destinadas a evaluar a los escolares de la región de París. Desarrollaron la noción de edad mental como criterio de medición fundamental para la inteligencia. Estas pruebas supusieron el nacimiento de los test de inteligencia. En 1916, Terman revisó la obra de Binet e introdujo la noción de Cociente Intelectual (CI) de Stern. A partir de este momento, el término “débil mental” se aplicó a los sujetos bastante educables como adquirir la lectura y la escritura al final de su desarrollo, fijado hacia los 15 años. El criterio psicométrico se convirtió en el único criterio para el diagnóstico y clasificación de las personas con TDI.

Mientras tanto, en Estados Unidos, se crea la Asociación Americana sobre Retraso Mental (AAMR, 1876), de carácter netamente profesional y que perdura hasta nuestros días. El primer resumen de estudios de la AAMR aparece en 1921. La quinta edición de estos resúmenes realizado por Herber (1959) y revisado mínimamente en 1961, supuso un manual sobre terminología y clasificaciones de la discapacidad intelectual. En él se introdujo el criterio de CI con el que se considera que una persona presenta discapacidad intelectual. Este debe ser de una

desviación típica por debajo de la media ($CI < 85$). También se introdujo, por primera, vez el criterio de *conducta adaptativa*, complementario al CI. Este segundo criterio procedía de los trabajos realizados entre los años 30 y 50 por los psicólogos de la Escuela de Vinelan. El funcionamiento inferior a la media, debía reflejarse, para Heber, “en deficiencias de uno o más de los siguientes aspectos del comportamiento adaptativo: maduración, aprendizaje y ajuste social”. Las limitaciones intelectuales coexistían con limitaciones asociadas en habilidades adaptativas. La sexta edición de los trabajos de la AAMR (Grossman, 1973) bajó el techo del CI a dos desviaciones típicas por debajo de la media ($CI < 70$), rechazó aplicar la noción de “retraso mental” a personas con inteligencia límite (CI entre 75 y 85) y elevó la edad de desarrollo hasta los 18 años. Después de esa edad, los déficits intelectuales que apareciesen en una persona debían catalogarse como demencia y no como “retraso mental”.

El cuarto gran periodo debe situarse a partir de los años sesenta del siglo pasado. En este momento, en las sociedades más avanzadas de Europa y América, se desarrollan movimientos en defensa de las minorías marginadas, criterios sobre calidad de vida más allá de la mera supervivencia económica y reivindicaciones ecológicas, planteando la integración y normalización en la vida social de los marginados (locos, deficientes, etc.) (Bronfenbrenner, 1979). Fenómenos como la desinstitucionalización de los locos y la incorporación a la escuela ordinaria de las personas con DI de forma generalizada se iniciaron por entonces. En nuestro país, con cierto retraso, la *Ley de Integración Social del Minusválido* (LISMI) de 1982 plasmó esta reclamación en la ley. Hay que tener en cuenta este entorno sociológico para comprender la aparición de un nuevo paradigma teórico en el campo de la DI en los años 1992/2002, que ha generado gran consenso científico. El *nuevo paradigma* aparece en el manual de la AAMR de 1992, (Luckasson et al., 1992). Se apoya en algunos criterios básicos como: a) la DI es un estado de funcionamiento (una discapacidad) que no se explica solo por el déficit que sufre el individuo, sino también por los condicionantes que le impone el entorno, b) resalta la

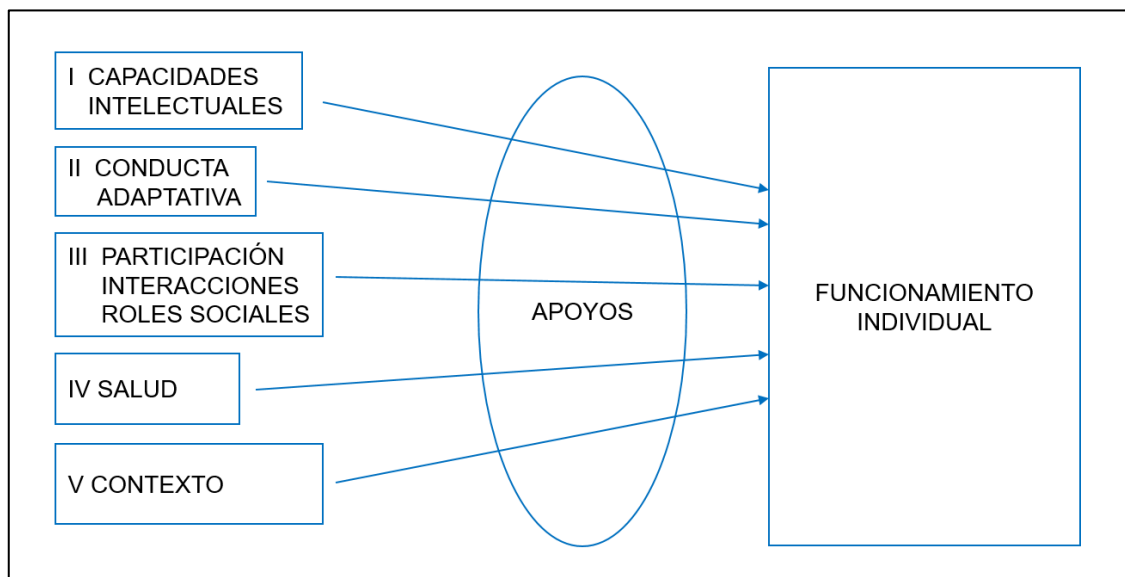
importancia de los apoyos que se presten a la persona, y c) desarrolla con rigor el concepto de capacidad adaptativa, estudiando 10 áreas de habilidades adaptativas a tener en cuenta. Diez años después, este paradigma fue revisado añadiendo importantes aportaciones. Define la DI como:

“El retraso mental es una discapacidad caracterizada por limitaciones significativas tanto en el funcionamiento intelectual como en conducta adaptativa, expresada en habilidades adaptativas conceptuales, sociales y prácticas. Esta discapacidad se origina con anterioridad a los 18 años.” (Luckasson et al., 2002).

Este nuevo modelo viene expresado por el diagrama que recoge el manual y que se muestra en la Figura 1 (Luckasson et al., 2002).

Figura 1

Esquema del modelo de funcionamiento humano.



En la actualidad, el consenso existente en diferentes aspectos es (Luckasson et al., 2002, pag. 33):

- a. El “retraso mental” es una discapacidad intelectual que se caracteriza por limitaciones significativas en el funcionamiento cotidiano y que están presentes desde una edad temprana, antes de los 18 años.
- b. Una discapacidad se conceptualiza como un problema significativo en el funcionamiento. Esto se caracteriza en el modelo de la *Clasificación internacional del funcionamiento de la discapacidad y la salud* (CIF. OMS, 2001) por problemas marcados y severos en la capacidad de desempeño (“deficiencia”), las posibilidades de desempeñar (“limitaciones en la actividad”) y la oportunidad de funcionar (“restricciones de participar”).
- c. La conducta adaptativa engloba la aplicación de habilidades conceptuales, sociales y prácticas a la vida diaria. Su evaluación debe referirse al desempeño típico del individuo durante la rutina diaria y en circunstancia cambiantes, no a su desempeño máximo.
- d. Aunque lejos de ser perfectas, el funcionamiento intelectual tiene su mejor representación en las puntuaciones de CI cuando se obtienen de instrumentos de evaluación apropiados. El criterio para el diagnóstico es aproximadamente de dos desviaciones típicas por debajo de la media de un grupo correspondiente de personas teniendo en cuenta el error típico de medida.

En 2007, La Asociación Estadounidense para el Retraso Mental modificó su nombre por el de Asociación Estadounidense para la Discapacidad Intelectual y las Discapacidades del Desarrollo (AAIDD).

Este nuevo modelo basado en el paradigma de apoyos y el del análisis multifuncional, ha propulsado cambios significativos en la atención a las personas con DI, y ha influido en la elaboración de los dos manuales diagnósticos más usados actualmente, el Manual DSM-V (APA, 2013) y la CIE-11 (OMS, 2018).

En 2013, la Asociación Estadounidense de Psiquiatría (APA) publicó la quinta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-V). En ella, el término “retraso mental” se sustituyó por el de “discapacidad intelectual” o “trastorno del desarrollo intelectual”, que pueden usarse indistintamente. En esta quinta edición, la TDI se clasifica dentro de los trastornos del neurodesarrollo, se elimina la evaluación del CI como dato determinante para la clasificación de los distintos niveles, y se incluyen los tres criterios básicos de la AAID:

- Déficit del funcionamiento intelectual
- Déficit del funcionamiento adaptativo
- Inicio en el periodo del desarrollo.

El DSM-V establece diferentes tipos de DI o niveles de gravedad, que se diferencian, no por su puntuación de CI, sino por sus necesidades de apoyo en tres áreas: conceptual, social y práctica.

En 2018, la Organización Mundial de la Salud (OMS) presentó la undécima edición de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (OID-11, CIE-11 siglas en castellano) que entrará en vigor en enero de 2022. En esta clasificación, el trastorno del desarrollo intelectual (código 6A00) también se incluye dentro de los trastornos del neurodesarrollo (código 6A. Trastornos mentales, del comportamiento y del neurodesarrollo).

La CIE-11 define los trastornos del desarrollo intelectual como:

“Los trastornos del desarrollo intelectual se refieren a un grupo de afecciones etiológicamente diversas originadas durante el periodo del desarrollo y caracterizadas por un funcionamiento intelectual y comportamiento adaptativo significativamente inferiores al promedio, que son aproximadamente de dos o más desviaciones típicas por debajo de la media, de acuerdo con pruebas estandarizadas

debidamente normalizadas y administradas individualmente. Si no se dispone de pruebas estandarizadas y normalizadas, el diagnóstico de los trastornos del desarrollo intelectual requiere una mayor confianza en el juicio clínico con base en una evaluación apropiada de indicadores comparables del comportamiento” (2018).

Al igual que en el DSM-V, la definición y la clasificación tiene en cuenta el déficit de comportamiento adaptativo, y destaca tres dominios en los que se debe presentar ese déficit que coinciden con las áreas del DSM-V, conceptual, social y práctico.

Por último, la etiología de los TDI es muy variada, aunque suele estar asociada a factores orgánicos. Luckasson clasifica las posibles causas en prenatales, perinatales y postnatales. Entre las causas prenatales se encuentran las alteraciones de origen genético, como el S5p- (Luckasson et al., 1992).

1.3.2. Evaluación neuropsicológica en el Trastorno del Desarrollo Intelectual de origen genético

Como se ha expuesto en el apartado anterior, los manuales diagnósticos vigentes en la actualidad (DSM-5, CIE-11), han modificado significativamente los criterios diagnósticos de la DI (o TDI) respecto a los manuales anteriores. Este cambio ha supuesto la necesidad de valorar, no solo el déficit intelectual de las personas, sino también, sus limitaciones en el comportamiento adaptativo. Sin embargo, estas nuevas evaluaciones pueden no incluir funciones concretas afectadas en la persona a la que se evalúa, y, medidas no específicas como las del CI, pueden distorsionar y/u ocultar estos déficits (Edgin et al., 2010). Por ello, las valoraciones no deben centrarse en la estimación de un cociente intelectual, como se venía haciendo hasta ahora, sino en estudiar y evaluar los diferentes procesos cognitivos, con el fin de establecer el perfil del evaluado (Di Nuovo y Buono, 2009; Esteba-Castillo et al., 2017).

La evaluación neurocognitiva permite ampliar el conocimiento sobre los déficits y fortalezas que producen las diferentes etiologías causantes de DI en los diferentes dominios cognitivos, y mejorar el diseño de las intervenciones que se plantean (Simon, 2010). El objetivo de éstas no será, únicamente, la mejora de los déficits, sino el desarrollo de estrategias compensatorias basadas en las fortalezas (Masson et al., 2010). Los perfiles completos y ajustados, permiten documentar los cambios que se producirán con la intervención (Campbell et al., 2008).

En las últimas décadas, el desarrollo de la neuropsicología y la neurociencia se ha centrado en el estudio del cerebro adulto. Sin embargo, es insuficiente el estudio sobre el desarrollo y la evolución de los cambios que se van produciendo, en especial, en los trastornos del desarrollo (Karmiloff-Smith, 1997, 1998). Se ha supuesto que, las personas con desarrollo típico, en igualdad de condiciones, siguen un patrón de desarrollo semejante. Sin embargo, las personas con desarrollo atípico, es probable que sigan trayectorias de desarrollo completamente diferentes (Simon, 2010). Desde una perspectiva neuroconstructivista, los factores biológicos, cognitivo, conductuales y contextuales interactúan de forma dinámica y constante, haciendo que el cerebro de desarrolle. Es importante tener en cuenta que, desde antes del nacimiento, estas interacciones estarán condicionadas en personas con alteraciones del desarrollo (Annaz et al., 2008; Karmiloff-Smith, 2009, 2010; Simon, 2010). La forma de adquirir, representar y procesar la información, será atípica durante todo su ciclo vital, y dará lugar a fenotipos cognitivos variables y específicos. Esto permite suponer que, cada uno de los diferentes trastornos, determinará trayectorias de desarrollo distintas y será necesaria la exploración cognitiva por áreas, ya que basar la evaluación en la estimación del cociente intelectual, es una práctica reduccionista que impide establecer con precisión los diferentes perfiles cognitivos y planificar las intervenciones (Esteba-Castillo et al., 2017).

Los principales síndromes que se han estudiado de esta forma son el Síndrome de Down (SD), el Síndrome de Williams (SW), el Síndrome de X Frágil (SXF), y los Trastornos del Espectro del Autismo (TEA) (Annaz et al., 2008, Karmiloff-Smith, 2009, 2010; Simon, 2010).

Además de los fenotipos cognitivos de los diferentes síndromes genéticos, en las últimas décadas han aumentado los estudios que tratan de establecer y describir sus fenotipos conductuales, en conexión a variables genéticas y biomédicas (Hodapp y Dykens, 2007). Los trastornos genéticos predisponen a las personas que los padecen a realizar determinadas conductas y presentar características concretas. También se ha observado que estas conductas varían y evolucionan con la edad. Las actuales líneas de investigación, defienden la importancia de incluir en el estudio de la variabilidad conductual, no solo las características generales de los diferentes síndromes, sino su relación con variables como la edad, el género o acontecimientos relevantes de la vida del individuo (Dykens y Hodapp, 2007).

2. SÍNDROMES DE MICRODELECIÓN/ MICRODUPLICACIÓN: EL SÍNDROME 5P MENOS. ASPECTOS BIOMÉDICOS, COGNITIVOS Y CONDUCTUALES

*Antes pensábamos que nuestro futuro estaba
en las estrellas. Ahora sabemos que está en
nuestros genes*

James Watson

2.1. Síndromes de microdelección y microduplicación

En los últimos cinco años el número de síndromes de microdelección y microduplicación descritos ha aumentado considerablemente, sin distinción del cromosoma implicado (Figura 2). Los síndromes de microdelección y microduplicación presentan una alteración de la dosis génica, debido a “grandes” pérdidas o ganancias de una región cromosómica que abarca diferentes genes. Cada uno de estos genes puede contribuir al fenotipo de manera independiente. Muchos de los trastornos que causan están asociados a trastorno del desarrollo intelectual, múltiples anomalías congénitas, trastornos del espectro autista y otras alteraciones clínicas y fenotípicas (Lupskiand y Stankiewicz, 2005).

Los avances en el uso de microarrays de dosis en el diagnóstico y la investigación ha permitido el descubrimiento de cambios genómicos infrecuentes en diferentes enfermedades y síndromes de microdelección y microduplicación (Deak et al., 2011; Nevado et al., 2015; Palomares et al., 2011; Rafati et al., 2012; Tenorio et al., 2014; Vissers y Stankiewicz, 2012; Weise et al., 2012).

Figura 2

Nuevos síndromes de microdelección y microduplicación

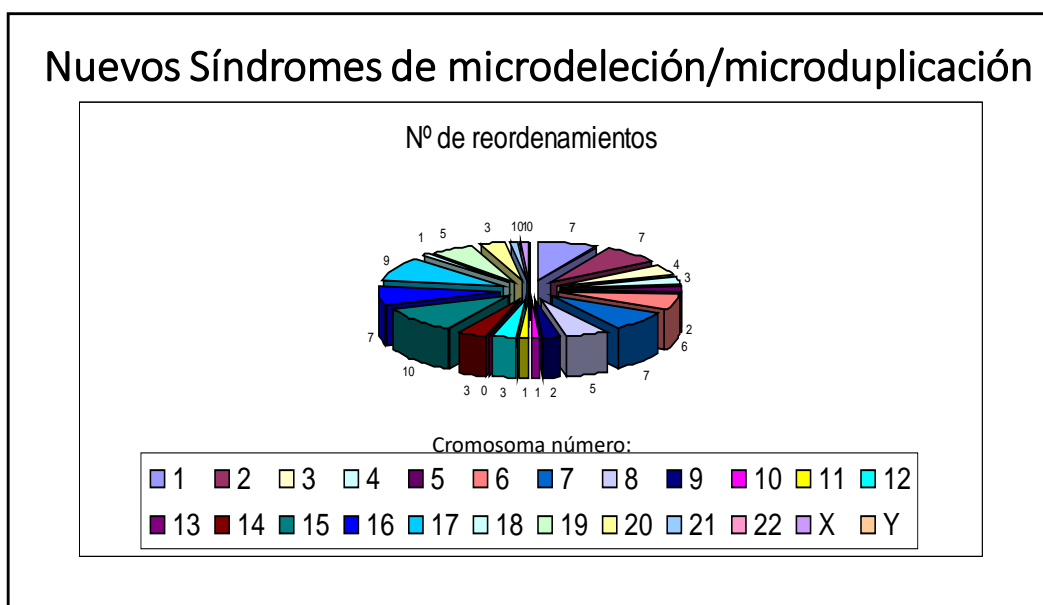


Imagen cedida por el Dr. J. Nevado

La identificación de nuevos síndromes ha permitido establecer características constantes y clínicamente reconocibles asociadas a una región cromosómica común. Sin embargo, algunas de las variaciones en el número de copia y en la expresión y penetrancia de las manifestaciones clínicas, han complicado su significación clínica.

En la actualidad, la delineación de nuevos síndromes comienza con la identificación de genotipos que se superpongan. Se identifica a pacientes con un reordenamiento genómico similar, “primero por su genotipo”, anterior a una presentación clínica común. Este enfoque se conoce como "genética reversa" y se ha mostrado muy útil en la descripción de síndromes de microdelección/microduplicación. La recopilación de información clínica y genética en bases de datos como DECIPHER (<https://decipher.sanger.ac.uk/>), CLINGEN (<https://clinicalgenome.org/>) y ECARUCA (<https://www.erauca.net/>), y otras bases de datos abiertas y gratuitas, ha sido crucial para discriminar entre pacientes con alteraciones “raras” y aquellos con nuevo síndrome de microdelección/duplicación.

2.1.1. Síndromes de microdelección/microduplicación en el cromosoma 5

Hay que resaltar que no existen muchos síndromes de microdelección/microduplicación establecidos en el cromosoma 5. Entre ellos podemos destacar:

- *Delección de 5q14.3-q15*. Se caracteriza por DI, epilepsia, hipotonía y hoyuelos en la región yugular. Las características de este síndrome son similares a pacientes con una clínica atípica de Síndrome de Rett (OMIM #312750). El gen implicado en esta alteración es *MEF2C*.
- *5q35.2-q35.3 delección/duplicación*. La delección es 1,63 Mb y, en ocasiones, incluye el gen *NSDI*, gen responsable del Síndrome de Sotos (OMIM# 117550). Los pacientes tienen el fenotipo de Sotos: paladar hendido, retraso en el lenguaje,

DI y macrocefalia. La microduplicación de la región del síndrome de Sotos, que contiene *NSDI*, se ha asociado con microcefalia, baja estatura y retraso del desarrollo.

- *Deleción 5p-* (“Cri du Chat”, Maullido de gato).

El Síndrome Cri du Chat, Síndrome del Maullido del Gato, Síndrome de Lejeune, Síndrome de Deleción del Cromosoma 5p- o Síndrome 5p- (a partir de ahora S5p-; OMIM #123450), es un trastorno del neurodesarrollo de causa genética descrito, por primera vez, en 1963 por el profesor Lejeune, en tres pacientes no emparentados (Lejeune et al., 1963).

Entre las características fenotípicas del S5p-, el elemento más característico y representativo es el de un llanto monocromático y de tono agudo que recuerda al maullido de un gato. Sin embargo, las personas afectadas por este síndrome, presentan una gran heterogeneidad fenotípica y gran variabilidad citogenética. Actualmente, se describen cuatro características comunes a muchos de ellos:

- Llanto similar al maullido del gato.
- Microcefalia.
- Retraso en el desarrollo somático.
- Capacidad cognitiva por debajo de 70, esta última no parece presente en todos los casos.

A continuación desarrollaremos algunos aspectos de este síndrome 5p-, motivo central de esta Memoria de Tesis Doctoral.

2.2. Aspectos biomédicos del Síndrome de microdelección

5p-

2.2.1. Epidemiología

El S5p- está causado por una aneusomía parcial (pérdida de un pequeño segmento de un cromosoma) debida a una delección del brazo corto del cromosoma 5. El tamaño de la delección varía desde la pérdida total del brazo corto, hasta, únicamente, la región 5p15.3 (Overhause et al., 1994). Esto causa que el tamaño de la pérdida de material sea variable, de 560kb a 45Mb (Elmakky, 2014; Gu et al., 2013; Simmons et al., 1995). Hasta 2005 no existía documentada ninguna pérdida mayor de 33Mb, y se creía que, por encima de este tamaño de delección, la pérdida sería incompatible con la vida (Zhang et al., 2005). Sin embargo, el aumento del número de estudios genéticos ha permitido diagnosticar sujetos con pérdidas mayores. La pérdida más grande documentada actualmente es de 39,00 Mb (Peng et al., 2020), aunque se calcula que puede variar de 5 a 40 Mb. (Elmakky et al., 2014; Gu et al., 2013; Simmons et al., 1997;). La gran variabilidad fenotípica del síndrome está relacionada, tanto con la cantidad de material genético perdido, como por la localización de la delección, ya que, como veremos, se trata de una región del cromosoma con importante dotación genética.

La Figura 3 muestra un cariotipo de un sujeto con el S5p- y la Figura 4 la representación de un par cromosómico 5 normal y un par con delección en el brazo corto de ese mismo cromosoma.

Figura 3

Cariotipo de un paciente con deleción en el cromosoma 5

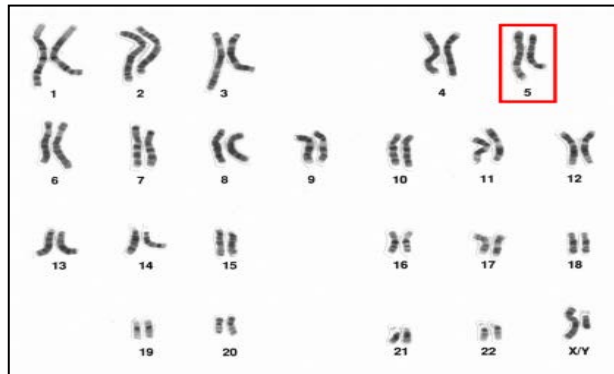
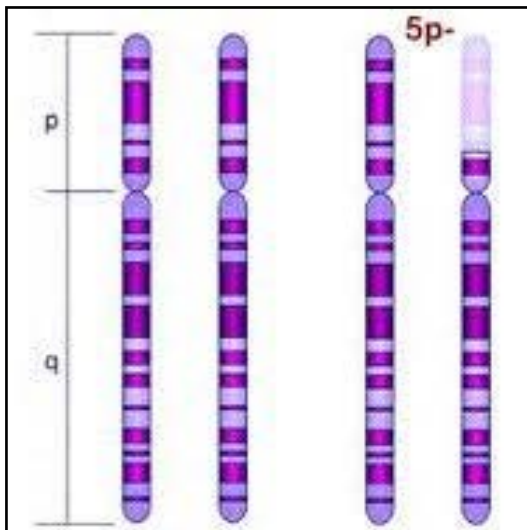


Figura 4

Representación gráfica de un par cromosómico 5 normal y un par cromosómico con deleción en 5p-



Se trata de una enfermedad cromosómica rara, cuya incidencia se estima entre 1 de cada 15.000 y 1 de cada 50.000 nacimientos vivos (Higurashi et al., 1990; Niebuhr, 1978a). Se calcula que es la causa del 1% de los casos de discapacidad intelectual severa, siendo el síndrome por deleción autosómico, más frecuente (Schinzel, 1984). La prevalencia es mayor entre las mujeres (66%). Esta variación en la tasa de prevalencia se atribuye al método de estimación epidemiológica. La tasa de incidencia de 1 de cada 15.000, deriva de un estudio

realizado en Tokio entre 1972 y 1985 (Higurashi et al., 1990). En este periodo, se estudiaron 27.472 nacidos vivos y se registraron dos bebés con S5p-. Sin embargo, el estudio de Niebuhr (1978a) realizado con personas con discapacidad intelectual con y sin diagnóstico genético, concluyó que la prevalencia del síndrome era de 1 por cada 50.000 nacidos vivos en Dinamarca.

Tal y como se ha expuesto, el avance de las técnicas genéticas está permitiendo diagnosticar a pacientes que, hace unos años, presentaban pruebas no concluyentes con otros métodos diagnósticos o de identificación. En la actualidad, no contamos con estudios sobre la prevalencia del síndrome, aunque se estima que lo presentan 1 de cada 35.000.

En España se calcula que existen entre 500 y 700 casos. Sin embargo, no se han descrito más de 100 de estos casos. No se han constatado diferencias de prevalencia entre razas o zonas geográficas. Tampoco se ha establecido relación con eventos prenatales, ni la edad de los padres.

Aproximadamente el 80% de los casos son de novo, el 10% se deben a una translocación parental desequilibrada y el otro 10% a anomalías raras. En los casos de novo, entre el 80% - 90% son de origen paterno, posiblemente a causa de la rotura del cromosoma durante la formación de los gametos masculinos (Cerrutti Mainardi et al., 2001). En el estudio de 80 pacientes y 148 de los progenitores, llevado a cabo en Italia (Cerrutti Mainardi et al., 2001), se observó una gran variabilidad en las deleciones, con puntos de ruptura desde 5p15.2, hasta 5p11. Más tarde, la autora y su equipo analizaron 220 casos italianos (Cerrutti Mainardi et al., 2006). Las deleciones terminales suponían un 81,8% de los casos, 3 presentaban un mosaicismo (1.4%) y 1 un cromosoma en anillo (0.5%). El 6,25% de 112 sujetos analizados mediante FISH, presentaban una deleción intersticial. De 175 casos se poseía información genética de los padres, y se vio que 27 sujetos (15%) presentaban una traslocación, 17 de origen familiar y 10 de novo. Su y sus colaboradores (2019) realizaron pruebas prenatales genéticas a 35.233 mujeres embarazadas, de los que 12 presentaban S5p-, la mitad de ellos, traslocaciones

desequilibradas (Su et al., 2019). Peng también diagnosticó prenatalmente a 12 fetos con deleción en el cromosoma 5, 9 de ellas terminales (75%) y 3 intersticiales (25%). Dos de los sujetos presentaban traslocaciones desequilibradas (Peng et al., 2020).

Los rasgos característicos del síndrome, que más adelante se verán, hacen que la edad media de diagnóstico no sea muy elevada. El análisis italiano mostró que, de los 193 que tenían datos, más del 81% de los sujetos eran diagnosticados antes del primer año de vida. De estos, casi el 60% en los primeros tres meses (Cerrutti Mainardi et al., 2006). Posteriormente, el estudio realizado sobre 72 sujetos brasileños de entre 9 meses y 40 años, mostró una edad media de 14 meses, con un rango de 0 a 180 meses. Uno de los casos había sido diagnosticado prenatalmente (Honjo et al., 2018).

Cada vez son más frecuentes los estudios y diagnósticos prenatales en el S5p- (Mak et al. 2019, Peng et al., 2020; Su et al., 2019). En el primero, los 12 casos diagnosticados mostraban signos ecográficos anormales. Sin embargo, no todos los estudios muestran hallazgos ecográficos que permitan sospechar una alteración genética. En los cinco casos analizados por Mak solo tres los presentaban y, en el realizado recientemente por Peng, de los 12 fetos analizaros, se estudiaron los hallazgos ecográficos de 9 de ellos. De estos, 7 presentaban alguna alteración (Peng et al., 2020).

El avance del estudio citogenético de personas con sospecha de padecer cualquier tipo de alteración, ha provocado que, en los últimos años, hayan aumentado los diagnósticos sobre casos concretos con características genéticas peculiares y/o, en ocasiones, comorbilidad con otros síndromes descritos. La mayoría de ellos, son únicos. Se ha descrito un caso de S5p- y síndrome de Lujan-Fryns (Stathopulu et al., 2003). También se ha publicado un caso de mosaicismo con dos líneas celulares reorganizadas, una con una deleción de 5p, la segunda con una deleción / duplicación 5p, que no mostraba los rasgos característicos de pacientes con duplicaciones de 5p, sino un fenotipo compatible con el S5p- (Murru, et al., 2008).

2.2.2. Manifestaciones clínicas del Síndrome 5p-

Como ya se ha nombrado, una de las principales manifestaciones clínicas del síndrome es el llanto característico de los neonatos. Éste, se caracteriza por ser débil y monótono. En un principio, se atribuyó a anomalías físicas de la laringe (pequeña, estrecha y en forma de diamante) y de la epiglotis (flácida, pequeña e hipotónica). El primer análisis citogenético-molecular, permitió a Overhauser y sus colaboradores (1994) identificar una región asociada al llanto característico de los niños con S5p-, ubicada en 5p15.3. Estudios posteriores han comprobado que existe otra zona crítica en 5p15.2 (Wu et al., 2005). Lo más probable es que el llanto se origine por anomalías neurológicas, estructurales y funcionales (Niebuhr, 1978b), aunque todavía no estén establecidas las causas genéticas.

En la primera descripción del síndrome (Lejeune et al., 1963), se hace referencia a que ese llanto desaparece con la edad. Sin embargo, actualmente, existe controversia con dicha afirmación (Cerrutti Mainardi, 2006).

El estudio más completo sobre las características clínicas del nacimiento y el periodo neonatal de las personas con S5p-, fue realizado en 1978. Su autor, Niebuhr (1978a), revisó 331 casos publicados de 29 países, de edades comprendidas entre 0 y 49 años, y analizó las historias perinatales de los 34 casos daneses. En la mayoría de los casos, 31, el parto fue natural y con presentación cefálica en vértice. Al corregir la edad gestacional, la mayoría de los recién nacidos presentaban bajo peso y retraso en el crecimiento. El 90% de los niños se encontraba por debajo del percentil 50 en peso, y dos tercios, en talla. La media de su perímetro cefálico era 32,5 centímetros. En el momento del parto, las complicaciones que se reflejaban eran asfixia, crisis cianóticas, aspiración e hipotonía. El 75% de los fallecimientos registrados ocurrieron durante el primer mes de vida, y el 90% se encontraban en el primer año. Las principales causas de estos fallecimientos fueron las aspiraciones, los defectos cardiacos, el distrés respiratorio y la neumonía. Sin embargo, estudios más recientes muestran tasas más

bajas, con un 36% de fallecimientos en el primer mes, y un 64% en el primer año de vida. También muestran que las personas con deleciones terminales tienen una tasa de mortalidad menor (4,8%), frente a los que presentan traslocaciones desequilibradas (Cerrutti Mainardi et al., 2006).

Cornish y Pigram (1996), entrevistaron a 27 madres. El 37% había presentado algún tipo de complicación en el embarazo. Honjo registró que solo el 19,4% de las madres había tenido dificultades durante el embarazo (Honjo et al., 2018). El 63% de los niños había nacido a término y el 52,8% presentó un peso por encima de los 2.500 g. El 40,3% fue dado de alta tardíamente en el hospital.

Respecto a su crecimiento y desarrollo físico, Marinescu et al. (2000) realizaron un estudio internacional en el que participaron 374 personas con S5p- de Estados Unidos, Italia, Reino Unido y Australia. Con los datos recogidos, establecieron tablas específicas de crecimiento (Anexo I). Dicho estudio, confirmó el retraso del crecimiento pre y postnatal. En todas las edades, la medida de la circunferencia de la cabeza y el peso se encontraban cerca o por debajo de los percentiles 2 y 5 respectivamente. La estatura presentaba menor desfase que el peso, y esta tendencia se mantenía a lo largo del desarrollo, especialmente en los niños. Kondoh localizó la hipotonía y el retraso en el crecimiento asociado a la pérdida de la región 5p15.33 (Kondoh et al., 2005).

El trabajo de Lejune (1963), describió como aspectos físicos comunes a los tres casos: pliegues epicánticos, microretrognatia, implantación baja de los pabellones auriculares y dermatoglifos anormales. El registro italiano destaca como las principales características físicas de las personas con S5p-: microcefalia (circunferencia media de la cabeza 31,8 cm), cara redonda (83,5%), puente nasal prominente (87,2%), hipertelorismo (81,4%), pliegues epicánticos (90,2%), hendidura palpebral oblicua hacia abajo (56,9%), comisuras hacia abajo

(81,0%), orejas de implantación baja (69,8%), micrognatia (96,7%), pliegue palmar único (92%) y el llanto típico (95,9%) (Cerruti Mainardi et al, 2006).

Con la edad, distintos autores han observado que se desarrollan otras características como: arco supraorbital prominente (31%), surco nasolabial corto (87,8%), labio inferior gordo (45,2%) y mordida abierta (75%). La cara, generalmente, se alarga y adelgaza y se vuelve más triangular (70,8%), las fisuras palpebrales suelen volverse horizontales (70,2%), los metacarpos (82,6%) y metatarsos (75%) son cortos y, como consecuencia, las manos y los pies también. El pelo se vuelve prematuramente gris (30,04%). También se ha observado que la hipotonía puede convertirse en hipertonía (Cerruti Mainardi, 1987; Niebuhr, 1978a, 1979; porcentajes del registro italiano: Cerruti et al., 2006). La evolución de estos cambios puede observarse en la Figura 5.

Figura 5

Cambio de las características faciales. 8 meses (A), 2 años (B), 4 años (C), 9 años (D)



Fuente: ABC Italia

Como se ha visto, en los últimos años se han realizado varias investigaciones para tratar de establecer signos de alarma en el periodo prenatal, que permitan sospechar la presencia de S5p-. De los 29 casos analizados en los estudios de Mak, Peng y Su, 21 mostraban anomalías cerebrales como hipoplasia cerebelar y ventrículos cerebrales anormales (Mak et al., 2019; Peng et al., 2020; Su et al., 2019). Este es el rasgo más frecuente en los estudios ecográficos.

El desarrollo sexual es generalmente normal en ambos sexos. Los hombres pueden presentar hipospadia y criptorquidia en su juventud e hipogonadismo en la edad adulta. Las chicas en la adolescencia presentan menarquía y desarrollo de los caracteres secundarios, acordes a la edad, aunque sus periodos menstruales son irregulares (Breg et al., 1970). Existen varios casos documentados de procreación (Martínez et al., 1993; Macayran et al., 2014) y de familias con varios miembros en distintas generaciones (Barber et al., 2011, Elmaky et al., 2014, Johnson et al., 2000).

En relación a las alteraciones muscoesqueléticas, la microcefalia se vuelve más evidente con la edad. Algunos estudios radiológicos han encontrado una malformación en la base del cráneo. En la mayoría de los casos el ángulo de la base se encuentra reducido, y presenta malformaciones en los contornos óseos de la silla turca y el clivus (Kjær y Niebuhr, 1999). Sin embargo, estos datos no son concluyentes (Yañez-Vico et al., 2010). Además de la micrognatia y la mordida abierta, a las que ya se ha hecho referencia, entre las manifestaciones orofaciales del S5p- se encuentran el retrognatismo mandibular, paladar elevado, pero rara vez con hendidura, y alteraciones dentales como, hipoplasia de esmalte, opacidades dentales, agencias dentales y macrodoncia (Rodríguez-Caballero et al., 2012).

La escoliosis es otra de las alteraciones más frecuentes (43%). Aunque sus causas y sus características no son conocidas, se ha observado que el aumento del tono muscular con la edad puede favorecer su progresión (Takebayashi et al., 2006). Su aparición es temprana, en la primera infancia. La hipotonía también es un factor que contribuye a una mayor prevalencia de

displasia de caderas y de pie plano o pie varo (Cerrutti Mainardi, 2006). Los individuos también pueden presentar pliegues palmar transversos únicos, metacarpianos cortos, clinodactilia y sindactilia

En cuanto a las características estructurales del cerebro, la principal expresión fenotípica son las anomalías en el cerebelo. Hasta el 30% de los individuos tienen hallazgos cerebrales como hipoplasia o agenesia del cuerpo caloso, leucomalacia periventricular, anomalías de la mielinización de la sustancia blanca, atrofia cerebral y / o cerebelosa o hidrocefalia (Cerrutti Mainardi, 2006). También se han descrito, en algunos pocos casos, pedúnculos cerebelosos medios y quiste aracnoideo con hidrocefalia triventricular (Balci y Oguz, 2001; De Michelle et al., 1993; Tamraz et al., 1993;), sin que se puedan establecer como características comunes del síndrome. La principal alteración del sistema nervioso central es la hipotonía, que, como se ha expuesto, está presente en la mayoría de los casos (73%). No así la epilepsia, aunque se han descrito algunos casos de convulsiones y espasticidad (Cerrutti Mainardi, 2006).

En los primeros años de vida, son frecuentes las infecciones respiratorias e intestinales recurrentes (4-21%; Rizzi, 1997), y las dificultades de alimentación, succión débil y alterada, disfagia y reflujo gastroesofágico y nasal, que pueden influir en su bajo peso (Collins y Eaton-Evans, 2001). Niebuhr registró once casos de anoxia tras el nacimiento y doce de hipoxia (Niebuhr, 1978a).

También pueden presentar anomalías renales y cardíacas. Respecto a éstas, se calcula que, entre el 15% y el 20% de las personas con S5p-, las padecen. Hills y su equipo (Hills et al., 2006) realizaron una revisión retrospectiva de más de 98.000 casos de pacientes con cardiopatías congénitas, y analizaron los 21 casos de niños que, además, presentaban S5p-. Las anomalías encontradas fueron: tetralogía de Fallot, atresia de la válvula pulmonar con defecto del tabique ventricular, estenosis de la válvula pulmonar y doble salida ventricular derecha. Concluyeron que la frecuencia de este tipo de alteraciones es mayor en la población con el

síndrome, a pesar de que, probablemente, están infradiagnosticados. Como se verá, una de las causas que puede provocar esta mayor prevalencia, es la expresión alterada de algunos genes del cromosoma 5, como ocurre con el gen *IRX4* y su implicación en las anomalías cardíacas. Es posible la existencia de ciertas anomalías metabólicas como hiperglicemia no cetónica y déficit en el sistema de purina, que interviene en el desarrollo del cerebro. No se ha demostrado una mayor sensibilidad a infecciones, sin embargo, se ha detectado una alteración en la función de los granulocitos, específicamente en la fagocitosis celular (Peeters et al. 1991).

Las personas con S5p-, con frecuencia presentan alteraciones sensoriales, visuales y auditivas. En el 46% podemos observar anomalías oftalmológicas como el estrabismo (45–53%), la miopía (15%), las anomalías del nervio óptico (5–19%) y, en menor medida, cataratas (2%) (Cerrutti Mainardi et al., 2006; Niebuhr, 1978a). Respecto a las alteraciones auditivas, existe una alta incidencia de hiperacusia (70-80%), que suele manifestarse con sobresaltos y angustia. También se ha observado hipoacusia en un 8,4% (Nguyen et al. 2015), tanto pérdida de audición conductiva, debida a otitis crónicas, como pérdida auditiva neurosensorial. Un 15% de los niños llevan tubos de timpanostomía.

Por último, si no existen alteraciones médicas graves, ni malformaciones importantes, la esperanza de vida parece ser la del resto de la población. En 2015, la persona de mayor edad en la base de datos norteamericana, tenía 64 años (Nguyen et al. 2015).

Respecto a la comorbilidad, se han descrito cuatro pacientes con síndrome de Goldenhar asociado, caracterizado por microsomía craneofacial, quistes dermoides oculares y anomalías en la médula espinal (Choong et al., 2003). Uno asociado a síndrome de Marfan, que presentaba las características esqueléticas de éste y se encontraba en el percentil 95 de crecimiento con 18 meses (McLellan et al., 1994); y dos sujetos con características del síndrome de Ehlers-Danlos, entre ellas, hiperextensibilidad articular e hiperelasticidad cutánea (Niebuhr, 1978a). También se ha diagnosticado una niña con síndrome de Silver-Russell y una delección en la región

5p15.33-5p15.2, con rasgos comunes a los dos síndromes, microcefalia, dismorfismo facial y discapacidad intelectual (Vado et al., 2018).

2.2.3. Métodos de diagnóstico genético del Síndrome 5p-

Durante mucho tiempo, el cariotipo con *bandas G* ha constituido la herramienta principal del diagnóstico genético. Este método ha sido el método “*gold standard*” de diagnóstico, ya que permitía un análisis simultáneo de todo el genoma. Sin embargo, la resolución de esta técnica es limitada, ya que, difícilmente, se pueden detectar pérdidas o ganancias de material genómico de un tamaño menor o igual a 5-10 Mb. Es por ese motivo que, un creciente número de anomalías cromosómicas asociadas a condiciones patológicas que se encuentran por debajo del límite de resolución del cariotipo, como son las reestructuraciones subteloméricas, y los síndromes de microdelección/ microduplicación, no pueden detectarse con esta técnica. Otras limitaciones del uso del cariotipo son el largo período de tiempo necesario para su realización (2-4 semanas), y la necesidad de personal muy entrenado para la correcta interpretación de los resultados.

Para tratar de compensar estas limitaciones, se han desarrollado técnicas locus-específicas como el FISH (*fluorescence in situ hybridization*. Blennow, 1994) y el MLPA (*multiplex ligation-dependent probe amplification*. Schouten et al., 2002). Estas técnicas están diseñadas para descartar anomalías genómicas específicas por lo que requieren una sospecha diagnóstica previa, y, aunque son sumamente sensibles, se consideran técnicas complementarias al cariotipo, ya que no pueden sustituirlo en su totalidad.

El gran tamaño de las deleciones establecidas en el S5p-, ha permitido que el cariotipo fuera la técnica diagnóstica utilizada durante años. Sin embargo, las técnicas más frecuentemente utilizadas en el diagnóstico genético de éste y otros síndromes se pueden dividir en:

2.2.3.1. Técnicas con cultivo celular

a) Cariotipo

El estudio citogenético o cariotipo utilizando *bandas G* es la técnica que permite el estudio del genoma completo a una resolución entre 5-10 Megabases (Mb). Es la principal herramienta utilizada para detectar anomalías cromosómicas. El uso de técnicas de cultivo celular con crecimiento en monocapa o colonias permite la obtención de cromosomas en metafase. En esta fase de la división celular es en la que se produce la mayor condensación cromosómica, lo que permite utilizar técnicas de bandeo cromosómico e identificar los 23 pares de cromosomas. De esta forma, si la alteración lo permite por su tamaño, es posible detectar anomalías que afectan tanto al número (anomalías numéricas) como a la estructura del cromosoma (anomalías estructurales). La Figura 6 muestra un cariotipo femenino normal y un cariotipo femenino afectado con S5p-.

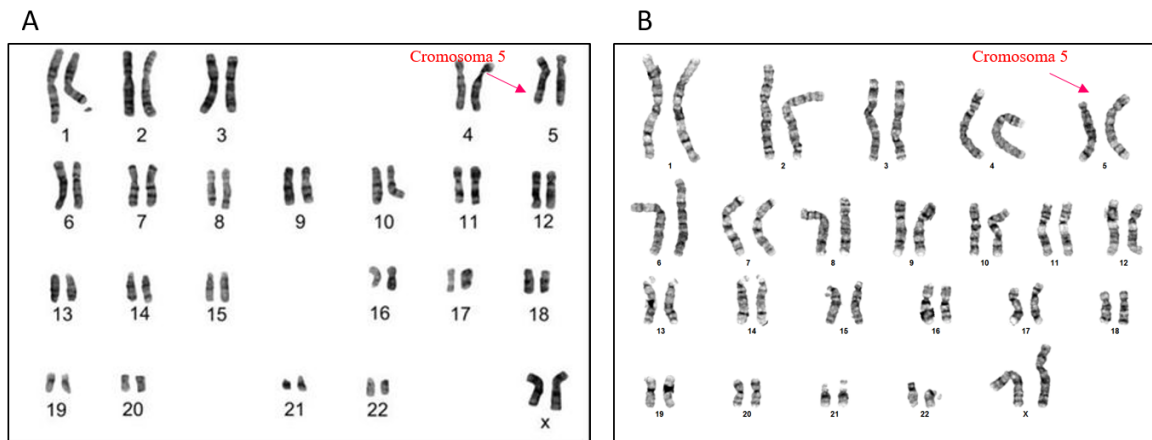
El tipo de tejido que se utiliza para la realización del cariotipo en el diagnóstico genético suele ser sangre periférica.

La principal ventaja de esta técnica es que permite observar los 23 pares de cromosomas en un solo ensayo. Sin embargo, presenta algunas limitaciones:

- *Tipo de muestra.* La calidad de las metafases que se obtienen puede implicar, que el nivel de bandas se corresponde con una resolución baja. Por otro lado, a veces no se obtienen un número de metafases suficiente para realizar el diagnóstico con fiabilidad, o se puede producir un fracaso de cultivo por falta de crecimiento celular. Estas situaciones conducen a la necesidad de repetir el estudio.
- *Lento tiempo de respuesta.* El tiempo de informe varía entre 2 y 3 semanas,

Figura 6

A. Cariotipo femenino normal. B. Cariotipo femenino afectado con S5p-



- *Capacidad de resolución limitada.* Se pueden detectar desequilibrios cromosómicos mayores de 5-10 Mb, es decir, la técnica no permite detectar deleciones o duplicaciones submicroscópicas o reestructuraciones crípticas. Además el análisis microscópico es dependiente de la experiencia y subjetividad del analizador.
- *Dificultad para definir o caracterizar determinadas alteraciones encontradas.* Por ejemplo, determinar el origen de cromosomas marcadores.

b) Hibridación in situ fluorescente (FISH, siglas en inglés)

La hibridación in situ fluorescente o FISH (Blennow, 1994) es una tecnología que utiliza sondas (pequeños fragmentos de ADN) marcadas con un fluorocromo, con el fin de detectar o confirmar anomalías génicas o cromosómicas que, generalmente, están más allá de la capacidad de resolución de un cariotipo (Figura 7). En primer lugar, el ADN, que puede proceder de cromosomas en metafase o núcleos en interfase, *se desnaturaliza* (separación de las dos hebras de ADN), y, posteriormente, se añade la sonda de interés, marcada con un fluoróforo. En esta etapa, denominada de *hibridación*, la sonda se asocia al ADN de la muestra en el sitio diana.

Figura 7

Esquema de representación de un ensayo FISH

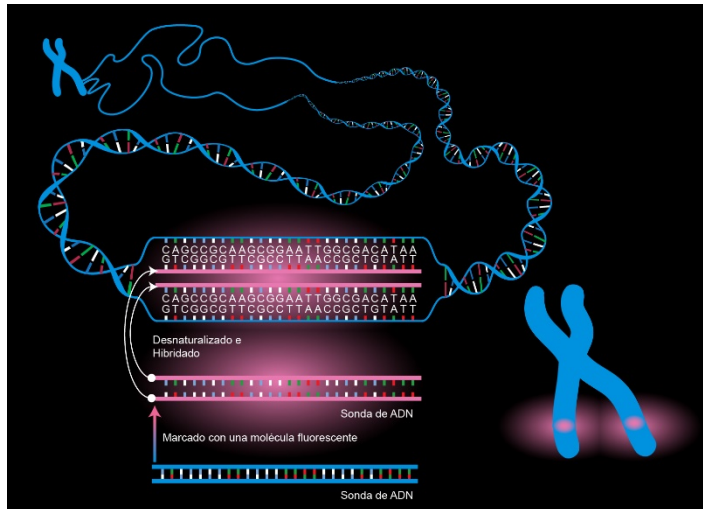


Imagen tomada de Natural Human Genome Research Institute (<https://www.genome.gov/>)

La señal emitida por la sonda se observa utilizando un microscopio de fluorescencia. El resultado se valora según exista ausencia o presencia de señal.

Aunque existen diferente tipo de sondas, en casi de sospecha de S5p- se puede utilizar la *sondas de secuencia única*, ubicada en la región cromosómica específica de este síndrome (Figura 8).

Figura 8

Ejemplo de diagnóstico mediante FISH de un paciente con S5p-

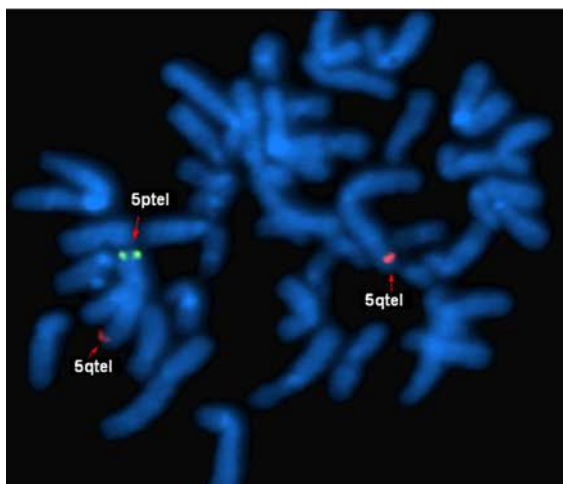


Imagen cedida por el Dr. J. Nevado

Las principales limitaciones de esta técnica son:

- El coste de las sondas es alto
- Al tratarse de una técnica dirigida debemos tener una sospecha diagnóstica.
- No detecta deleciones por debajo del tamaño de la sonda utilizada.
- No detecta deleciones llamadas atípicas, lejos de la hibridación de la sonda, normalmente diseñadas para la región “core” de los síndromes de Micro-delección/duplicación.

Entre sus ventajas destacan:

- Se trata de una técnica muy específica.
- Es eficiente a un buen coste.
- Es una técnica rápida de diagnóstico. Bajo determinadas condiciones experimentales se puede realizar sin la necesidad de cultivo celular, aunque la eficiencia se ve comprometida.
- Tiene una amplia oferta de “sondas” diagnósticas disponible por catálogo

2.2.3.2. Técnicas sin cultivo celular

Estas técnicas se realizan a partir del ADN extraído de linfocitos de sangre periférica. Al no necesitar cultivo celular permiten obtener el resultado en menor tiempo.

a) MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification)

En el año 2002, Schouten y su equipo describen por primera vez una nueva técnica denominada MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*). El uso de esta técnica permite detectar cambios de dosis, es decir, deleciones y duplicaciones, responsables de numerosas enfermedades, así como desequilibrios en las regiones subteloméricas de todos los cromosomas (Schouten et al., 2002).

MLPA permite llevar a cabo reacciones en cadena de polimerasa (PCR) multiplex en una muestra de ácidos nucleicos. Se pueden detectar y cuantificar hasta 50 secuencias específicas, que hibridarán en diferentes puntos de la región de interés, se ligarán 2 a 2 y posteriormente se amplificarán utilizando el mismo par de cebadores (Figura 9). Mediante el análisis de fragmentos, y aprovechando la diferencia de tamaño, se pueden identificar pérdidas o ganancias de material genómico atendiendo a la normalización de las áreas de cada pico con respecto a un control sano. Esta técnica se ha introducido en muchos laboratorios, ya que es una técnica sencilla de manejar. La Figura 10 muestra un ejemplo de diagnóstico mediante MLPA de un paciente con S5p-.

Entre las principales limitaciones de la MLPA destacan:

- Es una técnica dirigida, se debe tener una sospecha diagnóstica.
- Requiere que las condiciones del ADN sean adecuadas, en virtud de ratios de pureza, etc.
- No permite la detección de translocaciones en equilibrio, tampoco detecta reordenamientos estructurales y puede plantear problemas en el caso de contaminación de células maternas, mosaicismo o triploidía.

Como ventajas destacan:

- Es una técnica muy barata.
- Es una técnica de diagnóstico rápido. Se puede obtener un resultado en 30-48 horas.
- Existe una amplia oferta de “Kits” diagnósticos disponibles por catálogo (www.mrcholland.com).
- Permite el procesamiento de gran número de casos simultáneamente.

Figura 9

Pasos de la técnica del MLPA

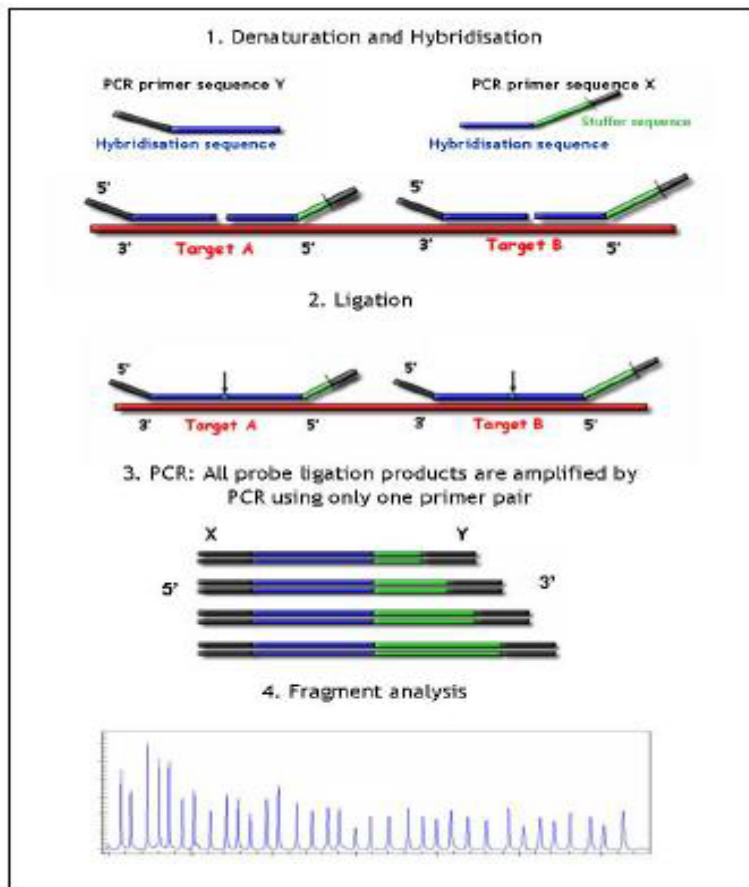


Imagen extraída de www.mlpa.com

Figura 10

Ejemplo de diagnóstico mediante MLPA de un paciente con S5p-

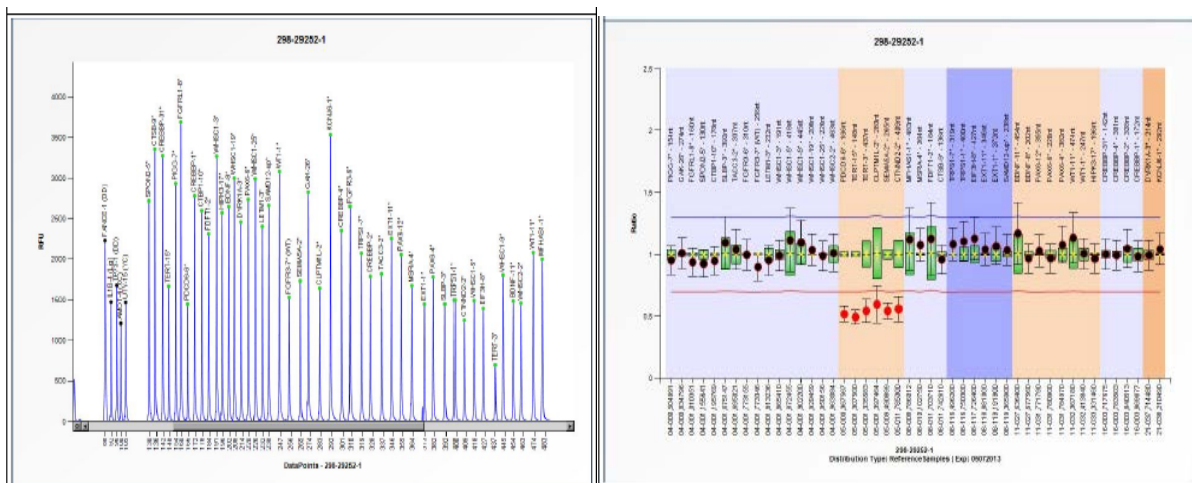


Imagen cedida por el Dr. J. Nevado

b) Microarrays

Los microarrays de ADN (Solinas-Toldo et al., 1997) son una reciente técnica genómica, desarrollada en los últimos 10 años, que permite establecer variantes en la dosis. Esto es especialmente útil para establecer el diagnóstico de pérdidas y ganancias de material genómico en las muestras analizadas. Se trata de una matriz bidimensional implementada sobre un substrato sólido, generalmente un portaobjetos de vidrio o una celda de una delgada película de silicio, encima de la cual están impresas numerosas sondas. Sobre estas sondas se hibridan de manera específica diferentes regiones de ADN genómico, normalmente de los 23 pares de cromosomas (Figura 11).

Dependiendo del tipo de sonda empleado, los microarrays pueden ser:

- *Microarrays de BACs*. Los primeros microarrays utilizaron sondas basadas en cromosomas artificiales bacterianos (BAC, del inglés *bacterial artificial chromosome*) y contenían insertos de 100-200 Kb de longitud. Actualmente este tipo de arrays ha sido sustituido por otros tipos que permiten aumentar significativamente su resolución (arrays de oligos, arrays de SNPs).

Figura 11

Descripción del procedimiento del array-CGH

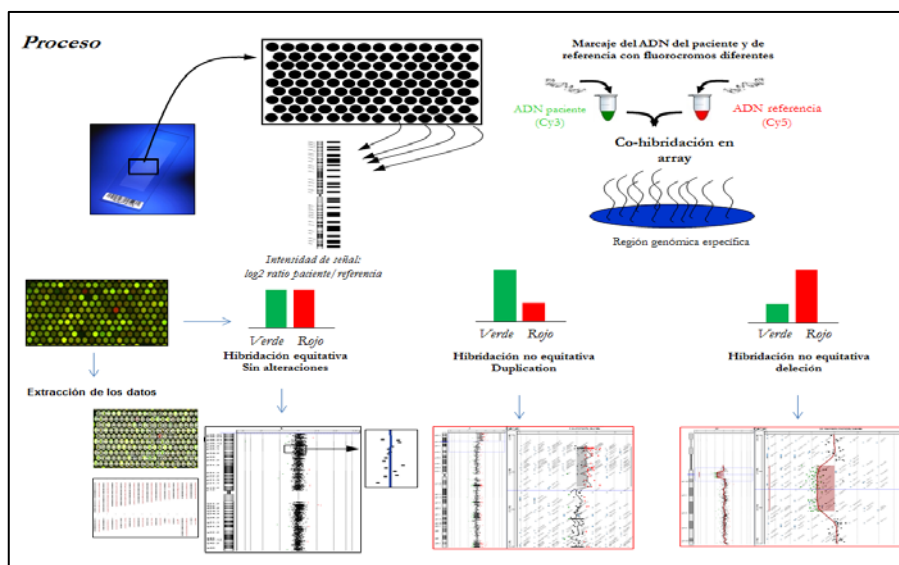


Imagen cedida por el Dr. J. Nevado

- *Microarrays de oligonucleótidos*. Las plataformas utilizan fragmentos cortos de ADN que contienen entre 25-80 nucleótidos denominados oligonucleótidos. Esto permite que un portaobjetos contenga desde cientos de miles a millones de sondas, aumentando enormemente la capacidad de resolución. El primer array de oligonucleótidos utilizaba moléculas que contenían unos 60-80 nucleótidos. Estos arrays pueden ser Microarrays de CGH (a-CGH) o Microarrays de SNPs.

El array-CGH fue diseñado para detectar alteraciones en el número de copias de ADN a lo largo de todo el genoma, con una resolución menor a 1 Mb, lo que permite la realización de un “cariotipo molecular”. Su desarrollo se debió a dos importantes avances. Por un lado, la incorporación de la tecnología genómica a los laboratorios de citogenética molecular, y, por otro, al desarrollo de los microarrays, o matrices. La combinación del CGH y la aparición de estos microarrays o micromatrices permitió que la hibridación competitiva de los ADN de la muestra problema y de una muestra control pasara de realizarse sobre cromosomas, es decir a gran escala, a realizarse sobre segmentos de ADN de tamaño, pequeña escala. De esta forma se aumenta, considerablemente, la resolución diagnóstica de las pérdidas o ganancias de material genómico a unos cuantas Kb (kilobases).

Los microarrays de SNPs son una variante de los *arrays* de oligonucleótidos y están diseñados para contener variantes tipo SNP (polimorfismos de un solo nucleótido).

Al ser la técnica diagnóstica empleada en nuestro estudio, la desarrollaremos con más detenimiento en el apartado 5.3.2 Instrumentos. Técnicas genéticas.

Existen numerosas ventajas en la utilización de esta tecnología en el campo del diagnóstico genético. Entre ellas destacan:

- Se trata de un análisis de alto rendimiento y de gran resolución, ya que es capaz de detectar alteraciones cromosómicas de diferentes tamaños, desde pocas kilobases hasta grandes desequilibrios cromosómicos (Mb).

- Se pueden analizar simultáneamente numerosas regiones genómicas asociadas a trastornos genéticos.
- No requiere grandes cantidades de muestra (ADN) para su análisis.
- El tiempo de respuesta es rápido (3-4 días)
- Se trata de un proceso susceptible de automatización.
- Al acotar el tamaño de las alteraciones citogenéticas y su contenido en genes, permite una mejor caracterización de los reordenamientos genómicos. Esta es mayor a medida que aumenta la resolución del microarray, por lo que presenta una mayor sensibilidad.
- Permite la caracterización de cromosomas marcadores extras, observados mediante técnicas citogenéticas convencionales. El riesgo de que se asocien a anomalías fenotípicas depende la estructura y el contenido genómico de los mismos, así como del hecho de ser *de novo* o heredados. Conocer el contenido y origen de los cromosomas marcadores es imprescindible para un adecuado asesoramiento genético.

Esta técnica también presenta limitaciones,

- No permite detectar: *Translocaciones equilibradas e inversiones, Mosaicos cromosómicos bajos.*
- Otra de las limitaciones de esta técnica es la detección de CNVs de significado incierto, y los denominados *Incidental Findings* o hallazgos inesperados. El aumento de resolución conlleva un aumento de la probabilidad de encontrar alteraciones en el número de copias que, por sus características, puedan dificultar el análisis y/o interpretación de los resultados, con la consiguiente incertidumbre acerca de su implicación clínica.

c) Otras técnicas. NGS (“Next Generation Sequencing”) o secuenciación masiva

Aunque el síndrome 5p- se caracteriza como un síndrome de genes contiguos, y no hay establecido ningún predominio o exclusividad de alguno de los genes de las regiones cromosómicas delecionadas, no se puede descartar la necesidad de tener que utilizar, en el futuro, la NGS como análisis complementario de los pacientes con S5p-. En especial, en aquellos casos en los que la variabilidad clínica no pueda ser explicada en su totalidad por la deleción del brazo corto del cromosoma 5. Existen tres abordajes experimentales principales de secuenciación masiva: mediante estudio de panel de genes, mediante exoma y mediante genoma completo (Figura 12). Por lo tanto, el porcentaje de estudio de análisis del genoma variará entre el 0,5%; 1-2% o el 100%, respectivamente.

En la Figura 13 se resume la evolución de las técnicas de diagnóstico genético. Esta evolución se caracteriza, principalmente, por un aumento de la resolución en las técnicas empleadas.

Figura 12

Abordajes experimentales de NGS disponibles en los laboratorios de análisis genético

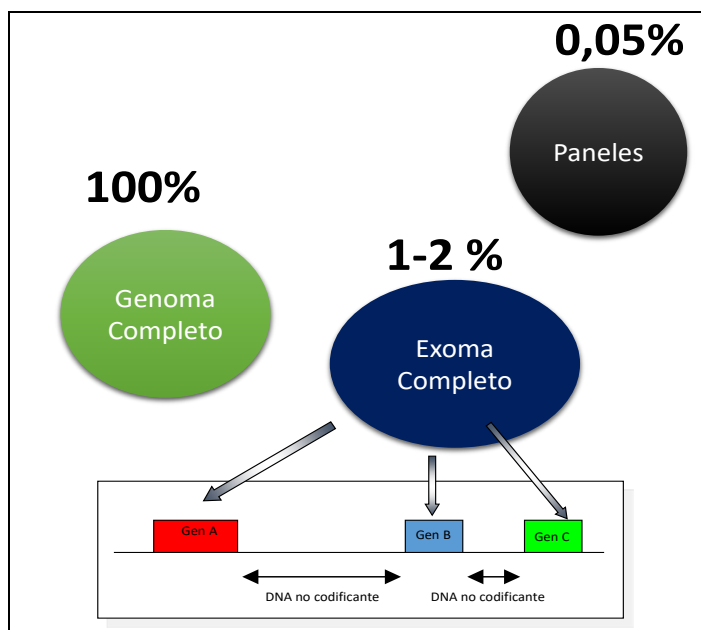


Imagen cedida por el Dr. J. Nevado

Figura 13

Evolución de las técnicas de diagnóstico genético

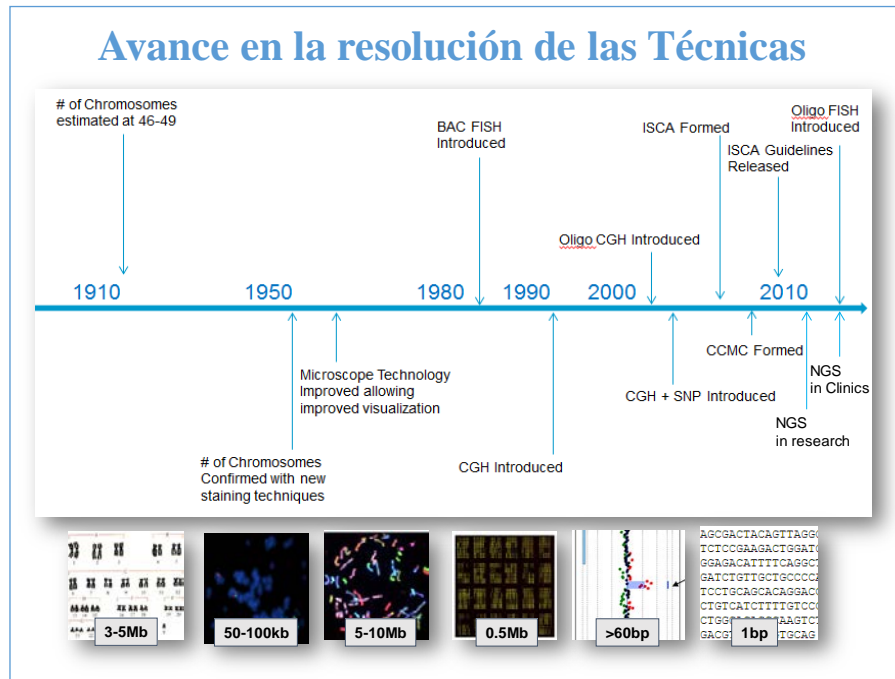


Imagen cedida por el Dr. J. Nevado

2.2.4. Caracterización molecular del brazo corto del cromosoma 5

En la última década, han aumentado los estudios genéticos sobre el síndrome y el análisis de los diferentes casos diagnosticados. La precisión en dicho diagnóstico y el avance de las técnicas de análisis, ha permitido ampliar la información genética que se posee del brazo corto del cromosoma 5. Aunque todavía existen resultados no coincidentes entre algunos estudios, se han identificado las áreas relacionadas con ciertas características del síndrome. Sin embargo, todavía no es posible establecer el mapa completo de los genes implicados y las consecuencias de su hemicigosis para los sujetos que con S5p-. En la actualidad, el número registrado de anomalías cromosómicas desequilibradas citogenéticamente visibles, es mayor en el brazo corto del cromosoma 5 que en cualquier otro cromosoma (Barber, 2005). Éste, contiene el ~48 Mb de ADN y comprende el 1.5% del genoma humano (Peterson et al., 1999).

Nguyen y su equipo (Nguyen et al., 2015), realizaron la revisión de 314 genes encontrados en el brazo corto del cromosoma 5, concretamente de 5p15.33 a 5p11. De la mayoría, 264, no encontraron suficiente información. Detectaron once genes sensibles a la dosificación. Cinco (1,6%), cuyas dosis provocan haploinsuficiencia (*TERT*, *SEMA5A*, *MARCH6*, *CTNND2*, *NPR3*) y seis genes (1,9%) cuya haploinsuficiencia está condicionada por un factor ambiental (*SLC6A3*, *CDH18*, *CDH12*, *CDH10*, *CDH9*, *CDH6*). Además, dos genes (0,6%), con efectos haploletales (*RICTOR*, *DAB2*).

La revisión de los genes con haploinsuficiencia en esta región, existentes en las bases de datos (GENECARDS, DECIPHER), que se encuentran en la región crítica comprendida entre el telómero y 37 Mb hacia el centrómero se refleja a continuación.

Los genes encontrados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Genes situados en la región crítica

Nombre	Localización	Descripción	%HI	pLI
<i>PLEKHG4B</i>	5:140373-190085	pleckstrin homology and RhoGEF domain containing G4B	90.04	*
<i>LRRC14B</i>	5:191626-195468	leucine rich repeat containing 14B	76.34	*
<i>CCDC127</i>	5:196986-218330	coiled-coil domain containing 127	54.88	0.02*
<i>SDHA</i>	5:218356-256815	succinate dehydrogenase complex flavoprotein subunit A	49.09	*
<i>PDCD6</i>	5:271736-353971	programmed cell death 6	46.79	0.71*
<i>AHRR</i>	5:304291-438406	aryl-hydrocarbon receptor repressor	86.99	*
<i>C5orf55</i>	5:441645-443258	EXOC3 antisense RNA 1	96.33	0.05*

Nombre	Localización	Descripción	%HI	pLI
<i>EXOC3</i>	5:443273-472052	exocyst complex component 3	48.57	0.76
<i>SLC9A3</i>	5:473425-524447	solute carrier family 9 member A3	62.15	0.99
<i>MIR4456</i>	5:535955-535997	microRNA 4456	*	*
<i>CEP72</i>	5:612387-667283	centrosomal protein 72	83.88	*
<i>TPPP</i>	5:660883-693510	tubulin polymerization promoting protein	52.83	0.45
<i>ZDHHC11</i>	5:710471-851101	zinc finger DHHC-type containing 11	98.53	*
<i>ZDHHC11B</i>	5:710475-767067	zinc finger DHHC-type containing 11B	98.37	0.04*
<i>SPCS2P3</i>	5:816461-817116	signal peptidase complex subunit 2 pseudogene 3	*	*
<i>BRD9</i>	5:850406-892939	bromodomain containing 9	69.00	0.25
<i>TRIP13</i>	5:892758-919472	thyroid hormone receptor interactor 13	36.57	0.97
<i>NKD2</i>	5:1008944-1039058	NKD inhibitor of WNT signaling pathway 2	84.18	*
<i>SLC12A7</i>	5:1050499-1112150	solute carrier family 12 member 7	70.30	*
<i>MIR4635</i>	5:1063011-1063089	microRNA 4635	*	*
<i>SLC6A19</i>	5:1201710-1225232	solute carrier family 6 member 19	41.72	*
<i>SLC6A18</i>	5:1225470-1246304	solute carrier family 6 member 18	69.66	*
<i>TERT</i>	5:1253262-1295184	telomerase reverse transcriptase	18.56	0.87
<i>MIR4457</i>	5:1309425-1309492	microRNA 4457	*	*

Nombre	Localización	Descripción	%HI	pLI
<i>CLPTM1L</i>	5:1317859-1345214	CLPTM1 like	57.25	0.31
<i>SLC6A3</i>	5:1392909-1445545	solute carrier family 6 member 3	18.92	1.00
<i>LPCAT1</i>	5:1456595-1524092	lysophosphatidylcholine acyltransferase 1	75.72	0.81
<i>SDHAP3</i>	5:1568637-1594735	succinate dehydrogenase complex flavoprotein subunit A pseudogene 3	*	*
<i>MIR4277</i>	5:1708900-1708983	microRNA 4277	*	*
<i>MRPL36</i>	5:1798500-1801480	mitochondrial ribosomal protein L36	90.97	0.25
<i>NDUFS6</i>	5:1801514-1816719	NADH:ubiquinone oxidoreductase subunit S6	81.81	*
<i>IRX4</i>	5:1877541-1887350	iroquois homeobox 4	62.07	0.25
<i>IRX2</i>	5:2745959-2752969	iroquois homeobox 2	34.30	0.65
<i>C5orf38</i>	5:2752245-2755508	chromosome 5 open reading frame 38	81.61	0.16
<i>LINC01019</i>	5:3417266-3536208	long intergenic non-protein coding RNA 1019	*	*
<i>IRX1</i>	5:3596168-3601517	iroquois homeobox 1	30.53	*
<i>LINC01020</i>	5:5034472-5070117	long intergenic non-protein coding RNA 1020	*	*
<i>RN7SKP73</i>	5:5126159-5126450	RN7SK pseudogene 73	*	*
<i>ADAMTS16</i>	5:5140443-5320417	ADAM metallopeptidase with thrombospondin type 1 motif 16	75.39	*
<i>ALG3P1</i>	5:5375836-5376949	ALG3 pseudogene 1	*	*

Nombre	Localización	Descripción	%HI	pLI
<i>KIAA0947</i>	5:5420777-5490347	interactor of little elongation complex ELL subunit 1	92.65	1.00
<i>HMGB3P3</i>	5:6289970-6290737	high mobility group box 3 pseudogene 3	*	*
<i>MED10</i>	5:6371994-6378707	mediator complex subunit 10	24.48	0.04*
<i>UBE2QL1</i>	5:6448736-6495022	ubiquitin conjugating enzyme E2 Q family like 1	43.73	*
<i>LINC01018</i>	5:6582249-6588612	long intergenic non-protein coding RNA 1018	*	*
<i>NSUN2</i>	5:6599352-6633404	NOP2/Sun RNA methyltransferase 2	66.65	0.96
<i>SRD5A1</i>	5:6633456-6669675	steroid 5 alpha-reductase 1	86.50	0.00
<i>PAPD7</i>	5:6714718-6757161	terminal nucleotidyltransferase 4A	44.90	1.00
<i>RN7SKP79</i>	5:6848240-6848575	RN7SK pseudogene 79	*	*
<i>RNA5SP176</i>	5:7047340-7047449	RNA, 5S ribosomal pseudogene 176	*	*
<i>ADCY2</i>	5:7396321-7830194	adenylate cyclase 2	3.34	1.00
<i>C5orf49</i>	5:7830491-7851603	chromosome 5 open reading frame 49	76.86	0.35
<i>MTRR</i>	5:7851299-7906138	5-methyltetrahydrofolate-homocysteine methyltransferase reductase	73.75	*
<i>FASTKD3</i>	5:7859272-7869150	FAST kinase domains 3	90.64	*
<i>RNU1-76P</i>	5:7980259-7980417	RNA, U1 small nuclear 76, pseudogene	*	*
<i>MIR4458HG</i>	5:8450856-8463208	MIR4458 host gene	*	*

Nombre	Localización	Descripción	%HI	pLI
<i>MTND6P2</i>	5:8618693-8619216	MT-ND6 pseudogene 2	*	*
<i>SEMA5A</i>	5:9035138-9546187	semaphorin 5A	26.39	*
<i>MIR4636</i>	5:9053928-9054007	microRNA 4636	*	*
<i>SNHG18</i>	5:9546312-9550721	small nucleolar RNA host gene 18	*	*
<i>SNORD123</i>	5:9548948-9549017	small nucleolar RNA, C/D box 123	*	*
<i>TAS2R1</i>	5:9629109-9712490	taste 2 receptor member 1	99.90	0.24
<i>RNA5SP177</i>	5:9761019-9761125	RNA, 5S ribosomal pseudogene 177	*	*
<i>FAM173B</i>	5:10226442-10250009	ATP synthase c subunit lysine N-methyltransferase	87.49	*
<i>CCT5</i>	5:10250033-10266524	chaperonin containing TCP1 subunit 5	23.04	1.00
<i>CMBL</i>	5:10275987-10308138	carboxymethylenebutenolidase homolog	72.13	0.01*
<i>MARCH6</i>	5:10353815-10440500	membrane associated ring-CH-type finger 6	33.87	1.00
<i>ROPNIL-ASI</i>	5:10441402-10441904	ROPN1L antisense RNA 1	*	*
<i>ROPNIL</i>	5:10441636-10472141	rhophilin associated tail protein 1 like	80.47	0.00
<i>RPL30P7</i>	5:10488932-10489254	ribosomal protein L30 pseudogene 7	*	*
<i>ANKRD33B</i>	5:10564442-10650308	ankyrin repeat domain 33B	76.38	*
<i>ANKRD33B-ASI</i>	5:10627372-10628337	ANKRD33B antisense RNA 1	*	*

Nombre	Localización	Descripción	%HI	pLI
<i>DAP</i>	5:10679342-10761384	death associated protein	71.27	0.00
<i>CTNND2</i>	5:10971952-11904155	catenin delta 2	5.83	1.00
<i>RNU6-429P</i>	5:11027312-11027419	RNA, U6 small nuclear 429, pseudogene	*	*
<i>RNU6-679P</i>	5:12297511-12297616	RNA, U6 small nuclear 679, pseudogene	*	*
<i>CT49</i>	5:12574969-12804475	long intergenic non-protein coding RNA 1194	*	*
<i>RPS23P5</i>	5:13250347-13250774	ribosomal protein S23 pseudogene 5	*	*
<i>DNAH5</i>	5:13690440-13944652	dynein axonemal heavy chain 5	32.91	*
<i>TRIO</i>	5:14143811-14532235	trio Rho guanine nucleotide exchange factor	25.69	1.00
<i>FAM105A</i>	5:14581884-14615116	OTU deubiquitinase with linear linkage specificity like	60.84	*
<i>CCT6P2</i>	5:14639535-14641127	chaperonin containing TCP1 subunit 6 pseudogene 2	*	*
<i>EEF1A1P13</i>	5:14652047-14653438	eukaryotic translation elongation factor 1 alpha 1 pseudogene 13	*	*
<i>FAM105B</i>	5:14664773-14699820	OTU deubiquitinase with linear linkage specificity	46.75	0.97
<i>ANKH</i>	5:14704910-14871887	ANKH inorganic pyrophosphate transport regulator	40.29	0.17
<i>RBBP4P1</i>	5:14797234-14798509	RBBP4 pseudogene 1	*	*
<i>MIR4637</i>	5:14826038-14826121	microRNA 4637	*	*
<i>UQCRBP3</i>	5:14874509-14874820	ubiquinol-cytochrome c reductase binding protein pseudogene 3	*	*

Nombre	Localización	Descripción	%HI	pLI
<i>HNRNPKP5</i>	5:14877776-14878028	heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K pseudogene 5	*	*
<i>SEPHS2P1</i>	5:14960341-14961502	selenophosphate synthetase 2 pseudogene 1	*	*
<i>MARK2P5</i>	5:15384329-15384962	microtubule affinity regulating kinase 2 pseudogene 5	*	*
<i>FBXL7</i>	5:15500305-15939900	F-box and leucine rich repeat protein 7	15.65	0.20
<i>MIR887</i>	5:15935291-15935369	microRNA 887	*	*
<i>RNA5SP178</i>	5:16033338-16033465	RNA, 5S ribosomal pseudogene 178	*	*
<i>MARCH11</i>	5:16067248-16180871	membrane associated ring-CH-type finger 11	38.14	*
<i>NACAP6</i>	5:16192197-16192818	NACA pseudogene 6	*	*
<i>ZNF622</i>	5:16451628-16465901	zinc finger protein 622	54.00	0.09
<i>FAM134B</i>	5:16473147-16617167	reticulophagy regulator 1	47.63	0.01
<i>MYO10</i>	5:16665395-16936372	myosin X	44.15	*
<i>RNA5SP179</i>	5:16854103-16854223	RNA, 5S ribosomal pseudogene 179	*	*
<i>RNU6-660P</i>	5:16941952-16942060	RNA, U6 small nuclear 660, pseudogene	*	*
<i>BASP1</i>	5:17065707-17276943	brain abundant membrane attached signal protein 1	55.71	0.54
<i>RNA5SP180</i>	5:17157080-17157180	RNA, 5S ribosomal pseudogene 180	*	*
<i>DCAF13P2</i>	5:17202383-17203254	DDB1 and CUL4 associated factor 13 pseudogene 2	*	*

Nombre	Localización	Descripción	%HI	pLI
<i>RNU6-1003P</i>	5:17240720-17240824	RNA, U6 small nuclear 1003, pseudogene	*	*
<i>RN7SKP133</i>	5:17345725-17346064	RN7SK pseudogene 133	*	*
<i>FTH1P10</i>	5:17353804-17354733	ferritin heavy chain 1 pseudogene 10	*	*
<i>RPL36AP21</i>	5:18049659-18049981	ribosomal protein L36a pseudogene 21	*	*
<i>RN7SL58P</i>	5:18547421-18547712	RNA, 7SL, cytoplasmic 58, pseudogene	*	*
<i>UBE2VIP12</i>	5:18886731-18887204	ubiquitin conjugating enzyme E2 V1 pseudogene 12	*	*
<i>RPL32P14</i>	5:19041118-19041495	ribosomal protein L32 pseudogene 14	*	*
<i>HSPD1P15</i>	5:19233475-19234596	heat shock protein family D (Hsp60) member 1 pseudogene 15	*	*
<i>CDH18</i>	5:19473060-20575982	cadherin 18	14.09	0.46
<i>GUSBP1</i>	5:21341942-21589481	GUSB pseudogene 1	*	*
<i>CDH12</i>	5:21750782-22853731	cadherin 12	12.98	*
<i>HSPD1P1</i>	5:21882694-21884421	heat shock protein family D (Hsp60) member 1 pseudogene 1	*	*
<i>PMCHL1</i>	5:22142461-22152465	pro-melanin concentrating hormone like 1 (pseudogene)	*	*
<i>GCNTIP2</i>	5:22580334-22580928	glucosaminyl (N-acetyl) transferase 1, core 2 pseudogene 2	*	*
<i>RN7SL572P</i>	5:23201554-23201836		*	*
<i>PRDM9</i>	5:23507264-23528706	PR/SET domain 9	84.03	*

Nombre	Localización	Descripción	%HI	pLI
<i>C5orf17</i>	5:23951457-24178372	chromosome 5 open reading frame 17 (putative)	92.73	*
<i>CDH10</i>	5:24487209-24645087	cadherin 10	21.10	0.31
<i>RNU6-374P</i>	5:25701326-25701433	RNA, U6 small nuclear 374, pseudogene	*	*
<i>MSNP1</i>	5:25909612-25911343	moesin pseudogene 1	*	*
<i>RNU4-43P</i>	5:26012998-26013134	RNA, U4 small nuclear 43, pseudogene	*	*
<i>CDH9</i>	5:26880709-27121257	cadherin 9	34.45	0.99
<i>RNU6-738P</i>	5:27111676-27111781	RNA, U6 small nuclear 738, pseudogene	*	*
<i>LINC01021</i>	5:27472399-27496508	p53 upregulated regulator of p53 levels	*	*
<i>RNU6-909P</i>	5:28624764-28624870	RNA, U6 small nuclear 909, pseudogene	*	*
<i>LSP1P3</i>	5:28925707-28927696	LSP1 pseudogene 3	*	*
<i>SUCLG2P4</i>	5:29001867-29003464	succinate-CoA ligase GDP-forming beta subunit pseudogene 4	*	*
<i>UBL5P1</i>	5:29600783-29600975	ubiquitin like 5 pseudogene 1	*	*
<i>RN7SKP207</i>	5:29948935-29949237	RN7SK pseudogene 207	*	*
<i>RPL19P11</i>	5:31053672-31054260	ribosomal protein L19 pseudogene 11	*	*
<i>CDH6</i>	5:31193857-31329253	cadherin 6	5.78	0.98
<i>DROSHA</i>	5:31400604-31532303	drosha ribonuclease III	7.70	1.00

Nombre	Localización	Descripción	%HI	pLI
<i>C5orf22</i>	5:31532373-31555165	chromosome 5 open 82eading frame 22	60.33	0.17
<i>RNU6-363P</i>	5:31595672-31595776	RNA, U6 small nuclear 363, pseudogene	*	*
<i>PDZD2</i>	5:31639517-32111037	PDZ domain containing 2	71.80	1.00
<i>RNU6-358P</i>	5:31820671-31820745	RNA, U6 small nuclear 358, pseudogene	*	*
<i>RNU6-760P</i>	5:31832546-31832619	RNA, U6 small nuclear 760, pseudogene	*	*
<i>RPL5P14</i>	5:31847377-31848254	ribosomal protein L5 pseudogene 14	*	*
<i>TPT1P5</i>	5:31908467-31909292	tumor protein, translationally-controlled 1 pseudogene 5	*	*
<i>MIR4279</i>	5:31936208-31936265	microRNA 4279	*	*
<i>GOLPH3</i>	5:32124810-32174456	golgi phosphoprotein 3	7.00	0.01*
<i>MTMR12</i>	5:32227100-32313115	myotubularin related protein 12	41.79	1.00
<i>RNU6-1079P</i>	5:32234872-32234981	RNA, U6 small nuclear 1079, pseudogene	*	*
<i>RNU6-378P</i>	5:32309768-32309874	RNA, U6 small nuclear 378, pseudogene	*	*
<i>ZFR</i>	5:32354456-32444867	zinc finger RNA binding protein	9.24	1.00
<i>MIR579</i>	5:32394484-32394581	microRNA 579	*	*
<i>SUB1</i>	5:32531739-32604185	SUB1 regulator of transcription	11.34	0.80
<i>NPR3</i>	5:32689176-32791819	natriuretic peptide receptor 3	26.99	*

Nombre	Localización	Descripción	%HI	pLI
<i>TARS</i>	5:33440802-33469644	threonyl-tRNA synthetase	15.32	*
<i>ADAMTS12</i>	5:33523640-33892297	ADAM metallopeptidase with thrombospondin type 1 motif 12	53.40	*
<i>RNU6-923P</i>	5:33888161-33888267	RNA, U6 small nuclear 923, pseudogene	*	*
<i>RXFP3</i>	5:33936491-33939023	relaxin family peptide receptor 3	47.85	*
<i>SLC45A2</i>	5:33944721-33984835	solute carrier family 45 member 2	42.10	*
<i>AMACR</i>	5:33986283-34008220	alpha-methylacyl-CoA racemase	66.33	0.13
<i>CIQTNF3</i>	5:34019553-34043937	C1q and TNF related 3	27.12	*
<i>RAI14</i>	5:34656342-34832732	retinoic acid induced 14	22.65	0.49
<i>TTC23L</i>	5:34838938-34899561	tetratricopeptide repeat domain 23 like	66.47	*
<i>RPL21P54</i>	5:34883162-34883625	ribosomal protein L21 pseudogene 54	*	*
<i>RAD1</i>	5:34905369-34919094	RAD1 checkpoint DNA exonuclease	22.50	*
<i>BRX1</i>	5:34915481-34926101	biogenesis of ribosomes BRX1	6.52	0.98
<i>DNAJC21</i>	5:34929698-34959069	DnaJ heat shock protein family (Hsp40) member C21	49.27	*
<i>AGXT2</i>	5:34998206-35048198	alanine--glyoxylate aminotransferase 2	50.18	*
<i>PRLR</i>	5:35048861-35230794	prolactin receptor	16.32	0.92
<i>SPEF2</i>	5:35617946-35814713	sperm flagellar 2	60.51	*

Nombre	Localización	Descripción	%HI	pLI
<i>RNU7-130P</i>	5:35633065-35633126	RNA, U7 small nuclear 130 pseudogene	*	*
<i>IL7R</i>	5:35852797-35879705	interleukin 7 receptor	53.72	*
<i>CAPSL</i>	5:35904397-35938881	calcyphosine like	37.95	*
<i>UGT3A1</i>	5:35951112-36001130	UDP glycosyltransferase family 3 member A1	89.94	*
<i>UGT3A2</i>	5:36035119-36071460	UDP glycosyltransferase family 3 member A2	87.22	*
<i>LMBRD2</i>	5:36098514-36152063	LMBR1 domain containing 2	15.13	0.01*
<i>MIR580</i>	5:36147994-36148090	microRNA 580	*	*
<i>SKP2</i>	5:36152091-36184421	S-phase kinase associated protein 2	4.42	0.99
<i>RNU6-1305P</i>	5:36155221-36155324	RNA, U6 small nuclear 1305, pseudogene	*	*
<i>NADK2</i>	5:36192694-36242381	NAD kinase 2, mitochondrial	13.42	0.91
<i>NADK2-AS1</i>	5:36221157-36222004	NADK2 antisense RNA 1	*	*
<i>RANBP3L</i>	5:36248536-36302216	RAN binding protein 3 like	68.51	*
<i>RNA5SP181</i>	5:36485445-36485542	RNA, 5S ribosomal pseudogene 181	*	*
<i>SLC1A3</i>	5:36606457-36688436	solute carrier family 1 member 3	9.47	0.43

A continuación se enumeran y describen con más detalle, los genes cuyo nivel de haploinsuficiencia es significativa por debajo del 50% Hli y entre 0,8 y 1 (Li) (marcados en rojo en la tabla anterior).

- ***SDHA*** (*Succinate dehydrogenase complex flavoprotein subunit A*). Se encuentra en 5p15.33. *SDHA* se expresa en la membrana interna de las mitocondrias y participa en el ciclo del ácido cítrico y en la cadena respiratoria. Su mutación se asocia con el síndrome de Leigh, paragangliomas, feocromocitomas y cáncer renal (Renkema et al., 2014).
- ***PDCD6*** (*Programmed cell death 6*). Se localiza en 5p15.33. Codifica una de las proteínas de unión al calcio, imprescindible para la homodimerización y los cambios que se producen en la unión de las proteínas. Se asocia a melanoma ocular (Subramanian et al., 2004).
- ***EXOC3*** (*Exocyst complex component 3*). *EXOC3* se sitúa en 5p15.33. Está involucrado en el acoplamiento de las vesículas sinápticas con la membrana plasmática.
- ***SLC9A3*** (*solute carrier family 9 member A3*). Se localiza en 5p15.33. Es un antiportador de sodio-hidrógeno. Es el principal responsable de mantener el equilibrio de sodio. Participa en la regulación del Ph para eliminar los ácidos generados por el metabolismo. Se relaciona con la fibrosis quística y con diarrea tipo 8 de origen prenatal.
- ***TRIP13*** (*Thyroid hormone receptor interactor 13*). El gen *TRIP13*, localizado en 5p15.33, codifica una de las proteínas que interactúa con los receptores de hormonas tiroideas. Desempeña un papel clave en la recombinación cromosómica y el desarrollo de la estructura cromosómica durante la meiosis, garantizando la separación cromosómica correcta cuando las células se dividen. La proteína *TRIP13* parece regular el punto de control del ensamblaje del huso, garantizando que la división celular se produzca cuando cada cromátida se haya unido a un microtúbulo del huso, aunque su mecanismo exacto todavía no está claro. Participa en el desarrollo de estructuras cromosómicas de orden superior y la formación del complejo sinaptonémico. Parece que también puede cumplir una función en el cáncer de pulmón de células no pequeñas y en el cáncer de próstata (Ju et al., 2018; Zhang et al., 2019).

- ***SLC6A19*** (*Solute carrier family 6 member 19*). Se localiza en 5p15.33. Está implicado en el transporte de aminoácidos neutros y se asocia con enfermedades metabólicas como la enfermedad de Hartnup y la inminoglicinuria.
- ***TERT*** (*Telomerase reverse transcriptase*). La enzima telomerasa se encuentra en 5p15.33. Participa en la regulación de la longitud de los telómeros. Las repeticiones teloméricas sintetizadas compensan las pérdidas que se producen en la replicación del ADN. La desregulación de la expresión de telomerasa en la células somáticas puede estar involucrada en la oncogénesis (Wazir, 2019). Los estudios con ratones sugieren que también participa en la reparación cromosómica. Desempeña un papel importante en el envejecimiento y la antiapoptosis.
- ***SLC6A3*** (DAT1) (*Solute carrier family 6 member 3*). SLC6A3 es una proteína que forma parte de la membrana celular de las neuronas dopaminérgicas. Se encuentra en 5p15.33. Su función es transportar el neurotransmisor dopamina, desde el espacio sináptico hasta el interior de la neurona presináptica. El sistema dopaminérgico está relacionado con alteraciones como la epilepsia idiopática, la susceptibilidad a la enfermedad de Parkinson, la dependencia del alcohol y la cocaína, la protección contra la dependencia de la nicotina y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDHA) (Swansom et al., 2000).
- ***IRX2*** (*Iroquois homeobox 2*). IRX2 se localiza en 5p15.33. Es miembro de la familia de genes iroquois homeobox. Los miembros de esta familia parecen desempeñar múltiples funciones durante la formación del patrón de embriones de vertebrados. Se asocia con el sarcoma de células claras del riñón (Werner et al., 2015).
- ***IRX1*** (*Iroquois homeobox 1*). Se encuentra localizado en 5p15.33. Interviene en la formación de patrones en el desarrollo embrionario y ha sido identificado como supresor tumoral en cánceres gástricos (Liu et al., 2018). Se asocia a inmadurez pulmonar.

- **KIAA0947** (*Interactor of little elongation complex ELL subunit 1*). El KIAA0947 se localiza en 5p15.32. Participa en la regulación del ácido ribonucleico pequeño nuclear (ARNpn).
- **MED10** (*Mediador Complex Subunit 10*). Se localiza en 5p15.31. MED10 forma parte del complejo mediador, un coactivador que participa en la transcripción regulada de casi todos los genes dependientes de la ARN polimerasa II. También se relaciona con la regulación del metabolismo de los lípidos, presente, principalmente, en los órganos y tejidos donde el catabolismo de los ácidos grasos y de glucosa es fundamental en la producción de energía, como son el hígado y los músculos. Se expresa significativamente en el cuero cabelludo y en los tejidos torácicos, y también se ha observado en el cerebro, el cuello, el brazo y la glándula suprarrenal.
- **UBE2QL1** (*Ubiquitin conjugating enzyme E2 Q family like 1*). Se localiza en 5p15.31. Gen supresor tumores renales. Daño englisosomal.
- **NSUN2** (*NOP2/Sun RNA methyltransferase 2*). Se localiza en 5p15.31. Interviene en la traducción del ácido ribonucleico mensajero (ARNm), el ensamblaje del huso y la segregación cromosómica. Su mutación se asocia al síndrome de Dubowitz y con discapacidad intelectual autosómica recesiva 5.
- **PAPD7** (TENT4A) (*Terminal nucleotidyltransferase 4A*). Situada en 5p15.31, la proteína codificada por este gen es una ADN polimerasa que probablemente está involucrada en la reparación del ADN. Además, la proteína codificada podría ser necesaria para la adhesión de cromátidas hermanas. Lim et al. (2018), identificaron TENT4A y TENT4B como las enzimas responsables de la guanilación del ARNm
- **ADCY2** (*Adenylate cyclase 2*). Se encuentra situado en 5p15.31. Codifica un miembro de la familia de las adenilato ciclasas, enzimas asociadas a la membrana que cataliza la formación de adenosín monofosfato cíclico (AMPC). La mutación en *ADCY2* se ha

identificado como variante de riesgo para el trastorno bipolar, ya que impediría la transmisión de la señal enviada por los receptores de dopamina, noradrenalina y serotonina, e interferiría en la sinapsis (Mühleisen et al., 2014).

- **SEMA5A** (*Semaforina 5A*). El patrón de expresión de *SEMA5A*, situado en 5p15.31, tiene repercusiones sobre la migración neuronal. Se ha demostrado que su alteración tiene un papel importante en el autismo, ya que, en ciertas zonas del cerebro, reduce la capacidad de las neuronas para formar conexiones entre ellas (Mosca-Boidron et al. 2016).

- **CCT5** (*Chaperonin containing TCP1 subunit 5*). *CCT5* está situado en 5p15.2. Forma parte del complejo TCP1, que participa en el correcto plegamiento de las proteínas del citoesqueleto. La mutación en este gen causa neuropatía sensitiva hereditaria mutilante con paraparesia espástica (HSNSP).

- **MARCH6** (TEB4) (*Membrane associated ring-CH-type finger 6*). Está situado en 5p15.2 y, junto con MED10, participa en la codificación de la ubiquina. Tiene una función relevante en la regulación de la señalización de la hormona tiroidea. Se expresa en las membranas del retículo endoplasmático.

- **CTNND2** (*Delta-catenina2*). El gen *CTNND2*, codifica la proteína delta catenina que contribuye a la adhesión y movimiento celular, la migración de las neuronas y la conexión de las dendritas. Tiene un papel relevante en la formación y/o mantenimiento de las espinas y sinapsis dendríticas. Situado en la región intermedia 5p15.2, se expresa, predominantemente, en el encéfalo en desarrollo, en el telencéfalo y el cerebro. También está implicado en el desarrollo de los ojos. Este gen se sobreexpresa en los adenocarcinomas de próstata y se asocia con una disminución de la expresión del supresor tumoral E-cadherina en este tejido. La mutación en este gen se asocia a epilepsia mioclónica familiar adulta benigna (Kosik et al., 2005).

- ***DNAH5*** (*Dynein axonemal heavy chain 5*). Se encuentra en 5p15.2. Se asocia a disquinesia ciliar primaria (Omran et al., 2000), infecciones respiratorias recurrentes y anomalías en el corazón, pulmón y el sistema inmune.
- ***TRIO*** (*Trio Rho guanine nucleotide exchange factor*). TRIO promueve la reorganización del citoesqueleto de la actina, necesario para la migración y el crecimiento celular. También limita la formación de dendritas. Se localiza en 5p15.2. Su alteración se asocia a discapacidad intelectual (discapacidad intelectual autosómica dominante 44. MRD44), que se caracteriza por un desarrollo global levemente retrasado, déficit intelectual variable, características faciales distintivas y alteraciones en los dedos, principalmente braquidactilia, dedos cónicos y articulaciones interfalángicas anchas. La mayoría de los sujetos también presentan microcefalia (Pengelly et al., 2016).
- ***FAM105B*** (*OTU deubiquitinase with linear linkage specificity*). Se encuentra en 5p15.2. Es uno de los genes encargados de eliminar la ubiquitina de las proteínas y actúa como regulador de la angiogénesis y de la respuesta inmune innata. Participa en el desarrollo craneal y neuronal. Sus mutaciones causan un síndrome antiinflamatorio potencialmente mortal. También se asocia a paniculitis (Damgaard et al., 2016).
- ***ANKH*** (*ANKH inorganic pyrophosphate transport regulator*). Se localiza en 5p15.2. Codifica una proteína transmembranal que se expresa en las articulaciones y otros tejidos. Se relaciona con calcificación de tejidos, la artritis, la displasia craneometáfisaria autosómica dominante y la condrocalcinosis.
- ***FBXL7*** (*F-box and leucine rich repeat protein 7*). Se encuentra en 5p15.1. Participa en el sistema inmune innato y regula el ciclo celular mitótico, especialmente la formación del huso mitótico y la segregación cromosómica (Liu et al., 2015). *FBXL7* está implicado en el mayor riesgo de padecer cáncer de mama, y su desregulación, al igual que su

grupo de proteínas (F-box), puede inducir quimioresistencia en las células cancerosas (Gong et al., 2018).

- **MARCH11** (*Membrane associated ring-CH-type finger 11*). *MARCH11* se localiza en 5p15.1. Está implicado en el desarrollo de espermátidas.

- **FAM134B** (*Reticulophagy regulator 1*). Se encuentra localizado en 5p15.1. Es necesario para la supervivencia de las neuronas nociceptivas. Su mutación parece implicada en la neuropatía sensitiva autonómica hereditaria tipo IIB y en la demencia vascular.

- **MYO10** (*Myosin X*). Se sitúa en 5p15.1. Está implicado en el crecimiento de las neuritas y la orientación del axón. Interviene en la regulación del sistema inmunitario. Se asocia al síndrome de Usher, Tipo I.

- **CDH18** (*Cadherin 18*). Las cadherinas son proteínas de adhesión celular, dependientes del calcio. CDH18, codifica una cadherina de tipo II que media en la adhesión de las células dependientes del calcio. Se localiza en 5p14.3 y se expresa en el sistema nervioso central, participando en la adhesión sináptica y en el crecimiento y la orientación de los axones. Se correlaciona con la invasión/migración y la quimiorresistencia en las líneas celulares de los gliomas (Bai et al., 2018).

- **CDH12** (*Cadherin 12*). Se localiza en 5p14.3. Se cree que tiene un papel fundamental en el desarrollo neuronal, específicamente durante la sinaptogénesis, y que puede tener relevancia en la invasión y metástasis del carcinoma adenoide quístico salival (Zhao et al., 2013).

- **CDH10** (*Cadherin 10*). Se localiza en 5p14.2-14.1, y se expresa, principalmente, en el cerebro. Está implicada en las adherencias sinápticas y el crecimiento y la orientación de los axones. Su mutación parece estar relacionada con el carcinoma de células escamosas de pulmón, y el cáncer colorrectal. También se ha relacionado con el autismo (Wang et al. 2009).

- ***CDH9*** (*Cadherin 9*). Se expresa en el cerebro y el riñón, y se localiza en 5p14.1. Se ha relacionado con la epilepsia rolándica benigna y con el autismo (Wang et al. 2009).
- ***CDH6*** (*Cadherin 6*). Participa en el desarrollo renal, la formación del endometrio y la placenta. La disminución de su expresión, parece estar asociada con el crecimiento tumoral y la metástasis. Se asocia con el carcinoma de células renales no papilar, el cáncer papilar tiroideo, y promueve la invasión y metástasis de las células cancerígenas. Se localiza en 5p13.3.
- ***DROSHA*** (*Drosha ribonuclease III*). Se encuentra en 5p13.3. Está implicado en el procesamiento inicial y la maduración del micro-ARN. Las enfermedades asociadas con este gen incluyen el tumor de parénquima pineal adulto y el cáncer de riñón.
- ***PDZD2*** (*PDZ domain containing 2*). Localizado en 5p13.3, interviene en la señalización celular. Está implicado en los tumores de próstata primarios.
- ***GOLPH3*** (*Golgi phosphoprotein 3*). Se localiza en 5p13.3. Codifica la proteína encargada de unir las membranas de Golgi al citoesqueleto y regular la biosíntesis de los lípidos mitocondriales. (Zhou et al., 2013). La sinusitis esfenoidal crónica y la displasia de Smith-McCort 1, se asocian con *GOLPH3*.
- ***MTMR12*** (*Myotubularin related protein 12*). Está implicada en la regulación de los distintos procesos celulares. Interviene en la estabilización de los músculos esqueléticos. Se relaciona con la miopatía centronuclear. Se localiza en 5p13.3.
- ***ZFR*** (*Zinc finger RNA binding protein*). Localizado en 5p13.3, se ha observado una expresión elevada de este gen con pacientes de cáncer de páncreas. Su eliminación puede provocar una reducción de la viabilidad y la invasión de las células de cáncer de páncreas. También se relaciona con la paraparesia espástica autosómica recesiva tipo 71 (Schmutz et al., 2004).
- ***SUB1*** (*SUB1 regulator of transcription*). Se encuentra en 5p13.3. Una enfermedad asociada con este gen es la tinea unguium.

- ***NPR3*** (GC-A) (*Natriuretic peptide receptor 3*). Los péptidos natriuréticos tienen un papel fundamental en el control de la hipertensión. Este gen se localiza en 5p13.3. Actúan como un neurotransmisor que coordina los aspectos relacionados con el equilibrio de la sal, el agua y la presión sanguínea (Koller y Goeddel, 1992), y regula algunos procesos metabólicos y de crecimiento. También se asocia a displasia torácica de costilla corta con o sin polidactilia.
- ***TARS*** (*Threonyl-tRNA synthetase*). Se encuentra en 5p13.3. Cumple un papel fundamental en la unión de aminoácidos con tripletes de nucleótidos contenidos en ARN de transferencia (ARNt) (Fang et al., 2015). Este gen se asocia con lipoma renal y miositis.
- ***RXFP3*** (*Relaxin family peptide receptor 3*). Se encuentra localizado en 5p13.2 y se expresa en los espermatozoides (Heidari et al., 2017).
- ***SLC45A2*** (*Solute carrier family 45 member 2*). Se localiza en 5p13.2. *SLC45A2* se expresa en la producción de melanocitos, responsables de la producción de melanina. Existen más de 20 mutaciones de este gen responsables del albinismo
- ***CIQTNF3*** (*C1q and TNF related 3*). Se localiza en 5p13.2. Se asocia con el síndrome de Joubert y el trastorno hemorrágico raro por anomalía de las plaquetas. Interviene en la regulación de la insulina, en la reducción de los síndromes metabólicos proinflamatorios y la disfunción endotelial (Zhang et al., 2018).
- ***RAI14*** (*Retinoic acid induced 14*). Está localizado en 5p13.2. Interviene en la regulación de la actina en la especialización ectoplasmática, un tipo de unión celular específica de los testículos. Desempeña un importante papel en la polaridad del espermatozoide y la adherencia de los espermatozoides.
- ***RADI*** (*RAD1 checkpoint DNA exonuclease*). El gen *RADI*, situado en 5p13.2, tiene un importante papel en la reparación del ADN. Se asocia al síndrome de alfa-talasemia y al síndrome de discapacidad intelectual ligado al cromosoma X.

- ***BRX1*** (*Biogenesis of ribosomes BRX1*). Se localiza en 5p13.2 y está relacionado con el cáncer de estómago.
- ***DNAJC21*** (*DnaJ heat shock protein family (Hsp40) member C21*). Está situado en 5p13.2. Sus mutaciones causan el síndrome de insuficiencia de la médula ósea 3 y pancitopenia.
- ***AGXT2*** (*Alanine--glyoxylate aminotransferase 2*). Se localiza en 5p13.2. Participa en el control de la presión sanguínea de los riñones. Está asociado a la aterosclerosis carotídea.
- ***PRLR*** (*Prolactin receptor*). *PRLR* codifica uno de los receptores de la prolactina. Está situado en 5p13.2, y se relaciona con la hiperprolactinemia y los fibroadenomas de mama (Lee et al., 2007).
- ***CAPSL*** (*Calcyphosine like*). Se relaciona con el sistema inmunológico. Se sitúa en 5p13.2.
- ***LMBRD2*** (*LMBR1 domain containing 2*) 5p13.2.
- ***SKP2*** (*S-phase kinase associated protein 2*). Se localiza en 5p13.2. Interviene en la fase S del ciclo celular y está implicado en la patogénesis de los linfomas. Se asocia al cáncer de pulmón y a la hepatitis C.
- ***NADK2*** (*NAD kinase 2, mitochondrial*). Se localiza en 5p13.2 y se expresa en las mitocondrias. Su déficit se relaciona con la hiperlisinemia, que afecta al metabolismo de los ácidos grasos poliinsaturados y la lisina. También se piensa que activa y estabiliza las enzimas (Houten et al. 2014).
- ***SLCIA3*** (*Solute carrier family 1 member 3*). Está situado en 5p13.2. El glutamato es el neurotransmisor excitatorio principal del sistema nervioso. *SLCIA3* está relacionado con la captación de los neurotransmisores y el metabolismo de las células gliales. Sus mutaciones

Figura 14

Ideograma representativo de las distintas bandas G del brazo corto del cromosoma 5

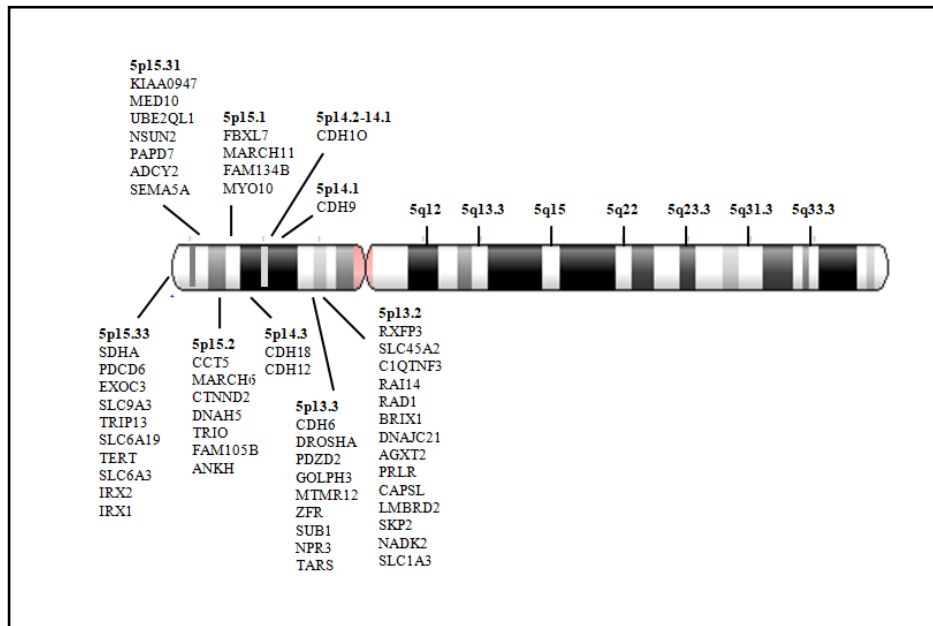


Imagen de elaboración propia

están asociadas con trastornos neurodegenerativos como a la ataxia episódica tipo 6 y a la hemiplejía alternante de la infancia (Canul-Tec et al., 2017).

La Figura 14 representa las distintas bandas del brazo corto del cromosoma 5 y la localización de los genes revisados, destacados para el neurodesarrollo y el estudio propuesto.

2.2.4.1. Correlación fenotipo-genotipo

La descripción de las alteraciones del mapa genético de los distintos síndromes, y las consecuencias que estas implican, tiene como uno de sus principales objetivos, conocer cómo los mecanismos alterados del genoma condicionan fenotipos específicos. En el S5p-, se han realizado diversos trabajos, que se analizarán a continuación, para tratar de establecer la correlación existente entre el fenotipo físico y/o cognitivo, y su correlación con el genotipo. Sin embargo, la mayoría de los datos obtenidos hasta ahora, no son concluyentes. Esto se debe, en primer lugar, a la gran cantidad de genes que, como se ha visto, están presentes en el brazo

corto del cromosoma 5. Todavía se desconoce mucha información sobre la función exacta y los mecanismos de funcionamiento de la mayoría de ellos, y sobre las interacciones que establecen con otros genes. Esto último, es de especial trascendencia si tenemos en cuenta que, la mayoría de las personas con S5p-, presentan pérdidas de material genético muy grandes y la falta o la presencia de parte de este material puede condicionar la expresión de otros genes. En segundo lugar, se debe tener en cuenta que, al tratarse de una ER, la prevalencia y la cantidad de sujetos con los que se pueden llevar a cabo los estudios, es reducida. En algunos casos, solo se ha descrito un paciente con determinadas características génicas, lo que hace muy difícil poder establecer conclusiones.

Como se verá, algunos de estos estudios han obtenido resultados inconsistentes, e incluso, contradictorios con otros anteriores. Las distintas técnicas de análisis del genotipo y sus limitaciones en cada momento concreto, las técnicas de recogida de información y las dificultades específicas de las personas con 5p-, hacen que sea necesario realizar un análisis pormenorizado de dichos trabajos para poder establecer los aspectos sobre los que existe evidencia científica, y aquellos sobre los que es necesario seguir investigando.

El análisis citogenético-molecular realizado por Overhauser y sus colaboradores (1994), permitió a identificar una región asociada al llanto característico de los niños con S5p-, ubicada en 5p15.3. Estudios posteriores, confirmaron esa región como la responsable (Cerruti Mainardi et al, 2001; Gersh et al, 1995). Sin embargo, como hemos visto en el apartado anterior, también se ha comprobado que existe otra zona crítica en 5p15.2 (Wu et al., 2005). Las investigaciones de los distintos autores no son concluyentes, lo que sugiere la implicación de uno o varios genes en esta región.

El fenotipo físico de las personas con S5p- es característico y reconocible, a pesar de que existe gran variabilidad en el tamaño de la pérdida de material genético. Esto hace pensar que existe una región crítica que causa el cuadro clínico característico. Dicha región se ha ubicado

en 5p15.2 para personas con pérdidas hemicigóticas (Nieburh, 1978a, 1978b), ya que se han descrito casos cuya eliminación no incluía esta región y su fenotipo no era el característico del S5p- (Baccichetti, 1982; Baccicheti et al., 1988; Cerrutti Mainardi et al., 2001), o no era dismórfico (Overhauser et al., 1986).

El equipo de Gersh (1995) estableció que la región ubicada en 5p15.2 estaba asociada a los rasgos dismórficos, la microcefalia y la discapacidad intelectual. Church et al. (1995) distinguieron varias regiones críticas: una para el retraso del lenguaje (5p15.33 distal), y otra para el llanto característico (5p15.3-5p15.2), el dismorfismo facial en la infancia y otra para el dismorfismo facial en adultos. También establecieron como región crítica para el retraso del habla en sujetos sin DI, la región 5p15.3 distal. Van Buggenhout y sus colaboradores (2000), describieron 5p15.31 como la región crítica responsable de la microcefalia, y Kondoh relacionó la región que se encuentra entre 5p.11 y 5p13.32 con el estrabismo y las anomalías renales (Kondoh et al., 2005). Zahng y su equipo, localizaron la zona del grito en 5p15.31, el retraso en el habla en 5p15.32-5p15.33 y los rasgos faciales en 5p15.2-5p15.31 (Zahng et al. 2005).

Elmaky analizó tres generaciones de una misma familia, portadoras de una traslocación desequilibrada de todo el brazo, entre los cromosomas 5 y 15 y una microdelección de 5,5 Mb, en 5p15.33-5p15.32 (Elmaky et al., 2014). Esta delección es una de las más pequeñas descritas hasta el momento en la región distal del brazo corto del cromosoma 5. Los autores encontraron que los 5 miembros, de niños, habían presentado llanto similar al maullido de un gato, y, de adultos, su voz mantenía el tono agudo. Esto corroboraría la hipótesis de que 5p15.3 es la zona crítica para el tono de voz. También presentaban los rasgos dismórficos típos del síndrome, como microcefalia y retraso en el crecimiento. Observaron que los datos de la circunferencia craneal al nacimiento eran normales, pero que, con la edad, los sujetos desarrollaban microcefalia.

El estudio de una familia de seis miembros con una deleción intersticial en 5p13.3-5p14.3 permitió analizar la expresión de trece genes que se localizan en esa región (Barber et al., 2011). Al igual que con la familia estudiada por Keppen (Keppen et al., 1992), que presentaban el mismo tipo de pérdida, todos los miembros presentaban dificultades de aprendizaje y/o comportamientos. Los rasgos faciales no eran llamativos, y, solo el padre y una hija, presentaban fístulas lagrimales. Teniendo en cuenta los trabajos de Overhauser y Keppen (Overhauser et al., 1986; Keppen et al. 1992), en los que se describen a sujetos con un fenotipo normotípico, las alteraciones encontradas podrían estar causadas por los genes localizados en 5p15.3 y/o la alteración de zonas y genes contiguos podría estar influyendo en la expresión y funcionamiento de los genes de 5p14.3. Sin embargo, el equipo de Johnson (Johnson et al., 2000) describió a un padre y un hijo con una deleción intersticial en 5p14.1-5p14.3. El hijo, sí mostraba rasgos dismórficos y dificultades de aprendizaje.

Las investigaciones de Wilkins, (Wilkins et al., 1983), Cornish (Cornish et al., 1999) y Cerruti Mainardi (Cerruti Mainardi et al., 2001) establecieron que la severidad del fenotipo y del retraso cognitivo se asociaba a una mayor deleción. Esto no concuerda con los resultados obtenidos por Marinescu (Marinescu et al., 1999). En su trabajo, la evaluación de los 50 sujetos estudiados no correlacionaba con el tamaño de la pérdida y se observaba una gran variabilidad en el nivel de desarrollo. En el estudio realizado por Cerruti Mainardi en 2001, se analizó la correlación genotipo-fenotipo de 80 pacientes italianos. Todos ellos fueron sometidos a análisis FISH. Los resultados mostraron una gran variabilidad clínica y citogenética y mostraron la correlación entre la gravedad clínica, y el tamaño y el tipo de deleción. En 62 pacientes con deleción terminal, el grado de severidad (microcefalia, dismorfía, retraso psicomotor) variaba entre los pacientes con una pequeña pérdida en 5p15.2 y 5p15.1, y los pacientes con un mayor deleción. Los sujetos con una deleción en 5p13, eran los que mostraban mayor retraso y rasgos dismórficos. La región crítica para la DI se estableció en 5p15.2. El estudio de Zahng, mostró

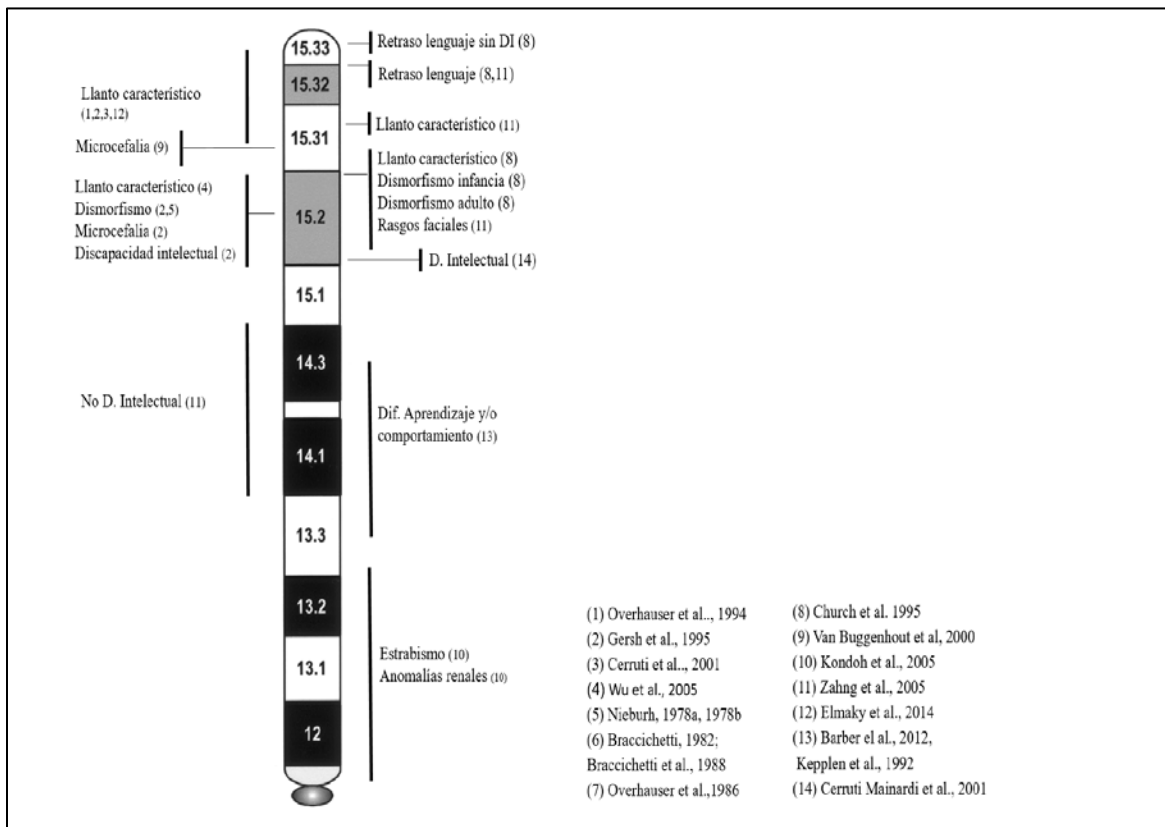
que, en líneas generales, la discapacidad cognitiva correlacionaba con el tamaño de la pérdida y la localización, pero destacó algunas discapacidades desproporcionadamente grandes en relación a la pérdida de material genético (Zahng et al., 2005).

La Figura 15 representa los aspectos localizados en las diferentes bandas del brazo corto del cromosoma 5. Se ha elaborado a partir de las aportaciones de los diferentes autores.

En los sujetos que solo presentaban delección en 5p, describió tres zonas con un efecto diferente sobre el retraso del desarrollo. Las zonas I y II se superponían a la región crítica del S5p-, y la región III se extendía de 5p15.1 proximal a 5p13.3 distal. Los sujetos con pérdida, únicamente, en la zona III, no presentaban DI. Sin embargo, aquellos que presentaban pérdida en alguna de las otras dos, o en las dos a la vez, mostraban una discapacidad mayor si esa pérdida se asociaba a otra en la zona III. Esto puede hacer pensar en algún tipo de interrelación

Figura 15

Mapa fenotípico del S5p-



Elaboración propia. Basado en Cerrutti Mainardi, 2006 y Kondoh et al., 2005

entre los genes de dichas regiones. Por último, Espirito Santo y su equipo (Espirito Santo et al., 2016), analizaron seis sujetos con deleciones de 11.2 Mb a 28.6 Mb, y encontraron que la correlación entre el tamaño de la deleción y el retraso en el desarrollo era poco significativo desde el punto de vista estadístico.

Recientemente el equipo de Peng (Peng et al., 2020) ha definido las bases moleculares de otros 12 casos prenatales en china, y ha tratado de establecer los aspectos fetales que pueden indicar sospecha de S5p-.

La mayoría de las funciones y el fenotipo del S5p- no pueden reducirse a la acción única de un gen o proteína, sino a complejas interacciones de diferentes factores. Sin embargo, distintos estudios han tratado de esclarecer cuál es el papel de cada uno de los genes en el desarrollo, y cómo sus alteraciones son causantes de esas variaciones fenotípicas. En relación a los genes destacados en la revisión Nguyen (Nguyen et al., 2015), lo que se conoce respecto al S5p- es lo siguiente:

- ***TERT*** (*Telomerase reverse transcriptase*). En el estudio llevado a cabo por Zhang (Zhang et al., 2003) se analizaron 10 pacientes con S5p-, y detectaron una eliminación heterocigótica de *TERT* en todos ellos. Los autores afirman que, los telómeros acortados podrían ser responsables de características como el encanecimiento prematuro del cabello o tener testículos de pequeño tamaño y los responsables del fenotipo heterogéneo. El análisis de 41 individuos (Du et al, 2007) mostró que la longitud de los telómeros, aunque dentro del rango normal, era significativamente más corta. Este acortamiento era más evidente en los sujetos de más edad, lo que podría sugerir que ésta produce una aceleración del acortamiento. La aparición temprana de canas no se pudo relacionar con el acortamiento de los telómeros, por lo que no se puede concluir que *TERT* sea responsable de esta característica.

- ***SLC6A3*** (*DAT1*) (*Solute carrier family 6 member 3*). Como se ha visto, *SLC6A3* está relacionada con la presencia de TDHA (Swanson et al., 2000). La conducta hiperactiva de

los niños con el S5p- puede deberse a esta carencia, lo que también podría orientar líneas de tratamiento. Sin embargo, todavía no se tiene suficiente evidencia científica sobre el efecto de este déficit en sus síntomas.

- **SEMA5A** (*Semaforina 5A*). Al tratarse de un gen con importante repercusión sobre la migración neuronal, su disfunción podría influir en el desarrollo cerebral de los individuos con S5p-. Distintos autores han afirmado que la hemicigosis de *SEMA5A*, podría ser la causa de su retraso en el desarrollo, su déficit cognitivo y la microcefalia (Duan et al., 2014; Simmons et al., 1998). Sin embargo, se necesitan más estudios para apoyar o refutar esta hipótesis. También existe una expresión reducida de *SEMA5A* en personas con TEA (Weiss y Arking, 2009), lo que podría explicar el doble diagnóstico, o algunas de las características comportamentales de las personas con S5p-.

- **MARCH6** (TEB4) (*Membrane associated ring-CH-type finger 6*) y **FLJ25076**. La “región crítica” sugerida para el llanto similar al de un gato de las personas con S5p-, se ha localizado, tanto en la parte proximal de 5p15.3, como en la parte distal de 5p15.2 (Church et al., 1995; Gersh et al., 1995; Overhauser et al., 1994; Wu et al., 2005; Zhang et al., 2005). Las investigaciones de los distintos autores no son concluyentes, lo que sugiere la implicación de uno o varios genes en esta región.

MARCH 6 (5p15.2) y *FLJ25076* (5p15.3) participan en la codificación de la ubiquina. *FLJ25076* se expresa significativamente en el cuero cabelludo y en los tejidos torácicos, y también se ha observado en el cerebro, el cuello, el músculo esquelético, el brazo y la glándula suprarrenal. Se cree que *FLJ25076* está involucrada en la degradación de proteínas, y su expresión en el cuero cabelludo sugiere un posible papel en el desarrollo de las características faciales. Su relación con los tejidos torácicos indicaría que es significativo en la manifestación del llanto (Wu et al., 2005).

- ***CTNND2*** (*Delta-catenina2*). El gen *CTNND2*, codifica la proteína delta catenina que contribuye a la adhesión celular, al movimiento celular, la migración de las neuronas y la conexión de las dendritas. Situado en la región intermedia 5p15.2, se expresa, predominantemente, en el encéfalo en desarrollo, en el telencéfalo y el cerebro. Aunque el mecanismo molecular específico de la delta-catenina aún se desconoce, se sospecha que es un componente crítico del procesamiento neuronal, y puede contribuir a la comprensión de síndromes genéticos que cursan con DI (Israely et al., 2004). Cerruti Mainardi et al. (2001) analizaron los resultados de dos pacientes, uno con discapacidad intelectual leve y *CTNND2* conservado, y otro con discapacidad intelectual severa y una eliminación completa del gen. Plantearon la correlación entre la expresión del gen y el desarrollo cognitivo. Posteriormente (Cerruti Mainardi et al., 2006), demostraron mayor grado de discapacidad en los sujetos con mayores deleciones en la región que contiene *CTNND2*. Estos trabajos destacan el papel que la expresión de *CTNND2* tiene en el fenotipo cognitivo del S5p-. En los casos en los que exista perseveración parcial del gen, es posible que mejoren las características cognitivas del individuo. Al existir un número de casos limitado en la literatura, es difícil delimitar la correlación exacta genotipo-fenotipo en función de este gen (Sardina et al., 2014).

- ***CDH18, CDH12, CDH10, CDH9, CDH6*** (*Cadherin 18, 12, 10, 9, 6*) Estas caderinas son de gran importancia en el desarrollo del sistema nervioso. La disminución de su función puede explicar las alteraciones en el cerebro, sobretodo la atrofia cerebelosa y la hipotonía muscular. Su distribución a lo largo del brazo corto del cromosoma 5, sugiere que pueden estar implicadas en los mecanismos moleculares que determinan el fenotipo cerebral del S5p-.

- ***CDH6, CDH10, CDH9*** (*Cadherin 6, 10, 9*) contribuyen a la carga de riesgo genético de ser susceptible de presentar un trastornos del espectro del autismo (TEA) (Wang et

al., 2009). El mecanismo por el cual las variantes en estos genes contribuyen a los TEA, todavía no está definido. Podrían ser las causantes de estos rasgos en las personas con S5p-.

- ***NPR3*** (*Natriuretic peptide receptor 3*). Los péptidos natriuréticos tienen un papel fundamental en el control de la hipertensión. Actúan como neurotransmisor que coordina los aspectos relacionados con el equilibrio de la sal, el agua y la presión sanguínea (Koller y Goeddel, 1992). No existe evidencia de problemas de hipertensión en adultos con S5p-, aunque son necesarios más estudios para profundizar sobre ello.

La realización y análisis del mapa de dosificación de 79 genes presentes en la región 5p15.33-5p13.3 (33.8 Mb) (Leite et al., 2018), ha permitido establecer las redes de interacción de las proteínas dependientes de esos genes. Se localizaron un gran número de nodos en el cromosoma 1 (n = 138), el cromosoma 5 (n = 126) y el cromosoma 2 (n = 93) y se observó que la región 1q36, del cromosoma 1, estaba sobrerrepresentada con 68 nodos. El síndrome de delección 1p36 comparte muchos aspectos fenotípicos con el S5p-, microcefalia, puente nasal ancho, epicanthus, hipertelorismo, hipotonía, DI y TEA, entre otros (Jordan et al., 2015). Lo mismo ocurre con las regiones implicadas del cromosoma 2. Esto parece indicar que las características del S5p- pueden estar relacionadas con otras inestabilidades que provocan la pérdida de material genético del cromosoma 5. Además de los genes analizados por Nguyen (Nguyen et al, 2015), Leite y su equipo identificaron como puntos críticos con posibles repercusiones en el S5p- (Leite et al., 2018)

- ***SDHA*** (*Succinate dehydrogenase complex flavoprotein subunit A*). Su déficit puede ser el responsable de alteraciones en el sistema cardiaco, neurológico y muscular.

- ***TRAS*** (*Threonyl-tRNA synthetase*). Las personas con S5p- muestran un aumento de treonina en la sangre. Este gen se expresa en el sistema inmune y su alteración podría ser la causa de las numerosas y recurrente infecciones respiratorias y gástricas que muestran.

- **ZFR** (*Zinc finger RNA binding protein*) y **NSUN2** (*NOP2/Sun RNA methyltransferase 2*) intervienen en el desarrollo de neuronas. El déficit de NSUN2 causa microcefalia y discapacidad intelectual.

- **DROSHA** (*Drosha ribonuclease III*) y **SUB1** (*SUB1 regulator of transcription*). Su déficit podría asociarse a enfermedades inflamatorias.

- **TRIO** (*Trio Rho guanine nucleotide exchange factor*). Tiene un papel fundamental en el desarrollo cerebral y su déficit se asocia a discapacidad intelectual, microcefalia y TEA.

Como se puede ver, a pesar de que el S5p- es una entidad clínica bien definida, los individuos que lo padecen muestran una importante variabilidad genotípica y fenotípica. Los antecedentes genéticos y familiares, los factores epigenéticos y los factores ambientales, pueden afectar al fenotipo de los sujetos. Esto hace imprescindible que también se tengan en cuenta al estudiar las correlaciones fenotipo-genotipo (Espirito Santo et al., 2016).

2.3. Aspectos neuropsicológicos del Síndrome 5p-

2.3.1. Funcionamiento intelectual

La mayoría de los autores citan un profundo deterioro intelectual como una de las características principales del S5p-. Sin embargo, solamente Cornish y su equipo (Cornish et al., 1999) realizaron un estudio empírico del funcionamiento intelectual de las personas afectadas por el síndrome. Analizaron las puntuaciones de 26 sujetos, de edades comprendidas entre los 6 años y 4 meses, y los 15 años y 8 meses, en distintas medidas: *Inteligencia* (WISC-III. Wechsler, 1992), *Vocabulario* (British Picture Vocabulary Scales (BPVS), Dunn et al., 1982), *Gramática* (Test of Reception of Grammar (TROG), Bishop, 1983), *Lenguaje expresivo* (Expressive one Word Picture Vocabulary Test-R (EOWPVT), Gardner, 1990) y la Subescala

de expresión de la Escala de Desarrollo del Lenguaje Reynell (Reynell, 1985) y *Articulación* (Prueba de Goldman-Fristoe de Articulación (AGLC), Goldman y Fristoe, 1986). Entre los resultados, cuatro de los niños obtuvieron una puntuación de CI menor a 40. El resto osciló entre 40 y 57, con una media de 47,81. En la escala verbal, tres tocaban suelo. El resto, obtenía puntuaciones entre 44 y 58 (media 50,3). No encontraron diferencias significativas entre la escala verbal y la manipulativa. También observaron que, a los 10 años, el desarrollo de los niños con S5p- parece alcanzar una meseta. El estudio mostraba una mayor prevalencia de personas con discapacidad intelectual moderada que severa. Estos resultados coinciden con los datos recogidos en otros estudios, donde la información sobre el funcionamiento de la persona con S5p- es aportada por su entorno cercano. Por ejemplo, la encuesta sobre comportamiento realizada por Dykens y Clark (1997), recogía la información de las familias de 146 sujetos con S5p-. Los resultados mostraron un grupo significativamente mayor de personas con discapacidad intelectual moderada que severa: el 95% en el Reino Unido y el 93% en EEUU.

Campbell evaluó a 35 niños y jóvenes, de tres a dieciocho años, con el Inventario de Desarrollo Battelle (Campbell et al., 2008). Quiso comparar la percepción que las familias tienen de las limitaciones de sus hijos, con los resultados de una prueba estandarizada. El trabajo publicado confirma la hipótesis planteada por los autores y refleja un importante retraso cognitivo en los sujetos de la muestra. La edad media de los niños y jóvenes evaluados era de 108 meses, mientras que la edad media de desarrollo general, era inferior a 35 meses.

Sin embargo, existen trabajos publicados en los que los sujetos analizados no presentan retraso cognitivo, ni discapacidad intelectual. Como se ha visto al analizar las correlaciones fenotipo-genotipo, todos ellos presentaban pequeñas deleciones en la zona distal del brazo corto del cromosoma 5 (Elmakky et al., 2014; Ferreirós-Martínez et al., 2014; Kondoh et al., 2005; Van Buggenhout et al. 2000), o una deleción intersicial (Johnson et al., 2000). Uno de ellos es el de Cornish (1996), que describió el caso de una mujer joven sin un retraso cognitivo

significativo. Su perfil mostraba como puntos fuertes, la capacidad de almacenar y recuperar información verbal, y como debilidades las tareas manipulativas complejas y el procesamiento simultáneo de los estímulos perceptivos.

2.3.2. Comunicación y Lenguaje

La mayoría de las personas con S5p- muestran dificultades de comunicación y problemas en el desarrollo del lenguaje. Éste, es uno de los aspectos que más preocupa a las familias (Campbell et al., 2004). Estas dificultades suelen ser significativas. Campbell y su equipo obtuvieron una edad media de desarrollo lingüístico de 28,34 meses, frente a los 108 meses de edad media de los participantes (Campbell et al., 2008).

Al igual que en el trabajo de Cornish (Cornish et al., 1999), la mayoría de autores que han estudiado aspectos del perfil cognitivo del S5p-, se han centrado en el nivel y desarrollo de sus competencias lingüísticas. Analizando los resultados de estos trabajos, podemos realizar una aproximación al perfil psicolingüístico del síndrome.

En relación al *lenguaje expresivo*, respecto a los distintos componentes del lenguaje, la información que se conoce es:

a. Componente fonológico. La adquisición de la fonética del lenguaje implica la identificación y discriminación de los sonidos básicos que forman su lengua materna. Junto con los procedimientos no verbales, el bebé emplea configuraciones fonéticas que serán interpretadas por el adulto a partir del contexto, y que constituyen uno de los primeros recursos lingüísticos del niño para compartir referentes con su entorno social.

En el S5p- el sonido del *llanto* es el rasgo más peculiar. Vuorenkoski et al. (1966) demostraron que la altura sonora del grito se encuentra más o menos una octava por encima del que corresponde a los lactantes sanos (600-900 Hz en lugar de 200-500 Hz). El llanto se asemeja a una “i” aguda con carácter vocálico puro sin componente consonántico, mientras que en los

lactantes sanos se asemeja más a una “e”. El desarrollo fonético se encuentra retrasado, en especial en el balbuceo (Sohner y Mitchell, 1991), son comunes los errores de articulación, en especial sustitución de sonidos y distorsiones frecuentes de vocales y consonantes (Cornish et al., 1999) y omisión, especialmente en los finales de las palabras (Schelegel et al., 1967; Sparks y Hutchinson, 1980). Kristoffersen, destacó problemas, principalmente, en la articulación de consonantes linguales, en comparación con la labiales y guturales y en la fricativas, comparadas con las oclusivas, y nasales (Kristoffersen, 2003). En un estudio longitudinal posterior, Kristoffersen (2008a) analizó el desarrollo lingüístico de una niña noruega, entre los 4,6 y los 9,4 años. Observó que la producción de consonantes estaba retrasada respecto a los niños de su edad, pero que los errores disminuían a medida que ella crecía.

b. Componente morfosintáctico. Existe escasa investigación sobre el componente morfosintáctico de las personas con S5p- (Kristofferson, 2008b). En el análisis de un caso llevado a cabo por Sparks y Hutchinson, la niña usaba frases de dos o tres palabras a los 3 años (Sparks y Hutchinson, 1980). Wilkins y sus colaboradores (Wilkins et al., 1980) estudiaron el desarrollo psicomotor de 65 niños y describieron alguna de las características de su lenguaje. Observaron que 11 de los 65 formaban frases de tres o más palabras, los mismos cuyo vocabulario era de 100 palabras, y 24 usaban palabra-frase. Cornish y Munir valoraron el lenguaje receptivo y expresivo de un grupo de 14 personas. Sólo un sujeto realizaba frases de 4 o más palabras (Cornish y Munir, 1988).

Respecto al uso de los tiempos verbales, se han observado generalizaciones excesivas y la sustitución de verbos por otros relacionados semánticamente (Wium y Kristoffersen, 2008).

c. Componente pragmático. Los estudios sobre el *llanto* destacan la monotonía de éste y su pobreza expresiva. Los niños con S5p- lloran con un único registro, con independencia del motivo (hambre, dolor, irritación). Distintos estudios destacan que, entre un 23% y un 50% de las personas con S5p-, no desarrollarán lenguaje oral (Baird et al., 2001; Carlin, 1990; Wilkins

et al., 1980). Cornish y Pigram (1996) en una muestra de 27 niños, registraron que 23 de ellos eran capaces de comunicar sus necesidades básicas y que éstas delimitaban su habilidad de comunicarse. El 25% usaba el lenguaje oral, el 7% signos o un sistema de símbolos, el 48% comunicaban sus necesidades por medio de métodos no verbales y el 18,5 % no las expresaba. Echevarría y Mínguez (2001) observaron que, de una muestra de 32 sujetos, 20 utilizaban gestos para expresar sus necesidades y 12 el lenguaje oral. 31 usaban la afirmación y la negación, 18 con gestos y 13 oralmente.

Respecto a las características del *lenguaje comprensivo*, los principales estudios destacan la discrepancia entre el nivel receptivo y el expresivo, a favor del primero (Cornish y Munir, 1998; Cornish et al., 1999; Echevarría, Mínguez, 2001), independientemente del nivel cognitivo. Algunos estudios plantean, incluso, mejores habilidades lingüísticas en los niños con S5p- que en sus iguales en edad mental. Kristoffersen (2004), obtuvo una puntuación de 6 años de edad comprensiva en la Escala de Desarrollo del Lenguaje Reynell, en una niña de 5,7 años de edad cronológica. Piccardi, Pizzamiglio, y Guariglia (2005), evaluaron las habilidades lingüísticas de 7 niños con S5p-, a través del Inventario de Desarrollo Comunicativo MacArthur. Observaron que no existían diferencias significativas con los niños de su misma edad mental, y, en algunos casos, los resultados en comprensión y comunicación gestual eran ligeramente superiores en el grupo con S5p-.

La única descripción realizada desde una *perspectiva evolutiva*, es la llevada a cabo por Echevarría y Mínguez (2000). Según las autoras, el desarrollo del lenguaje de los niños con S5p- pasa por las siguientes etapas:

- *Fase prelingüística*. Se inicia con el *grito indiferenciado*. Se trata de un reflejo fisiológico sin valor comunicativo. Posteriormente se convierte en un grito o lloro más diferenciado, que ha adquirido valor comunicativo, como respuesta a diferentes estímulos internos y externos.

Este lloro es seguido del *balbuceo*, caracterizado por una fonación lúdica y repetitiva, sin valor comunicativo. Aparecen también, las primeras acciones imitativas orales y gestuales, así como indicios de lenguaje comprensivo del adulto, por el tono, la voz o por los gestos. Entre los 2-3 años, el 77% de la muestra que analizaron imitaba acciones orales del adulto.

- *Fase lingüística*. Todos los sujetos del estudio citado presentaban limitaciones en la adquisición y uso del lenguaje. Existía una gran variabilidad en los niveles de logro de esta área, tanto a nivel de lenguaje oral como de habilidades comunicativas. Las autoras apreciaron, que el nivel del lenguaje comprensivo era significativamente superior al del lenguaje expresivo, como antes se mencionaba.

En el estudio longitudinal llevado a cabo por el equipo de Pizzamiglio (Pizzamiglio et al., 2013), analizaron características léxicas y gramaticales de una niña, entre los 2,3 y 6,5 años. La pronunciación de las primeras palabras se produjo a la edad adecuada, su desempeño en la prueba de vocabulario del Peabody se encontraba por encima de su edad cronológica, y su lenguaje se caracterizaba por una buena articulación. Sin embargo, la estructura gramatical era pobre y los errores gramaticales aumentaban cuando la complejidad del contenido lingüístico era mayor.

Erlenkamp y Kristoffersen (2010) destacaron que el uso simultáneo de signos y habla, mejora la inteligibilidad de los mensajes y de los intercambios comunicativos.

A pesar de las limitadas habilidades verbales que parecen tener las personas con S5p-, distintos trabajos han mostrado la importancia de los programas de intervención en el desarrollo de sus habilidades comunicativas y del lenguaje, tanto verbal como gestual. Todos ellos destacan, además, el papel fundamental que tienen en la intervención en los problemas de conducta y la reducción de conductas desajustadas. Carlin (1990), comprobó que el uso de signos y otras técnicas de comunicación alternativa estimulaban y mejoraban el desarrollo del lenguaje y reducían los episodios de conductas desajustadas. El 75% de los niños de la muestra,

habían aprendido signos para comunicarse. Los mejores resultados los conseguían aquellos que se habían iniciado en su uso entre los 2 y los 5 años. Cornish y Bramble (2002), realizaron un estudio sobre el comportamiento de 67 niños y jóvenes con S5p-. Observaron que los problemas de comportamiento se reducían en aquellos que habían desarrollado habilidades de comunicación adecuadas.

2.3.3. Aspectos psicomotores

En todos los casos de personas con S5p-, se observa una coordinación deficiente de movimientos. En un principio, se pensaba que la microcefalia era la causa más probable del mismo, asociada a un deficiente funcionamiento de las células purkinje del cerebelo (Torres et al., 1989). Sin embargo, actualmente, se cree que los problemas psicomotores también están relacionados con otras anomalías estructurales, presentes en casi todos los sujetos, como la atrofia del tronco cerebral que afecta, principalmente, a la sustancia blanca, el puente y los pedúnculos cerebelosos (Cerrutti Mainardi, 2006).

Existen pocos trabajos que analicen las características motoras del S5p-. Se sabe que el desarrollo motor de las personas con S5p- es más lento y, en ocasiones, deficitario. Durante el primer año de vida, presentan una acusada hipotonía generalizada que, en edad más avanzada, deriva en hipertonía. La desaparición de los reflejos arcaicos es tardía (plantar, palmar, de Moro, marcha automática). En los diferentes estudios, la edad más temprana de adquisición del desplazamiento autónomo son los 18 meses (Wilkins et al., 1980). En un estudio sobre el desarrollo psicomotor de 84 sujetos con S5p- llevado a cabo en Italia (Cerruti Mainardi et al., 2000), la mitad de los sujetos caminaban por sí mismos a los tres años de edad y el resto lo había conseguido con posterioridad. Campbell (2002, citado en Campbell et al., 2008), obtuvo mejores resultados. El promedio de su muestra, 143 individuos, caminaron de la mano un año más tarde que la población general, sobre los dos años. La marcha liberada la adquirieron, de

media, siete meses más tarde. Respecto a la alimentación, eran capaces de comer de forma autónoma usando cubiertos y beber de una taza, en torno a los 21 meses de media. Sin embargo, la desviación de las puntuaciones era muy significativa (rango: 2,5 meses a 108 meses y rango: 6 meses a 120 meses, respectivamente). Los niños que habían recibido estimulación en edades tempranas, obtenían resultados mucho mejores que los que no habían sido estimulados. Como promedio, eran capaces de sentarse 8 meses antes y de caminar 9 meses antes que el resto. En el estudio posterior, nombrado anteriormente, (Campbell et al., 2008), la media de desarrollo motor de los participantes fue de 32,31 meses, frente a los 108 meses de edad cronológica media.

El análisis de los 72 sujetos llevado a cabo por Honjo, obtuvo resultados más bajos en el parámetro adquisición de la marcha. La media de adquisición de la marcha independiente fue de 49 meses, y 15 de los participantes no eran capaces de andar. (Honjo et al., 2018).

El estudio llevado a cabo por el equipo de Wilkins (Wilkins et al., 1980), demostró que el desarrollo de las personas con S5p- criadas en el hogar familiar mostraba mejores resultados que el de las personas institucionalizadas. Sin embargo, solo se ha realizado un trabajo de investigación para tratar de especificar cuál es el método más adecuado de intervenir y mejorar el desarrollo psicomotor de las personas con S5p- (Guala et al., 2016). Los autores compararon dos grupos de sujetos a los que se había sometido a diferentes programas de rehabilitación. 13 de ellos participaron en las actividades incluidas en el *Proyecto Mayer*, un protocolo de estimulación y rehabilitación creado por la Asociación Cri du Chat italiana, basado en las características del desarrollo motor de los niños con S5p-. Otros 15 menores participaron en los programas de fisioterapia, logopedia y estimulación propuestos por los profesionales de los centros a los que acudían. Todos fueron evaluados con el Test de Screening de Desarrollo Psicomotor de Denver II (Frankenburg y Dodds, 1992). Los resultados no fueron concluyentes, no encontrándose diferencias significativas entre los dos grupos.

2.4. Aspectos conductuales

Las personas con S5p- sienten gran curiosidad frente a lo novedoso, interés por lo que ocurre a su alrededor y por los demás. Las características más relevantes de su carácter y comportamiento son (Carlín, 1990):

- Tienen un marcado sentido del humor.
- Son cariñosos y afectuosos.
- Son asustadizos.
- Son tímidos.
- Rara vez presentan retraimiento o conducta psicótica (Carlín, 1990).

Los diferentes trabajos e investigaciones han resaltado que las personas con S5p-, presentan importantes y variados problemas de conducta (Carlin, 1990; Collins y Cornish, 2002; Dykens y Clarke, 1997). La mayoría de estos trabajos se han centrado en los problemas de atención e hiperactividad, presente en más de la mitad de los niños evaluados (Wilkins et al., 1980), pero existe poca investigación sobre los comportamientos auto y heteroagresivos (Campbell et al., 2008).

El perfil conductual estudiado por Cornish y Pigram (1996) en 27 sujetos, destacó autolesiones, movimientos repetitivos, hipersensibilidad a los sonidos, torpeza y apego obsesivo a los objetos. También hiperactividad y problemas de atención y sueño. En ningún caso, los niños mostraron características del espectro autista (falta de contacto ocular, evitación, aislamiento).

Dykens y Clarke (1997), analizaron el comportamiento de 146 sujetos y destacaron que la hiperactividad era el principal rasgo en todos ellos. Además, registraron problemas de heteroagresividad (70%), berrinches (67%), autolesiones (61%) y movimientos estereotipados (52%). Más tarde, Collins y Cornish (2002) analizaron los resultados aportados por las familias de 66 niños y jóvenes en el Cuestionario de Problemas de Conducta (BPI-01. Rojahn, 1992).

Destacaron tres comportamientos desajustados: balanceo de cabeza, golpes en la cabeza con distintas partes de su cuerpo y automordiscos. Más del 90% fueron descritos por sus familias como hiperactivos y el 70% cumplía los criterios diagnósticos para este desorden. No encontraron correlación entre la edad y las conductas agresivas. Al igual que los autores anteriores, encontraron una alta correlación entre comportamientos autoagresivos y comportamiento estereotipado.

Sarimski (2003) analizó la complejidad y estilo de juego en relación al nivel cognitivo de 10 niños de entre 2 y 7 años. Analizó diferentes parámetros como la perseverancia, la orientación hacia el objetivo y la atención sostenida. En las sesiones de juego comprobó, una alta distraibilidad y un bajo nivel de desarrollo en el interés por los objetos. Los consideró precursores de problemas como la hiperactividad, estereotipias o problemas de atención.

Moss y Howlin (2009), estudiaron la prevalencia de comportamiento repetitivo en distintos síndromes genéticos, empleando el Cuestionario de Conducta Repetitiva (RBQ). El grupo con S5p- mostraba resultados significativos en una sola categoría, el apego a los objetos.

Teixeira, analizó la conducta adaptada e inadaptada de 10 niños y jóvenes con S5p, a través de la aplicación del Perfil Psicoeducacional-Revisado (PEP-R. Schopler et al., 1990) (Teixeira et al., 2011). La proporción de sujetos con respuestas no adaptativas, fue inferior que en estudios anteriores. Sin embargo, los autores sí observaron relación entre una mayor edad de los sujetos y un mayor número de comportamientos agresivos y disruptivos.

El estudio de Honjo, recopiló información a través de las familias. El 40,3% de éstas, destacaron que sus hijos presentaban conductas heteroagresivas de vez en cuando, y el 16,7%, frecuentemente. Respecto a las conductas autoagresivas, el 38,4% de los sujetos las presentaban de vez en cuando, y el 45,2%, frecuentemente. También destacaban los berrinches o rabietas y las estereotipias, ambas frecuentes en un 40,3% (Honjo et al., 2018).

El estudio de Cornish y Pilgram (1996), destacó los problemas de sueño como una de las características de las personas con S5p-. El 30% de su muestra los presentaba. Sin embargo, Van Buggenhout y sus colaboradores no encontraron evidencia de que estuvieran presentes en los siete sujetos adultos que estudiaron (Van Buggenhout et al., 2000). Posteriormente, en una muestra de 75 niños y adultos, el 50% de las familias destacaban problemas de sueño importantes, un cuarto de los sujetos presentaban despertares nocturnos y la mitad tenía problemas para conciliar el sueño (Cornish et al., 2003). No existe evidencia científica de cuál es la causa de que esto ocurra. Mass y su equipo, evaluó los problemas de sueño de 30 niños y adultos y los comparó con un grupo de sujetos con discapacidad intelectual de etiología desconocida (NE) y otro grupo con SD, (Maas et al. 2009). El 30% de los sujetos con S5p- presentaban problemas de sueño severos o leves, un porcentaje mayor que los dos grupos de control (NE = 23%; SD = 10%). Los principales problemas registrados eran, despertares nocturnos y despertar muy temprano. El 24% se golpeaba la cabeza para conciliar el sueño, y el 43% roncaba. El 66% de las familias destacaban haber tenido problemas de sueño en algún momento, pero solo la mitad de estos habían pedido asesoramiento o ayuda. El grupo NE presentaba más problemas para conciliar el sueño que el grupo S5p-. Tres de los participantes con S5p-, tomaban melatonina a diario, que podría explicar el menor porcentaje de problemas para conciliar el sueño; uno, midazolam una o dos veces a la semana; y dos, tratamiento homeopático.

Al igual que en otros síndromes de origen genético, algunas de las características conductuales descritas de las personas S5p-, coinciden con las características del Trastorno del espectro del autismo (TEA): intereses limitados, conducta repetitiva o estereotipias, etc. En la mayoría de los casos, la naturaleza de esta asociación entre síndromes genéticos y TEA todavía no está clara (Skuse, 2007) y parece existir un perfil TEA asociado a estos trastornos, diferente al del TEA idiopático (Moss y Howlin, 2009). Respecto al S5p-, las investigaciones han

mostrado que los síntomas TEA de las personas con S5p- son menos graves que los de personas con su misma capacidad cognitiva, y que existe mayor prevalencia entre los sujetos con más problemas de sueño y más nivel de fatiga (Moss et al., 2008; Claro et al., 2011). En relación a otros síndromes genéticos, las personas S5p- presentan menos características del TEA que las personas con Síndrome de Angelman o Síndrome de Cornelia de Lange (SCdL) (Moss et al., 2008; Moss et al, 2013). Una de las explicaciones de que esto ocurra podría ser las mayores habilidades de interacción y motivación social de los sujetos S5p-. También se ha estudiado la correlación entre los problemas de sueño y el autismo (Meltzer y Mindell, 2008). Las dificultades para dormir y el cansancio y la fatiga que de ellas derivan, podrían ser un factor de vulnerabilidad ante los síntomas autistas del S5p- (Claro et al, 2011).

Cochran y su equipo realizaron el seguimiento de 42 personas S5p- durante dos años y medio, junto con un grupo de personas SCdL y otro SXF (Cochran et al., 2015). En el grupo S5p-, la proporción de sujetos que cumplían los criterios para el diagnóstico de TEA era menor que en los otros dos y los sujetos de más edad presentaban más dificultades sociales. Tanto en el grupo S5p- , como el grupo SCdL, las características analizadas propias del autismo, permanecían estable. En el grupo SXF, los sujetos presentaban menos conductas repetitivas y una mejora en la interacción social.

Como se ha visto, no existen apenas datos que correlacionen las características conductuales de las personas con el S5p-, con aspectos como el nivel cognitivo, las características biomédicas o la edad (Teixeira et al., 2011). Se desconoce si éstas influyen en una mayor o menor presencia de problemas de conducta, o si condicionan la aparición de unos rasgos concretos u otros.

Wilkins et al. (1980), constataron que los cocientes sociales eran mejores en los sujetos que habían recibido estimulación desde edades tempranas y que habían sido escolarizados en

centros especiales, en vez de permanecer con programas individuales en sus casas. La hiperactividad era una característica de la mitad de los niños evaluados.

Como hemos mencionado anteriormente, se ha comprobado que el uso de signos y otras técnicas de comunicación alternativa estimulaban y mejoraban el desarrollo del lenguaje y reducen los episodios de conductas desajustadas. Los mejores resultados se consiguen si los niños han iniciado su uso entre los 2 y los 5 años (Carlin, 1990; Cornish y Bramble, 2002).

2.5. Estudios longitudinales

La información que se tiene sobre cómo evoluciona el perfil cognitivo-conductual de las personas con S5p- es escasa (Cochran et al., 2015). Casi no existen estudios longitudinales que muestren la evolución de las personas que presentan el síndrome. Por ello, se desconoce la estabilidad o cambio de las características observadas. La información facilitada por las familias y los cuidadores, es que parecen existir mejoras globales de comportamiento (Cochran et al., 2015), pero se carece de datos e información sobre el resto de aspectos cognitivos y clínicos.

El único estudio a largo plazo realizado ha sido el de Posmyk et al. (2005). En él se observaron, registraron y analizaron los aspectos del fenotipo físico de una niña, desde los 4 meses hasta los 18 años de edad. Como se ha descrito al hablar del fenotipo físico del síndrome, los autores observaron cambios en la asimetría facial y el puente nasal, que se hicieron más prominentes, y apareció una pequeña maloclusión. Sin embargo, no registraron cambios en la microcefalia, las orejas y boca, los ojos, ni en las fisuras palpebrales y los metacarpos.

En el estudio de Pizzamiglio se realizaron y compararon dos evaluaciones neuropsicológicas de una niña con el síndrome (Pizzamiglio et al., 2013). La primera tuvo lugar a los 2.3 años, y la segunda a los 6.5. Presentaba una discapacidad intelectual moderada, lo que permitió analizar en profundidad algunas de las características de su perfil. Los autores describieron los resultados de dichas evaluaciones, pero no analizaron aspectos evolutivos.

La descripción de las trayectorias de desarrollo de los diferentes trastornos genéticos, como el S5p-, permitiría establecer los factores predictivos y explicativos de las características de los sujetos adultos. Además, aportaría información relevante sobre los tratamientos más efectivos y adecuados, y los planes de intervención más ajustados.

3. MODELOS DE ATENCIÓN A LA DIVERSIDAD

*La educación es el arma más poderosa que
se puede usar para cambiar el mundo.*

Nelson Mandela

3.1. Del paradigma integrador al paradigma inclusivo

3.1.1. De la integración a la inclusión. Evolución del concepto

En 1985, el Real Decreto 334/1985 del 6 de marzo de ordenación de la Educación Especial introdujo, por primera vez, el concepto de integración escolar: “la institución escolar ordinaria debe dotarse de unos servicios que incidan en su dinámica, con la finalidad de favorecer el proceso educativo, evitando la segregación y facilitando la integración del alumno disminuido en la escuela”.

La Ley Orgánica General del Sistema Educativo (LOGSE, 1990) mantuvo este objetivo integrador de la escuela y la Ley Orgánica de Educación (LOE, 2006) lo modificó por el principio de inclusión.

La UNESCO define la educación inclusiva como:

“el proceso de identificar y responder a la diversidad de necesidades de todos los estudiantes a través de la mayor participación en el aprendizaje, las culturas y la comunidad, reduciendo la exclusión dentro y fuera del sistema educativo. Involucra cambios y modificaciones en los contenidos, enfoques, estructuras y estrategias, con una visión común que abarca a todos los niños/as del rango de edad apropiado y la convicción de que educar a todos los niños/as es responsabilidad del sistema regular” (UNESCO, 2005)

De esta forma, la inclusión tiene como objetivo asegurar el derecho a la educación a todos, dentro o fuera del sistema educativo, sin ningún tipo de discriminación. La consecución de este objetivo implica un cambio profundo de muchas políticas y programas educativos y garantiza la construcción de sociedades más justas y unidas (Blanco, 2008).

Las principales diferencias entre integración e inclusión son (Blanco, 2008):

- La finalidad de la inclusión es más amplia que la de la integración. La integración tiene como objetivo asegurar el derecho de las personas con discapacidad a asistir a las escuelas ordinarias. La inclusión presta especial atención a aquellos que se encuentran en riesgo de ser excluidos o marginados, a los que garantizar una educación de calidad.

- En la integración educativa, los alumnos deben adaptarse a las escuelas, sin tener en cuenta sus características personales (lengua, cultura) o su capacidad. Los programas individuales tratan de dar respuesta a sus necesidades. La inclusión pretende modificar la escuela y los sistemas educativos para que sean capaces de adaptarse a las características individuales de los alumnos.

- La inclusión pretende atender las necesidades personales y conseguir el mayor grado de participación de todos los sujetos. Para ello son necesarios diseños universales que incluyan a todos los alumnos.

3.1.2. Diseño Universal para el Aprendizaje en la escuela inclusiva

En los años 80, el arquitecto Ron Mace propuso el término “diseño universal” como paradigma incluyente de todos los posibles usuarios de un proyecto, en vez de centrarlo en el “usuario medio” (Alba, 2016). En esa misma década, el Center for Applied Special Technology (CAST), comienza a aplicar este paradigma al contexto educativo, denominándolo *Diseño Universal para el Aprendizaje* (DUA) (Meyer et al., 2016). Para ello es imprescindible diseñar currículos flexibles, donde los contenidos, las metodologías y los materiales se adapten a las características de cada uno de los alumnos, en el marco de un paradigma educativo que “promueve la accesibilidad, la conjunción de aspectos cognitivos, emocionales y éticos, los

apoyos y los ajustes razonables, los derechos humanos, la justicia social, el compromiso y la responsabilidad compartida.” (Elizondo, 2019).

En un principio, el DUA se desarrolló centrado en la inclusión educativa de los alumnos con discapacidad en colegios ordinarios, y se recoge en Convención Internacional sobre Derechos de las personas con Discapacidad (2006). En la actualidad, se considera un objetivo que debe ser garantizado a todos los alumnos y se incluye como el cuarto de los Objetivos de Desarrollo Sostenible en la Agenda 2030 (2030 ODS 4/UNESCO 2015a).

Con el desarrollo de distintos campos de la ciencia cognitiva y la neurociencia, la investigación en torno al DUA se centró en “las investigaciones prácticas de campos como la psicología cognitiva, ciencias del aprendizaje, psicología del desarrollo humano y las neurociencias” (Rose y Gravel, 2010, en Alba, 2016, pg. 20). El modelo DUA (CAST, 2018) se apoya en los tres tipos de redes cerebrales que se consideran fundamentales en el proceso de aprendizaje. Estas redes están especializadas en tareas específicas del procesamiento de la información y deben tenerse en cuenta al diseñar el currículo (Rose, 2006; Meyer y Rose, 2005). Estas redes son (Figura 16):

- Redes afectivas. Se vinculan con el «porqué» del aprendizaje y asignan un significado emocional a las tareas.

- Redes de reconocimiento. Se relacionan con el «qué» del aprendizaje e intervienen en la percepción de estímulos y el reconocimiento e integración de la información.;

- Redes estratégicas. Se relacionan con el «cómo» se produce y expresa el aprendizaje. Generan y controlan los patrones mentales y de acción y las funciones ejecutivas.

Las tareas y situaciones de aprendizaje deben activar los tres tipos de redes. Cada grupo tiene asociadas tres pautas que agrupan las estrategias didácticas que activan los procesos de aprendizaje (CAST, 2018).

Figura 16

Redes neuronales y DUA

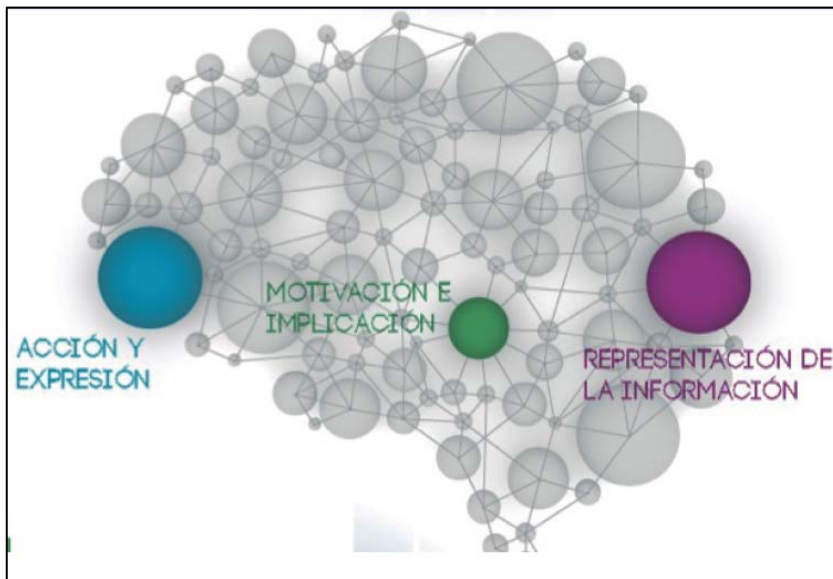


Imagen extraída de <https://www.educadua.es/>

3.1.3. El paradigma transformador de la educación inclusiva

Tras el Foro Mundial de Educación, celebrado en Dakar en el año 2000, la educación inclusiva ha pasado a ser uno de los objetivos prioritarios de todos los gobiernos. Respecto a las personas con discapacidad, “la inclusión de los niños y jóvenes con necesidades especiales... y otros excluidos del sistema educativo, debe ser una parte integral de la estrategia para lograr la Educación Primaria Universal (UPE) en el 2015...” La educación inclusiva es, por tanto, un derecho fundamental de las personas con discapacidad, tal y como se indica en la Convención de la ONU sobre los derechos de las personas con discapacidad, ratificada en España en el 2008 (BOE, 21 de abril de 2008). El paradigma educativo integrador supone un cambio significativo tanto a nivel de la educación ordinaria como de la educación especial.

La Conferencia Internacional de Educación de Ginebra (2008) estableció la educación inclusiva como el camino hacia el futuro, y la Declaración de Incheon (2015b) definió la

educación como transformadora de vida de todas las personas. Defiende la inclusión y la equidad como ejes centrales de una educación de calidad para todos.

El paradigma inclusivo, llevado a cabo a través de la educación como uno de sus pilares fundamentales, implica aceptar la diversidad, aprender y enriquecerse con ella. En vez de centrarse en los déficits de las personas, su objetivo es eliminar las barreras del entorno y de los diferentes contextos, que resultan discapacitantes. Supone una garantía de la igualdad de oportunidades y no discriminación de las personas con discapacidad. A través de la educación en la diversidad, se aprenden y desarrollan nuevas formas de convivencia basadas en el pluralismo y el entendimiento mutuo, y se construye la propia identidad, independiente de los otros. La diversidad y la inclusión en la escuela desarrollan actitudes de solidaridad y cooperación que repercutirán en sociedades más justas y solidarias.

3.2. Modelo de equidad y educación personalizada

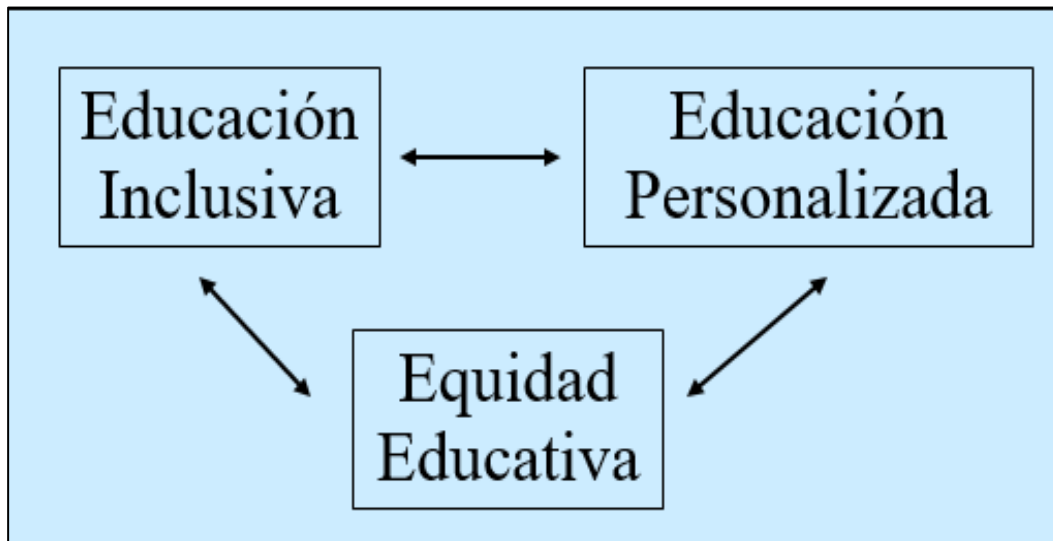
Desde principios del siglo XX, diferentes autores, como Dewey (1905) han criticado los sistemas educativos colectivos y masificados centrados en los contenidos y no en los alumnos. El movimiento internacional “Escuela Nueva” inició una “forma de enseñanza caracterizada por el hecho de que sea el alumno quien tome la iniciativa de su trabajo (Faure, 1976).

En 1996, Delors afirmó que “la educación tiene la misión de permitir a todos sin excepción hacer fructificar todos sus talentos y todas sus capacidades de creación, lo que implica que cada uno pueda responsabilizarse de sí mismo y realizar su proyecto personal” y, actualmente, la educación personalizada es considerada indispensable en cualquier proyecto educativo de calidad (UNESCO, 2017).

La educación personalizada y la inclusión educativa dan sentido al concepto de equidad educativa (Figura 17):

Figura 17

Educación inclusiva, Educación personalizada, Equidad educativa



“la equidad comprende los principios de igualdad y diferenciación, ya que tan sólo una educación ajustada a las necesidades de cada uno asegurará que todas las personas tengan las mismas oportunidades de hacer efectivos sus derechos y alcanzar los fines de la educación en condiciones de igualdad”
(OREALC/UNESCO, 2007, p. 12).

La equidad educativa garantiza el derecho a la educación. El derecho a la igualdad educativa implica equidad en el acceso, equidad en los recursos y en la calidad de los procesos educativos, y equidad en los resultados de aprendizaje (OREALC/UNESCO, 2007).

Personalizar la educación es centrarla en el alumno y el aprendizaje, favorecer la construcción de su propio proyecto de vida teniendo en cuenta sus intereses. El proceso educativo se reorienta y se centra en la persona y se lleva a cabo con la persona (García Hoz, 1985). Como se ha visto, la medicina personalizada se centra en un objetivo similar, orientando los recursos y las intervenciones en las necesidades específicas de cada paciente. Numerosos aspectos de cada uno de estos contextos repercuten y/o complementan el otro. La actividad conjunta de los profesionales, hasta ahora no muy frecuente, permite ampliar este enfoque

personalizado y convertirlo, además, en global. No estará orientado en un aspecto específico del ser humano, como la salud o el desarrollo neuropsicopedagógico, sino que permite ver a la persona como un único todo y establecer las interrelaciones que se establecen entre todos estos aspectos.

MARCO EXPERIMENTAL

4. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

*Lo que nos hace humanos es nuestra
habilidad para hacer preguntas.*

Jane Goodall

4.1. Objetivos de la investigación

Como se ha visto en el Marco Teórico, el número de estudios e investigaciones sobre el S5p- es escaso. Además, la mayoría de los existentes, suelen estar centrados en aspectos concretos del desarrollo o de la alteración que provoca la deleción en el brazo corto del cromosoma 5, y no establecen un perfil general de las principales particularidades que este síndrome presenta. Por ello, el objetivo general de esta Memoria de Tesis es describir las características de los menores con el S5p-, las relaciones que entre ellas se establecen y su valor predictivo.

Este objetivo general se concreta en los siguientes objetivos específicos:

1. Describir el perfil del desarrollo de los menores de la muestra en relación a los aspectos biomédicos, genéticos, cognitivos y conductuales.
2. Analizar, estudiar y catalogar en profundidad los aspectos genéticos de los menores en edad pediátrica afectados con el Síndrome 5p-,
3. Establecer la relación entre los aspectos genéticos, los aspectos biomédicos y el perfil cognitivo-conductual de los menores de la muestra, desde un enfoque interdisciplinar.
4. Identificar líneas de referencia para la atención educativa en menores en edad pediátrica con Síndrome 5p-.

4.2. Hipótesis

Tras la revisión teórica y la definición de los objetivos, se plantean las siguientes hipótesis:

1. Las alteraciones genéticas influyen en los aspectos biomédicos, cognitivos y conductuales de los menores en edad pediátrica con Síndrome 5p-.

2. El sexo es un factor diferencial en el perfil biomédico, genético, cognitivo y conductual de los menores en edad pediátrica con Síndrome 5p-.
3. El perfil conductual de los menores de la muestra está condicionado por el momento de desarrollo en el que estos se encuentran.
4. El análisis interdisciplinar de las distintas dimensiones (médica, genética, cognitiva y conductual), define el modelo de intervención médico y psicopedagógico más completo.

5. MÉTODOLÓGÍA

La ciencia y la vida diaria no deben estar separadas.

Rosalind Franklin

5.1. Diseño de investigación

La investigación realizada presenta un carácter clínico, descriptivo y transversal. La metodología de trabajo utilizada es mixta, con el uso de técnicas cualitativas y cuantitativas, como test y escalas, cuestionarios, entrevista semi-estructurada, revisión de informes y material gráfico (fotografías), y análisis estadístico. Los métodos de investigación mixta constituyen la integración sistemática del método cuantitativo y cualitativo en un solo estudio con el fin de obtener una “fotografía” más completa del fenómeno (Hernández Sampieri y Mendoza, 2008).

El estudio de carácter cuantitativo utiliza un muestreo no probabilístico.

5.2. Muestra

La muestra final está compuesta por 45 menores, 13 hombres y 32 mujeres. La edad de los sujetos se encuentra entre los 7 meses, y los 13 años y 1 mes². La mayoría pertenecía a la Fundación Síndrome 5p- y un pequeño porcentaje, 2 niñas, provenían de la base de datos del Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM) del Hospital Universitario La Paz de Madrid.

Todos ellos habían sido diagnosticados de Síndrome 5p- con anterioridad, y sus padres o tutores legales firmaron el consentimiento informado para participar en la investigación.

5.3. Instrumentos

La selección de instrumentos y técnicas de recogida de datos se realizó en función de las diferentes variables a estudiar y de la información aportada por las investigaciones previas presentadas en el Marco Teórico.

Dichas variables se agrupan en biomédicas, cognitivas y conductuales.

² Los detalles de la descripción de la muestra se presentan en apartado Resultados.

5.3.1. Instrumentos de recogida de los aspectos biomédicos

Los diferentes aspectos biomédicos analizados fueron:

- Edad de diagnóstico
- Aspectos neonatales
- Aspectos genéticos
- Aspectos fenotípicos
- Otras comorbilidades

Los datos de la edad de diagnóstico, los aspectos neonatales (semanas, peso, talla y perímetro cefálico al nacimiento), las características físicas (fenotipo físico) y las comorbilidades clínicas se recogieron a través de la revisión de los informes médicos, de fotografías y una entrevista informativa.

- Informes médicos

Se revisaron los informes médicos aportados por las familias. En cada caso, el número y tipo de informes fue diferente. Se revisaron informes neonatales, genéticos y de distintas especialidades y servicios médicos (cardiología, neurología, fisioterapia, etc).

- Fotografías

Las familias aportaron fotografías de la cara, manos y pies de los menores, que se analizaron para completar los datos del fenotipo físico.

La información obtenida de los informes y las fotografías se incorporó a una base de datos y se elaboró una ficha de cada sujeto (Anexo II). Esta ficha sirvió de guión en la entrevista con la familia.

- Entrevista informativa

Tras la revisión de los informes aportados, se realizó una entrevista con cada familia. Esta entrevista se llevó a cabo en el hogar del sujeto, en alguno de los encuentros organizados por la Fundación Síndrome 5p-, o, en el caso de que no hubiera sido posible, por teléfono. En ella se contrastó y completó la información recogida en los informes y las fotografías, y se rellenaron los cuestionarios de conducta que se describen más adelante.

Las características particulares de las técnicas de recogidas de datos genéticos se analizan en el siguiente apartado.

5.3.2. Técnicas genéticas

Desde el año 2010 en Europa y EEUU (Miller et al, 2010) y en España desde el 2012 (postnatal) y 2017 (prenatal) existen guías diagnósticas que recomiendan el uso de los micorarrays como primera técnica genética de diagnóstico en el contexto de pacientes con DI, malformaciones congénitas y Trastornos del Espectro Autista (TEA). Los sujetos con S5p- pueden incluirse en una o varias de estas categorías. Como se ha comentado, a todos los sujetos de la muestra de nuestro trabajo se les realizó un estudio genético por microarrays de SNPs.

El análisis de los datos de los *microarrays de SNPs* integra la información sobre la heterocigosidad y la homocigosidad, para los SNPs contenidos. La intensidad de la señal permite, además, una interpretación sobre el número de copias (dosis). Es por esto que, los arrays de SNPs tienen la ventaja de detectar, no solamente la dosis (exceso o pérdida de material genómico), sino también el origen parental de cada copia, permitiendo el diagnóstico de disomías uniparentales y pérdidas de heterocigosidad (en inglés LOH, *loss of heterozygosity*) (Figura 18). En general, estos arrays tienen mucha mayor resolución que los CGH, con un menor coste económico.

Figura 18

Ejemplo de array de SNPs

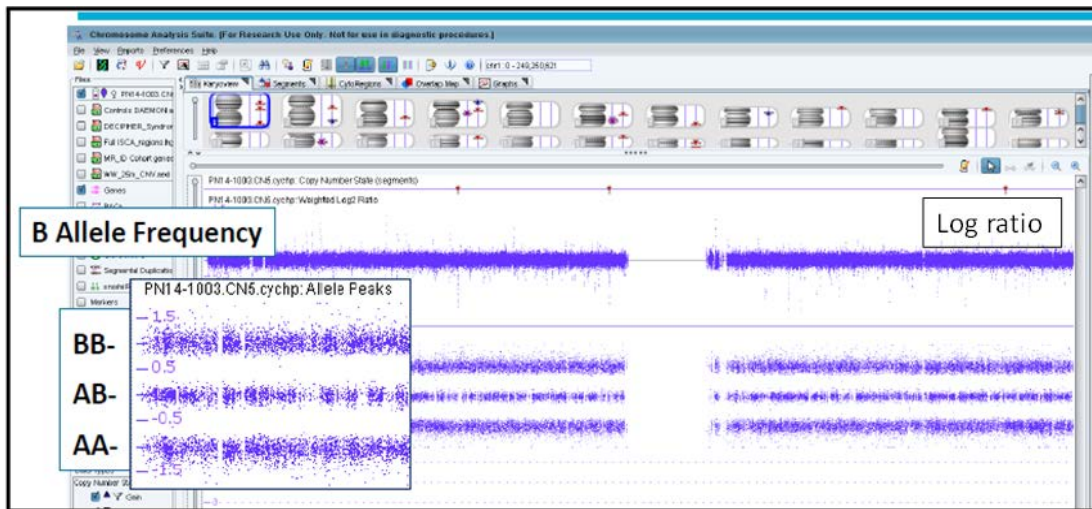


Imagen cedida por el Dr. Nevado

En la Figura 19 se resume el procedimiento de los microarrays de SNP, cuya principal diferencia con los arrays de CGH es que no se comparan contra una muestra control en paralelo.

Figura 19

Descripción del procedimiento del array-SNP

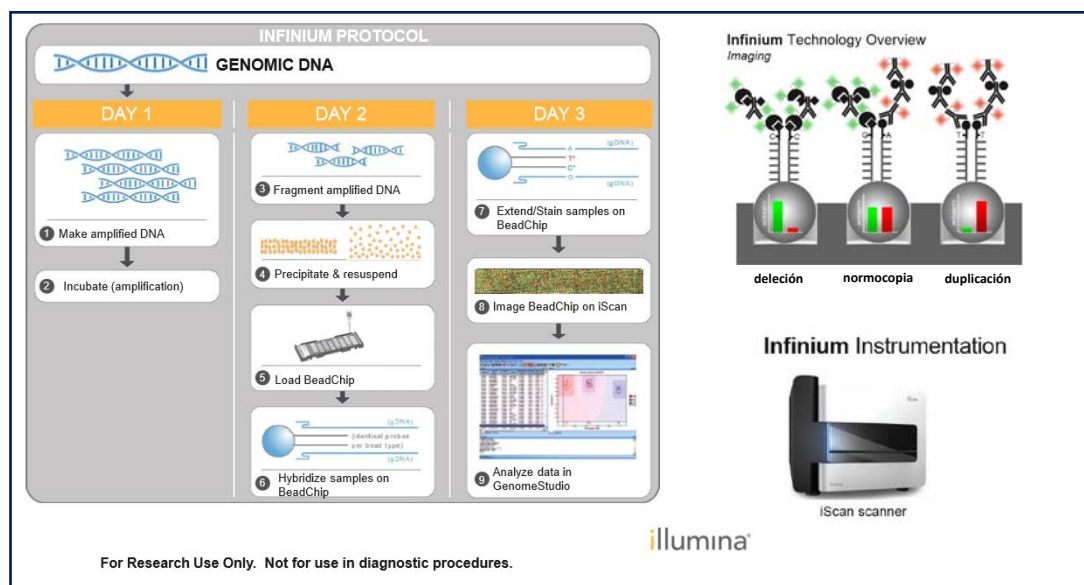


Imagen tomada de www.illumina.com

- Interpretación de los hallazgos

Con el objetivo de clasificar una variante o CNV, se deben tener en cuenta varios aspectos: si está o no descrita en la población general, cuál es su tamaño y contenido en genes, si incluye algún gen con dosis sensible o con impronta genética que podrían causar alteraciones en el fenotipo, si es o no heredada etc.

Cuando se detecta una CNV que no es un polimorfismo de la población general, el primer paso es ampliar el estudio a los padres para establecer si el hallazgo es o no heredado.

Existen criterios consensuados y publicados que ayudan en la interpretación y clasificación de las CNVs. Entre ellos la guía de recomendaciones para la evaluación sistemática y la interpretación clínica de las CNVs del Colegio Americano de Genética Médica (Riggs et al., 2019). Estas recomendaciones están dirigidas al diagnóstico posnatal pero se están utilizando también el diagnóstico prenatal debido a que no existen guías específicas en ese campo.

Estas recomendaciones son las más utilizadas y tienen en cuenta distintas variables como:

- *Tamaño de la CNV.* Aunque en general si existe una relación entre el tamaño y la posible significación clínica, es decir a mayor tamaño mayor posibilidad de patogenicidad, no siempre es así ya que pequeñas CNVs pueden ser patogénicas, mientras que algunas de gran tamaño pueden ser de naturaleza benigna.
- *Contenido genómico del intervalo.* Es el aspecto más importante a considerar a la hora de la interpretación. Se debe tener en cuenta si contiene o no genes, su cantidad, si los genes afectados por el cambio de dosis son clínicamente relevantes o sea asociados a algún tipo de patología, si son sensibles a dosis, o si son genes sometidos a imprinting. Para eso es necesaria la consulta a las diferentes bases de datos, así como a las publicaciones más recientes a través de PubMed.
- *Comparación* de la CNV en estudio con bases de datos tanto externas como propias.

Toda variante encontrada debe ser interpretada y se le debe asignar una categoría clasificándola de acuerdo a su significación clínica como: benigna, posiblemente benigna, posiblemente patogénica, patogénica o de significado incierto (en inglés Variant Of Unknown Significance o VUS) (Miller et al., 2010 y criterios del American College of Medical Genetics (ACMG) (Riggs et al., 2019).

Los criterios que definen las distintas categorías de significación clínica de las CNVs son:

- *Patogénica*. Una variante es patogénica si está documentada en varias publicaciones, aunque su penetrancia y expresividad sean variables. En general, se incluyen en esta categoría la mayoría de las alteraciones citogenéticamente visibles, es decir, que tengan un tamaño mayor de 3–5 Mb, aunque no estén descritas en la literatura con el mismo tamaño observado en el paciente
 - *Significado incierto*. Son aquellas variantes que, en el momento del estudio, no existen evidencias claras acerca de si son o no clínicamente significativas.
 - *Benignas*. Una variante se clasifica como benigna si está presente en múltiples publicaciones o en bases de datos, y representa un polimorfismo común en la población general. Se considera que una variante es polimórfica cuando está presente en más del 1% de la población. Es importante considerar la dosis, si es pérdida o ganancia y si ésta coincide con la presente en población general.
- *Recursos electrónicos utilizados para la interpretación y clasificación de los resultados de un estudio de array*

Para la clasificación de las variantes o CNVs se recurre a diferentes bases de datos *on line* y *de libre acceso*, así como a bases de datos generadas en los propios laboratorios de genética. Las principales bases de datos y recursos electrónicos que se utilizan para clasificar las CNVs en cuanto a su significación clínica son:

- OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) (<https://www.omim.org/>).

- UCSC (Universidad de California Santa Cruz) (<https://genome.ucsc.edu/>)
- DECIPHER (<https://decipher.sanger.ac.uk/>)
- THE CLINICAL GENOME RESOURCE (<https://www.clinicalgenome.org/>), *NIH Institutes* y DATABASE OF GENOMIC VARIANTS (<http://dgv.tcag.ca/dgv/app/home>).
- ENSEMBL (<http://www.ensembl.org/index.html>).
- ORPHANET (<https://www.orpha.net>).

- *Nomenclatura de los microarrays en el informe diagnóstico*

Para describir un resultado de array se siguen las recomendaciones incluidas en el ISCN (*International System for Human Cytogenomic Nomenclature*) desde el año 2009. Actualmente se informan de acuerdo con la última publicación del año 2016 (McGowan-Jordan, Simons y Schmid, 2016).

El resultado se expresa utilizando una fórmula, precedida por el prefijo “arr”. En los resultados sin alteración en el número de copias, entre paréntesis se reflejan los pares cromosómicos del 1 al 22, seguidos de los cromosomas sexuales. Tras el paréntesis, el símbolo *x* y la dosis. Por ejemplo, *arr(1-22,X)x2* describe un resultado sin alteración en el número de copias, con un patrón genómico correspondiente a sexo femenino.

Si el estudio detecta alteraciones en el número de copias, únicamente se informan los intervalos alterados. Si existe más de un cambio, se ordenan de forma creciente los pares cromosómicos, y las alteraciones en los cromosomas sexuales se listan en último lugar. Por ejemplo, *arr[GRCh37] 5p15.3-p15.2 (2899_13,322,468)x1 mat*, muestra una delección en el cromosoma 5 en la región *5p15.3-p15.2* comprendida entre los nucleótidos 2899 y 13,322,468, cuyo tamaño es de ,al menos, 13,3 Mb, y es de origen materno.

5.3.3. Instrumentos de evaluación neuropsicológica

La selección de los instrumentos de medida de los aspectos cognitivos y conductuales se realizó teniendo en cuenta:

1. *Las características de los sujetos participantes.* La edad de los menores, la presencia de discapacidad intelectual y las dificultades de lenguaje y motoras.
2. *Los instrumentos utilizados en las investigaciones publicadas,* tanto con sujetos con S5p- como con personas con DI y características semejantes a nuestros participantes.
3. *El procedimiento de evaluación.* Varios instrumentos recogen información de la familia, ya que presentan formato de cuestionarios, y uno fue aplicado por la autora de este trabajo y completado con la información obtenida en la entrevista informativa.

Estos aspectos, junto con las dificultades para evaluar a las personas con DI y grandes necesidades de apoyo, y la escasez de instrumentos específicos y/o baremados para este colectivo, permitió establecer que los instrumentos fueran:

- Inventario de Desarrollo Battelle (Newborg, Stock y Wnek, 1984)

El Inventario de Desarrollo Battelle es una batería diseñada para evaluar las principales habilidades del desarrollo de los niños desde el nacimiento hasta los 8 años. Fue desarrollada por Newborg, Stock y Wnek en 1984 y traducida y adaptada al castellano en 1996 (De la Cruz y González, 1996). Su aplicación es individual y está tipificada.

Se compone de 341 items agrupados en cinco áreas:

- 1- *Personal/Social.* Valora las capacidades y características que permiten al niño establecer interacciones sociales significativas con los adultos y con sus iguales, expresar sentimientos y construir el concepto y la imagen de uno mismo. Se compone de 85 items agrupados en seis subáreas.

2 - *Adaptativa*. Evalúa la capacidad del niño para alimentarse, vestirse y asearse, y las conductas que valoran la capacidad para prestar atención a estímulos específicos durante períodos de tiempo cada vez más largos y asumir responsabilidades personales en sus acciones e iniciar actividades con un fin determinado. Está compuesta por 59 ítems que se agrupan en cinco subáreas.

3 - *Motora*. Evalúa la capacidad del niño para usar y controlar los músculos del cuerpo, tanto en los desplazamientos, las tareas de motricidad fina y las habilidades perceptivas. Se compone de 82 ítems que se agrupan en cinco subáreas. Tres de ellas corresponden a la motricidad gruesa, y dos a la motricidad fina.

4 - *Comunicación*. El área de Comunicación está formada por 59 ítems valoran la capacidad de comprensión y expresión de información, pensamientos e ideas, por medios verbales y no verbales. Esta área se divide en dos subáreas principales, comunicación receptiva y comunicación expresiva.

5 - *Cognitiva*. Evalúa las habilidades y capacidades de tipo conceptual desde interacciones sensoriomotoras, hasta conceptos abstractos. Está formada por 56 ítems que se agrupan en cuatro subáreas.

Cada ítem se puntúa con 2 puntos, si la habilidad o tarea la realiza el 90% de las veces, con 1 punto, si la realiza el 50%, y con 0 si no es capaz de realizarla o éxito o lo consigue muy pocas veces. Las habilidades específicas o subáreas evaluadas en cada una de las cinco áreas, están recogidas en la Tabla 2.

La recogida de información se realiza por medio de tres procedimientos:

- *Examen estructurado*. En el que el examinador aplica los ítems y proporciona los estímulos en un entorno controlado.

- *Observación.* La observación del sujeto en diferentes entornos, como el familiar y el escolar, permite obtener información relativa a muchos de los aspectos a evaluar, especialmente los relacionados con las relaciones y la interacción social.

- *Entrevista informativa.* Los aspectos y/o conductas que puedan ser evaluados de forma más ajustada con información aportada por la familia, los profesores u otras personas de su entorno próximo, se preguntan y ponen en común en una entrevista informativa.

Tabla 2

Estructura del Inventario de Desarrollo Battelle

ÁREA		SUBÁREA
Personal/Social		Interacción con el adulto
		Expresión de sentimientos
		Autoconcepto
		Interacción con los compañeros
		Colaboración
		Rol Social
Adaptativa		Atención
		Comida
		Vestido
		Responsabilidad personal
		Aseo
Motora	Motora gruesa	Control muscular
		Coordinación corporal
		Locomoción
	Motora fina	Motricidad fina
		Motricidad perceptiva
Comunicación		Receptiva
		Expresiva
Cognitiva		Discriminación perceptiva
		Memoria
		Razonamiento y habilidades escolares
		Desarrollo conceptual

La variedad de las áreas evaluadas, la secuenciación de los ítems y la puntuación de las posibles respuestas, permiten utilizar el Inventario de Desarrollo Battelle para elaborar un perfil cognitivo completo de los menores. Al recoger información de tres fuentes diferentes (examen estructurado, observación y entrevista), la información se contrasta y se ajusta al nivel real de los sujetos.

- Inventario de Problemas de Conducta (BPI-01) (Rojahn et al., 2001. Versión española García Villamizar, 2008).

El Inventario de Problemas de Conducta (BPI-01) es un cuestionario formado por 52 ítems que mide la *conducta autolesiva* (14 ítems), la *conducta estereotipada* (24 ítems) y la *conducta agresiva/destructiva* (11 ítems) de los sujetos evaluados. Además, contiene 3 ítems, uno en cada escala, donde poder añadir comportamientos que no se enumeran explícitamente en esa categoría. Los comportamientos autolesivos son aquellos que causan daño al propio sujeto, los comportamientos estereotipados son actos inapropiados que ocurren de forma habitual y repetitiva, y las conductas agresivas o destructivas son ataques deliberados contra otros individuos u objetos.

Es cumplimentado por los padres, o una persona cercana al sujeto, que debe valorar la frecuencia y gravedad de las conductas descritas. La evaluación se realiza a través de una escala Likert de 4 puntos para la frecuencia de la conducta (cada mes, cada semana, a diario, cada hora), y de 3 puntos para la gravedad (leve, moderada, severa). Si el comportamiento no se produce, se puntúa 0.

El BPI-01 se ha desarrollado a lo largo de los años y ha sido objeto de varias revisiones. La primera versión apareció en alemán a principios de la década de 1980 (Edlinger, 1983; Rojahn, 1984) y fue desarrollado para evaluar a adultos con DI. Desde entonces ha sido revisado y modificado y se ha utilizado como un instrumento de evaluación de niños, adolescentes y

adultos (Rojahn et al., 2001). La versión original fue traducida al castellano por el doctor Garcia Villamizar en 2008.

Los análisis factoriales confirmatorios han proporcionado apoyo a la validez factorial de la medida. En el análisis de la consistencia interna del BPI-01 hallaron un alfa de Cronbach de 0,83. Las subescalas obtuvieron alfas de 0,61 (comportamiento autolesivo), 0,79 (comportamiento estereotipado) y 0,82 (comportamiento agresivo/destructivo), respectivamente (Rojahn et al., 2001).

- The Repetitive Behaviours Questionnaire (RBQ) (Moss y Oliver, 2008)

El RBQ es un cuestionario que valora la frecuencia de 19 conductas repetitivas de niños y adultos con lenguaje y sin él. Los informantes califican la frecuencia de los comportamientos definidos operativamente, durante el mes anterior. El formato de respuesta es una escala tipo Likert de 0 a 4 (nunca, una vez al mes, una vez a la semana, una vez al día o más de una vez al día). Los resultados se agrupan en 5 subescalas: comportamiento estereotipado, comportamiento compulsivo, preferencias limitadas, discurso repetitivo e insistencia en la monotonía. Ofrece un punto de corte clínico para los diferentes elementos de las subescalas. Los comportamientos que ocurren “una vez al día” o “más de una vez al día” se consideraron de importancia clínica, es decir, si se obtiene una puntuación de tres puntos o más en una conducta.

La subescala comportamiento estereotipado está compuesta por 3 ítems y evalúa los movimientos repetitivos, y aparentemente sin propósito, del cuerpo, de una parte de él o de objetos. El comportamiento compulsivo incluye las conductas de limpieza, acumulación y los rituales y acciones inusuales. Esta subárea está compuesta por 8 ítems. Las preferencias limitadas evalúan el apego exagerado a personas y objetos, y se compone de 3 ítems. La subárea discurso repetitivo incluye 3 ítems y refleja si el sujeto repite frases, palabras, preguntas o

aquello que acaba de escuchar, y la insistencia en la monotonía valora la preferencia por la rutina y por el orden y se compone de 2 ítems.

En el análisis de la consistencia interna hallaron un alfa de Cronbach de 0,80, para el total de la prueba y 0,70 para las subescalas de conducta repetitiva y conducta estereotipada. Las alfas de las otras tres subescalas fueron menores, preferencias limitadas ($\alpha = 0,50$), discurso repetitivo ($\alpha = 0,54$) e insistencia en la monotonía ($\alpha = 0,65$) (Moss et al., 2009).

- Evaluación diagnóstica para discapacitados graves (DASH-II) (Matson, 1995. Versión española, Novell, Forgas y Medinyá, 1999).

La Evaluación diagnóstica para discapacitados graves (DASH-II) está compuesta por 84 ítems que permiten detectar trastornos psiquiátricos y emocionales en adultos con DI y grandes necesidades de apoyo. Distintos autores la han utilizado para evaluar también a menores (Paclawskyj et al., 1997; Valdovinos et al., 2004).

El instrumento se divide en 13 subescalas: problemas del control de los impulsos, síndromes orgánicos, ansiedad, trastorno del ánimo, trastorno maníaco, autismo, esquizofrenia, estereotipias, conducta autolesiva, trastorno de la eliminación, trastorno de la alimentación, trastorno del sueño y trastorno de la conducta sexual.

El informador debe conocer a la persona evaluada mínimo seis meses y puntúa la frecuencia, duración y gravedad de las conductas descritas en cada ítem. Los criterios de puntuación se muestran en la Tabla 3.

El trabajo de validación de la versión española mostró una buena consistencia interna, alfa de Cronbach un = 0,879 y una buena confiabilidad, tanto intra como interevaluador (Vargas-Vargas et al., 2015).

En este trabajo de investigación se tomó la decisión de analizar las puntuaciones obtenidas de la frecuencia y gravedad de los ítems evaluados, ya que el análisis de la duración del periodo en que estas conductas se están produciendo no es significativo, debido a la corta edad de los

Tabla 3*Criterios de puntuación del DASH-II*

Puntuación	FRECUENCIA	DURACIÓN	GRAVEDAD
	¿Con qué frecuencia ha ocurrido este comportamiento en las últimas dos semanas?	¿Durante cuánto tiempo ha estado ocurriendo este comportamiento?	¿Qué gravedad ha tenido este comportamiento durante las dos últimas semanas?
0	No ha sucedido, no es un problema	Menos de un mes	No causó interrupciones ni daños
1	Entre 1 y 10 veces	De 1 a 12 meses	No causó daños pero interrumpió las actividades de otros
2	Más de 10 veces	Más de 12 meses	Causó lesión o daño, por lo menos una vez

participantes. Tampoco se incluyeron los resultados de las subárea trastornos de la eliminación, ya que la mayoría de los menores no controla esfínteres, y las de trastornos de la conducta alimentaria y trastornos de la conducta sexual, poco significativos por la edad y características de los sujetos.

5.4. Procedimiento

El procedimiento seguido en la recogida de datos se inició contactando con las familias. Se les explicó en qué consistía la investigación y se les pidió, a aquellas que querían participar, la firma del consentimiento informado y que aportasen todos los informes médicos y psicopedagógicos que tuvieran de su hijo o hija.

En primer lugar se realizó la revisión de todos los informes y material gráfico aportado y se elaboró una ficha con los datos recogidos de cada menor (Anexo II).

La valoración neuropsicológica se llevó a cabo en dos sesiones en las que la examinadora administró el Inventario de Desarrollo de Battelle. Posteriormente, en la entrevista con la familia, se completó la información médica recogida de los informes y se rellenaron los cuestionarios de conducta con los padres. De esta forma, se garantizó la comprensión de las conductas evaluadas y la coherencia en las respuestas. Es importante destacar que la examinadora, autora de este trabajo, ya conocía con anterioridad a la mayoría de los menores, al participar y colaborar en las actividades de la Fundación Síndrome 5p- desde hacía años. Esto facilitó las evaluaciones llevadas a cabo.

Para la obtención de los datos genéticos, hubo que realizar microarray-SNP a todos aquellos sujetos que no habían sido diagnosticados a través de ella en el INGEMM del Hospital La Paz. Para ello, se extrajo sangre a los menores y fue analizada del modo anteriormente descrito. Esta extracción se realizó en el Hospital La Paz o en los Centros de Salud de las familias que tuvieron dificultad para desplazarse a Madrid. Durante agosto de 2019, la autora de esta tesis realizó una Estancia de Investigación en el INGEMM para completar el estudio y análisis de los resultados obtenidos.

5.5. Análisis de datos

Una vez recogidos todos los datos, se elaboraron las bases de datos con las que poder realizar los distintos análisis estadísticos. Estos fueron, análisis descriptivos, análisis de comparación en función de la variable sexo y de la existencia de una segunda alteración genética, análisis de correlación y análisis de regresión múltiple. Todos los análisis estadísticos se elaboraron con el paquete estadístico IBM SPSS, versión 25.0.

Con el fin de realizar los análisis descriptivos y poder elaborar el perfil del desarrollo de los menores de la muestra en relación a los aspectos biomédicos, genéticos, cognitivos y

conductuales, primer objetivo de nuestro trabajo, se confeccionaron tablas de contingencia con las diferentes variables y se establecieron frecuencias y porcentajes.

Para analizar si, tanto en la muestra total como en las dos cohortes estudiadas, las variables incluidas en la investigación presentan diferencias en función de la variable sexo o de la existencia de una segunda alteración genética, se realizaron las pruebas *t* de Student y Chi-cuadrado. Los análisis de correlación se llevaron a cabo con el Coeficiente de correlación de Pearson y los análisis de regresión múltiple realizados para el cálculo de los modelos predictivos, con el método *stepwise* (Efroymson, 1960). Previamente a todos los análisis estadísticos, se comprobó el cumplimiento de los supuestos requeridos para realizarlos. Se estableció un nivel de significación de 0,05 o menor.

Los resultados del análisis estadístico con el programa SPSS 25.0 se incluyen en el Anexo III.

6. RESULTADOS

Para el investigador no existe alegría comparable a la de un descubrimiento, por pequeño que este sea.

Alexander Fleming

Con el fin de comprobar y explorar los objetivos e hipótesis planteados, se han llevado a cabo distintos análisis con los datos recogidos.

En primer lugar, se describió la muestra total. A continuación, se realizaron los análisis estadísticos de diferencias de medias y correlaciones. Como se verá, los datos de las pruebas genéticas mostraron dos grupos diferenciados de sujetos, los que presentan una delección del brazo corto del cromosoma 5, y aquellos que, además, presentan otro tipo de alteración genética, normalmente una duplicación, ya sea terminal o intersticial. La relevancia de estos resultados hizo que se considerase necesario analizar y comparar los aspectos más destacados de los dos grupos. Por último, se llevaron a cabo análisis de regresión y la interpretación de los modelos predictivos resultantes.

6.1. Descripción de la muestra

Los pacientes con Enfermedades Raras o poco frecuentes (ER), como el síndrome 5p-, evidencian, por parte de los especialistas y facultativos de Atención Primaria, un escaso conocimiento sobre las características clínicas y fenotípicas más relevantes de su afección. Por ello, uno de los objetivos iniciales y más relevantes de esta Memoria de Tesis es detallar las características de la población española con S5p- en edad pediátrica. En primer lugar, se describen y analizan los resultados de cada una de las variables estudiadas.

6.1.1. Aspectos sociodemográficos

Como ya se ha visto, la muestra final está compuesta por 45 menores. La edad de los sujetos que la componen se encuentra entre los 7 meses, y los 13 años y 1 mes, estableciendo su media en 6 años y 10 meses. En cuanto a la distribución por sexos; se cuenta con 13 hombres y 32 mujeres (1:2,46), es decir, un 71% de mujeres y un 29% de hombres. La distribución de

los sujetos por edad y sexo se refleja en la Tabla 4. Como puede verse, el mayor número de individuos con S5p- se encuentra entre 1 y 4 años (44,4%), y los 8 y 10 años (33,7%).

Respecto a la distribución demográfica de nuestra muestra, la Tabla 5 refleja la procedencia de los menores. La mayoría procede de la Comunidad de Madrid (26,7%), la Comunidad Valenciana (15,5%), Andalucía (13,3%) y Cataluña (11,1%). Solamente en Andalucía, el número de hombres (5), es mayor que el de mujeres (1). Dos niñas proceden de otros países, Reino Unido, de madre Colombiana, y otra de Venezuela.

Tabla 4

Distribución de la muestra total según la edad y el sexo

EDAD	Hombre	Mujer	%
0	1	0	2,2
1	1	2	6,7
2	1	3	8,9
3	2	5	15,5
4	1	5	13,3
5	1	0	2,2
6	0	2	4,4
7	0	1	2,2
8	3	5	17,8
9	0	3	6,7
10	3	1	8,9
11	0	1	2,2
12	0	2	4,4
13	0	2	4,4
TOTAL	13 (29%)	32 (71%)	

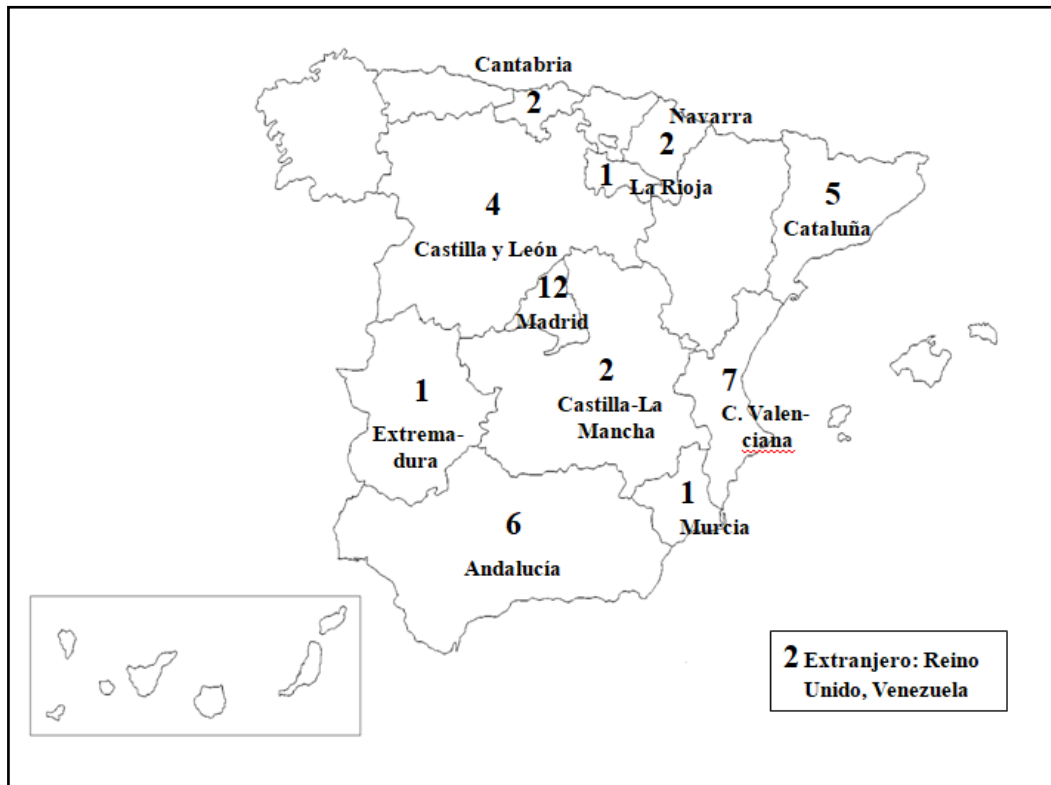
Tabla 5*Procedencia de los sujetos de la muestra*

	Hombre	Mujer	FRECUENCIA	%
Andalucía	5	1	6	13,3
Aragón	-	-	0	-
P. de Asturias	-	-	0	-
Islas Baleares	-	-	0	-
Canarias	-	-	0	-
Cantabria	1	1	2	4,4
Castilla La Mancha	1	1	2	4,4
Castilla y León	0	4	4	8,9
Cataluña	1	4	5	11,1
C. Valenciana	1	6	7	15,5
Extremadura	1	-	1	2,2
Galicia	-	-	0	-
La Rioja	0	1	1	2,2
C. de Madrid	2	10	12	26,7
Región de Murcia	0	1	1	2,2
C. Foral de Navarra	1	1	2	4,4
País Vasco	-	-	0	-
Extranjero	0	2	2	4,4

La Figura 20 muestra, en el mapa de la Península, la distribución geográfica de los sujetos de la cohorte estudiada en esta Memoria de Tesis.

Figura 20

Distribución geográfica de la procedencia de los sujetos de la muestra



6.1.2. Aspectos biomédicos

Como se ha indicado en el epígrafe *Variables del estudio*, los aspectos biomédicos analizados en los menores con S5p- han sido agrupados en las siguientes categorías:

- Edad de diagnóstico
- Aspectos neonatales
- Aspectos genéticos
- Aspectos fenotípicos
- Otras comorbilidades.

Los aspectos neonatales incluyen las semanas de gestación de cada uno de los sujetos, su peso, talla y perímetro cefálico al nacimiento. Los aspectos fenotípicos agrupan los rasgos

físicos observables de los individuos, y otras comorbilidades, las anomalías y trastornos de salud en la cohorte.

6.1.2.1. Edad de diagnóstico

La edad en la que los sujetos fueron diagnosticados del S5p- varía desde el primer mes de vida hasta los 12 años y 8 meses. Cuatro niñas fueron diagnosticadas antes del primer mes de vida, una de ellas por diagnóstico prenatal, y el 70% de los sujetos, entre el primer y tercer mes de vida. La Tabla 6 recoge las edades de diagnóstico.

6.1.2.2. Aspectos neonatales

Respecto a los datos neonatales, como se puede ver en la Tabla 7, la edad media gestacional de los menores es de 38 semanas (DT = 2,64). Siete de ellos, nacieron pasadas las 40 semanas de gestación, y once antes de la semana 37. Ninguno por debajo de la 31. El 59% (26 sujetos), nacieron entre la semana 37 y la 40.

El peso medio al nacimiento es de 2.526 g. (DT = 666,8), lo que corresponde al peso medio de un neonato de 35-36 semanas, y la longitud media, 46 cm. (DT = 3,3). Por último, la media del perímetro cefálico al nacimiento es de 31,9 cm. (DT = 2,21).

Tabla 6

Edad de diagnóstico

EDAD DIAGNÓSTICO (meses)	FRECUENCIA	%
0-1	10	22,2
2-3	22	48,9
4-12	7	15,5
13-24	4	8,9
+ 36	2	4,4

Tabla 7*Datos neonatales de la muestra*

	Hombre			Mujer			Total		
	Media	Rango	DT	Media	Rango	DT	Media	Rango	DT
Semanas	37,82	32-41,6	2,4557	38,37	31-42	2,7366	38,2	31-42	2,6425
Peso (g.)	2757,69	1170-4500	784,550	2431,97	1200-3800	600,948	2526,07	1170-4500	666,782
Talla (cm.)	46,96	39- 52	3,8431	45,68	39-51	3,0464	46,05	39-52	3,3031
P. cefálico (cm.)	32,23	29- 37	2,632	31,75	27-37	2,1254	31,89	27-37	2,2101

La dimensión “sexo” nos marca diferencias en cuanto a la media de semanas de gestación, siendo mayor en las mujeres que en los hombres, 38 frente a 37. El peso medio de los hombres es de 2.557,7 g., frente a 2.526 g., con un peso máximo significativamente superior, 4.500 g. frente a 3.800 g. Sin embargo, el peso mínimo también es menor en el grupo de hombres, 1.170 g. frente a 1.200 g. Por ello, el rango de peso al nacimiento es mayor en los hombres que en las mujeres. La talla media de éstos (47 cm.) también es superior, 47 cm frente a 45,7 cm. Por último, las medidas del perímetro cefálico son similares. La medida mínima de las mujeres es inferior a la de los hombres, 27 cm. frente a 29 cm.

La media de estos datos se corresponde con el percentil 32, según los estándares de la Organización Mundial de la Salud (<https://www.who.int/childgrowth/standards/es/>). Sin embargo, como se verá en la discusión de resultados, si tenemos en cuenta las curvas de crecimiento elaboradas a partir del estudio internacional dirigido por Marinescu y comentado en la primera parte de nuestro trabajo (Marinescu et al., 2000), la media de los datos de peso y longitud de cada grupo, se corresponden con el percentil 50 de la población con S5p-, y la de perímetro cefálico con el percentil 32.

Además de los datos analizados, 21 sujetos fueron ingresados al nacer. Las principales causas fueron, prematuridad, bajo peso y sospecha de anomalía cromosómica. Durante los primeros meses de vida, once sujetos presentaron dificultades de succión.

6.1.2.3. Aspectos genéticos

Es importante destacar que la mayor parte de los individuos de nuestra cohorte fueron inicialmente diagnosticados mediante técnicas clásicas de citogenética (cariotipo/FISH). La Tabla 8 muestra los resultados de dichos estudios y las bandas cromosómicas que se estimaban a la delección mediante estos abordajes experimentales.

A 33 casos de 45 (73,3%) se les había realizado un cariotipo. De estos últimos, sólo a doce se les había efectuado, adicionalmente, un análisis mediante FISH, y a tres, un estudio mediante MLPA. El uso de estas dos últimas técnicas fue necesario ya que, o inicialmente el cariotipo era normal, no concluyente, o bien fueron requeridos en paralelo como parte de un protocolo diagnóstico.

En su conjunto, el uso de la citogenética clásica apoyada por FISH/MLPA parecía, a priori, suficiente para establecer un diagnóstico o sospecha clínica del síndrome en estos individuos. No obstante, como se explicó en el capítulo anterior, para establecer los puntos de rotura, el tamaño de la delección, los genes perdidos en el cromosoma 5 y otros posibles reordenamientos cromosómicos presentes en los individuos con S5p-, se realizó un estudio de microarray de alta resolución mediante array-SNPs (ver Métodos). Las coordenadas de la delección y las duplicaciones de los sujetos, se recogen en la Tabla 9, en formato de genoma GRCh37/hg19.

Tabla 8*Resultados de los análisis diagnósticos previos*

Sujeto	Cariotipo/FISH	Banda	Otros estudios
1	46,XY, del(5)(p15.2).ish del(5)(p15.2)(CTNND2),del(5)(p15.3 1) (FLJ25076-), del(5)(pter)	5p15.1-pter	
2	46,XX.ish der(5)t(5;10)(p15q26)mat(C84C11-, D10S2490+)	5p14-ter	mlpa 5psubtel (P070B1,P036E1)x1 ; mlpa 10qsubtel (P070B1,P036E1)x3
3	46,XY,(del)(5)(:p15.1->ter)	5p15.2-pter	
5	46,XX,(del)(5)(:p15.2)	5p15.2-ter	
6	46,XX,(del)(5)(p15)		
7	46,XX,(del)(5)(p13	5p15.2-ter	
9	46,XX,del (5) (p13)		
12	46,XY,(del)(5)(p15.1p15.3).ish del(5)(p15q26)(D5S721/D5S23-)	5p15.1-pter	
16	46,XX,(del)(5)(p14)	5p14-ter	
17	46,XY,(del)(5)(5p.23pter).ish del(5p.23pter)(tel5p-)	5p13-ter	mlpa 5psubtel (P070B1,P036E1)x1
18	46,XY,(del)(5)(p15.2).ish del(5) (p15.2p15.2), del(5) (p15.31p15.31) (FLJ25076-)(subtel5p-)	5p15.2-ter	
19	46,XX,(del)(5)(p13)	5p13-ter	
21	46, XY normal	5p15.3-ter	
22	46,XY,(del)(5)(p15.2).ish del(5)(p15.2)(CDCR)	5p15.2-ter	
24	46,XX,(del)(5)(p13)	5p13-ter	
25	46,XY, del(5)(p15.2).ish del(5)(p15.2)(CTNND2-), del(5) (p15.31)(FLJ25076-),del(5)(pter)	5p15.2-ter	
26	46,XX.ish der(5)t(5;8)(p15.1;p21.1)pat	5p15.1-ter	mlpa 5psubtel (P070B1,P036E1)x1 ; mlpa 8psubtel (P070B1,P036E1)x3
27	46,XX,(del)(5)(p15)	5p13.3-ter	
28	46,XY,(del)(5)(13.3)	5p13.3-ter	

Sujeto	Cariotipo/FISH	Banda	Otros estudios
29	46,XX,(del)(5p)(13).ish (tel5p-) 5p12.2 (D5S23x2)	5p13-ter	
30	46,XX.ish der(5) (p15.1;p21.1) (816F10 +; 921F7 -)	5p14-ter	
31	46,XX,(del)(5p13-ter)	5p13-ter	
32	46,XX.ish 5p15.2(CDCR).ish tel(5p-)	5p15.2-ter	
36	46,XX,(del)(5)(p21.3pter)	5p13.2-ter	
38	46,XX,add(5)(p15.3).ish der(5)del(5)(p15.3)(C84C11/T3-) dup(5)(q35.3)(G53508/T7++)	5p15.3-pter	
39	46,X, del(5)(p15.2)	5p15.2-ter	
41	46,XX,(del)(5)(p14)	5p14-ter	
42	46,X, del(5)(p15.2)	5p15.2-ter	
43	46,XX,(del)(5)(p14)	5p14-ter	

De la Tabla 9 inferimos que el valor medio de pérdida de material genético en el cromosoma 5 es de 21,81 Mb, con un rango entre 4,35 Mb y 35,02 Mb. La mayoría de los individuos presentan deleciones terminales (n = 43, 95,5%). Solo en dos casos (sujetos 11 y 35) (4,4%), la deleción es intersticial (5p15.33-p15.32; 5p15.33-p15.1, respectivamente) (Figura 21). Un sólo individuo (sujeto 7) muestra dos deleciones en el cromosoma 5, una de ellas en mosaico.

La mínima región de solapamiento (SRO, del inglés small region of overlapping) entre todos los pacientes es 5q15.33-5q15.32, delimitada por los pacientes 23, 35 y 38 (alrededor de 4,5-4,9 Mb) y donde el paciente 11 parece quedar fuera o próximo a esta SRO (Figura 22).

Tabla 9*Coordenadas de las alteraciones genéticas (CNVs).*

Sujeto	Delección				Duplicación			
	Cromosoma	Coordenada inicio	Coordenada final	Tamaño (Mb)	Cromosoma	Coordenada inicio	Coordenada final	Tamaño (Mb)
1	5p15.33-p15.1	25328	17981563	17,98	Xp22.33	169805	2123990	2,12
2	5p15.33-p14.3	25328	22446214	22,44	10q25.3-q26.3	115402474	135434319	20,08
3	5p15.33-p15.2	25328	12995938	12,99				
4	5p15.33-p14.1	25328	28779357	28,77				
5	5p15.33-p14.3	25328	22956970	22,95				
6	5p15.33-p15.31	25328	9438756	9,43	Xq28	154933691	155236712	3,72
7	5p15.33-p13.2 5p13.2	25328 34602654	34602269 36816661	34,6 2,21*				
8	5p15.33-p13.3	25328	31853346	31,85				
9	5p15.33-p13.2	25328	35015297	35,02				
10	5p15.33-p14.1	25328	25290077	25,3				
11	5p15.32-p15.1	4928318	15418957	10,49				
12	5p15.33-p14.2	25328	24430251	24,43				
13	5p15.33-p14.1	25328	28783716	28,78				
14	5p15.33-p15.32	25328	4938756	4,94				

Sujeto	Delección				Duplicación			
	Cromosoma	Coordenada inicio	Coordenada final	Tamaño (Mb)	Cromosoma	Coordenada inicio	Coordenada final	Tamaño (Mb)
15	5p15.33-p13.3	25328	34986724	34,98				
16	5p15.33-p15.1	25328	17665529	17,6	12p11.21	32875287	33056330	0,18
17	5p15.33-p14.1	25328	25027051	25,02				
18	5p15.33-p15.1	25328	15913112	15,91	8p23.3p-23.1	176617	11860710	11,86
19	5p15.33-p14.1	25328	25396006	25,40	5p14.1	25409917	28435493	3,025
20	5p15.33-p15.1	25328	15808138	15,81				
21	5p15.33-p15.2	25328	12978580	12,98	10q-26.11-q26.3	121556072	135425341	13,87
22	5p15.33-p15.2	25328	11037420	11,037				
23	5p15.33-p15-32	25328	4356789	4,356	5p15.33-p15.32	4355708	4969019	0,60
24	5p15.33-p14.1	25328	27108052	27,1	5p15.31	6325532	6642356	0,30
25	5p15.33-p14.3	25328	21872896	21,88	9p24.3-p22.1	46587	19713500	19,7
26	5p15.33-p14.3	25328	22658970	22,65	8p23.2-p11.23	2061877	34908297	34,94
27	5p15.33-p15.2	25328	14360436	14,36				
28	5p15.33-p13.3	25328	29485091	29,48				
29	5p15.33-p13.3	25328	29292854	29,29	1p13.1-p12	117594464	117989275	0,38
30	5p15.33-p13.3	25328	32130401	32,13				
31	5p15.33-p14.1	25328	27708038	27,71	18p11.32	13034	2656248	2,65

Sujeto	Delección				Duplicación			
	Cromosoma	Coordenada inicio	Coordenada final	Tamaño (Mb)	Cromosoma	Coordenada inicio	Coordenada final	Tamaño (Mb)
32	5p15.33-p14.1	25328	28147535	28,15				
33	5p15.33-p14.1	25328	26622073	26,62	5p13.3-p13.2	26695268	34019038	7,67
34	5p15.33-p14.1	25328	28796749	28,79				
35	5p15.33-p15.1	560000	17509888	16,95				
36	5p15.33-p14.1	25328	25821865	25,82				
37	5p15.33-p14.3	25328	21504581	21,5	8p23.3-p23.2	164984	752709	0,75
					22q11.21	25661725	25914593	0,25
38	5p15.33-p15.32	2656248	4610206	4,61	5q35.1	169708691	169893751	0,18
					5q35.1-q35.3	171656863	180693344	9,03
39	5p15.33-p15.1	25328	15922302	15,92				
40	5p15.33-p14.2	25328	24438467	24,43				
41	5p15.33-p14.1	25328	25135494	25,13	11q22.1	100578089	100870339	0,29
42	5p15.33-p15.1	25328	15022112	15,02	9p24.3-p21.3	162931	23232287	23,24
43	5p15.33-p14.1	25328	28464893	28,46	18p11.32-p11.31	141896	6785383	6,84
44	5p15.33-p14.2	25328	24247673	24,24				
45	5p15.33-p15.1	25328	17704161	17,7	5p14.3	19970119	20370847	0,4

* Mosaicismo

Los análisis de SNP-arrays también muestran la existencia de duplicaciones adicionales a la delección 5p, en veinte de los sujetos (44,4%). Este hecho ha permitido establecer como análisis paralelo, la descripción de los grupos que se generan y que veremos más adelante (Apartado 6.4.). Adicionalmente, tres de los menores presentan una segunda duplicación.

Además de la delección en el cromosoma 5, siete individuos presentan duplicaciones adicionales en el cromosoma 5. Dos de ellos, dos duplicaciones en ese mismo cromosoma (sujetos 23 y 38). El tercer sujeto con dos duplicaciones (sujeto 37), las manifiesta en el brazo corto del cromosoma 8 (8p23.3p23.2) y en el brazo largo del cromosoma 22 (22q11.21).

Entre las delecciones terminales, trece de ellas (26,6%), presentan una duplicación terminal que podría ser consecuencia de una posible traslocación (de novo o heredada). Los datos y análisis citogenéticos de los progenitores nos permitieron establecer si las traslocaciones eran familiares o de novo. En otro de los casos, la delección provenía de un mosaicismo materno del 6,5%, desconocido hasta el momento del diagnóstico de la menor.

Figura 21

Delección intersticial

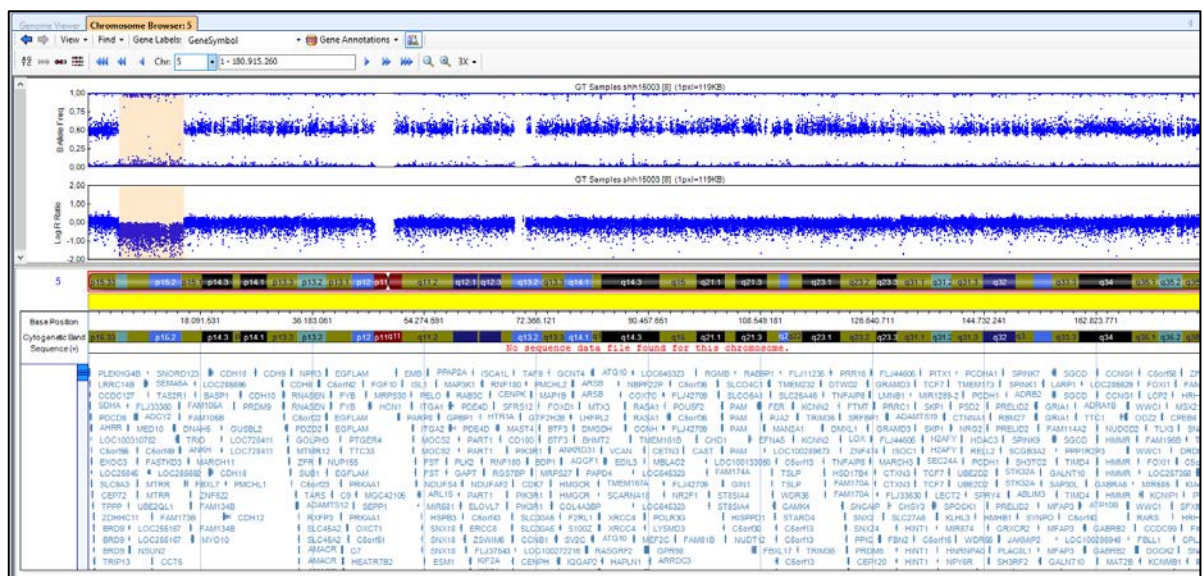


Figura 22

SRO entre las diferentes deleciones de la muestra



Entre las deleciones terminales, trece de ellas (26,6%), presentan una duplicación terminal que podría ser consecuencia de una posible traslocación (de novo o heredada). Los datos y análisis citogenéticos de los progenitores nos permitieron establecer si las traslocaciones eran familiares o de novo. En otro de los casos, la deleción provenía de un mosaicismo materno del 6,5%, desconocido hasta el momento del diagnóstico de la menor.

Los resultados de los reordenamientos genéticos se recogen en la Tabla 10.

Por otro lado, la Figura 23 representa el tamaño de la deleción de los 45 menores y los diferentes genes incluidos en la región 5p15.33-5p13.2. La Figura 24 refleja la mayor pérdida

Tabla 10*Datos de los reordenamientos genéticos de la muestra*

	FRECUENCIA	%
Delección terminal	43	95,5
Delección intersticial de novo	2	4,4
Translocación familiar	5	11,1
Translocación de novo	8	17,8
Delección terminal desde un mosaicismo parental	1	2,2
Mosaicismo	0	-
Cromosoma en anillo	0	-
Duplicación	20	44,4
Otro reordenamiento	3	6,7

de material genético en el cromosoma 5 encontrada en la muestra, y la Figura 25, la menor pérdida. La Figura 26 refleja una delección y una delección contigua en mosaico (36,6 Mb + 2,29 Mb en mosaico) reordenamiento complejo.

Figura 23

Representación gráfica del tamaño de la delección de los diferentes sujetos. Obtenida en <http://genome.ucsc.edu>, Genome Browser de la Universidad de California, Santa Cruz. Coordenadas representadas GRCh37/hg19.

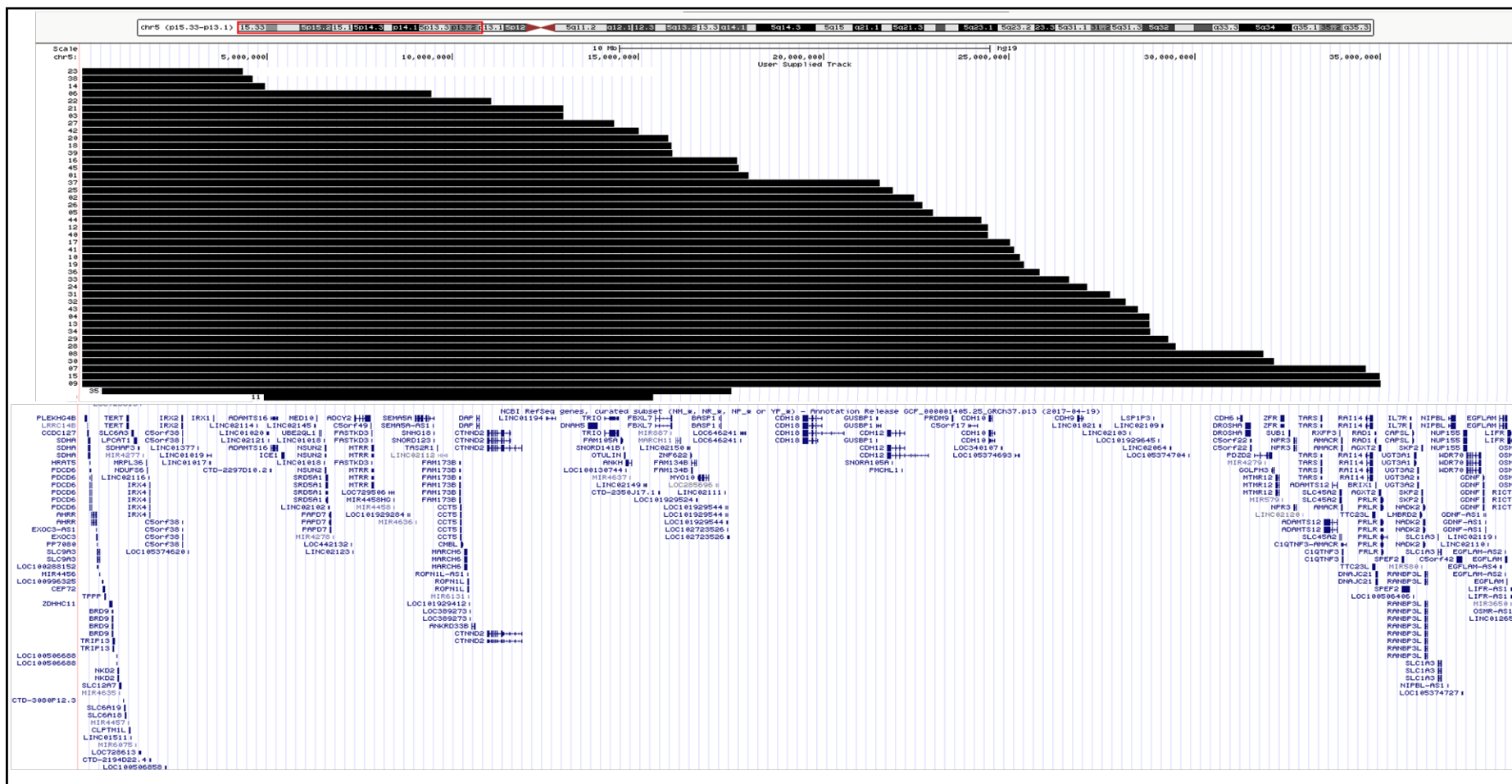


Figura 24

Representación de la mayor pérdida (32,05 Mb)

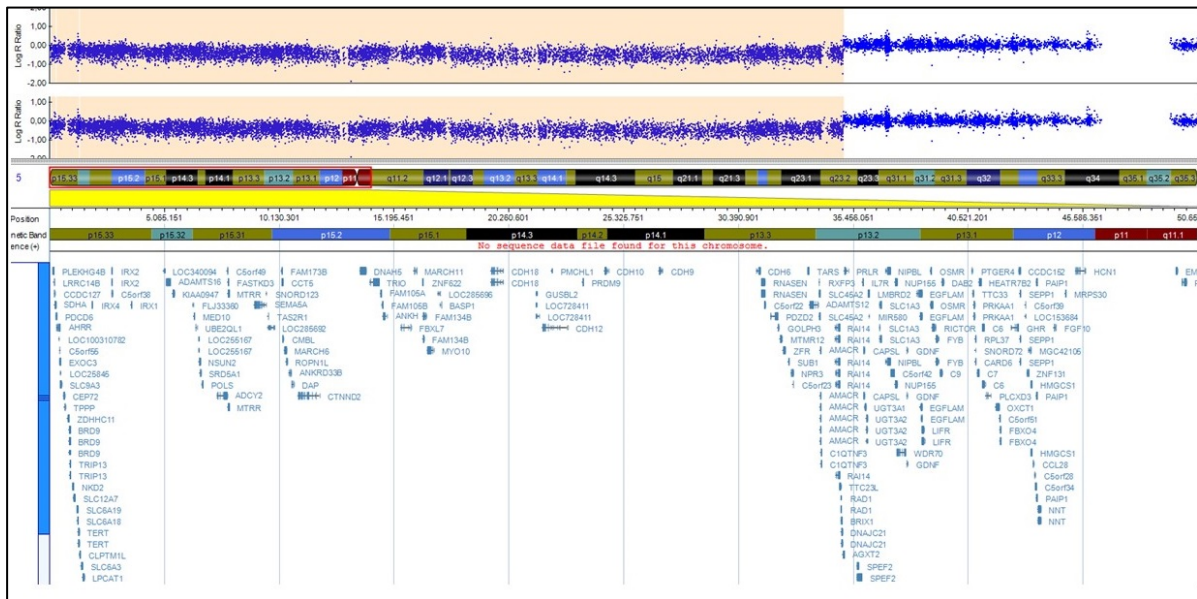


Figura 25

Representación de la menor pérdida. (4,35 Mb, con otros reordenamientos en 5p-)

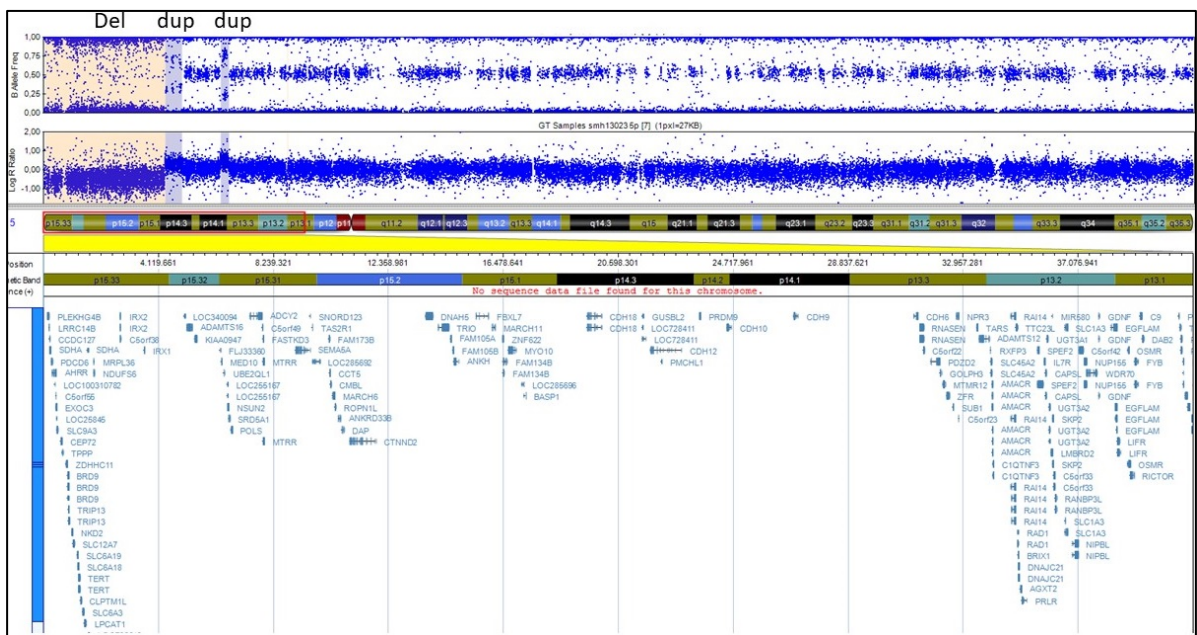
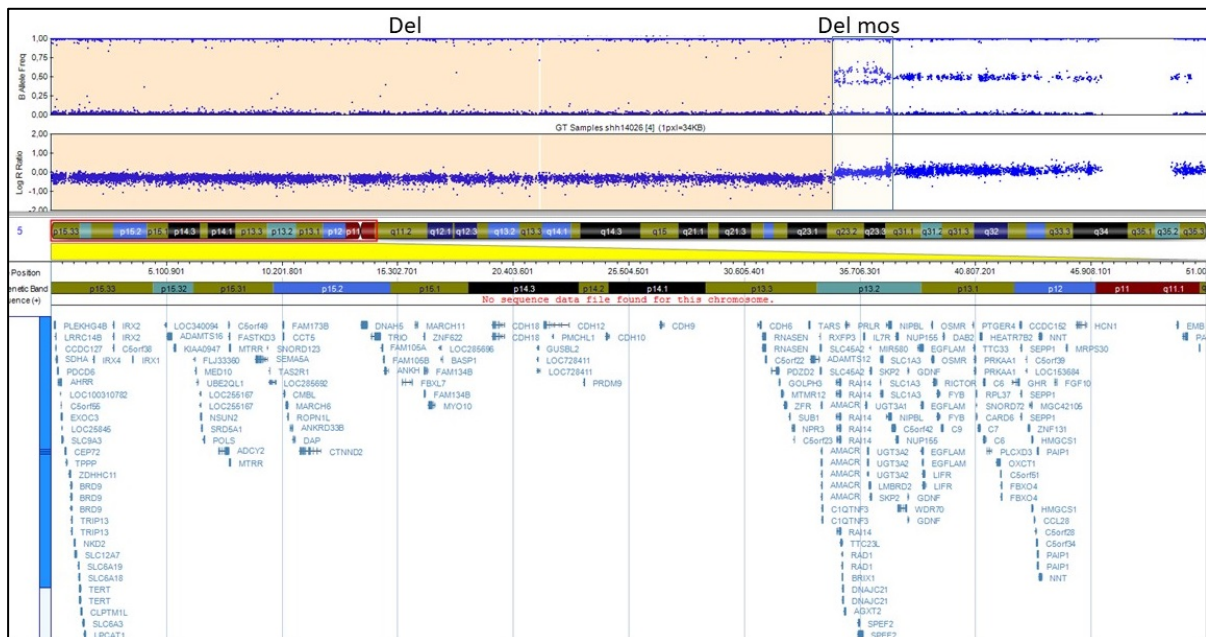


Figura 26

Delección + delección contigua en mosaico. 36,6 Mb + 2,29 Mb en ejemplo de reordenamiento complejo



6.1.2.4. Aspectos fenotípicos

La Tabla 11 recoge los datos de las características físicas más destacadas del S5p- y su prevalencia en nuestra muestra.

Como se puede observar, casi la mitad de los menores presenta cara redonda (48%). Los rasgos más destacados son, hipertelorismo (66,7%), alteraciones dentales (60%), epicantus y alteración en los pabellones auriculares (57,8%), puente nasal ancho (55,6%) y micrognatia (51,1%). Algunos de estos aspectos se representan gráficamente en la Figura 27.

Tabla 11

Aspectos fenotípicos de la muestra

	Hombre		Mujer		Total	
	N	%	N	%	N	%
Cara redonda	4	30,8	18	56,2	22	48,9
Cara alargada	5	38,5	5	15,6	10	22,2
Arcos superciliares prominentes	1	7,7	3	9,4	4	8,88
Alteración en los pabellones auriculares	8	61,5	18	56,2	26	57,8
Epicantus	9	69,2	17	53,1	26	57,8
Hipertelorismo	9	69,2	21	65,6	30	66,7
Fisuras palpebrales hacia abajo	3	23,1	8	25	11	24,4
Puente nasal ancho	9	69,2	16	50	25	55,6
Filtrum corto	1	7,7	3	9,4	4	8,88
Paladar hendido	0	-	1	3,1	1	2,22
Paladar ojival	2	15,4	2	6,2	4	8,88
Boca grande	6	46,1	3	9,4	9	20
Alteraciones dentales	6	46,1	21	65,5	27	60
Micrognatia	7	53,8	16	50	23	51,1
Cuello corto	0	-	3	9,4	3	20

Figura 27

Rasgos fenotípicos más frecuentes en la muestra

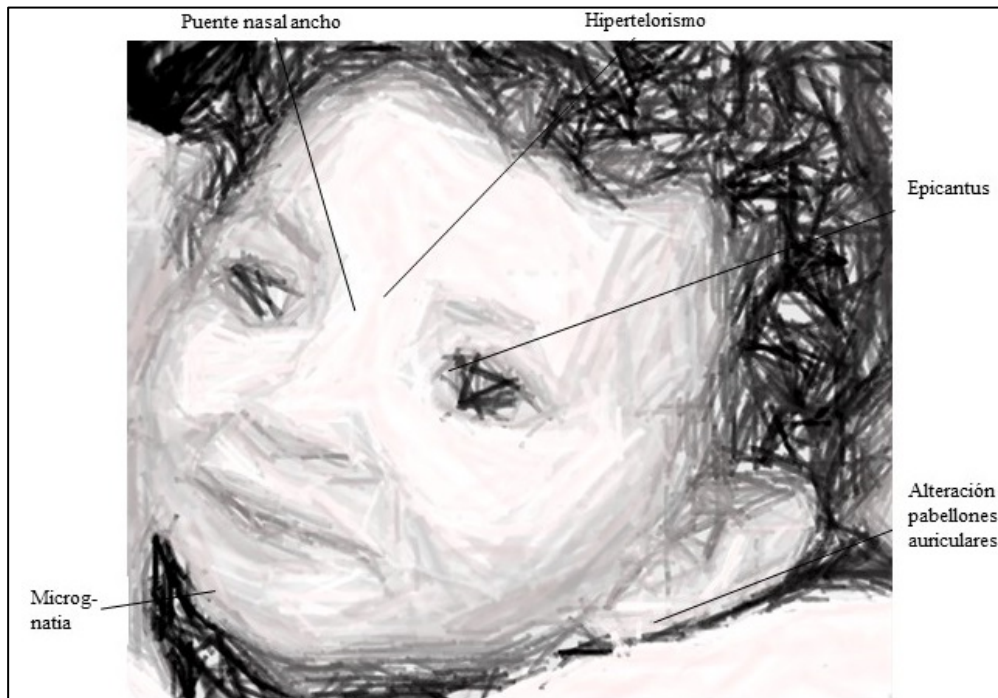


Figura de elaboración propia

6.1.2.5. Otras comorbilidades

Las alteraciones médicas presentes en los menores estudiados y sus frecuencias de observación (en porcentajes) se muestran en la Tabla 12. El aspecto médico más frecuente, es la microcefalia, presente en el 91,1% de los sujetos. Además de ésta, la mayoría los sujetos con S5p- presentan hipotonía (84,4%), problemas dentales (60%) y visuales (55,5%). Entre los problemas dentales, destacan los dientes mal formados, mala alineación, mala oclusión y caries. Entre las alteraciones visuales, el estrabismo, la miopía, la hipermetropía y/o el astigmatismo.

La mitad de los sujetos (51,1%), manifiestan problemas respiratorios, como vegetaciones, amígdalas y apneas del sueño, y problemas auditivos, principalmente hipersensibilidad a los ruidos.

Tabla 12*Comorbilidades de la muestra*

	FRENCUECIA	%	TIPO DE ALTERACIONES
NEUROLÓGICAS			
- Microcefalia	41	91,1	
- Otras malformaciones	13	28,9	Parálisis facial, alteraciones cuerpo calloso, ectasia de astas frontales, herniación amígdalas cerebelosas, hipoplasia troncocefálica, sistema ventricular dilatado, quistes, hidrocefalia
- Hipotonía	38	84,4	
- Hipertonía	4	8,9	
- Epilepsia	3	6,7	
CARDIACAS	19	42,2	Cardiopatía congénita, ductus permeable, Foramen oval permeable (FOP), comunicación interauricular, comunicación interventricular, hipertrofia ventrículo, soplo
DIGESTIVAS			
- Malformaciones	20	44,4	Fisura anal, defecto musculatura recto, atresia duodenal invertida, hernia inguinal, hernia umbilical, hidronefrosis congénita hemorroides
- Reflujo	20	44,4	
- Otros	18	40	Vómitos, espasmos digestivos, Esofaguitis, estreñimiento crónico severo
RESPIRATORIAS			
- Alteraciones en la laringe	12	26,7	
- Infecciones respiratorias recurrentes	9	20	Bronquiolitis, asma
- Problemas respiratorios	23	51,1	Vegetaciones, amígdalas, apneas del sueño
MUSCULOESQUELÉTICAS			
- Dentales	27	60	Dientes mal formados, mala alineación, mala oclusión, caries
- Malformaciones manos	20	44,4	Alt. Crecimiento, sindactilia
- Malformaciones pies	10	22,2	Pie plano, pie valgo, pie equino, alt. Crecimiento, sindactilia
- Escoliosis	17	37,8	

	FRENCUECIA	%	TIPO DE ALTERACIONES
- Hiperlaxitud articular	21	46,7	
RENALES	7	15,5	Malformación renal, quistes, nefrocalciosis, reflujo renal, dilatación renal, hemangiomas, hidronefrosis, incontinencia inespecífica
GENITALES	9	21,4	Microrquidia, ciptorquidia, sinequia de labios menores.
SENSORIALES			
- Visuales	25	55,5	Estrabismo, miopía, hipermetropía, astigmatismo, nistagmus, insuficiencia convergencia, atrofia de epitelio pigmentario, hemorragia retiniana
- Auditivas	24	53,3	Hipersensibilidad a los ruidos, hipoacusia, polineuropatía auditiva,
OTRAS	7	15,5	Dermatológicas: dermatitis, piel atópica, rosácea; alteraciones metabólicas

Un alto porcentaje, presenta hiperlaxitud articular (46,7%), malformaciones en las manos (44,4%) y alteraciones cardiacas (42,2%), como cardiopatías congénitas, foramen oval permeable (FOP), comunicación interauricular, comunicación interventricular, y soplo.

También es frecuente el reflujo y las malformaciones digestivas (44,4%), como fisura anal, atresia duodenal invertida, hernia inguinal, hernia umbilical y hemorroides. Dieciocho sujetos (40%) manifiestan vómitos, espasmos digestivos, esofaguitis y estreñimiento crónico severo, y diecisiete, escoliosis (37,8%).

Además de las alteraciones descritas, se observan otras alteraciones menos frecuentes, como alteraciones en la laringe (26,7%) e infecciones respiratorias recurrentes (20%), malformaciones en los pies (24,4%), alteraciones en los genitales (21,4%), malformaciones renales (15,5%), hipertonía (8,9%) y epilepsia (6,7%).

6.1.3. Aspectos cognitivos

La Tabla 13 muestra la edad mental en meses obtenida en las distintas áreas del Inventario de Desarrollo Battelle, y las puntuaciones mínima y máxima registradas en cada una de ellas. Los menores obtienen una edad media más alta en el área cognitiva (24,16 meses), seguida del área personal (22,89 meses) y adaptativa (21,20 meses). Respecto a las subáreas que componen la puntuación global de lenguaje y motora, el menor nivel de desarrollo es el alcanzado en las subáreas lenguaje expresivo (16,20 meses) y motricidad gruesa (18,09 meses), respectivamente.

Con el fin de profundizar en los aspectos cognitivos más relevantes de la población con S5p-, se analizaron los niveles obtenidos en las áreas motora y de lenguaje.

Tabla 13

Resultados de las áreas del Inventario de Desarrollo Battelle. Puntuación máxima y mínima. Edad media en meses. Desviación típica.

Área	Mínimo	Máximo	Media (meses)	DT
Personal	2	64	22,89	16,45
A. Adaptativa	1	62	21,20	18,64
Motora	1	61	18,02	14,89
Motora Gruesa	0	63	18,09	16,43
Motora Fina	1	63	18,89	15,90
Lenguaje	3	74	17,51	15,65
L. Expresivo	1	52	16,20	5,04
L. Receptivo	3	49	18,27	12,59
Cognitiva	2	90	24,16	19,88
TOTAL	2	60	20,73	15,86

6.1.3.1. Aspectos motores

Como se ha visto, la media de edad de todos los aspectos motores de la muestra es de 18 meses. La distribución de los menores en los diferentes hitos motores, se refleja en la Tabla 14. Por debajo de los 3 años, únicamente una niña se mantiene sentada sin apoyo, y ningún sujeto camina o se mantiene de pie con ayuda. Entre los 3 y los 6 años, tres menores no se mantienen sentados sin apoyo, y por encima de los 3 años, cinco menores no caminan de forma autónoma.

Tabla 14

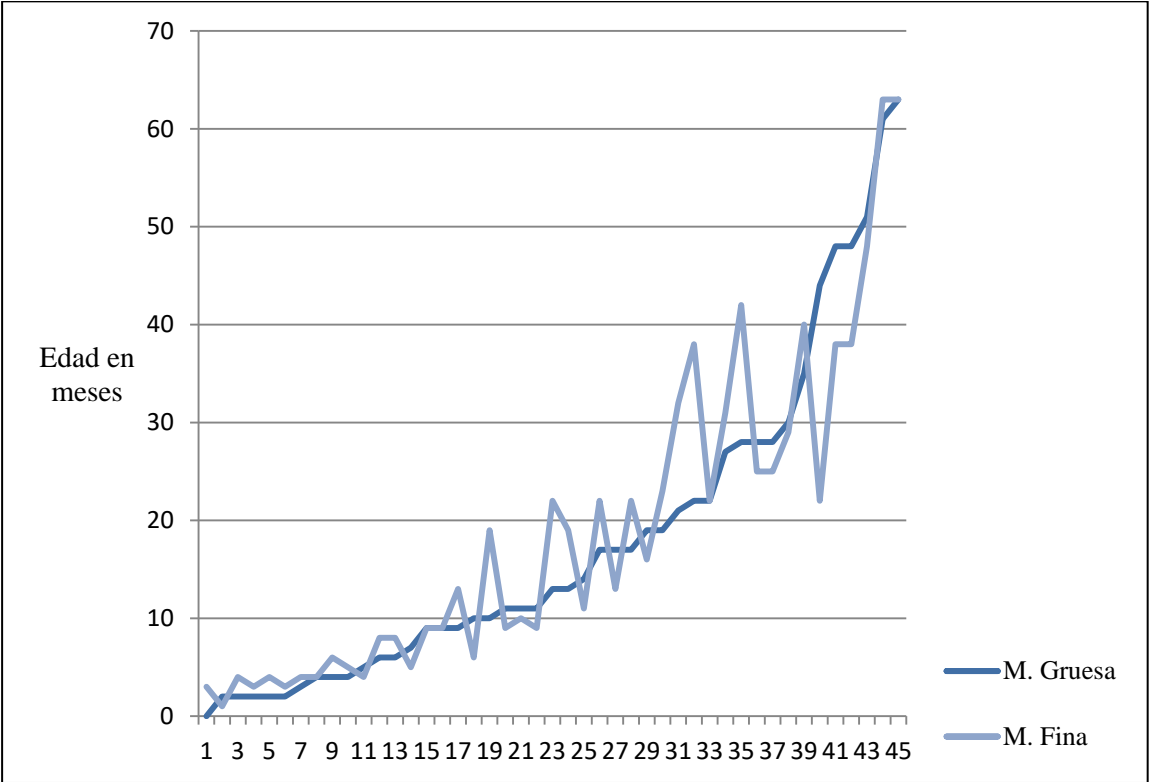
Distribución de la muestra según los hitos motores

Hito motor	0-2 a.	3-4 a.	4-6 a.	6-10 a.	10-11 a.	11-14 a.
N	8	7	7	14	4	5
Se mantiene sentado sin apoyo	1	5	6	14	4	5
Se sienta solo	0	5	6	14	4	5
Se mantiene de pie con ayuda	0	5	6	14	4	5
Camina con ayuda	0	5	6	12	3	4
Camina sin ayuda	0	5	6	12	3	4
Corre 3 metros	0	2	2	6	3	3
Salta con los pies juntos	0	2	1	4	1	3
Sube y baja escaleras alternando	0	1	0	4	1	3
Presión cúbito palmar	6	7	7	14	4	5
Presión digital parcial	0	4	6	14	4	5
Pinza superior	0	1	2	7	2	3
Construye una torre de 2 bloques	0	1	5	7	3	4
Ensarta 4 cuentas grandes	0	1	1	4	2	2
Copia trazos sencillos	0	1	2	7	2	3

Respecto a la motricidad fina, dos menores no son capaces de agarrar un objeto con los dedos y la palma de la mano. De los treinta y siete sujetos mayores de 3 años, veinte son capaces de construir una torre de dos cubos, y, menos de la mitad, quince, copian trazos sencillos.

Como se puede observar en la Figura 28, el nivel motor grueso y el fino es similar en los sujetos que no alcanzan edades motoras superiores a los 10 meses, y en los que se encuentran por encima de los 50 meses. En el resto de menores, el nivel alcanzado en las dos subáreas es discordante, con mayor número de sujetos que obtienen mejores puntuaciones en motricidad fina.

Figura 28. *Distribución de las puntuaciones del Área Motora Gruesa y el Área Motora Fina*



6.1.3.2. Aspectos comunicativo-lingüísticos

Como se ha visto, la media de edad de la muestra total es de 6 años, 4 meses, y la del área de lenguaje de 1 año, 5 meses. Al estar compuesta de menores a partir del segundo trimestre de vida, se consideró necesario dividirla en dos grupos, teniendo en cuenta los hitos de adquisición del lenguaje en la infancia. En el primer subgrupo se incluyen los sujetos de *0 a 3 años* y, en el segundo, los *mayores de 3 años*. De esta forma, se analizan los aspectos comunicativos, teniendo en cuenta que, según el desarrollo normotípico infantil, el segundo grupo debería haber iniciado la comunicación oral. La edad media en el área de lenguaje de los sujetos *menores de 3 años* es de 5 meses y la de los *mayores de 3 años*, de 1 año, 5 meses. Las edades medias de los dos grupos en las diferentes áreas del lenguaje se reflejan en la Tabla 15.

El aumento de edad se corresponde con un ligero aumento de los recursos comunicativos. Ninguno de los *menores de 3 años* alcanza una edad lingüística superior a los 9 meses de edad.

Diecinueve menores usan gestos naturales o signos manuales y sistemas de pictogramas como apoyo a la comunicación. Seis presentan un nivel de lectoescritura correspondiente al primer ciclo de primaria.

Tabla 15

Edad media del Área de Lenguaje en función de la edad

	Menores de 3 años (N=8)	Mayores de 3 años (N=37)
Edad Media	1 año,7 meses	7 años, 4 meses
L. Receptivo	6 meses	1 año, 7 meses
L. Expresivo	4 meses	1 año, 5 meses
Total Lenguaje	5 meses	1 año, 5 meses

Tabla 16*Distribución por edad lingüística del grupo de mayores de 3 años*

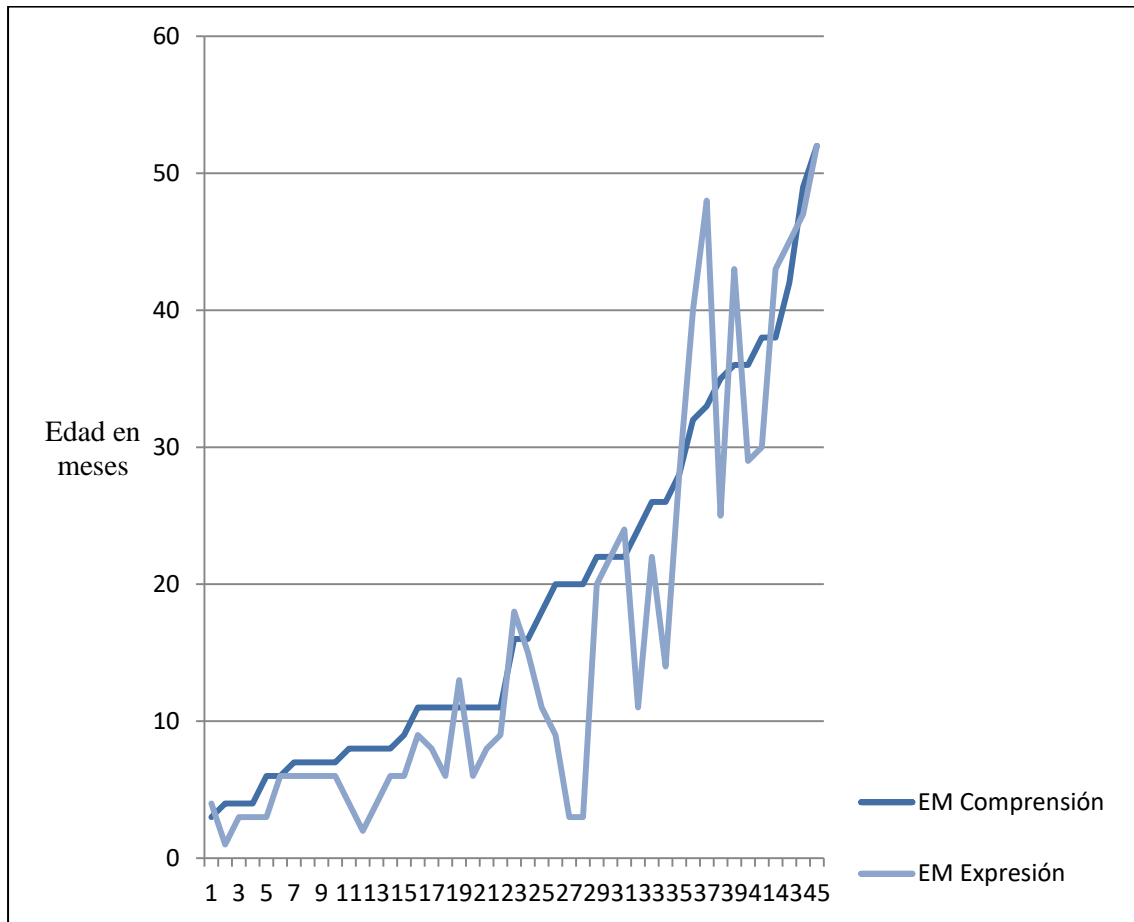
Edad Lingüística	Comprensión		Expresión		Total	
	N	Edad Cronológica	N	Edad Cronológica	N	Edad Cronológica
0 – 12 meses	14	3-13 a.	18	3-13,1 a.	18	3-13 a.
12 -24 meses	10	3,7-13,1 a.	8	3,8-12,1 a.	8	4,5-13,1 a.
24 -36 meses	8	4,5-10,2 a.	4	8,1-12,9 a.	7	4,5-12,9 a.
36- 48 meses	3	6,3-12,9 a.	6	4,5-11 a.	3	6,3-8,8 a.
+ 48 meses	2	8,7- 8,8 a.	1	8,7 a.	1	8,7 a.

Respecto al grupo de *mayores de 3 años*, la Tabla 16 muestra la distribución de los sujetos según la edad lingüística alcanzada en el Inventario de Desarrollo Battelle, y la edad de las subáreas *Comprensión* (lenguaje receptivo) y *Expresión* (lenguaje expresivo). También refleja el intervalo de edad cronológica de los sujetos que obtienen dichas puntuaciones. Casi la mitad de los sujetos obtienen puntuaciones correspondientes a la edad de 0 a 12 meses. Ningún menor alcanza una edad lingüística de 5 años. La máxima puntuación alcanzada en esta área corresponde a una edad lingüística de 52 meses. Como puede observarse, la distribución no es uniforme, ni se mantiene constante en las distintas áreas. Varios sujetos obtienen, en las diferentes áreas, puntuaciones correspondientes a diferentes periodos de edad.

Si observamos las puntuaciones obtenidas por toda la muestra en las dos subáreas del lenguaje, *Comprensión* (lenguaje receptivo) y *Expresión* (lenguaje expresivo), reflejadas en la Figura 29, vemos que su distribución varía con la edad lingüística de los sujetos.

Figura 29

Distribución de las puntuaciones del Área Receptiva y el Área Expresiva



Se evidencia una semejanza de los 0 a los 10 meses, siendo menor el nivel expresivo que el comprensivo. Entre los 10 y los 26 meses de edad lingüística, los sujetos presentan mayores diferencias entre áreas, manteniendo un mejor nivel de comprensión que de expresión. Sin embargo, los sujetos cuya edad lingüística se encuentra entre los 26 y 36 meses, mantienen esa mayor diferencia entre áreas, pero no todos obtienen mejores resultados en comprensión que en expresión. Por último, con una edad lingüística mayor de 36 meses, presentan resultados semejantes en las dos subáreas.

6.1.4. Aspectos conductuales

En la Tabla 17 se presentan los datos obtenidos en la escala de valoración conductual del Inventario de los Problemas de Conducta (BPI-01). Cuarenta sujetos puntuaron en alguno de los ítems de las tres subescalas que componen el BPI-01: conducta de autolesión, conducta estereotipada y conducta agresiva/destructiva, siendo las conductas más frecuentes las de autolesión (N = 37), con la mayor puntuación media ($\bar{X} = 4,6$; DT=3,79). En cada una de las tres subescalas, se obtuvieron dos tipos de puntuaciones. La frecuencia con la que la conducta ha aparecido en los últimos 12 meses (Frecuencia) y la gravedad que supone esa conducta (Gravedad).

En la Tabla 18 se presentan los resultados del Cuestionario de Conducta Repetitiva (RBQ). Las cinco subescalas de la prueba: comportamiento estereotipado, comportamiento compulsivo, preferencias limitadas, discurso repetitivo e insistencia en la monotonía, recogen la frecuencia de la conducta descrita en el último mes. Treinta y nueve menores puntuaron en alguno de los ítems de la escala, principalmente en preferencias limitadas (N = 18) e insistencia en la monotonía (N = 18).

Tabla 17

Análisis descriptivo de las subescalas y del conjunto del test BPI-01

		N	Rango puntuaciones de los menores	Media	DT
Conducta de Autolesión	Frecuencia	37	0-12	4,6	3,79
	Gravedad	37	0-11	3,91	3,23
Conducta Estereotipada	Frecuencia	33	0-18	3,78	3,56
	Gravedad	33	0-11	2,87	2,60
Conducta Agresiva Destructiva	Frecuencia	32	0-9	2,29	2,15
	Gravedad	32	0-6	2,18	1,85
TOTAL	Frecuencia	40	0-26	10,67	8,05
	Gravedad	40	0-23	8,96	6,54

Tabla 18*Análisis descriptivo de las subescalas y del conjunto del test RBQ*

	N	Rango puntuaciones de los menores	Media	DT
Comportamiento estereotipado	13	0-8	2,78	2,37
Comportamiento compulsivo	8	0-6	0,38	1,72
Preferencias limitadas	21	0-4	1,31	1,58
Discurso repetitivo	--	--	--	--
Insistencia en la monotonía	18	0-4	0,98	1,30
TOTAL	39	0-15	5,44	4,05

Por último, la Tabla 19 muestra los resultados de la Evaluación Diagnóstica para Discapacitados Graves (DASH-II). Los sujetos que puntúan en alguna de las subescalas usadas de la prueba: impulsos, orgánico, ansiedad, humor, manía, trastorno del espectro autista, esquizofrenia, estereotipias, conducta autoagresiva y problemas del sueño, son cuarenta y cuatro. Sin embargo, ninguno alcanza la puntuación necesaria para poder establecer alguno de los diagnósticos de la escala, cuya puntuación, como se ha visto, se obtiene a través de una escala tipo Liker. La amplitud de los rangos de puntuaciones alcanzadas en cada una de las subescalas es pequeño, entre 0-1 (escala orgánico/gravedad) y 0-7 (escalas autismo).

Treinta y seis de los menores presentan alguno de los rasgos que la escala reconoce como característicos del autismo, y treinta y cuatro, conductas autoagresivas. También son frecuentes la conducta estereotipada (N = 31), los problemas de sueño (N = 28) y la conducta impulsiva (N = 24). Algunos puntúan en trastorno orgánico (N = 3), del humor (N=16) y manía (N =20), y ninguno en ansiedad o esquizofrenia.

Tabla 19*Análisis descriptivo de las subescalas y del conjunto de la escala DASH-II*

		N	Rango puntuaciones de los menores	Media	DT
Impulsos	Frecuencia	24	0-4	0,91	1,10
	Gravedad	24	0-3	0,78	0,88
Orgánico	Frecuencia	3	0-2	0,11	0,44
	Gravedad	3	0-1	0,02	0,15
Ansiedad	Frecuencia	0	--	--	--
	Gravedad	0	--	--	--
Humor	Frecuencia	16	0-4	0,78	1,13
	Gravedad	16	0-2	0,47	0,69
Manía	Frecuencia	20	0-4	1,02	1,20
	Gravedad	20	0-2	1,02	1,20
Autismo	Frecuencia	36	0-7	3,22	2,25
	Gravedad	36	0-7	2,58	1,95
Esquizofrenia	Frecuencia	0	--	--	--
	Gravedad	0	--	--	--
Estereotipias	Frecuencia	31	0-6	2,09	1,70
	Gravedad	31	0-4	1,58	1,41
Autoagresión	Frecuencia	34	0-7	2,53	2,06
	Gravedad	34	0-6	2,09	1,76
Problemas Sueño	Frecuencia	28	0-4	1,43	1,28
	Gravedad	28	0-4	0,98	0,98
TOTAL	Frecuencia	44	0-27	12,02	7,06
	Gravedad	44	0-23	9,07	5,65

6.1.5. Síntesis del análisis descriptivo

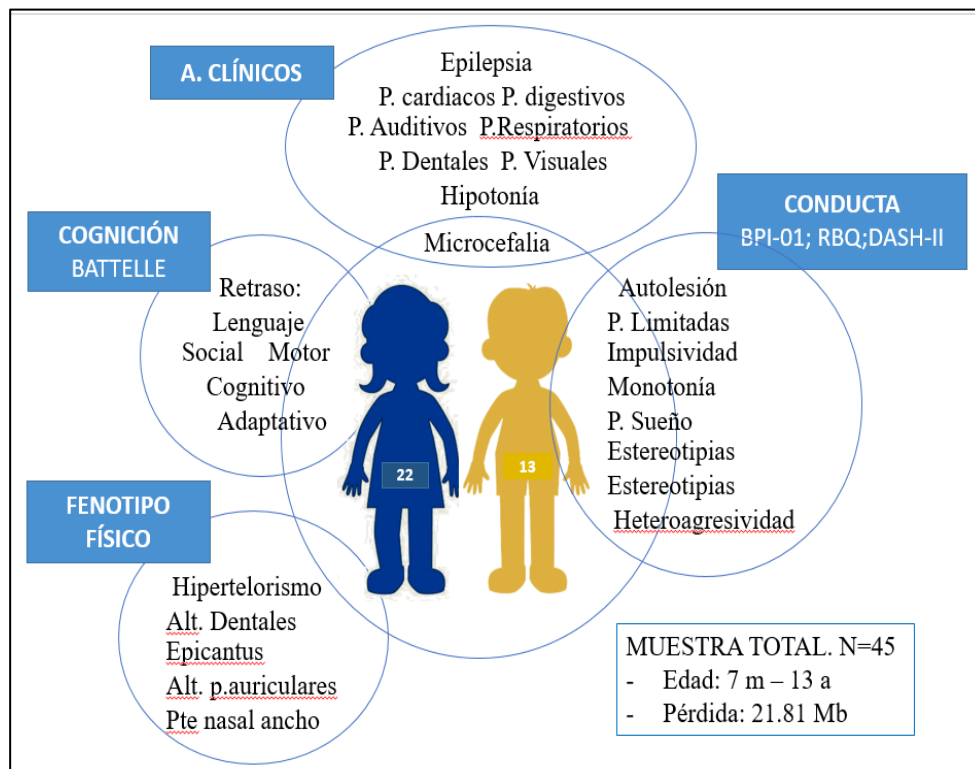
A modo de síntesis, la Figura 30 recoge los principales aspectos descritos en los menores con S5p-.

La muestra final está compuesta por 45 menores, 13 hombres y 32 mujeres, de edades comprendidas entre los 7 meses y los 13 años. El valor medio de pérdida de material genético en el cromosoma 5 es de 21,81 Mb (entre 4,35 Mb y 35,01 Mb). La mayoría de los sujetos presentan deleciones terminales (n = 43, 95,5%) y dos casos deleción intersticial (4,4%). Veinte menores presentan una duplicación en otro cromosoma (44,4%).

La edad media gestacional de los menores fue de 38 semanas, el peso medio al nacimiento, 2,526 g., y la longitud media, 46 cm. La media del perímetro cefálico fue de 31,9 cm.

Figura 30

Síntesis del análisis descriptivo de la muestra



Los rasgos físicos más destacados que presenta nuestra muestra son hipertelorismo (66,7%), alteraciones dentales (60%), epicanthus y alteración en los pabellones auriculares (57,8%), y puente nasal ancho (55,6%). Las manifestaciones clínicas más frecuentes son microcefalia (91,1%), hipotonía (84,4%), problemas dentales (60%) y visuales (55,5%). Un alto porcentaje presenta comorbilidad con aspectos médicos, como problemas respiratorios (51,1%), alteraciones cardiacas (42,2%) y alteraciones digestivas (44,4%).

Respecto a los datos cognitivos, los menores obtuvieron la edad media más alta en el área cognitiva (24,16 meses), seguida del área personal (22,89 meses) y adaptativa (21,20 meses). Respecto a las subáreas que componen la puntuación global de lenguaje y motora, el menor nivel de desarrollo es el alcanzado en las subáreas lenguaje expresivo (16,20 meses) y motricidad gruesa (18,09 meses).

En las escalas de conducta, los datos obtenidos más frecuentes son las de autolesión (BPI-01), preferencias limitadas (RBQ), insistencia en la monotonía (RBQ), conducta estereotipada (DASH-II), los problemas de sueño (DASH-II) y la conducta impulsiva (DASH-II).

6.2. Diferencias de media en función del sexo

Una vez descritos los datos obtenidos de la muestra, se ha procedido a realizar diferentes análisis de estadística inferencial. En primer lugar, se analizaron las diferencias de media en función del sexo, en todas las variables estudiadas.

Se realizó un análisis estadístico a través de la prueba *t* de Student con el objetivo de comprobar la existencia de diferencias significativas por sexo en la pérdida de material genético, los datos neonatales, los datos cognitivos y los aspectos conductuales. En todos los casos, se trabaja con un nivel de significación del 5% y se comprueba el supuesto de igualdad de varianzas mediante la *F* de Levene.

La prueba *Chi cuadrado* se usó para analizar las diferencias en función del sexo de los aspectos fenotípicos y los aspectos médicos, ya que la escala de las variables no permite la realización de pruebas paramétricas.

6.2.1. Distribución de los aspectos neonatales y la pérdida de material genético en función del sexo

Dos manifestaciones clínicas analizadas en la población de menores con S5p- son la pérdida de material genético y los datos neonatales.

La Tabla 20 muestra los principales resultados de la prueba *t* de Student realizada para estudiar la distribución de estas dos manifestaciones en función del sexo.

Una vez comprobados los supuestos, podemos afirmar que no se encontraron diferencias significativas en pérdida de material genético ($t = -1,31$; $p > 0,05$), ni en ninguno de los datos neonatales, semanas de gestación ($t = -,620$; $p > 0,05$), peso al nacimiento ($t = -,1507$; $p > 0,05$), talla al nacimiento ($t = ,1184$; $p > 0,05$) y perímetro cefálico al nacimiento ($t = ,648$; $p > 0,05$).

Tabla 20

Estadísticos de comparación en relación a la pérdida y los datos neonatales

	Hombre		Mujer		<i>t</i>	p (bilateral)
	<i>Media</i>	<i>DT</i>	<i>Media</i>	<i>DT</i>		
Pérdida	19,328	6,27	22,816	8,73	-1,307	,198
Semanas	37,823	2,46	38,366	2,74	-,620	,539
Peso (g.)	2757,69	784,55	2431,97	600,95	,1507	,139
Talla (cm.)	46,962	3,84	45,681	3,05	,1184	,243
P. cefálico (cm.)	32,231	2,46	31,756	2,13	,648	,520

6.2.2. Distribución de los aspectos fenotípicos en función del sexo

Para analizar las diferencias en función del sexo de los aspectos del fenotipo físico, se realizó la prueba *Chi cuadrado*. Los resultados se muestran en la Tabla 21. Solo existen diferencias significativas en uno de los aspectos, *boca grande* ($\chi^2 = 7,816$; $p = 0,005$). Este aspecto se encuentra con mayor frecuencia entre los hombres de la muestra.

Tabla 21

Estadísticos de comparación en relación a las características del fenotipo

	Hombre	Mujer	Prueba Chi Cuadrado		
			Valor	df	Sig. asintótica (bilateral)
Cara redonda	4	18	2,402	1	,121
Cara alargada	5	5	2,789	1	,095
Arcos superciliares prominentes	1	3	,032	1	,857
Alteración en pabellones auriculares	8	18	,106	1	,745
Epicantus	9	17	,983	1	,321
Hipertelorismo	9	21	,054	1	,816
Fisuras palpebrales hacia abajo	3	8	,019	1	,892
Puente nasal ancho	9	16	1,385	1	,239
Filtrum corto	1	3	,032	1	,857
Paladar hendido	0	1	,415	1	,519
Paladar ojival	2	2	,952	1	,329
Boca grande	6	3	7,816	1	,005
Alteraciones dentales	6	21	1,460	1	,227
Micrognatia	7	16	,055	1	,815
Cuello corto	0	3	1,306	1	,253

6.2.3. Distribución de las comorbilidades en función del sexo

Los principales resultados de la prueba *Chi cuadrado* realizada con las variables analizadas de los aspectos médicos, se muestran en la Tabla 22. Existen diferencias significativas en función del sexo, en la variable problemas respiratorios ($\chi^2 = 4,874$; $p = 0,027$) y alteraciones auditivas ($\chi^2 = 4,087$; $p = 0,043$), más frecuentes entre hombres; y escoliosis ($\chi^2=3,900$; $p = 0,048$), más frecuente entre mujeres.

Tabla 22

Estadísticos de comparación en relación a las comorbilidades

	Hombre	Mujer	Prueba Chi Cuadrado		
			Valor	df	Sig. asintótica (bilateral)
Microcefalia	12	29	,323	1	,857
Hipotonía	12	26	,861	1	,354
Hipertonía	0	4	1,784	1	,182
Epilepsia	0	3	1,306	1	,253
Alt. cardiacas	4	15	,983	1	,321
Alt. digestivas	6	10	,896	1	,344
Reflujo	6	14	,022	1	,883
Alt. laringe	3	9	,120	1	,729
Inf. respiratorias	3	6	,108	1	,742
Pr. respiratorios	10	13	4,874	1	,027
Alt. dentales	6	21	1,460	1	,227
Malf. manos	4	16	1,385	1	,239
Malf. pies	5	5	2,789	1	,095
Escoliosis	2	15	3,900	1	,048
Hiperlaxitud art.	6	15	,002	1	,965
Alt. renales	2	5	,000	1	,984
Alt. genitales	4	5	1,325	1	,250
Alt. visuales	5	20	2,163	1	,141
Alt. auditivas	10	14	4,087	1	,043

6.2.4. Distribución de los aspectos cognitivos en función del sexo

Tras realizar la prueba *t* de Student para analizar la distribución de las variables cognitivas en función del sexo, no se encontraron diferencias significativas en ninguna de las áreas evaluadas; personal (APERS) ($t = -,004$; $p > 0,05$), adaptativa (AADAP) ($t = ,100$; $p > 0,05$), motricidad gruesa (AMOTGR) ($t = ,047$; $p > 0,05$), motricidad fina (AMOTFI) ($t = -,042$; $p > ,05$), total del área motora (AMOTTOT) ($t = ,012$; $p > 0,05$), lenguaje receptivo (ALENGR) ($t = -,355$; $p > 0,05$), lenguaje expresivo (ALENGE) ($t = ,037$; $p > 0,05$), total del área de lenguaje (ALENGT) ($t = -,118$; $p > 0,05$) y área cognitiva (ACOG) ($t = ,745$; $p > 0,05$), Tampoco en la puntuación total del Battelle (TOTAL) ($t = ,120$; $p > 0,05$). Los resultados se muestran en la Tabla 23.

Tabla 23

Estadísticos de comparación en relación a las variables cognitivas

	Hombre		Mujer		<i>t</i>	p (bilateral)
	<i>Media</i>	<i>DT</i>	<i>Media</i>	<i>DT</i>		
APERS	70,23	50,878	70,28	39,345	-,004	,997
AADAP	43,92	34,594	42,97	26,750	,100	,921
AMOTGR	35,46	25,382	35,13	20,443	,047	,963
AMOTFI	22,77	18,498	22,97	12,267	-,042	,966
AMOTOT	58,23	43,105	58,09	32,097	,012	,991
ALENGR	13,54	8,303	14,47	7,821	-,355	,724
ALENGE	15,15	15,209	15,00	11,430	,037	,971
ALENGT	28,69	22,485	29,47	18,883	-,118	,906
ACOG	35,69	29,742	30,28	18,285	,745	,460
TOTAL	236,77	176,205	231,09	129,946	,120	,905

APERS = Área Personal-Social; AADAP = Área Adaptativa; AMOTGR = Área Motora Gruesa; AMOTFI = Área Motora Fina; AMOTOT = Área Motora Total; ALENGR = Área Lenguaje Receptivo; ALENGE = Área Lenguaje Expresivo; ALENGT = Área Lenguaje Total; ACOG = Área Cognitiva; TOTAL = Total Battelle.

6.2.5. Distribución de los aspectos conductuales en función del sexo

Las Tablas 24, 25 y 26 muestran los estadísticos y los resultados obtenidos en las diferentes escalas de conducta, tras aplicar la prueba *t* de Student.

No se encontraron diferencias significativas en función del sexo en la mayoría de las subáreas que las componen.

6.2.5.1. Inventario de los Problemas de Conducta (BPI-01)

La Tabla 24 muestra los estadísticos y los resultados obtenidos en las subescalas y totales de la prueba BPI-01. Se encontraron diferencias significativas en función del sexo en la subescala agresividad-gravedad (AGRGR) ($t = -2,504$; $p = 0,016$), siendo las mujeres las que obtienen la puntuación más alta.

Tabla 24

Estadísticos de comparación de las subescalas y totales de la prueba BPI-01

	Hombre		Mujer		<i>t</i>	p (bilateral)
	<i>Media</i>	<i>DT</i>	<i>Media</i>	<i>DT</i>		
AUTFR	3,54	3,843	5,03	3,746	-1,203	,236
AUTGR	2,69	2,983	4,41	3,241	-1,643	,108
ESTFR	2,85	2,609	4,16	3,853	-1,122	,268
ESTGR	2,23	1,878	3,13	2,826	-1,047	,301
AGRFR	1,38	2,022	2,66	2,119	-1,848	,072
AGRGR	1,15	1,625	2,59	1,794	-2,504	,016
TOTFR	7,77	7,213	11,84	8,184	-1,563	,125
TOTGR	6,08	5,515	10,13	6,632	-1,941	,059

AUTFR = Conducta de autolesión, frecuencia; AUTGR = Conducta de autolesión, gravedad; ESTFR = Conducta estereotipada, frecuencia; ESTGR = Conducta estereotipada, gravedad; AGRFR= Conducta agresiva, frecuencia; AGRGR = Conducta agresiva, gravedad; TOTFR = Total frecuencia; TOTGR = Total gravedad.

6.2.5.2. Cuestionario de Conducta Repetitiva (RBQ).

La Tabla 25 muestra los resultados obtenidos en las subescalas y total de la prueba RBQ. No se encontraron diferencias significativas en función del sexo en ninguno de los aspectos analizados.

6.2.5.3. Evaluación Diagnóstica para Discapitados Graves (DASH-II)

La Tabla 26 muestra los estadísticos y los resultados obtenidos en las subescalas y totales de la prueba DASH-II. Como se ha comentado al describir los resultados, el tamaño de los rangos de puntuaciones en esta prueba fue muy bajo, por lo que la mayoría de las medias se aproximan a cero. Se encontraron diferencias significativas en función del sexo en la subescala manía - frecuencia (MANFR) ($t = -2,735$; $p = 0,009$), problemas de sueño – frecuencia (PSUFR) ($t = -2,389$; $p = 0,021$) y problemas de sueño – gravedad (PSUGR) ($t = -2,409$; $p = ,020$), todos ellos más frecuentes entre las mujeres.

Tabla 25

Estadísticos de comparación de las subescalas y totales de la prueba RBQ

	Hombre		Mujer		<i>t</i>	p (bilateral)
	<i>Media</i>	<i>DT</i>	<i>Media</i>	<i>DT</i>		
CEST	2,54	2,402	2,88	2,393	-,427	,671
CCOM	0,38	0,961	0,38	1,129	,027	,979
PLIM	1,23	1,641	1,34	1,578	-,215	,831
DREP	--	--	--	--	--	--
IMON	0,85	1,144	1,03	1,379	-,427	,671
RBQ	5,00	3,440	5,63	4,316	-,465	,645

CEST = Comportamiento estereotipado; CCOM = Comportamiento compulsivo; PLIM = Preferencias limitadas; DREP = Discurso repetitivo; IMON = Insistencia en la monotonía; RBQ = Total prueba.

Tabla 26*Estadísticos de comparación de las subescalas y totales de la prueba DASH-II*

	Hombre		Mujer		<i>t</i>	p (bilateral)
	<i>Media</i>	<i>DT</i>	<i>Media</i>	<i>DT</i>		
IMPFR	0,77	1,092	0,97	1,121	-,545	,589
IMPGR	0,62	0,650	0,84	0,954	-,789	,434
ORGFR	--	--	0,16	0,515	-1,087	,283
ORGGR	--	--	0,03	0,177	-,633	,530
ANSFR	--	--	--	--	--	--
ANSGR	--	--	--	--	--	--
HUMFR	0,31	0,751	0,97	1,204	-1,832	,074
HUMGR	0,23	0,599	0,56	0,716	-1,472	,148
MANFR	0,31	0,751	1,31	1,230	-2,735	,009
MANGR	0,31	0,630	0,72	0,813	-1,631	,110
AUTFR	3,54	2,367	3,09	2,234	,595	,555
AUTGR	2,85	2,193	2,47	1,866	,585	,562
ESQFR	--	--	--	--	--	--
ESQGR	--	--	--	--	--	--
ESTFR	1,77	1,691	2,22	1,718	-,799	,429
ESTGR	1,15	1,345	1,75	1,414	-1,299	,201
AGRFR	2,31	2,016	2,63	2,106	-,464	,645
AGRGR	1,69	1,494	2,25	1,849	-,965	,340
PSUFR	0,77	1,013	1,72	1,276	-2,389	,021
PSUGR	0,46	0,660	1,19	0,998	-2,409	,020
TOTFR	9,62	5,952	13,00	7,318	-1,478	,147
TOTGR	7,23	5,069	9,81	5,783	-1,403	,168

IMPFR = Impulsos, frecuencia; IMPGR = Impulsos, gravedad; ORGFR = Orgánico, frecuencia; ORGGR = Orgánico, gravedad; ANSFR = Ansiedad, frecuencia; ANSGR = Ansiedad, gravedad; HUMFR = Humor, frecuencia; HUMGR = Humos, gravedad; MANFR = Manía, frecuencia; MANGR = Manía, gravedad; AUTFR = Autismo, frecuencia; AUTGR = Autismo, gravedad; ESQFR = Esquizofrenia, frecuencia; ESQGR = Esquizofrenia, gravedad; ESTFR = Estereotipias, frecuencia; ESTGR = Estereotipias, gravedad; AUTFR = Autoagresión, frecuencia; AUTGR = Autoagresión, gravedad; PSUFR = Problemas de sueño, frecuencia; PSUGR = Problemas de sueño, gravedad; TOTFR = Total frecuencia; TOTGR = Total gravedad.

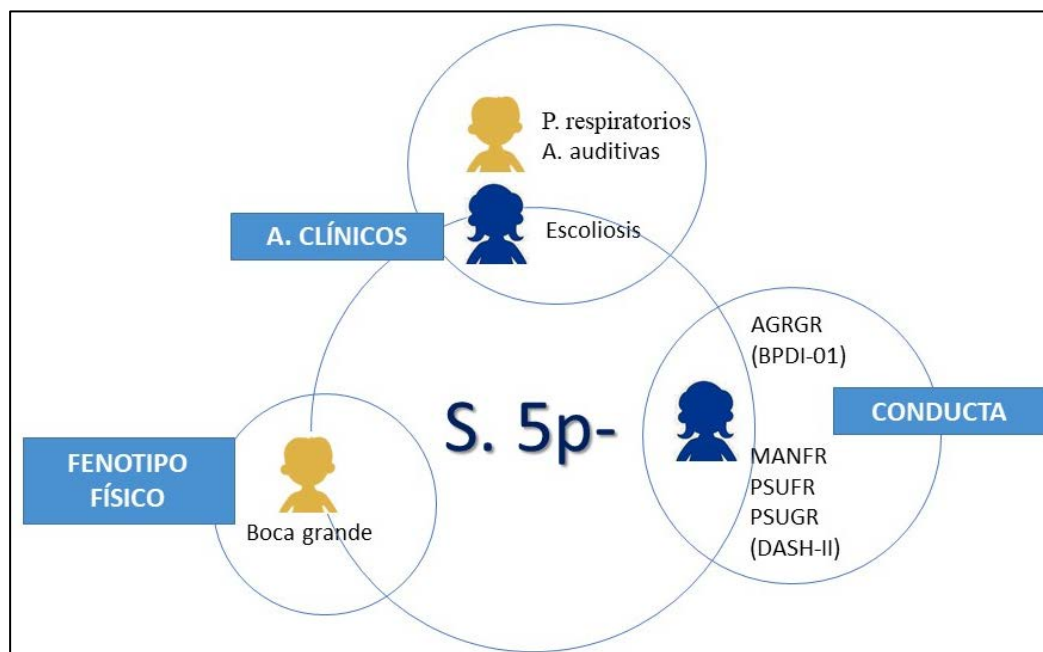
6.2.6. Síntesis de las diferencias de media en función del sexo

La Figura 31 sintetiza las diferencias significativas de medias encontradas en los menores con S5p- en función del sexo. A modo de síntesis, no se encontraron diferencias significativas en función del sexo en pérdida de material genético ni en ninguno de los aspectos neonatales. Respecto al fenotipo físico y los aspectos médicos, se encontraron diferencias en los aspectos boca grande, problemas respiratorios y en alteraciones visuales, más frecuente entre los hombres, y escoliosis, más frecuente entre las mujeres.

No se encontraron diferencias significativas en función del sexo en ninguna de las áreas cognitivas evaluadas, pero sí en alguna de las escalas de conducta. Se encontraron diferencias significativas en función del sexo en la subescala agresividad-gravedad de la prueba BPI-01; y en las subescalas manía – frecuencia, problemas de sueño – frecuencia y problemas de sueño – gravedad de la Escala DASH-II, todas ellas más frecuentes entre las mujeres.

Figura 31

Síntesis de las diferencias de medias en función del sexo



6.3. Análisis de correlaciones

Con el objetivo de establecer posibles asociaciones entre las diferentes variables recogidas a lo largo de este estudio, se realizan distintos análisis de correlación mediante Pearson. En primer lugar, se analizan las correlaciones entre la pérdida de material genético y datos neonatales y la pérdida de material genético, aspectos fenotípicos y aspectos médicos. Por último, se analizó la posible asociación entre la pérdida de material genético y diferentes variables cognitivas y las diferentes variables conductuales.

6.3.1. Correlación entre pérdida de material genético y datos neonatales

Los resultados del análisis de correlación entre el tamaño de la pérdida y los datos neonatales se recogen en la Tabla 27.

Tabla 27

Correlaciones de Pearson entre tamaño de la pérdida y datos neonatales

	PÉRDIDA	EDIAGN	EGEST	PESO NAC.	TALLA NAC.	PCEF. NAC.	DIF. SUC
1. PÉRDIDA	-	-,094	-,145	-,241	-,077	-,226	-,180
2. EDIAGN		-	-,343*	-,314*	-,285	-,192	-,065
3. EGEST			-	,389**	,613**	,439**	,138
4. PESONAC				-	,593**	,773**	,068
5. TALLANAC					-	,542**	,085
6. PCEFAC						-	,1
7. DIFSUC							-

EDIAG = Edad de diagnóstico; EGEST = Edad gestacional al nacimiento; PESONAC = Peso al nacimiento; TALLANAC = Talla al nacimiento; PCEFAC = Perímetro cefálico al nacimiento; DIFSUC = Dificultades de succión; FENTOTAL = Total fenotipo; AMEDTOT = Total aspectos médicos. *La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral); **La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

En la Tabla 27 puede observarse que no se aprecian correlaciones significativas entre la pérdida de material genético y ninguno de los datos neonatales, edad gestacional al nacimiento (EGEST) ($r = -,145$; $p = 0,343$); peso al nacimiento (PESONAC) ($r = -,241$; $p = 0,110$), talla al nacimiento (TALLANAC) ($r = -,077$; $p = 0,616$) y perímetro cefálico al nacimiento (PCEFNAC) ($r = -,266$; $p = 0,077$).

Tampoco existen correlaciones significativas entre la edad de diagnóstico (EDIAGN), la talla al nacimiento (TALLANAC) ($r = -,285$; $p = 0,058$), el perímetro cefálico ($r = -,192$; $p = 0,206$) y las dificultades de succión neonatal (DIFSUC) ($r = -,065$, $p = 0,669$), Sin embargo, la correlación con la edad gestacional al nacimiento (EGESTNAC) ($r = -,343$; $p = 0,021$) y el peso al nacimiento (PESONAC) ($r = -,314$; $p = 0,036$), son significativas.

6.3.2. Correlación entre pérdida de material genético y aspectos fenotípicos

Los resultados del análisis de correlación entre el tamaño de la pérdida de material genético y los aspectos fenotípicos se recogen en la Tabla 28.

Como se observa, la pérdida de material genético (PÉRDIDA) correlaciona significativamente con epicantus ($r = ,385$; $p = 0,009$), hipertelorismo ($r = ,454$; $p = 0,002$), presencia de fisura palpebral hacia abajo ($r = ,412$; $p = 0,005$) y paladar ojival ($r = -,302$; $p = 0,044$), pero con ninguno de los otros rasgos.

Tabla 28

Correlaciones de Pearson entre tamaño de la pérdida y aspectos fenotípicos

	PÉRDIDA	CARAR	CARAL	ARSPRO	ALTPAU	EPICAN	HIPERT	FISPAL	PNASA	FILTC	PHEND	POJIV	BOCGR	ALTD	MICRO	CCORT
PÉRDIDA	-	-,006	-,072	,239	,216	,385**	,454**	,412**	,214	,042	,130	-,302*	-,011	,078	,150	-,035
CARAR		-	-,416**	,007	,116	,206	,126	,168	,159	,163	,154	,007	,067	-,109	,423**	,095
CARAL			-	-,167	,024	-,084	-,302*	-,180	-,060	-,167	-,081	,209	,134	,000	-,333*	-,143
ARSPRO				-	,109	,109	,221	,186	,279	-,098	-,047	-,098	,039	,096	,149	,230
ALTPAU					-	,362*	,159	,277	,141	,109	,129	-,207	-,135	-,055	,244	,048
EPICAN						-	,445**	,172	,503**	,109	,129	-,049	,202	-,055	,334*	-,132
HIPERT							-	,402**	,601**	,221	,107	-,110	,118	,192	,440**	-,189
FISPAL								-	,301*	,004	,265	-,178	-,026	-,063	,246	,055
PNASA									-	-,035	,135	,122	,224	,091	,378*	,060
FILTC										-	-,047	-,098	,234	-,064	,149	-,083
PHEND											-	-,047	-,075	-,185	-,154	-,040
POJIV												-	,234	,096	,149	,230
BOCGR													-	,068	,044	-,134
ALTD														-	,200	,036
MICRO															-	,083
CCORT																-

CARAR = Cara redonda; CARAL = Cara alargada; ARSPRO = Arcos superciliares prominentes; ALTPAU = Alteración pabellones auditivos; EPICAN = Epicantus; HIPERT = Hipertelorismo; FISPAL = Fisura palpebral hacia abajo; PNASAS = Puente nasal ancho; FILTC = Filtrum corto; PHEND = Paladar hendido; POJIV = Paladar ojival; BOCGR = Boca grande; ALTD = Alteraciones dentales; MICRO = Micrognatia; CCORT = Cuello corto. *La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral); **La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral)

6.3.3. Correlación entre pérdida de material genético y aspectos médicos

La Tabla 29 refleja los resultados del análisis de correlación realizado mediante Pearson entre las alteraciones médicas y la pérdida de material genético.

Solo la malformación en las manos correlaciona significativamente con la pérdida de material genético ($r = ,302$; $p = 0,044$).

6.3.4. Correlación entre pérdida de material genético y aspectos cognitivos

La Hipótesis 1 de nuestro estudio prevé encontrar una correlación significativa entre la pérdida de material genético en los sujetos con S5p- y sus resultados en las pruebas cognitivas. Para comprobarlo se llevó a cabo un análisis de correlación mediante Pearson. Como se puede observar en la Tabla 30, que muestra los resultados obtenidos, todas las áreas del Inventario de Desarrollo Battelle, y el total de la puntuación, correlacionan significativamente con el tamaño de la pérdida de material genético. En todos los casos, una mayor pérdida de material genético, significa una menor puntuación en todas las áreas del desarrollo cognitivo.

Tabla 29

Correlaciones de Pearson entre tamaño de la pérdida y aspectos médicos

	Pér dida	Mi croc	Hipot	Hipert	Epi lep	Alt card	Alt dig	Re- flujo	Alt lari	Inf resp	Pr. resp	Alt dent	Malf man	Malf pies	Escol	Hi perl	Alt ren	Alt gen	Alt vis	Alt aud
Pérdida	-	,202	,206	-,123	,155	,107	-,151	,101	,067	-,107	,182	,078	,302*	-,090	,187	-,175	,021	,162	,086	-,061
Microcefalia		-	,081	,098	-,230	-,049	,069	,122	,012	-,039	,163	,064	,122	-,209	-,079	-,021	,134	-,039	,035	,021
Hipotonía			-	-,512**	,115	,119	-,065	-,110	-,018	,061	,194	,150	,137	,082	-,045	,279	,015	,215	-,014	-,033
Hipertonía				-	-,083	-,109	-,069	,035	-,012	,039	-,319*	-,064	-,279	,021	,240	-,136	-,134	-,156	,122	-,021
Epilepsia					-	,132	-,012	,120	,040	-,134	-,095	,218	-,060	,071	,159	-,250	-,115	,089	,060	-,107
Alt. cardiacas						-	,211	,050	,197	,022	-,064	,147	,322*	,084	,076	,102	-,243	,135	,312*	,078
Alt. digestivas							-	-,104	,077	,325*	,169	,133	-,010	,050	,091	-,043	,065	-,023	,010	-,050
Reflujo								-	,067	-,112	,159	,274	-,260	-,155	,225	-,030	,110	,112	-,100	,388**
Alt. laringe									-	,327*	,188	,390**	,270	,040	,152	,242	,018	-,050	,135	,060
Inf. respiratorias										-	,267	,295*	,112	,134	-,160	,089	-,061	,028	,112	-,200
Pr.respiratorios											-	,109	,159	,095	-,247	-,154	,174	,156	-,070	,065
Alt. dentales												-	,091	,109	,075	,036	,225	,181	,091	-,036
Malf. manos													-	,167	-,328*	,149	-,137	,000	,080	,030
Malf. pies														-	-,306*	,036	-,082	-,134	,048	,286
Escoliosis															-	-,086	,045	-,046	-,041	-,098
Hiperlaxitud art.																-	,090	,089	,030	,161
Alt. renales																	-	,092	-,110	-,090
Alt. genitales																		-	,224	-,089
Alt. visuales																			-	-,120
Alt. auditivas																				-

*La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral); **La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral)

Tabla 30*Correlaciones de Pearson entre tamaño de la pérdida y resultados en las áreas cognitivas*

	Pér- dida	A. Perso- nal	A. Adap- tativa	A. Mot. Gruesa	A. Mot. Fina	A. Moto- ra	A. Leng Recep	A. Leng Exp	A. Len- guaje	A. Cogn	TO- TAL
Pérdida	-	-,423**	-,467**	-,447**	-,451**	-,492**	-,490**	-,540**	-,537**	-,494**	-,491**
A. Personal		-	,960**	,918**	,859**	,928**	,811**	,858**	,866**	,858**	,971**
A. Adaptativa			-	,944**	,882**	,948**	,835**	,848**	,869**	,883**	,976**
A. Motora Gr.				-	,904**	,987**	,842**	,833**	,862**	,881**	,961**
A. Motora Fina					-	,943**	,841**	,836**	,864**	,849**	,916**
A. Motora						-	,872**	,889**	,910**	,913**	,979**
A. Leng Recp							-	,877**	,953**	,856**	,887**
A. Leng Exp								-	,981**	,907**	,920**
A. Lenguaje									-	,914**	,935**
A. Cognitiva										-	,938**
TOTAL											-

**La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral)

6.3.5. Correlación entre pérdida de material genético y aspectos conductuales

Las Tablas 31, 32 y 33 muestran los resultados del análisis de correlación de Pearson realizado entre el tamaño de la pérdida de material genético y las distintas escalas de conducta aplicadas.

En la Tabla 31 se observa que, en el Inventario de Problemas de Conducta (BPI-01), el tamaño de la pérdida correlaciona significativamente con la frecuencia y gravedad de las conductas de autoagresión (AUTFR, $r = ,300$; $p = 0,045$; AUTGR, $r = ,322$; $p = 0,031$) y con los totales de la prueba (TOTFR, $r = ,321$; $p = 0,031$; TOTGR, $r = ,319$; $p = 0,033$).

Tabla 31

Correlaciones de Pearson entre tamaño de la pérdida y resultados de las subescalas y totales de la prueba BPI-01

	Pérdida	AUTFR	AUTGR	ESTFR	ESTGR	AGRFR	AGRGR	TOTFR	TOTGR
Pérdida	-	,300*	,322*	,243	,222	,272	,251	,321*	,319*
AUTFR		-	,915**	,547**	,571**	,689**	,593**	,897**	,847**
AUTGR			-	,569**	,599**	,576**	,558**	,836**	,891**
ESTFR				-	,955**	,469**	,534**	,825**	,812**
ESTGR					-	,491**	,558**	,822**	,852**
AGRFR						-	,873**	,799**	,727**
AGRGR							-	,748**	,781**
TOTFR								-	,952**
TOTGR									-

AUTFR = Conducta de autolesión, frecuencia; AUTGR = Conducta de autolesión, gravedad; ESTFR = Conducta estereotipada, frecuencia; ESTGR = Conducta estereotipada, gravedad; AGRFR = Conducta agresiva, frecuencia; AGRGR = Conducta agresiva, gravedad; TOTFR: Total frecuencia; TOTGR = Total gravedad. ** La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral). *La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

En el Cuestionario de Problemas de Conducta (RBQ; Tabla 32), el tamaño de la pérdida correlaciona significativamente con el comportamiento compulsivo (CCOM) ($r = -,305$; $p = 0,042$), siendo éste menor cuando la pérdida de material genético es mayor, y en la Evaluación Diagnóstica para Discapitados Graves (DASH-II; Tabla 33), con la frecuencia del comportamiento de manía (MANFR) ($r = ,412$; $p = 0,005$), la frecuencia de los problemas de sueño (PSUFR) ($r = ,337$; $p = 0,025$); y la frecuencia y gravedad del comportamiento estereotipado (ESTFR, $r = ,331$; $p = 0,026$; ESTGR, $r = ,299$; $p = 0,046$) y los totales de la prueba (TOTFR, $r = ,390$; $p = 0,008$; TOTGR, $r = ,324$; $p = 0,030$).

Tabla 32*Correlaciones de Pearson entre tamaño de la pérdida y subescalas y total de la prueba RBQ*

	Pérdida	CEST	CCOM	PLIM	IMON	RBQ
Pérdida	-	,265	-,305*	-,011	-,192	,009
CEST		-	-,082	,255	-,002	,663**
CCOM			-	,372*	,396**	,489**
PLIM				-	,389**	,763**
IMON					-	,577**
RBQ						-

CEST = Comportamiento estereotipado; CCOM = Comportamiento compulsivo; PLIM = Preferencias limitadas; IMON = Insistencia en la monotonía; RBQ = Total prueba *La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral). **La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

Tabla 33

Correlaciones de Pearson entre tamaño de la pérdida y subescalas y total de la prueba DASH-II

	Pérdida	IMP FR	IMP GR	ORG FR	ORG GR	HUM FR	HUM GR	MAN FR	MAN GR	AUT FR	AUT GR	EST FR	EST GR	AGR FR	AGR GR	PSU FR	PSU GR	TOT FR	TOT GR
Pérdida	-	,246	,213	,160	,187	,288	,284	,412**	,256	,114	,034	,331*	,299*	,267	,264	,337*	,285	,390**	,324*
IMPFR		-	,895**	,209	,012	,386**	,500**	,225	-,042	,373*	,130	,403**	,107	,221	,203	,267	,214	,493**	,369*
IMPGR			-	,303*	,039	,225	,324*	,157	-,133	,325*	,130	,272	,070	,243	,220	,101	,076	,379*	,324*
ORGFR				-	,309*	,374*	,349*	,602**	-,133	-,049	-,183	,108	,004	,134	,046	,198	,114	,345*	,052
ORGGR					-	,166	,117	,252	,078	-,083	-,045	-,008	,046	,256	,166	,068	,004	,108	,106
HUMFR						-	,950**	,577**	,129	,226	,018	,319*	,112	,189	,137	,686**	,437**	,679**	,327*
HUMGR							-	,589**	,185	,281	,065	,406**	,183	,124	,077	,673**	,528**	,698**	,386**
MANFR								-	,570**	,268	,150	,467**	,371*	,428**	,399**	,606**	,537**	,716**	,544**
MANGR									-	,323*	,410**	,472**	,547**	,333*	,425**	,516**	,596**	,451**	,655**
AUTFR										-	,870**	,646**	,539**	,487**	,454**	,233	,244	,695**	,746**
AUTGR											-	,491**	,639**	,470**	,496**	,168	,242	,495**	,787**
ESTFR												-	,851**	,316*	,415**	,403**	,402**	,805**	,736**
ESTGR													-	,338*	,485**	,315*	,384**	,624**	,798**
AGRFR														-	,940**	,263	,170	,502**	,677**
AGRGR															-	,305*	,247	,504**	,755**
PSUFR																-	,881**	,629**	,565**
PSUGR																	-	,496**	,598**
TOTFR																		-	,779**
TOTGR																			-

IMPFR = Impulsos, frecuencia; IMPGR = Impulsos, gravedad; ORGFR = Orgánico, frecuencia; ORGGR = Orgánico, gravedad; ANSFR = Ansiedad, frecuencia; ANSGR = Ansiedad, gravedad; HUMFR = Humor, frecuencia; HUMGR = Humor, gravedad; MANFR = Manía, frecuencia; MANGR = Manía, gravedad; AUTFR = Autismo, frecuencia; AUTGR = Autismo, gravedad; ESQFR = Esquizofrenia, frecuencia; ESQGR = Esquizofrenia, gravedad; ESTFR = Estereotipias, frecuencia; ESTGR = Estereotipias, gravedad; AUTFR = Autoagresión, frecuencia; AUTGR = Autoagresión, gravedad; PSUFR = Problemas de sueño; frecuencia; PSUGR = Problemas de sueño, gravedad; TOTFR = Total frecuencia; TOTGR = Total gravedad. *La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral); **La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

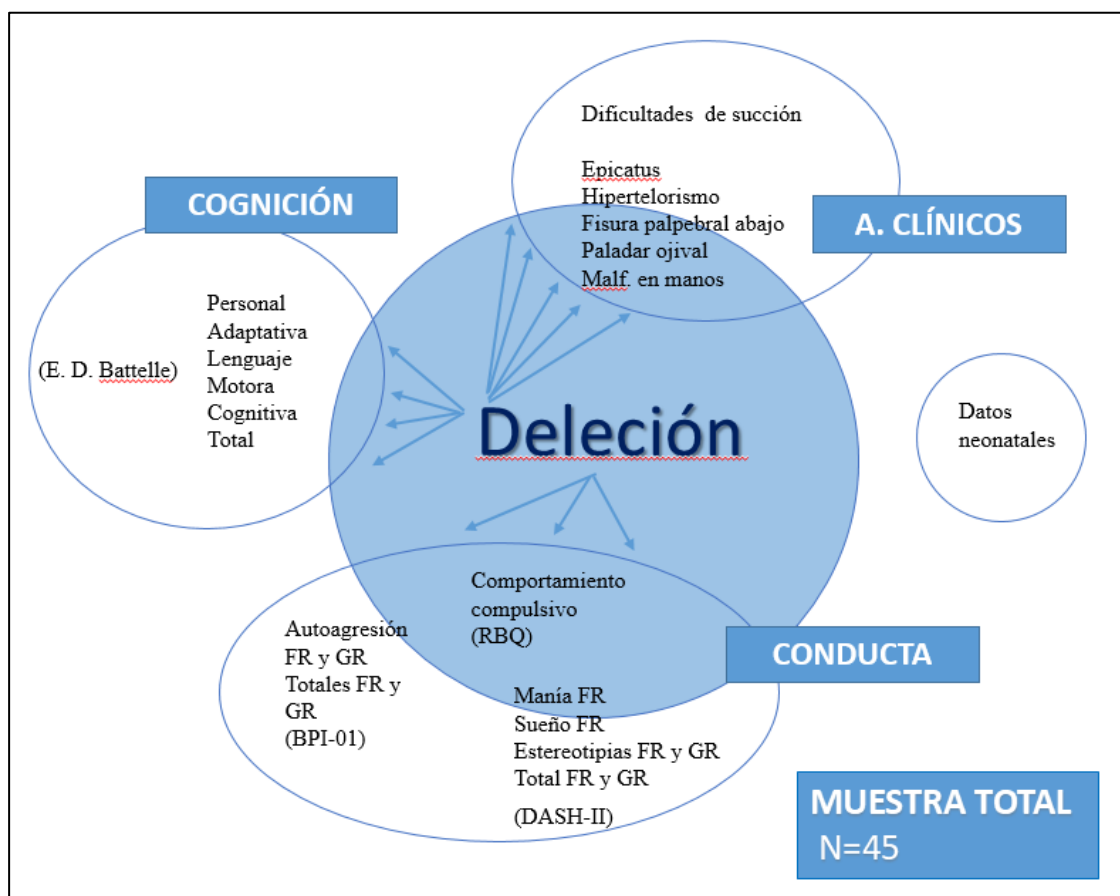
6.3.6. Síntesis de los correlatos de la pérdida de material genético

A modo de síntesis, la Figura 32 muestra los diferentes aspectos que correlacionan significativamente con la pérdida de material genético.

Respecto a los estudios de correlación llevados a cabo, no se aprecian correlaciones significativas entre la pérdida de material genético y ninguno de los datos neonatales. Sí se observan correlaciones significativas entre la cantidad de pérdida de material genético y las dificultades de succión, la presencia de epicantus, hipertelorismo, la presencia de fisura palpebral hacia abajo, de paladar ojival y malformaciones en las manos.

Figura 32

Síntesis de los correlatos de la pérdida de material genético



En los aspectos cognitivos, todas las áreas del Inventario de Desarrollo Battelle y el total de la puntuación correlacionan significativamente con el tamaño de la pérdida de material genético. Respectos a las escalas de conducta, en la prueba BPI-01, el tamaño de la pérdida correlaciona significativamente con la frecuencia y gravedad de las conductas de autoagresión y con los totales de la prueba. En la prueba RBQ, con el comportamiento compulsivo, y en la Escala DASH-II con la frecuencia del comportamiento de manía, la frecuencia de los problemas de sueño, la frecuencia y gravedad del comportamiento estereotipado y los totales de la prueba.

6.3.7. Correlación entre variables cognitivas y aspectos conductuales

Para comprobar la relación de las variables cognitivas y las variables conductuales, se realizó un análisis de correlación de Pearson entre los resultados cognitivos aportados por las distintas áreas del Inventario de Desarrollo Battelle y las escalas de conducta aplicadas, el Inventario de Problemas de Conducta (BPI-01), el Cuestionario de Conducta Repetitiva (RBQ) y la Evaluación Diagnóstica para Discapacitados Graves (DASH-II). Los resultados del análisis de correlación de Pearson entre las variables cognitivas y conductuales se muestran en las Tablas 34, 35 y 36

6.3.7.1. Correlación entre variables cognitivas y resultados del BPI-01

Respecto a la prueba BPI-01 (Tabla 34), la frecuencia de las conductas estereotipadas correlaciona significativamente con todas las áreas del Inventario de Desarrollo Battelle: personal (PERS) ($r = -,369; p = 0,013$), adaptativa (ADAP) ($r = -,396; p = 0,007$), motora gruesa (MTGR) ($r = -,340; p = 0,022$), motora fina (MTF) ($r = -,307; p = 0,042$), total motora (MOT) ($r = -,354; p = 0,017$), lenguaje receptivo (RECP) ($r = -,382; p = 0,010$), lenguaje expresivo

(EXP) (ESTFR, $r = -,391$; $p = 0,008$), total lenguaje (LENG) (ESTFR, $r = -,399$; $p = 0,007$), cognitiva (COG) (ESTFR, $r = -,397$; $p = 0,007$) y en el total de la prueba (TOT) (ESTFR, $r = -,393$; $p = 0,008$). La gravedad de las conductas estereotipadas correlaciona significativamente con las áreas personal (PERS) (ESTGR, $r = -,337$; $p = 0,024$), adaptativa (ADAP) (ESTGR, $r = -,350$; $p = 0,018$), total motora (MOT) (ESTGR, $r = -,294$; $p = 0,050$), lenguaje receptivo (RECP) (ESTGR, $r = -,319$; $p = 0,032$), lenguaje expresivo (EXP) (ESTGR, $r = -,337$; $p = 0,024$), total lenguaje (LENG) (ESTGR, $r = -,340$; $p = 0,022$), cognitiva (COG) (ESTGR, $r = -,349$; $p = 0,019$) y en el total de la prueba (TOT) (ESTGR, $r = -,344$; $p = 0,021$).

La frecuencia (AGRFR) y gravedad (AGRGR) de las conductas agresivas correlaciona significativamente con el área lenguaje receptivo (RECP) (AGRFR, $r = -,305$; $p = 0,041$; AGRGR, $r = -,311$; $p = 0,037$); lenguaje expresivo (EXP) (AGRFR, $r = -,325$; $p = 0,029$; AGRGR, $r = -,313$; $p = 0,036$), total de lenguaje (LENG) (AGRFR, $r = -,327$; $p = 0,028$; AGRGR, $r = -,322$; $p = 0,031$) y el área cognitiva (COG) (AGRFR, $r = -,358$; $p = 0,016$; AGRGR, $r = -,338$; $p = 0,023$). La gravedad de las conductas agresivas (AGRGR), correlaciona además con el área adaptativa ($r = -,307$; $p = 0,040$).

Las puntuaciones de frecuencia (TOTFR) y gravedad (TOTGR) de la prueba correlacionan con las mismas áreas: adaptativa (ADAP) (TOTFR, $r = -,344$; $p = 0,021$; ; TOTGR, $r = -,315$; $p = 0,035$), lenguaje receptivo (RECP) (TOTFR, $r = -,377$; $p = 0,011$; TOTGR, $r = -,344$; $p = 0,020$), lenguaje expresivo (EXP) (TOTFR, $r = -,391$; $p = 0,008$; TOTGR, $r = -,356$; $p = 0,016$), total lenguaje (LENG) (TOTFR, $r = -,397$; $p = 0,007$; TOTGR, $r = -,362$; $p = 0,014$), cognitiva (COG) (TOTFR, $r = -,391$; $p = 0,008$; ; TOTGR, $r = -,348$; $p = 0,019$) y el total de la prueba (TOT) (TOTFR, $r = -,336$; $p = 0,024$; TOTGR, $r = -,305$; $p = 0,041$).

Tabla 34

Correlaciones de Pearson entre variables cognitivas y resultados del BPI-01

	PERS	ADAP	MTGR	MTF	MOT	RECP	EXP	LENG	COG	TOT	AUTFR	AUTGR	ESTFR	ESTGR	AGRFR	AGRGR	TOTFR	TOTGR
PERS	-	,960**	,918**	,859**	,928**	,811**	,858**	,866**	,858**	,971**	-,128	-,125	-,369*	-,337*	-,235	-,267	-,286	-,271
ADAP		-	,944**	,882**	,948**	,835**	,848**	,869**	,883**	,976**	-,201	-,179	-,396**	-,350*	-,280	-,307*	-,344*	-,315*
MTGR			-	,904**	,987**	,842**	,833**	,862**	,881**	,961**	-,085	-,090	-,340*	-,278	-,162	-,165	-,233	-,202
MTF				-	,943**	,841**	,836**	,864**	,849**	,916**	-,074	-,080	-,307*	-,259	-,171	-,209	-,218	-,203
MOT					-	,872**	,889**	,910**	,913**	,979**	-,122	-,122	-,354*	-,294*	-,202	-,204	-,268	-,235
RECP						-	,877**	,953**	,856**	,887**	-,269	-,262	-,382**	-,319*	-,305*	-,311*	-,377*	-,344*
EXP							-	,981**	,907**	,920**	-,279	-,270	-,391**	-,337*	-,325**	-,313*	-,391**	-,356*
LENG								-	,914**	,935**	-,283	-,275	-,399**	-,340*	-,327*	-,322*	-,397**	-,362*
COG									-	,938**	-,256	-,230	-,397**	-,349*	-,358*	-,338*	-,391**	-,348*
TOT										-	-,187	-,177	-,393**	-,344*	-,276	-,288	-,336*	-,305*
AUTFR											-	,915**	,547**	,571**	,689**	,593**	,897**	,847**
AUTGR												-	,569**	,599**	,576**	,558**	,836**	,891**
ESTFR													-	,955**	,469**	,534**	,825**	,812**
ESTGR														-	,491**	,558**	,822**	,852**
AGRFR															-	,873**	,799**	,727**
AGRGR																-	,748**	,781**
TOTFR																	-	,952**
TOTGR																		-

COGNICIÓN: PERS = Área personal; ADAP = Área adaptativa; MTGR = Área motora gruesa; MTF = Área motora fina; MOT = Total motora; RECP = Área lenguaje receptivo; EXP = Área lenguaje expresivo; COG = Área cognitiva; TOT = Total.BPI-01: AUTFR = Conducta de autolesión, frecuencia; AUTGR = Conducta de autolesión, gravedad; ESTFR = Conducta estereotipada, frecuencia; ESTGR = Conducta estereotipada, gravedad; AGRFR = Conducta agresiva, frecuencia; AGRGR = Conducta agresiva, gravedad; TOTFR = Total frecuencia; TOTGR: Total *La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral). **La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral)

6.3.7.2. Correlación entre variables cognitivas y resultados del RBQ

Los resultados del análisis de la correlación de Pearson entre las variables cognitivas y la prueba RBQ, se encuentran recogidos en la Tabla 35. Al igual que en la prueba anterior, el comportamiento estereotipado (CEST) correlaciona significativamente con todas las áreas cognitivas: personal (PERS) ($r = -,378$; $p = 0,010$), adaptativa (ADAP) ($r = -,384$; $p = 0,009$), motora gruesa (MTGR) ($r = -,344$; $p = 0,021$), motora fina (MTF) ($r = -,309$; $p = 0,041$), total motora (MOT) ($r = -,368$; $p = 0,013$), lenguaje receptivo (RECP) ($r = -,445$; $p = 0,002$), lenguaje expresivo (EXP) ($r = -,446$; $p = 0,002$), total lenguaje (LENG) ($r = -,459$; $p = 0,001$), cognitiva (COG) ($r = -,461$; $p = 0,001$) y en el total de la prueba (TOT) ($r = -,415$; $p = 0,005$).

El comportamiento compulsivo (CCOM) correlaciona significativamente con el área personal (PERS) ($r = ,347$; $p = 0,019$), adaptativa (ADAP) ($r = ,354$; $p = 0,017$), motora gruesa (MTGR) ($r = ,344$; $p = 0,021$), motora fina (MTF) ($r = ,396$; $p = 0,008$), total motora (MOT) ($r = ,359$; $p = 0,015$), lenguaje receptivo (RECP) ($r = ,346$; $p = 0,020$), total lenguaje (LENG) ($r = -,320$; $p = 0,032$), cognitiva (COG) ($r = ,406$; $p = 0,006$) y en el total de la prueba (TOT) ($r = ,370$; $p = 0,012$).

Las preferencias limitadas (PLIM) correlaciona significativamente con la puntuación motora gruesa (MTGR) ($r = ,309$; $p = 0,039$) y total motora (MOT) ($r = ,298$; $p = 0,047$).

La insistencia en la monotonía (IMON) correlaciona significativamente con la puntuación de motora fina (MTF) ($r = ,304$; $p = 0,045$), total motora (MOT) ($r = ,313$; $p = 0,036$) y cognitiva (COG) ($r = ,298$; $p = 0,047$).

Todas las correlaciones del comportamiento compulsivo, las preferencias limitadas y la insistencia en la monotonía, fueron positivas, siendo mayor el número de estas conductas en aquellos sujetos que tienen un mayor nivel cognitivo.

Tabla 35*Correlaciones de Pearson entre variables cognitivas y resultados del RBQ*

	PERS	ADAP	MTGR	MTF	MOT	RECP	EXP	LENG	COG	TOT	CEST	CCOM	PLIM	DREP	IMON	RBQ
PERS	-	,960**	,918**	,859**	,928**	,811**	,858**	,866**	,858**	,971**	-,378*	,347*	,264	-	,255	,055
ADAP		-	,944**	,882**	,948**	,835**	,848**	,869**	,883**	,976**	-,384**	,354*	,204	-	,234	,023
MTGR			-	,904**	,987**	,842**	,833**	,862**	,881**	,961**	-,344*	,344*	,309*	-	,293	,104
MTF				-	,943**	,841**	,836**	,864**	,849**	,916**	-,309*	,396**	,279	-	,304*	,134
MOT					-	,872**	,889**	,910**	,913**	,979**	-,368*	,359*	,298*	-	,313*	,096
RECP						-	,877**	,953**	,856**	,887**	-,445**	,346*	,174	-	,288	-,009
EXP							-	,981**	,907**	,920**	-,446**	,288	,195	-	,280	-,019
LENG								-	,914**	,935**	-,459**	,320*	,192	-	,291	-,016
COG									-	,938**	-,461**	,406**	,265	-	,298*	,037
TOT										-	-,415**	,370*	,260	-	,286	,048
CEST											-	-,082	-,255	-	-,002	,663**
CCOM												-	,372*	-	,396**	,489**
PLIM													-	-	,389**	,763**
DREP														-	-	-
IMON															1	,577**
RBQ																-

COGNICIÓN: PERS = Área personal; ADAP = Área adaptativa; MTGR = Área motora gruesa; MTF = Área motora fina; MOT = Total motora; RECP = Área lenguaje receptivo; EXP = Área lenguaje expresivo; COG = Área cognitiva; TOT = Total. RBQ: CEST: Comportamiento estereotipado; CCOM: Comportamiento compulsivo; PLIM: Preferencias limitadas; DREP = Discurso repetitivo; MON = Insistencia en la monotonía; RBQ = Total prueba. *La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral). **La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

6.3.7.3. Correlación entre variables cognitivas y resultados del DASH-II

Los resultados obtenidos del análisis correlacional de las variables cognitivas y los resultados del DASH-II (Tabla 36), muestran que, también en esta prueba, la frecuencia y la gravedad de la conducta estereotipada (ESTFR, ESTGR) correlaciona significativamente con todas las áreas de la escala cognitiva: personal (PERS) (ESTFR, $r = -.460$; $p = 0,001$; ESTGR, $r = -.386$; $p = 0,009$), adaptativa (ADAP) (ESTFR, $r = -.519$; $p = 0,0003$; ESTGR, $r = -.446$; $p = 0,002$), motora gruesa (MTGR) (ESTFR, $r = -.467$; $p = 0,001$; ESTGR, $r = -.417$; $p = 0,004$), motora fina (MTF) (ESTFR, $r = -.447$; $p = 0,002$; ESTGR, $r = -.380$; $p = 0,001$), total motora (MOT) (ESTFR, $r = -.475$; $p = 0,001$; ESTGR, $r = -.417$; $p = 0,004$), lenguaje receptivo (RECP) (ESTFR, $r = -.482$; $p = 0,001$; ESTGR, $r = -.433$; $p = 0,003$), lenguaje expresivo (EXP) (ESTFR, $r = -.475$; $p = 0,001$; ESTGR, $r = -.417$; $p = 0,004$), total lenguaje (LENG) (ESTFR, $r = -.492$; $p = 0,001$; ESTGR, $r = -.436$; $p = 0,003$), cognitiva (COG) (ESTFR, $r = -.508$; $p = 0,0004$; ESTGR, $r = -.488$; $p = 0,001$) y en el total de la prueba (TOT) (ESTFR, $r = -.505$; $p = 0,0004$; ESTGR, $r = -.442$; $p = 0,002$).

Las puntuaciones de problemas de sueño, tanto de frecuencia como de gravedad (PSUFR, PSUGR), también correlacionan significativamente con todas las áreas: personal (PERS) (PSUFR, $r = -.400$; $p = 0,007$; PSUGR, $r = -.424$; $p = 0,004$), adaptativa (ADAP) (PSUFR, $r = -.461$; $p = 0,002$; PSUGR, $r = -.491$; $p = 0,001$), motora gruesa (MTGR) (PSUFR, $r = -.455$; $p = 0,002$; PSUGR, $r = -.498$; $p = 0,001$), motora fina (MTF) (PSUFR, $r = -.365$; $p = 0,016$; PSUGR, $r = -.432$; $p = 0,004$), total motora (MOT) (PSUFR, $r = -.444$; $p = 0,003$; PSUGR, $r = -.491$; $p = 0,001$), lenguaje receptivo (RECP) (PSUFR, $r = -.422$; $p = 0,004$; PSUGR, $r = -.444$; $p = 0,003$), lenguaje expresivo (EXP) (PSUFR, $r = -.412$; $p = 0,006$; PSUGR, $r = -.405$; $p = 0,006$), total lenguaje (LENG) (PSUFR, $r = -.429$; $p = 0,0$; PSUGR, $r = -.434$; $p = 0,0$), cognitiva (COG) (PSUFR, $r = -.411$; $p = 0,006$; PSUGR, $r = -.461$; $p = 0,002$), y en el total de la prueba (TOT) (PSUFR, $r = -.444$; $p = 0,003$; PSUGR, $r = -.477$; $p = 0,001$).

Las correlaciones entre la frecuencia y gravedad de las puntuaciones totales de la prueba (TOTFR, TOTGR) con todas las áreas cognitivas, también son significativas, excepto la puntuación total-gravedad y motricidad fina. Área personal (PERS) (TOTFR, $r = -,362$; $p = ,015$; TOTGR, $r = -,296$; $p = 0,048$), adaptativa (ADAP) (TOTFR, $r = -,429$; $p = 0,003$; TOTGR, $r = -,372$; $p = 0,012$), motora gruesa (MTGR) (TOTFR, $r = -,348$; $p = 0,019$; TOTGR, $r = -,320$; $p = 0,032$), motora fina (MTF) (TOTFR, $r = -,344$; $p = 0,022$), motora total (MOT) (TOTFR, $r = -,350$; $p = 0,018$; TOTGR, $r = -,314$; $p = 0,035$), lenguaje receptivo (RECP) (TOTFR, $r = -,426$; $p = 0,004$; TOTGR, $r = -,404$; $p = 0,006$), lenguaje expresivo (EXP) (TOTFR, $r = -,381$; $p = 0,010$; TOTGR, $r = -,324$; $p = 0,030$), total de lenguaje (LENG) (TOTFR, $r = -,411$; $p = 0,005$; TOTGR, $r = -,366$; $p = 0,013$), cognitiva (COG) (TOTFR, $r = -,339$; $p = 0,023$; TOTGR, $r = -,321$; $p = 0,032$), y en el total de la prueba (TOT) (TOTFR, $r = -,398$; $p = 0,008$; TOTGR, $r = -,341$; $p = 0,022$).

La frecuencia de la manía (MANFR) correlaciona significativamente con el lenguaje receptivo ($r = -,314$; $p = 0,036$), el lenguaje expresivo (EXP) ($r = -,311$; $p = 0,037$), y el total del área del lenguaje (LENG) ($r = -,322$; $p = 0,031$), La gravedad (MANGR) correlaciona con un mayor número de áreas: adaptativa (ADAP) ($r = -,296$; $p = 0,049$), motricidad gruesa (MTGR) ($r = -,325$; $p = 0,029$), motora total (MOT) ($r = -,311$; $p = 0,038$), lenguaje receptivo (RECP) ($r = -,316$; $p = 0,035$), lenguaje expresivo (EXP) ($r = -,297$; $p = 0,047$), total del área de lenguaje (LENG) ($r = -,314$; $p = 0,036$), el área cognitiva (COG) ($r = -,368$; $p = 0,013$) y el total de la prueba (TOT) ($r = -,296$; $p = 0,049$).

Tabla 36

Correlaciones de Pearson entre variables cognitivas y resultados del DASH-II

	PERS	MTGR	MOT	EXP	CO	IMP	IMP	ORG	ORG	HUM	HUM	MAN	MAN	AUT	AUT	EST	ESTG	AGR	AGR	PSUF	PSU	TOT	TOT							
	ADAP	MTF	RECP	LENG	G	FR	GR	FR	GR	FR	GR	FR	GR	FR	GR	FR	R	FR	GR	R	GR	FR	GR							
PERS	-	,960**	,918**	,859**	,928**	,811**	,858**	,866**	,858**	,971**	-,2	-,161	-,085	-,059	-,155	-,211	-,165	-,2	-,139	-,084	-,460**	-,386**	-,007	-,082	-,400**	-,424**	-,362*	-,296*		
ADAP		-	,944**	,882**	,948**	,835**	,848**	,869**	,883**	,976**	-,211	-,153	-,117	-,097	-,2	-,26	-,259	-,296*	-,178	-,135	-,519**	-,446**	-,043	-,124	-,461**	-,491**	-,429**	-,372*		
MTGR			-	,904**	,987**	,842**	,833**	,862**	,881**	,961**	-,165	-,117	-,053	-,051	-,152	-,226	-,232	-,325*	-,114	-,089	-,467**	-,417**	,03	-,049	-,455**	-,498**	-,348*	-,320*		
MTF				-	,943**	,841**	,836**	,864**	,849**	,916**	-,186	-,155	-,154	-,055	-,174	-,259	-,262	-,247	-,082	-,056	-,447**	-,380*	,04	-,032	-,365*	-,432**	-,344*	-,277		
MOT					-	,872**	,889**	,910**	,913**	,979**	-,189	-,145	-,084	-,061	-,153	-,231	-,251	-,311*	-,087	-,057	-,475**	-,417**	,018	-,063	-,444**	-,491**	-,350*	-,314*		
RECP						-	,877**	,953**	,856**	,887**	-,241	-,201	-,112	-,081	-,169	-,229	,314*	-,316*	-,156	-,125	-,482**	-,433**	-,193	-,251	-,422**	-,444**	-,426**	-,404**		
EXP							-	,981**	,907**	,920**	-,178	-,155	-,138	-,062	-,202	-,242	-,311*	-,297*	-,046	-,011	-,475**	-,417**	-,099	-,181	-,412**	-,405**	-,381**	-,324*		
LENG								-	,914**	,935**	-,209	-,178	-,132	-,071	-,195	-,244	-,322*	-,314*	-,092	-,057	-,492**	-,436**	-,14	-,215	-,429**	-,434**	-,411**	-,366*		
COG									-	,938**	-,141	-,099	-,064	-,068	-,154	-,216	-,274	-,368*	,029	,026	-,508**	-,488**	,006	-,132	-,411**	-,461**	-,339*	-,321*		
TOT										-	-,199	-,154	-,098	-,072	-,175	-,239	-,25	-,296*	-,107	-,07	-,505**	-,442**	-,025	-,115	-,444**	-,477**	-,389**	-,341*		
IMPFR											-	,895**	,209	,012	,386**	,500**	,225	-,042	,373*	,130	,403**	,107	,221	,203	,267	,214	,493**	,369*		
IMPGR													-	,303*	,039	,225	,324*	,157	-,133	,325*	,130	,272	,070	,243	,220	,101	,076	,379*	,324*	
ORGFR														-	,309*	,374*	,349*	,602**	-,133	-,049	-,183	,108	,004	,134	,046	,198	,114	,345*	,052	
ORGGR															-	,166	,117	,252	,078	-,083	-,045	-,008	,046	,256	,166	,068	,004	,108	,106	
HUMFR																														
HUMGR																														
MANFR																														
MANGR																														
AUTFR																														
AUTGR																														
ESTFR																														
ESTGR																														
AGRFR																														
AGRGR																														
PSUFR																														
PSUGR																														
TOTFR																														
TOTGR																														

DASH-II: IMPFR = Impulsos, frecuencia; IMPGR = Impulsos, gravedad; ORGFR = Orgánico, frecuencia; ORGGR = Orgánico, gravedad; ANSFR = Ansiedad, frecuencia; ANSGR = Ansiedad, gravedad; HUMFR = Humor, frecuencia; HUMGR = Humos, gravedad; MANFR = Manía, frecuencia; MANGR = Manía, gravedad; AUTFR = Autismo, frecuencia; AUTGR = Autismo, gravedad; ESQFR = Esquizofrenia, frecuencia; ESQGR = Esquizofrenia, gravedad; ESTFR = Estereotipias, frecuencia; ESTGR = Estereotipias, gravedad; AUTFR = Autoagresión, frecuencia; AUTGR = Autoagresión, gravedad; PSUFR = Problemas de sueño, frecuencia; PSUGR = Problemas de sueño, gravedad; TOTFR = Total frecuencia; TOTGR = Total gravedad. COGNICIÓN: PERS = Área personal; ADAP = Área adaptativa; MTGR = Área motora gruesa; MTF = Área motora fina; MOT = Total motora; RECP = Área lenguaje receptivo; EXP = Área lenguaje expresivo; COG = Área cognitiva; TOT = Total. *La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral). **La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral). *La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral); **La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

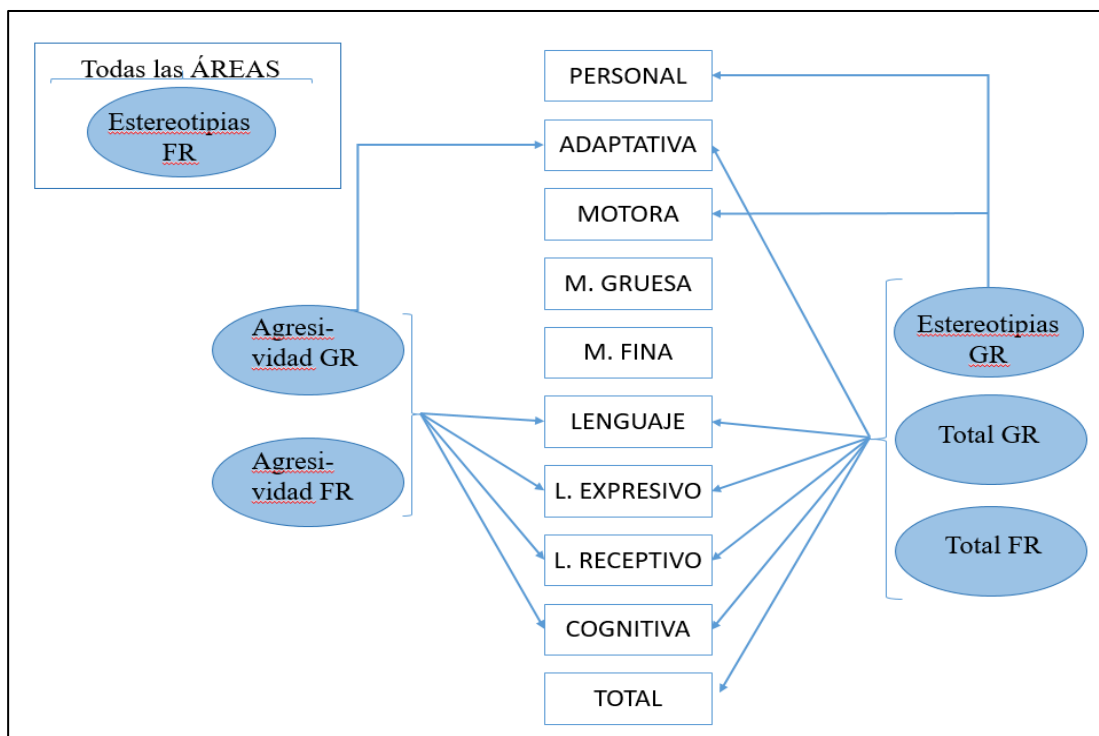
6.3.7.4. Síntesis de las correlaciones entre variables cognitivas y conductuales

Como síntesis, las Figuras 33, 34 y 35 muestran las correlaciones significativas obtenidas entre los resultados de las diferentes áreas cognitivas y los datos conductuales.

En la prueba BPI-01 (Figura 33), la frecuencia de la conducta estereotipada (ESTFR) correlaciona significativamente con todas las áreas del Inventario de Desarrollo Battelle. La gravedad de la conducta estereotipada (ESTGR) y la frecuencia y gravedad de la puntuación total en la prueba BPI-01 (TOTFR, TOTGR), correlacionan significativamente con todas las áreas de lenguaje, expresivo, receptivo y total, el área cognitiva y el total de la prueba Battelle. La gravedad de la conducta estereotipada (ESTGR) correlaciona, además, con el total del área motora y con el área adaptativa.

Figura 33

Síntesis de los correlatos de problemas de conducta (BPI-01) y puntuaciones cognitivas



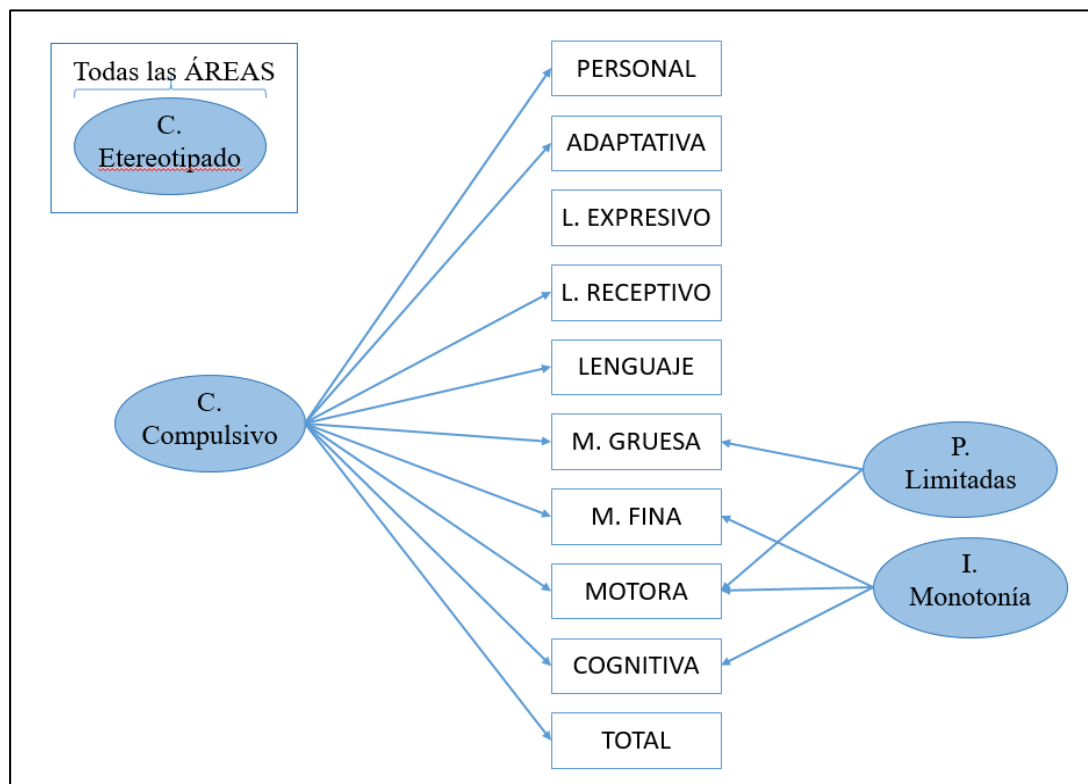
BPI-01: FR: frecuencia; GR: gravedad

La frecuencia (AGRFR) y gravedad (AGRGR) de las conductas agresivas también correlacionan significativamente con las áreas del lenguaje, expresivo, receptivo y total, y el área cognitiva. La gravedad de las conductas agresivas (AGRGR) también lo hace con el área adaptativa.

En la prueba RBQ (Figura 34), el comportamiento estereotipado (CEST) correlaciona significativamente con todas las áreas cognitivas. El comportamiento compulsivo (CCOM) correlaciona significativamente con todas las áreas, excepto el lenguaje expresivo. Las preferencias limitadas (PLIM) con la puntuación motora total y motora gruesa, y la insistencia en la monotonía (IMON), con la puntuación motora fina, total motora y cognitiva. Las correlaciones de estos tres aspectos son positivas, lo que significa que la conducta es más frecuente cuanto mayor es el nivel cognitivo del menor.

Figura 34

Síntesis de los correlatos de problemas de conducta (RBQ) y puntuaciones cognitivas

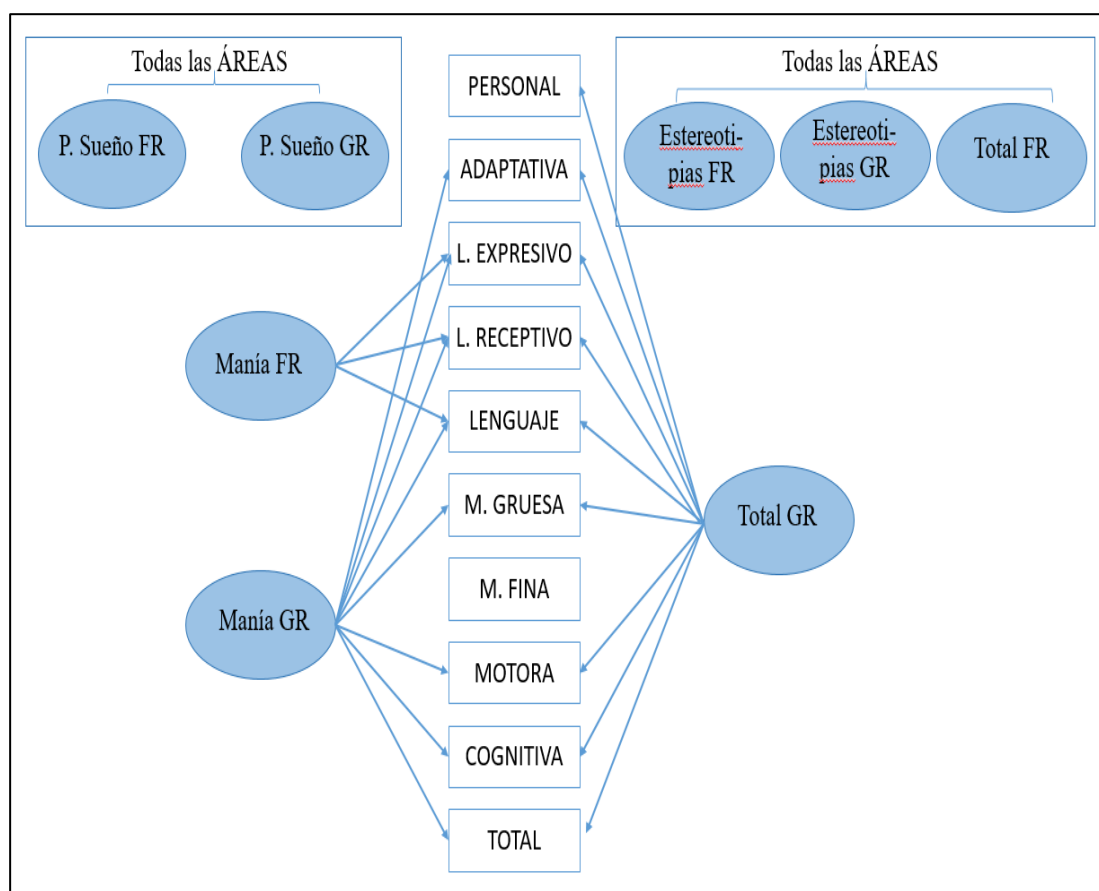


En el análisis de correlación entre los resultados de la prueba DASH-II y los resultados de la Escala Batelle, (Figura 35), la frecuencia y la gravedad de la conducta estereotipada (ESTFR, ESTGR), los problemas de sueño (PSUFR, PSUGR) y la frecuencia del total de la prueba (TOTFR) correlacionan significativamente con todas las áreas de la escala cognitiva.

La gravedad de la puntuación total de la prueba (TOTGR) correlaciona significativamente con todas las áreas cognitivas, excepto el área motora fina. La frecuencia y gravedad de la manía (MANFR, MANGR) correlacionan con las áreas de lenguaje, expresivo, receptivo y total, y la gravedad de la manía (MANGR) correlaciona, además, con el área adaptativa, motricidad gruesa, total del área motora, el área cognitiva y el total de la prueba.

Figura 35

Síntesis de los correlatos de problemas de conducta (DASH-II) y puntuaciones cognitivas



DASH-II: FR: frecuencia; GR: gravedad

6.4. Análisis de las dos cohortes

Como se ha comentado en capítulos anteriores, el análisis de los datos genéticos, reflejados en las Tablas 8 y 9, ha permitido establecer la existencia de un elevado número de sujetos que, adicionalmente a la delección en el cromosoma 5, muestran una duplicación terminal en otro cromosoma (20 de 45; 44,4%). Este porcentaje está por encima del esperado, establecido en un 10% para muchos otros síndromes de microdelección. Para el síndrome 5p-, en general, se ha reportado entre un 13 y un 20% (Cerrutti Mainardi et al., 2006; Zahng et al., 2005). Este hecho plantea, si la presencia de estas duplicaciones puede o no modular algunas de las variables clínicas recogidas en la muestra. Para comprobar si la existencia o no de otra alteración genética explica la totalidad o parte de la variabilidad observada entre los sujetos con S5p-, se ha dividido la muestra total en dos grupos que se han analizado de manera independiente.

6.4.1. Análisis descriptivo de las cohortes

El grupo de sujetos con delección en el cromosoma 5 se compone de 25 menores, de edades comprendidas entre los 7 meses y los 13 años (\bar{x} = 6 años y 7 meses). El resto de la muestra total, veinte sujetos, presenta delección y duplicación, y edades entre 1 año, 1 mes, y 13 años, 1 mes (\bar{x} = 5 años y 3 meses). En ambos grupos, el número de mujeres es mayor que el de hombres.

6.4.1.1. Aspectos biomédicos de las cohortes

Como con la muestra total, los aspectos biomédicos se agruparon en: aspectos neonatales, aspectos genéticos, aspectos fenotípicos y otras comorbilidades.

Tabla 37*Distribución de las cohortes según la edad, sexo y pérdida*

	Deleción (N=25)	Deleción y duplicación (N=20)	Total (N=45)
Edad media	6a 7m	5a 3m	6a 10m
Hombres	9 (36%)	4 (20%)	13 (29%)
Mujeres	16 (64%)	16 (80%)	32 (71%)

a) Aspectos neonatales y aspectos genéticos de las cohortes

Los datos neonatales de los dos grupos se encuentran recogidos en la Tabla 37. El grupo con deleción y duplicación presenta medias más altas en todos los ítems analizados. La edad media de gestación fue de 39 semanas, frente a 37 semanas y 5 días, en el grupo con deleción. Los sujetos con deleción y duplicación pesaron 2.707 gramos de media, frente a 2.381 gramos, y su talla media fue de 46,2 centímetros y la del grupo con deleción, 45,9 centímetros.

La pérdida media de material genético en el primer grupo es de 23,20 Mb, y en el segundo, 20,06 Mb. Estos resultados se encuentran reflejados en la Tabla 38.

Tabla 38*Datos neonatales de las cohortes*

	Deleción		Deleción y duplicación		Total	
	<i>Media</i>	Rango	<i>Media</i>	Rango	<i>Media</i>	Rango
Semanas	37.5	32-42	39	31-42	38	31-42
Peso (g.)	2381	1170-3800	2707	1420-4500	2526	1170-4500
Talla (cm.)	45.9	39-52	46.2	40-51	46	39-52
P. cef. (cm.)	31.56	27-37	32.3	27.5-37	31.9	27-37
Pérdida	23,20 Mb	4,93- 35,01 Mb	20,06 Mb	4,35- 34,6 Mb	21,81Mb	4,35- 35,01Mb

b) Aspectos fenotípicos de las cohortes

La Tabla 39 muestra la distribución de las características físicas en función de las cohortes descritas y del total de la muestra. Refleja el número de sujetos que presenta dichas características y el tanto por cien que representa respecto a su grupo de referencia (Delección, Delección y Duplicación, Total).

Tabla 39

Aspectos fenotípicos de las cohortes

	Delección		Delección y duplicación		Total	
	N	%	N	%	N	%
Cara redonda	12	48	10	50	22	48,9
Cara alargada	7	28	3	15	10	22,2
Arcos superciliares prominentes	4	16	0	-	4	8,88
Alteración en los pabellones auriculares	17	68	9	45	26	57,8
Epicantus	18	72	8	40	26	57,8
Hipertelorismo	18	72	12	60	30	66,7
Fisuras palpebrales hacia abajo	7	28	4	20	11	24,4
Puente nasal ancho	18	72	7	35	25	55,6
Filtrum corto	2	8	2	10	4	8,88
Paladar hendido	1	4	0	-	1	2,22
Paladar ojival	0	-	4	20	4	8,88
Boca grande	5	20	5	20	9	20
Alteraciones dentales	14	56	13	65	27	60
Micrognatia	14	56	9	45	23	51,1
Cuello corto	1	4	2	10	3	20

El porcentaje de rasgos físicos que muestran los sujetos cuya alteración genética es la deleción del cromosoma 5, es superior en la mayoría de los rasgos, excepto en cara redonda, paladar ojival, alteraciones dentales y cuello corto. Dos sujetos de cada grupo presentan filtrum corto.

c) Otras comorbilidades de las cohortes

Como puede verse en la Tabla 40, el grupo con deleción y duplicación presenta mayor número de alteraciones médicas. Solo es menor la proporción de malformaciones digestivas, malformaciones en las manos - pies y alteraciones sensoriales. Ambos grupos presentan un alto número de sujetos con hipotonía.

Tabla 40

Aspectos médicos de las cohortes




	Deleción		Deleción y duplicación		Total	
	N	%	N	%	N	%
NEUROLÓGICAS						
Microcefalia	22	88	19	95	41	91,1
Otras malformaciones	7	28	6	30	13	28,9
Hipotonía	21	84	17	85	38	84,4
Hipertonía	2	8	2	10	4	8,9
Epilepsia	1	4	2	10	3	6,7
CARDIACAS						
	9	36	10	50	19	42,2
DIGESTIVAS						
Malformaciones	13	52	7	35	20	44,4
Reflujo	10	40	10	50	20	44,4
Otros	10	40	8	40	18	40

	Deleción		Deleción y duplicación		Total	
	N	%	N	%	N	%
RESPIRATORIAS						
Alt. laringe	6	24	6	30	12	26,7
Inf. respiratorias recurrentes	5	20	4	20	9	20
Pr. respiratorios	12	48	11	55	23	51,1
MUSCULOESQUELÉTICAS						
Dentales	14	56	13	65	27	60
Malf. manos	12	48	8	40	20	44,4
Malformaciones pies	8	32	2	10	10	22,2
Escoliosis	9	36	8	40	17	37,8
Hiperlaxitud articular	10	40	11	55	21	46,7
RENALES	3	12	4	20	7	15,5
GENITALES	4	16	5	25	9	21,4
SENSORIALES						
Visuales	14	56	11	55	25	55,5
Auditivas	17	68	5	25	22	48,9
OTRAS	3	12	4	20	7	15,5

6.4.1.2. Síntesis de las manifestaciones clínicas de las cohortes

La Figura 36 recoge los principales aspectos descritos en la muestra total de menores con S5p-, y en las dos cohortes.

Figura 36*Síntesis del análisis descriptivo de los grupos*

	DELECIÓN	DELECIÓN Y DUPLICACIÓN	MUESTRA TOTAL
			
EDAD	7 m. – 13 a.	1 a., 1 m . - 13 a., 1 m.	7 m. – 13 a., 1 m.
PÉRDIDA	23.20 Mb	20.06 Mb	21.81 Mb
DATOS NEONATALES		MEDIAS más altas	
RASGOS FÍSICOS	<ul style="list-style-type: none"> - Alt. pabellones aur. - Epicanthus - Hipertelorismo - Puente nasal ancho - Micrognatia 	<ul style="list-style-type: none"> - Cara redonda - Paladar ojival - Alteraciones dentales - Cuello corto 	
ASPECTOS MÉDICOS	<ul style="list-style-type: none"> - Malformaciones digestivas - Malformaciones en manos - pies - Alt. sensoriales 	<ul style="list-style-type: none"> - Microcefalia - Alt. cardiacas - Reflujo - P. dentales - Hiperlaxitud - P. respiratorios 	

La muestra total está compuesta por 45 menores, 13 hombres y 32 mujeres, de edades comprendidas entre los 7 meses y los 13 años, 1 mes. De ellos, 25, de edades comprendidas entre los 7 meses y los 13 años presenta solo delección en el cromosoma 5, y 20 presenta una duplicación en otro cromosoma y edades entre 1 año y 1 mes, y 13 años y 1 mes. En ambos cohortes, el número de mujeres es mayor que el de hombres. La pérdida media de material genético en el primer grupo es de 23,20 Mb, y en el segundo, 20,06 Mb, mientras que en la población total es de 21,81 Mb,

Como se muestra en la Figura 36, el grupo con delección y duplicación, presenta mayores medias en todos los datos neonatales analizados: edad gestacional y peso, talla y perímetro cefálico al nacimiento. El porcentaje de rasgos físicos que muestran los sujetos cuya alteración genética es delección del cromosoma 5 es superior en la mayoría de las características, excepto en cara redonda, paladar ojival, alteraciones dentales y cuello corto. Sin embargo, las alteraciones médicas son más frecuentes en el grupo con delección y duplicación, excepto las malformaciones digestivas, malformaciones en las manos - pies y alteraciones sensoriales.

6.4.2. Diferencias de media de las cohortes

Una vez descritos los datos de las dos cohortes, se realizan diferentes análisis estadísticos. En primer lugar, se analizan, en todas las variables estudiadas, las diferencias de medias en función de la existencia de una segunda alteración genética. En segundo lugar, la existencia de diferencias de media en función del sexo, dentro de cada una de las cohortes.

Como con la muestra total, se realiza un análisis estadístico a través de la prueba *t* de Student con el objetivo de comprobar si existen diferencias significativas en la pérdida de material genético, los aspectos neonatales, los aspectos cognitivos y los aspectos conductuales entre cada una de las cohortes, y en el grupo de mujeres y el de hombres de cada submuestra. Como se hizo anteriormente, en todos los casos se trabaja con un nivel de significación del 5% y se comprueba el supuesto de igualdad de varianzas mediante la *F* de Levene.

La prueba *Chi cuadrado* se usa para analizar las diferencias en función de la existencia de una segunda alteración genética y en función del sexo, de los aspectos fenotípicos y los aspectos médicos, ya que la escala de medida de las variables no permite la utilización de pruebas paramétricas.

6.4.2.1. Diferencias de media en función de la existencia de una segunda alteración genética

Para poder establecer la influencia de una segunda alteración genética en los menores con S5p-, se analiza si la diferencia de los resultados obtenidos en las diferentes variables es causada por la presencia de ésta.

a) Aspectos neonatales y aspectos genéticos

La Tabla 41 muestra los principales resultados obtenidos de la prueba t de Student realizada para estudiar la distribución de estas dos manifestaciones clínicas en función de la existencia de una segunda alteración genética.

Tras comprobar los supuestos, no se encuentran diferencias significativas en pérdida de material genético ($t = 1,287$; $p > 0,05$), ni en ninguno de los datos neonatales, semanas de gestación ($t = -1,857$; $p > 0,05$), peso al nacimiento ($t = -1,663$; $p > 0,05$), talla al nacimiento ($t = -,295$; $p > 0,05$) y perímetro cefálico al nacimiento ($t = ,263$; $p > 0,05$) en función de una segunda alteración genética.

Tabla 41

Estadísticos de comparación en relación a la pérdida y los datos neonatales en función de una segunda alteración genética

	Deleción		Deleción y duplicación		t	p (bilateral)
	Media	DT	Media	DT		
Pérdida	23,20	8,136	20,07	8,103	1,287	,205
Semanas	37,57	2,427	39,01	2,743	-1,857	,070
Peso (g.)	2381,12	637,412	2707,25	673,931	-1,663	,104
Talla (cm.)	45,92	3,693	46,22	2,826	-,295	,770
P. cefálico (cm.)	31,56	2,256	32,31	2,134	-1,135	,263

b) Aspectos fenotípicos

Los resultados de la prueba *Chi cuadrado* de los aspectos del fenotipo físico, se muestran en la Tabla 42. Como puede observarse, existen diferencias significativas en los aspectos, *epicantus* ($\chi^2 = 4,664$; $p = 0,031$) y *punte nasal ancho* ($\chi^2 = 6,160$; $p = 0,013$), más frecuentes en el grupo que solo presenta delección; y *paladar ojival* ($\chi^2 = 5,488$; $p = 0,019$), significativamente más frecuente en el grupo con delección y duplicación.

Tabla 42

Estadísticos de comparación en relación a las características del fenotipo en función de una segunda alteración genética

	Prueba Chi Cuadrado				
	Delección	Delección y duplicación	Valor	df	Sig. asintótica (bilateral)
Cara redonda	12	10	,018	1	,894
Cara alargada	7	3	1,086	1	,297
Arcos superciliares prominentes	4	0	3,512	1	,061
Alteración en pabellones auriculares	17	9	2,409	1	,121
Epicantus	18	8	4,664	1	,031
Hipertelorismo	18	12	,720	1	,396
Fisuras palpebrales hacia abajo	7	4	,385	1	,535
Puente nasal ancho	18	7	6,160	1	,013
Filtrum corto	2	2	,055	1	,815
Paladar hendido	1	0	,818	1	,366
Paladar ojival	0	4	5,488	1	,019
Boca grande	5	4	,000	1	1,00
Alteraciones dentales	14	13	,375	1	,540
Micrognatia	14	9	,538	1	,463
Cuello corto	1	2	,643	1	,423

c) Otras comorbilidades

Los resultados de la prueba *Chi cuadrado* realizada con los aspectos médicos en los dos subgrupos se muestran en la Tabla 43. Existen diferencias significativas en función de la existencia de una segunda alteración genética en la variable alteraciones auditivas ($\chi^2=4,862$; $p= 0,027$), más frecuentes en el grupo que solo presenta deleción en el brazo corto del cromosoma 5.

Tabla 43

Estadísticos de comparación en relación a las comorbilidades en función de una segunda alteración genética

	Deleción	Deleción y duplicaciór	Prueba Chi Cuadrado		
			Valor	df	Sig. asintótica (bilateral)
Microcefalia	22	19	,672	1	,412
Hipotonía	21	17	,008	1	,927
Hipertonía	2	2	,055	1	,815
Epilepsia	1	2	,643	1	,423
Alt. cardiacas	9	10	,893	1	,345
Alt. digestivas	8	8	,310	1	,577
Reflujo	10	10	,450	1	,502
Alt. laringe	6	6	,205	1	,651
Inf. respiratorias	5	4	,000	1	1,000
Pr. respiratorios	12	11	,218	1	,641
Alt. dentales	14	13	,375	1	,540
Malf. manos	12	8	,288	1	,592
Malf. pies	8	2	3,111	1	,078
Escoliosis	9	8	,076	1	,783
Hiperlaxitud art.	10	11	1,004	1	,316
Alt. renales	3	4	,541	1	,462
Alt. genitales	4	5	,563	1	,453
Alt. visuales	14	11	,004	1	,947
Alt. auditivas	17	7	4,862	1	,027

d) Aspectos cognitivos

Tras realizar la prueba *t* de Student para analizar la distribución de las variables cognitivas en función de la existencia de una segunda alteración genética, no se encontraron diferencias significativas en ninguna de las áreas evaluadas; personal (APERS) ($t = 1,594$; $p > 0,05$), adaptativa (AADAP) ($t = 1,918$; $p > 0,05$), motricidad gruesa (AMOTGR) ($t = 2,009$; $p > 0,05$), motricidad fina (AMOTFI) ($t = 1,851$; $p > 0,05$), total del área motora (AMOTTOT) ($t = 1,925$; $p > 0,05$), lenguaje receptivo (ALENGR) ($t = 1,547$; $p > 0,05$), lenguaje expresivo (ALENGE) ($t = 1,461$; $p > 0,05$), total del área de lenguaje (ALENGT) ($t = 1,543$; $p > 0,05$) y área cognitiva (ACOG) ($t = 1,789$; $p > 0,05$), Tampoco en la puntuación total del Battelle (TOTAL) ($t = 1,826$; $p > 0,05$). Los resultados se muestran en la Tabla 44.

Tabla 44

Estadísticos de comparación en relación a los aspectos cognitivos en función de una segunda alteración genética

	Delección		Delección y duplicación		<i>t</i>	p (bilateral)
	<i>Media</i>	<i>DT</i>	<i>Media</i>	<i>DT</i>		
APERS	79,12	44,197	59,20	38,225	1,594	,118
AADAP	50,40	29,623	34,30	25,764	1,918	,062
AMOTGR	40,84	22,336	28,20	19,111	2,009	,051
AMOTFI	16,12	7,259	12,32	6,010	1,851	,071
AMOTOT	66,88	36,734	47,20	30,388	1,925	,061
ALENGR	15,80	8,251	12,20	7,083	1,547	,129
ALENGE	17,44	13,712	12,05	10,237	1,461	,151
ALENGT	33,24	21,165	24,25	16,979	1,543	,130
ACOG	36,96	23,488	25,45	18,549	1,789	,081
TOTAL	266,60	149,705	190,40	124,382	1,826	,075

APERS = Área Personal-Social; AADAP = Área Adaptativa; AMOTGR = Área Motora Gruesa; AMOTFI = Área Motora Fina; AMOTOT = Área Motora Total; ALENGR = Área Lenguaje Receptivo; ALENGE = Área Lenguaje Expresivo; ALENGT = Área Lenguaje Total; ACOG = Área Cognitiva; TOTAL = Total Battelle.

e) Aspectos conductuales

Las Tablas 45, 46 y 47 muestran los estadísticos y los resultados obtenidos en las diferentes escalas de conducta, tras aplicar la prueba *t* de Student.

- Inventario de los Problemas de Conducta (BPI-01)

La Tabla 45 muestra los estadísticos y los resultados obtenidos en las subescalas y totales de la prueba BPI-01. Se encontraron diferencias significativas en función de la existencia de una segunda alteración cromosómica, en la subescala Conducta estereotipada, tanto frecuencia (ESTFR) ($t = -2,966$; $p = 0,005$) como gravedad (ESTGR) ($t = -2,815$; $p = 0,007$), Conducta agresiva frecuencia (AGRFR) ($t = -2,382$; $p = 0,022$) y gravedad (AGRGR) ($t = -3,092$; $p = 0,003$) y la frecuencia (TOTFR) ($t = -2,421$; $p = 0,020$) y la gravedad (TOTGR) ($t = -2,412$; $p = 0,020$) del total de la prueba. Todas ellas son más frecuentes en el grupo con delección y otra alteración cromosómica.

Tabla 45

Estadísticos de comparación de las subescalas y totales de la prueba BPI-01 en función de una segunda alteración genética

	Delección		Delección y duplicación		<i>t</i>	p (bilateral)
	<i>Media</i>	<i>DT</i>	<i>Media</i>	<i>DT</i>		
AUTFR	4,08	3,593	5,25	4,025	-1,029	,309
AUTGR	3,52	3,255	4,40	3,218	-,906	,370
ESTFR	2,48	2,679	5,40	3,912	-2,966	,005
ESTGR	1,96	2,282	4,00	2,575	-2,815	,007
AGRFR	1,64	2,158	3,10	1,889	-2,382	,022
AGRGR	1,48	1,686	3,05	1,701	-3,092	,003
TOTFR	8,20	7,360	13,75	7,986	-2,421	,020
TOTGR	6,96	6,334	11,45	6,039	-2,412	,020

AUTFR = Conducta de autolesión, frecuencia; AUTGR = Conducta de autolesión, gravedad; ESTFR = Conducta estereotipada, frecuencia; ESTGR = Conducta estereotipada, gravedad; AGRFR = Conducta agresiva, frecuencia; AGRGR = Conducta agresiva, gravedad; TOTFR = Total frecuencia; TOTGR = Total gravedad.

- Cuestionario de Conducta Repetitiva (RBQ)

Los resultados de la prueba *t* de Student realizados entre las dos submuestras para comprobar si existen diferencias significativas en los resultados del Cuestionario de Conducta Repetitiva (RBQ), se presentan en la Tabla 46. Como puede verse, existen diferencias significativas en conducta estereotipada (CEST) ($t = -2,616$; $p = 0,012$) y en el total de la prueba (RBQ) ($t = -3,080$; $p = 0,004$), más frecuentes en el grupo con delección y otra alteración genética.

Tabla 46

Estadísticos de comparación de las subescalas y totales de la prueba RBQ en función de una segunda alteración genética

	Delección		Delección y duplicación		<i>t</i>	p (bilateral)
	<i>Media</i>	<i>DT</i>	<i>Media</i>	<i>DT</i>		
CEST	2,00	2,062	3,75	2,425	-2,616	,012
CCOM	,24	,663	,55	1,432	-,963	,341
PLIM	1,04	1,399	1,65	1,755	-1,298	,201
DREP	--	--	--	--	--	--
IMON	,64	,995	1,40	1,536	-2,006	,051
RBQ	3,92	3,095	7,35	4,368	-3,080	,004

CEST = Comportamiento estereotipado; CCOM = Comportamiento compulsivo; PLIM = Preferencias limitadas; DREP = Discurso repetitivo; IMON = Insistencia en la monotonía; RBQ = Total prueba.

- Evaluación Diagnóstica para Discapitados Graves (DASH-II)

La Tabla 47 muestra los estadísticos y los resultados obtenidos en las subescalas y totales de la prueba DASH-II. Se encontraron diferencias significativas en función de la presencia de una segunda alteración genética, en la subescala manía – gravedad (MANGR) ($t = -2,432$; $p = ,019$), estereotipias – gravedad (ESTGR) ($t = -2,339$; $p = ,024$), problemas de sueño – gravedad

(PSUGR) ($t = -2,442$; $p = ,019$) y total de la prueba – gravedad (TOTGR) ($t = -2,444$; $p = ,019$).

Todos ellas son más frecuentes en el grupo con delección del brazo corto del cromosoma 5 y una segunda alteración genética.

Tabla 47

Estadísticos de comparación de las subescalas y totales de la prueba DASH-II en función de una segunda alteración genética

	Delección		Delección y duplicación		<i>t</i>	<i>p</i> (bilateral)
	<i>Media</i>	<i>DT</i>	<i>Media</i>	<i>DT</i>		
IMPFR	,96	1,172	,85	1,040	,329	,744
IMPGR	,80	,866	,75	,910	,188	,852
ORGFR	,12	,440	,10	,447	,150	,881
ORGGR	,04	,200	,00	,000	,892	,377
HUMFR	,88	1,269	,65	,933	,677	,502
HUMGR	,52	,770	,40	,598	,572	,570
MANFR	,88	1,201	1,20	1,196	-,889	,379
MANGR	,36	,569	,90	,912	-2,432	,019
AUTFR	2,84	2,340	3,70	2,105	-1,280	,207
AUTGR	2,08	1,956	3,20	1,795	-1,979	,054
ESTFR	1,68	1,725	2,60	1,569	-1,849	,071
ESTGR	1,16	1,405	2,10	1,252	-2,339	,024
AGRFR	2,40	2,236	2,70	1,867	-,481	,633
AGRGR	1,72	1,696	2,55	1,761	-1,604	,116
PSUFR	1,17	1,274	1,75	1,251	1,525	,135
PSUGR	,67	,761	1,35	1,089	-2,442	,019
TOTFR	10,60	7,200	13,80	6,622	-1,535	,132
TOTGR	7,32	5,513	11,25	5,159	-2,444	,019

IMPFR = Impulsos, frecuencia; IMPGR = Impulsos, gravedad; ORGFR = Orgánico, frecuencia; ORGGR = Orgánico, gravedad; ANSFR = Ansiedad, frecuencia; ANSGR = Ansiedad, gravedad; HUMFR = Humor, frecuencia; HUMGR = Humos, gravedad; MANFR = Manía, frecuencia; MANGR = Manía, gravedad; AUTFR = Autismo, frecuencia; AUTGR = Autismo, gravedad; ESQFR = Esquizofrenia, frecuencia; ESQGR = Esquizofrenia, gravedad; ESTFR = Estereotipias, frecuencia; ESTGR = Estereotipias, gravedad; AUTFR = Autoagresión, frecuencia; AUTGR = Autoagresión, gravedad; PSUFR = Problemas de sueño; frecuencia; PSUGR = Problemas de sueño, gravedad; TOTFR = Total frecuencia; TOTGR = Total gravedad.

6.4.2.2. Diferencias de media en función del sexo

a) Aspectos neonatales y aspectos genéticos

Una vez comprobados los supuestos, al igual que en la población total, en el grupo que solo presenta delección en el brazo corto del cromosoma 5, no existen diferencias en función del sexo en la pérdida de material genético y los datos neonatales. Sin embargo, en el grupo que presenta delección y duplicación (Tabla 48), se observan diferencias en función del sexo en dos de los datos neonatales, el peso al nacimiento ($t = 2,417$; $p = 0,026$) y perímetro cefálico al nacimiento ($t = 3,597$; $p = 0,002$), mayor, en ambos casos, en los hombres.

Tabla 48

Estadísticos de comparación en relación a la pérdida y los datos neonatales en función del sexo. Grupo delección y duplicación

	Hombre		Mujer		<i>t</i>	p (bilateral)
	<i>Media</i>	DT	<i>Media</i>	DT		
Pérdida	15,4725	2,07334	21,2144	8,67646	-1,289	,214
Semanas	39,05	2,3173	38,994	2,9085	,036	,972
Peso (g.)	3357,5	883,341	2544,69	527,54	2,417	,026
Talla (cm.)	47,25	5,1881	45,956	2,0922	,811	,428
P. cefálico (cm.)	35	1,472	31,638	1,7095	3,597	,002

b) Aspectos fenotípicos

Para analizar las diferencias en función del sexo de los aspectos del fenotipo físico de cada uno de los grupos, se realizó la prueba *Chi cuadrado*. En la población total existen diferencias significativas en uno de los aspectos, boca grande ($\chi^2=7,816$; $p=0,005$), siendo

mayor la frecuencia en hombres. Esta diferencia también se encuentra en el grupo con delección y duplicación (Tabla 49), boca grande ($\chi^2=9,453$; $p=0,002$), además de cara alargada ($\chi^2=4,804$; $p=0,028$), también más frecuente entre hombres.

En el grupo que presenta delección, no existen diferencias de aspectos fenotípicos en función del sexo.

Tabla 49

Estadísticos de comparación en relación a las características del fenotipo en función del sexo. Grupo delección y duplicación

	Prueba Chi Cuadrado				
	Hombre (N=4)	Mujer (N=16)	Valor	df	Sig. asintótica (bilateral)
Cara redonda	1	9	1,250	1	,264
Cara alargada	2	1	4,804	1	,028
Arcos superciliares prominentes	-	-	-	-	-
Alteración en pabellones auriculares	1	8	,808	1	,369
Epicantus	2	6	,208	1	,648
Hipertelorismo	2	10	,208	1	,648
Fisuras palpebrales hacia abajo	1	3	,078	1	,780
Puente nasal ancho	2	5	,495	1	,482
Filtrum corto	0	2	,556	1	,456
Paladar hendido	-	-	-	-	-
Paladar ojival	2	2	2,813	1	,094
Boca grande	3	1	9,453	1	,002
Alteraciones dentales	2	11	,495	1	,482
Micrognatia	2	7	,051	1	,822
Cuello corto	0	2	,556	1	,456

c) Otras comorbilidades

Al realizar la prueba *Chi cuadrado* con los aspectos médicos analizados, se observó que, en el total de la muestra, existen diferencias significativas en función del sexo en la variable problemas respiratorios ($\chi^2= 4,874$; $p=0,027$), escoliosis ($\chi^2=3,900$; $p=0,048$) y alteraciones auditivas ($\chi^2=4,087$; $p=,043$). En el grupo con *delección* no existe ninguna diferencia entre estas variables en función del sexo, y en el grupo con *delección y duplicación* (Tabla 50) existen diferencias en microcefalia ($\chi^2=4,211$; $p=0,004$) y problemas respiratorios ($\chi^2=4,091$; $p=0,043$). Podemos observar que la incidencia de microcefalia es superior en mujeres, mientras que los problemas respiratorios son más frecuentes en hombres.

d) Aspectos cognitivos y conductuales

Tras realizar la prueba *t* de Student para analizar la distribución de las variables cognitivas en función del sexo, al igual que en el total de la muestra no se encuentran diferencias significativas en ninguno de los dos subgrupos, en ninguna de las áreas evaluadas.

Tampoco existen diferencias significativas en función del sexo en ninguno de los aspectos analizados en la prueba RBQ.

Las Tablas 51 y 52 muestran los estadísticos y los resultados obtenidos al analizar el Inventario de los Problemas de Conducta (BPI-01) y la Evaluación Diagnóstica para Discapacitados Graves (DASH-II).

- Inventario de los Problemas de Conducta (BPI-01)

La Tabla 51 muestra los estadísticos y los resultados obtenidos en las subescalas y totales de la prueba BPI-01, del grupo que presenta *delección*. Se encuentran diferencias significativas en función del sexo en la subescala agresividad-gravedad (AGRGR) ($t = -2,217$; $p = 0,037$), más frecuente entre mujeres. En el grupo con *delección y duplicación* no se encontraron diferencias en función del sexo.

Tabla 50

Estadísticos de comparación en relación a las comorbilidades en función del sexo. Grupo deleción y duplicación

	Prueba Chi Cuadrado				
	Hombre (N=4)	Mujer (N=16)	Valor	df	Sig. asintótica (bilateral)
Microcefalia	3	16	4,211	1	,040
Hipotonía	4	13	,882	1	,348
Hipertonía	0	2	,556	1	,456
Epilepsia	0	2	,556	1	,456
Alt. cardiacas	2	8	,000	1	1,000
Alt. digestivas	2	6	,208	1	,648
Reflujo	2	8	,000	1	1,000
Alt. laringe	2	4	,952	1	,329
Infecciones respiratorias	1	3	,078	1	,780
Problemas respiratorios	4	7	4,091	1	,043
Alt. dentales	2	11	,495	1	,482
Malf. manos	1	7	,469	1	,494
Malf. pies	1	1	1,250	1	,264
Escoliosis	1	7	,469	1	,494
Hiperlaxitud articular	3	8	,808	1	,369
Alt. renales	1	3	,078	1	,780
Alt. genitales	2	3	1,667	1	,197
Alt. visuales	1	10	1,818	1	,178
Alt. auditivas	3	4	3,516	1	,061

Tabla 51

Estadísticos de comparación de las subescalas y totales de la prueba BPI-01 en función del sexo. Grupo deleción

	Hombre		Mujer		<i>t</i>	p (bilateral)
	<i>Media</i>	DT	<i>Media</i>	DT		
AUTFR	3	3,122	4,69	3,79	-1,134	,269
AUTGR	1,89	1,537	4,44	3,633	-1,992	,058
ESTFR	1,56	1,59	3	3,055	-1,313	,202
ESTGR	1,44	1,509	2,25	2,62	-,842	,408
AGRFR	0,89	2,028	2,06	2,175	-1,326	,198
AGRGR	0,56	1,13	2	1,751	-2,217	,037
TOTFR	5,44	6,002	9,75	7,767	-1,435	,165
TOTGR	3,89	3,333	8,69	7,031	-1,917	,068

AUTFR = Conducta de autolesión, frecuencia; AUTGR = Conducta de autolesión, gravedad; ESTFR = Conducta estereotipada, frecuencia; ESTGR = Conducta estereotipada, gravedad; AGRFR = Conducta agresiva, frecuencia; AGRGR = Conducta agresiva, gravedad; TOTFR = Total frecuencia; TOTGR = Total gravedad.

- Evaluación Diagnóstica para Discapitados Graves (DASH-II)

La Tabla 52 muestra los estadísticos y los resultados obtenidos en las subescalas y totales de la prueba DASH-II, en el grupo que presenta deleción. Se encontraron diferencias significativas en función del sexo en las subescalas humor - frecuencia (HUMFR) ($t = -2,073$; $p = 0,05$) y manía - frecuencia (MANFR) ($t = -2,214$; $p = 0,037$), al igual que la muestra total, más frecuente entre mujeres. En el grupo deleción y duplicación no se encontraron diferencias en función del sexo.

Tabla 52

Estadísticos de comparación de las subescalas y totales de la prueba DASH-II en función del sexo. Grupo deleción

	Hombre		Mujer		<i>t</i>	p (bilateral)
	<i>Media</i>	DT	<i>Media</i>	DT		
IMPFR	,89	1,269	1	,155	-,223	,826
IMPGR	,67	,707	,88	,957	-,569	,575
ORGFR	-	-	,19	,544	-1,024	,316
ORGGR	-	-	,06	,25	-,743	,465
HUMFR	,22	,667	1,25	1,39	-2,073	,050
HUMGR	,22	,667	,69	,793	-1,486	,151
MANFR	,22	,667	1,25	1,291	-2,214	,037
MANGR	,11	,333	,50	,632	-1,705	,102
AUTFR	3,33	2,449	2,56	2,308	,784	,441
AUTGR	2,44	2,297	1,88	1,784	,691	,496
ESTFR	1,11	1,537	2	1,789	-1,251	,224
ESTGR	,56	1,014	1,5	1,506	-1,673	,108
AGRFR	2,22	1,922	2,5	2,449	-,292	,773
AGRGR	1,44	1,236	1,88	1,928	-,601	,554
PSUFR	,50	,926	1,50	1,317	-1,915	,069
PSUGR	,38	,744	,81	,75	-1,351	,191
TOTFR	9	6,188	12	7,694	-,956	,350
TOTGR	5,78	4,944	8,19	5,776	-1,051	,304

IMPFR = Impulsos, frecuencia; IMPGR = Impulsos, gravedad; ORGFR = Orgánico, frecuencia; ORGGR = Orgánico, gravedad; ANSFR = Ansiedad, frecuencia; ANSGR = Ansiedad, gravedad; HUMFR = Humor, frecuencia; HUMGR = Humos, gravedad; MANFR = Manía, frecuencia; MANGR = Manía, gravedad; AUTFR = Autismo, frecuencia; AUTGR = Autismo, gravedad; ESQFR = Esquizofrenia, frecuencia; ESQGR = Esquizofrenia, gravedad; ESTFR = Estereotipias, frecuencia; ESTGR = Estereotipias, gravedad; AUTFR = Autoagresión, frecuencia; AUTGR = Autoagresión, gravedad; PSUFR = Problemas de sueño; frecuencia; PSUGR = Problemas de sueño, gravedad; TOTFR = Total frecuencia; TOTGR = Total gravedad.

6.4.2.2. Síntesis de las diferencias de media de las cohortes

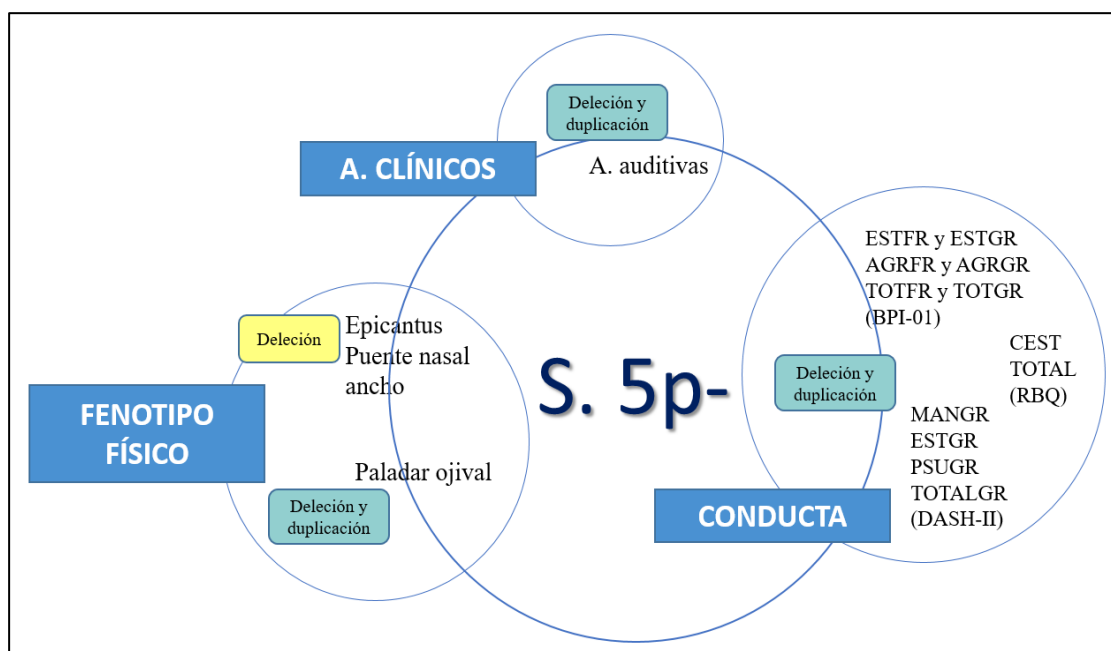
Las diferencias de media halladas en las dos submuestras en función de la existencia de una segunda alteración genética, se muestran en la Figura 37.

No se encuentran diferencias significativas, en función de una segunda alteración genética, en ninguno de los aspectos neonatales, en la cantidad de pérdida de material genético del brazo corto del cromosoma 5, ni en ninguna de las variables cognitivas. La presencia de epicantus y puente nasal ancho es más frecuente en el grupo que solo presenta deleción del brazo corto del cromosoma 5, y el paladar ojival y las alteraciones auditivas, en el que, además, presenta otra alteración genética.

Respecto a las variables conductuales, todos los aspectos en los que existen diferencias significativas son más frecuentes en el grupo con deleción del brazo corto del cromosoma 5 y otra alteración genética. En la prueba BPI-01 son más frecuentes la frecuencia y gravedad de las conductas estereotipadas, la conducta agresiva y el total de la prueba. También en la

Figura 37

Síntesis de las diferencias de medias en función de la existencia de una segunda alteración genética



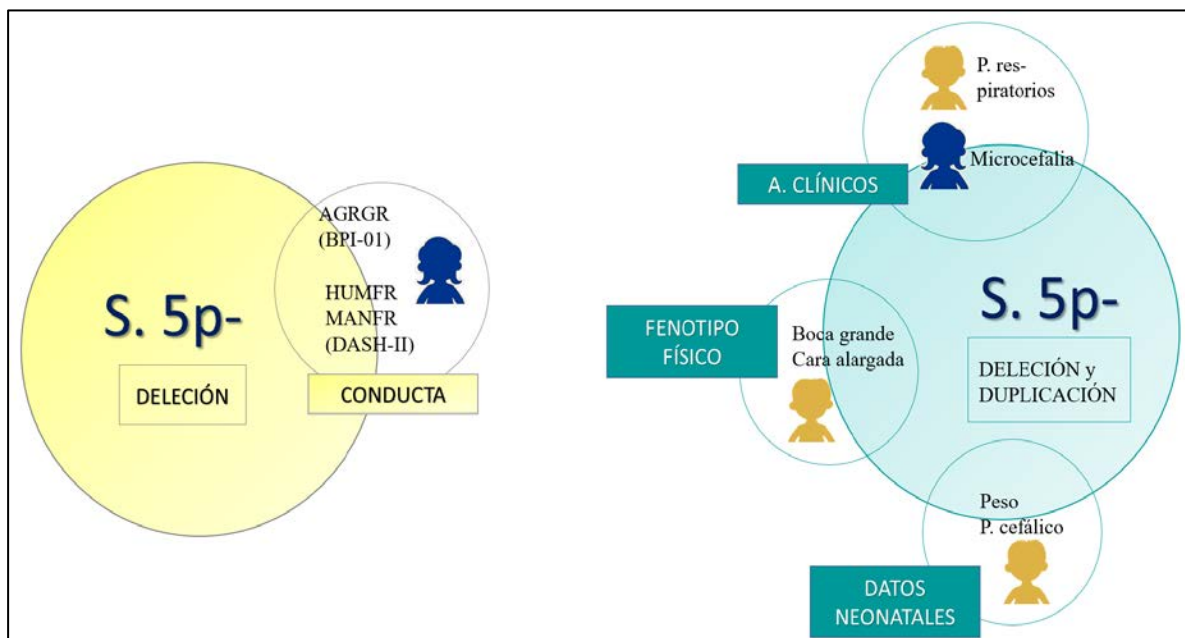
puntuación de conducta estereotipada y el total de la prueba RBQ, y en la gravedad de la manía, la conducta estereotipada, los problemas de sueño y el total de la prueba DASH-II.

La Figura 38 sintetiza las diferencias de media encontradas en los menores con S5p- en función del sexo, en cada una de las submuestras. En el grupo que presenta deleción solo existen diferencias en función del sexo en la subescala agresividad-gravedad (AGRGR) de la prueba BPI-01, y las subescalas humor - frecuencia (HUMFR) y manía - frecuencia (MANFR) de la prueba DASH-II, más frecuente entre las mujeres.

En el grupo con deleción y duplicación, existen diferencias en función del sexo en el peso al nacimiento, perímetro cefálico al nacimiento, boca grande, cara alargada y problemas respiratorios, a favor de los hombres. Sin embargo, en este grupo, la microcefalia es más frecuente entre las mujeres.

Figura 38

Síntesis de las diferencias de medias en función del sexo en cada cohorte



6.4.3. Correlaciones de las variables estudiadas en las cohortes

Con el objetivo de comprobar las correlaciones existentes en los dos grupos analizados, se realizaron distintos análisis de correlación mediante Pearson. Al igual que con la muestra total, se analizaron las correlaciones entre la pérdida de material genético y las manifestaciones clínicas, las variables cognitivas y las variables conductuales.

6.4.3.1. Correlación entre pérdida de material genético y manifestaciones clínicas en las cohortes

Los resultados del análisis de correlación entre tamaño de la pérdida y datos neonatales de ambos subgrupos, se recogen en las Tablas 53 y 54.

En el grupo que presenta delección en el brazo corto del cromosoma 5, el tamaño de la pérdida correlaciona significativamente con las dificultades de succión (DIFSUC) ($r = -,396, p = 0,050$), En el grupo con delección y duplicación, el tamaño de la pérdida correlaciona con el perímetro cefálico al nacimiento (PCEFNAC) ($r = -,499, p = 0,025$).

Tabla 53

Correlaciones de Pearson entre tamaño de la pérdida y datos neonatales. Grupo delección

	PÉRDIDA	EGEST	PESO NAC	TALLA NAC	PCEFNAC	DIFSUC
1. PÉRDIDA	-	,015	-,066	-,052	-,049	-,396*
2. EGEST		-	,809**	,878**	,649**	-,234
3. PESONAC			-	,854**	,755**	-,254
4. TALLANAC				-	,573**	-,246
5. PCEFNAC					-	-,227
6. DIFSUC						-

EGEST = Edad gestacional al nacimiento; PESONAC = Peso al nacimiento; TALLANAC = Talla al nacimiento; PCEFNAC = Perímetro cefálico al nacimiento; DIFSUC = Dificultades de succión; FENTOTAL = Total fenotipo; AMEDTOT = Total aspectos médicos. *La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral); **La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

Tabla 54

Correlaciones de Pearson entre tamaño de la pérdida y datos neonatales. Grupo deleción y duplicación

	PÉRDIDA	EGEST	PESO NAC	TALLA NAC	PCEFNAC	DIFSUC
1. PÉRDIDA	-	-,225	-,370	-,099	-,499*	-,071
2. EGEST		-	-,144	,284	,140	,265
3. PESONAC			-	,227	,781**	,176
4. TALLANAC				-	,498*	,310
5. PCEFNAC					-	,349
6. DIFSUC						-

EGEST = Edad gestacional al nacimiento; PESONAC = Peso al nacimiento; TALLANAC = Talla al nacimiento; PCEFNAC = Perímetro cefálico al nacimiento; DIFSUC = Dificultades de succión; FENTOTAL = Total fenotipo; AMEDTOT = Total aspectos médicos. *La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral); **La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

En el grupo que presenta deleción en el brazo corto del cromosoma 5, el tamaño de la pérdida correlaciona significativamente con las dificultades de succión (DIFSUC) ($r = -,396$, $p = 0,050$), En el grupo con deleción y duplicación, el tamaño de la pérdida correlaciona con el perímetro cefálico al nacimiento (PCEFNAC) ($r = -,499$, $p = 0,025$).

6.4.3.2. Correlación entre pérdida de material genético y variables cognitivas en las cohortes

Al igual que en la muestra total, en el grupo que presenta solo deleción del brazo corto del cromosoma 5, todas las áreas del Inventario de Desarrollo Battelle correlacionan significativamente con el tamaño de la pérdida de material genético en el cromosoma 5. El grupo con deleción y duplicación correlaciona significativamente con todas las áreas excepto el área personal ($r = -,377$, $p = 0,101$) y el área de lenguaje expresivo ($r = -,440$, $p = 0,52$) (Tablas 55 y 56).

Tabla 55*Correlaciones de Pearson entre tamaño de la pérdida y resultados en las áreas cognitivas. Grupo deleción*

	Pérdida	A. Personal	A. Adaptativa	A. Mot. Gruesa	A. Mot. Fina	A. Motora	A. Leng Recep	A. Leng Exp	A. Lenguaje	A. Cogn	TOTAL
Pérdida	-	-,572**	-,614**	-,572**	-,625**	-,645**	-,560**	-,716**	-,682**	-,613**	-,641**
A. Personal		-	,950**	,896**	,853**	,918**	,812**	,892**	,894**	,870**	,971**
A. Adaptativa			-	,931**	,881**	,946**	,841**	,877**	,896**	,891**	,977**
A. Motora Gr.				-	,878**	,983**	,831**	,823**	,857**	,877**	,949**
A. Motora Fina					-	,934**	,837**	,848**	,875**	,836**	,910**
A. Motora						-	,852**	,889**	,909**	,907**	,975**
A. Leng Recep							-	,848**	,939**	,796**	,873**
A. Leng Exp								-	,978**	,890**	,933**
A. Lenguaje									-	,887**	,945**
A. Cogn										-	,938**
TOTAL											-

** La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral)

Tabla 56

Correlaciones de Pearson entre tamaño de la pérdida y resultados en las áreas cognitivas. Grupo deleción y duplicación

	Pérdida	A. Personal	A. Adaptativa	A. Mot. Gruesa	A. Mot. Fina	A. Motora	A. Leng Recep	A. Leng Exp	A. Lenguaje	A. Cogn	TOTAL
Pérdida	-	-,377	-,468*	-,487*	-,469*	-,486*	-,563**	-,440	-,500*	-,524*	-,478*
A. Personal		-	,973**	,943**	,888**	,934**	,779**	,777**	,793**	,814**	,967**
A. Adaptativa			-	,951**	,886**	,938**	,797**	,774**	,799**	,843**	,970**
A. Motora Gr.				-	,948**	,992**	,835**	,832**	,850**	,865**	,974**
A. Motora Fina					-	,980**	,945**	,920**	,949**	,939**	,965**
A. Motora						-	,887**	,876**	,898**	,904**	,983**
A. Leng Recep							-	,920**	,972**	,945**	,895**
A. Leng Exp								-	,986**	,928**	,886**
A. Lenguaje									-	,954**	,907**
A. Cogn										-	,925**
TOTAL											-

*La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral); ** La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral)

6.4.3.3. Correlación entre pérdida de material genético y aspectos conductuales en las cohortes

Los resultados del análisis de correlación de Pearson realizado en cada una de las cohortes muestran que, en ninguna de ellas, el tamaño de la pérdida correlaciona significativamente con los aspectos analizados por el Cuestionario de Conducta Repetitiva (RBQ). Los resultados de los análisis realizados con los resultados de las otras dos escalas se muestran en las Tablas 57, 58 y 59.

a) Inventario de los Problemas de Conducta (BPI-01)

En la Tabla 57 se observa que en la prueba BPI-01, en el grupo de sujetos que presentan deleción, al igual que en la muestra total, el tamaño de la pérdida correlaciona significativamente con la frecuencia y gravedad de las conductas de autoagresión (AUTFR, $r = ,424$; $p = 0,035$; AUTGR, $r = ,431$; $p = 0,031$) y los totales de la prueba (TOTFR, $r = ,493$; $p = 0,013$; TOTGR, $r = ,490$; $p = 0,012$), siendo mayor la correlación en esta cohorte. También correlaciona de forma significativa con la frecuencia de la conducta estereotipada (ESTFR, $r = ,437$; $p = 0,029$) y la frecuencia y gravedad de la conducta agresiva (AGRFR, $r = ,424$; $p = 0,034$; AGRGR, $r = ,541$; $p = 0,005$).

En el grupo con deleción y duplicación, no existen correlaciones significativas entre ninguna de las áreas y el tamaño de la pérdida de material genético.

Tabla 57

Correlaciones de Pearson entre tamaño de la pérdida y los resultados de las subescalas y totales de la prueba BPI-01. Grupo deleción

	Pérdida	AUT FR	AUT GR	EST FR	EST GR	AGR FR	AGR GR	TOT FR	TOT GR
Pérdida	-	,424*	,431*	,437*	,354	,424*	,541**	,490*	,493*
AUTFR		-	,930**	,745**	,712**	,659**	,729**	,953**	,928**
AUTGR			-	,759**	,710**	,579**	,712**	,900**	,959**
ESTFR				-	,971**	,420*	,463*	,851**	,863**
ESTGR					-	,378	,406*	,812**	,833**
AGRFR						-	,874**	,768**	,666**
AGRGR							-	,781**	,778**
TOTFR								-	,963**
TOTGR									-

AUTFR = Conducta de autolesión, frecuencia; AUTGR = Conducta de autolesión, gravedad; ESTFR = Conducta estereotipada, frecuencia; ESTGR = Conducta estereotipada, gravedad; AGRFR = Conducta agresiva, frecuencia; AGRGR = Conducta agresiva, gravedad; TOTFR: Total frecuencia; TOTGR = Total gravedad. ** La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral). *La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

b) Evaluación Diagnóstica para Discapitados Graves (DASH-II)

La Tabla 58 muestra que, en el grupo con deleción presenta una correlación significativa entre el tamaño de la pérdida y dos subáreas de la prueba DASH-II, la frecuencia de la conducta manía (MANFR, $r = ,431$; $p = ,036$), y la frecuencia de las estereotipias (ESTFR, $r = ,436$; $p = ,033$). En el grupo con deleción y duplicación (Tabla 49) correlaciona la frecuencia de la conducta manía (MANFR, $r = ,488$; $p = ,029$) y la gravedad de la puntuación total de la prueba (TOTGR, $r = ,516$; $p = ,020$). Estas correlaciones son superiores a las de la muestra total, aunque en ésta existen más aspectos que correlacionan con la pérdida de material genético.

Tabla 58

Correlaciones de Pearson entre tamaño de la pérdida y subescalas y total de la prueba DASH-II. Grupo deleción

	Pérdida	IMP FR	IMP GR	ORG FR	ORG GR	HUM FR	HUM GR	MAN FR	MAN GR	AUT FR	AUT GR	EST FR	EST GR	AGR FR	AGR GR	PSU FR	PSU GR	TOT FR	TOT GR
Pérdida	-	,226	,200	,230	,221	,387	,376	,421*	,341	,098	,004	,436*	,372	,252	,280	,369	,368	,399	,359
IMPFR		-	,895**	,010	,007	,361	,486*	,174	,273	,438*	,220	,509**	,232	,308	,351	,347	,484*	,509*	,550**
IMPGR			-	,066	,048	,167	,225	,056	,152	,374	,256	,318	,164	,409*	,471*	,183	,241	,312	,520**
ORGFR				-	,417*	,550**	,423*	,659**	-,013	-,264	-,205	-,167	-,100	,288	,270	,495*	,382	,268	,121
ORGGR					-	,184	,130	,368	,234	-,075	-,009	,039	,125	,335	,280	,139	,093	,177	,215
HUMFR						-	,962**	,728**	,351	,077	-,097	,362	,198	,164	,158	,860**	,861**	,750**	,387
HUMGR							-	,701**	,411*	,117	-,084	,444*	,228	,116	,116	,825**	,904**	,764**	,411*
MANFR								-	,676**	,052	,004	,343	,308	,406*	,392	,741**	,722**	,654**	,490*
MANGR									-	,390	,348	,632**	,603**	,406*	,455*	,445*	,496*	,574**	,679**
AUTFR										-	,886**	,565**	,477*	,586**	,545**	,107	,144	,598**	,737**
AUTGR											-	,403*	,571**	,564**	,547**	-,012	-,020	,444*	,735**
ESTFR												-	,847**	,272	,424*	,452*	,530**	,700**	,738**
ESTGR													-	,297	,474*	,342	,350	,557**	,779**
AGRFR														-	,943**	,307	,231	,497*	,736**
AGRGR															-	,319	,247	,476*	,808**
PSUFR																-	,956**	,811**	,520**
PSUGR																	-	,829**	,528**
TOTFR																		-	,798**
TOTGR																			-

IMPFR = Impulsos, frecuencia; IMPGR = Impulsos, gravedad; ORGFR = Orgánico, frecuencia; ORGGR = Orgánico, gravedad; ANSFR = Ansiedad, frecuencia; ANSGR = Ansiedad, gravedad; HUMFR = Humor, frecuencia; HUMGR = Humor, gravedad; MANFR = Manía, frecuencia; MANGR = Manía, gravedad; AUTFR = Autismo, frecuencia; AUTGR = Autismo, gravedad; ESQFR = Esquizofrenia, frecuencia; ESQGR = Esquizofrenia, gravedad; ESTFR = Estereotipias, frecuencia; ESTGR = Estereotipias, gravedad; AUTFR = Autoagresión, frecuencia; AUTGR = Autoagresión, gravedad; PSUFR = Problemas de sueño, frecuencia; PSUGR = Problemas de sueño, gravedad; TOTFR = Total frecuencia; TOTGR = Total gravedad. *La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral); **La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral)

Tabla 59

Correlaciones de Pearson entre tamaño de la pérdida y subescalas y total de la prueba DASH-II. Grupo delección y duplicación

	Pérdida	IMP FR	IMP GR	ORG FR	ORG GR	HUM FR	HUM GR	MAN FR	MAN GR	AUT FR	AUT GR	EST FR	EST GR	AGR FR	AGR GR	PSU FR	PSU GR	TOT FR	TOT GR	
Pérdida	-	,264	,226	,069	-	,090	,111	,488*	,377	,240	,222	,365	,426	,344	,380	,435	,407	-,357	,516*	
IMPFR		-	,903**	,487*	-	,431	,524*	,321	-,294	,315	,045	,316	-,028	,084	,047	,212	,049	,320	,204	
IMPGR			-	,582**	-	,325	,483*	,290	-,349	,288	,000	,258	-,023	,015	-,041	,035	-,013	,320	,148	
ORGFR				-	-	,088	,236	,551*	-,232	,257	-,157	,510*	,169	-,088	-,207	-,141	-,076	-	-,011	
ORGGR					-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
HUMFR						-	,924**	,396	,019	,587**	,327	,367	,077	,269	,187	,552*	,179	,764*	,402	
HUMGR							-	,471*	,077	,644**	,412	,460*	,225	,160	,080	,562**	,339	,764*	,512*	
MANFR								-	,502*	,527*	,275	,605**	,407	,452*	,370	,422	,388	,361	,597**	
MANGR									-	,203	,367	,265	,424	,291	,331	,530*	,567**	,146	,587**	
AUTFR										-	,839**	,726**	,571**	,311	,274	,330	,255	,938**	,739**	
AUTGR											-	,516*	,646**	,317	,346	,281	,339	,762*	,807**	
ESTFR												-	,825**	,370	,312	,241	,179	,891**	,669**	
ESTGR													-	,396	,403	,151	,282	,529	,762**	
AGRFR														-	,981**	,192	,106	,780*	,637**	
AGRGR															-	,209	,141	,782*	,650**	
PSUFR																-	,840**	-,124	,548*	
PSUGR																	-	-,458	,583**	
TOTFR																		-	,842**	
TOTGR																			-	-

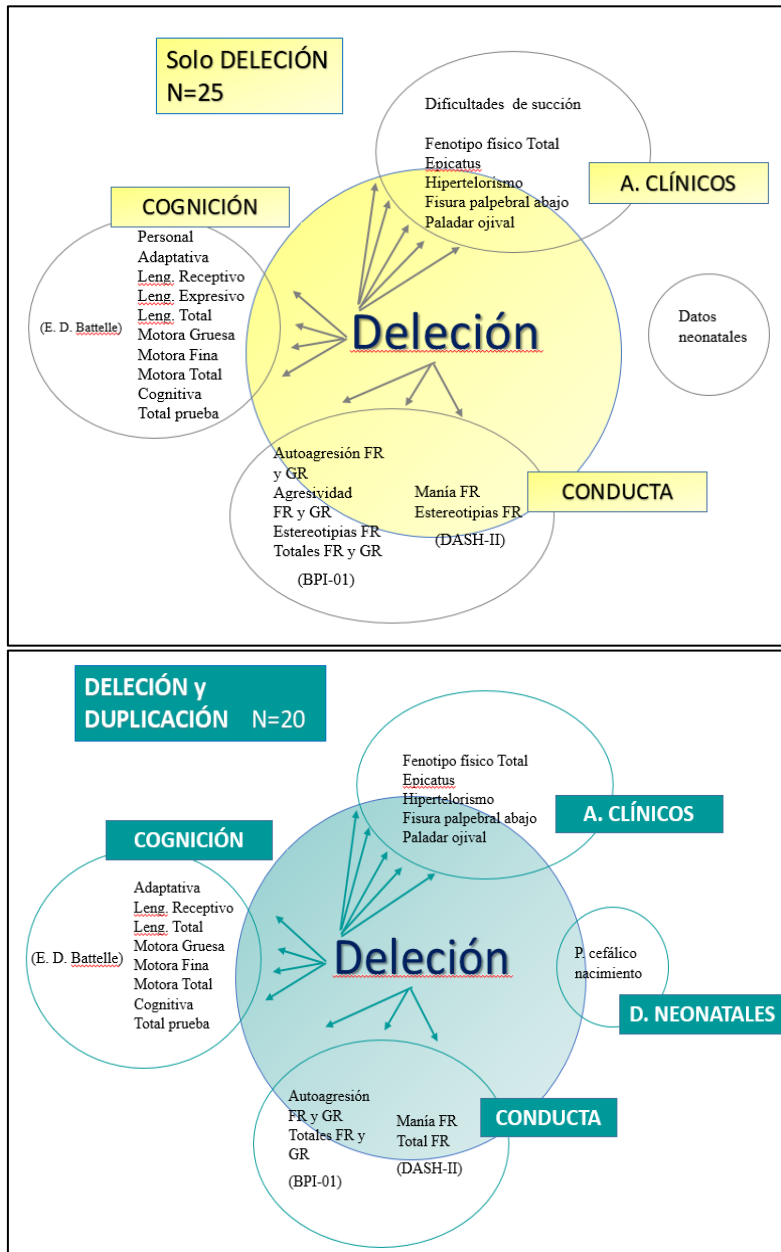
IMPFR = Impulsos, frecuencia; IMPGR = Impulsos, gravedad; ORGFR = Orgánico, frecuencia; ORGGR = Orgánico, gravedad; ANSFR = Ansiedad, frecuencia; ANSGR = Ansiedad, gravedad; HUMFR = Humor, frecuencia; HUMGR = Humor, gravedad; MANFR = Manía, frecuencia; MANGR = Manía, gravedad; AUTFR = Autismo, frecuencia; AUTGR = Autismo, gravedad; ESQFR = Esquizofrenia, frecuencia; ESQGR = Esquizofrenia, gravedad; ESTFR = Estereotipias, frecuencia; ESTGR = Estereotipias, gravedad; AUTFR = Autoagresión, frecuencia; AUTGR = Autoagresión, gravedad; PSUFR = Problemas de sueño; frecuencia; PSUGR = Problemas de sueño, gravedad; TOTFR = Total frecuencia; TOTGR = Total gravedad. *La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral); **La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral)

6.4.3.4. Síntesis de las correlaciones de la pérdida de material genético en las cohortes

A modo de síntesis, la Figura 39 muestra los diferentes aspectos que correlacionan significativamente con la pérdida de material genético en cada una de las cohortes. La Figura 32, explicada con anterioridad, representa dichos resultados en la muestra total.

Figura 39

Síntesis de los correlatos de la pérdida de material genético en el grupo con delección (arriba) y el grupo con delección y duplicación (abajo)



En el grupo que presenta delección en el brazo corto del cromosoma 5, el tamaño de la pérdida correlaciona significativamente con las dificultades de succión, mientras que en el grupo con delección y duplicación, el tamaño de la pérdida correlaciona con el perímetro cefálico al nacimiento. Al igual que en la muestra total, en el grupo que presenta solo delección del brazo corto del cromosoma 5, todas las áreas del Inventario de Desarrollo Battelle correlacionan significativamente con el tamaño de la pérdida de material genético en dicho cromosoma. En el grupo con delección y duplicación, el área personal y el área de lenguaje expresivo no correlacionan con la pérdida.

En la prueba BPI-01, en el grupo de sujetos que presentan delección, el tamaño de la pérdida correlaciona significativamente con la frecuencia y gravedad de las conductas de autoagresión, agresividad y los totales de la prueba; y con la frecuencia de la conducta estereotipada. En el grupo con delección y duplicación no existen correlaciones significativas entre ninguna de las áreas y el tamaño de la pérdida de material genético. Ninguna de las dos cohortes presenta correlaciones entre el tamaño de la pérdida de material del cromosoma 5 y los resultados de la prueba RBQ. El grupo con delección presenta una correlación significativa entre el tamaño de la pérdida y dos subáreas de la prueba DASH-II, la frecuencia de la conducta manía y la frecuencia de las estereotipias. En el grupo con delección y duplicación correlaciona la frecuencia de la conducta manía y la gravedad de la puntuación total de la prueba.

6.5. Análisis de regresión. Modelos predictivos

En función de los resultados obtenidos y para analizar la capacidad predictiva de algunas variables presentes en las hipótesis planteadas, se realizaron diferentes análisis de regresión múltiple con el método *stepwise* (Efroymsen, 1960). Todos los análisis se llevaron a cabo teniendo en cuenta la muestra total. En aquellos casos en los que los

análisis estadísticos anteriores mostraban cambios en la relación entre variables en función de las cohortes descritas, los análisis de regresión también se realizaron en estos dos grupos.

6.5.1. Regresión entre nivel cognitivo global y datos genéticos

Para establecer la relación entre los aspectos genéticos y el perfil cognitivo de los menores de la muestra se realizó un análisis de regresión múltiple con el método *stepwise*. Se estableció como variable dependiente la puntuación global obtenida en el Inventario de Desarrollo Battelle y como predictores, la pérdida de material genético y la existencia de otra alteración genética, diferente de la delección presente en el brazo corto del cromosoma 5. Los dos predictores fueron seleccionados en la ecuación final.

El modelo 2 consigue explicar un 37,1% de la varianza del criterio. El resumen de los modelos resultantes se presenta en la Tabla 60.

Los resultados del análisis de varianza se presentan en la Tabla 61. El modelo que incorpora las dos variables relevantes, resulta significativo al 99%.

Tabla 60

Resumen de los modelos resultantes para las variables predictoras del nivel cognitivo

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típico	Estadísticos del cambio		
					Cambio en R cuadrado	Cambio en F	Sig. del cambio en F
1	,491 ^a	,241	,224	125,765	,241	13,670	,001
2	,632 ^b	,400	,371	113,201	,158	11,075	,002

Variable dependiente: Nivel cognitivo. Variables predictoras: a.Tamaño de la pérdida.

Variables predictoras. b.Tamaño de la pérdida, duplicación.

Tabla 61

Resumen del análisis de varianza para las variables predictoras del nivel cognitivo

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
	Regresión	358131,539	2	179065,770	13.974	.000022
2	Residuo	538207,261	42	12814,459		
	Total	896338,800	44			

Variable dependiente: Nivel cognitivo

Variables predictoras: Tamaño de la pérdida, duplicación

Tabla 62

Coefficientes del modelo para las variables predictoras del nivel cognitivo

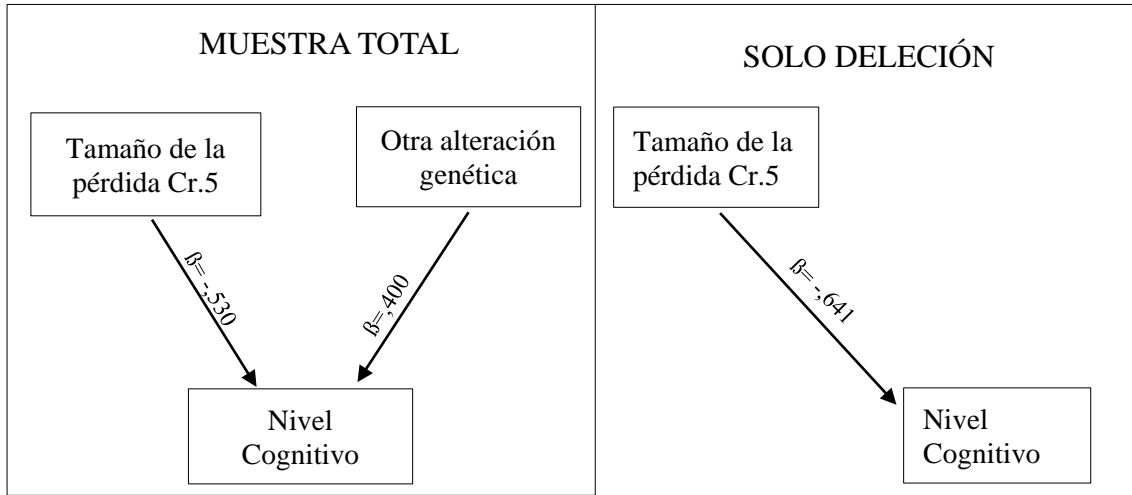
	Coeficientes no estandarizados		Coefic. estandarizado	t	Sig.	Intervalo de confianza para β al 95%	
	B	Error típico	Beta			Límite inferior	Límite superior
(Constante)	482,753	52,009		9,266	1,0381E-11	377,614	587,893
Pérdida	-9,252	2,096	-,530	-4,414	,000069	-13,482	-5,023
Duplicación	-114,253	34,332	,400	-3,328	,002	-183,537	-44,969

Como puede observarse, la aportación de la variable *pérdida*, es alta e inversa ($\beta = -.530$), es decir, cuanto mayor pérdida de material genético, menor nivel cognitivo, La aportación de la variable *duplicación* es alta y directa ($\beta = ,400$), cuando existe duplicación, aumenta el nivel cognitivo (Tabla 62).

La Figura 40, muestra la representación gráfica del modelo en el grupo de la muestra total, y en el que solo presenta delección del brazo corto del cromosoma 5. En éste segundo, la pérdida de material genético en dicho cromosoma, tiene mayor peso a la hora de determinar el nivel cognitivo del sujeto.

Figura 40

Representación gráfica del modelo predictor de la variable nivel cognitivo. Muestra total y grupo deleción



6.5.2. Regresión entre problemas de conducta, nivel cognitivo, variables genéticas y edad

Para analizar la relación entre los problemas de conducta, el desarrollo cognitivo global, las variables genéticas y la edad, se realizó un análisis de regresión múltiple con el método *stepwise* con los resultados de las tres pruebas aplicadas: el Inventario de Problemas de Conducta (BPI-01), el Cuestionario de Conducta Repetitiva (RBQ) y la Evaluación Diagnóstica para Discapacitados Graves (DASH-II). En las pruebas RBQ y DASH-II, la varianza explicada por cada uno de los modelos resultantes, no fue significativa.

Los resultados del Inventario de Problemas de Conducta (BPI-01) se analizaron en los tres grupos de sujetos descritos, la muestra total y las dos cohortes.

6.5.2.1. Regresión entre frecuencia de problemas de conducta, nivel cognitivo, variables genéticas y edad, en la muestra total.

Para analizar la relación existente entre la puntuación total de la frecuencia de los problemas de conducta (BPI-FR) y el desarrollo cognitivo global, las variables genéticas y la edad, se realizó el citado análisis de regresión múltiple con el método *stepwise*. Se estableció como variable dependiente la puntuación total de la frecuencia de los problemas de conducta (BPI-FR), y como predictores, el tamaño de la pérdida de material genético del cromosoma 5, la existencia o no de otra alteración genética, la puntuación global obtenida en el Inventario de Desarrollo Battelle y la edad de los participantes. En la ecuación final se incluyeron todos los predictores, excepto el tamaño de la pérdida.

El modelo explica el 38,7% de la varianza del criterio. El resumen de los modelos resultantes se presenta en la Tabla 63.

Tabla 63

Resumen de los modelos resultantes para las variables predictoras de la frecuencia de los problemas de conducta

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típico	Estadísticos del cambio		
					Cambio en R cuadrado	Cambio en F	Sig. del cambio en F
1	,386 ^a	,149	,129	7,515	,149	7,531	,009
2	,528 ^b	,279	,245	6,998	,130	7,589	,009
3	,622 ^c	,387	,342	6,534	,107	7,181	,011
4	,674 ^d	,455	,400	6,238	,068	4,978	,031
5	,655 ^e	,429	,387	6,304	-,026	1,873	,179

Variable dependiente: Puntuación total de la frecuencia de los problemas de conducta del BPI-01.
 Variables predictoras: a. Existencia de duplicación. b. Tamaño de la pérdida, existencia duplicación.
 c. Tamaño de la pérdida, existencia duplicación, edad. d. Tamaño de la pérdida, existencia duplicación, nivel cognitivo, edad. e. Existencia duplicación, nivel cognitivo, edad.

La Tabla 64 muestra los resultados del análisis de varianza. El modelo seleccionado resulta significativo al 99%.

El peso de las variables seleccionadas se muestra en la Tabla 65. La variable que mejor predice la variabilidad de los resultados en la prueba BPI-01 es la *edad* del sujeto. Su contribución es $\beta=,606$, con una probabilidad asociada de 0,0002. Cuanto mayor es la edad del sujeto, mayor es la puntuación total de frecuencia en el Inventario de los Problemas de Conducta. Es decir, mayor es la frecuencia de dichos problemas.

Tabla 64

Resumen del análisis de varianza para las variables predictoras de la frecuencia de los problemas de conducta

Modelo	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	1224,426	3	408,142	10,269	,000036
5 Residuo	1629,574	41	39,746		
Total	2854,000	44			

Variable dependiente: Puntuación total de la frecuencia de los problemas de conducta del BPI-01.

Variables predictoras: Existencia de duplicación, nivel cognitivo, edad.

Tabla 65

Coefficientes del modelo para las variables predictoras de la frecuencia de los problemas de conducta

	Coeficientes no estandarizados		Coefic. estandarizado		Intervalo de confianza para β al 95%		
	B	Error típico	Beta	t	Sig.	Límite inferior	Límite superior
(Constante)	7,062	2,560		2,759	,009	1,892	12,232
Duplicación	5,745	2,039	,356	2,818	,007	1,628	9,863
Edad	,113	,028	,606	4,098	,000192	,057	,169
Nivel cogn.	-,032	,009	-,573	-3,789	,000488	-,050	-,015

El peso del *nivel cognitivo* es $\beta=,573$, cuanto menor nivel cognitivo mayor presencia de problemas de conducta, y el de la variable *duplicación* es $\beta=,356$, por lo que la existencia de una segunda alteración genética también los incrementará.

6.5.2.2. Regresión entre frecuencia de problemas de conducta, nivel cognitivo, variables genéticas y edad, en el grupo con delección

Al igual que en el apartado anterior, para analizar la relación existente entre la puntuación total de la frecuencia de los problemas de conducta (BPI-FR) y el desarrollo cognitivo global, el tamaño de la pérdida de material del brazo corto del cromosoma 5 y la edad de los sujetos en el subgrupo que presenta delección del cromosoma 5, se realizó un análisis de regresión múltiple con el método *stepwise*. Se estableció como variable dependiente la puntuación total de la frecuencia de los problemas de conducta (BPI-FR), y como predictores, el tamaño de la pérdida de material genético del cromosoma 5, la puntuación global obtenida en el Inventario de Desarrollo Battelle y la edad de los participantes.

El resumen de los modelos resultantes se presenta en la Tabla 66. Como puede verse, el modelo 2 explica el 36,8% de la varianza del criterio. La variable *pérdida de material genético del cromosoma 5* fue excluida.

Los resultados del análisis de varianza se presentan en la Tabla 67. El modelo resultante es significativo al 99%.

La contribución de los predictores a la explicación de la variable *Puntuación total de la frecuencia de los problemas de conducta del BPI-01*, se muestra en la Tabla 68. A diferencia de lo que ocurre en la muestra total, la variable que más contribuye a la predicción de la frecuencia de los problemas de conducta, es el nivel cognitivo $\beta=-.794$.

Tabla 66

Resumen de los modelos resultantes para las variables predictoras de la frecuencia de los problemas de conducta. Grupo deleción

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típico	Estadísticos del cambio		
					Cambio en R cuadrado	Cambio en F	Sig. del cambio en F
1	,496 ^a	0,246	0,213	6,530	0,246	7,485	0,012
2	,648 ^b	,420	,368	5,853	,175	6,632	,017

Variable dependiente: Puntuación total de la frecuencia de los problemas de conducta del BPI-01.

Variables predictoras: a. Nivel cognitivo. b. Nivel cognitivo, edad.

Tabla 67

Resumen del análisis de varianza para las variables predictoras de la frecuencia de los problemas de conducta. Grupo deleción

Modelo	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.	
2	Regresión	546,382	2	273,191	7,975	,00248
	Residuo	753,618	22	34,255		
	Total	1300,00	24			

Variable dependiente: Puntuación total de la frecuencia de los problemas de conducta del BPI-01.

Variables predictoras: Nivel cognitivo, edad.

Tabla 68

Coefficientes del modelo para las variables predictoras de la frecuencia de los problemas de conducta. Grupo deleción

	Coeficientes no estandarizados		Coef. estandarizado		Sig.	Intervalo de confianza para β al 95%	
	B	Error típico	Beta	t		Límite inferior	Límite superior
(Constante)	10,527	2,918		3,607	,002	4,475	16,579
Nivel cogn.	-,037	,009	-,794	-3,945	,001	-,056	-,017
Edad	,089	,034	,489	2,575	,017	,017	,160

Al ser negativa, cuanto menor es el nivel cognitivo, más frecuentes los problemas de conducta.

El análisis de las variables en el grupo con deleción y duplicación, no resultó significativo.

La Figura 41 muestra la representación gráfica del modelo sobre la puntuación total de la frecuencia de los problemas de conducta en la población total, y la Figura 42 en el grupo con deleción del brazo corto del cromosoma 5.

Figura 41

Representación gráfica del modelo sobre la variable frecuencia de problemas de conducta (BPI-01-FR). Muestra total

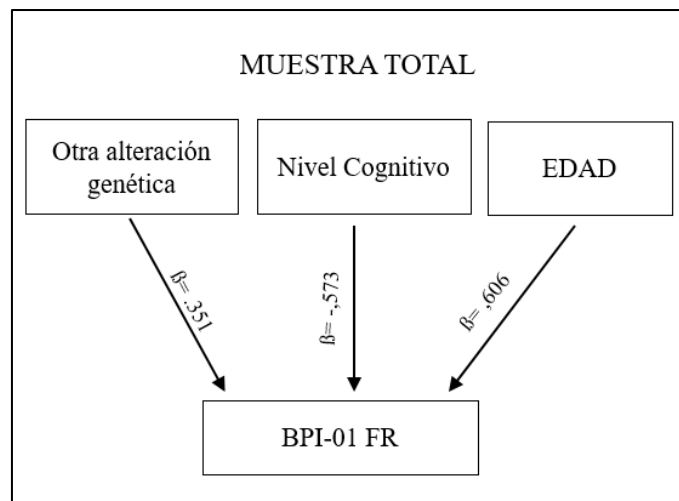
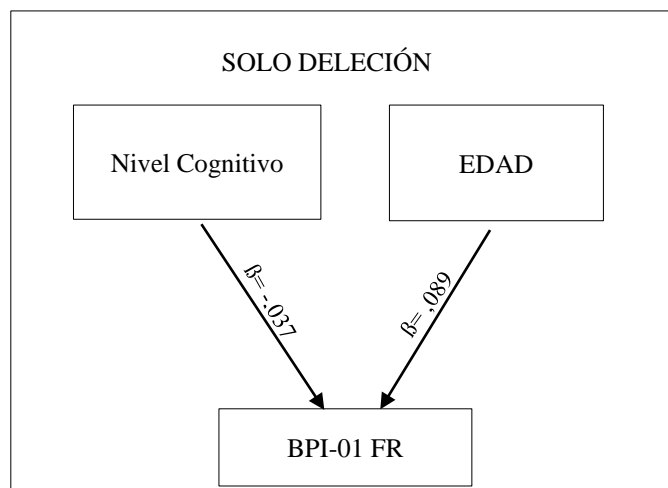


Figura 42

Representación gráfica del modelo sobre la variable frecuencia de problemas de conducta (BPI-01-FR). Grupo deleción



6.5.3. Regresión entre frecuencia de estereotipias, nivel cognitivo, variables genéticas y edad

Tras analizar las diferentes subáreas que componen el Inventario de Problemas de Conducta (BPI-01) en los diferentes grupos, se procedió a analizar cada una de las subáreas en los tres grupos de sujetos.

Se encontraron dos modelos significativos en el subárea de *estereotipias-frecuencia*, uno en el grupo total de la muestra, y otro en el grupo con delección del brazo corto del cromosoma 5.

6.5.3.1. Regresión entre frecuencia de estereotipias, nivel cognitivo, variables genéticas y edad, en el total de la muestra

Para analizar la relación entre el nivel cognitivo, los datos genéticos, la edad y la frecuencia de la conducta estereotipada en la muestra total, se realizó un análisis de regresión múltiple. Se estableció como variable dependiente la puntuación obtenida en el subárea de *estereotipias-frecuencia* del BPI-01 y como predictores, el tamaño de la pérdida de material genético en el cromosoma 5, la existencia de duplicación, el nivel cognitivo y la edad. El tamaño de la pérdida fue excluido como predictor.

La Tabla 69 muestra el resumen de los modelos resultantes. El modelo 5 explica el 43.2% de la variabilidad de la conducta estereotipada de los sujetos de la muestra.

Los resultados del análisis de varianza se presentan en la Tabla 70. El modelo es significativo al 99%.

La Tabla 71 presenta el peso de cada una de las variables incluidas en el modelo. El *nivel cognitivo* es la variable que más contribuye a la predicción del resultado de la

variable dependiente, *frecuencia conducta estereotipada* (BPI-01). Su peso es $\beta = -.579$, muy parecido al de la variable *edad*, $\beta = .554$.

Tabla 69

Resumen de los modelos resultantes para las variables predictoras de la frecuencia de estereotipias. Muestra total.

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típico	Estadísticos del cambio		
					Cambio en R cuadrado	Cambio en F	Sig. del cambio en F
1	,463 ^a	,0214	,196	3,193	,214	11,727	,001
2	,546 ^b	,298	,265	3,053	,084	5,027	,030
3	,608 ^c	,369	,323	2,929	,071	4,613	,038
4	,689 ^d	,475	,422	2,707	,105	8,012	,007
5	,686 ^e	,471	,432	2,683	-,004	,267	,608

Variable dependiente: Puntuación de la frecuencia conducta estereotipada del BPI-01.
 Variables predictoras: a. Duplicación. b. Duplicación, tamaño de la pérdida. c. Duplicación, tamaño de la pérdida, edad. d. Duplicación, tamaño de la pérdida, edad, nivel cognitivo. e. Duplicación, edad, nivel cognitivo.

Tabla 70

Resumen del análisis de varianza para las variables predictoras de la frecuencia de estereotipias. Muestra total.

Modelo	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	262,712	3	87,571	12,168	,000008
5 Residuo	295,066	41	7,197		
Total	557,778	44			

Variable dependiente: Puntuación de la frecuencia conducta estereotipada del BPI-01.
 Variables predictoras: Duplicación, nivel cognitivo, edad.

Tabla 71

Coefficientes del modelo para las variables predictoras de la frecuencia de estereotipias. Muestra total.

	Coeficientes no estandarizados		Coefic. estandarizado	t	Sig.	Intervalo de confianza para β al 95%	
	B	Error típico	Beta			Límite inferior	Límite superior
(Constante)	2,363	1,089		2,169	,036	,163	4,563
Duplicación	2,971	,868	,417	3,424	,001	1,219	4,723
Edad	,046	,012	,554	3,893	,00036	,022	,070
Nivel cogn.	-,014	,004	-,579	-3,973	,00028	-,022	-,007

6.5.3.2. Regresión entre frecuencia de estereotipias, nivel cognitivo, variables genéticas y edad, en las cohortes

Tras analizar las variables predictoras de la frecuencia de la conducta estereotipada en la muestra total, se realizó un análisis de regresión múltiple en las dos cohortes. Se estableció como variable dependiente la puntuación obtenida en el subárea de *estereotipias-frecuencia* del BPI-01 y como predictores, el tamaño de la pérdida de material genético en el cromosoma 5, el nivel cognitivo y la edad. En el grupo con delección y duplicación no hubo ningún modelo resultante del análisis.

En el grupo con solo delección del brazo corto del cromosoma 5, el modelo resultante incluyó las variables nivel cognitivo y edad, y excluyó el tamaño de la pérdida como predictor.

El resumen del modelo se presenta en la Tabla 72. Como se puede ver, explica el 45,3% de la variabilidad de la frecuencia de la conducta estereotipada en el grupo con solo delección. Los resultados del análisis de varianza se presentan en la Tabla 73. El modelo resulta significativo al 99%.

Tabla 72

Resumen de los modelos resultantes para las variables predictoras de la frecuencia de estereotipias. Grupo deleción

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típico	Estadísticos del cambio		
					Cambio en R cuadrado	Cambio en F	Sig. del cambio en F
1	,492 ^a	,242	,209	2,382	,242	7,360	,012
2	,706 ^b	,499	,453	1,981	,256	11,243	,003

Variable dependiente: Puntuación de la frecuencia conducta estereotipada del BPI-01.

Variables predictoras: a. Nivel cognitivo. b. Nivel cognitivo, edad.

Tabla 73

Resumen del análisis de varianza para las variables predictoras de la frecuencia de estereotipias. Grupo deleción.

Modelo	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.	
1	Regresión	85,888	2	42,944	10,941	,00005
2	Residuo	86,352	22	3,925		
	Total	172,240	24			

Variable dependiente: Puntuación de la frecuencia conducta estereotipada del BPI-01.

Variables predictoras: nivel cognitivo, edad.

El peso de las variables seleccionadas en el modelo se muestra en la Tabla 71. La variable nivel cognitivo es la que más contribuye a la puntuación de la frecuencia de la conducta estereotipada en la prueba BPI-0, $\beta = -,799$.

Como en los modelos anteriores, la relación es negativa, por lo que cuanto menor es el nivel cognitivo de los sujetos, mayor es la frecuencia de la conducta estereotipada.

Tabla 74

Coefficientes del modelo para las variables predictoras de la frecuencia de estereotipias. Grupo deleción.

	Coeficientes no estandarizados		Coefic. estandarizado		Intervalo de confianza para β al 95%		
	B	Error típico	Beta	t	Sig.	Límite inferior	Límite superior
(Constante)	2,992	,988		3,029	,006	,944	5,041
Nivel cogn.	-,014	,003	-,799	-,4,527	,0002	-,021	-,008
Edad	,039	,012	,592	3,353	,003	,015	,063

La Figura 43 muestra la representación gráfica del modelo sobre la puntuación de la frecuencia de la conducta estereotipada en la población total, y la Figura 44 en el grupo con deleción del cromosoma 5.

Figura 43

Representación gráfica del modelo sobre la variable frecuencia de conducta estereotipada. Muestra total

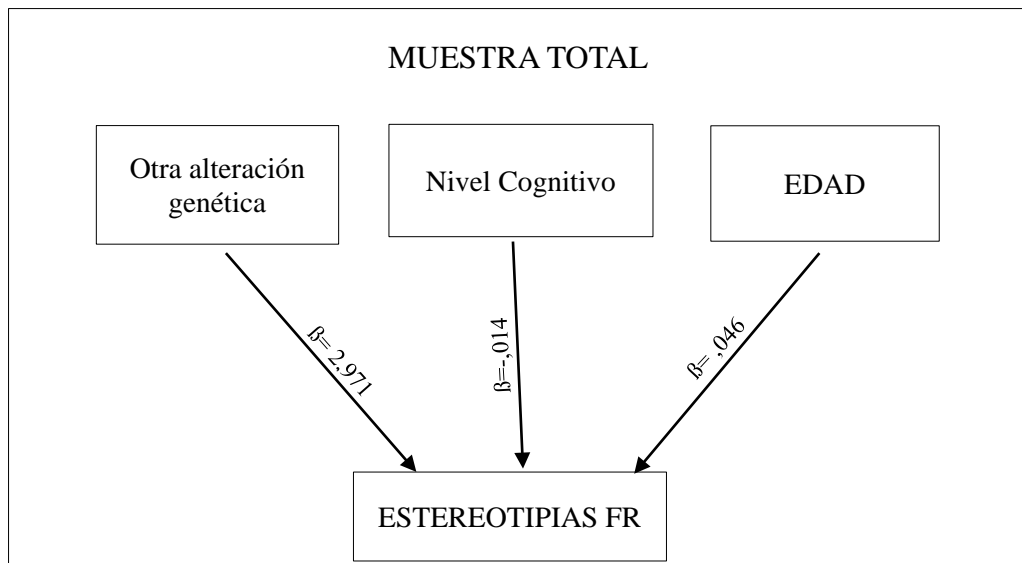
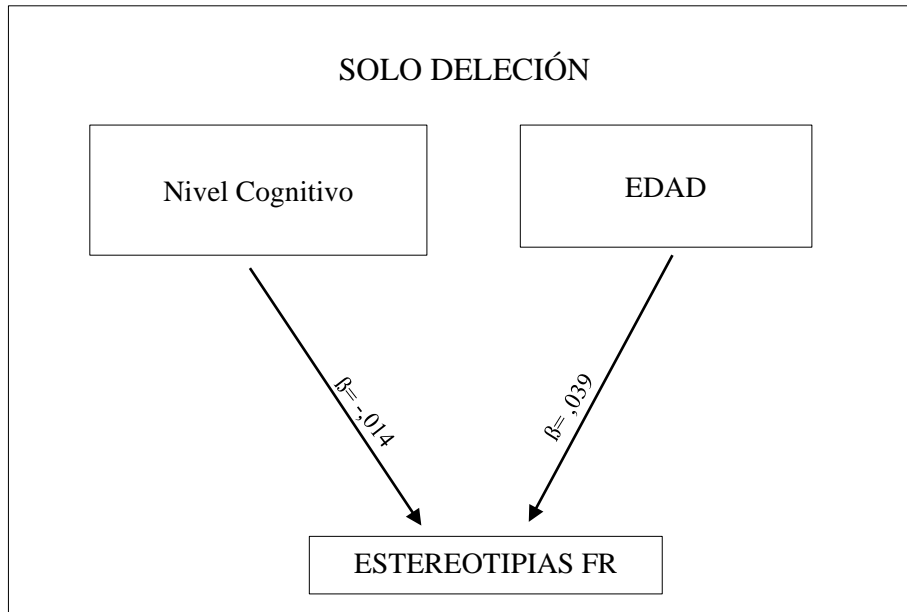


Figura 44

Representación gráfica del modelo sobre la variable frecuencia de la conducta estereotipada .Grupo deleción.



DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

*Lo que vemos cambia lo que sabemos. Lo
que conocemos cambia lo que vemos.*

Jean Piaget

A continuación se presenta la discusión de los resultados obtenidos en la presente investigación, en la que se han estudiado y descrito las características biomédicas, cognitivas y conductuales de los menores con S5p-, y se han analizado desde un enfoque interdisciplinar, con la finalidad de perfilar un modelo explicativo e identificar líneas de referencia para su atención educativa.

Como se ha visto, el S5p- es una ER de baja prevalencia y con un escaso número de investigaciones previas. Debido a la repercusión familiar, educativa, médica y social de la enfermedad, los datos recogidos y analizados en esta memoria de tesis tienen una gran importancia en el ámbito psicométrico para establecer la prevalencia y características del S5p-. Se trata del primer estudio completo en población española y el primer estudio realizado con una muestra compuesta íntegramente por menores, con la dificultad que esto conlleva.

Los investigadores responsables de este trabajo, disponen así mismo de datos de individuos con S5p-, mayores de 14 años que no han sido incluidos en este trabajo. El estudio se ha centrado en sujetos en edad pediátrica, con el fin de establecer modelos de intervención tempranos, ya que se considera que pueden ser un factor determinante en la mejora de la calidad de vida. Las familias de los pacientes de corta edad son los que presentan mayor incertidumbre ante el desconocimiento generalizado existente sobre el Síndrome. Estos datos permitirán la elaboración de una guía clínica en la que se incluya la comorbilidad del trastorno con otras alteraciones que den a conocer la patología a todos los especialistas que pueden estar implicados en el manejo de los sujetos con S5p-.

7.1. Descripción de la cohorte española en edad pediátrica con S5p-

El primer objetivo de nuestro trabajo era describir las características de la población española en edad pediátrica con S5p-. La muestra de nuestro estudio está compuesta por menores de entre 7 meses, y 13 años y 1 mes. No existe ningún grupo descrito de personas con S5p- que se componga, únicamente, de sujetos en edad pediátrica. La cohorte italiana (Cerrutti Mainardi, 2006), y la brasileña (Honjo et al., 2018) incluyen sujetos de edad adulta, hasta 61 y 40 años respectivamente, y el grupo americano estudiado por Campbell (2108), hasta 18 años.

En general, la prevalencia de mujeres es mayor que la de hombres, 77% frente a 33%, ligeramente superior a otras previamente descritas, 55% en los pacientes italianos, 60% en los brasileños y 66% los estadounidenses. Hemos constatado que, en nuestra muestra, el valor medio de pérdida de material genético en el brazo corto del cromosoma 5 es de 21,81 Mb, encontrándose los valores entre 4,35 y 35,02 Mb. La mayor pérdida encontrada, 35,02 Mb, es inferior a la pérdida más grande documentada por Peng, de 39,00 Mb (Peng et al., 2020). Los trabajos previos exponen pocos datos sobre resultados de pruebas genéricas y, la mayoría de los que han realizado análisis micro-array, como en nuestra investigación, hacen referencia a un sujeto. Este es el primer estudio publicado de una cohorte de más de 12 casos donde se incluye una completa caracterización genética de ellos. Si comparamos nuestros resultados con el registro italiano (Cerrutti Mainardi et al., 2006), vemos que nuestra muestra presenta mayor número de deleciones terminales (95,5% frente a 81,8%) y menos intersticiales (4,4% frente a 6,25%). Los translocaciones de novo suponen, en nuestros sujetos, un 17,8% frente a un 4,5%, y las translocaciones familiares un 11,1 % frente a un 7,7%. En su grupo, el 12,3% de los sujetos presentaba una segunda alteración genética. Sin embargo, como se ha visto, nuestro estudio incluye 20 menores (44,4%) que presentan una duplicación terminal en otro cromosoma. Al no

tener constancia del uso de microarrays en el análisis de las diferentes cohortes publicada, es probable que los datos sobre estas poblaciones estén sesgados desde el punto de vista genético. Como se ve, teniendo alrededor del mismo número de traslocaciones, en nuestro estudio detectamos otras alteraciones y reordenamiento genómicos que pueden estar influyendo en la mayor variabilidad de las características de los sujetos de nuestra muestra. Este hallazgo tiene una gran trascendencia al contemplar subpoblaciones dentro del espectro del S5p-, ya que puede implicar gran variabilidad de los pacientes.

La mayor parte de los trabajos que sí los han realizado, incluyen análisis prenatales. Si analizamos estos trabajos, vemos que la mitad de los embriones analizados por Su y su equipo presentaban una segunda alteración genética (Su et al., 2019), todas ellas duplicaciones en los cromosomas 13, 8, 7 y 18 (dos casos), y uno, una duplicación en el brazo largo del cromosoma 5 (5q). Los resultados de los análisis prenatales de Mak y colaboradores ofrecían un porcentaje mayor. Tres de cinco embriones (60%) presentaban duplicaciones en los cromosomas 2, 11 y 20 (Mak et al., 2019). En ambos estudios, el número de casos con una segunda alteración genética era mayor que en el nuestro (44%), aunque esto puede estar condicionado por que el tamaño muestral es inferior. Sin embargo, de los seis sujetos descritos por Espirito Santo (Espirito Santo et al., 2016), solo uno mostraba una segunda alteración, una duplicación en el cromosoma 8, y el equipo de Peng halló dos sujetos, de los doce analizados, con duplicaciones en los cromosomas 8 y 4 respectivamente (Peng et al., 2020,).

Los datos sobre la edad de diagnóstico de nuestra muestra difieren ligeramente de la italiana y la brasileña (Cerrutti Mainardi et al., 2006, Honjo et al., 2018). El 71% de nuestros sujetos fueron diagnosticados en los primeros 3 meses de vida, frente al 60% de los italianos, y el 87% en el primer año de vida, frente al 81%. Comparado con la edad media de diagnóstico de otras enfermedades raras, la edad media al diagnóstico del S5p- es mucho más temprana. La media en la demora del diagnóstico de otras enfermedades poco frecuentes está en torno a 5

años (FEDER. Estudio Enserio). Este hecho estaría en consonancia con que el reordenamiento genómico en este síndrome es muy grande. Ello implica la aparición de rasgos clínicos llamativos, como rasgos dismórficos, acompañado por un frecuente y temprano diagnóstico con técnicas citogenéticas (Cariotipo, FISH).

Al igual que en el estudio de Honjo, uno de nuestros sujetos fue diagnosticado prenatalmente. Adicionalmente, en otro de nuestros casos se había realizado un estudio prenatal no invasivo (NIPT extendido) que no fue capaz de detectar la alteración genética, dado que este tipo de test son considerados como cribado y no diagnósticos.

La edad media gestacional de nuestros menores es de 38 semanas. Solo once nacieron antes de la semana 37, lo que hace que se les considere pretérmino, aunque ninguno de ellos por debajo de la 31. Ya hemos comentado en la Descripción de Resultados que los datos analizados corresponden al percentil 50 de peso y longitud de la población con S5p-. No existen estudios que hayan usado esta referencia para su análisis. Si tenemos en cuenta las curvas de crecimiento de la población normotípica, solo cinco sujetos (11%) se encontrarían en el percentil 50 respecto al peso, y 15 (33%) respecto a la talla. Estos datos coinciden con los aportados por Niebuhr (peso 10%, talla 33%). Sin embargo, la media del perímetro cefálico al nacimiento (32,5 cm.) fue mayor que la de nuestros sujetos (31,9 cm.) (Niebuhr, 1978a). En el estudio brasileño, el 52,8% de los sujetos presentaba un peso por encima de los 2.500 g. y el 40,3% había sido dado de alta tardíamente en el hospital (Honjo et al., 2018). En el nuestro, un 55,5% (25 sujetos) superaron los 2.500 g. y el 46,6 % tuvieron que ser ingresados al nacer. En general, nuestros datos son semejantes a los de otras cohortes descritas.

El análisis de los aspectos médicos nos ha mostrado, en la mayoría de ellos, porcentajes semejantes a los de otras muestras. Con los datos disponibles, se ha elaborado la Tabla 75 donde se incluyen las comorbilidades publicadas de la población italiana y la española, y los de nuestro grupo. Destaca la diferencia de porcentaje en las malformaciones en las manos, un 19,5% y

las malformaciones digestivas, un 21,4% en la muestra italiana, frente a un 44,4% en la nuestra. Y un 5,5% de malformaciones renales y un 8,2% de alteraciones genitales de la población brasileña, frente a un 15,5% y un 21,4% en la española.

Tabla 75

Comparación de las comorbilidades de la población italiana, brasileña y española

	Cerruti Mainardi et al., 2006	Honjo et al., 2018	Nuestro estudio
Microcefalia	----	----	91,1%
Hipotonía	73%	----	84,4%
Epilepsia		----	6,7%
Problemas dentales	75%	----	60%
Alt. visuales	46%	----	55,5%
Escoliosis	42,6%	----	37,8%
Malformaciones en las manos	19,5%	----	44,4%
Alteraciones cardiacas	35,8%	31,5%	42,2%
Malformaciones digestivas	21,4%	----	44,4%
Malformaciones renales	----	5,5%	15,5%
Alteraciones en los genitales	----	8,2%	21,4%

Estas diferencias podrían deberse a que el tamaño medio de la pérdida de material genético en cada uno de los grupos fuera diferente e implicase distintos genes asociados a las alteraciones observadas. Como se ha comentado, este dato se desconoce. También podría estar condicionado por el método de recogida de datos, que se realiza mediante cuestionarios cumplimentados por la familia, o por el infradiagnóstico médico.

La Tabla 76 muestra la frecuencia de aparición de las características fenotípicas y médicas más frecuentes observadas en los sujetos del estudio.

Las características nucleares de los sujetos S5p- en edad pediátrica son microcefalia (91,1%), hipotonía (84,4%), hipertelorismo (66,7%) y alteraciones dentales (60%). Las características importantes que nos ayudan a describir el síndrome en esta edad, presentes entre el 60% y el 50%, son las alteraciones de los pabellones auriculares (57,8%), epicantus (57,8%), puente nasal ancho (55,6%), alteraciones visuales (55,5%), alteraciones auditivas (53,3%), micrognatia (51,1%) y problemas respiratorios (51,1%). Las características destacadas sirven de guía básica de referencia a profesionales médicos y otros especialistas, no acostumbrados al manejo de pacientes con S5p-. La presencia de estos aspectos puede ayudar a realizar un diagnóstico más temprano del Síndrome, y a la planificación de los aspectos médicos y de salud que deben tenerse en cuenta en su seguimiento.

Tabla 76

Características fenotípicas y médicas más frecuentes

CARACTERÍSTICA	%
Microcefalia	91,1
Hipotonía	84,4
Hipertelorismo	66,7
Alteraciones dentales	60
Alteraciones de los pabellones auriculares	57,8
Epicantus	57,8
Puente nasal ancho	55,6
Alteraciones visuales	55,5
Alteraciones auditivas	53,3
Micrognatia	51,1
Problemas respiratorios	51,1
Cara redonda	48,9
Hiperlaxitud articular	46,7
Malformaciones digestivas	44,4

CARACTERÍSTICA	%
Reflujo gastroesofágico	44,4
Malformaciones de las manos	44,4
Alteraciones cardíacas	42,2
Otras alteraciones digestivas: Vómitos, espasmos digestivos, esofaguitis, estreñimiento crónico severo	40
Escoliosis	37,8
Malformaciones neurológicas	28,9
Alteraciones de laringe	26,7
Fisuras palpebrales hacia abajo	24,4
Cara alargada	22,2
Malformaciones de los pies	22,2
Alteraciones genitales	21,4
Boca grande	20
Cuello corto	20
Infecciones respiratorias recurrentes	20
Alteraciones renales	15,5
Hipertonía	8,9
Arcos superciliares prominentes	8,88
Filtrum corto	8,88
Paladar ojival	8,88
Epilepsia	6,7
Paladar hendido	2,22

Ninguna de las cohortes anteriormente mencionadas, la italiana y la brasileña, ha sido evaluada cognitivamente. Solo existe un trabajo publicado en el que se haya evaluado a los sujetos con el Inventario de Desarrollo de Battelle, usado en nuestro estudio (Campbell et al., 2008). Al igual que en el trabajo de Campbell, la mayoría de nuestros sujetos presentan un importante retraso cognitivo. En su estudio, los autores evaluaron a niños y jóvenes estadounidenses de tres a 18 años, con una edad media de 108 meses, lo que supone una ligera diferencia respecto a nuestra muestra, cuya edad media es de 82 meses.

La Tabla 77 presenta los datos cognitivos publicados, y los de nuestros sujetos.

Tabla 77

Datos cognitivos publicados y los de nuestra muestra

	Campbell, Reilly y Henley (2008)			Nuestro estudio		
	Mínimo	Máximo	Media (meses)	Mínimo	Máximo	Media (meses)
Edad media cronológica	3 años	18 años	108 meses	7 meses	13 años, 1 mes	82 meses
Edad media de desarrollo general	4	69	34,49	2	60	20,73
Área Personal	1	74	36,56	2	64	22,89
Área adaptativa	----	----	----	1	62	21,20
Área Motora	8	83	32,31	1	61	18,02
A. Motora Gruesa	----	----	----	0	63	18,09
A. Motora Fina	----	----	----	1	63	18,89
Área Lenguaje	0	74	28,34	3	74	17,51
A. L. Expresivo	----	----	----	1	52	16,20
A. L. Receptivo	----	----	----	3	49	18,27
Área Cognitiva	----	----	----	2	90	24,16

En ambas investigaciones, los resultados del área personal son mejores que los de la puntuación media del desarrollo general (puntuación Total), mientras que la motora y el área de lenguaje, obtienen resultados más bajos, siendo mejores las puntuaciones en la primera de éstas. Vemos que estos rasgos forman parte del perfil, independientemente del contexto.

En nuestra cohorte, los resultados del área cognitiva son los más altos, y el total de los sujetos presenta mejor nivel de lenguaje comprensivo que expresivo. Como hemos visto, este aspecto está reflejado en múltiples trabajos (Cornish y Munir, 1998; Cornish et al., 1999; Echevarría y Mínguez, 2001), que destacan esta discrepancia para todos los niveles cognitivos.

Sin embargo, en nuestro grupo hemos destacado que los ocho sujetos cuya edad lingüística se encuentra entre los 26 y 36 meses, mantienen esa diferencia entre áreas, pero no todos obtienen mejores resultados en comprensión que en expresión, y aquellos con una edad lingüística mayor de 36 meses (5 sujetos), presentan resultados semejantes en las dos subáreas. A pesar de que el número de sujetos es limitado, esto podría sugerir que existen diferencias en el desarrollo de los aspectos comunicativos, en función de la edad mental de los sujetos.

Respecto al desarrollo motor, de los 37 sujetos mayores de 3 años, 32 caminan de forma autónoma. Entre los 3 y los 6 años, tres no lo hacen, siendo entre 3 y 4 años la edad media en la que lo consiguen los niños con S5p- (Cerruti Mainardi et al., 2000). También según los datos publicados, se sientan solos entre los 13 y los 18 meses, pero ninguno de nuestros sujetos de esa edad lo hace, y construyen torres de dos cubos entre los 3 y los 4 años y medio, aunque 17 de los componentes de nuestra muestra, de esa edad o mayores, no lo hacen.

Tal y como se comentó en el marco teórico, el análisis de distintos métodos de trabajo psicomotor muestran diferentes resultados en la población de sujetos con S5p- (Guala et al., 2016). Como se ha visto, el resultado del área cognitiva es más alto que las áreas de lenguaje y motoras. Esto es especialmente interesante ya que, reforzar los aspectos lingüísticos y motores permitirá potenciar los recursos cognitivos.

El perfil conductual de nuestros menores es semejante al descrito por Cornish y Pigram (1996) y se caracteriza por conductas autolesivas, conductas heteroagresivas, preferencias limitadas, insistencia en la monotonía, conducta estereotipada, los problemas de sueño y la conducta impulsiva. Las conductas autoagresivas son más frecuentes que las heteroagresivas, al contrario de lo que ocurría en el estudio de Dykens y Clarke (1997).

Los resultados del Inventario de Problemas de Conducta (BPI-01) muestran un 82% de los sujetos presentan conducta autolesiva, un 73%, comportamientos estereotipados y un 71% conducta agresiva. Estos resultados son semejantes, aunque inferiores a los del trabajo de

Collins y Cornish (2002) que evaluaron a 66 niños y jóvenes con la misma prueba y obtuvieron porcentajes más altos: 89% conducta autolesiva, 82% comportamientos estereotipados y 88% conducta agresiva. En ambos estudios, destacan el balanceo de cabeza, los golpes en la cabeza con distintas partes de su cuerpo y los automordiscos. En el nuestro, además, la tricotilomanía.

7.2. Descripción de los subgrupos existentes en la población pediátrica del S5p-

Como se ha comentado, a partir del análisis de los datos genéticos, se establecieron dos submuestras compuestas por los sujetos que solo presentan delección en el brazo corto del cromosoma 5 (25 sujetos) y aquellos que, además de la delección, presentan otra alteración genética (20 sujetos). Las medias de los datos neonatales son más altas en el grupo con delección y duplicación, aunque la diferencia no es significativa. Al no existir publicaciones que hayan incorporado los resultados de los microarray de sus sujetos, no se puede discutir si esto ocurre en otros grupos. Con la limitación que esto implica, el trabajo de Cerruti Mainardi et al. (2006), registró 151 pacientes en los que no se había encontrado otra alteración genética. Sus datos neonatales muestran resultados semejantes, ligeramente superiores, a los de nuestra subpoblación (peso: 2.614 g/2.381 g; longitud: 46,9 cm/45,9 cm; P.C.: 38,5 cm/37,5 cm). Los autores tampoco encontraron diferencias significativas entre sus dos submuestras.

No existen datos publicados del resto de variables analizadas en nuestra investigación, en referencia a estos subgrupos. En ésta, se han encontrado diferencias en algunas de las variables clínicas, cognitivas y conductuales. La discrepancia de edad y de cantidad de pérdida de material genético entre los dos grupos, no son significativas. Sin embargo, la presencia de epicantus, puente nasal ancho y alteraciones auditivas es significativamente mayor en el grupo con delección, y el paladar ojival es más frecuente en el grupo con delección y duplicación. A

pesar de que existen diferencias en los resultados obtenidos en las áreas cognitivas, éstas no son significativas.

Respecto a los aspectos conductuales, existen diferencias significativas en conducta estereotipada, conducta agresiva, número de problemas de conducta y gravedad de los problemas de sueño, siendo más frecuentes en el grupo con una segunda alteración genética.

Al igual que ocurre en el análisis de la muestra total, las correlaciones existentes entre el tamaño de la pérdida de material genético y las áreas cognitivas en el grupo con delección son todas significativas. En el grupo con delección y duplicación, las correlaciones del tamaño de la pérdida con el área personal y con el área lenguaje expresivo, no lo son. Además, excepto la correlación tamaño de la pérdida-lenguaje receptivo de este segundo grupo, todas las correlaciones son más altas en el grupo que solo presenta delección. En este grupo, excepto la gravedad de la conducta estereotipada, todas las áreas del Inventario de los Problemas de Conducta (BPI-01) correlacionan significativamente con el tamaño de la pérdida de los sujetos, mientras que, en el otro subgrupo, ninguna es significativa.

Los hallazgos encontrados permiten inferir que existen dos subgrupos dentro de la población con S5p-. Podría pensarse que la existencia de una segunda alteración genética empeora los resultados de los sujetos en las diferentes variables. Sin embargo, como se desarrollará a continuación, en el grupo que presenta esta segunda alteración se observa una mejora cognitiva y un empeoramiento conductual.

7.3. Importancia del tamaño de la pérdida de material genético

Como se ha visto en Marco Teórico, la mayoría de los autores afirman que la severidad del fenotipo y del retraso cognitivo se asocia a una mayor pérdida de material genético del

cromosoma 5 (Cerruti Mainardi et al., 2001; Cornish et al., 1999; Wilkins, 1983), aunque también existen trabajos en los que esto no se confirma (Espirito Santo et al., 2016; Marinescu et al., 1999). Los análisis realizados para comprobar la Hipótesis 1 de este trabajo, por el que las alteraciones genéticas influyen en los demás aspectos biomédicos, cognitivos y conductuales de nuestros menores, muestran que no existen correlaciones significativas entre la pérdida de material genético y ninguno de los datos neonatales, pero sí con las dificultades de succión, la presencia de epicanthus, hipertelorismo, la presencia de fisura palpebral hacia abajo y de paladar ojival. Todas las áreas del Inventario de Desarrollo Battelle también correlacionan significativamente. En todos estos aspectos, una mayor pérdida de material genético supone menor nivel cognitivo, más dificultades de succión y mayor presencia de los rasgos físicos mencionados, excepto el paladar ojival, cuya relación es inversa, es decir, una mayor pérdida implica menor presencia de esta alteración.

Los autores anteriormente mencionados no evaluaron la relación del tamaño de la pérdida con los aspectos conductuales. En nuestra muestra esta correlación es significativa entre la pérdida de material genético, la frecuencia y gravedad de las conductas de autoagresión y la puntuación total de problemas de conducta de la prueba BPI-01. También con la frecuencia del comportamiento de manía y de los problemas de sueño, y la frecuencia y gravedad del comportamiento estereotipado y de los totales de la prueba DASH-II. En todos ellos, una mayor pérdida de material del brazo corto del cromosoma 5 implica mayor frecuencia de estos aspectos. Sin embargo, el tamaño de la pérdida también correlaciona significativamente con el comportamiento compulsivo (RBQ), aunque la correlación es negativa, por lo que cuanto menor es la pérdida, mayor es la presencia de conductas compulsivas en los sujetos.

7.4. El sexo como factor diferenciador

Entre los padres de los menores con S5p- existe la creencia de que el sexo es un factor determinante en las capacidades cognitivas y conductuales de sus hijos e hijas.

Los análisis realizados para comprobar la Hipótesis 2, en la que se planteaba si el sexo puede ser un factor diferencial en el perfil biomédico, cognitivo y conductual de los menores con S5p-, muestran que el aspecto boca grande, los problemas respiratorios y las alteraciones visuales son más frecuente entre los niños, y la escoliosis entre las niñas. En nuestro estudio, la gravedad de las conductas heteroagresivas (BPI-01), los problemas de sueño y la frecuencia del aspecto manía (DASH-II), son más frecuentes entre las niñas. Sin embargo, Collins y Cornish (2002) no encontraron diferencias significativas en función del sexo en ninguno de los aspectos del Inventario de Problemas de Conducta (BPI-01).

Los resultados de nuestros menores en el Inventario de Desarrollo Battelle, muestran que el sexo no es determinante en ninguna de sus áreas, a diferencia del estudio estadounidense en el que los resultados del área cognitiva son significativamente mejores en los varones (Campbell et al., 2008), por lo que se puede afirmar que existen discrepancias. Sin embargo, se debe tener en cuenta que no se conocen los datos genéticos y las diferencias entre chicos y chicas de la población estadounidense. En nuestra muestra las chicas presentan una mayor pérdida de material genético (22,816 Mb) que los chicos (19,328 Mb), aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa.

7.5. Perfil conductual de los menores con S5p-

El análisis de los resultados obtenidos de las pruebas de conducta aplicadas, permite establecer el perfil conductual de los menores con S5p-, tal y como se exponía en la Hipótesis

3, y estudiar si éste está condicionado por los diferentes momentos de desarrollo de cada uno de ellos.

Como se ha destacado en la descripción de las principales características de la población con S5p-, el perfil conductual se caracteriza por conductas autolesivas, conductas heteroagresivas, preferencias limitadas, insistencia en la monotonía, conducta estereotipada, los problemas de sueño y la conducta impulsiva. Las conductas autoagresivas son más frecuentes que las heteroagresivas y entre los comportamientos estereotipados destacan el balanceo de cabeza, los golpes en la cabeza con distintas partes de su cuerpo, los automordiscos y la tricotilomanía.

En la descripción de Resultados se ha expuesto la relación existente entre las áreas de desarrollo cognitivo y los distintos aspectos conductuales. Destaca que, el comportamiento compulsivo, las preferencias limitadas y el interés por la monotonía sean significativamente más frecuentes en los sujetos con mejor nivel cognitivo. Las dos últimas características son rasgos también presentes en la conducta de las personas con TEA. Por ello, los menores con S5p- y mejor nivel cognitivo pueden presentar un perfil conductual más parecido al de las personas TEA que aquellos con menor nivel cognitivo.

El resto de aspectos en los que la relación es significativa, aunque más frecuente en aquellos con menor nivel cognitivo, correlacionan con el área de lenguaje y/o alguna de sus subáreas (expresivo o receptivo). El área de lenguaje expresivo es la que más correlaciones presenta. Ya se ha destacado que el nivel cognitivo suele ser mayor que el nivel lingüístico, por lo que, cuanto menor es el nivel de lenguaje mayor son los problemas heteroagresivos, autoagresivos y los problemas de sueño. Múltiples estudios han destacado la relación entre los problemas de conducta y las dificultades de comunicación (Carr et al., 1996). Ya se ha comentado la importancia de la intervención temprana de los aspectos lingüísticos como apoyo al desarrollo cognitivo, pero también, el desarrollo de estrategias de comunicación es

fundamental para reducir los problemas de conducta. Por ello, es imprescindible desarrollar modelos de intervención centrados en el desarrollo de estas estrategias, que en muchos casos deberán introducir sistemas de comunicación no verbal. De esta forma, se dotará a las personas con S5p- de un sistema de comunicación desde una edad temprana, favoreciendo el máximo desarrollo de sus capacidades y reduciendo la aparición de los problemas de conducta.

En los resultados de la prueba BPI-01, Collins y Cornish (2002) evidenciaron una correlación significativa entre el comportamiento autolesivo y el comportamiento estereotipado y heteroagresivo, pero no entre el comportamiento estereotipado y la conducta agresiva. Estos autores también destacaron una correlación negativa significativa entre las conductas agresivas y la edad, es decir, a medida que aumentaba la edad dichas conductas disminuían. En nuestro estudio, las tres conductas presentan una correlación significativa y la edad no correlaciona con ninguna de ellas.

Como se ha comentado, existe una versión abreviada de la escala BPI-01, la BPI-S. Su autor realizó la validación de esta segunda escala llevando a cabo la evaluación de los problemas de conducta de 1.122 PDI, de 2 a 93 años, de diferentes países (Rojahn et al., 2011, 2012). Los comparó con los resultados que los sujetos obtenían en la versión larga, BPI-01, y los correlacionó con los datos de otra de las escalas que hemos utilizado, el DASH-II. El diagnóstico de los sujetos era muy diverso y sirve de grupo de referencia para comparar nuestra muestra con la población con DI.

Los datos normativos de las personas con DI del BPI-01 se agrupan en rangos de edad. Nuestra muestra se encuentra incluida en los dos primeros, 0-10 años y 10,1-15 años. La Tabla 78 muestra dichos datos para el grupo de niños, el de niñas y el total de la muestra, y los datos de nuestro estudio.

En la Tabla 79 se puede ver que, en la población general con DI entre 0 y 15 años, la conducta estereotipada y la conducta autolesiva es más frecuente en los hombres que en las mujeres. Sin embargo, en nuestro estudio, las mujeres presentan medias más altas en todos los

Tabla 78

Resultados del BPI-01 publicados y los de nuestro estudio

		Rojahn et al., 2011, 2012						Nuestro estudio		
		Niños		Niñas		Total		Niños	Niñas	Total
Edad (años)		0-10	10,1-15	0-10	10,1-15	0-10	10,1-15			
C.auto- lesión	Frecuencia	7,19	4,14	3,35	3,93	5,84	4,11	3,54	5,03	4,6
	Gravedad	5,4	3,38	2,54	2,14	4,39	3,17	2,69	4,41	3,91
C.estero tipada	Frecuencia	23,21	16,22	9,50	9,93	18,39	15,16	2,85	4,16	3,78
	Gravedad	13,13	9,42	5,65	7,36	10,5	9,07	2,23	3,13	2,87
C.agre- siva	Frecuencia	6,73	6,87	6,96	7,71	6,81	7,01	1,38	2,66	2,29
	Gravedad	5,65	6,36	4,88	7,36	5,38	6,53	1,15	2,59	2,18

aspectos analizados por la prueba. El único aspecto que es más frecuente entre los menores con S5p- que en el grupo general, es la frecuencia y la gravedad de las conductas autolesivas de las mujeres. Es decir, las niñas con S5p- de entre 0 y 13 años presentan una mayor frecuencia y una mayor gravedad de conductas autoagresivas que las niñas con DI de su misma edad.

Los datos de la escala DASH-II reflejados en el trabajo de Rojhan (Rojhan et al., 2012), corresponden a un grupo de 155 sujetos de 14 a 83 años. En nuestra muestra ningún menor presenta rasgos de ansiedad o esquizofrenia. Destaca que, a pesar de la diferencia de edad entre los dos grupos, los menores con S5p- obtienen una puntuación más alta en estereotipias, rasgos autistas, en conducta autoagresiva y problemas de sueño que la población adulta con discapacidad (Tabla 79).

Tabla 79

Resultados del DASH-II publicados y los de nuestro estudio

	Rojahn et al., 2011, 2012	Nuestro estudio
Impulsos	2,37	0,91
Orgánico	1,22	0,11
Ansiedad	0,22	--
Humor	1,64	0,78
Manía	1,40	1,02
Autismo	2,12	3,22
Esquizofrenia	0,41	--
Estereotipias	2,03	2,09
Autoagresión	0,44	2,53
Problemas Sueño	0,45	1,43

Como se ha visto, Moss et al. (2009) analizaron la conducta repetitiva de diferentes síndromes genéticos. Destacaron que el perfil del S5p- solo mostraba resultados significativos en la categoría apego por los objetos. En nuestra muestra, todas las categorías puntuadas correlacionan significativamente.

7.6. Modelo explicativo de las características del S5p-

La descripción de modelos predictivos de las distintas variables estudiadas en los menores con S5p-, aporta información relevante para definir el mejor modelo de intervención para la población con S5p- en general, y, en particular, para cada uno de los individuos que la componen (Hipótesis 4). El análisis de las distintas dimensiones ha permitido realizar esta descripción. Se han tenido en cuenta los modelos que explican en torno al 40% o un porcentaje mayor, de la varianza de la variable dependiente.

Como se ha visto, el tamaño de la pérdida y la presencia de otra alteración genética explican el 37,1% del nivel cognitivo de los menores con S5p-. La característica estadística que más aporta a la variabilidad de los resultados en el Inventario de Desarrollo Battelle es la pérdida de material genético ($\beta=-,530$). Cuanto mayor es la pérdida, menor es el nivel cognitivo. Sin embargo, la aportación de la existencia de otra alteración genética es directa ($\beta=,400$), por lo que su existencia produce niveles cognitivos más altos. Cuando la muestra se compone únicamente de los sujetos con delección en el brazo corto del cromosoma 5, la pérdida explica el 64,1% de los resultados en el Inventario de Desarrollo Battelle. Esta puede ser la causa de que unos autores encuentren una correlación significativa entre el tamaño de la pérdida y el nivel cognitivo (Cerruti Mainardi et al., 2001; Cornish et al., 1999; Wilkins, 1983), y otros no la encuentren (Espirito Santo et al., 2016; Marinescu et al., 1999). La falta de estudios genéticos completos de los sujetos que incluyen en sus trabajos puede estar condicionando sus resultados. Otra causa de que esto ocurra puede ser que, en ocasiones, la información recogida sobre el nivel cognitivo de los sujetos se realiza a través de cuestionarios que rellenan las familias, lo que puede sesgar los datos (Wilkins, 1983; Espirito Santo et al., 2016).

Al analizar las variables explicativas de la frecuencia de la puntuación global de problemas de conducta (BPI-01) se ha visto que el tamaño de la pérdida, la existencia de otra alteración genética, el nivel cognitivo y la edad son responsables del 40% de la varianza del criterio. Los aspectos que más contribuyen a su predicción son el nivel cognitivo ($\beta=-,579$) y la edad de los participantes ($\beta=,554$). Es decir, cuanto menor es el nivel cognitivo mayor es la frecuencia de problemas de conducta en general, y esto aumenta con la edad. Este aspecto no coincide con lo publicado por Collins y Cornish (2002) que no encontraron diferencias significativas en función de la edad en los resultados del BPI-01.

En el grupo que solo presenta delección, la variable tamaño de la pérdida fue excluida del modelo explicativo, pero el nivel cognitivo explica gran parte de la varianza ($\beta=-,794$). En el

grupo con delección del brazo corto del cromosoma 5, el nivel cognitivo explica casi un 80% de la variabilidad en la puntuación de la frecuencia de los problemas de conducta, siendo más frecuentes cuanto menor es el nivel cognitivo. Ambos modelos, el descrito para la muestra total y el que explica la varianza del grupo que presenta solo delección en el brazo corto del cromosoma 5, muestran que el tamaño de la pérdida de material genético no es la principal variable que explicaría su presencia.

En el caso del modelo que explica las conductas estereotipadas, tanto en la muestra total como en el subgrupo que presenta delección, también se excluyó la variable tamaño de la pérdida. La existencia de una segunda alteración genética, el nivel cognitivo y la edad explican el 43,2% de la presencia de conducta estereotipada en la muestra total, y el nivel cognitivo y la edad el 45,3% en el grupo con delección.

No se han encontrado modelos explicativos significativos para ninguno de los problemas de conducta en el grupo de sujetos que presenta delección y otra alteración genética.

7.7. Limitaciones del estudio

Las limitaciones del trabajo de investigación recogido en esta Memoria de Tesis son:

1. En primer lugar, el tamaño de la muestra. Aunque se trate de una ER, el trabajo se haya centrado en un rango de edad concreto y la mayoría de los trabajos publicados analicen grupos reducidos de sujetos, entendemos que la muestra es pequeña. Esto limita la generalización de los resultados al total de la población con S5p-.
2. Una segunda limitación ha sido el no contar con pruebas específicas diseñadas y/o baremadas para personas con DI, en especial con grandes necesidades de apoyo y edades tempranas. Por ello las pruebas han tenido que ser una escala de desarrollo (Inventario de Desarrollo Battelle), que permite situar cognitivamente a los sujetos en relación a la

población normotípica, pero que se ha usado fuera de rango, y cuestionarios elaborados para población general con DI de edad adulta.

3. También se considera una limitación la recogida de información a través de cuestionarios que han rellenado las familias, ya que pueden contener información sesgada. Con el fin de eliminar este sesgo, se realizó una entrevista a los progenitores, para poder matizar y ajustar los datos recogidos y se revisaron todos los informes previos aportados. El hecho de que la autora de esta memoria conociera a los menores participantes, también contribuyó en este sentido.

CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

*Uno nunca ve lo que ha hecho, sino
lo que queda por hacer.*

Marie Curie

8.1. Conclusiones

La presente investigación ha permitido establecer como conclusiones:

1. Se ha descrito la población española con S5p- en edad pediátrica, desde un punto de vista interdisciplinar, de manera sistemática y rigurosa. En términos generales, es similares a otras cohortes descritas, excepto en los puntos que destacaremos más adelante.
2. Se ha establecido la caracterización de los reordenamientos genéticos mediante microarrays, donde destaca que el 44% de los casos, al margen de la delección en el brazo corto del cromosoma 5, tengan una segunda alteración que suele ser una duplicación. Este hecho podría explicar parte de la alta variabilidad clínica encontrada en los sujetos con S5p- en edad pediátrica.
3. No se han encontrado diferencias significativas en las diferentes variables en función del sexo, a pesar de la sugerencia establecida por los padres y algún estudio previo.
4. A pesar de que existe una correlación significativa entre el tamaño de la pérdida de material genético en el brazo corto del cromosoma 5 y el nivel cognitivo de los sujetos. Esta correlación es más intensa en el subgrupo que solo presenta esta delección. Parece que la presencia de una duplicación adicional podría modular/corregir dicha correlación.
5. Los menores con S5p- presentan mayor nivel cognitivo que comunicativo y motor. Esto implica que estos dos aspectos deben ser dos hitos fundamentales en un primer nivel de intervención.
6. El comportamiento compulsivo, las preferencias limitadas y el interés por la monotonía son significativamente más frecuentes en los sujetos con mejor nivel cognitivo.

7. Las dificultades de lenguaje, especialmente expresivo, influyen en la frecuencia y gravedad de los problemas de conducta más frecuentes en el S5p-.
8. El lenguaje, especialmente el expresivo, modula los aspectos conductuales más frecuentes en los sujetos con menor nivel cognitivo, por lo que es fundamental desarrollar estrategias de comunicación verbal o alternativa ajustadas a este tipo de sujetos.
9. La conducta problema más significativa de los menores con S5p-, especialmente las chicas, son las autoagresiones.
10. Se han establecido modelos de regresión para poder explicar el peso de las diferentes variables en distintos aspectos del S5p- y en las que destacamos:
 - a. El tamaño de la pérdida de material genético en el brazo corto del cromosoma 5 explica el 64,1% del nivel cognitivo de los menores que solo presentan dicha delección.
 - b. Cuanto menor es el nivel cognitivo mayor es la frecuencia de problemas de conducta, y esto aumenta con la edad. En el grupo que solo presenta delección del brazo corto del cromosoma 5 esto es especialmente significativo. El nivel cognitivo explica casi un 80% de la variabilidad en la puntuación de la frecuencia de los problemas de conducta
 - c. El nivel cognitivo es una variable fundamental en la conducta estereotipada de la muestra total, en especial el grupo con delección simple. La variable tamaño de la pérdida fue excluida del modelo.
 - d. No se han encontrado modelos explicativos significativos para ninguno de los problemas de conducta en el grupo de sujetos que presenta delección del brazo corto del cromosoma 5 y otra alteración genética.

11. Se ha establecido el peso de las principales características del S5p-, que sirven como base a una futura guía clínica para aportar mayor conocimiento a otros profesionales.

8.2. Futuras líneas de investigación

Una de las futuras líneas de investigación debe centrarse en el diseño o adaptación y validación de pruebas de evaluación cognitiva y conductual para menores con DI. Su escasez no solo condiciona la realización de proyectos de investigación con poblaciones poco numerosas, como las compuestas por ER, sino la mayoría de las que se llevan a cabo con sujetos con alteraciones del desarrollo.

Los principales resultados de nuestro estudio permitirán elaborar una guía o documento de orientación a familias y profesionales, para facilitar el conocimiento del S5p- y favorecer la intervención ajustada desde cualquier ámbito (escolar, psicológico, médico).

Respecto al S5p-, es necesario ampliar nuestro estudio a un número mayor de sujetos y a un mayor rango de edad. De esta forma, podrá completarse la descripción de la población española con 5p-, y se podrán realizar análisis comparativos de las características de las distintas etapas del desarrollo. También, llevar a cabo estudios longitudinales con los que poder describir la trayectoria del ciclo vital de las personas con S5p-.

La necesidad de realizar estudios con muestras más amplias para obtener resultados más consistentes, plantea que una futura línea de investigación sea la de diseñar redes de comunicación, intercambio y colaboración entre las distintas entidades que atienden a personas con en S5p-, y a sus familias, a nivel mundial. Durante el desarrollo de este trabajo, dos madres de niñas con S5p- y la autora de esta investigación han promovido la creación de Planet 5p (Cri du Chat Global Community), un proyecto de colaboración cuyo objetivo es constituir la comunidad global del S5p-. Sus componentes se muestran en la Figura 45. Uno de sus

principales objetivos es favorecer los proyectos de investigación interdisciplinarios a nivel mundial. Actualmente participan más de 30 países.

Figura 45

Esquema organizativo de Planet 5p

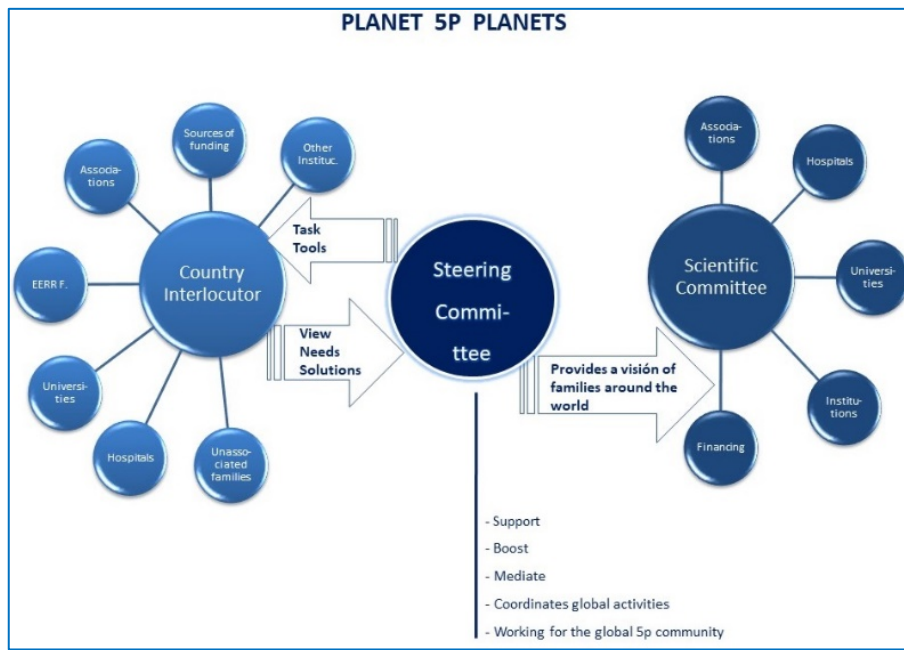


Imagen de elaboración propia. (Presentación de Planet 5p en *The 10th European Conference on Rare Diseases & Orphan Products*)

Los planteamientos futuros de investigación deben hacerse desde enfoques interdisciplinarios que aporten las técnicas y conocimientos de diferentes áreas y favorezcan el desarrollo integral de las preguntas de investigación.

BIBLIOGRAFÍA

- Alba, C. (2016) *Diseño Universal para el Aprendizaje: Educación para todos y prácticas de enseñanza inclusivas*. Morata.
- American Psychiatric Association. (2013) *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.), American Psychiatric Association.
- Annaz, D., Karmiloff-Smith, A. y Thomas M. (2008). The importance of tracing developmental trajectories for clinical child neuropsychology. En Reed J., Warner-Rogers J., (Eds.) *Child neuropsychology: concepts, theory and practice* (p.7-18). Wiley-Blackwell.
- Aronson, J.K. (2006). Rare diseases and orphan drugs. *British journal of clinical pharmacology*, 61(3), 243-5.
- Baccichetti C (1982). Del(5p) without "cri du chat" phenotype [abstract]. *Human Genetics* 60, 389-70.
- Baccichetti, C., Lenzini, E., Artifoni, L., Caufin, D. y Marangoni, P. (1988). Terminal deletion of the short arm of chromosome 5. *Clinical Genetics* 34, 219- 223.
- Bai, Y., Zhan, Y., Yu, B., Wang, W.-W., Wang, L., Zhou, J.Q., Chen, R.K., Zhang, F.J., Zhao, X.W., Duan, W.C., Wang, Y.M., Liu, J., Bao, J.J., Zhang, Z.Y., y Liu, X.Z. (2018). A Novel Tumor-Suppressor, CDH18, Inhibits Glioma Cell Invasiveness Via UQCRC2 and Correlates with the Prognosis of Glioma Patients. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 48(4), 1755–1770
- Baird, S.M., Campbell, D., Ingram, R., y Gomez, C. (2001). Young children with cri-du-chat: Genetic, developmental, and behavioral profiles. *Infant-toddler Intervention*, 11, 1–14.
- Balci, S. y Oguz, K.K. (2001). Cri-du-chat syndrome associated with arachnoid cyst causing triventricular hydrocephalus. *Clinical dysmorphology*, 10(4), 289–290.
- Barber J.C. (2005). Directly transmitted unbalanced chromosome abnormalities and euchromatic variants. *Journal of medical genetics*, 42(8), 609–629.
- Barber J.C., Huang S., Bateman M.S. y Collins A.L. (2011). Transmitted deletions of medial 5p and learning difficulties; does the cadherin cluster only become penetrant when flanking genes are deleted? *American journal of medical genetics. Part A*, 155A (11), 2807–2815.

- Bishop, D. (2003). *Test for reception of grammar, version 2 (TROG2)*. Pearson Assessment.
- Blanco, R. (2008). *Marco conceptual sobre la educación inclusiva*. En: Documentos de Información 48ª Conferencia Internacional de Educación. Ginebra: UNESCO-OIE, 2008.
- Blennow E. S. (1994). Fluorescent in situ-hybridisering (FISH). En ny dimension för genetiken [Fluorescent in situ hybridization (FISH). A new dimension of genetics]. *Lakartidningen*, 91(43), 3901–3905.
- Boletín Oficial de las Cortes Generales, Senado, de 13 de febrero de 2019, núm. 341, pp. 10-142. *Ponencia de estudio sobre genómica, constituida en el seno de la Comisión de Sanidad, Consumo y Bienestar Social*.
- Breg, W.R., Steele, M.W., Miller, O.J., Warburton, D., DeCapoa, A. y Allderdice, P.W. (1970) The cri du chat syndrome in adolescents and adults: clinical finding in 13 older patients with partial deletion of the short arm of chromosome No. 5(5p-). *The Journal of pediatrics*, 77(5), 782-791.
- Bronfenbrenner, U. (1979). *The ecology of human development: Experiments by nature and design*. Harvard University Press.
- Campbell, D.J. (2002). *Early Development of Individuals with Cri-du-chat Syndrome*. Tesis doctoral no publicada, Auburn University. Auburn.
- Campbell, D.J., Carlin, M. E., Justen, J. III, y Baird, S.M. (2004). Cri-du-chat Syndrome: A topical overview. *Journal of the 5P Minus Society*, 1, 1–7.
- Campbell, D.J., Reilly, A. y Henley, J. (2008). Comparison of Assessment Results of Children with Low Incidence Disabilities. *Education and Training in Developmental Disabilities*, 43(2), 217-225.
- Canul-Tec, J. C., Assal, R., Cirri, E., Legrand, P., Brier, S., Chamot-Rooke, J., y Reyes, N. (2017). Structure and allosteric inhibition of excitatory amino acid transporter 1. *Nature*, 544(7651), 446–451.
- Carlin, M.E. (1990): The improved prognosis in Cri-du-chat (5P-) syndrome. En W.I. Fraser (Ed.), *Proceedings of the 8th Congress of the International Association of Scientific Study of Mental Deficiency* pp. 64–73. Blackwell.

- Carr, E.G., Levin, L., McConnachie, G., Carlson, J., Kemp, D y Smith, C. (1996). *Intervención comunicativa sobre los problemas de comportamiento*. Alianza Editorial.
- CAST (2018). *Universal Design for Learning Guidelines version 2.2*. <http://udlguidelines.cast.org>
- Cerruti Mainardi P. (1987). La síndrome del cri du chat in età adulta. En G. Andria, F. Dagna Bricarelli, G. Del Porto y M. De Marchi, A. Federico (Eds.). *Patologia genetica ad esordio tardivo* (pp.113–128). Monduzzi.
- Cerruti Mainardi, P. (2006). Cri du Chat syndrome. *Orphanet J. Rare Dis*, 1-33.
- Cerruti Mainardi, P., Guala, A., Pastore, G., Pozzo, G., Dagna Bricarelli, F., y Pierluigi, M. (2000) Psychomotor development in Cri du Chat Syndrome. *Clinical Genetics*, 57, 459-461.
- Cerruti Mainardi, P., Pastore, G., Castronovo, C., Godi, M., Guala, A., Tamiazzo, S., Provera, S., Pierluigi, M., y Bricarelli, F. D. (2006). The natural history of Cri du Chat Syndrome. A report from the Italian Register. *European journal of medical genetics*, 49(5), 363–383.
- Cerruti Mainardi, P., Perfumo, C., Cali, A., Coucourde, G., Pastore, G., Cavani, S., Zara, F., Overhauser, J., Pierluigi, M., y Bricarelli, F. (2001). Clinical and molecular characterisation of 80 patients with 5p deletion: genotype-phenotype correlation. *Journal of Medical Genetics*, 38, 151-158.
- Church, D.M., Bengtsson, U., Nielsen, K.V., Wasmuth, J.J., y Niebuhr, E. (1995). Molecular definition of deletions of different segments of distal 5p that result in distinct phenotypic features. *American journal of human genetics*, 56(5), 1162–1172.
- Choong, Y.F., Watts, P., Little, E. y Beck, L. (2003). Goldenhar and cri-du-chat syndromes: a contiguous gene deletion syndrome? *Journal of AAPOS : the official publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 7(3), 226–227.
- Claro, A., Cornish, K. and Gruber, R, (2011). Association between fatigue and autistic symptoms in children with Cri du Chat syndrome. *American journal of intellectual and developmental disabilities*, 116, 278-289.

- Cochran, L., Moss, J., Nelson, L., Oliver, C. (2015). Contrasting age related changes in autism spectrum disorder phenomenology in Cornelia de Lange, Fragile X, and Cri du Chat syndromes: Results from a 2.5 year follow-up. *American journal of medical genetics. Part C, Seminars in medical genetics*, 169(2), 188–197.
- Collins, M. S., y Cornish, K. (2002). A survey of the prevalence of stereotypy, self-injury, and aggression in children and young adults with Cri du Chat syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 46, 133–140.
- Collins M.S. y Eaton-Evans J. (2001). Growth study of cri du chat syndrome. *Archives of disease in childhood*, 85(4), 337–338.
- Collins, F.S., y Varmus, H. (2015). A new initiative on precision medicine. *The New England journal of medicine*, 372(9), 793–795.
- Comision Europea (1993). *Commission Communication on the framework for action in the field of public health. [COM(1993) 559 final]*. <http://aei.pitt.edu/5792/>
- Comisión Europea (2014). *Informe de ejecución de la Comunicación de la Comisión «Las enfermedades raras: un reto para Europa» [COM(2008) 679 final] y de la Recomendación del Consejo de 8 de junio de 2009 relativa a una acción en el ámbito de las enfermedades raras (2009/C 151/02)*. https://www.cgcom.es/sites/default/files//422_enfermedades_raras.pdf.
- Cooper, D.N., Chen, J.-M., Ball, E.V., Howells, K., Mort, M., Phillips, A.D., Chuzhanova, N., Krawczak, M., Kehrer-Sawatzki, H. y Stenson, P.D. (2010). Genes, mutations, and human inherited disease at the dawn of the age of personalized genomics. *Human Mutation*, 31(6), 631–655.
- Cornish, K. (1996). The neuropsychological profile of Cri du Chat Syndrome without significant learning disability. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 38: 941-944.
- Cornish, K. y Bramble, D. (2002). Cri du Chat síndrome: genotype-phenotype correlations and recomendations for clinical management. *Developmental Medicine and Children Neurology*, 44, 494-497.
- Cornish, K., Bramble, K., Munir F. y Pigram, J. (1999). Cognitive functioning in children with typical cri du chat (5p-) syndrome. *Developmental Medicine and Child Neurology*; 41, 263-266.

- Cornish, K. y Munir, F. (1998): Receptive and expressive language skills in children with cri du Chat síndrome. *Journal of Communication Disorder*, 31, 73-80.
- Cornish, K., Oliver, C., Standen, P., Bramble, D. y Collins, M. (2003) *Cri-Du-Chat Syndrome: Handbook for Parents and Professionals*, (2 ed.). Cri du Chat Syndrome Support Group, Earl Shilton.
- Cornish, K. y Pigram, J. (1996). Developmental and behavioural characteristics of cri-du-chat syndrome. *Archives of disease in childhood*, 75(5), 448–450.
- Damgaard, R.B., Walker, J.A., Marco-Casanova, P., Morgan, N.V., Titheradge, H.L., Elliott, P.R., McHale, D., Maher, E. R., McKenzie, A., y Komander, D. (2016). The Deubiquitinase OTULIN Is an Essential Negative Regulator of Inflammation and Autoimmunity. *Cell*, 166(5), 1215–1230.
- De Michele, G., Presta, M., Di Salle, F., Serra, L., Mazzaccara, A., Della Rocca G., Ambrosio, G., y Filla, A. (1993). Cerebellar vermis hypoplasia in a case of cri-du-chat syndrome. *Acta neurologica*, 15(2), 92–96.
- De Vruet, R., Baekelandt, E.R. y De Haan, J.M. (2013). *Update on 2004 Background Paper, BP 6.19 Rare Diseases*. World Health Organization.
- Deak, K.L., Horn, S.R., y Rehder, C.W. (2011). The evolving picture of microdeletion/microduplication syndromes in the age of microarray analysis: variable expressivity and genomic complexity. *Clinics in laboratory medicine*, 31(4), 543–viii.
- Di Nuovo, S. y Buono, S. (2009). Cognitive profiles of genetic syndromes with Intellectual Disability. *Life Span and Disability*, 12(1), 29-40.
- Du, H. Y., Idol, R., Robledo, S., Ivanovich, J., An, P., Londono-Vallejo, A., Wilson, D.B., Mason, P.J., y Bessler, M. (2007). Telomerase reverse transcriptase haploinsufficiency and telomere length in individuals with 5p- syndrome. *Aging cell*, 6(5), 689–697.
- Duan Y., Wang S.H., Song J., Mironova Y., Ming G.L., Kolodkin A.L. y Giger R.J. (2014). Semaphorin 5a inhibits synaptogenesis in early postnatal and adult-born hippocampal dentate granule cells. *Elife*, 3, 1-24.
- Dunn, L.M., Dunn, L.M., Whetton, C. y Pintilie, D. (1982) *The British Picture Vocabulary Scale*. NFER-Nelson.

- Dykens, E.M. y Clarke, D.J. (1997). Correlates of maladaptive behavior in individuals with 5p-(cri du chat) syndrome. *Developmental medicine and child neurology*, 39(11), 752–756.
- Dykens, E.M., y Hodapp, R.M. (2007). Three Steps Toward Improving the Measurement of Behavior in Behavioral Phenotype Research. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 16(3), 617–630.
- Echeverría, A. y Mínguez, P. (2000). *Síndrome de “maullido de gato”, guía para padres y educadores*. Consejería de Sanidad, Gobierno de Catabria.
- Edgin, J.O., Mason, G.M., Allman, M., Capone, G.T., Deleon, I., Maslen, C., Reeves, R. H., Sherman, S.L. y Nadel, L. (2010). Development and validation of the Arizona Cognitive Test Battery for Down syndrome. *Journal of neurodevelopmental disorders*, 2(3), 149–164.
- Edlinger, W. (1983). *Selbstverletzungsverhalten und Verhaltenskompetenzen bei geistig behinderten Personen (in german)*. Unpublished Master’s Thesis, University of Marburg.
- Efroymson, MA (1960) Multiple regression analysis. En A. Ralston y H.S. Wilf (Eds.) *Mathematical Methods for Digital Computers*. Wiley.
- Elizondo, C. (2019). *Conceptualizando el diseño universal para el aprendizaje*. Educar y orientar 11, 48-53.
- Elmakky, A., Carli, D., Lugli, L., Torelli, P., Guidi, B-, Falcinelli, C., Fini, S., Ferrari, F. y Percesepe, A. (2014). A three-generation family with terminal microdeletion involving 5p15.33-32 due to a whole-arm 5;15 chromosomal translocation with a steady phenotype of atypical cri du chat syndrome. *European journal of medical genetics*, 57(4), 145–150.
- Erlenkamp, S. y Kristoffersen, K. (2010). Sign communication in Cri du chat síndrome. *Journal of Communication Disorders*, 43, 225–251.
- Espirito Santo, L.D., Moreira, L.M., y Riegel, M. (2016). Cri-Du-Chat Syndrome: Clinical Profile and Chromosomal Microarray Analysis in Six Patients. *BioMed research international*, 2016, 5467083.

- Esteba-Castillo, S., Peña-Casanova, J., García-Alba, J., Castellanos, M.A., Torrents-Rodas, D., Rodríguez, E., Deus-Yela, J., Caixàs, A. y Novell-Alsina, R. (2017). Test Barcelona para discapacidad intelectual: un nuevo instrumento para la valoración neuropsicológica clínica de adultos con discapacidad intelectual. *Revista de Neurología*, 64: 433-44.
- Fang, P., Yu, X., Jeong, S. J., Mirando, A., Chen, K., Chen, X., Kim, S., Francklyn, C.S., y Guo, M. (2015). Structural basis for full-spectrum inhibition of translational functions on a tRNA synthetase. *Nature Communications*, 6, 6402.
- Faure, P. (1976). La enseñanza personalizada. Orígenes y evolución. *Revista de educación*, 247, 5-10.
- Federación Española de Enfermedades Raras y Centro de Referencia Estatal de Atención a las Personas con Enfermedades Raras y sus Familias. *Estudio ENSErío sobre la situación de necesidades sociosanitarias de las personas con enfermedades raras en España 2016-17*. (2018). <https://obser.enfermedades-raras.org>
- Feero W.G. (2017). Introducing "Genomics and Precision Health". *JAMA*, 317(18), 1842–1843.
- Ferreirós-Martínez, R., López-Manzanares, L. y Alonso-Cerezo, C. (2014). Hallazgo inesperado de síndrome *cri du chat* en una paciente adulta mediante array-CGH. *Revista de Neurología*, 59 (2): 71-76.
- Frankenburg, W., Dodds, J. (1992). The Dever II: A major revision and restandardization of the Denver Developmental Screening Test. *Pediatrics*, 89: 91-97.
- García Hoz, V. (1985). *Educación personalizada* (6ª ed.). Rialp.
- Gardner, M. F. (1990) *Receptive One-Word Picture Vocabulary Test*. Academic Therapy.
- Gersh, M., Goodart, S.A., Pasztor, L.M., Harris, D.J., Weiss, L. y Overhauser J. (1995). Evidence for a distinct region causing a cat-like cry in patients with 5p deletions. *American journal of human genetics*, 56(6), 1404–1410.
- Goldman R y Fristoe M. (1986). *Goldman-Fristoe Test of Articulation*. American Guidance Services; 1986.
- Gong, J., Zhou, Y., Liu, D., y Huo, J. (2018). F-box proteins involved in cancer-associated drug resistance (Review). *Oncology Letters* 15: 8891-8900.

- Grossman, H.J. (Ed.) (1973). *Manual on terminology and classification in mental retardation*. American Association on Mental Deficiency.
- Gu, H, Jiang, J.H., Li, J.Y., Zhang, Y.N., Dong, X.S., Huang, Y.Y., Son, X. M., Lu, X. y Chen Z. (2013). A familial cri-du-chat/5p deletion syndrome resulted from rare maternal complex chromosomal rearrangements (ccrs) and/or possible chromosome 5p chromothripsis. *PLoS ONE*, 8 (10), 1-10.
- Guala, A., Spunton, M., Tognon, F., Pedrinazzi, M., Medolago, L., Cerutti Mainardi, P., Spairani, S., Malacarne, M., Finale, E., Comelli, M., y Danesino, C. (2016). Psychomotor Development in Cri du Chat Syndrome: Comparison in Two Italian Cohorts with Different Rehabilitation Methods. *The Scientific World Journal*, 1-4.
- Heidari, S., Taramchi, A.H., Nejatbakhsh, R., y Shokri, S. (2017). Expression and localisation of RXFP3 in human spermatozoa and impact of INSL7 on sperm functions. *Andrologia*, 50(3), e12928.
- Heber R. (1959). A manual on terminology and classification in mental retardation. *American journal of mental deficiency*, Suppl 64(2), 1-111.
- Hernández Sampieri, R. y Mendoza, C. P. (2008). El matrimonio cuantitativo cualitativo: el paradigma mixto. En J. L. Álvarez Gayou (Presidente), 6º Congreso de Investigación en Sexología. Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
- Higurashi, M., Oda, M., Iijima, K., Iijima, S., Takeshita, T., Watanabe, N y Yoneyama, K. (1990). Livebirths prevalence and follow-up of malformation síndromes. *Brain Developmental*, 12, 770-773.
- Hills, C., Moller J.H., Finkelstein M., Lohr J.y Schimmenti L. (2006). Cri du chat syndrome and congenital heart disease: a review of previously reported cases and presentation of an additional 21 cases from the Pediatric Cardiac Care Consortium. *Pediatrics*, 117(5), 924-7.
- Hodapp, R.M. y Dykens, E.M. (2007). Behavioral effects of genetic mental retardation disorders. En Jacobson J.W., Mulick J.A., Rojahn J. (Eds.) *Handbook of Intellectual and Developmental Disabilities. Issues on Clinical Child Psychology* (p.115-131.) Springer Publishing Company.

- Honjo, R.S., Mello C.B., Pimenta L.S.E., Nuñez-Vaca E.C, Benedetto L.M., Khoury, R., Befi-Lopes, D. M. y Kim, C.A. (2018). Cri du Chat syndrome: Characteristics of 73 Brazilian patients. *Journal of Intellectual Disability Research*, 62: 467– 473.
- Houten, S.M., Denis, S., Te Brinke, H., Jongejan, A., van Kampen, A.H., Bradley, E.J., Baas, F., Hennekam, R.C., Millington, D.S., Young, S.P., Frazier, D.M., Gucsavas-Calikoglu, M., y Wanders, R. J. (2014). Mitochondrial NADP(H) deficiency due to a mutation in NADK2 causes dienoyl-CoA reductase deficiency with hyperlysinemia. *Human molecular genetics*, 23(18), 5009–5016.
- Israely I., Costa R.M., Xie C.W., Silva A.J., Kosik K.S. y Liu X. (2004). Deletion of the neuron-specific protein delta-catenin leads to severe cognitive and synaptic dysfunction. *Current biology: CB*, 14(18), 1657–1663.
- Johnson, E.I., Marinescu, R.C., Punnett, H.H., Tenenholz, B. y Overhauser, J. (2000). 5p14 deletion associated with microcephaly and seizures. *Journal of medical genetics*, 37(2), 125–127.
- Jordan, V. K., Zaveri, H. P., y Scott, D. A. (2015). 1p36 deletion syndrome: an update. *The application of clinical genetics*, 8, 189–200.
- Ju, L., Li, X., Shao, J., Lu, R., Wang, Y., y Bian, Z. (2018). Upregulation of thyroid hormone receptor interactor 13 is associated with human hepatocellular carcinoma. *Oncology Reports* 40(6), 3794–3802.
- Karmiloff-Smith, A. (1997). Crucial differences between developmental cognitive neuroscience and adult neuropsychology. *Developmental NeuroPsychology*, 13(4), 513-524.
- Karmiloff-Smith, A. (1998). Development itself is the key to understanding developmental disorders. *Trends in Cognitive Sciences*, 2(10), 389-398.
- Karmiloff-Smith, A. (2009). Nativism versus neuroconstructivism: Rethinking the study of developmental disorders. *Developmental Psychology: Special Issue on the Interplay of Biology and Environment*, 45(1), 56-63.
- Karmiloff-Smith, A. (2010). Neuroimaging of the developing brain: Taking “developing” seriously. *Human Brain Mapping*, 31(6), 934-941.

- Keppen, L.D., Gollin, S.M., Edwards, D., Sawyer, J., Wilson, W., y Overhauser, J. (1992). Clinical phenotype and molecular analysis of a three-generation family with an interstitial deletion of the short arm of chromosome 5. *American journal of medical genetics*, 44(3), 356–360.
- Kjær, I. y Niebuhr, E. (1999). Studies of the cranial base in 23 patients with cri-du-chat syndrome suggest a cranial developmental field involved in the condition. *American journal of medical genetics*, 82(1), 6–14.
- Koller, K.J., y Goeddel, D.V. (1992). Molecular biology of the natriuretic peptides and their receptors. *Circulation*, 86(4), 1081–1088.
- Kondoh, T., Shimokawa, O., Harada, N., Doi, T., Yun, C., Gohda, Y., Kinoshita, F., Matsumoto, T., y Moriuchi, H. (2005). Genotype-phenotype correlation of 5p-syndrome: pitfall of diagnosis. *Journal of human genetics*, 50(1), 26–29.
- Kosik, K.S., Donahue, C.P., Israely, I., Liu, X. y Ochiishi, T. (2015). Delta-catenin at the synaptic-adherens junction. *Trends in cell biology*, 15(3), 172–178.
- Kristoffersen, K. (2003). Developmental of consonants and vowels in a child with cri du chat syndrome. *Journal of Multilingual Communication Disorders*, 3(1), 194-200.
- Kristoffersen, K. E. (2004). *Consonant productions in three children with cri du chat syndrome*. En B. E. Murdoch, J. Goozee, B.-M. Wehlan y K. Docking (Eds.), IALP congress – proceedings. Speech Pathology Australia.
- Kristoffersen, K. E. (2008a). Consonants in Cri du chat syndrome: A case study. *Journal of Communication Disorders*, 41, 179–202.
- Kristoffersen, K. E. (2008b). Speech and language development in cri du chat syndrome-a critical review. *Clinical Linguistics and Phonetics*, 22, 443–457.
- Lee, S.A., Haiman, C.A., Burt, N. P., Pooler, L.C., Cheng, I., Kolonel, L. N., Pike, M.C., Altshuler, D., Hirschhorn, J. N., Henderson, B.E., y Stram, D.O. (2007). A comprehensive analysis of common genetic variation in prolactin (PRL) and PRL receptor (PRLR) genes in relation to plasma prolactin levels and breast cancer risk: the multiethnic cohort. *BMC medical genetics*, 8, 72.
- Leite, G.G F., Azevedo, H., de Oliveira, T.M., Furtado, D.Z.S., y Assunção, N.A. (2018). *Cri-du-Chat Syndrome interactome network: Correlating genotypic variations to associated phenotypes*. *Gene Reports*, 11, 179–187.

- Lejeune, J., Lafourcade, J., Berger, R., Vialatte, J., Boeswillwald, M., Seringe, P. y Turpin, R. (1963). Trois cas de deletion partielle du bras court d'un chromosome 5. *Comptes Rendus Hebdomadaires des Séances de l'Académie Sciences*, 257, 3098-102.
- Ley Orgánica 1/1990, de 3 de octubre (BOE del 4 de octubre de 1990), de ordenación general del sistema educativo (LOGSE).
- Ley Orgánica 2/2006, de 3 de mayo (BOE del 4 de mayo), de educación (LOE)
- Lim, J., Kim, D., Lee, Y.S., Ha, M., Lee, M., Yeo, J., Chang, H., Song, J., Ahn, K., y Kim, V.N. (2018). Mixed tailing by TENT4A and TENT4B shields mRNA from rapid deadenylation. *Science*, 361(6403), 701–704.
- Liu, Y., Lear, T., Iannone, O., Shiva, S., Corey, C., Rajbhandari, S., Jerome, J., Chen, B. B., y Mallampalli, R.K. (2015). The Proapoptotic F-box Protein Fbx17 Regulates Mitochondrial Function by Mediating the Ubiquitylation and Proteasomal Degradation of Survivin. *Journal of Biological Chemistry*, 290(19), 11843–11852.
- Liu, X., Zhang, J., Liu, L., Jiang, Y., Ji, J., Yan, R., Zhu, Z., y Yu, Y. (2018). Protein arginine methyltransferase 5-mediated epigenetic silencing of IRX1 contributes to tumorigenicity and metastasis of gastric cancer. *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease*, 1864(9 Pt B), 2835–2844.
- Luckasson, R., Coulte, D., Polloway, E. A., Reiss, S., Schalock, R.L., Snell, M.E., Spitalnik, D. M. y Stark, J. A. (1992). *Mental Retardation: Definition, Classification, and systems of supports*. American Association on Mental Retardation.
- Luckasson, R., Borthwick-Duffy, S., Buntix, W. y Coulter, D. (2002): *Mental retardation. Definition, classification, and systems of supports*. American Association on Mental Retardation.
- Lupski, J.R., y Stankiewicz, P. (2005). Genomic disorders: molecular mechanisms for rearrangements and conveyed phenotypes. *PLoS genetics*, 1(6), e49.
- Maas, A.P.H.M., Didden, R., Korzilius, H., Braam, W., Smits, M.G. y Curfs, L.M.G. (2009). Sleep in individuals with Cri du Chat syndrome: a comparative study. *Journal of intellectual disability research: JIDR*, 53(8), 704–715.
- Macayran Nguyen, J., Gamble, C., Smith, J. L., Raia, M., Johnson, A., & Czerwinski, J. (2014). Prenatal diagnosis of 5p deletion syndrome in a female fetus leading to identification of the same diagnosis in her mother. *Prenatal diagnosis*, 34(11), 1115–1118.

- Mak, A., Ma, T., Chan, K., Kan, A., Tang, M., y Leung, K.Y. (2019). Prenatal diagnosis of 5p deletion syndrome: Report of five cases. *The journal of obstetrics and gynaecology research*, 45(4), 923–926.
- Marinescu, R.C., Cerruti, P., Collins, M.R., Kouahou M, Coucourde, G., Pastore, G. y Overhauser, J. (2000). Growth charts for cri-du-chat syndrome: an international collaborative study. *American journal of medical genetics*, 94(2), 153–162.
- Marinescu, R.C., Johnson, E.I., Dykens, E.M., Hodapp, R.M. y Overhauser, J. (1999). No relationship between the size of the deletion and the level of developmental delay in cri-du-chat syndrome. *American journal of medical genetics*, 86(1), 66–70.
- Martínez, J.E., Tuck-Muller, C.M., Superneau, D. y Wertelecki, W. (1993). Fertility and the cri du chat syndrome. *Clinical genetics*, 43(4), 212-214.
- Masson, J.D., Dagnan, D. y Evans, J. (2010). Adaptation and validation of the Tower of London test of planning and problem solving in people with intellectual disabilities. *Journal of Intellectual Disability Research*, 54(5), 457-467.
- Matson, J. (1995). *The Diagnostic Assessment for Severel Handicapped II*. Scientific Publishers Inc.
- McGowan-Jordan, J., Simons, A. y Schmid, M. (Eds.). International Standing Committee on Human Cytogenomic Nomenclature (2016). *ISCN 2016: An International System for Human Cytogenomic Nom*. Basel.
- McLellan, M.W., Golden, W.L. y Wilson, W.G. (1994). Marfan and cri du chat syndromes in an 18-month-old child: evidence of phenotype interaction. *Clinical genetics*, 46(4), 319–321.
- Medina, M., Marinescu, R. C., Overhauser, J. y Kosik, K. S. (2000). Hemizyosity of delta-catenin (CTNND2) is associated with severe mental retardation in cri-du-chat syndrome. *Genomics* 63: 157-164.
- Meyer, A., Rose, D. y Gordon, D (2016). *Univesal desing for learning: theory and practice*. Cast Incorporated.
- Meltzer, L.J., y Mindell, J.A. (2008). Behavioral sleep disorders in children and adolescents. *Sleep Medicine Clinics*, 3, 269-279.

- Miller, D. T., Adam, M.P., Aradhya, S., Biesecker, L.G., Brothman, A.R., Carter, N.P., Church, D.M., Crolla, J.A., Eichler, E.E., Epstein, C.J., Faucett, W.A., Feuk, L., Friedman, J.M., Hamosh, A., Jackson, L., Kaminsky, E. B., Kok, K., Krantz, I.D., Kuhn, R.M., Lee, C., ... Ledbetter, D.H. (2010). Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *American journal of human genetics*, 86(5), 749–764.
- Mosca-Boidron, A.-L., Gueneau, L., Huguet, G., Goldenberg, A., Henry, C., Gigot, N., Pallesi-Pocachard, E., Falace, A., Duplomb, L., Thevenon, J., Duffourd, Y., St-Onge, J., Chambon, P., Rivière, J. B., Thauvin-Robinet, C., Callier, P., Marle, N., Payet, M., Ragon, C., Goubran Botros, H., ... Bourgeron, T. (2016). A de novo microdeletion of SEMA5A in a boy with autism spectrum disorder and intellectual disability. *European journal of human genetics: EJHG*, 24(6), 838–843.
- Moss, J. y Howlin, P. (2009). Autism spectrum disorders in genetic syndromes: Implications for diagnosis, intervention and understanding the wider ASD population. *Journal of Intellectual Disability Research*, 53, 852-872.
- Moss, J., Howlin, P., Hastings, R.P., Beaumont, S., Griffith, G.M., Petty, J., Tunnicliffe, P., Yates, R., Villa, D., y Oliver, C. (2013). Social behavior and characteristics of autism spectrum disorder in Angelman, Cornelia de Lange and Cri du Chat syndromes. *American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities*, 118, 262-283.
- Moss, J., y Oliver, C (2008). *The Repetitive Behaviours Questionnaire (RBQ). Manual for administration and scorer interpretation*. University of Birmingham.
- Moss, J., Oliver, C., Arron, K., Burbidge, C. y Berg, K. (2009). The prevalence and phenomenology of repetitive behavior in genetic syndromes. *Journal of autism and developmental disorders*, 39(4), 572–588.
- Moss, J., Oliver, C., Berg, K., Kaur, G., Jephcott, L. y Cornish, K. (2008). Prevalence of autism spectrum phenomenology in Cornelia de Lange and Cri du Chat syndromes. *American journal of mental retardation: AJMR*, 113(4), 278–291.

- Mühleisen, T.W., Leber, M., Schulze, T.G., Strohmaier, J., Degenhardt, F., Treutlein, J., Mattheisen, M., Forstner, A.J., Schumacher, J., Breuer, R., Meier, S., Herms, S., Hoffmann, P., Lacour, A., Witt, S.H., Reif, A., Müller-Myhsok, B., Lucae, S., Maier, W., Schwarz, M., ... Cichon, S. (2014). Genome-wide association study reveals two new risk loci for bipolar disorder. *Nature communications*, 5, 3339.
- Murru, D., Boccone, L., Ristaldi, M.S. y Nucaro, A.L. (2008). Cri du chat mosaicism: an unusual case of partial deletion and partial deletion/ duplication of the short arm of chromosome 5, leading to an unusual cri du chat phenotype. *Genetic counseling (Geneva, Switzerland)*, 19(4), 381–386.
- National Research Council (US) Committee on A Framework for Developing a New Taxonomy of Disease. (2011). *Toward Precision Medicine: Building a Knowledge Network for Biomedical Research and a New Taxonomy of Disease*. National Academies Press (US).
- Nevado, J. (Cord.) (2018). *Informes Anticipando. Medicina preventiva personalizada*. Fundación Instituto Roche.
- Nevado, J., Rosenfeld, J.A., Mena, R., Palomares-Bralo, M., Vallespín, E., Ángeles Mori, M., Tenorio, J.A., Gripp, K.W., Denenberg, E., Del Campo, M., Plaja, A., Martín-Arenas, R., Santos-Simarro, F., Armengol, L., Gowans, G., Orera, M., Sanchez-Hombre, M.C., Corbacho-Fernández, E., Fernández-Jaén, A., Haldeman-Englert, C., ... Lapunzina, P. (2015). PIAS4 is associated with macro/microcephaly in the novel interstitial 19p13.3 microdeletion/ microduplication syndrome. *European journal of human genetics: EJHG*, 23(12), 1615–1626.
- Newborg, J., Stock, J, R., y Wnek, L. (1984) (Trad.: De la Cruz y González, 1996). *Inventario de Desarrollo Battelle*. TEA Ediciones.
- Nguyen, J., Qualmann, K., Okashah, R., Reilly, A., Alexeyev, M. y Campbell, D. (2015) 5p deletions: Current knowledge and future directions. *American journal of medical genetics. Part C, Seminars in medical genetics*, 169(3), 224–238.
- Niebuhr, E. (1978a). The cri du chat syndrome. Epidemiology, cytogenetics and clinical features. *Human genetics*, 44(3), 227–275.
- Niebuhr, E. (1978b). Cytologic observations in 35 individuals with a 5p- karyotype. *Human genetics*, 42(2), 143–156.

- Niebuhr E. (1979). Anthropometry in the Cri du Chat syndrome. *Clinical genetics*, 16(2), 82–95.
- Omran, H., Haffner, K., Volkel, A., Kuehr, J., Ketelsen, U.-P., Ross, U.-H., Konietzko, N., Wienker, T., Brandis, M., y Hildebrandt, F. (2000). Homozygosity mapping of a gene locus for primary ciliary dyskinesia on chromosome 5p and identification of the heavy dynein chain DNAH5 as a candidate gene. *American journal of respiratory cell and molecular biology*, 23(5), 696–702.
- OMS (2018). *CIE-11 para estadísticas de mortalidad y morbilidad*. <https://www.who.int/classifications/icd/en/>
- ONU (2006). *Convención Internacional sobre los Derechos de las Personas con Discapacidad*. *Convención sobre los derechos de las personas con discapacidad*. Nueva York, 13 de diciembre de 2006. https://www.ohchr.org/Documents/Publications/AdvocacyTool_sp.pdf
- Overhauser, J., Golbus, M.S., Schonberg, S.A., y Wasmuth, J.J. (1986). Molecular analysis of an unbalanced deletion of the short arm of chromosome 5 that produces no phenotype. *American journal of human genetics*, 39(1), 1–10.
- Overhauser, J., Huang, X., Gersh, M., Wilson, W., McMahon, J., Bengtsson, U, Rojas, K., Meyer, M. y Wasmuth, J.J. (1994). Molecular and phenotypic mapping of the short arm of chromosome 5: sublocalization of the critical region for the cri-du-chat syndrome. *Human molecular genetics*, 3(2), 247–252.
- Paclawskyj, T. R., Matson, J. L., Bamburg, J. W., y Baglio, C. S. (1997). A comparison of the Diagnostic Assessment for the Severely Handicapped-II (DASH-II) and the Aberrant Behavior Checklist (ABC). *Research in developmental disabilities*, 18(4), 289–298.
- Palomares, M., Delicado, A., Mansilla, E., de Torres, M.L., Vallespín, E., Fernandez, L., Martinez-Glez, V., García-Miñaur, S., Nevado, J., Simarro, F. S., Ruiz-Perez, V.L., Lynch, S.A., Sharkey, F.H., Thuresson, A.C., Annerén, G., Belligni, E.F., Martínez-Fernández, M.L., Bermejo, E., Nowakowska, B., Kutkowska-Kazmierczak, A., ... Lapunzina, P. (2011). Characterization of a 8q21.11 microdeletion syndrome associated with intellectual disability and a recognizable phenotype. *American journal of human genetics*, 89(2), 295–301.

- Parlamento Europeo. Decision No 1295/1999/EC of the European Parliament and of the Council of 29 April 1999 adopting a programme of Community action on rare diseases within the framework for action in the field of public health (1999 to 2003): <http://aei.pitt.edu/5792/1/5792.pdf>.
- Peeters, M.A., Rethoré, M.O., Aris, L., Megarbane, A., Cattaneo, F. y Lejeune, J. (1991). Metabolic anomalies in cri du chat síndrome (5p-) lymphocytes and the novo purine synthesis. *Annales de genetique*, 34(3-4), 219–225.
- Peng, Y., Pang, J., Hu, J., Jia, Z., Xi, H., Ma, N., Yang, S., Liu, J., Huang, X., Tang, C., y Wang, H. (2020). Clinical and molecular characterization of 12 prenatal cases of Cri-du-chat syndrome. *Molecular genetics & genomic medicine*, 8(8), e1312.
- Pengelly, R.J., Greville-Heygate, S., Schmidt, S., Seaby, E.G., Jabalameli, M.R., Mehta, S.G., Parker, M.J., Goudie, D., Fagotto-Kaufmann, C., Mercer, C., DDD Study, Debant, A., Ennis, S., y Baralle, D. (2016). Mutations specific to the Rac-GEF domain of TRIO cause intellectual disability and microcephaly. *Journal of Medical Genetics*, 53(11), 735–742.
- Peterson, E.T., Sutherland, R., Robinson, D.L., Chasteen, L., Gersh, M., Overhauser, J., Deaven, L.L., Moyzis, R.K., y Grady, D.L. (1999). An integrated physical map for the short arm of human chromosome 5. *Genome research*, 9(12), 1250–1267.
- Piccardi, L., Pizzamiglio, M.R. y Guariglia, C. (2005). Sviluppo del linguaggio in soggetti affetti da Cri-du-Chat. *Psicologia clinica dello sviluppo*. 117-128.
- Pizzamiglio, M.R., Volpe, C. y Piccardi, L. (2013). A longitudinal study in atypical Cri-du chat profile: A single case report. *Case Reports in Clinical Medicine*, 2(2), 100-107.
- Posmyk, R., Panasiuk, B., Yatsenko, S.A., Stankiewicz, P., y Midro, A. T. (2005). A natural history of a child with monosomy 5p syndrome (Cat-cry/Cri-du-chat syndrome) during the 18 years of follow-up. *Genetic counseling (Geneva, Switzerland)*, 16(1), 17–25.
- Rafati, M., Seyyedaboutorabi, E., Ghadirzadeh, M.R., Heshmati, Y., Adibi, H., Keihanidou, Z., Eshraghian, M.R., Javadi, G.R., Dastan, J., Mosavi-Jarrahi, A., Hoseini, A., Purhoseini, M., y Ghaffari, S.R. (2012). "Familial" versus "Sporadic" intellectual disability: contribution of common microdeletion and microduplication syndromes. *Molecular cytogenetics*, 5(1), 9.

- REAL DECRETO 696/1995, de 28 de abril, de *ordenación de la educación de los alumnos con necesidades educativas especiales* (BOE 131/95, de 2 de junio).
- Renkema, G.H., Wortmann, S.B., Smeets, R.J., Venselaar, H., Antoine, M., Visser, G., Ben-Omran, T., van den Heuvel, L.P., Timmers, H.J., Smeitink, J.A. y Rodenburg, R.J.T. (2014). SDHA mutations causing a multisystem mitochondrial disease: novel mutations and genetic overlap with hereditary tumors. *European Journal of Human Genetics*, 23(2), 202–209.
- Reynell, J. (1985). *Escala para evaluar el desarrollo del lenguaje*. Mepsa.
- Riggs, E. R., Azzariti, D. R., Niehaus, A., Goehring, S. R., Ramos, E. M., Rodriguez, L. L., Knoppers, B., Rehm, H. L., Martin, C. L., y Clinical Genome Resource Education Working Group (2019). Development of a consent resource for genomic data sharing in the clinical setting. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics*, 21(1), 81–88.
- Rizzi, M. (1997). *Valutazione immunologica in pazienti affetti dalla sindrome del Cri du chat 5p-* (Tesis de grado). Università degli Studi di Milano, Italia.
- Rodríguez-Caballero, A., Torres-Lagares, D., Yáñez-Vico, R.M., Gutiérrez-Pérez, J.L. y Machuca-Portillo, G. (2012). Assessment of orofacial characteristics and oral pathology associated with cri-du-chat syndrome. *Oral diseases*, 18(2), 191–197.
- Rojahn, J. (1984). Self-injurious behavior in institutionalized, severely/profoundly retarded adults: Prevalence and staff agreement. *Journal of Behavioral Assessment*, 6, 13–27.
- Rojahn, J. (1992) *Behaviour Problems Inventory – A Perspective*. Nisonger Centre for Mental Retardation and Developmental Disabilities, The Ohio State University.
- Rojahn, J., Matson, J. L., Lott, D., Esbensen, A. J., y Smalls, Y. (2001). The Behavior Problems Inventory: An instrument for the assessment of self-injury, stereotypes behavior, and aggression/destruction in individuals with developmental disabilities. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 31, 577–588.
- Rojahn, J., Rowe, E. W., Sharber, A. C., Hastings, R., Matson, J. L., Didden, R., ... Dumont, E. L. M. (2011). *The Behavior Problems Inventory-Short Form for individuals with intellectual disabilities: Part I: development and provisional clinical reference data*. *Journal of Intellectual Disability Research*, 56(5), 527–545

- Rojahn, J., Rowe, E. W., Sharber, A. C., Hastings, R., Matson, J. L., Didden, R., ... Dumont, E. L. M. (2012). *The Behavior Problems Inventory-Short Form for individuals with intellectual disabilities: Part II: reliability and validity. Journal of Intellectual Disability Research, 56(5), 546–565*
- Romañach, J. y Lobato, M. (2005). *Diversidad funcional, nuevo término para la lucha por la dignidad en la diversidad del ser humano*. Foro de Vida Independiente.
- Rose, D.H. (2006). Universal Design for Learning in postsecondary education: reflections and principles and their application. *Journal of postsecondary education and disability, 19(2), 135-151*.
- Rose, D.H. y Meyer, A. (2002). *Teaching every student in the digital age: Universal Design for Learning*. Association for supervision and curriculum development.
- Sacristán, J.A. (2018). Improving Health Care Value by Considering Cost-effectiveness. *JAMA, 320(12), 1287*.
- Sardina J.M., Walters A.R., Singh K.E., Owen R.X. y Kimonis V.E. (2014). Amelioration of the typical cognitive phenotype in a patient with the 5pter deletion associated with cri-du-chat syndrome in addition to a partial duplication of CTNND2. *American journal of medical genetics. Part A, 164A(7), 1761–1764*.
- Sarimski K. (2003). Early play behaviour in children with 5p- (Cri-du-Chat) syndrome. *Journal of intellectual disability research: JIDR, 47(2), 113–120*.
- Schinzel, A. (1984). *A catalog of unbalanced chromosome aberration in man*. Walter de Gruyter.
- Schlegel, R.L., Neu, R.L., Carneiro Leao, J., Reiss, JA., Nolan, TB. y Gardner, L.I. (1967). Cri-du-chat syndrome in a 10 year old girl with deletion of the short arms of chromosome number 5. *Helvetica Paediatrica, 22, 2–12*.
- Schmutz, J., Martin, J., Terry, A., Couronne, O., Grimwood, J., Lowry, S., Gordon, L.A., Scott, D., Xie, G., Huang, W., Hellsten, U., Tran-Gyamfi, M., She, X., Prabhakar, S., Aerts, A., Altherr, M., Bajorek, E., Black, S., Branscomb, E., Caoile, C., ... Rubin, E.M. (2004). The DNA sequence and comparative analysis of human chromosome 5. *Nature, 431(7006), 268–274*.
- Schopler, E., Reichler, R.J., Bashford, A., Lansing, M.D. y Marcus, L.M. (1990). *Psychoeducational Profile Revised (PEP-R)*. Pro-ed.

- Schouten, J. P., McElgunn, C.J., Waaijer, R., Zwijnenburg, D., Diepvens, F., y Pals, G. (2002). Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Nucleic acids research*, 30(12), e57.
- Simmons A.D., Goodart, S.A., Gallardo T.D., Overhauser J. y Lovett M. (1995). Five novel genes from the cri-du-chat critical region isolated by direct selection. *Human Molecular Genetics*, 4, 295–302.
- Simmons, A.D., Overhauser, J., y Lovett, M. (1997). Isolation of cDNAs from the Cri-du-chat critical region by direct screening of a chromosome 5-specific cDNA library. *Genome research*, 7(2), 118–127.
- Simmons A.D, Puschel A.W, Mcpherson J.D., Overhauser J. y Lovett M. (1998). Molecular cloning and mapping of human semaphorin f from the cri-du-chat candidate interval. *Biochemical and biophysical research communications*, 242 (3), 685–691.
- Simon T.J. (2010). Rewards and challenges of cognitive neuroscience studies of persons with intellectual and developmental disabilities. *American journal on intellectual and developmental disabilities*, 115(2), 79–82.
- Skuse, D.H. (2007). Rethinking the nature of genetic vulnerability to autistic spectrum disorders. *Trends in Genetics*, 23, 387-395.
- Sohner, L. y Mitchell, P. (1991). Phonatory and phonetic characteristics of prelinguistic vocal development in cri du chat syndrome. *Journal of communication disorders*, 24(1), 13–20.
- Solinas-Toldo, S., Lampel, S., Stilgenbauer, S., Nickolenko, J., Benner, A., Döhner, H., Cremer, T., y Lichter, P. (1997). Matrix-based comparative genomic hybridization: biochips to screen for genomic imbalances. *Genes, chromosomes & cancer*, 20(4), 399–407.
- Sparks, S., y Hutchinson, B. (1980). Cri du chat: Report of a case. *Journal of Communication Disorders*, 13, 9–13.
- Stathopulu, E., Mackie Ogilvie, C. y Flinter, F.A. (2003). Terminal deletion of chromosome 5p in a patient with phenotypical features of Lujan-Fryns syndrome. *American journal of medical genetics. Part A*, 119A(3), 363–366.

- Su, J., Fu, H., Xie, B., Lu, W., Li, W., Wei, Y., Zhang, Q., Wei, S., Chen, Q., Lu, Y., Jiang, T., Luo, J., y Qin, Z. (2019). Prenatal diagnosis of cri-du-chat syndrome by SNP array: report of twelve cases and review of the literature. *Molecular cytogenetics*, 12, 49.
- Subramanian, L., Crabb, J.W., Cox, J., Durussel, I., Walker, T.M., van Ginkel, P.R., Bhattacharya, S., Dellaria, J.M., Palczewski y K., Polans, A.S. (2004). Ca²⁺ binding to EF hands 1 and 3 is essential for the interaction of apoptosis-linked gene-2 with Alix/AIP1 in ocular melanoma. *Biochemistry*, 43(35), 11175–11186.
- Swanson J.M., Flodman P., Kennedy J., Spence M.A., Moyzis R., Schuck S., Murias, M., Moriarity, J., Barr, C., Smith, M., y Posner, M. (2000). Dopamine genes and ADHD. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 24(1), 21–25.
- Takebayashi T, Obata H, Minaki Y, Sekine M, Imoto K, Yokogushi K y Yamashita.T. (2006) Scoliosis in cat cry syndrome. *Journal of orthopaedic science: official journal of the Japanese Orthopaedic Association*, 11(3), 259–263.
- Tamraz J., Rethoré M.O., Lejeune J., Outin C., Goepel, R., Stievenart, J.L., Iba-Zizen, M. T., y Cabanis, E. A. (1993). Morphométrie encéphalique en irm dans la maladie du chat. A propos de sept patients, avec revue de la littérature. Association pour la recherche sur la sclérose en plaques [Brain morphometry using MRI in Cri-du-Chat Syndrome. Report of seven cases with review of the literature]. *Annales de genétique*, 36(2), 75–87.
- Teixeira, M.C.T.V., Emerich, D.R., Orsati, F.T., Rimério, R.C., Gatto, K.R., Chappaz I.O. y Kim C.A. (2011) A description of adaptive and maladaptive behaviour in children and adolescents with Cri-du-chat syndrome *Journal of Intellectual Disability Research*, 55(2), 132–137
- Tenorio, J., Mansilla, A., Valencia, M., Martínez-Glez, V., Romanelli, V., Arias, P., Castrejón, N., Poletta, F., Guillén-Navarro, E., Gordo, G., Mansilla, E., García-Santiago, F., González-Casado, I., Vallespín, E., Palomares, M., Mori, M. A., Santos-Simarro, F., García-Miñaur, S., Fernández, L., Mena, R., ... Lapunzina, P. (2014). A new overgrowth syndrome is due to mutations in RNF125. *Human mutation*, 35(12), 1436–1441.
- Torres, M.J., Freixa, M., Conesa, M.I., Martínez M.E. y Girós, M. (1989): Estudio de la evolución de un caso con Síndrome de “Cri du Chat). *Revista de Logopedia, Foniatría y Audiología*, 4(1), 41-48.

- UNESCO (2005). *Guidelines for Inclusion. Ensuring Access to Education for All*.
<https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000140224>
- UNESCO (2008). *La Educación Inclusiva: El camino hacia el futuro*. 48ª Conferencia Internacional de Educación. Ginebra. Noviembre de 2008
http://www.ibe.unesco.org/fileadmin/user_upload/Policy_Dialogue/48th_ICE/General_Presentation-48CIE-4__Spanish_.pdf
- UNESCO (2015). Declaración de Incheon. Educación 2030. Mayo de 2015.
<http://unesdoc.unesco.org/images/0023/002338/233813m.pdf> >
- UNESCO (2015). *Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible*. <https://es.unesco.org/sdgs>
- Vado, Y., Errea-Dorronsoro, J., Llano-Rivas, I., Gorria, N., Pereda, A., Gener, B., Garcia-Naveda, L., y Perez de Nanclares, G. (2018). Cri-du-chat syndrome mimics Silver-Russell syndrome depending on the size of the deletion: a case report. *BMC medical genomics*, 11(1), 124.
- Valdovinos, M. G., Zarcone, J. R., Hellings, J. A., Kim, G., y Schroeder, S. R. (2004). Using the Diagnostic Assessment of the Severely Handicapped-II (DASH-II) to measure the therapeutic effects of risperidone. *Journal of intellectual disability research: JIDR*, 48(1), 53–59.
- Van Buggenhout, G.J., Pijkels, E., Holvoet, M., Schaap, C., Hamel, B.C. y Fryns, J.P. (2000). Cri du chat syndrome: changing phenotype in older patients. *American journal of medical genetics*, 90(3), 203–215.
- Vargas-Vargas, C., Rafanell, A., Montalvo, D., Estarlich, M., Pomarol-Clotet, E., y Sarró, S. (2015). Validity and reliability of the Spanish version of the diagnostic assessment for the severely handicapped (DASH-II). *Research in developmental disabilities*, 36C, 537–542.
- Vissers, L.E., y Stankiewicz, P. (2012). Microdeletion and microduplication syndromes. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, 838, 29–75.
- Vuorenkoski, V., Lind, J., Partanen, T.J., Lejeune, J., Lafourcade, J. y WaHöckert, O. (1996). Spectrographic analysis of cries from children with maladie du cri du chat. *Annales paediatricae Fenniae*, 12(3), 174–180.

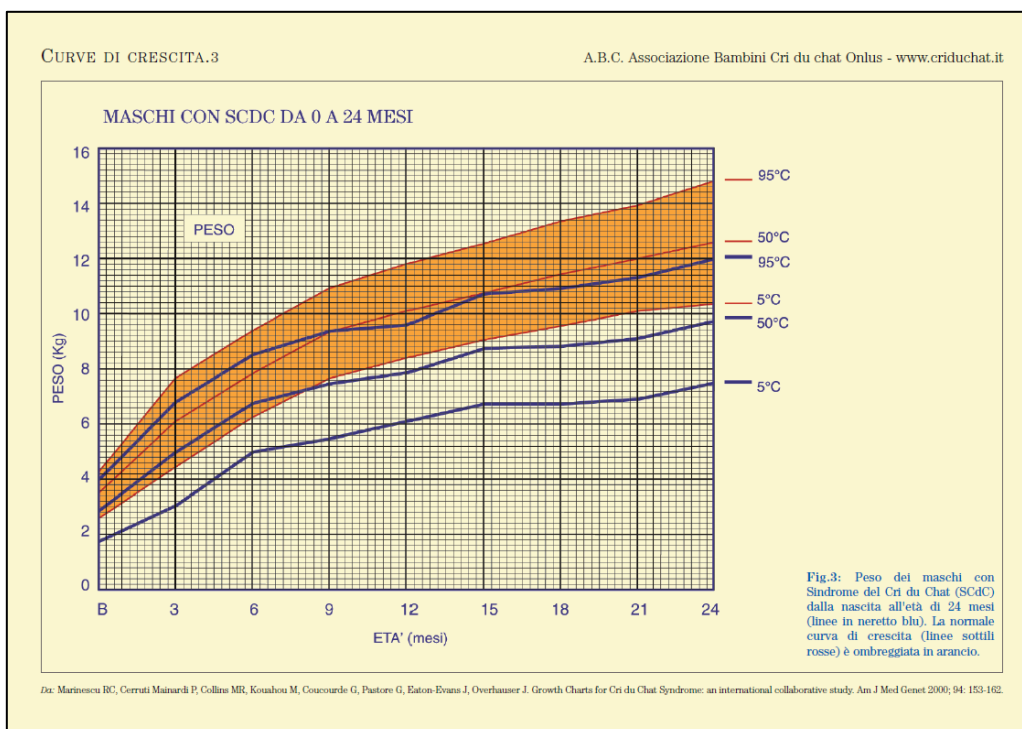
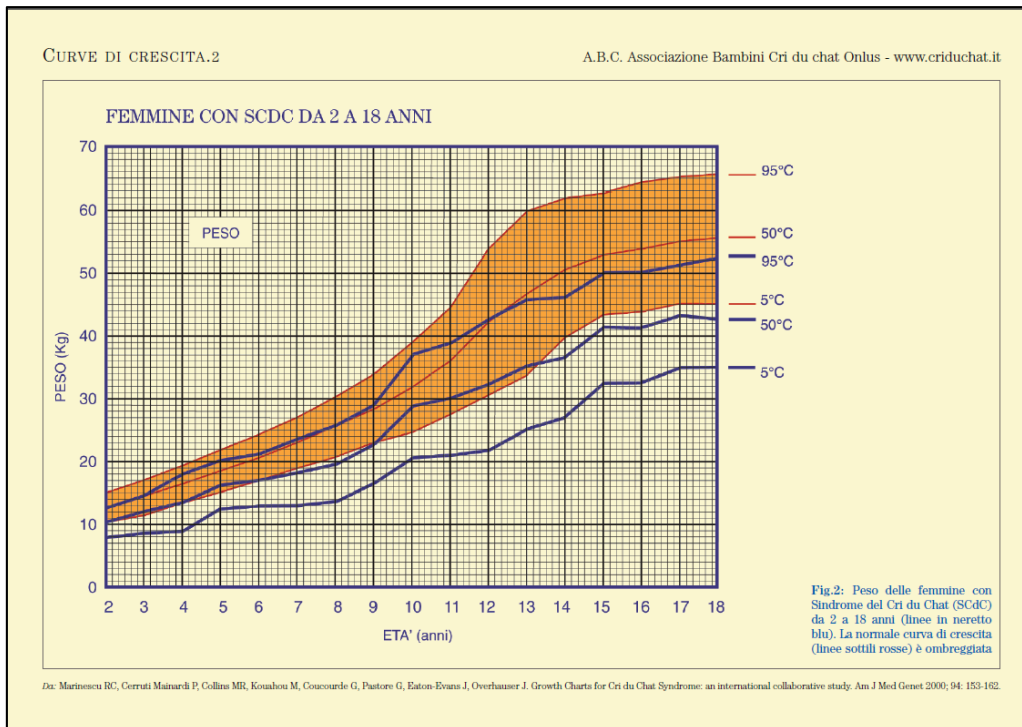
- Wang K., Zhang H., Ma D., Bucan M., Glessner J.T., Abrahams B.S., Salyakina, D., Imielinski, M., Bradfield, J.P., Sleiman, P.M., Kim, C.E., Hou, C., Frackelton, E., Chiavacci, R., Takahashi, N., Sakurai, T., Rappaport, E., Lajonchere, C.M., Munson, J., Estes, A., ... Hakonarson, H. (2009). Common genetic variants on 5p14.1 associate with autism spectrum disorders. *Nature*, 459, 528–533.
- Wazir, U., Orakzai, M., Martin, T.A., Jiang, W. G., y Mokbel, K. (2019). Correlation of *TERT* and Stem Cell Markers in the Context of Human Breast Cancer. *Cancer genomics & proteomics*, 16(2), 121–127.
- Weiss, L.A. y Arking, D.E., Gene Discovery Project of Johns Hopkins and the Autism Consortium, Daly, M.J., y Chakravarti, A. (2009). A genome-wide linkage and association scan reveals novel loci for autism. *Nature*, 461(7265), 802–808.
- Weise, A., Mrasek, K., Klein, E., Mulatinho, M., Llerena, J. C., Jr, Hardekopf, D., Pekova, S., Bhatt, S., Kosyakova, N., y Liehr, T. (2012). Microdeletion and microduplication syndromes. *The journal of histochemistry and cytochemistry: official journal of the Histochemistry Society*, 60(5), 346–358.
- Werner, S., Stamm, H., Pandjaitan, M., Kemming, D., Brors, B., Pantel, K., y Wikman, H. (2015). Iroquois homeobox 2 suppresses cellular motility and chemokine expression in breast cancer cells. *BMC cancer*, 15, 896.
- Wechsler, D. (1991). *Wechsler intelligence scale for children—Third edition*. Psychological Corporation.
- Wilkins, L.E., Brown, J.A., Nance, W.E. y Wolf, B. (1983) Clinical heterogeneity in 80 home-reared children with cri-du-chat syndrome. *The Journal of pediatrics*, 102(4), 528–533.
- Wilkins, L.E., Brown, J.A., y Wolf, B. (1980): Psychomotor development in 65 home-reared children with cri-du-chat síndrome. *Journal Pediatrics*, 97, 401-405.
- Wium, K., y Kristoffersen, K. E. (2008). Past tense morphology in Cri du chat syndrome: Experimental evidence. *Clinical Linguistics and Phonetics*, 22, 401–406.
- Wu, Q., Niebuhr, E., Yang, H. y Hansen, L. (2005). Determination of the 'critical region' for cat-like cry of Cri-du-chat syndrome and analysis of candidate genes by quantitative PCR. *European journal of human genetics: EJHG*, 13(4), 475–485.

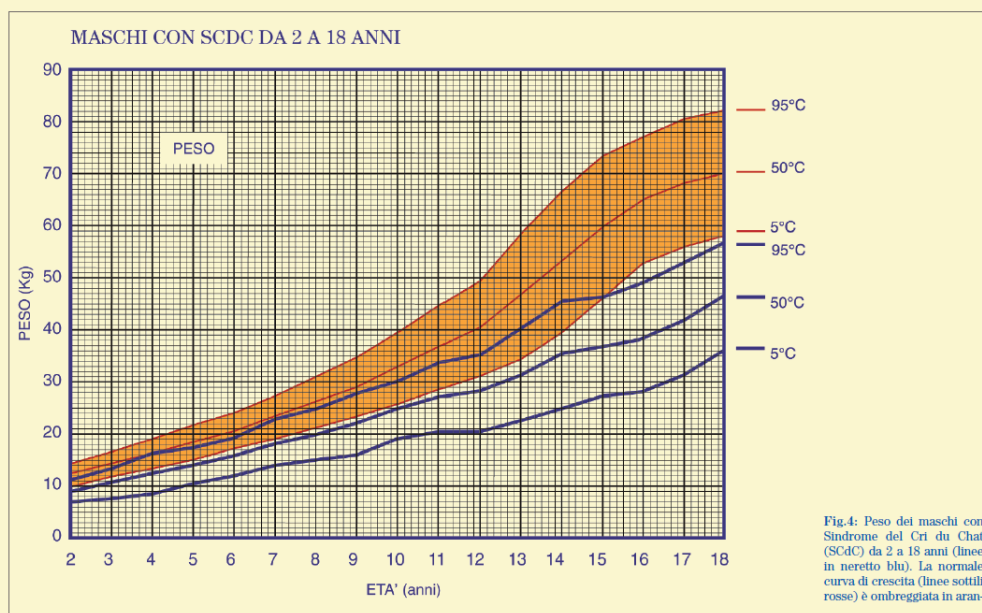
- Yáñez-Vico, R.M., Rodríguez-Caballero, A., Iglesias-Linares, A., Guerra-López, N., Torres-Lagares, D., MacHuca-Portillo, G., Solano-Reina, E., y Gutiérrez-Pérez, J. L. (2010). Craniofacial characteristics in cri-du-chat syndrome. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 110(6), e38–e44.
- Zhang, A., Snijders, A., Segraves, R., Zhang, X., Niebuhr, A., Albertson, D., Yang, H., Gray, J., Niebuhr, E., Bolund, L. y Pinkel, D. (2005). High resolution mapping of genotype-phenotype relationships in cri du chat syndrome using array comparative genomic hybridization. *American journal of human genetics*, 76(2), 312–326.
- Zhang, J., Zhang, B., Cheng, Y., y Xu, J. (2018). Low serum CTRP3 levels are associated with nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cytokine*, 106, 131–135.
- Zhang, A., Zheng, C., Hou, M., Lindvall, C., Li, K. J., Erlandsson, F., Björkholm, M., Gruber, A., Blennow, E., y Xu, D. (2003). Deletion of the telomerase reverse transcriptase gene and haploinsufficiency of telomere maintenance in Cri du chat syndrome. *American journal of human genetics*, 72(4), 940–948.
- Zhang, X., Zhou, J., Xue, D., Li, Z., Liu, Y. y Dong, L. (2019). MiR-515-5p acts as a tumor suppressor via targeting TRIP13 in prostate cancer. *International Journal of Biological Macromolecules*, 129, 227–232.
- Zhao, J., Li, P., Feng, H., Wang, P., Zong, Y., Ma, J., Zhang, Z., Chen, X., Zheng, M., Zhu, Z., y Lu, A. (2013). Cadherin-12 contributes to tumorigenicity in colorectal cancer by promoting migration, invasion, adhesion and angiogenesis. *Journal of translational medicine*, 11, 288.
- Zhou, X., Zhan, W., Bian, W., Hua, L., Shi, Q., Xie, S., Yang, D., Li, Y., Zhang, X., Liu, G., y Yu, R. (2013). GOLPH3 regulates the migration and invasion of glioma cells through RhoA. *Biochemical and biophysical research communications*, 433(3), 338–344.

ANEXOS

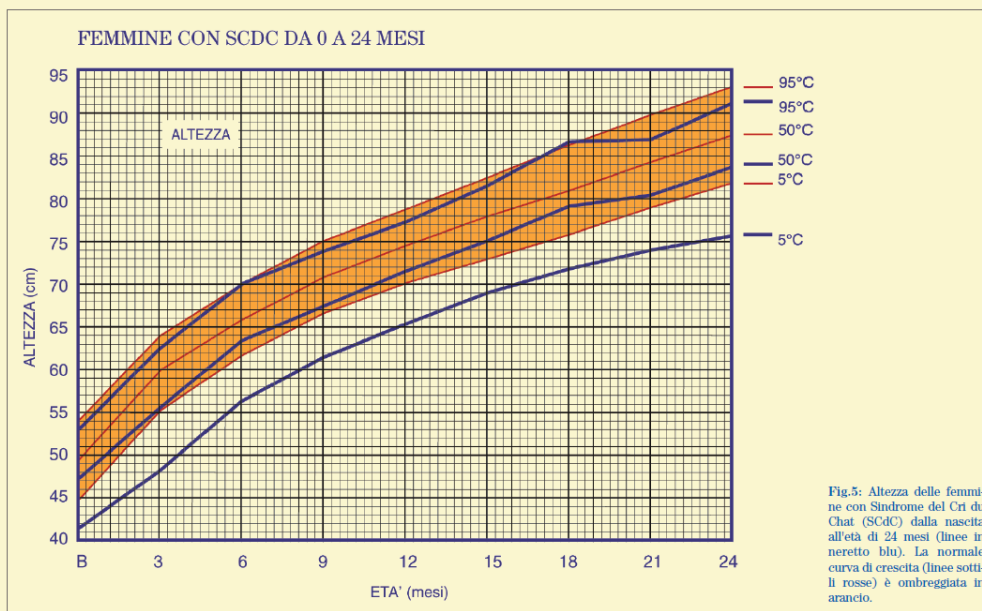
ANEXO I. Curvas de Crecimiento. A.B.C. Associazione Bambini Cri du chat.

https://www.criduchat.it/informazioni_scientifiche.htm

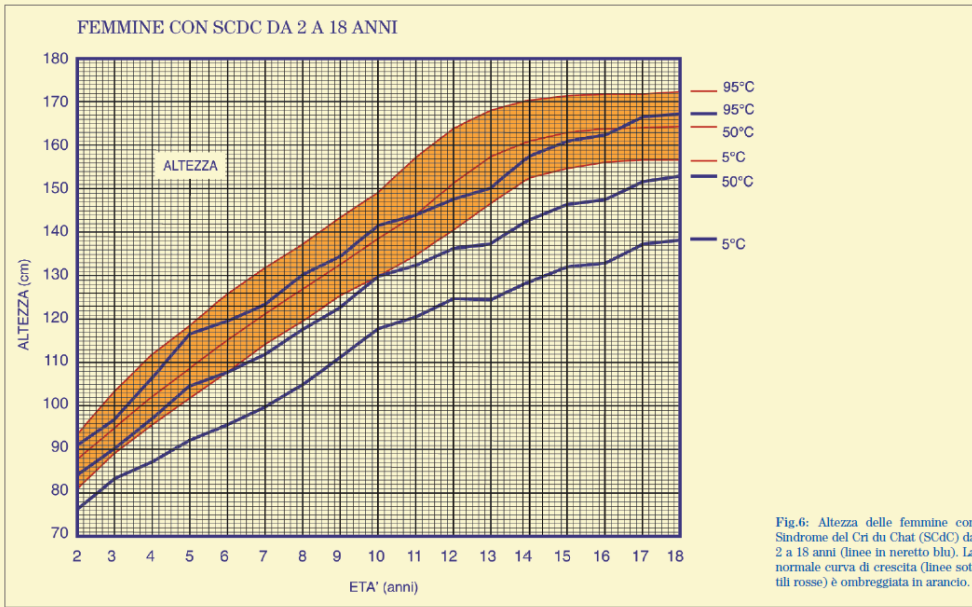




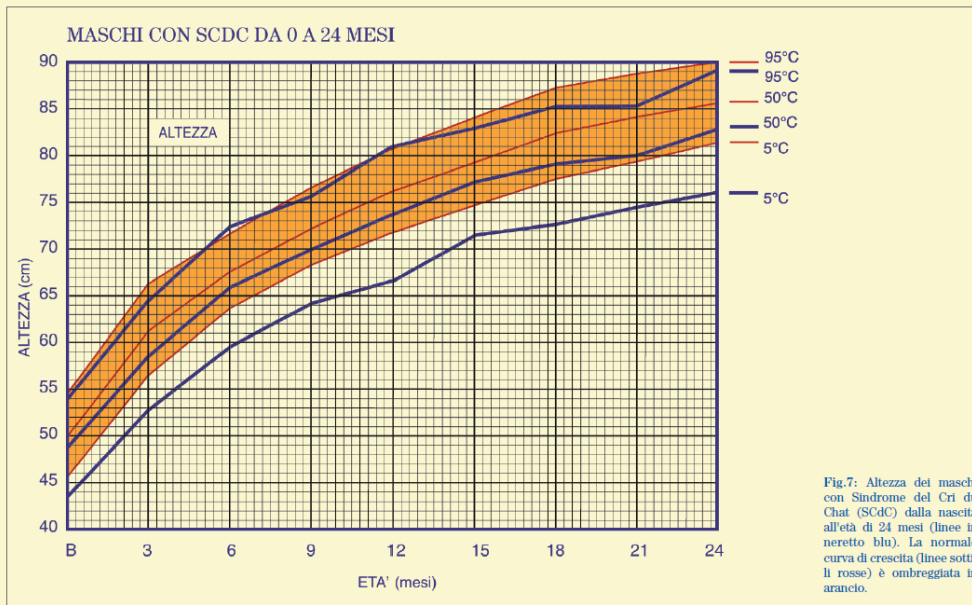
Dx: Marinescu RC, Cerruti Mainardi P, Collins MR, Kouahou M, Coucourde G, Pastore G, Eaton-Evans J, Overhauser J. Growth Charts for Cri du Chat Syndrome: an international collaborative study. Am J Med Genet 2000; 94: 153-162.



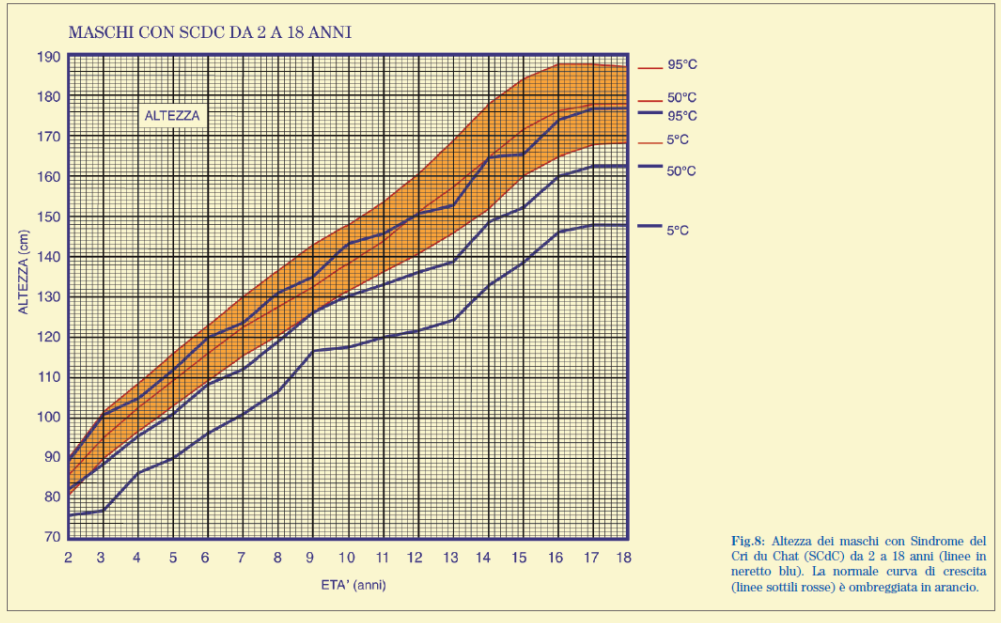
Dx: Marinescu RC, Cerruti Mainardi P, Collins MR, Kouahou M, Coucourde G, Pastore G, Eaton-Evans J, Overhauser J. Growth Charts for Cri du Chat Syndrome: an international collaborative study. Am J Med Genet 2000; 94: 153-162.



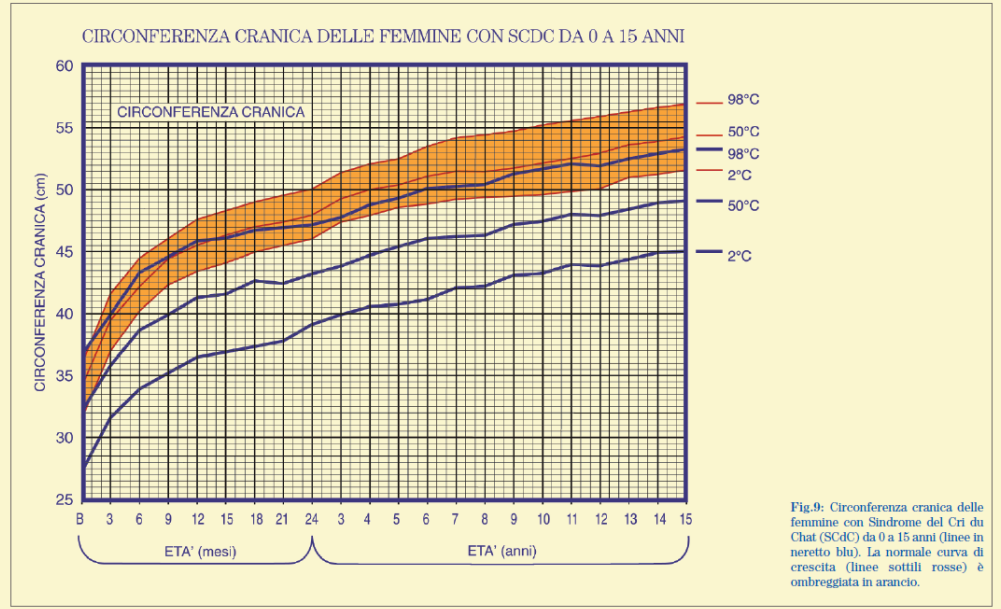
Da: Marinescu RC, Cerruti Mainardi P, Collini MR, Kouahou M, Coucouarde G, Pastore G, Eaton-Evans J, Overhauser J. Growth Charts for Cri du Chat Syndrome: an international collaborative study. Am J Med Genet 2000; 94: 153-162.



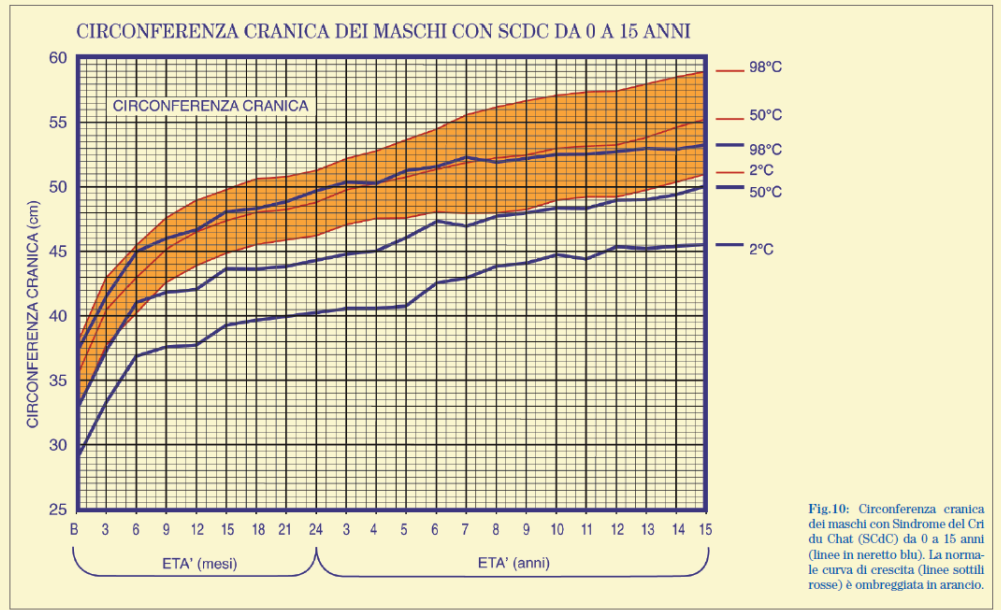
Da: Marinescu RC, Cerruti Mainardi P, Collini MR, Kouahou M, Coucouarde G, Pastore G, Eaton-Evans J, Overhauser J. Growth Charts for Cri du Chat Syndrome: an international collaborative study. Am J Med Genet 2000; 94: 153-162.



Da: Marinescu RC, Cerruti Mainardi P, Collins MR, Kouahou M, Coucouarde G, Pastore G, Eaton-Evans J, Overhauser J. Growth Charts for Cri du Chat Syndrome: an international collaborative study. Am J Med Genet 2000; 94: 153-162.



Da: Marinescu RC, Cerruti Mainardi P, Collins MR, Kouahou M, Coucouarde G, Pastore G, Eaton-Evans J, Overhauser J. Growth Charts for Cri du Chat Syndrome: an international collaborative study. Am J Med Genet 2000; 94: 153-162.



Da: Marinescu RO, Cerruti Mainardi P, Collins MR, Kousshou M, Coucoure G, Pastore G, Eaton-Evans J, Overhauser J. Growth Charts for Cri du Chat Syndrome: an international collaborative study. Am J Med Genet 2000; 94: 153-162.

ANEXO II. Ficha de recogida de datos

NOMBRE: F. Nto: Ciudad: Actualizado:	EVALUACIÓN PSICOPEDAGÓGICA: CGH: Nº:
EDAD EVALUACIÓN PSICOPEDAGÓGICA	
DELECCIÓN	
Edad gestacional al nacimiento	
Sexo	
Embarazo	
Complicaciones embarazo	
Parto	
Peso al nacimiento	
Talla al nacer	
Perímetro cefálico al nacer	
Apgar	
Reanimación	
Ingreso en las primeras 48 horas	
Motivo del ingreso	
Duración ingreso	
Sospecha/diagnóstico síndrome	
Heredado	
Aspectos alimentación neonatal	
Edad actual	
Talla actual	
Hidrocefalia, o microcefalia	
Anomalías de los ojos	
Defectos de nariz	
Labio leporino	
Fisura del paladar	
Alteraciones de los pabellones auriculares	
Alteraciones manos, pies, dedos...	
Alteración dentales	
SNC: Epilepsia	
SNC: tono	
Alteraciones aparato respiratorio	
Alteraciones cardiacas	
Anomalías de las arterias y/o venas	
Alteraciones renales	
Alteraciones aparato genitourinario	
Alteraciones musculoesquéticas	
Luxaciones de cadera y otras articulaciones	
Alteraciones aparato digestivo	
Alteraciones endocrinas	

Cuadros infecciosos	
Intervenciones	
Sostuvo la cabeza	
Se mantuvo sentado	
Caminó con ayuda a los...	
Gateo	
Marcha liberada	
Actualmente de desplaza.....	
Alteraciones Sensoriales: vista	
Alteraciones Sensoriales: oído	
Comunicación	
Control de esfínteres	
Aspectos actuales de la alimentación	
Aspectos conductuales	
Otros aspectos	
SUEÑO	
MEDICACIÓN	
Escolarización	

ANEXO III. Resultados del análisis estadístico

Tabla 20

Estadísticos de comparación en relación a la pérdida y los datos neonatales

Prueba T		Estadísticas de grupo				
	SEXO	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio	
PÉRDIDA	0	13	19,3277	6,27443	1,74021	
	1	32	22,8163	8,72613	1,54258	
Edad gestacional al nacimiento	0	13	37,823	2,4557	,6811	
	1	32	38,366	2,7366	,4838	
Peso nacimiento (gr)	0	13	2757,69	784,550	217,595	
	1	32	2431,97	600,948	106,234	
Talla nacimiento (cm)	0	13	46,962	3,8431	1,0659	
	1	32	45,681	3,0464	,5385	
Perimetro cefalico nacimiento (cm)	0	13	32,231	2,4632	,6832	
	1	32	31,756	2,1254	,3757	

Prueba de muestras independientes		Prueba de Levene de igualdad de varianzas									
		F	Sig.	Prueba t para la igualdad de medias						95% de intervalo de confianza de la diferencia	
				t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	Inferior	Superior	
PÉRDIDA	Se asumen varianzas iguales	,711	,404	-1,307	43	,198	-3,48856	2,66958	-	8,87228	1,89516
	No se asumen varianzas iguales			-1,500	30,886	,144	-3,48856	2,32549	-	8,23213	1,25502
Edad gestacional al nacimiento	Se asumen varianzas iguales	,277	,601	-,620	43	,539	-,5425	,8752	-2,3076	-	1,2226
	No se asumen varianzas iguales			-,649	24,726	,522	-,5425	,8354	-2,2640	-	1,1790
Peso nacimiento (gr)	Se asumen varianzas iguales	,254	,617	1,507	43	,139	325,724	216,205	-	110,295	761,743
	No se asumen varianzas iguales			1,345	18,006	,195	325,724	242,143	-	182,987	834,434
Talla nacimiento (cm)	Se asumen varianzas iguales	,357	,553	1,184	43	,243	1,2803	1,0815	-,9007	-	3,4613
	No se asumen varianzas iguales			1,072	18,443	,298	1,2803	1,1942	-1,2243	-	3,7849
Perimetro cefalico nacimiento (cm)	Se asumen varianzas iguales	,725	,399	,648	43	,520	,4745	,7317	-1,0012	-	1,9502
	No se asumen varianzas iguales			,609	19,661	,550	,4745	,7797	-1,1536	-	2,1027

Tabla 21

Estadísticos de comparación en relación a las características del fenotipo

Cara redonda * SEXO

Tabla cruzada

Recuento

	SEXO	SEXO		Total
		0	1	
cara redonda	0	9	14	23
	1	4	18	22
Total		13	32	45

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,402 ^a	1	,121		
Corrección de continuidad ^b	1,491	1	,222		
Razón de verosimilitud	2,453	1	,117		
Prueba exacta de Fisher				,189	,111
Asociación lineal por lineal	2,349	1	,125		
N de casos válidos	45				

Cara alargada * SEXO

Tabla cruzada

Recuento		SEXO		Total
		0	1	
cara alargada	0	8	27	35
	1	5	5	10
Total		13	32	45

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,789 ^a	1	,095		
Corrección de continuidad ^b	1,625	1	,202		
Razón de verosimilitud	2,613	1	,106		
Prueba exacta de Fisher				,124	,103
Asociación lineal por lineal	2,727	1	,099		
N de casos válidos	45				

epicantus * SEXO

Tabla cruzada

Recuento		SEXO		Total
		0	1	
epicantus	0	4	15	19
	1	9	17	26
Total		13	32	45

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,983 ^a	1	,321		
Corrección de continuidad ^b	,434	1	,510		
Razón de verosimilitud	1,005	1	,316		
Prueba exacta de Fisher				,507	,257
Asociación lineal por lineal	,961	1	,327		
N de casos válidos	45				

alteraciones pabellones auriculares * SEXO

Tabla cruzada

Recuento		SEXO		Total
		0	1	
alteraciones pabellones auriculares	0	5	14	19
	1	8	18	26
Total		13	32	45

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,106 ^a	1	,745		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,107	1	,744		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,506
Asociación lineal por lineal	,104	1	,748		
N de casos válidos	45				

arcos superciliares prominentes * SEXO

Tabla cruzada

Recuento		SEXO		Total
		0	1	
arcos superciliares prominentes	0	12	29	41
	1	1	3	4
Total		13	32	45

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,032 ^a	1	,857		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,033	1	,855		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,674
Asociación lineal por lineal	,032	1	,859		
N de casos válidos	45				

Fisuras palpebrales hacia abajo * SEXO

Tabla cruzada

		SEXO		Total
		0	1	
fisuras palpebrales hacia abajo	0	10	24	34
	1	3	8	11
Total		13	32	45

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,019 ^a	1	,892		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,019	1	,891		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,607
Asociación lineal por lineal	,018	1	,893		
N de casos válidos	45				

hipertelorismo * SEXO

Tabla cruzada

		SEXO		Total
		0	1	
hipertelorismo	0	4	11	15
	1	9	21	30
Total		13	32	45

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,054 ^a	1	,816		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,055	1	,815		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,553
Asociación lineal por lineal	,053	1	,818		
N de casos válidos	45				

Puente nasal ancho * SEXO

Tabla cruzada

Recuento		SEXO		Total
		0	1	
puente nasal ancho	0	4	16	20
	1	9	16	25
Total		13	32	45

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,385 ^a	1	,239		
Corrección de continuidad ^b	,715	1	,398		
Razón de verosimilitud	1,417	1	,234		
Prueba exacta de Fisher				,327	,200
Asociación lineal por lineal	1,354	1	,245		
N de casos válidos	45				

filtrum corto * SEXO

Tabla cruzada

Recuento		SEXO		Total
		0	1	
filtrum corto	0	12	29	41
	1	1	3	4
Total		13	32	45

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,032 ^a	1	,857		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,033	1	,855		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,674
Asociación lineal por lineal	,032	1	,859		
N de casos válidos	45				

paladar hendido * SEXO

Tabla cruzada

Recuento

		SEXO		Total
		0	1	
paladar hendido	0	13	31	44
	1	0	1	1
Total		13	32	45

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,415 ^a	1	,519		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,691	1	,406		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,711
Asociación lineal por lineal	,406	1	,524		
N de casos válidos	45				

paladar ojival * SEXO

Tabla cruzada

Recuento

		SEXO		Total
		0	1	
paladar ojival	0	11	30	41
	1	2	2	4
Total		13	32	45

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,952 ^a	1	,329		
Corrección de continuidad ^b	,158	1	,691		
Razón de verosimilitud	,871	1	,351		
Prueba exacta de Fisher				,567	,326
Asociación lineal por lineal	,931	1	,335		
N de casos válidos	45				

micrognatia * SEXO

Tabla cruzada

Recuento

		SEXO		Total
		0	1	
micrognatia	0	6	16	22
	1	7	16	23
Total		13	32	45

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,055 ^a	1	,815		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,055	1	,815		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,538
Asociación lineal por lineal	,054	1	,817		
N de casos válidos	45				

boca grande * SEXO

Tabla cruzada

Recuento

		SEXO		Total
		0	1	
boca grande	0	7	29	36
	1	6	3	9
Total		13	32	45

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	7,816 ^a	1	,005		
Corrección de continuidad ^b	5,686	1	,017		
Razón de verosimilitud	7,179	1	,007		
Prueba exacta de Fisher				,011	,011
Asociación lineal por lineal	7,642	1	,006		
N de casos válidos	45				

alteraciones de los dientes * SEXO

Tabla cruzada

Recuento

	SEXO			Total
	0	1		
alteraciones de los dientes	0	7	11	18
	1	6	21	27
Total		13	32	45

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,460 ^a	1	,227		
Corrección de continuidad ^b	,762	1	,383		
Razón de verosimilitud	1,443	1	,230		
Prueba exacta de Fisher				,317	,191
Asociación lineal por lineal	1,428	1	,232		
N de casos válidos	45				

Cuello corto * SEXO

Tabla cruzada

Recuento

	SEXO			Total
	0	1		
Cuello corto	0	13	29	42
	1	0	3	3
Total		13	32	45

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,306 ^a	1	,253		
Corrección de continuidad ^b	,234	1	,629		
Razón de verosimilitud	2,131	1	,144		
Prueba exacta de Fisher				,546	,350
Asociación lineal por lineal	1,277	1	,258		
N de casos válidos	45				

Tabla 22

Estadísticos de comparación en relación a las comorbilidades

microcefalia * SEXO

Tabla cruzada

Recuento

	SEXO			Total
	0	1		
microcefalia	0	1	3	4
	1	12	29	41
Total		13	32	45

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,032 ^a	1	,857		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,033	1	,855		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,674
Asociación lineal por lineal	,032	1	,859		
N de casos válidos	45				

hipotonia * SEXO

Tabla cruzada

Recuento	SEXO			Total
	0	1		
hipotonia	0	1	6	7
	1	12	26	38
Total		13	32	45

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,861 ^a	1	,354		
Corrección de continuidad ^b	,225	1	,636		
Razón de verosimilitud	,964	1	,326		
Prueba exacta de Fisher				,654	,334
Asociación lineal por lineal	,841	1	,359		
N de casos válidos	45				

hipertonia * SEXO

Tabla cruzada

Recuento	SEXO			Total
	0	1		
Hipertonía	0	13	28	41
	1	0	4	4
Total		13	32	45

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,784 ^a	1	,182		
Corrección de continuidad ^b	,574	1	,449		
Razón de verosimilitud	2,883	1	,090		
Prueba exacta de Fisher				,308	,241
Asociación lineal por lineal	1,744	1	,187		
N de casos válidos	45				

EPILEPSIA * SEXO

Tabla cruzada

Recuento	SEXO			Total
	0	1		
EPILEPSIA	0	13	29	42
	1	0	3	3
Total		13	32	45

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,306 ^a	1	,253		
Corrección de continuidad ^b	,234	1	,629		
Razón de verosimilitud	2,131	1	,144		
Prueba exacta de Fisher				,546	,350
Asociación lineal por lineal	1,277	1	,258		
N de casos válidos	45				

Infecciones respiratorias recurrentes * SEXO

Tabla cruzada

	SEXO			Total
	0	1		
infecciones respiratorias recurrentes	0	10	26	36
	1	3	6	9
Total		13	32	45

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,108 ^a	1	,742		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,106	1	,745		
Prueba exacta de Fisher				,704	,518
Asociación lineal por lineal	,106	1	,745		
N de casos válidos	45				

alteraciones de laringe * SEXO

Tabla cruzada

	SEXO		Total
	0	1	
alteraciones de laringe	0	10	23
	1	3	9
Total		13	32

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,120 ^a	1	,729		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,123	1	,726		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,520
Asociación lineal por lineal	,118	1	,731		
N de casos válidos	45				

problemas respiratorios * SEXO

Tabla cruzada

Recuento

	SEXO		Total
	0	1	
problemas respiratorios	0	3	19
	1	10	13
Total		13	32

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,874 ^a	1	,027		
Corrección de continuidad ^b	3,530	1	,060		
Razón de verosimilitud	5,086	1	,024		
Prueba exacta de Fisher				,047	,029
Asociación lineal por lineal	4,766	1	,029		
N de casos válidos	45				

anomalía cardíaca * SEXO

Tabla cruzada

Recuento

	SEXO		Total
	0	1	
anomalía cardíaca	0	9	17
	1	4	15
Total		13	32

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,983 ^a	1	,321		
Corrección de continuidad ^b	,434	1	,510		
Razón de verosimilitud	1,005	1	,316		
Prueba exacta de Fisher				,507	,257
Asociación lineal por lineal	,961	1	,327		
N de casos válidos	45				

anomalías digestivas * SEXO

Tabla cruzada

Recuento

	SEXO		Total
	0	1	
anomalías digestivas	0	7	22
	1	6	10
Total		13	32

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,896 ^a	1	,344		
Corrección de continuidad ^b	,364	1	,546		
Razón de verosimilitud	,879	1	,348		
Prueba exacta de Fisher				,494	,271
Asociación lineal por lineal	,876	1	,349		
N de casos válidos	45				

reflujo gastroesofagico * SEXO

Tabla cruzada

	SEXO		Total
	0	1	
reflujo gastroesofagico	0	7	18
	1	6	14
Total		13	32

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,022 ^a	1	,883		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,022	1	,883		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,571
Asociación lineal por lineal	,021	1	,884		
N de casos válidos	45				

alteraciones de los dedos de las manos o pies * SEXO

Tabla cruzada

	SEXO		Total
	0	1	
alteraciones de los dedos de las manos o pies	0	9	16
	1	4	16
Total		13	32

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,385 ^a	1	,239		
Corrección de continuidad ^b	,715	1	,398		
Razón de verosimilitud	1,417	1	,234		
Prueba exacta de Fisher				,327	,200
Asociación lineal por lineal	1,354	1	,245		
N de casos válidos	45				

escoliosis * SEXO

Tabla cruzada

Recuento

	SEXO		Total
	0	1	
escoliosis	0	11	17
	1	2	15
Total		13	32

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,900 ^a	1	,048		
Corrección de continuidad ^b	2,675	1	,102		
Razón de verosimilitud	4,268	1	,039		
Prueba exacta de Fisher				,088	,048
Asociación lineal por lineal	3,813	1	,051		
N de casos válidos	45				

Malformaciones en las manos * SEXO

Tabla cruzada

Recuento

	SEXO		Total
	0	1	
manos y pies pequeños	0	12	25
	1	1	7
Total		13	32

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,272 ^a	1	,259		
Corrección de continuidad ^b	,487	1	,485		
Razón de verosimilitud	1,449	1	,229		
Prueba exacta de Fisher				,405	,252
Asociación lineal por lineal	1,244	1	,265		
N de casos válidos	45				

L

axitud articular * SEXO

Tabla cruzada

Recuento		SEXO		Total
		0	1	
laxitud articular	0	7	17	24
	1	6	15	21
Total		13	32	45

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,002 ^a	1	,965		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,002	1	,965		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,613
Asociación lineal por lineal	,002	1	,965		
N de casos válidos	45				

Malformaciones pies * SEXO

Tabla cruzada

Recuento		SEXO		Total
		0	1	
pie plano	0	8	27	35
	1	5	5	10
Total		13	32	45

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,789 ^a	1	,095		
Corrección de continuidad ^b	1,625	1	,202		
Razón de verosimilitud	2,613	1	,106		
Prueba exacta de Fisher				,124	,103
Asociación lineal por lineal	2,727	1	,099		
N de casos válidos	45				

anomalía renal * SEXO

Tabla cruzada

Recuento		SEXO		Total
		0	1	
anomalía renal	0	11	27	38
	1	2	5	7
Total		13	32	45

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,000 ^a	1	,984		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,000	1	,984		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,680
Asociación lineal por lineal	,000	1	,984		
N de casos válidos	45				

anomalías de genitales * SEXO

Tabla cruzada

Recuento		SEXO		Total
		0	1	
anomalías de genitales	0	9	27	36
	1	4	5	9
Total		13	32	45

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,325 ^a	1	,250		
Corrección de continuidad ^b	,548	1	,459		
Razón de verosimilitud	1,250	1	,263		
Prueba exacta de Fisher				,411	,225
Asociación lineal por lineal	1,296	1	,255		
N de casos válidos	45				

Alteraciones auditivas * SEXO

Tabla cruzada

Recuento

	SEXO	SEXO		Total
		0	1	
Alteraciones auditivas	0	3	18	21
	1	10	14	24
Total		13	32	45

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,087 ^a	1	,043		
Corrección de continuidad ^b	2,863	1	,091		
Razón de verosimilitud	4,278	1	,039		
Prueba exacta de Fisher				,055	,044
Asociación lineal por lineal	3,997	1	,046		
N de casos válidos	45				

Anomalías en la vision * SEXO

Tabla cruzada

Recuento

	SEXO	SEXO		Total
		0	1	
Anomalías en la vision	0	8	12	20
	1	5	20	25
Total		13	32	45

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,163 ^a	1	,141		
Corrección de continuidad ^b	1,299	1	,254		
Razón de verosimilitud	2,163	1	,141		
Prueba exacta de Fisher				,191	,127
Asociación lineal por lineal	2,115	1	,146		
N de casos válidos	45				

Tabla 23

Estadísticos de comparación en relación a las variables cognitivas

Prueba T

	SEXO	Estadísticas de grupo			
		N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
T Personal PD	0	13	70,23	50,878	14,111
	1	32	70,28	39,345	6,955
T Adap PD	0	13	43,92	34,594	9,595
	1	32	42,97	26,750	4,729
T Gruesa PD	0	13	35,46	25,382	7,040
	1	32	35,13	20,443	3,614
T fina PD	0	13	22,77	18,498	5,131
	1	32	22,97	12,267	2,169
T Motora PD	0	13	58,23	43,105	11,955
	1	32	58,09	32,097	5,674
Recep PD	0	13	13,54	8,303	2,303
	1	32	14,47	7,821	1,382
Expres PD	0	13	15,15	15,209	4,218
	1	32	15,00	11,430	2,021
TOTAL Leng PD	0	13	28,69	22,485	6,236
	1	32	29,47	18,883	3,338
TOTAL Cog PD	0	13	35,69	29,742	8,249
	1	32	30,28	18,285	3,232
BATTELL PD	0	13	236,77	176,205	48,870
	1	32	231,09	129,946	22,971

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias					95% de intervalo de confianza de la diferencia	
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	Inferior	Superior
T Personal PD	Se asumen varianzas iguales	2,027	,162	-,004		,997	-,050	14,102	-28,490	28,389
	No se asumen varianzas iguales			-,003	,997	,997	-,050	15,732	-33,086	32,985
T Adap PD	Se asumen varianzas iguales	4,226	,046	,100	,997	,921	,954	9,588	-18,382	20,291
	No se asumen varianzas iguales			,089	,921	,930	,954	10,697	-21,508	23,416
T Gruesa PD	Se asumen varianzas iguales	1,683	,201	,047	,930	,963	,337	7,214	-14,212	14,885
	No se asumen varianzas iguales			,043	,963	,967	,337	7,913	-16,247	16,920
T fina PD	Se asumen varianzas iguales	2,629	,112	-,042	,967	,966	-,200	4,697	-9,673	9,274
	No se asumen varianzas iguales			-,036	,966	,972	-,200	5,570	-11,980	11,581
T Motora PD	Se asumen varianzas iguales	2,507	,121	,012	,972	,991	,137	11,680	-23,419	23,693
	No se asumen varianzas iguales			,010	,991	,992	,137	13,233	-27,703	27,977
Recep PD	Se asumen varianzas iguales	,029	,866	-,355	,992	,724	-,930	2,617	-6,209	4,348
	No se asumen varianzas iguales			-,346	,724	,732	-,930	2,686	-6,514	4,653
Expres PD	Se asumen varianzas iguales	1,584	,215	,037	,732	,971	,154	4,144	-8,203	8,511
	No se asumen varianzas iguales			,033	,971	,974	,154	4,677	-9,681	9,989
TOTAL Leng PD	Se asumen varianzas iguales	,824	,369	-,118	,974	,906	-,776	6,563	-14,012	12,459
	No se asumen varianzas iguales			-,110	,906	,914	-,776	7,073	-15,568	14,015
TOTAL Cog PD	Se asumen varianzas iguales	5,993	,019	,745	,914	,460	5,411	7,265	-9,240	20,062
	No se asumen varianzas iguales			,611	,460	,550	5,411	8,860	-13,387	24,209
BATELL PD	Se asumen varianzas iguales	3,558	,066	,120	,550	,905	5,675	47,478	-90,072	101,423
	No se asumen varianzas iguales			,105	,905	,917	5,675	54,000	-107,980	119,331

Tabla 24

Estadísticos de comparación de las subescalas y totales de la prueba BPI-01

Estadísticas de grupo

	SEXO	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
AUTOL FR	0	13	3,54	3,843	1,066
	1	32	5,03	3,746	,662
AUTOL GR	0	13	2,69	2,983	,827
	1	32	4,41	3,241	,573
EST FR	0	13	2,85	2,609	,724
	1	32	4,16	3,853	,681
EST GR	0	13	2,23	1,878	,521
	1	32	3,13	2,826	,499
AGRV FR	0	13	1,38	2,022	,561
	1	32	2,66	2,119	,375
AGRV GR	0	13	1,15	1,625	,451
	1	32	2,59	1,794	,317

BPIFR	0	13	7,77	7,213	2,000
	1	32	11,84	8,184	1,447
BPIGR	0	13	6,08	5,515	1,529
	1	32	10,13	6,632	1,172

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias					95% de intervalo de confianza de la diferencia	
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	Inferior	Superior
		AUTOL FR	Se asumen varianzas iguales	,008	,930	-1,203	43	,236	-1,493	1,241
	No se asumen varianzas iguales			-1,190	21,794	,247	-1,493	1,255	-4,097	1,111
AUTOL GR	Se asumen varianzas iguales	,918	,343	-1,643	43	,108	-1,714	1,043	-3,817	,390
	No se asumen varianzas iguales			-1,703	24,126	,101	-1,714	1,006	-3,790	,363
EST FR	Se asumen varianzas iguales	1,309	,259	-1,122	43	,268	-1,310	1,168	-3,665	1,045
	No se asumen varianzas iguales			-1,318	32,735	,197	-1,310	,994	-3,333	,712
EST GR	Se asumen varianzas iguales	2,093	,155	-1,047	43	,301	-,894	,854	-2,616	,828
	No se asumen varianzas iguales			-1,239	33,319	,224	-,894	,722	-2,362	,573
AGRV FR	Se asumen varianzas iguales	,029	,865	-1,848	43	,072	-1,272	,688	-2,660	,116
	No se asumen varianzas iguales			-1,885	23,300	,072	-1,272	,674	-2,666	,123
AGRV GR	Se asumen varianzas iguales	,065	,801	-2,504	43	,016	-1,440	,575	-2,599	-,280
	No se asumen varianzas iguales			-2,613	24,492	,015	-1,440	,551	-2,576	-,304
BPIFR	Se asumen varianzas iguales	,950	,335	-1,563	43	,125	-4,075	2,606	-9,331	1,182
	No se asumen varianzas iguales			-1,650	25,169	,111	-4,075	2,469	-9,157	1,008
BPIGR	Se asumen varianzas iguales	,819	,370	-1,941	43	,059	-4,048	2,085	-8,253	,157
	No se asumen varianzas iguales			-2,101	26,679	,045	-4,048	1,927	-8,004	-,092

Tabla 25

Estadísticos de comparación de las subescalas y totales de la prueba RBQ

Prueba T

	SEXO	Estadísticas de grupo				
		N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio	
C. ESTEREOTIPADO	0	13	2,54	2,402	,666	
	1	32	2,88	2,393	,423	
C. COMPULSIVO	0	13	,38	,961	,266	
	1	32	,38	1,129	,200	
P. LIMITADAS	0	13	1,23	1,641	,455	
	1	32	1,34	1,578	,279	
DISCURSO REPETITIVO	0	13	,00	,000 ^a	,000	
	1	32	,00	,000 ^a	,000	
I. MONOTONÍA	0	13	,85	1,144	,317	
	1	32	1,03	1,379	,244	
RBQ	0	13	5,00	3,440	,954	
	1	32	5,63	4,316	,763	

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias					95% de intervalo de confianza de la diferencia	
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	Inferior	Superior
		C. ESTEREO-TIPADO	Se asumen varianzas iguales	,255	,616	-,427	43	0,671	-0,337	,788
	No se asumen varianzas iguales			-,426	22,229	0,674	-0,337	,789	-1,972	1,299
C. COMPULSIVO	Se asumen varianzas iguales	,021	,886	,027	43	0,979	0,010	,357	-,710	,729

	No se asumen varianzas iguales			,029	26,060	0,977	0,010	,333	-,675	,694
P. LIMITADAS	Se asumen varianzas iguales	,278	,601	-,215	43	0,831	-0,113	,525	-1,172	,946
	No se asumen varianzas iguales			-,212	21,538	0,834	-0,113	,534	-1,221	,995
I. MONOTONÍA	Se asumen varianzas iguales	1,097	,301	-,427	43	0,671	-0,185	,433	-1,059	,689
	No se asumen varianzas iguales			-,463	26,756	0,647	-0,185	,400	-1,006	,636
RBQ	Se asumen varianzas iguales	,735	,396	-,465	43	0,645	-0,625	1,345	-3,338	2,088
	No se asumen varianzas iguales			-,512	27,848	0,613	-0,625	1,222	-3,128	1,878

Tabla 26
Estadísticos de comparación de las subescalas y totales de la prueba DASH-II

	SEXO	Estadísticas de grupo			
		N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
IMPULSOS FR	0	13	,77	1,092	,303
	1	32	,97	1,121	,198
IMPULSOS GR	0	13	,62	,650	,180
	1	32	,84	,954	,169
ORGÁNICO FR	0	13	,00	,000	,000
	1	32	,16	,515	,091
ORGÁNICO GR	0	13	,00	,000	,000
	1	32	,03	,177	,031
ANSIEDAD FR	0	13	,00	,000 ^a	,000
	1	32	,00	,000 ^a	,000
ANSIEDAD GR	0	13	,00	,000 ^a	,000
	1	32	,00	,000 ^a	,000
HUMOR FR	0	13	,31	,751	,208
	1	32	,97	1,204	,213
HUMOR GR	0	13	,23	,599	,166
	1	32	,56	,716	,127
MANÍA FR	0	13	,31	,751	,208
	1	32	1,31	1,230	,217
MANÍA GR	0	13	,31	,630	,175
	1	32	,72	,813	,144
AUTISMO FR	0	13	3,54	2,367	,656
	1	32	3,09	2,234	,395
AUTISMO Gv	0	13	2,85	2,193	,608
	1	32	2,47	1,866	,330
ESQUIZOF Fr	0	13	,00	,000 ^a	,000
	1	32	,00	,000 ^a	,000
ESQUIZOF GR	0	13	,00	,000 ^a	,000
	1	32	,00	,000 ^a	,000
ESTEREOTIPIAS FR	0	13	1,77	1,691	,469
	1	32	2,22	1,718	,304
ESTEREOTIPIAS GR	0	13	1,15	1,345	,373
	1	32	1,75	1,414	,250
AUTOAGR FR	0	13	2,31	2,016	,559
	1	32	2,63	2,106	,372
AUTOAGR GV	0	13	1,69	1,494	,414
	1	32	2,25	1,849	,327
PROBL SUEÑO FR	0	12	,67	,985	,284
	1	32	1,72	1,276	,226
PROBL SUEÑO Gv	0	12	,42	,669	,193
	1	32	1,19	,998	,176
DASHFR	0	13	9,62	5,952	1,651
	1	32	13,00	7,318	1,294
DASHGR	0	13	7,23	5,069	1,406
	1	32	9,81	5,783	1,022

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias					95% de intervalo de confianza de la diferencia	
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	Inferior	Superior
IMPULSOS FR	Se asumen varianzas iguales	,768	,386	-,545	43	,589	-,200	,366	-,938	,539
	No se asumen varianzas iguales			-,551	22,858	,587	-,200	,362	-,949	,549
IMPULSOS GR	Se asumen varianzas iguales	2,177	,147	-,789	43	,434	-,228	,289	-,812	,355
	No se asumen varianzas iguales			-,925	32,526	,362	-,228	,247	-,731	,274
ORGÁNICO FR	Se asumen varianzas iguales	5,641	,022	-1,087	43	,283	-,156	,144	-,446	,134
	No se asumen varianzas iguales			-1,717	31,000	,096	-,156	,091	-,342	,029
ORGÁNICO GR	Se asumen varianzas iguales	1,712	,198	-,633	43	,530	-,031	,049	-,131	,068
	No se asumen varianzas iguales			-1,000	31,000	,325	-,031	,031	-,095	,032
HUMOR FR	Se asumen varianzas iguales	12,617	,001	-1,832	43	,074	-,661	,361	-1,389	,067
	No se asumen varianzas iguales			-2,219	35,269	,033	-,661	,298	-1,266	-,057
HUMOR GR	Se asumen varianzas iguales	4,333	,043	-1,472	43	,148	-,332	,225	-,786	,123
	No se asumen varianzas iguales			-1,588	26,495	,124	-,332	,209	-,761	,097
MANÍA FR	Se asumen varianzas iguales	10,256	,003	-2,735	43	,009	-1,005	,367	-1,746	-,264
	No se asumen varianzas iguales			-3,337	35,890	,002	-1,005	,301	-1,615	-,394
MANÍA GR	Se asumen varianzas iguales	4,131	,048	-1,631	43	,110	-,411	,252	-,919	,097
	No se asumen varianzas iguales			-1,817	28,618	,080	-,411	,226	-,874	,052
AUTISMO FR	Se asumen varianzas iguales	,019	,891	,595	43	,555	,445	,747	-1,062	1,952
	No se asumen varianzas iguales			,580	21,183	,568	,445	,766	-1,148	2,037
AUTISMO Gv	Se asumen varianzas iguales	2,430	,126	,585	43	,562	,377	,646	-,924	1,679
	No se asumen varianzas iguales			,545	19,450	,592	,377	,692	-1,068	1,823
ESTEREOTIPIAS FR	Se asumen varianzas iguales	,075	,786	-,799	43	,429	-,450	,563	-1,584	,685
	No se asumen varianzas iguales			-,805	22,632	,429	-,450	,559	-1,606	,707
ESTEREOTIPIAS GR	Se asumen varianzas iguales	,059	,809	-1,299	43	,201	-,596	,459	-1,522	,329
	No se asumen varianzas iguales			-1,328	23,383	,197	-,596	,449	-1,524	,332
AUTOAGR FR	Se asumen varianzas iguales	,005	,942	-,464	43	,645	-,317	,685	-1,698	1,063
	No se asumen varianzas iguales			-,472	23,232	,641	-,317	,672	-1,706	1,072
AUTOAGR GV	Se asumen varianzas iguales	,770	,385	-,965	43	,340	-,558	,578	-1,723	,608
	No se asumen varianzas iguales			-1,057	27,474	,300	-,558	,528	-1,640	,524
PROBL SUEÑO FR	Se asumen varianzas iguales	,293	,591	-2,576	42	,014	-1,052	,408	-1,876	-,228
	No se asumen varianzas iguales			-2,899	25,609	,008	-1,052	,363	-1,799	-,306
PROBL SUEÑO Gv	Se asumen varianzas iguales	1,814	,185	-2,467	42	,018	-,771	,312	-1,401	-,140
	No se asumen varianzas iguales			-2,948	29,704	,006	-,771	,261	-1,305	-,237
DASHFR	Se asumen varianzas iguales	2,755	,104	-1,478	43	,147	-3,385	2,290	-8,003	1,234
	No se asumen varianzas iguales			-1,614	27,282	,118	-3,385	2,097	-7,686	,916
DASHGR	Se asumen varianzas iguales	,286	,596	-1,403	43	,168	-2,582	1,840	-6,292	1,128
	No se asumen varianzas iguales			-1,485	25,309	,150	-2,582	1,738	-6,160	,996

Tabla 27

Correlaciones de Pearson entre tamaño de la pérdida y datos neonatal

Correlaciones

		PÉRDIDA	Edad gestacional al nacimiento	Peso nacimiento (gr)	Talla nacimiento (cm)	Perímetro cefálico nacimiento (cm)	Dificultades de succión
PÉRDIDA	Correlación de Pearson	1	-,145	-,241	-,077	-,266	-0,180
	Sig. (bilateral)		,343	,110	,616	,077	0,236
	N	45	45	45	45	45	45
Edad gestacional al nacimiento	Correlación de Pearson	-,145	1	,389**	,613**	,439**	0,138
	Sig. (bilateral)	,343		,008	,000	,003	0,365
	N	45	45	45	45	45	45
Peso nacimiento (gr)	Correlación de Pearson	-,241	,389**	1	,593**	,773**	0,068
	Sig. (bilateral)	,110	,008		,000	,000	0,657
	N	45	45	45	45	45	45
Talla nacimiento (cm)	Correlación de Pearson	-,077	,613**	,593**	1	,542**	0,085
	Sig. (bilateral)	,616	,000	,000		,000	0,578
	N	45	45	45	45	45	45
Perímetro cefálico nacimiento (cm)	Correlación de Pearson	-,266	,439**	,773**	,542**	1	0,157
	Sig. (bilateral)	,077	,003	,000	,000		0,303
	N	45	45	45	45	45	45
Dificultades de succión	Correlación de Pearson	-,180	,138	,068	,085	,157	1
	Sig. (bilateral)	,236	,365	,657	,578	,303	
	N	45	45	45	45	45	45

** . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

Tabla 28
 Correlaciones de Pearson entre tamaño de la pérdida y aspectos fenotípicos

		PÉRDIDA	cara redonda	cara alargada	arcos superciliares prominentes	Alteraciones pabellones auriculares	epicantus	Hipertelorismo	fisuras palpebrales hacia abajo	punte nasal ancho
PÉRDIDA	Correlación de Pearson	1	-,006	-,072	,239	,216	,385**	,454**	,412**	,214
	Sig. (bilateral)		,967	,637	,115	,154	,009	,002	,005	,158
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45
cara redonda	Correlación de Pearson	-,006	1	-,416**	,007	,116	,206	,126	,168	,159
	Sig. (bilateral)	,967		,004	,964	,448	,175	,410	,271	,297
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45
cara alargada	Correlación de Pearson	-,072	-,416**	1	-,167	,024	-,084	-,302*	-,180	-,060
	Sig. (bilateral)	,637	,004		,273	,875	,583	,044	,238	,697
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45
arcos superciliares prominentes	Correlación de Pearson	,239	,007	-,167	1	,109	,109	,221	,186	,279
	Sig. (bilateral)	,115	,964	,273		,476	,476	,145	,222	,063
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45
alteraciones pabellones auriculares	Correlación de Pearson	,216	,116	,024	,109	1	,362*	,159	,277	,141
	Sig. (bilateral)	,154	,448	,875	,476		,014	,297	,066	,356
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45
Epicantus	Correlación de Pearson	,385**	,206	-,084	,109	,362*	1	,445**	,172	,503**
	Sig. (bilateral)	,009	,175	,583	,476	,014		,002	,258	,000
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45
hipertelorismo	Correlación de Pearson	,454**	,126	-,302*	,221	,159	,445**	1	,402**	,601**
	Sig. (bilateral)	,002	,410	,044	,145	,297	,002		,006	,000
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45
fisuras palpebrales hacia abajo	Correlación de Pearson	,412**	,168	-,180	,186	,277	,172	,402**	1	,301*
	Sig. (bilateral)	,005	,271	,238	,222	,066	,258	,006		,045
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45
punte nasal ancho	Correlación de Pearson	,214	,159	-,060	,279	,141	,503**	,601**	,301*	1
	Sig. (bilateral)	,158	,297	,697	,063	,356	,000	,000	,045	
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45

filtrum corto	Correlación de Pearson	,042	,163	-,167	-,098	,109	,109	,221	,004	-,035
	Sig. (bilateral)	,785	,284	,273	,524	,476	,476	,145	,979	,820
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45
paladar hendido	Correlación de Pearson	,130	,154	-,081	-,047	,129	,129	,107	,265	,135
	Sig. (bilateral)	,395	,312	,599	,759	,399	,399	,486	,078	,377
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45
paladar ojival	Correlación de Pearson	-,302*	,007	,209	-,098	-,207	-,049	-,110	-,178	,122
	Sig. (bilateral)	,044	,964	,169	,524	,172	,748	,470	,243	,424
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45
boca grande	Correlación de Pearson	-,011	,067	,134	,039	-,135	,202	,118	-,026	,224
	Sig. (bilateral)	,944	,663	,382	,799	,377	,182	,441	,866	,140
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45
alteraciones de los dientes	Correlación de Pearson	,078	-,109	,000	,096	-,055	-,055	,192	-,063	,091
	Sig. (bilateral)	,609	,476	1,000	,532	,719	,719	,205	,679	,551
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45
micrognatia	Correlación de Pearson	,150	,423**	-,333*	,149	,244	,334*	,440**	,246	,378*
	Sig. (bilateral)	,326	,004	,026	,328	,106	,025	,002	,103	,011
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45
Cuello corto	Correlación de Pearson	-,035	,095	-,143	,230	,048	-,132	-,189	,055	,060
	Sig. (bilateral)	,819	,535	,349	,129	,754	,386	,214	,718	,697
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45

		filtrum corto	paladar hendido	paladar ojival	boca grande	Alteraciones de los dientes	Micrognatia	Cuello corto
PÉRDIDA	Correlación de Pearson	,042	,130	-,302*	-,011	,078	,150	-,035
	Sig. (bilateral)	,785	,395	,044	,944	,609	,326	,819
	N	45	45	45	45	45	45	45
cara redonda	Correlación de Pearson	,163	,154	,007	,067	-,109	,423**	,095
	Sig. (bilateral)	,284	,312	,964	,663	,476	,004	,535
	N	45	45	45	45	45	45	45
cara alargada	Correlación de Pearson	-,167	-,081	,209	,134	,000	-,333*	-,143
	Sig. (bilateral)	,273	,599	,169	,382	1,000	,026	,349
	N	45	45	45	45	45	45	45
arcos superciliares prominentes	Correlación de Pearson	-,098	-,047	-,098	,039	,096	,149	,230
	Sig. (bilateral)	,524	,759	,524	,799	,532	,328	,129
	N	45	45	45	45	45	45	45
alteraciones pabellones auriculares	Correlación de Pearson	,109	,129	-,207	-,135	-,055	,244	,048
	Sig. (bilateral)	,476	,399	,172	,377	,719	,106	,754
	N	45	45	45	45	45	45	45
Epicantus	Correlación de Pearson	,109	,129	-,049	,202	-,055	,334*	-,132
	Sig. (bilateral)	,476	,399	,748	,182	,719	,025	,386
	N	45	45	45	45	45	45	45
hipertelorismo	Correlación de Pearson	,221	,107	-,110	,118	,192	,440**	-,189
	Sig. (bilateral)	,145	,486	,470	,441	,205	,002	,214
	N	45	45	45	45	45	45	45
fisuras palpebrales hacia abajo	Correlación de Pearson	,004	,265	-,178	-,026	-,063	,246	,055
	Sig. (bilateral)	,979	,078	,243	,866	,679	,103	,718
	N	45	45	45	45	45	45	45
puente nasal ancho	Correlación de Pearson	-,035	,135	,122	,224	,091	,378*	,060
	Sig. (bilateral)	,820	,377	,424	,140	,551	,011	,697

	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
filtrum corto	Correlación de Pearson	1	-,047	-,098	,234	-,064	,149	-,083			
	Sig. (bilateral)		,759	,524	,121	,677	,328	,586			
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
paladar hendido	Correlación de Pearson	-,047	1	-,047	-,075	-,185	-,154	-,040			
	Sig. (bilateral)	,759		,759	,623	,225	,312	,793			
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
paladar ojival	Correlación de Pearson	-,098	-,047	1	,234	,096	,149	,230			
	Sig. (bilateral)	,524	,759		,121	,532	,328	,129			
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
boca grande	Correlación de Pearson	,234	-,075	,234	1	,068	,044	-,134			
	Sig. (bilateral)	,121	,623	,121		,657	,772	,382			
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
alteraciones de los dientes	Correlación de Pearson	-,064	-,185	,096	,068	1	,200	,036			
	Sig. (bilateral)	,677	,225	,532	,657		,189	,813			
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
micrognatia	Correlación de Pearson	,149	-,154	,149	,044	,200	1	,083			
	Sig. (bilateral)	,328	,312	,328	,772	,189		,587			
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
Cuello corto	Correlación de Pearson	-,083	-,040	,230	-,134	,036	,083	1			
	Sig. (bilateral)	,586	,793	,129	,382	,813	,587				
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45

Tabla 29
Correlaciones de Pearson entre tamaño de la pérdida y aspectos médico

Correlaciones

		PÉRDIDA	microcefalia	hipotonía	hipertonia	EPIL EPSI A	anomalía cardíaca	anomalías digestivas	reflujo gastroesofágico	alteraciones de laringe	Infecciones respiratorias recurrentes	Problemas respiratorios
PÉRDIDA	Correlación de Pearson	1	,202	,206	-,123	,155	,107	-,151	,101	,067	-,107	,182
	Sig. (bilateral)		,184	,174	,419	,308	,483	,324	,511	,662	,484	,232
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
microcefalia	Correlación de Pearson	,202	1	,081	,098	-,230	-,049	,069	,122	,012	-,039	,163
	Sig. (bilateral)	,184		,595	,524	,129	,748	,653	,424	,939	,799	,284
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
hipotonía	Correlación de Pearson	,206	,081	1	-,512**	,115	,119	-,065	-,110	-,018	,061	,194
	Sig. (bilateral)	,174	,595		,000	,453	,438	,669	,473	,904	,689	,203
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
hipertonia	Correlación de Pearson	-,123	,098	-,512**	1	-,083	-,109	-,069	,035	-,012	,039	-,319*
	Sig. (bilateral)	,419	,524	,000		,586	,476	,653	,820	,939	,799	,032
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
EPILEPSIA	Correlación de Pearson	,155	-,230	,115	-,083	1	,132	-,012	,120	,040	-,134	-,095
	Sig. (bilateral)	,308	,129	,453	,586		,386	,936	,434	,793	,382	,535
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
anomalía cardíaca	Correlación de Pearson	,107	-,049	,119	-,109	,132	1	,211	,050	,197	,022	-,064
	Sig. (bilateral)	,483	,748	,438	,476	,386		,164	,743	,195	,883	,676
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
anomalías digestivas	Correlación de Pearson	-,151	,069	-,065	-,069	-,012	,211	1	-,104	,077	,325*	,169

	Sig. (bilateral)	,324	,653	,669	,653	,936	,164		,497	,615	,029	,266
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
reflujo gastroesofagico	Correlación de Pearson	,101	,122	-,110	,035	,120	,050	-,104	1	,067	-,112	,159
	Sig. (bilateral)	,511	,424	,473	,820	,434	,743	,497		,660	,465	,297
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
alteraciones de laringe	Correlación de Pearson	,067	,012	-,018	-,012	,040	,197	,077	,067	1	,327*	,188
	Sig. (bilateral)	,662	,939	,904	,939	,793	,195	,615	,660		,029	,217
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
infecciones respiratorias recurrentes	Correlación de Pearson	-,107	-,039	,061	,039	-,134	,022	,325*	-,112	,327*	1	,267
	Sig. (bilateral)	,484	,799	,689	,799	,382	,883	,029	,465	,029		,077
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
problemas respiratorios	Correlación de Pearson	,182	,163	,194	-,319*	-,095	-,064	,169	,159	,188	,267	1
	Sig. (bilateral)	,232	,284	,203	,032	,535	,676	,266	,297	,217	,077	
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
alteraciones de los dientes	Correlación de Pearson	,078	,064	,150	-,064	,218	,147	,133	,274	,390**	,295*	,109
	Sig. (bilateral)	,609	,677	,325	,677	,150	,335	,385	,069	,008	,049	,476
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
alteraciones de los dedos de las manos o pies	Correlación de Pearson	,302*	,122	,137	-,279	-,060	,322*	-,010	-,260	,270	,112	,159
	Sig. (bilateral)	,044	,424	,369	,063	,697	,031	,946	,085	,073	,465	,297
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
pie plano	Correlación de Pearson	-,090	-,209	,082	,021	,071	,084	,050	-,155	,040	,134	,095
	Sig. (bilateral)	,558	,169	,593	,892	,641	,583	,746	,308	,793	,382	,535
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
escoliosis	Correlación de Pearson	,187	-,079	-,045	,240	,159	,076	,091	,225	,152	-,160	-,247
	Sig. (bilateral)	,219	,607	,769	,113	,296	,618	,550	,136	,319	,292	,103
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
laxitud articular	Correlación de Pearson	-,175	-,021	,279	-,136	-,250	,102	-,043	-,030	,242	,089	-,154
	Sig. (bilateral)	,250	,892	,064	,374	,098	,504	,777	,846	,110	,561	,311
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
anomalía renal	Correlación de Pearson	,021	,134	,015	-,134	-,115	-,243	,065	,110	,018	-,061	,174
	Sig. (bilateral)	,893	,380	,922	,380	,453	,108	,669	,473	,904	,689	,252
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
anomalías de genitales	Correlación de Pearson	,162	-,039	,215	-,156	,089	,135	-,023	,112	-,050	,028	,156
	Sig. (bilateral)	,286	,799	,157	,306	,561	,377	,880	,465	,743	,856	,307
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
Anomalías en la visión	Correlación de Pearson	,086	,035	-,014	,122	,060	,312*	,010	-,100	,135	,112	-,070
	Sig. (bilateral)	,575	,820	,929	,424	,697	,037	,946	,513	,377	,465	,650
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
Alteraciones auditivas	Correlación de Pearson	-,061	,021	-,033	-,021	-,107	,078	-,050	,388**	,060	-,200	,065
	Sig. (bilateral)	,692	,892	,831	,892	,484	,610	,746	,008	,693	,187	,670
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45

** La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

* La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

Correlaciones

		alteraciones de los dientes	alteraciones de los dedos de las manos o pies	pie plano	escoliosis	laxitud articular	anomalía renal	anomalías de genitales	Anomalías en la visión	Alteraciones auditivas
PÉRDIDA	Correlación de Pearson	,078	,302'	-,090	,187	-,175	,021	,162	,086	-,061
	Sig. (bilateral)	,609	,044	,558	,219	,250	,893	,286	,575	,692
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45
microcefalia	Correlación de Pearson	,064	,122	-,209	-,079	-,021	,134	-,039	,035	,021
	Sig. (bilateral)	,677	,424	,169	,607	,892	,380	,799	,820	,892
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45
hipotonía	Correlación de Pearson	,150	,137	,082	-,045	,279	,015	,215	-,014	-,033
	Sig. (bilateral)	,325	,369	,593	,769	,064	,922	,157	,929	,831
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45
hipertonía	Correlación de Pearson	-,064	-,279	,021	,240	-,136	-,134	-,156	,122	-,021
	Sig. (bilateral)	,677	,063	,892	,113	,374	,380	,306	,424	,892
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45
EPILEPSIA	Correlación de Pearson	,218	-,060	,071	,159	-,250	-,115	,089	,060	-,107
	Sig. (bilateral)	,150	,697	,641	,296	,098	,453	,561	,697	,484
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45
anomalía cardíaca	Correlación de Pearson	,147	,322'	,084	,076	,102	-,243	,135	,312'	,078
	Sig. (bilateral)	,335	,031	,583	,618	,504	,108	,377	,037	,610
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45
anomalías digestivas	Correlación de Pearson	,133	-,010	,050	,091	-,043	,065	-,023	,010	-,050
	Sig. (bilateral)	,385	,946	,746	,550	,777	,669	,880	,946	,746
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45
reflujo gastroesofágico	Correlación de Pearson	,274	-,260	-,155	,225	-,030	,110	,112	-,100	,388''
	Sig. (bilateral)	,069	,085	,308	,136	,846	,473	,465	,513	,008
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45
alteraciones de laringe	Correlación de Pearson	,390''	,270	,040	,152	,242	,018	-,050	,135	,060
	Sig. (bilateral)	,008	,073	,793	,319	,110	,904	,743	,377	,693
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45
infecciones respiratorias recurrentes	Correlación de Pearson	,295'	,112	,134	-,160	,089	-,061	,028	,112	-,200
	Sig. (bilateral)	,049	,465	,382	,292	,561	,689	,856	,465	,187
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45
problemas respiratorios	Correlación de Pearson	,109	,159	,095	-,247	-,154	,174	,156	-,070	,065
	Sig. (bilateral)	,476	,297	,535	,103	,311	,252	,307	,650	,670
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45
alteraciones de los dientes	Correlación de Pearson	1	,091	,109	,075	,036	,225	,181	,091	-,036
	Sig. (bilateral)		,551	,476	,625	,813	,137	,233	,551	,813
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45
alteraciones de los dedos de las manos o pies	Correlación de Pearson	,091	1	,167	-,328'	,149	-,137	,000	,080	,030
	Sig. (bilateral)	,551		,272	,028	,327	,369	1,000	,601	,846
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45

pie plano	Correlación de Pearson	,109	,167	1	-,306*	,036	-,082	-,134	,048	,286
	Sig. (bilateral)	,476	,272		,041	,816	,593	,382	,755	,057
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45
escoliosis	Correlación de Pearson	,075	-,328*	-,306*	1	-,086	,045	-,046	-,041	-,098
	Sig. (bilateral)	,625	,028	,041		,575	,769	,765	,789	,522
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45
laxitud articular	Correlación de Pearson	,036	,149	,036	-,086	1	,090	,089	,030	,161
	Sig. (bilateral)	,813	,327	,816	,575		,556	,561	,846	,292
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45
anomalía renal	Correlación de Pearson	,225	-,137	-,082	,045	,090	1	,092	-,110	-,090
	Sig. (bilateral)	,137	,369	,593	,769	,556		,548	,473	,556
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45
anomalías de genitales	Correlación de Pearson	,181	,000	-,134	-,046	,089	,092	1	,224	-,089
	Sig. (bilateral)	,233	1,000	,382	,765	,561	,548		,140	,561
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45
Anomalías en la visión	Correlación de Pearson	,091	,080	,048	-,041	,030	-,110	,224	1	-,120
	Sig. (bilateral)	,551	,601	,755	,789	,846	,473	,140		,434
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45
Alteraciones auditivas	Correlación de Pearson	-,036	,030	,286	-,098	,161	-,090	-,089	-,120	1
	Sig. (bilateral)	,813	,846	,057	,522	,292	,556	,561	,434	
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45

** La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

Tabla 30

Correlaciones de Pearson entre tamaño de la pérdida y resultados en las áreas cognitivas

Correlaciones

		PÉRDID A	T Personal PD	T Adap PD	T Gruesa PD	M fina PD	T Motora PD	Recep PD	Expres PD	TOTAL Leng PD	TOTAL Cog PD	BA-TTELL PD
PÉRDID A	Correlación de Pearson	1	-,423**	-,467**	-,447**	-,451**	-,492**	-,490**	-,540**	-,537**	-,494**	-,491**
	Sig. (bilateral)		,004	,001	,002	,002	,001	,001	,000	,000	,001	,001
	N	45	45	45	45	44	45	45	45	45	45	45
T Personal PD	Correlación de Pearson	-,423**	1	,960**	,918**	,859**	,928**	,811**	,858**	,866**	,858**	,971**
	Sig. (bilateral)	,004		,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000
	N	45	45	45	45	44	45	45	45	45	45	45
T Adap PD	Correlación de Pearson	-,467**	,960**	1	,944**	,882**	,948**	,835**	,848**	,869**	,883**	,976**
	Sig. (bilateral)	,001	,000		,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000
	N	45	45	45	45	44	45	45	45	45	45	45
T Gruesa PD	Correlación de Pearson	-,447**	,918**	,944**	1	,904**	,987**	,842**	,833**	,862**	,881**	,961**
	Sig. (bilateral)	,002	,000	,000		,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000
	N	45	45	45	45	44	45	45	45	45	45	45
M fina PD	Correlación de Pearson	-,451**	,859**	,882**	,904**	1	,943**	,841**	,836**	,864**	,849**	,916**
	Sig. (bilateral)	,002	,000	,000	,000		,000	,000	,000	,000	,000	,000
	N	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44
T Motora PD	Correlación de Pearson	-,492**	,928**	,948**	,987**	,943**	1	,872**	,889**	,910**	,913**	,979**
	Sig. (bilateral)	,001	,000	,000	,000	,000		,000	,000	,000	,000	,000
	N	45	45	45	45	44	45	45	45	45	45	45

Recep PD	Correlación de Pearson	-,490**	,811**	,835**	,842**	,841**	,872**	1	,877**	,953**	,856**	,887**
	Sig. (bilateral)	,001	,000	,000	,000	,000	,000		,000	,000	,000	,000
	N	45	45	45	45	44	45	45	45	45	45	45
Expres PD	Correlación de Pearson	-,540**	,858**	,848**	,833**	,836**	,889**	,877**	1	,981**	,907**	,920**
	Sig. (bilateral)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000		,000	,000	,000
	N	45	45	45	45	44	45	45	45	45	45	45
TOTal Leng PD	Correlación de Pearson	-,537**	,866**	,869**	,862**	,864**	,910**	,953**	,981**	1	,914**	,935**
	Sig. (bilateral)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000		,000	,000
	N	45	45	45	45	44	45	45	45	45	45	45
TOTAL Cog PD	Correlación de Pearson	-,494**	,858**	,883**	,881**	,849**	,913**	,856**	,907**	,914**	1	,938**
	Sig. (bilateral)	,001	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000		,000
	N	45	45	45	45	44	45	45	45	45	45	45
BATTEL L PD	Correlación de Pearson	-,491**	,971**	,976**	,961**	,916**	,979**	,887**	,920**	,935**	,938**	1
	Sig. (bilateral)	,001	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	
	N	45	45	45	45	44	45	45	45	45	45	45

** . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

Tabla 31

Correlaciones de Pearson entre tamaño de la pérdida y los resultados de las subescalas y totales de la prueba BPI-01

Correlaciones

		PÉRDID A	AUTOL FR	AUTOL GR	EST FR	EST GR	AGRV FR	AGRV GR	BPI FR	BPI GR
PÉRDIDA	Correlación de Pearson	1	,300*	,322*	,243	,222	,272	,251	,321*	,319*
	Sig. (bilateral)		,045	,031	,108	,143	,070	,096	,031	,033
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45
AUTOL FR	Correlación de Pearson	,300*	1	,915**	,547**	,571**	,689**	,593**	,897**	,847**
	Sig. (bilateral)	,045		,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45
AUTOL GR	Correlación de Pearson	,322*	,915**	1	,569**	,599**	,576**	,558**	,836**	,891**
	Sig. (bilateral)	,031	,000		,000	,000	,000	,000	,000	,000
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45
EST FR	Correlación de Pearson	,243	,547**	,569**	1	,955**	,469**	,534**	,825**	,812**
	Sig. (bilateral)	,108	,000	,000		,000	,001	,000	,000	,000
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45
EST GR	Correlación de Pearson	,222	,571**	,599**	,955**	1	,491**	,558**	,822**	,852**
	Sig. (bilateral)	,143	,000	,000	,000		,001	,000	,000	,000
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45
AGRV FR	Correlación de Pearson	,272	,689**	,576**	,469**	,491**	1	,873**	,799**	,727**
	Sig. (bilateral)	,070	,000	,000	,001	,001		,000	,000	,000
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45
AGRV GR	Correlación de Pearson	,251	,593**	,558**	,534**	,558**	,873**	1	,748**	,781**
	Sig. (bilateral)	,096	,000	,000	,000	,000	,000		,000	,000
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45
BPIFR	Correlación de Pearson	,321*	,897**	,836**	,825**	,822**	,799**	,748**	1	,952**
	Sig. (bilateral)	,031	,000	,000	,000	,000	,000	,000		,000
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45
BPIGR	Correlación de Pearson	,319*	,847**	,891**	,812**	,852**	,727**	,781**	,952**	1
	Sig. (bilateral)	,033	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45

*. La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

** . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

Tabla 32

Correlaciones de Pearson entre tamaño de la pérdida y las subescalas y total de la prueba RBQ

Correlaciones

		PÉRDI-DA	C. ESTEREO-TIPADO	C. COMPUL-SIVO	P. LIMITA-DAS	DISCURSO REPETITIVO	I. MONO-TONÍA	RBQ
PÉRDIDA	Correlación de Pearson	1	,265	-,305*	-,011	. ^b	-,192	,009
	Sig. (bilateral)		,078	,042	,945	.	,206	,955
	N	45	45	45	45	45	45	45
C. ESTEREO-TIPADO	Correlación de Pearson	,265	1	-,082	,255	. ^b	-,002	,663**
	Sig. (bilateral)	,078		,591	,090	.	,992	,000
	N	45	45	45	45	45	45	45
C. COMPUL-SIVO	Correlación de Pearson	-,305*	-,082	1	,372*	. ^b	,396**	,489**
	Sig. (bilateral)	,042	,591		,012	.	,007	,001
	N	45	45	45	45	45	45	45
P. LIMITADAS	Correlación de Pearson	-,011	,255	,372*	1	. ^b	,389**	,763**
	Sig. (bilateral)	,945	,090	,012		.	,008	,000
	N	45	45	45	45	45	45	45
DISCURSO REPETITIVO	Correlación de Pearson	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b
	Sig. (bilateral)
	N	45	45	45	45	45	45	45
I. MONOTONÍA	Correlación de Pearson	-,192	-,002	,396**	,389**	. ^b	1	,577**
	Sig. (bilateral)	,206	,992	,007	,008	.		,000
	N	45	45	45	45	45	45	45
RBQ	Correlación de Pearson	,009	,663**	,489**	,763**	. ^b	,577**	1
	Sig. (bilateral)	,955	,000	,001	,000	.	,000	
	N	45	45	45	45	45	45	45

*. La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

** . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

b. No se puede calcular porque, como mínimo, una de las variables es constante.

Tabla 33

Correlaciones de Pearson entre tamaño de la pérdida y las subescalas y total de la prueba DASH-II

Correlaciones

		PÉRDI-DA	IMPUL-SOS FR	IMPUL-SOS GR	ORGÁ-NICO FR	ORGÁ-NICO GR	ANSIE-DAD FR	ANSIE-DAD GR	HUM-OR FR	HUM-OR GR	MA-NÍA FR	MANÍ-A GR
PÉRDIDA	Correlación de Pearson	1	,246	,213	,160	,187	. ^a	. ^a	,288	,284	,412**	,256
	Sig. (bilateral)		,103	,160	,294	,218	.	.	,055	,059	,005	,089
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
IMPULSOS FR	Correlación de Pearson	,246	1	,895**	,209	,012	. ^a	. ^a	,386**	,500**	,225	-,042
	Sig. (bilateral)	,103		,000	,169	,936	.	.	,009	,000	,137	,783
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
IMPULSOS GR	Correlación de Pearson	,213	,895**	1	,303*	,039	. ^a	. ^a	,225	,324*	,157	-,133
	Sig. (bilateral)	,160	,000		,043	,801	.	.	,137	,030	,304	,384
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
ORGÁNICO FR	Correlación de Pearson	,160	,209	,303*	1	,309*	. ^a	. ^a	,374*	,349*	,602**	-,133
	Sig. (bilateral)	,294	,169	,043		,039	.	.	,011	,019	,000	,384
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
ORGÁNICO GR	Correlación de Pearson	,187	,012	,039	,309*	1	. ^a	. ^a	,166	,117	,252	,078
	Sig. (bilateral)	,218	,936	,801	,039		.	.	,277	,443	,095	,610
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
ANSIEDAD FR	Correlación de Pearson	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a
	Sig. (bilateral)
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
ANSIEDAD GR	Correlación de Pearson	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a
	Sig. (bilateral)
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45

	Sig. (bilateral)
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
HUMOR FR	Correlación de Pearson	,288	,386**	,225	,374*	,166	. ^a	. ^a	1	,950**	,577**	,129
	Sig. (bilateral)	,055	,009	,137	,011	,277	.	.		,000	,000	,397
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
HUMOR GR	Correlación de Pearson	,284	,500**	,324*	,349*	,117	. ^a	. ^a	,950**	1	,589**	,185
	Sig. (bilateral)	,059	,000	,030	,019	,443	.	.	,000		,000	,225
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
MANÍA FR	Correlación de Pearson	,412**	,225	,157	,602**	,252	. ^a	. ^a	,577**	,589**	1	,570**
	Sig. (bilateral)	,005	,137	,304	,000	,095	.	.	,000	,000		,000
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
MANÍA GR	Correlación de Pearson	,256	-,042	-,133	-,133	,078	. ^a	. ^a	,129	,185	,570**	1
	Sig. (bilateral)	,089	,783	,384	,384	,610	.	.	,397	,225	,000	
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
AUTISMO FR	Correlación de Pearson	,114	,373*	,325*	-,049	-,083	. ^a	. ^a	,226	,281	,268	,323*
	Sig. (bilateral)	,457	,012	,030	,751	,589	.	.	,136	,062	,075	,031
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
AUTISMO GR	Correlación de Pearson	,034	,130	,130	-,183	-,045	. ^a	. ^a	,018	,065	,150	,410**
	Sig. (bilateral)	,824	,394	,394	,228	,768	.	.	,904	,671	,324	,005
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
ESQUIZOF FR	Correlación de Pearson	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a
	Sig. (bilateral)
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
ESQUIZOF GR	Correlación de Pearson	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a
	Sig. (bilateral)
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
ESTEREOTIPIAS FR	Correlación de Pearson	,331*	,403**	,272	,108	-,008	. ^a	. ^a	,319*	,406**	,467**	,472**
	Sig. (bilateral)	,026	,006	,070	,479	,959	.	.	,033	,006	,001	,001
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
ESTEREOTIPIAS GR	Correlación de Pearson	,299*	,107	,070	,004	,046	. ^a	. ^a	,112	,183	,371*	,547**
	Sig. (bilateral)	,046	,484	,649	,979	,765	.	.	,465	,228	,012	,000
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
AUTOAGR FR	Correlación de Pearson	,267	,221	,243	,134	,256	. ^a	. ^a	,189	,124	,428**	,333*
	Sig. (bilateral)	,076	,145	,108	,380	,089	.	.	,213	,418	,003	,025
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
AUTOAGR GR	Correlación de Pearson	,264	,203	,220	,046	,166	. ^a	. ^a	,137	,077	,399**	,425**
	Sig. (bilateral)	,080	,180	,147	,764	,276	.	.	,371	,615	,007	,004
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
PROBL SUEÑO FR	Correlación de Pearson	,337*	,267	,101	,198	,068	. ^a	. ^a	,686**	,673**	,606**	,516**
	Sig. (bilateral)	,025	,080	,515	,197	,660	.	.	,000	,000	,000	,000
	N	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44
PROBL SUEÑO GR	Correlación de Pearson	,285	,214	,076	,114	,004	. ^a	. ^a	,437**	,528**	,537**	,596**
	Sig. (bilateral)	,061	,164	,625	,462	,982	.	.	,003	,000	,000	,000
	N	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44
DASHFR	Correlación de Pearson	,390**	,493**	,379*	,345*	,108	. ^a	. ^a	,679**	,698**	,716**	,451**
	Sig. (bilateral)	,008	,001	,010	,020	,482	.	.	,000	,000	,000	,002
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
DASHGR	Correlación de Pearson	,324*	,369*	,324*	,052	,106	. ^a	. ^a	,327*	,386**	,544**	,655**
	Sig. (bilateral)	,030	,013	,030	,734	,488	.	.	,028	,009	,000	,000
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45

		AUTIS MO FR	AUTIS MO Gv	ESQU IZOF Fr	ESQU IZOF GR	ESTE REOT IPIAS FR	ESTE REOTI PIASGR	AUTO AGR FR	AUTO AGR GV	PROBL SUEÑO O FR	PROBL SUEÑO Gv	DAS HFR	DASH GR
PÉRDIDA	Correlación de Pearson	,114	,034	. ^a	. ^a	,331 [*]	,299 [*]	,267	,264	,337 [*]	,285	,390 ^{..}	,324 [*]
	Sig. (bilateral)	,457	,824	.	.	,026	,046	,076	,080	,025	,061	,008	,030
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	44	44	45	45
IMPULSOS FR	Correlación de Pearson	,373 [*]	,130	. ^a	. ^a	,403 ^{**}	,107	,221	,203	,267	,214	,493 ^{..}	,369 [*]
	Sig. (bilateral)	,012	,394	.	.	,006	,484	,145	,180	,080	,164	,001	,013
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	44	44	45	45
IMPULSOS GR	Correlación de Pearson	,325 [*]	,130	. ^a	. ^a	,272	,070	,243	,220	,101	,076	,379 [*]	,324 [*]
	Sig. (bilateral)	,030	,394	.	.	,070	,649	,108	,147	,515	,625	,010	,030
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	44	44	45	45
ORGÁNICO FR	Correlación de Pearson	-,049	-,183	. ^a	. ^a	,108	,004	,134	,046	,198	,114	,345 [*]	,052
	Sig. (bilateral)	,751	,228	.	.	,479	,979	,380	,764	,197	,462	,020	,734
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	44	44	45	45
ORGÁNICO GR	Correlación de Pearson	-,083	-,045	. ^a	. ^a	-,008	,046	,256	,166	,068	,004	,108	,106
	Sig. (bilateral)	,589	,768	.	.	,959	,765	,089	,276	,660	,982	,482	,488
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	44	44	45	45
ANSIEDAD FR	Correlación de Pearson	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a
	Sig. (bilateral)
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	44	44	45	45
ANSIEDAD GR	Correlación de Pearson	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a
	Sig. (bilateral)
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	44	44	45	45
HUMOR FR	Correlación de Pearson	,226	,018	. ^a	. ^a	,319 [*]	,112	,189	,137	,686 ^{**}	,437 ^{**}	,679 ^{..}	,327 [*]
	Sig. (bilateral)	,136	,904	.	.	,033	,465	,213	,371	,000	,003	,000	,028
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	44	44	45	45
HUMOR GR	Correlación de Pearson	,281	,065	. ^a	. ^a	,406 ^{**}	,183	,124	,077	,673 ^{**}	,528 ^{**}	,698 ^{..}	,386 ^{**}
	Sig. (bilateral)	,062	,671	.	.	,006	,228	,418	,615	,000	,000	,000	,009
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	44	44	45	45
MANÍA FR	Correlación de Pearson	,268	,150	. ^a	. ^a	,467 ^{**}	,371 [*]	,428 ^{**}	,399 ^{**}	,606 ^{**}	,537 ^{**}	,716 ^{..}	,544 ^{**}
	Sig. (bilateral)	,075	,324	.	.	,001	,012	,003	,007	,000	,000	,000	,000
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	44	44	45	45
MANÍA GR	Correlación de Pearson	,323 [*]	,410 ^{**}	. ^a	. ^a	,472 ^{**}	,547 ^{**}	,333 [*]	,425 ^{**}	,516 ^{**}	,596 ^{**}	,451 ^{..}	,655 ^{**}
	Sig. (bilateral)	,031	,005	.	.	,001	,000	,025	,004	,000	,000	,002	,000
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	44	44	45	45
AUTISMO FR	Correlación de Pearson	1	,870 ^{**}	. ^a	. ^a	,646 ^{**}	,539 ^{**}	,487 ^{**}	,454 ^{**}	,233	,244	,695 ^{..}	,746 ^{**}
	Sig. (bilateral)		,000	.	.	,000	,000	,001	,002	,128	,111	,000	,000
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	44	44	45	45
AUTISMO GR	Correlación de Pearson	,870 ^{**}	1	. ^a	. ^a	,491 ^{**}	,639 ^{**}	,470 ^{**}	,496 ^{**}	,168	,242	,495 ^{..}	,787 ^{**}
	Sig. (bilateral)	,000		.	.	,001	,000	,001	,001	,275	,113	,001	,000
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	44	44	45	45
ESQUIZOF FR	Correlación de Pearson	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a

	Sig. (bilateral)
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	44	44	45	45
ESQUIZOF GR	Correlación de Pearson	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a
	Sig. (bilateral)
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	44	44	45	45
ESTEREOTIPIAS FR	Correlación de Pearson	,646**	,491**	. ^a	. ^a	1	,851**	,316*	,415**	,403**	,402**	,805**	,736**
	Sig. (bilateral)	,000	,001	.	.		,000	,034	,005	,007	,007	,000	,000
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	44	44	45	45
ESTEREOTIPIAS GR	Correlación de Pearson	,539**	,639**	. ^a	. ^a	,851**	1	,338*	,485**	,315*	,384**	,624**	,798**
	Sig. (bilateral)	,000	,000	.	.	,000		,023	,001	,037	,010	,000	,000
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	44	44	45	45
AUTOAGR FR	Correlación de Pearson	,487**	,470**	. ^a	. ^a	,316*	,338*	1	,940**	,263	,170	,502**	,677**
	Sig. (bilateral)	,001	,001	.	.	,034	,023		,000	,084	,271	,000	,000
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	44	44	45	45
AUTOAGR GR	Correlación de Pearson	,454**	,496**	. ^a	. ^a	,415**	,485**	,940**	1	,305*	,247	,504**	,755**
	Sig. (bilateral)	,002	,001	.	.	,005	,001	,000		,044	,105	,000	,000
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	44	44	45	45
PROBL SUEÑO FR	Correlación de Pearson	,233	,168	. ^a	. ^a	,403**	,315*	,263	,305*	1	,881**	,629**	,565**
	Sig. (bilateral)	,128	,275	.	.	,007	,037	,084	,044		,000	,000	,000
	N	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44
PROBL SUEÑO GR	Correlación de Pearson	,244	,242	. ^a	. ^a	,402**	,384**	,170	,247	,881**	1	,496**	,598**
	Sig. (bilateral)	,111	,113	.	.	,007	,010	,271	,105	,000		,001	,000
	N	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44
DASHFR	Correlación de Pearson	,695**	,495**	. ^a	. ^a	,805**	,624**	,502**	,504**	,629**	,496**	1	,779**
	Sig. (bilateral)	,000	,001	.	.	,000	,000	,000	,000	,000	,001		,000
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	44	44	45	45
DASHGR	Correlación de Pearson	,746**	,787**	. ^a	. ^a	,736**	,798**	,677**	,755**	,565**	,598**	,779**	1
	Sig. (bilateral)	,000	,000	.	.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	44	44	45	45

** . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

* . La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

a. No se puede calcular porque, como mínimo, una de las variables es constante.

Tabla 34. Correlaciones de Pearson entre cognición y la prueba BPI-01

		T Pers PD	T Adap PD	T Gruesa PD	M fina PD	T Motora PD	Recep PD	Expres PD	TOTAL Leng PD	TOTAL Cog PD	BA-TTELL PD	AUTOL FR	AUTOL GR	EST FR	EST GR	AGRV FR	AGRV GR	BPI FR	BPI GR
T Pers PD	Correlación de Pearson	1	,960**	,918**	,859**	,928**	,811**	,858**	,866**	,858**	,971**	-,128	-,125	-,369*	-,337*	-,235	-,267	-,286	-,271
	Sig. (bilateral)		,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,404	,414	,013	,024	,120	,077	,057	,072
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
T Adap PD	Correlación de Pearson	,960**	1	,944**	,882**	,948**	,835**	,848**	,869**	,883**	,976**	-,201	-,179	-,396**	-,350*	-,280	-,307*	-,344*	-,315*
	Sig. (bilateral)	,000		,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,186	,240	,007	,018	,062	,040	,021	,035
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
T Gruesa PD	Correlación de Pearson	,918**	,944**	1	,904**	,987**	,842**	,833**	,862**	,881**	,961**	-,085	-,090	-,340*	-,278	-,162	-,165	-,233	-,202
	Sig. (bilateral)	,000	,000		,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,578	,556	,022	,064	,288	,279	,123	,184
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
M fina PD	Correlación de Pearson	,859**	,882**	,904**	1	,943**	,841**	,836**	,864**	,849**	,916**	-,074	-,080	-,307*	-,259	-,171	-,209	-,218	-,203
	Sig. (bilateral)	,000	,000	,000		,000	,000	,000	,000	,000	,000	,631	,604	,042	,089	,268	,174	,155	,186
	N	44	45	45	44	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
T Motora PD	Correlación de Pearson	,928**	,948**	,987**	,943**	1	,872**	,889**	,910**	,913**	,979**	-,122	-,122	-,354*	-,294*	-,202	-,204	-,268	-,235
	Sig. (bilateral)	,000	,000	,000	,000		,000	,000	,000	,000	,000	,423	,426	,017	,050	,183	,180	,075	,121
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
Recep PD	Correlación de Pearson	,811**	,835**	,842**	,841**	,872**	1	,877**	,953**	,856**	,887**	-,269	-,262	-,382**	-,319*	-,305*	-,311*	-,377*	-,344*
	Sig. (bilateral)	,000	,000	,000	,000	,000		,000	,000	,000	,000	,074	,082	,010	,032	,041	,037	,011	,020
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
Expres PD	Correlación de Pearson	,858**	,848**	,833**	,836**	,889**	,877**	1	,981**	,907**	,920**	-,279	-,270	-,391**	-,337*	-,325*	-,313*	-,391**	-,356*
	Sig. (bilateral)	,000	,000	,000	,000	,000	,000		,000	,000	,000	,064	,073	,008	,024	,029	,036	,008	,016
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
TOTAL Leng PD	Correlación de Pearson	,866**	,869**	,862**	,864**	,910**	,953**	,981**	1	,914**	,935**	-,283	-,275	-,399**	-,340*	-,327*	-,322*	-,397**	-,362*
	Sig. (bilateral)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000		,000	,000	,059	,068	,007	,022	,028	,031	,007	,014
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
TOTAL Cog PD	Correlación de Pearson	,858**	,883**	,881**	,849**	,913**	,856**	,907**	,914**	1	,938**	-,256	-,230	-,397**	-,349*	-,358*	-,338*	-,391**	-,348*
	Sig. (bilateral)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000		,000	,090	,128	,007	,019	,016	,023	,008	,019
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
BATT ELL PD	Correlación de Pearson	,971**	,976**	,961**	,916**	,979**	,887**	,920**	,935**	,938**	1	-,187	-,177	-,393**	-,344*	-,276	-,288	-,336*	-,305*
	Sig. (bilateral)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000		,219	,246	,008	,021	,066	,055	,024	,041

	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
AUTO L FR	Correlación de Pearson	-,128	-,201	-,085	-,074	-,122	-,269	-,279	-,283	-,256	-,187	1	,915**	,547**	,571**	,689**	,593**	,897**	,847**
	Sig. (bilateral)	,404	,186	,578	,631	,423	,074	,064	,059	,090	,219		,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
AUTO L GR	Correlación de Pearson	-,125	-,179	-,090	-,080	-,122	-,262	-,270	-,275	-,230	-,177	,915**	1	,569**	,599**	,576**	,558**	,836**	,891**
	Sig. (bilateral)	,414	,240	,556	,604	,426	,082	,073	,068	,128	,246	,000		,000	,000	,000	,000	,000	,000
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
EST FR	Correlación de Pearson	-,369*	-,396**	-,340*	-,307*	-,354*	-,382**	-,391**	-,399**	-,397**	-,393**	,547**	,569**	1	,955**	,469**	,534**	,825**	,812**
	Sig. (bilateral)	,013	,007	,022	,042	,017	,010	,008	,007	,007	,008	,000	,000		,000	,001	,000	,000	,000
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
EST GR	Correlación de Pearson	-,337*	-,350*	-,278	-,259	-,294*	-,319*	-,337*	-,340*	-,349*	-,344*	,571**	,599**	,955**	1	,491**	,558**	,822**	,852**
	Sig. (bilateral)	,024	,018	,064	,089	,050	,032	,024	,022	,019	,021	,000	,000	,000		,001	,000	,000	,000
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
AGRV FR	Correlación de Pearson	-,235	-,280	-,162	-,171	-,202	-,305*	-,325*	-,327*	-,358*	-,276	,689**	,576**	,469**	,491**	1	,873**	,799**	,727**
	Sig. (bilateral)	,120	,062	,288	,268	,183	,041	,029	,028	,016	,066	,000	,000	,001	,001		,000	,000	,000
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
AGRV GR	Correlación de Pearson	-,267	-,307*	-,165	-,209	-,204	-,311*	-,313*	-,322*	-,338*	-,288	,593**	,558**	,534**	,558**	,873**	1	,748**	,781**
	Sig. (bilateral)	,077	,040	,279	,174	,180	,037	,036	,031	,023	,055	,000	,000	,000	,000	,000		,000	,000
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
BPI FR	Correlación de Pearson	-,286	-,344*	-,233	-,218	-,268	-,377*	-,391**	-,397**	-,391**	-,336*	,897**	,836**	,825**	,822**	,799**	,748**	1	,952**
	Sig. (bilateral)	,057	,021	,123	,155	,075	,011	,008	,007	,008	,024	,000	,000	,000	,000	,000	,000		,000
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
	Sig. (bilateral)	,072	,035	,184	,186	,121	,020	,016	,014	,019	,041	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45

Tabla 35. Correlaciones de Pearson entre cognición y la prueba RBQ

Correlaciones

		T Pers PD	T Adap PD	T Grue- sa PD	M fi- naPD	T Mo- toraPD	Recep PD	Expres PD	TOTAL Leng PD	TOTAL Cog PD	BA- TTELL PD	C. ESTE- REOTI- PADO	C. COMPUL- SIVO	P. LIMITA- DAS	DIS- CURSO REPE- TITIVO	I. MONO TONÍA	RBQ
T Personal PD	Correlación de Pearson	1	,960**	,918**	,859**	,928**	,811**	,858**	,866**	,858**	,971**	-,378*	,347*	,264	. ^b	,255	,055
	Sig. (bilateral)		,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,010	,019	,080	.	,091	,719
	N	45	45	45	44	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45

T Adap PD	Correlación de Pearson	,960**	1	,944**	,882**	,948**	,835**	,848**	,869**	,883**	,976**	-,384**	,354*	,204	°	,234	,023
	Sig. (bilateral)	,000		,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,009	,017	,180	.	,122	,879
	N	45	45	45	44	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
T Gruesa PD	Correlación de Pearson	,918**	,944**	1	,904**	,987**	,842**	,833**	,862**	,881**	,961**	-,344*	,344*	,309*	°	,293	,104
	Sig. (bilateral)	,000	,000		,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,021	,021	,039	.	,051	,496
	N	45	45	45	44	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
M fina PD	Correlación de Pearson	,859**	,882**	,904**	1	,943**	,841**	,836**	,864**	,849**	,916**	-,309*	,396**	,279	°	,304*	,134
	Sig. (bilateral)	,000	,000	,000		,000	,000	,000	,000	,000	,000	,041	,008	,067	.	,045	,384
	N	44	45	45	44	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
T Motora PD	Correlación de Pearson	,928**	,948**	,987**	,943**	1	,872**	,889**	,910**	,913**	,979**	-,368*	,359*	,298*	°	,313*	,096
	Sig. (bilateral)	,000	,000	,000	,000		,000	,000	,000	,000	,000	,013	,015	,047	.	,036	,530
	N	45	45	45	44	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
Recep PD	Correlación de Pearson	,811**	,835**	,842**	,841**	,872**	1	,877**	,953**	,856**	,887**	-,445**	,346*	,174	°	,288	-,009
	Sig. (bilateral)	,000	,000	,000	,000	,000		,000	,000	,000	,000	,002	,020	,253	.	,055	,956
	N	45	45	45	44	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
Expres PD	Correlación de Pearson	,858**	,848**	,833**	,836**	,889**	,877**	1	,981**	,907**	,920**	-,446**	,288	,195	°	,280	-,019
	Sig. (bilateral)	,000	,000	,000	,000	,000	,000		,000	,000	,000	,002	,055	,200	.	,063	,900
	N	45	45	45	44	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
TOTAL Leng PD	Correlación de Pearson	,866**	,869**	,862**	,864**	,910**	,953**	,981**	1	,914**	,935**	-,459**	,320*	,192	°	,291	-,016
	Sig. (bilateral)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000		,000	,000	,001	,032	,206	.	,052	,919
	N	45	45	45	44	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
TOTAL Cog PD	Correlación de Pearson	,858**	,883**	,881**	,849**	,913**	,856**	,907**	,914**	1	,938**	-,461**	,406**	,265	°	,298*	,037
	Sig. (bilateral)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000		,000	,001	,006	,078	.	,047	,811
	N	45	45	45	44	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
BA-TTELL PD	Correlación de Pearson	,971**	,976**	,961**	,916**	,979**	,887**	,920**	,935**	,938**	1	-,415**	,370*	,260	°	,286	,048
	Sig. (bilateral)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000		,005	,012	,084	.	,057	,753
	N	45	45	45	44	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
C. ESTE-REOTIPADO	Correlación de Pearson	1	-,384**	-,344*	-,309*	-,368*	-,445**	-,446**	-,459**	-,461**	-,415**	1	-,082	,255	°	-,002	,663**
	Sig. (bilateral)		,009	,021	,041	,013	,002	,002	,001	,001	,005		,591	,090	.	,992	,000
	N	45	45	45	44	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
C. COMPULSIVO	Correlación de Pearson	-,378*	,354*	,344*	,396**	,359*	,346*	,288	,320*	,406**	,370*	-,082	1	,372*	°	,396**	,489**
	Sig. (bilateral)	,010	,017	,021	,008	,015	,020	,055	,032	,006	,012	,591		,012	.	,007	,001
	N	45	45	45	44	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45

P. LIMITA-DAS	Correlación de Pearson	,347*	,204	,309*	,279	,298*	,174	,195	,192	,265	,260	,255	,372*	1	.	,389**	,763**
	Sig. (bilateral)	,019	,180	,039	,067	,047	,253	,200	,206	,078	,084	,090	,012	.	.	,008	,000
	N	45	45	45	44	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
DISCUR-SO REPE-TITIVO	Correlación de Pearson	,264
	Sig. (bilateral)	,080
	N	45	45	45	44	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
I. MONO-TONÍA	Correlación de Pearson	.	,234	,293	,304*	,313*	,288	,280	,291	,298*	,286	-,002	,396**	,389**	.	1	,577**
	Sig. (bilateral)	.	,122	,051	,045	,036	,055	,063	,052	,047	,057	,992	,007	,008	.	.	,000
	N	45	45	45	44	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
RBQ	Correlación de Pearson	,255	,023	,104	,134	,096	-,009	-,019	-,016	,037	,048	,663**	,489**	,763**	.	,577**	1
	Sig. (bilateral)	,091	,879	,496	,384	,530	,956	,900	,919	,811	,753	,000	,001	,000	.	,000	.
	N	45	45	45	44	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45

Tabla 36. Correlaciones de Pearson entre cognición y la prueba DASH-II

Correlaciones

		T Pers PD	T Ada p PD	T Grue sa PD	M fina PD	T Moto ra PD	Rec ep PD	Exp res PD	TOTa I Leng PD	TOT Al Cog PD	BAT TEL PD	IMPU LSOS FR	IMPU LSOS GR	ORG ÁNIC O FR	ORG ÁNIC O GR	ANS IED AD FR	ANS IED AD GR	HU MO R FR	HU MO R GR	MA NÍA FR	MA NÍA GR	AUT O FR	AUT O Gv	ESQ UIZ OF Fr	ESQ UIZ OF GR	EST ERE OTI PIAS FR	EST ERE OTI PIAS GR	AUT OAG R FR	AUT OAG R GV	PRO BL SUE ÑO FR	PRO BL SUE ÑO Gv	DAS HFR	DAS HGR
T Person al PD	Correlación de Pearson	1	,960**	,918*	,859**	,928*	,811**	,858**	,866**	,858**	,971*	-,200	-,161	-,085	-,059	.	.	-,155	-,211	-,165	-,200	,139	,084	.	.	-,460**	-,386**	-,007	-,082	-,400**	-,424**	-,362*	-,296*
	Sig. (bilateral)		,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,189	,292	,579	,703	.	.	,308	,165	,279	,188	,362	,581	.	.	,001	,009	,962	,590	,007	,004	,015	,048
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
T Adap PD	Correlación de Pearson	,960*	1	,944*	,882**	,948*	,835**	,848**	,869**	,883**	,976*	-,211	-,153	-,117	-,097	.	.	-,200	-,260	-,259	-,296*	-,178	-,135	.	.	-,519*	-,446*	-,043	-,124	-,461*	-,491*	-,429*	-,372*
	Sig. (bilateral)	,000		,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,163	,314	,442	,528	.	.	,188	,084	,086	,049	,243	,377	.	.	,000	,002	,780	,417	,002	,001	,003	,012
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
T Gruesa PD	Correlación de Pearson	,918*	,944**	1	,904**	,987*	,842**	,833**	,862**	,881**	,961*	-,165	-,117	-,053	-,051	.	.	-,152	-,226	-,232	-,325*	-,114	-,089	.	.	-,467*	-,417*	-,030	-,049	-,455*	-,498*	-,348*	-,320*
	Sig. (bilateral)	,000	,000		,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,278	,444	,730	,740	.	.	,320	,136	,125	,029	,458	,560	.	.	,001	,004	,843	,750	,002	,001	,019	,032
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45

M fina PD	Correlación de Pearson	,859*	,882**	,904*	1	,943*	,841**	,836**	,864**	,849**	,916*	-,186	-,155	-,154	-,055	. ^b	. ^b	-,174	-,259	-,262	-,247	-,082	-,056	. ^b	. ^b	-,447*	-,380*	,040	-,032	-,365*	-,432*	-,344*	-,277	
	Sig. (bilateral)	,000	,000	,000		,000	,000	,000	,000	,000	,000	,226	,314	,317	,723	.	.	,260	,089	,085	,105	,599	,717	.	.	,002	,011	,796	,835	,016	,004	,022	,069	
	N	44	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
T Motora PD	Correlación de Pearson	,928*	,948**	,987*	,943**	1	,872**	,889**	,910**	,913**	,979*	-,189	-,145	-,084	-,061	. ^b	. ^b	-,153	-,231	-,251	-,311*	-,087	-,057	. ^b	. ^b	-,475*	-,417*	,018	-,063	-,444*	-,491*	-,350*	-,314*	
	Sig. (bilateral)	,000	,000	,000	,000		,000	,000	,000	,000	,000	,214	,341	,584	,689	.	.	,315	,127	,097	,038	,570	,710	.	.	,001	,004	,904	,680	,003	,001	,018	,035	
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	
Recep PD	Correlación de Pearson	,811*	,835**	,842*	,841**	,872*	1	,877**	,953**	,856**	,887*	-,241	-,201	-,112	-,081	. ^b	. ^b	-,169	-,229	-,314*	-,316*	-,156	-,125	. ^b	. ^b	-,482*	-,433*	-,193	-,251	-,422*	-,444*	-,426*	-,404*	
	Sig. (bilateral)	,000	,000	,000	,000	,000		,000	,000	,000	,000	,111	,186	,464	,596	.	.	,267	,130	,036	,035	,306	,414	.	.	,001	,003	,205	,096	,004	,003	,004	,006	
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	
Expres PD	Correlación de Pearson	,858*	,848**	,833*	,836**	,889*	,877**	1	,981**	,907**	,920*	-,178	-,155	-,138	-,062	. ^b	. ^b	-,202	-,242	-,311*	-,297*	-,046	-,011	. ^b	. ^b	-,475*	-,417*	-,099	-,181	-,412*	-,405*	-,381*	-,324*	
	Sig. (bilateral)	,000	,000	,000	,000	,000	,000		,000	,000	,000	,242	,308	,365	,687	.	.	,184	,110	,037	,047	,762	,941	.	.	,001	,004	,517	,234	,006	,006	,010	,030	
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	
TOTAL Leng PD	Correlación de Pearson	,866*	,869**	,862*	,864**	,910*	,953**	,981**	1	,914**	,935*	-,209	-,178	-,132	-,071	. ^b	. ^b	-,195	-,244	-,322*	-,314*	-,092	-,057	. ^b	. ^b	-,492*	-,436*	-,140	-,215	-,429*	-,434*	-,411*	-,366*	
	Sig. (bilateral)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000		,000	,000	,169	,241	,387	,641	.	.	,199	,106	,031	,036	,549	,710	.	.	,001	,003	,361	,157	,004	,003	,005	,013	
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	
TOTAL Cog PD	Correlación de Pearson	,858*	,883**	,881*	,849**	,913*	,856**	,907**	,914**	1	,938*	-,141	-,099	-,064	-,068	. ^b	. ^b	-,154	-,216	-,274	-,368*	-,029	,026	. ^b	. ^b	-,508*	-,488*	,006	-,132	-,411*	-,461*	-,339*	-,321*	
	Sig. (bilateral)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000		,000	,355	,519	,675	,656	.	.	,313	,155	,069	,013	,849	,865	.	.	,000	,001	,967	,387	,006	,002	,023	,032	
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	
BATT ELL PD	Correlación de Pearson	,971*	,976**	,961*	,916**	,979*	,887**	,920**	,935**	,938**	1	-,199	-,154	-,098	-,072	. ^b	. ^b	-,175	-,239	-,250	-,296*	-,107	-,070	. ^b	. ^b	-,505*	-,442*	-,025	-,115	-,444*	-,477*	-,389*	-,341*	
	Sig. (bilateral)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000		,190	,312	,523	,637	.	.	,251	,114	,098	,049	,485	,647	.	.	,000	,002	,873	,452	,003	,001	,008	,022	
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	
IMPUL SOS FR	Correlación de Pearson	-,200	-,211	-,165	-,186	-,189	-,241	-,178	-,209	-,141	-,199	1	,895**	,209	,012	. ^b	. ^b	,386*	,500*	,225	-,042	,373*	,130	. ^b	. ^b	,403*	,107	,221	,203	,267	,214	,493*	,369*	
	Sig. (bilateral)																																	
	N																																	

	Sig. (bilateral)	,189	,163	,278	,226	,214	,111	,242	,169	,355	,190		,000	,169	,936	.	.	,009	,000	,137	,783	,012	,394	.	.	,006	,484	,145	,180	,080	,164	,001	,013	
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	
IMPUL SOS GR	Correlación de Pearson	-	-	-,117	-	-,145	-	-	-,178	-,099	-,154	,895**	1	,303*	,039	. ^b	. ^b	,225	,324*	,157	-,133	,325*	,130	. ^b	. ^b	,272	,070	,243	,220	,101	,076	,379*	,324*	
	Sig. (bilateral)	,292	,314	,444	,314	,341	,186	,308	,241	,519	,312	,000		,043	,801	.	.	,137	,030	,304	,384	,030	,394	.	.	,070	,649	,108	,147	,515	,625	,010	,030	
	N	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	
ORGÁNICO FR	Correlación de Pearson	-	-	-,053	-	-,084	-	-	-,132	-,064	-,098	,209	,303*	1	,309*	. ^b	. ^b	,374*	,349*	,602*	-,133	-,049	-,183	. ^b	. ^b	,108	,004	,134	,046	,198	,114	,345*	,052	
	Sig. (bilateral)	,579	,442	,730	,317	,584	,464	,365	,387	,675	,523	,169	,043		,039	.	.	,011	,019	,000	,384	,751	,228	.	.	,479	,979	,380	,764	,197	,462	,020	,734	
	N	45	45	45	44	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	44	44	45	45	
ORGÁNICO GR	Correlación de Pearson	-	-	-,051	-	-,061	-	-	-,071	-,068	-,072	,012	,039	,309*	1	. ^b	. ^b	,166	,117	,252	,078	-,083	-,045	. ^b	. ^b	-,008	,046	,256	,166	,068	,004	,108	,106	
	Sig. (bilateral)	,703	,528	,740	,723	,689	,596	,687	,641	,656	,637	,936	,801	,039		.	.	,277	,443	,095	,610	,589	,768	.	.	,959	,765	,089	,276	,660	,982	,482	,488	
	N	45	45	45	44	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	44	44	45	45	
ANSIEDAD FR	Correlación de Pearson	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b		
	Sig. (bilateral)
	N	45	45	45	44	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	44	44	45	45	
ANSIEDAD GR	Correlación de Pearson	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b		
	Sig. (bilateral)
	N	45	45	45	44	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	44	44	45	45	
HUMOR FR	Correlación de Pearson	-	-	-,152	-	-,153	-	-	-,195	-,154	-,175	,386**	,225	,374*	,166	. ^b	. ^b	1	,950*	,577*	,129	,226	,018	. ^b	. ^b	,319*	,112	,189	,137	,686*	,437*	,679*	,327*	
	Sig. (bilateral)	,308	,188	,320	,260	,315	,267	,184	,199	,313	,251	,009	,137	,011	,277	.	.		,000	,000	,397	,136	,904	.	.	,033	,465	,213	,371	,000	,003	,000	,028	
	N	45	45	45	44	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	44	44	45	45		
HUMOR GR	Correlación de Pearson	-	-	-,226	-	-,231	-	-	-,244	-,216	-,239	,500**	,324*	,349*	,117	. ^b	. ^b	,950*	1	,589*	,185	,281	,065	. ^b	. ^b	,406*	,183	,124	,077	,673*	,528*	,698*	,386*	
	Sig. (bilateral)	,165	,084	,136	,089	,127	,130	,110	,106	,155	,114	,000	,030	,019	,443	.	.	,000		,000	,225	,062	,671	.	.	,006	,228	,418	,615	,000	,000	,000	,009	
	N	45	45	45	44	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	44	44	45	45		

MANÍ A FR	Correlación de Pearson	-	-	-.232	-	-.251	-	-.322*	-.274	-.250	.225	.157	.602**	.252	. ^b	. ^b	.577*	.589*	1	.570*	.268	.150	. ^b	. ^b	.467*	.371*	.428*	.399*	.606*	.537*	.716*	.544*	
	Sig. (bilateral)	.279	.086	.125	.085	.097	.036	.037	.031	.069	.098	.137	.304	.000	.095	.	.	.000	.000	.000	.075	.324	.	.	.001	.012	.003	.007	.000	.000	.000	.000	
	N	45	45	45	44	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	44	44	45	45	
MANÍ A GR	Correlación de Pearson	-	-	-	-	-	-	-.314*	-.368*	-	-.042	-.133	-.133	.078	. ^b	. ^b	.129	.185	.570*	1	.323*	.410*	. ^b	. ^b	.472*	.547*	.333*	.425*	.516*	.596*	.451*	.655*	
	Sig. (bilateral)	.188	.049	.029	.105	.038	.035	.047	.036	.013	.049	.783	.384	.384	.610	.	.	.397	.225	.000	.031	.005	.	.	.001	.000	.025	.004	.000	.000	.002	.000	
	N	45	45	45	44	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	44	44	45	45	
AUTIS MO FR	Correlación de Pearson	-	-	-.114	-	-.087	-	-	-.092	.029	-.107	.373*	.325*	-.049	-.083	. ^b	. ^b	.226	.281	.268	.323*	1	.870*	. ^b	. ^b	.646*	.539*	.487*	.454*	.233	.244	.695*	.746*
	Sig. (bilateral)	.362	.243	.458	.599	.570	.306	.762	.549	.849	.485	.012	.030	.751	.589	.	.	.136	.062	.075	.031	.000	.	.	.000	.000	.001	.002	.128	.111	.000	.000	
	N	45	45	45	44	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	44	44	45	45	
AUTIS MO Gv	Correlación de Pearson	-	-	-.089	-	-.057	-	-	-.057	.026	-.070	.130	.130	-.183	-.045	. ^b	. ^b	.018	.065	.150	.410*	.870*	1	. ^b	. ^b	.491*	.639*	.470*	.496*	.168	.242	.495*	.787*
	Sig. (bilateral)	.581	.377	.560	.717	.710	.414	.941	.710	.865	.647	.394	.394	.228	.768	.	.	.904	.671	.324	.005	.000	.	.	.001	.000	.001	.001	.275	.113	.001	.000	
	N	45	45	45	44	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	44	44	45	45	
ESQUI ZOF Fr	Correlación de Pearson	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b		
	Sig. (bilateral)
	N	45	45	45	44	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	44	44	45	45	
ESQUI ZOF GR	Correlación de Pearson	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b	. ^b		
	Sig. (bilateral)
	N	45	45	45	44	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	44	44	45	45	
ESTER EOTIPI AS FR	Correlación de Pearson	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-.403**	.272	.108	-.008	. ^b	. ^b	.319*	.406*	.467*	.472*	.646*	.491*	. ^b	. ^b	1	.851*	.316*	.415*	.403*	.402*	.805*	.736*	
	Sig. (bilateral)	.001	.000	.001	.002	.001	.001	.001	.001	.000	.000	.006	.070	.479	.959	.	.	.033	.006	.001	.001	.000	.001	.	.	.000	.034	.005	.007	.007	.000	.000	
	N	45	45	45	44	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	44	44	45	45	
ESTER EOTIPI AS GR	Correlación de Pearson	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-.107	.070	.004	.046	. ^b	. ^b	.112	.183	.371*	.547*	.539*	.639*	. ^b	. ^b	.851*	1	.338*	.485*	.315*	.384*	.624*	.798*	
	Sig. (bilateral)	.386*	.446**	.417*	.380*	.417*	.433**	.417**	.436**	.488**	.442*	
	N	45	45	45	44	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	44	44	45	45		

	Sig. (bilateral)	,009	,002	,004	,011	,004	,003	,004	,003	,001	,002	,484	,649	,979	,765	.	.	,465	,228	,012	,000	,000	,000	.	.	,000		,023	,001	,037	,010	,000	,000	
	N	45	45	45	44	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	44	44	45	45		
AUTO AGR FR	Correlación de Pearson	- ,007	- ,043	,030	,040	,018	- ,193	- ,099	-,140	,006	-,025	,221	,243	,134	,256	. ^b	. ^b	,189	,124	,428*	,333*	,487*	,470*	. ^b	. ^b	,316*	,338*	1	,940*	,263	,170	,502*	,677*	
	Sig. (bilateral)	,962	,780	,843	,796	,904	,205	,517	,361	,967	,873	,145	,108	,380	,089	.	.	,213	,418	,003	,025	,001	,001	.	.	,034	,023		,000	,084	,271	,000	,000	
	N	45	45	45	44	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	44	44	45	45		
AUTO AGR GV	Correlación de Pearson	- ,082	- ,124	-,049	- ,032	-,063	- ,251	- ,181	-,215	-,132	-,115	,203	,220	,046	,166	. ^b	. ^b	,137	,077	,399*	,425*	,454*	,496*	. ^b	. ^b	,415*	,485*	,940*	1	,305*	,247	,504*	,755*	
	Sig. (bilateral)	,590	,417	,750	,835	,680	,096	,234	,157	,387	,452	,180	,147	,764	,276	.	.	,371	,615	,007	,004	,002	,001	.	.	,005	,001	,000		,044	,105	,000	,000	
	N	45	45	45	44	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	44	44	45	45			
PROB L SUEÑO FR	Correlación de Pearson	- ,400*	- ,461**	- ,455*	- ,365*	- ,444*	- ,422**	- ,412**	- ,429**	- ,411**	- ,444*	,267	,101	,198	,068	. ^b	. ^b	,686*	,673*	,606*	,516*	,233	,168	. ^b	. ^b	,403*	,315*	,263	,305*	1	,881*	,629*	,565*	
	Sig. (bilateral)	,007	,002	,002	,016	,003	,004	,006	,004	,006	,003	,080	,515	,197	,660	.	.	,000	,000	,000	,000	,128	,275	.	.	,007	,037	,084	,044		,000	,000	,000	
	N	44	44	44	43	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	
PROB L SUEÑO Gv	Correlación de Pearson	- ,424*	- ,491**	- ,498*	- ,432**	- ,491*	- ,444**	- ,405**	- ,434**	- ,461**	- ,477*	,214	,076	,114	,004	. ^b	. ^b	,437*	,528*	,537*	,596*	,244	,242	. ^b	. ^b	,402*	,384*	,170	,247	,881*	1	,496*	,598*	
	Sig. (bilateral)	,004	,001	,001	,004	,001	,003	,006	,003	,002	,001	,164	,625	,462	,982	.	.	,003	,000	,000	,000	,111	,113	.	.	,007	,010	,271	,105	,000		,001	,000	
	N	44	44	44	43	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	
DASH FR	Correlación de Pearson	- ,362*	- ,429**	- ,348*	- ,344*	- ,350*	- ,426**	- ,381**	- ,411**	-,339*	- ,389*	,493**	,379*	,345*	,108	. ^b	. ^b	,679*	,698*	,716*	,451*	,695*	,495*	. ^b	. ^b	,805*	,624*	,502*	,504*	,629*	,496*	1	,779*	
	Sig. (bilateral)	,015	,003	,019	,022	,018	,004	,010	,005	,023	,008	,001	,010	,020	,482	.	.	,000	,000	,000	,002	,000	,001	.	.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,001		,000
	N	45	45	45	44	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	44	44	45	45		
DASH GR	Correlación de Pearson	- ,296*	- ,372*	- ,320*	- ,277	- ,314*	- ,404**	- ,324*	-,366*	-,321*	- ,341*	,369*	,324*	,052	,106	. ^b	. ^b	,327*	,386*	,544*	,655*	,746*	,787*	. ^b	. ^b	,736*	,798*	,677*	,755*	,565*	,598*	,779*	1	
	Sig. (bilateral)	,048	,012	,032	,069	,035	,006	,030	,013	,032	,022	,013	,030	,734	,488	.	.	,028	,009	,000	,000	,000	,000	.	.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	
	N	45	45	45	44	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	44	44	45	45		

** La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

* La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

b. No se puede calcular porque, como mínimo, una de las variables es constante.

Apartado 6.4.2.1. Diferencias de medias en función de la existencia de una segunda alteración genética

Estadísticas de grupo						
	DUPLIC	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio	
PÉRDIDA	0	25	23,2024	8,13562	1,62712	
	1	20	20,0660	8,10332	1,81196	
Prueba de muestras independientes						
				Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias
				F	Sig.	t gl
PÉRDIDA	Se asumen varianzas iguales			,012	,914	1,287 43
	No se asumen varianzas iguales					1,288 40,928
Prueba de muestras independientes						
				prueba t para la igualdad de medias		Diferencia de error estándar
				Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	
PÉRDIDA	Se asumen varianzas iguales			,205	3,13640	2,43641
	No se asumen varianzas iguales			,205	3,13640	2,43531
Prueba de muestras independientes						
				prueba t para la igualdad de medias		95% de intervalo de confianza de la diferencia
				Inferior	Superior	
PÉRDIDA	Se asumen varianzas iguales				-1,77709	8,04989
	No se asumen varianzas iguales				-1,78206	8,05486
Prueba T						
Estadísticas de grupo						
	DUPLIC	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio	
EDAD MESES	0	25	84,40	40,549	8,110	
	1	20	67,40	45,234	10,115	
Prueba de muestras independientes						
				Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias
				F	Sig.	t gl
EDAD MESES	Se asumen varianzas iguales			,050	,824	1,328 43
	No se asumen varianzas iguales					1,311 38,639
Prueba de muestras independientes						
				prueba t para la igualdad de medias		Diferencia de error estándar
				Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	
EDAD MESES	Se asumen varianzas iguales			,191	17,000	12,805
	No se asumen varianzas iguales			,198	17,000	12,964
Prueba de muestras independientes						
				prueba t para la igualdad de medias		95% de intervalo de confianza de la diferencia
				Inferior	Superior	
EDAD MESES	Se asumen varianzas iguales				-8,823	42,823
	No se asumen varianzas iguales				-9,231	43,231
Estadísticas de grupo						
	DUPLIC	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio	
Edad gestacional al nacimiento	0	25	37,572	2,4274	,4855	
	1	20	39,005	2,7435	,6135	
Peso nacimiento (gr)	0	25	2381,12	637,412	127,482	
	1	20	2707,25	673,931	150,696	
Talla nacimiento (cm)	0	25	45,920	3,6931	,7386	
	1	20	46,215	2,8262	,6320	
Perimetro cefalico nacimiento (cm)	0	25	31,560	2,2561	,4512	
	1	20	32,310	2,1339	,4772	
Dificultades de succión	0	25	,24	,436	,087	
	1	20	,45	1,146	,256	

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias
		F	Sig.	t
Edad gestacional al nacimiento	Se asumen varianzas iguales	,109	,743	-1,857
	No se asumen varianzas iguales			-1,832
Peso nacimiento (gr)	Se asumen varianzas iguales	,001	,974	-1,663
	No se asumen varianzas iguales			-1,652
Talla nacimiento (cm)	Se asumen varianzas iguales	1,894	,176	-,295
	No se asumen varianzas iguales			-,303
Perimetro cefalico nacimiento (cm)	Se asumen varianzas iguales	,016	,900	-1,135
	No se asumen varianzas iguales			-1,142
Dificultades de succión	Se asumen varianzas iguales	2,693	,108	-,845
	No se asumen varianzas iguales			-,776

Prueba de muestras independientes

		prueba t para la igualdad de medias		
		gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias
Edad gestacional al nacimiento	Se asumen varianzas iguales	43	,070	-1,4330
	No se asumen varianzas iguales	38,344	,075	-1,4330
Peso nacimiento (gr)	Se asumen varianzas iguales	43	,104	-326,130
	No se asumen varianzas iguales	39,792	,106	-326,130
Talla nacimiento (cm)	Se asumen varianzas iguales	43	,770	-,2950
	No se asumen varianzas iguales	42,936	,763	-,2950
Perimetro cefalico nacimiento (cm)	Se asumen varianzas iguales	43	,263	-,7500
	No se asumen varianzas iguales	41,746	,260	-,7500
Dificultades de succión	Se asumen varianzas iguales	43	,403	-,210
	No se asumen varianzas iguales	23,405	,446	-,210

Prueba de muestras independientes

		prueba t para la igualdad de medias	
		Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia Inferior
Edad gestacional al nacimiento	Se asumen varianzas iguales	,7716	-2,9890
	No se asumen varianzas iguales	,7823	-3,0163
Peso nacimiento (gr)	Se asumen varianzas iguales	196,140	-721,684
	No se asumen varianzas iguales	197,385	-725,125
Talla nacimiento (cm)	Se asumen varianzas iguales	1,0014	-2,3145
	No se asumen varianzas iguales	,9721	-2,2555
Perimetro cefalico nacimiento (cm)	Se asumen varianzas iguales	,6609	-2,0828
	No se asumen varianzas iguales	,6567	-2,0755
Dificultades de succión	Se asumen varianzas iguales	,249	-,711
	No se asumen varianzas iguales	,271	-,769

Prueba de muestras independientes

		prueba t para la igualdad de medias	
		Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia Superior
Edad gestacional al nacimiento	Se asumen varianzas iguales		,1230
	No se asumen varianzas iguales		,1503
Peso nacimiento (gr)	Se asumen varianzas iguales		69,424
	No se asumen varianzas iguales		72,865
Talla nacimiento (cm)	Se asumen varianzas iguales		1,7245
	No se asumen varianzas iguales		1,6655
Perimetro cefalico nacimiento (cm)	Se asumen varianzas iguales		,5828
	No se asumen varianzas iguales		,5755
Dificultades de succión	Se asumen varianzas iguales		,291
	No se asumen varianzas iguales		,349

cara redonda * DUPLIC

Tabla cruzada

Recuento		DUPLIC		Total
		0	1	
cara redonda	0	13	10	23
	1	12	10	22
Total		25	20	45

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,018 ^a	1	,894		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,018	1	,894		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,566
Asociación lineal por lineal	,017	1	,895		
N de casos válidos	45				

Cara alargada * DUPLIC

Tabla cruzada

Recuento	DUPLIC		Total
	0	1	
cara alargada	0	18	17
	1	7	3
Total	25	20	45

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,086 ^a	1	,297		
Corrección de continuidad ^b	,464	1	,496		
Razón de verosimilitud	1,118	1	,290		
Prueba exacta de Fisher				,473	,250
Asociación lineal por lineal	1,062	1	,303		
N de casos válidos	45				

epicantus * DUPLIC

Tabla cruzada

Recuento	DUPLIC		Total
	0	1	
epicantus	0	7	12
	1	18	8
Total	25	20	45

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,664 ^a	1	,031		
Corrección de continuidad ^b	3,444	1	,063		
Razón de verosimilitud	4,722	1	,030		
Prueba exacta de Fisher				,039	,031
Asociación lineal por lineal	4,560	1	,033		
N de casos válidos	45				

alteraciones pabellones auriculares * DUPLIC

Tabla cruzada

Recuento	DUPLIC		Total
	0	1	
alteraciones pabellones auriculares	0	8	11
	1	17	9
Total	25	20	45

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,409 ^a	1	,121		
Corrección de continuidad ^b	1,559	1	,212		
Razón de verosimilitud	2,421	1	,120		
Prueba exacta de Fisher				,142	,106
Asociación lineal por lineal	2,356	1	,125		
N de casos válidos	45				

arcos superciliares prominentes * DUPLIC

Tabla cruzada

Recuento	DUPLIC		Total
	0	1	
arcos superciliares prominentes	0	21	20
	1	4	0
Total	25	20	45

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,512 ^a	1	,061		
Corrección de continuidad ^b	1,814	1	,178		
Razón de verosimilitud	5,013	1	,025		
Prueba exacta de Fisher				,117	,085
Asociación lineal por lineal	3,434	1	,064		
N de casos válidos	45				

fisuras palpebrales hacia abajo * DUPLIC

Tabla cruzada

Recuento		DUPLIC		Total
		0	1	
fisuras palpebrales hacia abajo	0	18	16	34
	1	7	4	11
Total		25	20	45

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,385 ^a	1	,535		
Corrección de continuidad ^b	,074	1	,786		
Razón de verosimilitud	,390	1	,532		
Prueba exacta de Fisher				,729	,396
Asociación lineal por lineal	,376	1	,539		
N de casos válidos	45				

hipertelorismo * DUPLIC

Tabla cruzada

Recuento		DUPLIC		Total
		0	1	
hipertelorismo	0	7	8	15
	1	18	12	30
Total		25	20	45

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,720 ^a	1	,396		
Corrección de continuidad ^b	,281	1	,596		
Razón de verosimilitud	,718	1	,397		
Prueba exacta de Fisher				,527	,297
Asociación lineal por lineal	,704	1	,401		
N de casos válidos	45				

anomalias tamaño de fisuras palpebrales * DUPLIC

Tabla cruzada

Recuento		DUPLIC		Total
		0	1	
anomalias tamaño de fisuras palpebrales	0	24	17	41
	1	1	3	4
Total		25	20	45

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,660 ^a	1	,198		
Corrección de continuidad ^b	,580	1	,446		
Razón de verosimilitud	1,691	1	,193		
Prueba exacta de Fisher				,309	,224
Asociación lineal por lineal	1,623	1	,203		
N de casos válidos	45				

punto nasal ancho * DUPLIC

Tabla cruzada

Recuento		DUPLIC		Total
		0	1	
punto nasal ancho	0	7	13	20
	1	18	7	25
Total		25	20	45

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6,160 ^a	1	,013		
Corrección de continuidad ^b	4,753	1	,029		
Razón de verosimilitud	6,281	1	,012		
Prueba exacta de Fisher				,018	,014
Asociación lineal por lineal	6,024	1	,014		
N de casos válidos	45				

filtrum corto * DUPLIC

Tabla cruzada

Recuento		DUPLIC		Total
		0	1	
filtrum corto	0	23	18	41
	1	2	2	4
Total		25	20	45

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,055 ^a	1	,815		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,055	1	,815		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,606
Asociación lineal por lineal	,054	1	,817		
N de casos válidos	45				

paladar hendido * DUPLIC

Tabla cruzada

Recuento		DUPLIC		Total
		0	1	
paladar hendido	0	24	20	44
	1	1	0	1
Total		25	20	45

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,818 ^a	1	,366		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	1,194	1	,275		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,556
Asociación lineal por lineal	,800	1	,371		
N de casos válidos	45				

paladar ojival * DUPLIC

Tabla cruzada

Recuento		DUPLIC		Total
		0	1	
paladar ojival	0	25	16	41
	1	0	4	4
Total		25	20	45

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,488 ^a	1	,019		
Corrección de continuidad ^b	3,296	1	,069		
Razón de verosimilitud	6,980	1	,008		
Prueba exacta de Fisher				,033	,033
Asociación lineal por lineal	5,366	1	,021		
N de casos válidos	45				

micrognatia * DUPLIC

Tabla cruzada

Recuento		DUPLIC		Total
		0	1	
micrognatia	0	11	11	22
	1	14	9	23
Total		25	20	45

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,538 ^a	1	,463		
Corrección de continuidad ^b	,188	1	,665		
Razón de verosimilitud	,539	1	,463		
Prueba exacta de Fisher				,554	,333
Asociación lineal por lineal	,526	1	,468		
N de casos válidos	45				

boca grande * DUPLIC

Tabla cruzada

Recuento		DUPLIC		Total
		0	1	
boca grande	0	20	16	36
	1	5	4	9
Total		25	20	45

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,000 ^a	1	1,000		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,000	1	1,000		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,648
Asociación lineal por lineal	,000	1	1,000		
N de casos válidos	45				

alteraciones de los dientes * DUPLIC

Tabla cruzada

Recuento		DUPLIC		Total
		0	1	
alteraciones de los dientes	0	11	7	18
	1	14	13	27
Total		25	20	45

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,375 ^a	1	,540		
Corrección de continuidad ^b	,094	1	,759		
Razón de verosimilitud	,377	1	,539		
Prueba exacta de Fisher				,760	,381
Asociación lineal por lineal	,367	1	,545		
N de casos válidos	45				

Cuello corto * DUPLIC

Tabla cruzada

Recuento		DUPLIC		Total
		0	1	
Cuello corto	0	24	18	42
	1	1	2	3
Total		25	20	45

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,643 ^a	1	,423		
Corrección de continuidad ^b	,040	1	,841		
Razón de verosimilitud	,643	1	,423		
Prueba exacta de Fisher				,577	,415
Asociación lineal por lineal	,629	1	,428		
N de casos válidos	45				

hipotonía * DUPLIC

Tabla cruzada

Recuento		DUPLIC		Total
		0	1	
hipotonía	0	4	3	7
	1	21	17	38
Total		25	20	45

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,008 ^a	1	,927		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,008	1	,927		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,629
Asociación lineal por lineal	,008	1	,928		
N de casos válidos	45				

hipertonia * DUPLIC

Tabla cruzada

Recuento		DUPLIC		Total
		0	1	
hipertonia	0	23	18	41
	1	2	2	4
Total		25	20	45

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,055 ^a	1	,815		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,055	1	,815		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,606
Asociación lineal por lineal	,054	1	,817		
N de casos válidos	45				

EPILEPSIA * DUPLIC

Tabla cruzada

Recuento		DUPLIC		Total
		0	1	
EPILEPSIA	0	24	18	42
	1	1	2	3
Total		25	20	45

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,643 ^a	1	,423		
Corrección de continuidad ^b	,040	1	,841		
Razón de verosimilitud	,643	1	,423		
Prueba exacta de Fisher				,577	,415
Asociación lineal por lineal	,629	1	,428		
N de casos válidos	45				

infecciones respiratorias recurrentes * DUPLIC

Tabla cruzada

Recuento		DUPLIC		Total
		0	1	
infecciones respiratorias recurrentes	0	20	16	36
	1	5	4	9
Total		25	20	45

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,000 ^a	1	1,000		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,000	1	1,000		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,648
Asociación lineal por lineal	,000	1	1,000		
N de casos válidos	45				

alteraciones de laringe * DUPLIC

Tabla cruzada

Recuento		DUPLIC		Total
		0	1	
alteraciones de laringe	0	19	14	33
	1	6	6	12
Total		25	20	45

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,205 ^a	1	,651		
Corrección de continuidad ^b	,013	1	,910		
Razón de verosimilitud	,204	1	,652		
Prueba exacta de Fisher				,741	,453
Asociación lineal por lineal	,200	1	,655		
N de casos válidos	45				

problemas respiratorios * DUPLIC

Tabla cruzada

Recuento		DUPLIC		Total
		0	1	
problemas respiratorios	0	13	9	22
	1	12	11	23
Total		25	20	45

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,218 ^a	1	,641		
Corrección de continuidad ^b	,028	1	,868		
Razón de verosimilitud	,218	1	,640		
Prueba exacta de Fisher				,767	,434
Asociación lineal por lineal	,213	1	,644		
N de casos válidos	45				

anomalía cardíaca * DUPLIC

Tabla cruzada

Recuento		DUPLIC		Total
		0	1	
anomalía cardíaca	0	16	10	26
	1	9	10	19
Total		25	20	45

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,893 ^a	1	,345		
Corrección de continuidad ^b	,411	1	,521		
Razón de verosimilitud	,893	1	,345		
Prueba exacta de Fisher				,379	,261
Asociación lineal por lineal	,873	1	,350		
N de casos válidos	45				

alteraciones de epiglotis * DUPLIC

Tabla cruzada

Recuento		DUPLIC		Total
		0	1	
alteraciones de epiglotis	0	25	18	43
	1	0	2	2
Total		25	20	45

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,616 ^a	1	,106		
Corrección de continuidad ^b	,791	1	,374		
Razón de verosimilitud	3,361	1	,067		
Prueba exacta de Fisher				,192	,192
Asociación lineal por lineal	2,558	1	,110		
N de casos válidos	45				

anomalías digestivas * DUPLIC

Tabla cruzada

Recuento		DUPLIC		Total
		0	1	
anomalías digestivas	0	17	12	29
	1	8	8	16
Total		25	20	45

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,310 ^a	1	,577		
Corrección de continuidad ^b	,059	1	,807		
Razón de verosimilitud	,310	1	,578		
Prueba exacta de Fisher				,755	,403
Asociación lineal por lineal	,303	1	,582		
N de casos válidos	45				

Anomalia anal * DUPLIC

Tabla cruzada

Recuento		DUPLIC		Total
		0	1	
Anomalia anal	0	24	18	42
	1	1	2	3
Total		25	20	45

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,643 ^a	1	,423		
Corrección de continuidad ^b	,040	1	,841		
Razón de verosimilitud	,643	1	,423		
Prueba exacta de Fisher				,577	,415
Asociación lineal por lineal	,629	1	,428		
N de casos válidos	45				

reflujo gastroesofagico * DUPLIC

Tabla cruzada

Recuento		DUPLIC		Total
		0	1	
reflujo gastroesofagico	0	15	10	25
	1	10	10	20
Total		25	20	45

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,450 ^a	1	,502		
Corrección de continuidad ^b	,136	1	,712		
Razón de verosimilitud	,450	1	,502		
Prueba exacta de Fisher				,557	,356
Asociación lineal por lineal	,440	1	,507		
N de casos válidos	45				

alteraciones de los dedos de las manos o pies * DUPLIC

Tabla cruzada

Recuento		DUPLIC		Total
		0	1	
alteraciones de los dedos de las manos o pies	0	13	12	25
	1	12	8	20
Total		25	20	45

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,288 ^a	1	,592		
Corrección de continuidad ^b	,055	1	,814		
Razón de verosimilitud	,289	1	,591		
Prueba exacta de Fisher				,764	,408
Asociación lineal por lineal	,282	1	,596		
N de casos válidos	45				

escoliosis * DUPLIC

Tabla cruzada

Recuento	DUPLIC		Total
	0	1	
escoliosis	0	16	28
	1	9	17
Total	25	20	45

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,076 ^a	1	,783		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,076	1	,783		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,513
Asociación lineal por lineal	,074	1	,786		
N de casos válidos	45				

manos y pies pequeños * DUPLIC

Tabla cruzada

Recuento	DUPLIC		Total
	0	1	
manos y pies pequeños	0	20	37
	1	5	8
Total	25	20	45

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,190 ^a	1	,663		
Corrección de continuidad ^b	,002	1	,965		
Razón de verosimilitud	,192	1	,661		
Prueba exacta de Fisher				,716	,487
Asociación lineal por lineal	,186	1	,666		
N de casos válidos	45				

laxitud articular * DUPLIC

Tabla cruzada

Recuento	DUPLIC		Total
	0	1	
laxitud articular	0	15	24
	1	10	21
Total	25	20	45

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,004 ^a	1	,316		
Corrección de continuidad ^b	,492	1	,483		
Razón de verosimilitud	1,007	1	,316		
Prueba exacta de Fisher				,377	,242
Asociación lineal por lineal	,982	1	,322		
N de casos válidos	45				

anomalía renal * DUPLIC

Tabla cruzada

Recuento	DUPLIC		Total
	0	1	
anomalía renal	0	22	38
	1	3	7
Total	25	20	45

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,541 ^a	1	,462		
Corrección de continuidad ^b	,104	1	,748		
Razón de verosimilitud	,538	1	,463		
Prueba exacta de Fisher				,682	,371
Asociación lineal por lineal	,529	1	,467		
N de casos válidos	45				

anomalías de genitales * DUPLIC

Tabla cruzada

Recuento

		DUPLIC		Total
		0	1	
anomalías de genitales	0	21	15	36
	1	4	5	9
Total		25	20	45

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,563 ^a	1	,453		
Corrección de continuidad ^b	,141	1	,708		
Razón de verosimilitud	,559	1	,455		
Prueba exacta de Fisher				,482	,352
Asociación lineal por lineal	,550	1	,458		
N de casos válidos	45				

Alteraciones auditivas * DUPLIC

Tabla cruzada

Recuento

		DUPLIC		Total
		0	1	
Alteraciones auditivas	0	8	13	21
	1	17	7	24
Total		25	20	45

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,862 ^a	1	,027		
Corrección de continuidad ^b	3,626	1	,057		
Razón de verosimilitud	4,942	1	,026		
Prueba exacta de Fisher				,038	,028
Asociación lineal por lineal	4,754	1	,029		
N de casos válidos	45				

Anomalías en la vision * DUPLIC

Tabla cruzada

Recuento

		DUPLIC		Total
		0	1	
Anomalías en la vision	0	11	9	20
	1	14	11	25
Total		25	20	45

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,004 ^a	1	,947		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,004	1	,947		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,592
Asociación lineal por lineal	,004	1	,947		
N de casos válidos	45				

Prueba T

Estadísticas de grupo

	DUPLIC	N	Media	Dev. Desviación	Dev. Error promedio
T Personal PD	0	25	79,12	44,197	8,839
	1	20	59,20	38,225	8,547
T Adap PD	0	25	50,40	29,623	5,925
	1	20	34,30	25,764	5,761
T Gruesa PD	0	25	40,84	22,336	4,467
	1	20	28,20	19,111	4,273
M fina PD	0	25	16,12	7,259	1,452
	1	19	12,32	6,010	1,379
T Motora PD	0	25	66,88	36,734	7,347
	1	20	47,20	30,388	6,795
Recep PD	0	25	15,80	8,251	1,650
	1	20	12,20	7,083	1,584
Expres PD	0	25	17,44	13,712	2,742
	1	20	12,05	10,237	2,289

TOTAL Leng PD 0	25	33,24	21,165	4,233						
1	20	24,25	16,979	3,797						
TOTAL Cog PD 0	25	36,96	23,488	4,698						
1	20	25,45	18,549	4,148						
BATTELL PD 0	25	266,60	149,705	29,941						
1	20	190,40	124,382	27,813						

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
T Personal PD	Se asumen varianzas iguales	,509	,480	1,594	43	,118	19,920	12,499	-5,287	45,127
	No se asumen varianzas iguales			1,620	42,704	,113	19,920	12,296	-4,882	44,722
T Adap PD	Se asumen varianzas iguales	1,993	,165	1,918	43	,062	16,100	8,395	-,830	33,030
	No se asumen varianzas iguales			1,948	42,663	,058	16,100	8,264	-,569	32,769
T Gruesa PD	Se asumen varianzas iguales	,989	,326	2,009	43	,051	12,640	6,292	-,048	25,328
	No se asumen varianzas iguales			2,045	42,776	,047	12,640	6,182	,171	25,109
M fina PD	Se asumen varianzas iguales	,013	,911	1,851	42	,071	3,804	2,055	-,343	7,951
	No se asumen varianzas iguales			1,900	41,646	,064	3,804	2,002	-,237	7,846
T Motora PD	Se asumen varianzas iguales	,960	,333	1,925	43	,061	19,680	10,223	-,936	40,296
	No se asumen varianzas iguales			1,967	42,936	,056	19,680	10,007	-,503	39,863
Recep PD	Se asumen varianzas iguales	1,722	,196	1,547	43	,129	3,600	2,327	-1,093	8,293
	No se asumen varianzas iguales			1,574	42,755	,123	3,600	2,287	-1,014	8,214
Expres PD	Se asumen varianzas iguales	3,158	,083	1,461	43	,151	5,390	3,689	-2,050	12,830
	No se asumen varianzas iguales			1,509	42,830	,139	5,390	3,572	-1,815	12,595
TOTAL Leng PD	Se asumen varianzas iguales	2,737	,105	1,543	43	,130	8,990	5,828	-2,763	20,743
	No se asumen varianzas iguales			1,581	42,997	,121	8,990	5,686	-2,477	20,457
TOTAL Cog PD	Se asumen varianzas iguales	1,816	,185	1,789	43	,081	11,510	6,434	-1,465	24,485
	No se asumen varianzas iguales			1,837	42,997	,073	11,510	6,267	-1,128	24,148
BATTELL PD	Se asumen varianzas iguales	1,494	,228	1,826	43	,075	76,200	41,726	-7,948	160,348
	No se asumen varianzas iguales			1,865	42,921	,069	76,200	40,866	-6,218	158,618

Prueba T

		Estadísticas de grupo			
	DUPLIC	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
AUTOL FR	0	25	4,08	3,593	,719
	1	20	5,25	4,025	,900
AUTOL GR	0	25	3,52	3,255	,651
	1	20	4,40	3,218	,720
EST FR	0	25	2,48	2,679	,536
	1	20	5,40	3,912	,875
EST GR	0	25	1,96	2,282	,456
	1	20	4,00	2,575	,576
AGRV FR	0	25	1,64	2,158	,432
	1	20	3,10	1,889	,422
AGRV GR	0	25	1,48	1,686	,337
	1	20	3,05	1,701	,380
BPDIFR	0	25	8,20	7,360	1,472
	1	20	13,75	7,986	1,786
BPDIGR	0	25	6,96	6,334	1,267
	1	20	11,45	6,039	1,350

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias					95% de intervalo de confianza de la diferencia	
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	Inferior	Superior
AUTOL FR	Se asumen varianzas iguales	1,364	,249	-1,029	43	,309	-1,170	1,137	-3,463	1,123
	No se asumen varianzas iguales			-1,016	38,548	,316	-1,170	1,152	-3,500	1,160
AUTOL GR	Se asumen varianzas iguales	,009	,926	-,906	43	,370	-,880	,972	-2,839	1,079
	No se asumen varianzas iguales			-,907	41,053	,370	-,880	,970	-2,840	1,080
EST FR	Se asumen varianzas iguales	,797	,377	-2,966	43	,005	-2,920	,984	-4,905	-,935
	No se asumen varianzas iguales			-2,846	32,327	,008	-2,920	1,026	-5,009	-,831
EST GR	Se asumen varianzas iguales	,280	,599	-2,815	43	,007	-2,040	,725	-3,502	-,578
	No se asumen varianzas iguales			-2,776	38,378	,008	-2,040	,735	-3,527	-,553
AGRV FR	Se asumen varianzas iguales	,008	,928	-2,382	43	,022	-1,460	,613	-2,696	-,224
	No se asumen varianzas iguales			-2,418	42,612	,020	-1,460	,604	-2,678	-,242
AGRV GR	Se asumen varianzas iguales	,052	,821	-3,092	43	,003	-1,570	,508	-2,594	-,546
	No se asumen varianzas iguales			-3,089	40,706	,004	-1,570	,508	-2,597	-,543
BPDIFR	Se asumen varianzas iguales	1,052	,311	-2,421	43	,020	-5,550	2,293	-10,174	-,926
	No se asumen varianzas iguales			-2,398	39,247	,021	-5,550	2,314	-10,230	-,870
BPDIGR	Se asumen varianzas iguales	,013	,910	-2,412	43	,020	-4,490	1,862	-8,244	-,736
	No se asumen varianzas iguales			-2,425	41,632	,020	-4,490	1,852	-8,228	-,752

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias					95% de intervalo de confianza de la diferencia	
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	Inferior	Superior
C. ESTEREOTIPADO	Se asumen varianzas iguales	1,106	,299	-2,616	43	,012	-1,750	,669	-,401	-,401
	No se asumen varianzas iguales			-2,569	37,417	,014	-1,750	,681	-,370	-,370
C. COMPULSIVO	Se asumen varianzas iguales	3,626	,064	-,963	43	,341	-,310	,322	,339	,339
	No se asumen varianzas iguales			-,895	25,490	,379	-,310	,347	,403	,403
P. LIMITADAS	Se asumen varianzas iguales	6,518	,014	-1,298	43	,201	-,610	,470	,338	,338
	No se asumen varianzas iguales			-1,266	35,877	,214	-,610	,482	,368	,368
I. MONOTONÍA	Se asumen varianzas iguales	12,860	,001	-2,006	43	,051	-,760	,379	,004	,004
	No se asumen varianzas iguales			-1,915	31,127	,065	-,760	,397	,049	,049
RBQ	Se asumen varianzas iguales	2,916	,095	-3,080	43	,004	-3,430	1,114	-1,184	-1,184
	No se asumen varianzas iguales			-2,966	33,096	,006	-3,430	1,156	-1,078	-1,078

Estadísticas de grupo

	DUPLIC	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
IMPULSOS FR	0	25	,96	1,172	,234
	1	20	,85	1,040	,233
IMPULSOS GR	0	25	,80	,866	,173
	1	20	,75	,910	,204
ORGÁNICO FR	0	25	,12	,440	,088
	1	20	,10	,447	,100
ORGÁNICO GR	0	25	,04	,200	,040
	1	20	,00	,000	,000
ANSIEDAD FR	0	25	,00	,000 ^a	,000
	1	20	,00	,000 ^a	,000
ANSIEDAD GR	0	25	,00	,000 ^a	,000
	1	20	,00	,000 ^a	,000
HUMOR FR	0	25	,88	1,269	,254
	1	20	,65	,933	,209
HUMOR GR	0	25	,52	,770	,154
	1	20	,40	,598	,134
MANÍA FR	0	25	,88	1,201	,240
	1	20	1,20	1,196	,268
MANÍA GR	0	25	,36	,569	,114
	1	20	,90	,912	,204
AUTISMO FR	0	25	2,84	2,340	,468
	1	20	3,70	2,105	,471
AUTISMO Gv	0	25	2,08	1,956	,391
	1	20	3,20	1,795	,401
ESQUIZOF Fr	0	25	,00	,000 ^a	,000
	1	20	,00	,000 ^a	,000
ESQUIZOF GR	0	25	,00	,000 ^a	,000
	1	20	,00	,000 ^a	,000
ESTEREOTIPIAS FR	0	25	1,68	1,725	,345
	1	20	2,60	1,569	,351
ESTEREOTIPIAS GR	0	25	1,16	1,405	,281
	1	20	2,10	1,252	,280
AUTOAGR FR	0	25	2,40	2,236	,447
	1	20	2,70	1,867	,417
AUTOAGR GV	0	25	1,72	1,696	,339
	1	20	2,55	1,761	,394

PROBL SUEÑO FR	0	24	1,17	1,274	,260
	1	20	1,75	1,251	,280
PROBL SUEÑO Gv	0	24	,67	,761	,155
	1	20	1,35	1,089	,244
DASHFR	0	25	10,60	7,200	1,440
	1	20	13,80	6,622	1,481
DASHGR	0	25	7,32	5,513	1,103
	1	20	11,25	5,159	1,154

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
IMPULSOS FR	Se asumen varianzas iguales	,001	,980	,329	43	,744	,110	,335	-,565	,785
	No se asumen varianzas iguales			,333	42,493	,741	,110	,330	-,556	,776
IMPULSOS GR	Se asumen varianzas iguales	,100	,753	,188	43	,852	,050	,266	-,486	,586
	No se asumen varianzas iguales			,187	39,907	,853	,050	,267	-,490	,590
ORGÁNICO FR	Se asumen varianzas iguales	,070	,793	,150	43	,881	,020	,133	-,248	,288
	No se asumen varianzas iguales			,150	40,551	,881	,020	,133	-,249	,289
ORGÁNICO GR	Se asumen varianzas iguales	3,468	,069	,892	43	,377	,040	,045	-,050	,130
	No se asumen varianzas iguales			1,000	24,000	,327	,040	,040	-,043	,123
HUMOR FR	Se asumen varianzas iguales	4,117	,049	,677	43	,502	,230	,340	-,455	,915
	No se asumen varianzas iguales			,700	42,744	,488	,230	,329	-,433	,893
HUMOR GR	Se asumen varianzas iguales	2,223	,143	,572	43	,570	,120	,210	-,303	,543
	No se asumen varianzas iguales			,588	42,975	,560	,120	,204	-,291	,531
MANÍA FR	Se asumen varianzas iguales	,026	,873	-,889	43	,379	-,320	,360	-1,046	,406
	No se asumen varianzas iguales			-,890	40,930	,379	-,320	,360	-1,046	,406
MANÍA GR	Se asumen varianzas iguales	11,033	,002	-2,432	43	,019	-,540	,222	-,988	-,092
	No se asumen varianzas iguales			-2,313	30,335	,028	-,540	,233	-1,017	-,063
AUTISMO FR	Se asumen varianzas iguales	1,943	,170	-1,280	43	,207	-,860	,672	-2,215	,495
	No se asumen varianzas iguales			-1,296	42,358	,202	-,860	,664	-2,199	,479
AUTISMO Gv	Se asumen varianzas iguales	,223	,639	-1,979	43	,054	-1,120	,566	-2,261	,021
	No se asumen varianzas iguales			-1,998	42,142	,052	-1,120	,560	-2,251	,011
ESTEREOTIPIAS FR	Se asumen varianzas iguales	1,281	,264	-1,849	43	,071	-,920	,497	-1,923	,083
	No se asumen varianzas iguales			-1,869	42,241	,069	-,920	,492	-1,913	,073
ESTEREOTIPIAS GR	Se asumen varianzas iguales	1,829	,183	-2,339	43	,024	-,940	,402	-1,750	-,130
	No se asumen varianzas iguales			-2,370	42,450	,022	-,940	,397	-1,740	-,140
AUTOAGR FR	Se asumen varianzas iguales	1,849	,181	-,481	43	,633	-,300	,624	-1,559	,959
	No se asumen varianzas iguales			-,490	42,902	,626	-,300	,612	-1,534	,934
AUTOAGR GV	Se asumen varianzas iguales	,043	,837	-1,604	43	,116	-,830	,518	-1,874	,214
	No se asumen varianzas iguales			-1,597	40,151	,118	-,830	,520	-1,880	,220

PROBL SUEÑO FR	Se asumen varianzas iguales	1,180	,283	-1,461	43	,151	-,550	,377	-1,309	,209
	No se asumen varianzas iguales			-1,461	40,956	,152	-,550	,376	-1,310	,210
PROBL SUEÑO Gv	Se asumen varianzas iguales	2,663	,110	-2,441	43	,019	-,670	,274	-1,223	-,117
	No se asumen varianzas iguales			-2,343	32,397	,025	-,670	,286	-1,252	-,088
DASHFR	Se asumen varianzas iguales	,849	,362	-1,535	43	,132	-3,200	2,085	-7,405	1,005
	No se asumen varianzas iguales			-1,549	42,112	,129	-3,200	2,065	-7,368	,968
DASHGR	Se asumen varianzas iguales	,558	,459	-2,444	43	,019	-3,930	1,608	-7,173	-,687
	No se asumen varianzas iguales			-2,463	41,892	,018	-3,930	1,596	-7,151	-,709

Apartado 6.4.3.2. Diferencias de media en función del sexo de las cohortes

\RESULTADOS SPSS\Subpoblaciones\DEL.sav

Estadísticas de grupo

	SEXO	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
PÉRDIDA	0	9	21,0411	6,83423	2,27808
	1	16	24,4181	8,75282	2,18820
Edad gestacional al nacimiento	0	9	37,278	2,4381	,8127
	1	16	37,738	2,4851	,6213
Peso nacimiento (gr)	0	9	2491,11	608,963	202,988
	1	16	2319,25	664,039	166,010
Talla nacimiento (cm)	0	9	46,833	3,4641	1,1547
	1	16	45,406	3,8263	,9566
Perimetro cefalico nacimiento (cm)	0	9	31,00	1,658	,553
	1	16	31,88	2,527	,632

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias
		F	Sig.	t
PÉRDIDA	Se asumen varianzas iguales	,123	,729	-,996
	No se asumen varianzas iguales			-1,069
Edad gestacional al nacimiento	Se asumen varianzas iguales	,117	,735	-,447
	No se asumen varianzas iguales			-,449
Peso nacimiento (gr)	Se asumen varianzas iguales	,113	,740	,639
	No se asumen varianzas iguales			,655
Talla nacimiento (cm)	Se asumen varianzas iguales	,930	,345	,925
	No se asumen varianzas iguales			,952
Perimetro cefalico nacimiento (cm)	Se asumen varianzas iguales	,521	,478	-,928
	No se asumen varianzas iguales			-1,042

Prueba de muestras independientes

		prueba t para la igualdad de medias		
		gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias
PÉRDIDA	Se asumen varianzas iguales	23	,330	-3,37701
	No se asumen varianzas iguales	20,339	,298	-3,37701
Edad gestacional al nacimiento	Se asumen varianzas iguales	23	,659	-,4597
	No se asumen varianzas iguales	16,988	,659	-,4597
Peso nacimiento (gr)	Se asumen varianzas iguales	23	,529	171,861
	No se asumen varianzas iguales	17,989	,521	171,861
Talla nacimiento (cm)	Se asumen varianzas iguales	23	,365	1,4271
	No se asumen varianzas iguales	18,181	,354	1,4271
Perimetro cefalico nacimiento (cm)	Se asumen varianzas iguales	23	,363	-,875
	No se asumen varianzas iguales	22,276	,308	-,875

Prueba de muestras independientes

		prueba t para la igualdad de medias 95% de intervalo de confianza de la diferencia	
		Diferencia de error estándar	Inferior
PÉRDIDA	Se asumen varianzas iguales	3,39040	-10,39059
	No se asumen varianzas iguales	3,15878	-9,95908
Edad gestacional al nacimiento	Se asumen varianzas iguales	1,0287	-2,5877
	No se asumen varianzas iguales	1,0230	-2,6181
Peso nacimiento (gr)	Se asumen varianzas iguales	268,923	-384,449
	No se asumen varianzas iguales	262,228	-379,084
Talla nacimiento (cm)	Se asumen varianzas iguales	1,5435	-1,7658
	No se asumen varianzas iguales	1,4995	-1,7209
Perimetro cefalico nacimiento (cm)	Se asumen varianzas iguales	,943	-2,825
	No se asumen varianzas iguales	,839	-2,614

Prueba de muestras independientes

		prueba t para la igualdad de medias 95% de intervalo de confianza de la diferencia Superior	
PÉRDIDA	Se asumen varianzas iguales		3,63656
	No se asumen varianzas iguales		3,20505
Edad gestacional al nacimiento	Se asumen varianzas iguales		1,6683
	No se asumen varianzas iguales		1,6987
Peso nacimiento (gr)	Se asumen varianzas iguales		728,171
	No se asumen varianzas iguales		722,806
Talla nacimiento (cm)	Se asumen varianzas iguales		4,6200
	No se asumen varianzas iguales		4,5751
Perimetro cefalico nacimiento (cm)	Se asumen varianzas iguales		1,075
	No se asumen varianzas iguales		,864

\\RESULTADOS SPSS\Subpoblaciones\DEL+DUP.sav

Estadísticas de grupo

	SEXO	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
PÉRDIDA	0	4	15,4725	2,07334	1,03667
	1	16	21,2144	8,67646	2,16912
Edad gestacional al nacimiento	0	4	39,050	2,3173	1,1587
	1	16	38,994	2,9085	,7271
Peso nacimiento (gr)	0	4	3357,50	883,341	441,671
	1	16	2544,69	527,540	131,885
Talla nacimiento (cm)	0	4	47,250	5,1881	2,5941
	1	16	45,956	2,0922	,5230
Perimetro cefalico nacimiento (cm)	0	4	35,000	1,4720	,7360
	1	16	31,638	1,7095	,4274

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias
		F	Sig.	t
PÉRDIDA	Se asumen varianzas iguales	3,294	,086	-1,289
	No se asumen varianzas iguales			-2,388
Edad gestacional al nacimiento	Se asumen varianzas iguales	,065	,802	,036
	No se asumen varianzas iguales			,041
Peso nacimiento (gr)	Se asumen varianzas iguales	2,179	,157	2,417
	No se asumen varianzas iguales			1,763
Talla nacimiento (cm)	Se asumen varianzas iguales	5,419	,032	,811
	No se asumen varianzas iguales			,489
Perimetro cefalico nacimiento (cm)	Se asumen varianzas iguales	,177	,679	3,597
	No se asumen varianzas iguales			3,951

Prueba de muestras independientes

prueba t para la igualdad de medias

		gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias
PÉRDIDA	Se asumen varianzas iguales	18	,214	-5,74187
	No se asumen varianzas iguales	17,952	,028	-5,74187
Edad gestacional al nacimiento	Se asumen varianzas iguales	18	,972	,0562
	No se asumen varianzas iguales	5,653	,969	,0562
Peso nacimiento (gr)	Se asumen varianzas iguales	18	,026	812,813
	No se asumen varianzas iguales	3,553	,162	812,813
Talla nacimiento (cm)	Se asumen varianzas iguales	18	,428	1,2938
	No se asumen varianzas iguales	3,248	,656	1,2938
Perimetro cefalico nacimiento (cm)	Se asumen varianzas iguales	18	,002	3,3625
	No se asumen varianzas iguales	5,245	,010	3,3625

Prueba de muestras independientes

prueba t para la igualdad de medias

		Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia Inferior
PÉRDIDA	Se asumen varianzas iguales	4,45290	-15,09707
	No se asumen varianzas iguales	2,40411	-10,79369
Edad gestacional al nacimiento	Se asumen varianzas iguales	1,5756	-3,2540
	No se asumen varianzas iguales	1,3679	-3,3414
Peso nacimiento (gr)	Se asumen varianzas iguales	336,324	106,222
	No se asumen varianzas iguales	460,941	-533,001
Talla nacimiento (cm)	Se asumen varianzas iguales	1,5943	-2,0558
	No se asumen varianzas iguales	2,6463	-6,7757
Perimetro cefalico nacimiento (cm)	Se asumen varianzas iguales	,9348	1,3985
	No se asumen varianzas iguales	,8511	1,2051

Prueba de muestras independientes

prueba t para la igualdad de medias

		95% de intervalo de confianza de la diferencia Superior
PÉRDIDA	Se asumen varianzas iguales	3,61332
	No se asumen varianzas iguales	-,69006
Edad gestacional al nacimiento	Se asumen varianzas iguales	3,3665
	No se asumen varianzas iguales	3,4539
Peso nacimiento (gr)	Se asumen varianzas iguales	1519,403
	No se asumen varianzas iguales	2158,626
Talla nacimiento (cm)	Se asumen varianzas iguales	4,6433
	No se asumen varianzas iguales	9,3632
Perimetro cefalico nacimiento (cm)	Se asumen varianzas iguales	5,3265
	No se asumen varianzas iguales	5,5199

\RESULTADOS SPSS\Subpoblaciones\DEL.sav

SEXO * cara redonda

Tabla cruzada

Recuento		cara redonda		Total
		0	1	
SEXO	0	6	3	9
	1	7	9	16
Total		13	12	25

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,212 ^a	1	,271		
Corrección de continuidad ^b	,468	1	,494		
Razón de verosimilitud	1,230	1	,267		
Prueba exacta de Fisher				,411	,248
Asociación lineal por lineal	1,163	1	,281		
N de casos válidos	25				

SEXO * cara alargada**Tabla cruzada**

Recuento	cara alargada		Total
	0	1	
SEXO 0	6	3	9
SEXO 1	12	4	16
Total	18	7	25

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,198 ^a	1	,656		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,196	1	,658		
Prueba exacta de Fisher				,673	,499
Asociación lineal por lineal	,190	1	,663		
N de casos válidos	25				

SEXO * epicantus**Tabla cruzada**

Recuento	epicantus		Total
	0	1	
SEXO 0	2	7	9
SEXO 1	5	11	16
Total	7	18	25

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,233 ^a	1	,629		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	,985		
Razón de verosimilitud	,238	1	,626		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,501
Asociación lineal por lineal	,224	1	,636		
N de casos válidos	25				

SEXO * alteraciones pabellones auriculares**Tabla cruzada**

Recuento	alteraciones pabellones auriculares		Total
	0	1	
SEXO 0	2	7	9
SEXO 1	6	10	16
Total	8	17	25

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,618 ^a	1	,432		
Corrección de continuidad ^b	,115	1	,734		
Razón de verosimilitud	,639	1	,424		
Prueba exacta de Fisher				,661	,374
Asociación lineal por lineal	,593	1	,441		
N de casos válidos	25				

SEXO * arcos superciliares prominentes**Tabla cruzada**

Recuento	arcos superciliares prominentes		Total
	0	1	
SEXO 0	8	1	9
SEXO 1	13	3	16
Total	21	4	25

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,250 ^a	1	,617		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,262	1	,609		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,542
Asociación lineal por lineal	,240	1	,624		
N de casos válidos	25				

SEXO * hipertelorismo**Tabla cruzada**

Recuento	SEXO	hipertelorismo		Total
		0	1	
	0	2	7	9
	1	5	11	16
	Total	7	18	25

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,233 ^a	1	,629		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	,985		
Razón de verosimilitud	,238	1	,626		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,501
Asociación lineal por lineal	,224	1	,636		
N de casos válidos	25				

SEXO * anomalias tamaño de fisuras palpebrales**Tabla cruzada**

Recuento	SEXO	anomalias tamaño de fisuras palpebrales		Total
		0	1	
	0	9	0	9
	1	15	1	16
	Total	24	1	25

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,586 ^a	1	,444		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,916	1	,339		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,640
Asociación lineal por lineal	,562	1	,453		
N de casos válidos	25				

SEXO * filtrum corto**Tabla cruzada**

Recuento	SEXO	filtrum corto		Total
		0	1	
	0	8	1	9
	1	15	1	16
	Total	23	2	25

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,185 ^a	1	,667		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,178	1	,673		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,600
Asociación lineal por lineal	,178	1	,673		
N de casos válidos	25				

SEXO * paladar hendido**Tabla cruzada**

Recuento	SEXO	paladar hendido		Total
		0	1	
	0	9	0	9
	1	15	1	16
	Total	24	1	25

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,586 ^a	1	,444		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,916	1	,339		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,640
Asociación lineal por lineal	,562	1	,453		
N de casos válidos	25				

SEXO * micrognatia**Tabla cruzada**

Recuento	micrognatia		Total
	0	1	
SEXO 0	4	5	9
SEXO 1	7	9	16
Total	11	14	25

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,001 ^a	1	,973		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,001	1	,973		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,648
Asociación lineal por lineal	,001	1	,974		
N de casos válidos	25				

SEXO * boca grande**Tabla cruzada**

Recuento	boca grande		Total
	0	1	
SEXO 0	6	3	9
SEXO 1	14	2	16
Total	20	5	25

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,563 ^a	1	,211		
Corrección de continuidad ^b	,532	1	,466		
Razón de verosimilitud	1,506	1	,220		
Prueba exacta de Fisher				,312	,230
Asociación lineal por lineal	1,500	1	,221		
N de casos válidos	25				

SEXO * alteraciones de los dientes**Tabla cruzada**

Recuento	alteraciones de los dientes		Total
	0	1	
SEXO 0	5	4	9
SEXO 1	6	10	16
Total	11	14	25

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,762 ^a	1	,383		
Corrección de continuidad ^b	,205	1	,650		
Razón de verosimilitud	,761	1	,383		
Prueba exacta de Fisher				,434	,325
Asociación lineal por lineal	,732	1	,392		
N de casos válidos	25				

SEXO * Cuello corto**Tabla cruzada**

Recuento	Cuello corto		Total
	0	1	
SEXO 0	9	0	9
SEXO 1	15	1	16
Total	24	1	25

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,586 ^a	1	,444		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,916	1	,339		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,640
Asociación lineal por lineal	,562	1	,453		
N de casos válidos	25				

SEXO * cara redonda

Tabla cruzada

Recuento		cara redonda		Total
		0	1	
SEXO	0	3	1	4
	1	7	9	16
Total		10	10	20

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,250 ^a	1	,264		
Corrección de continuidad ^b	,313	1	,576		
Razón de verosimilitud	1,297	1	,255		
Prueba exacta de Fisher				,582	,291
Asociación lineal por lineal	1,188	1	,276		
N de casos válidos	20				

SEXO * cara alargada

Tabla cruzada

Recuento		cara alargada		Total
		0	1	
SEXO	0	2	2	4
	1	15	1	16
Total		17	3	20

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,804 ^a	1	,028		
Corrección de continuidad ^b	1,985	1	,159		
Razón de verosimilitud	3,882	1	,049		
Prueba exacta de Fisher				,088	,088
Asociación lineal por lineal	4,564	1	,033		
N de casos válidos	20				

SEXO * epicantus

Tabla cruzada

Recuento		epicantus		Total
		0	1	
SEXO	0	2	2	4
	1	10	6	16
Total		12	8	20

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,208 ^a	1	,648		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,205	1	,651		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,535
Asociación lineal por lineal	,198	1	,656		
N de casos válidos	20				

SEXO * alteraciones pabellones auriculares

Tabla cruzada

Recuento		alteraciones pabellones auriculares		Total
		0	1	
SEXO	0	3	1	4
	1	8	8	16
Total		11	9	20

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,808 ^a	1	,369		
Corrección de continuidad ^b	,114	1	,736		
Razón de verosimilitud	,846	1	,358		
Prueba exacta de Fisher				,591	,375
Asociación lineal por lineal	,768	1	,381		
N de casos válidos	20				

SEXO * hipertelorismo**Tabla cruzada**

Recuento		hipertelorismo		Total
		0	1	
SEXO	0	2	2	4
	1	6	10	16
Total		8	12	20

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,208 ^a	1	,648		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,205	1	,651		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,535
Asociación lineal por lineal	,198	1	,656		
N de casos válidos	20				

SEXO * puente nasal ancho**Tabla cruzada**

Recuento		puente nasal ancho		Total
		0	1	
SEXO	0	2	2	4
	1	11	5	16
Total		13	7	20

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,495 ^a	1	,482		
Corrección de continuidad ^b	,014	1	,907		
Razón de verosimilitud	,478	1	,489		
Prueba exacta de Fisher				,587	,439
Asociación lineal por lineal	,470	1	,493		
N de casos válidos	20				

SEXO * filtrum corto**Tabla cruzada**

Recuento		filtrum corto		Total
		0	1	
SEXO	0	4	0	4
	1	14	2	16
Total		18	2	20

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,556 ^a	1	,456		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,947	1	,331		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,632
Asociación lineal por lineal	,528	1	,468		
N de casos válidos	20				

SEXO * paladar hendido**Tabla cruzada**

Recuento		paladar hendido		Total
		0	1	
SEXO	0	4	4	4
	1	16	16	16
Total		20	20	20

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor
Chi-cuadrado de Pearson	. ^a
N de casos válidos	20

SEXO * micrognatia**Tabla cruzada**

Recuento		micrognatia		Total
		0	1	
SEXO	0	2	2	4
	1	9	7	16
Total		11	9	20

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,051 ^a	1	,822		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,050	1	,823		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,625
Asociación lineal por lineal	,048	1	,827		
N de casos válidos	20				

SEXO * boca grande

Tabla cruzada

Recuento		boca grande		Total
		0	1	
SEXO	0	1	3	4
	1	15	1	16
Total		16	4	20

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	9,453 ^a	1	,002		
Corrección de continuidad ^b	5,645	1	,018		
Razón de verosimilitud	8,036	1	,005		
Prueba exacta de Fisher				,013	,013
Asociación lineal por lineal	8,980	1	,003		
N de casos válidos	20				

SEXO * alteraciones de los dientes

Tabla cruzada

Recuento		alteraciones de los dientes		Total
		0	1	
SEXO	0	2	2	4
	1	5	11	16
Total		7	13	20

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,495 ^a	1	,482		
Corrección de continuidad ^b	,014	1	,907		
Razón de verosimilitud	,478	1	,489		
Prueba exacta de Fisher				,587	,439
Asociación lineal por lineal	,470	1	,493		
N de casos válidos	20				

SEXO * Cuello corto

Tabla cruzada

Recuento		Cuello corto		Total
		0	1	
SEXO	0	4	0	4
	1	14	2	16
Total		18	2	20

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,556 ^a	1	,456		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,947	1	,331		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,632
Asociación lineal por lineal	,528	1	,468		
N de casos válidos	20				

\RESULTADOS SPSS\Subpoblaciones\DEL.sav

SEXO * microcefalia

Tabla cruzada

Recuento		microcefalia		Total
		0	1	
SEXO	0	0	9	9
	1	3	13	16
Total		3	22	25

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,918 ^a	1	,166		
Corrección de continuidad ^b	,553	1	,457		
Razón de verosimilitud	2,904	1	,088		
Prueba exacta de Fisher				,280	,243
Asociación lineal por lineal	1,841	1	,175		
N de casos válidos	25				

SEXO * hipotonía

Tabla cruzada

Recuento		hipotonía		Total
		0	1	
SEXO	0	1	8	9
	1	3	13	16
Total		4	21	25

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,250 ^a	1	,617		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,262	1	,609		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,542
Asociación lineal por lineal	,240	1	,624		
N de casos válidos	25				

SEXO * hipertonia

Tabla cruzada

Recuento		hipertonia		Total
		0	1	
SEXO	0	9	0	9
	1	14	2	16
Total		23	2	25

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,223 ^a	1	,269		
Corrección de continuidad ^b	,114	1	,735		
Razón de verosimilitud	1,882	1	,170		
Prueba exacta de Fisher				,520	,400
Asociación lineal por lineal	1,174	1	,279		
N de casos válidos	25				

SEXO * EPILEPSIA

Tabla cruzada

Recuento		EPILEPSIA		Total
		0	1	
SEXO	0	9	0	9
	1	15	1	16
Total		24	1	25

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,586 ^a	1	,444		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,916	1	,339		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,640
Asociación lineal por lineal	,562	1	,453		
N de casos válidos	25				

SEXO * infecciones respiratorias recurrentes

Tabla cruzada

Recuento		infecciones respiratorias recurrentes		Total
		0	1	
SEXO	0	7	2	9
	1	13	3	16
Total		20	5	25

	Valor	df	Pruebas de chi-cuadrado		
			Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,043 ^a	1	,835		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,043	1	,836		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,609
Asociación lineal por lineal	,042	1	,838		
N de casos válidos	25				

SEXO * alteraciones de laringe

Tabla cruzada

Recuento		alteraciones de laringe		Total
		0	1	
SEXO	0	8	1	9
	1	11	5	16
Total		19	6	25

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Pruebas de chi-cuadrado		
			Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,281 ^a	1	,258		
Corrección de continuidad ^b	,415	1	,520		
Razón de verosimilitud	1,400	1	,237		
Prueba exacta de Fisher				,364	,267
Asociación lineal por lineal	1,230	1	,267		
N de casos válidos	25				

SEXO * problemas respiratorios

Tabla cruzada

Recuento		problemas respiratorios		Total
		0	1	
SEXO	0	3	6	9
	1	10	6	16
Total		13	12	25

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Pruebas de chi-cuadrado		
			Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,963 ^a	1	,161		
Corrección de continuidad ^b	,968	1	,325		
Razón de verosimilitud	1,990	1	,158		
Prueba exacta de Fisher				,226	,163
Asociación lineal por lineal	1,885	1	,170		
N de casos válidos	25				

SEXO * anomalía cardíaca

Tabla cruzada

Recuento		anomalía cardíaca		Total
		0	1	
SEXO	0	7	2	9
	1	9	7	16
Total		16	9	25

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Pruebas de chi-cuadrado		
			Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,159 ^a	1	,282		
Corrección de continuidad ^b	,413	1	,521		
Razón de verosimilitud	1,206	1	,272		
Prueba exacta de Fisher				,401	,264
Asociación lineal por lineal	1,112	1	,292		
N de casos válidos	25				

SEXO * anomalías digestivas

Tabla cruzada

Recuento		anomalías digestivas		Total
		0	1	
SEXO	0	5	4	9
	1	12	4	16
Total		17	8	25

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,001 ^a	1	,317		
Corrección de continuidad ^b	,307	1	,580		
Razón de verosimilitud	,983	1	,321		
Prueba exacta de Fisher				,394	,287
Asociación lineal por lineal	,961	1	,327		
N de casos válidos	25				

SEXO * reflujo gastroesofagico

Tabla cruzada

Recuento		reflujo gastroesofagico		Total
		0	1	
SEXO	0	5	4	9
	1	10	6	16
Total		15	10	25

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,116 ^a	1	,734		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,115	1	,734		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,530
Asociación lineal por lineal	,111	1	,739		
N de casos válidos	25				

SEXO * alteraciones de los dedos de las manos o pies

Tabla cruzada

Recuento		alteraciones de los dedos de las manos o pies		Total
		0	1	
SEXO	0	6	3	9
	1	7	9	16
Total		13	12	25

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,212 ^a	1	,271		
Corrección de continuidad ^b	,468	1	,494		
Razón de verosimilitud	1,230	1	,267		
Prueba exacta de Fisher				,411	,248
Asociación lineal por lineal	1,163	1	,281		
N de casos válidos	25				

SEXO * escoliosis

Tabla cruzada

Recuento		escoliosis		Total
		0	1	
SEXO	0	8	1	9
	1	8	8	16
Total		16	9	25

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,781 ^a	1	,052		
Corrección de continuidad ^b	2,281	1	,131		
Razón de verosimilitud	4,211	1	,040		
Prueba exacta de Fisher				,088	,062
Asociación lineal por lineal	3,630	1	,057		
N de casos válidos	25				

SEXO * manos y pies pequeños

Tabla cruzada

Recuento		manos y pies pequeños		Total
		0	1	
SEXO	0	8	1	9
	1	12	4	16
Total		20	5	25

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,694 ^a	1	,405		
Corrección de continuidad ^b	,098	1	,755		
Razón de verosimilitud	,746	1	,388		
Prueba exacta de Fisher				,621	,391
Asociación lineal por lineal	,667	1	,414		
N de casos válidos	25				

SEXO * laxitud articular

Tabla cruzada

Recuento		laxitud articular		Total
		0	1	
SEXO	0	6	3	9
	1	9	7	16
Total		15	10	25

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,260 ^a	1	,610		
Corrección de continuidad ^b	,007	1	,932		
Razón de verosimilitud	,263	1	,608		
Prueba exacta de Fisher				,691	,470
Asociación lineal por lineal	,250	1	,617		
N de casos válidos	25				

SEXO * anomalía renal

Tabla cruzada

Recuento		anomalía renal		Total
		0	1	
SEXO	0	8	1	9
	1	14	2	16
Total		22	3	25

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,011 ^a	1	,918		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,011	1	,918		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,713
Asociación lineal por lineal	,010	1	,920		
N de casos válidos	25				

SEXO * anomalías de genitales

Tabla cruzada

Recuento		anomalías de genitales		Total
		0	1	
SEXO	0	7	2	9
	1	14	2	16
Total		21	4	25

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,405 ^a	1	,524		
Corrección de continuidad ^b	,005	1	,946		
Razón de verosimilitud	,392	1	,531		
Prueba exacta de Fisher				,602	,458
Asociación lineal por lineal	,389	1	,533		
N de casos válidos	25				

SEXO * Alteraciones auditivas

Tabla cruzada

Recuento		Alteraciones auditivas		Total
		0	1	
SEXO	0	2	7	9
	1	6	10	16
Total		8	17	25

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,618 ^a	1	,432		
Corrección de continuidad ^b	,115	1	,734		
Razón de verosimilitud	,639	1	,424		
Prueba exacta de Fisher				,661	,374
Asociación lineal por lineal	,593	1	,441		
N de casos válidos	25				

SEXO * Anomalías en la vision

Tabla cruzada

Recuento		Anomalías en la vision		Total
		0	1	
SEXO	0	5	4	9
	1	6	10	16
Total		11	14	25

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,762 ^a	1	,383		
Corrección de continuidad ^b	,205	1	,650		
Razón de verosimilitud	,761	1	,383		
Prueba exacta de Fisher				,434	,325
Asociación lineal por lineal	,732	1	,392		
N de casos válidos	25				

SEXO * Alteraciones en piel

Tabla cruzada

Recuento		Alteraciones en piel		Total
		0	1	
SEXO	0	9	0	9
	1	14	2	16
Total		23	2	25

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,223 ^a	1	,269		
Corrección de continuidad ^b	,114	1	,735		
Razón de verosimilitud	1,882	1	,170		
Prueba exacta de Fisher				,520	,400
Asociación lineal por lineal	1,174	1	,279		
N de casos válidos	25				

\RESULTADOS SPSS\Subpoblaciones\DEL+DUP.sav

SEXO * microcefalia

Tabla cruzada

Recuento		microcefalia		Total
		0	1	
SEXO	0	1	3	4
	1	0	16	16
Total		1	19	20

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,211 ^a	1	,040		
Corrección de continuidad ^b	,592	1	,442		
Razón de verosimilitud	3,442	1	,064		
Prueba exacta de Fisher				,200	,200
Asociación lineal por lineal	4,000	1	,046		
N de casos válidos	20				

SEXO * hipotonía

Tabla cruzada

Recuento		hipotonía		Total
		0	1	
SEXO	0	0	4	4
	1	3	13	16
Total		3	17	20

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,882 ^a	1	,348		
Corrección de continuidad ^b	,025	1	,876		
Razón de verosimilitud	1,466	1	,226		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,491
Asociación lineal por lineal	,838	1	,360		
N de casos válidos	20				

SEXO * hipertonia

Tabla cruzada

Recuento		hipertonia		Total
		0	1	
SEXO	0	4	0	4
	1	14	2	16
Total		18	2	20

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,556 ^a	1	,456		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,947	1	,331		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,632
Asociación lineal por lineal	,528	1	,468		
N de casos válidos	20				

SEXO * EPILEPSIA

Tabla cruzada

Recuento		EPILEPSIA		Total
		0	1	
SEXO	0	4	0	4
	1	14	2	16
Total		18	2	20

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,556 ^a	1	,456		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,947	1	,331		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,632
Asociación lineal por lineal	,528	1	,468		
N de casos válidos	20				

SEXO * infecciones respiratorias recurrentes

Tabla cruzada

Recuento		infecciones respiratorias recurrentes		Total
		0	1	
SEXO	0	3	1	4
	1	13	3	16
Total		16	4	20

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,078 ^a	1	,780		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,075	1	,784		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,624
Asociación lineal por lineal	,074	1	,785		
N de casos válidos	20				

SEXO * alteraciones de laringe

Tabla cruzada

Recuento		alteraciones de laringe		Total
		0	1	
SEXO	0	2	2	4
	1	12	4	16
Total		14	6	20

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,952 ^a	1	,329		
Corrección de continuidad ^b	,134	1	,714		
Razón de verosimilitud	,895	1	,344		
Prueba exacta de Fisher				,549	,343
Asociación lineal por lineal	,905	1	,342		
N de casos válidos	20				

SEXO * problemas respiratorios

Tabla cruzada

Recuento		problemas respiratorios		Total
		0	1	
SEXO	0	0	4	4
	1	9	7	16
Total		9	11	20

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,091 ^a	1	,043		
Corrección de continuidad ^b	2,134	1	,144		
Razón de verosimilitud	5,595	1	,018		
Prueba exacta de Fisher				,094	,068
Asociación lineal por lineal	3,886	1	,049		
N de casos válidos	20				

SEXO * anomalía cardíaca

Tabla cruzada

Recuento		anomalía cardíaca		Total
		0	1	
SEXO	0	2	2	4
	1	8	8	16
Total		10	10	20

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,000 ^a	1	1,000		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,000	1	1,000		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,709
Asociación lineal por lineal	,000	1	1,000		
N de casos válidos	20				

SEXO * Anomalía anal

Tabla cruzada

Recuento		Anomalía anal		Total
		0	1	
SEXO	0	4	0	4
	1	14	2	16
Total		18	2	20

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,556 ^a	1	,456		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,947	1	,331		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,632
Asociación lineal por lineal	,528	1	,468		
N de casos válidos	20				

SEXO * reflujo gastroesofágico

Tabla cruzada

Recuento		reflujo gastroesofágico		Total
		0	1	
SEXO	0	2	2	4
	1	8	8	16
Total		10	10	20

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,000 ^a	1	1,000		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,000	1	1,000		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,709
Asociación lineal por lineal	,000	1	1,000		
N de casos válidos	20				

SEXO * alteraciones de los dedos de las manos o pies

Tabla cruzada

Recuento		alteraciones de los dedos de las manos o pies		
		0	1	Total
SEXO	0	3	1	4
	1	9	7	16
Total		12	8	20

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,469 ^a	1	,494		
Corrección de continuidad ^b	,013	1	,909		
Razón de verosimilitud	,492	1	,483		
Prueba exacta de Fisher				,619	,465
Asociación lineal por lineal	,445	1	,505		
N de casos válidos	20				

SEXO * escoliosis

Tabla cruzada

Recuento		escoliosis		
		0	1	Total
SEXO	0	3	1	4
	1	9	7	16
Total		12	8	20

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,469 ^a	1	,494		
Corrección de continuidad ^b	,013	1	,909		
Razón de verosimilitud	,492	1	,483		
Prueba exacta de Fisher				,619	,465
Asociación lineal por lineal	,445	1	,505		
N de casos válidos	20				

SEXO * manos y pies pequeños

Tabla cruzada

Recuento		manos y pies pequeños		
		0	1	Total
SEXO	0	4	0	4
	1	13	3	16
Total		17	3	20

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,882 ^a	1	,348		
Corrección de continuidad ^b	,025	1	,876		
Razón de verosimilitud	1,466	1	,226		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,491
Asociación lineal por lineal	,838	1	,360		
N de casos válidos	20				

SEXO * laxitud articular

Tabla cruzada

Recuento		laxitud articular		
		0	1	Total
SEXO	0	1	3	4
	1	8	8	16
Total		9	11	20

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,808 ^a	1	,369		
Corrección de continuidad ^b	,114	1	,736		
Razón de verosimilitud	,846	1	,358		
Prueba exacta de Fisher				,591	,375
Asociación lineal por lineal	,768	1	,381		
N de casos válidos	20				

SEXO * anomalía renal

Tabla cruzada

Recuento		anomalía renal		Total
		0	1	
SEXO	0	3	1	4
	1	13	3	16
Total		16	4	20

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,078 ^a	1	,780		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,075	1	,784		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,624
Asociación lineal por lineal	,074	1	,785		
N de casos válidos	20				

SEXO * anomalías de genitales

Tabla cruzada

Recuento		anomalías de genitales		Total
		0	1	
SEXO	0	2	2	4
	1	13	3	16
Total		15	5	20

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,667 ^a	1	,197		
Corrección de continuidad ^b	,417	1	,519		
Razón de verosimilitud	1,506	1	,220		
Prueba exacta de Fisher				,249	,249
Asociación lineal por lineal	1,583	1	,208		
N de casos válidos	20				

SEXO * Alteraciones auditivas

Tabla cruzada

Recuento		Alteraciones auditivas		Total
		0	1	
SEXO	0	1	3	4
	1	12	4	16
Total		13	7	20

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,516 ^a	1	,061		
Corrección de continuidad ^b	1,662	1	,197		
Razón de verosimilitud	3,404	1	,065		
Prueba exacta de Fisher				,101	,101
Asociación lineal por lineal	3,341	1	,068		
N de casos válidos	20				

SEXO * Anomalías en la visión

Tabla cruzada

Recuento		Anomalías en la visión		Total
		0	1	
SEXO	0	3	1	4
	1	6	10	16
Total		9	11	20

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,818 ^a	1	,178		
Corrección de continuidad ^b	,619	1	,432		
Razón de verosimilitud	1,857	1	,173		
Prueba exacta de Fisher				,285	,217
Asociación lineal por lineal	1,727	1	,189		
N de casos válidos	20				

SEXO * Alteraciones en piel

Tabla cruzada

Recuento

		Alteraciones en piel		Total
		0	1	
SEXO	0	4	0	4
	1	15	1	16
Total		19	1	20

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,263 ^a	1	,608		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,459	1	,498		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,800
Asociación lineal por lineal	,250	1	,617		
N de casos válidos	20				

\RESULTADOS SPSS\Subpoblaciones\DEL.sav

Estadísticas de grupo

	SEXO	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
T Personal PD	0	9	84,11	55,974	18,658
	1	16	76,31	37,829	9,457
T Adap PD	0	9	55,11	36,484	12,161
	1	16	47,75	25,947	6,487
T Gruesa PD	0	9	42,67	27,069	9,023
	1	16	39,81	20,107	5,027
M fina PD	0	9	16,00	9,747	3,249
	1	16	16,19	5,799	1,450
Motora PD	0	9	69,89	46,951	15,650
	1	16	65,19	31,222	7,806
Recep PD	0	9	15,56	9,369	3,123
	1	16	15,94	7,878	1,969
Expres PD	0	9	19,33	16,718	5,573
	1	16	16,38	12,181	3,045
TOTAl Leng PD	0	9	34,89	24,731	8,244
	1	16	32,31	19,697	4,924
TOTAL Cog PD	0	9	44,33	32,288	10,763
	1	16	32,81	16,606	4,152
BATTELL PD	0	9	288,33	190,505	63,502
	1	16	254,38	126,728	31,682

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias				95% de intervalo de confianza de la diferencia		
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	Inferior	Superior
T Personal PD	Se asumen varianzas iguales	2,919	,101	,416	23	,681	7,799	18,741	-30,970	46,567
	No se asumen varianzas iguales			,373	12,20 9	,716	7,799	20,918	-37,691	53,289
T Adap PD	Se asumen varianzas iguales	4,977	,036	,588	23	,562	7,361	12,514	-18,527	33,249
	No se asumen varianzas iguales			,534	12,65 3	,603	7,361	13,783	-22,499	37,221
T Gruesa PD	Se asumen varianzas iguales	2,742	,111	,301	23	,766	2,854	9,488	-16,774	22,482

	No se asumen varianzas iguales			,276	13,065	,787	2,854	10,329	-19,449	25,157
M fina PD	Se asumen varianzas iguales	2,077	,163	-,061	23	,952	-,188	3,089	-6,578	6,203
	No se asumen varianzas iguales			-,053	11,265	,959	-,188	3,558	-7,996	7,621
Motora PD	Se asumen varianzas iguales	3,315	,082	,301	23	,766	4,701	15,604	-27,578	36,981
	No se asumen varianzas iguales			,269	12,077	,793	4,701	17,489	-33,377	42,779
Recep PD	Se asumen varianzas iguales	,491	,490	-,109	23	,914	-,382	3,511	-7,645	6,881
	No se asumen varianzas iguales			-,103	14,413	,919	-,382	3,692	-8,280	7,516
Expres PD	Se asumen varianzas iguales	1,791	,194	,510	23	,615	2,958	5,803	-9,047	14,963
	No se asumen varianzas iguales			,466	12,879	,649	2,958	6,351	-10,774	16,691
TOTAL Leng PD	Se asumen varianzas iguales	1,175	,290	,287	23	,777	2,576	8,992	-16,025	21,178
	No se asumen varianzas iguales			,268	13,791	,792	2,576	9,602	-18,048	23,201
TOTAL Cog PD	Se asumen varianzas iguales	8,150	,009	1,187	23	,247	11,521	9,704	-8,554	31,596
	No se asumen varianzas iguales			,999	10,435	,341	11,521	11,536	-14,038	37,079
BATTELL PD	Se asumen varianzas iguales	3,877	,061	,536	23	,597	33,958	63,324	-97,037	164,954
	No se asumen varianzas iguales			,479	12,079	,641	33,958	70,966	-120,551	188,468

\RESULTADOS SPSS\Subpoblaciones\DEL+DUP.sav

Estadísticas de grupo

	SEXO	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
T Personal PD	0	4	39,00	10,985	5,492
	1	16	64,25	41,117	10,279
T Adap PD	0	4	18,75	4,113	2,056
	1	16	38,19	27,511	6,878
T Gruesa PD	0	4	19,25	10,813	5,406
	1	16	30,44	20,311	5,078
M fina PD	0	4	8,75	2,754	1,377
	1	15	13,27	6,341	1,637
Motora PD	0	4	32,00	15,122	7,561
	1	16	51,00	32,356	8,089
Recep PD	0	4	9,00	1,414	,707
	1	16	13,00	7,729	1,932
Expres PD	0	4	5,75	3,096	1,548
	1	16	13,63	10,844	2,711
TOTAL Leng PD	0	4	14,75	4,113	2,056
	1	16	26,63	18,213	4,553
TOTAL Cog PD	0	4	16,25	5,500	2,750
	1	16	27,75	20,038	5,010
BATTELL PD	0	4	120,75	38,604	19,302
	1	16	207,81	132,971	33,243

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias	
		F	Sig.	t	gl
T Personal PD	Se asumen varianzas iguales	5,231	,035	-1,195	18
	No se asumen varianzas iguales			-2,167	17,610
T Adap PD	Se asumen varianzas iguales	7,074	,016	-1,381	18
	No se asumen varianzas iguales			-2,708	17,118
T Gruesa PD	Se asumen varianzas iguales	3,155	,093	-1,050	18
	No se asumen varianzas iguales			-1,508	9,196
M fina PD	Se asumen varianzas iguales	3,149	,094	-1,367	17
	No se asumen varianzas iguales			-2,111	12,238

Motora PD	Se asumen varianzas iguales	3,693	,071	-1,126	18
	No se asumen varianzas iguales			-1,716	10,933
Recep PD	Se asumen varianzas iguales	2,817	,111	-1,011	18
	No se asumen varianzas iguales			-1,944	17,700
Expres PD	Se asumen varianzas iguales	4,281	,053	-1,412	18
	No se asumen varianzas iguales			-2,523	17,222
TOTAl Leng PD	Se asumen varianzas iguales	3,079	,096	-1,271	18
	No se asumen varianzas iguales			-2,377	17,999
TOTAL Cog PD	Se asumen varianzas iguales	1,802	,196	-1,116	18
	No se asumen varianzas iguales			-2,012	17,470
BATTELL PD	Se asumen varianzas iguales	5,186	,035	-1,272	18
	No se asumen varianzas iguales			-2,265	17,101

Prueba de muestras independientes

prueba t para la igualdad de medias

		Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia Inferior
T Personal PD	Se asumen varianzas iguales	,248	-25,250	21,132	-69,646
	No se asumen varianzas iguales	,044	-25,250	11,655	-49,774
T Adap PD	Se asumen varianzas iguales	,184	-19,438	14,070	-48,998
	No se asumen varianzas iguales	,015	-19,438	7,179	-34,575
T Gruesa PD	Se asumen varianzas iguales	,308	-11,188	10,655	-33,572
	No se asumen varianzas iguales	,165	-11,188	7,417	-27,912
M fina PD	Se asumen varianzas iguales	,189	-4,517	3,303	-11,485
	No se asumen varianzas iguales	,056	-4,517	2,139	-9,168
Motora PD	Se asumen varianzas iguales	,275	-19,000	16,869	-54,440
	No se asumen varianzas iguales	,114	-19,000	11,072	-43,389
Recep PD	Se asumen varianzas iguales	,326	-4,000	3,957	-12,314
	No se asumen varianzas iguales	,068	-4,000	2,058	-8,328
Expres PD	Se asumen varianzas iguales	,175	-7,875	5,579	-19,595
	No se asumen varianzas iguales	,022	-7,875	3,122	-14,455
TOTAl Leng PD	Se asumen varianzas iguales	,220	-11,875	9,342	-31,501
	No se asumen varianzas iguales	,029	-11,875	4,996	-22,372
TOTAL Cog PD	Se asumen varianzas iguales	,279	-11,500	10,302	-33,145
	No se asumen varianzas iguales	,060	-11,500	5,715	-23,532
BATTELL PD	Se asumen varianzas iguales	,219	-87,063	68,426	-230,820
	No se asumen varianzas iguales	,037	-87,063	38,440	-168,128

Prueba de muestras independientes

prueba t para la igualdad de medias
95% de intervalo de confianza de la diferencia Superior

T Personal PD	Se asumen varianzas iguales	19,146
	No se asumen varianzas iguales	-,726
T Adap PD	Se asumen varianzas iguales	10,123
	No se asumen varianzas iguales	-4,300
T Gruesa PD	Se asumen varianzas iguales	11,197
	No se asumen varianzas iguales	5,537
M fina PD	Se asumen varianzas iguales	2,452
	No se asumen varianzas iguales	,134
Motora PD	Se asumen varianzas iguales	16,440
	No se asumen varianzas iguales	5,389
Recep PD	Se asumen varianzas iguales	4,314
	No se asumen varianzas iguales	,328
Expres PD	Se asumen varianzas iguales	3,845
	No se asumen varianzas iguales	-1,295

TOTAL Leng PD	Se asumen varianzas iguales	7,751
	No se asumen varianzas iguales	-1,378
TOTAL Cog PD	Se asumen varianzas iguales	10,145
	No se asumen varianzas iguales	,532
BATTELL PD	Se asumen varianzas iguales	56,695
	No se asumen varianzas iguales	-5,997

RESULTADOS SPSS\Subpoblaciones\DEL

Estadísticas de grupo

	SEXO	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
AUTOL FR	0	9	3,00	3,122	1,041
	1	16	4,69	3,790	,947
AUTOL GR	0	9	1,89	1,537	,512
	1	16	4,44	3,633	,908
EST FR	0	9	1,56	1,590	,530
	1	16	3,00	3,055	,764
EST GR	0	9	1,44	1,509	,503
	1	16	2,25	2,620	,655
AGRV FR	0	9	,89	2,028	,676
	1	16	2,06	2,175	,544
AGRV GR	0	9	,56	1,130	,377
	1	16	2,00	1,751	,438
BPDIFR	0	9	5,44	6,002	2,001
	1	16	9,75	7,767	1,942
BPDIGR	0	9	3,89	3,333	1,111
	1	16	8,69	7,031	1,758

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias	
		F	Sig.	t	gl
AUTOL FR	Se asumen varianzas iguales	,259	,615	-1,134	23
	No se asumen varianzas iguales			-1,199	19,580
AUTOL GR	Se asumen varianzas iguales	5,552	,027	-1,992	23
	No se asumen varianzas iguales			-2,444	21,905
EST FR	Se asumen varianzas iguales	1,607	,218	-1,313	23
	No se asumen varianzas iguales			-1,554	22,947
EST GR	Se asumen varianzas iguales	1,222	,280	-,842	23
	No se asumen varianzas iguales			-,975	22,946
AGRV FR	Se asumen varianzas iguales	,005	,944	-1,326	23
	No se asumen varianzas iguales			-1,353	17,741
AGRV GR	Se asumen varianzas iguales	1,796	,193	-2,217	23
	No se asumen varianzas iguales			-2,501	22,404
BPDIFR	Se asumen varianzas iguales	,689	,415	-1,435	23
	No se asumen varianzas iguales			-1,544	20,479
BPDIGR	Se asumen varianzas iguales	3,940	,059	-1,917	23
	No se asumen varianzas iguales			-2,308	22,613

Prueba de muestras independientes

		prueba t para la igualdad de medias		
		Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar
AUTOL FR	Se asumen varianzas iguales	,269	-1,688	1,488
	No se asumen varianzas iguales	,245	-1,688	1,407
AUTOL GR	Se asumen varianzas iguales	,058	-2,549	1,279
	No se asumen varianzas iguales	,023	-2,549	1,043
EST FR	Se asumen varianzas iguales	,202	-1,444	1,100
	No se asumen varianzas iguales	,134	-1,444	,930
EST GR	Se asumen varianzas iguales	,408	-,806	,957
	No se asumen varianzas iguales	,340	-,806	,826
AGRV FR	Se asumen varianzas iguales	,198	-1,174	,885
	No se asumen varianzas iguales	,193	-1,174	,867
AGRV GR	Se asumen varianzas iguales	,037	-1,444	,651
	No se asumen varianzas iguales	,020	-1,444	,578
BPDIFR	Se asumen varianzas iguales	,165	-4,306	3,001
	No se asumen varianzas iguales	,138	-4,306	2,788
BPDIGR	Se asumen varianzas iguales	,068	-4,799	2,504
	No se asumen varianzas iguales	,031	-4,799	2,079

Prueba de muestras independientes

prueba t para la igualdad de medias
95% de intervalo de confianza de la diferencia
Inferior Superior

AUTOL FR	Se asumen varianzas iguales	-4,766	1,391
	No se asumen varianzas iguales	-4,627	1,252
AUTOL GR	Se asumen varianzas iguales	-5,195	,098
	No se asumen varianzas iguales	-4,711	-,386
EST FR	Se asumen varianzas iguales	-3,719	,831
	No se asumen varianzas iguales	-3,368	,479
EST GR	Se asumen varianzas iguales	-2,784	1,173
	No se asumen varianzas iguales	-2,514	,903
AGRV FR	Se asumen varianzas iguales	-3,005	,658
	No se asumen varianzas iguales	-2,998	,651
AGRV GR	Se asumen varianzas iguales	-2,792	-,097
	No se asumen varianzas iguales	-2,641	-,248
BPDIFR	Se asumen varianzas iguales	-10,514	1,903
	No se asumen varianzas iguales	-10,113	1,502
BPDIGR	Se asumen varianzas iguales	-9,978	,380
	No se asumen varianzas iguales	-9,104	-,493

RESULTADOS SPSS\Subpoblaciones\DEL+DUP.sav

Estadísticas de grupo

	SEXO	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
AUTOL FR	0	4	4,75	5,500	2,750
	1	16	5,38	3,793	,948
AUTOL GR	0	4	4,50	4,796	2,398
	1	16	4,38	2,918	,730
EST FR	0	4	5,75	2,062	1,031
	1	16	5,31	4,301	1,075
EST GR	0	4	4,00	1,414	,707
	1	16	4,00	2,828	,707
AGRV FR	0	4	2,50	1,732	,866
	1	16	3,25	1,949	,487
AGRV GR	0	4	2,50	1,915	,957
	1	16	3,19	1,682	,421
BPDIFR	0	4	13,00	7,703	3,851
	1	16	13,94	8,290	2,073
BPDIGR	0	4	11,00	6,733	3,367
	1	16	11,56	6,088	1,522

Prueba de muestras independientes

Prueba de Levene de igualdad de varianzas

prueba t para la igualdad de medias

		F	Sig.	t	gl
AUTOL FR	Se asumen varianzas iguales	,867	,364	-,271	18
	No se asumen varianzas iguales			-,215	3,745
AUTOL GR	Se asumen varianzas iguales	1,337	,263	,068	18
	No se asumen varianzas iguales			,050	3,575
EST FR	Se asumen varianzas iguales	,973	,337	,195	18
	No se asumen varianzas iguales			,294	10,575
EST GR	Se asumen varianzas iguales	1,465	,242	,000	18
	No se asumen varianzas iguales			,000	10,000
AGRV FR	Se asumen varianzas iguales	,463	,505	-,701	18
	No se asumen varianzas iguales			-,755	5,099
AGRV GR	Se asumen varianzas iguales	,098	,758	-,714	18
	No se asumen varianzas iguales			-,657	4,237
BPDIFR	Se asumen varianzas iguales	,474	,500	-,205	18
	No se asumen varianzas iguales			-,214	4,907
BPDIGR	Se asumen varianzas iguales	,034	,857	-,162	18
	No se asumen varianzas iguales			-,152	4,316

Prueba de muestras independientes

prueba t para la igualdad de medias

		Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar
AUTOL FR	Se asumen varianzas iguales	,790	-,625	2,307
	No se asumen varianzas iguales	,841	-,625	2,909
AUTOL GR	Se asumen varianzas iguales	,947	,125	1,848
	No se asumen varianzas iguales	,963	,125	2,506
EST FR	Se asumen varianzas iguales	,848	,438	2,245
	No se asumen varianzas iguales	,775	,438	1,489
EST GR	Se asumen varianzas iguales	1,000	,000	1,479
	No se asumen varianzas iguales	1,000	,000	1,000
AGRV FR	Se asumen varianzas iguales	,492	-,750	1,070
	No se asumen varianzas iguales	,484	-,750	,994
AGRV GR	Se asumen varianzas iguales	,485	-,688	,963
	No se asumen varianzas iguales	,545	-,688	1,046
BPDIFR	Se asumen varianzas iguales	,840	-,938	4,581
	No se asumen varianzas iguales	,839	-,938	4,374
BPDIGR	Se asumen varianzas iguales	,873	-,563	3,466
	No se asumen varianzas iguales	,886	-,563	3,695

Prueba de muestras independientes

prueba t para la igualdad de medias
95% de intervalo de confianza de la diferencia

		Inferior	Superior
AUTOL FR	Se asumen varianzas iguales	-5,471	4,221
	No se asumen varianzas iguales	-8,923	7,673
AUTOL GR	Se asumen varianzas iguales	-3,758	4,008
	No se asumen varianzas iguales	-7,173	7,423
EST FR	Se asumen varianzas iguales	-4,278	5,153
	No se asumen varianzas iguales	-2,857	3,732
EST GR	Se asumen varianzas iguales	-3,107	3,107
	No se asumen varianzas iguales	-2,228	2,228
AGRV FR	Se asumen varianzas iguales	-2,999	1,499
	No se asumen varianzas iguales	-3,290	1,790
AGRV GR	Se asumen varianzas iguales	-2,711	1,336
	No se asumen varianzas iguales	-3,528	2,153
BPDIFR	Se asumen varianzas iguales	-10,562	8,687
	No se asumen varianzas iguales	-12,245	10,370
BPDIGR	Se asumen varianzas iguales	-7,844	6,719
	No se asumen varianzas iguales	-10,531	9,406

RESULTADOS SPSS\Subpoblaciones\DEL.sav

Estadísticas de grupo

	SEXO	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
C. ESTEREOTIPADO	0	9	1,44	1,424	,475
	1	16	2,31	2,330	,583
C. COMPULSIVO	0	9	,33	1,000	,333
	1	16	,19	,403	,101
P. LIMITADAS	0	9	1,11	1,691	,564
	1	16	1,00	1,265	,316
DISCURSO REPETITIVO	0	9	,00	,000 ^a	,000
	1	16	,00	,000 ^a	,000
I. MONOTONÍA	0	9	,89	1,054	,351
	1	16	,50	,966	,242
RBQ	0	9	3,78	2,819	,940
	1	16	4,00	3,327	,832

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas	prueba t para la igualdad de medias
		F	t
C. ESTEREOTIPADO	Se asumen varianzas iguales	1,988	-,1011
	No se asumen varianzas iguales		-,155
C. COMPULSIVO	Se asumen varianzas iguales	1,896	,520
	No se asumen varianzas iguales		,419

P. LIMITADAS	Se asumen varianzas iguales	2,758	,110	,187
	No se asumen varianzas iguales			,172
I. MONOTONÍA	Se asumen varianzas iguales	1,464	,239	,936
	No se asumen varianzas iguales			,912
RBQ	Se asumen varianzas iguales	,531	,473	-,169
	No se asumen varianzas iguales			-,177

Prueba de muestras independientes

prueba t para la igualdad de medias

		gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias
C. ESTEREOTIPADO	Se asumen varianzas iguales	23	,323	-,868
	No se asumen varianzas iguales	22,737	,260	-,868
C. COMPULSIVO	Se asumen varianzas iguales	23	,608	,146
	No se asumen varianzas iguales	9,487	,685	,146
P. LIMITADAS	Se asumen varianzas iguales	23	,853	,111
	No se asumen varianzas iguales	13,132	,866	,111
I. MONOTONÍA	Se asumen varianzas iguales	23	,359	,389
	No se asumen varianzas iguales	15,500	,376	,389
RBQ	Se asumen varianzas iguales	23	,867	-,222
	No se asumen varianzas iguales	19,171	,861	-,222

Prueba de muestras independientes

prueba t para la igualdad de medias

95% de intervalo de confianza de la

Diferencia de error estándar Inferior Superior

		Diferencia de error estándar	Inferior	Superior
C. ESTEREOTIPADO	Se asumen varianzas iguales	,859	-2,644	,908
	No se asumen varianzas iguales	,751	-2,423	,687
C. COMPULSIVO	Se asumen varianzas iguales	,281	-,435	,726
	No se asumen varianzas iguales	,348	-,636	,927
P. LIMITADAS	Se asumen varianzas iguales	,595	-1,120	1,342
	No se asumen varianzas iguales	,646	-1,284	1,506
I. MONOTONÍA	Se asumen varianzas iguales	,416	-,471	1,249
	No se asumen varianzas iguales	,426	-,517	1,295
RBQ	Se asumen varianzas iguales	1,316	-2,945	2,501
	No se asumen varianzas iguales	1,255	-2,847	2,402

\RESULTADOS SPSS\Subpoblaciones\DEL+DUP.sav

Estadísticas de grupo

	SEXO	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
C. ESTEREOTIPADO	0	4	5,00	2,449	1,225
	1	16	3,44	2,394	,598
C. COMPULSIVO	0	4	,50	1,000	,500
	1	16	,56	1,548	,387
P. LIMITADAS	0	4	1,50	1,732	,866
	1	16	1,69	1,815	,454
DISCURSO REPETITIVO	0	4	,00	,000 ^a	,000
	1	16	,00	,000 ^a	,000
I. MONOTONÍA	0	4	,75	1,500	,750
	1	16	1,56	1,548	,387
RBQ	0	4	7,75	3,403	1,702
	1	16	7,25	4,669	1,167

Prueba de muestras independientes

Prueba de Levene de igualdad de varianzas

prueba t para la igualdad de medias

		F	Sig.	t
C. ESTEREOTIPADO	Se asumen varianzas iguales	,011	,916	1,163
	No se asumen varianzas iguales			1,146
C. COMPULSIVO	Se asumen varianzas iguales	,066	,799	-,076
	No se asumen varianzas iguales			-,099
P. LIMITADAS	Se asumen varianzas iguales	,523	,479	-,186
	No se asumen varianzas iguales			-,192
I. MONOTONÍA	Se asumen varianzas iguales	,438	,517	-,944
	No se asumen varianzas iguales			-,963
RBQ	Se asumen varianzas iguales	1,116	,305	,200
	No se asumen varianzas iguales			,242

Prueba de muestras independientes

prueba t para la igualdad de medias

		gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias
C. ESTEREOTIPADO	Se asumen varianzas iguales	18	,260	1,563
	No se asumen varianzas iguales	4,551	,308	1,563
C. COMPULSIVO	Se asumen varianzas iguales	18	,940	-,063
	No se asumen varianzas iguales	7,157	,924	-,063
P. LIMITADAS	Se asumen varianzas iguales	18	,854	-,188
	No se asumen varianzas iguales	4,802	,856	-,188
I. MONOTONÍA	Se asumen varianzas iguales	18	,358	-,813
	No se asumen varianzas iguales	4,743	,382	-,813
RBQ	Se asumen varianzas iguales	18	,844	,500
	No se asumen varianzas iguales	6,212	,816	,500

Prueba de muestras independientes

prueba t para la igualdad de medias

95% de intervalo de confianza de la

Diferencia de error

diferencia

		Diferencia de error estándar	Inferior	Superior
C. ESTEREOTIPADO	Se asumen varianzas iguales	1,343	-1,260	4,385
	No se asumen varianzas iguales	1,363	-2,048	5,173
C. COMPULSIVO	Se asumen varianzas iguales	,822	-1,790	1,665
	No se asumen varianzas iguales	,632	-1,551	1,426
P. LIMITADAS	Se asumen varianzas iguales	1,007	-2,304	1,929
	No se asumen varianzas iguales	,978	-2,732	2,357
I. MONOTONÍA	Se asumen varianzas iguales	,861	-2,621	,996
	No se asumen varianzas iguales	,844	-3,018	1,393
RBQ	Se asumen varianzas iguales	2,506	-4,765	5,765
	No se asumen varianzas iguales	2,064	-4,508	5,508

RESULTADOS SPSS\Subpoblaciones\DEL.sav

Estadísticas de grupo

	SEXO	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
IMPULSOS FR	0	9	,89	1,269	,423
	1	16	1,00	1,155	,289
IMPULSOS GR	0	9	,67	,707	,236
	1	16	,88	,957	,239
ORGÁNICO FR	0	9	,00	,000	,000
	1	16	,19	,544	,136
ORGÁNICO GR	0	9	,00	,000	,000
	1	16	,06	,250	,062
ANSIEDAD FR	0	9	,00	,000 ^a	,000
	1	16	,00	,000 ^a	,000
ANSIEDAD GR	0	9	,00	,000 ^a	,000
	1	16	,00	,000 ^a	,000
HUMOR FR	0	9	,22	,667	,222
	1	16	1,25	1,390	,348
HUMOR GR	0	9	,22	,667	,222
	1	16	,69	,793	,198
MANÍA FR	0	9	,22	,667	,222
	1	16	1,25	1,291	,323
MANÍA GR	0	9	,11	,333	,111
	1	16	,50	,632	,158
AUTISMO FR	0	9	3,33	2,449	,816
	1	16	2,56	2,308	,577
AUTISMO Gv	0	9	2,44	2,297	,766
	1	16	1,88	1,784	,446
ESQUIZOF Fr	0	9	,00	,000 ^a	,000
	1	16	,00	,000 ^a	,000
ESQUIZOF GR	0	9	,00	,000 ^a	,000
	1	16	,00	,000 ^a	,000
ESTEREOTIPIAS FR	0	9	1,11	1,537	,512
	1	16	2,00	1,789	,447
ESTEREOTIPIAS GR	0	9	,56	1,014	,338
	1	16	1,50	1,506	,376
AUTOAGR FR	0	9	2,22	1,922	,641
	1	16	2,50	2,449	,612
AUTOAGR GV	0	9	1,44	1,236	,412

	1	16	1,88	1,928	,482
PROBL SUEÑO FR	0	8	,50	,926	,327
	1	16	1,50	1,317	,329
PROBL SUEÑO Gv	0	8	,38	,744	,263
	1	16	,81	,750	,188
DASHFR	0	8	9,00	6,188	2,188
	1	16	12,00	7,694	1,924
DASHGR	0	9	5,78	4,944	1,648
	1	16	8,19	5,776	1,444

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
IMPULSOS FR	Se asumen varianzas iguales	,064	,803	-,223	23	,826	-,111	,498	-1,142	,920
	No se asumen varianzas iguales			-,217	15,402	,831	-,111	,512	-1,200	,978
IMPULSOS GR	Se asumen varianzas iguales	,761	,392	-,569	23	,575	-,208	,366	-,966	,549
	No se asumen varianzas iguales			-,620	21,062	,542	-,208	,336	-,907	,490
ORGÁNICO FR	Se asumen varianzas iguales	5,254	,031	-1,024	23	,316	-,188	,183	-,566	,191
	No se asumen varianzas iguales			-1,379	15,000	,188	-,188	,136	-,477	,102
ORGÁNICO GR	Se asumen varianzas iguales	2,535	,125	-,743	23	,465	-,063	,084	-,237	,112
	No se asumen varianzas iguales			-1,000	15,000	,333	-,063	,062	-,196	,071
HUMOR FR	Se asumen varianzas iguales	15,743	,001	-2,073	23	,050	-1,028	,496	-2,053	-,002
	No se asumen varianzas iguales			-2,491	22,667	,021	-1,028	,413	-1,882	-,174
HUMOR GR	Se asumen varianzas iguales	2,814	,107	-1,486	23	,151	-,465	,313	-1,113	,183
	No se asumen varianzas iguales			-1,562	19,290	,134	-,465	,298	-1,088	,157
MANÍA FR	Se asumen varianzas iguales	10,229	,004	-2,214	23	,037	-1,028	,464	-1,988	-,067
	No se asumen varianzas iguales			-2,623	22,931	,015	-1,028	,392	-1,839	-,217
MANÍA GR	Se asumen varianzas iguales	11,962	,002	-1,705	23	,102	-,389	,228	-,861	,083
	No se asumen varianzas iguales			-2,012	22,970	,056	-,389	,193	-,789	,011
AUTISMO FR	Se asumen varianzas iguales	,024	,879	,784	23	,441	,771	,983	-1,262	2,804
	No se asumen varianzas iguales			,771	15,877	,452	,771	1,000	-1,350	2,892
AUTISMO Gv	Se asumen varianzas iguales	2,708	,113	,691	23	,496	,569	,824	-1,135	2,274
	No se asumen varianzas iguales			,643	13,519	,531	,569	,886	-1,338	2,477
ESTEREOTIPIAS FR	Se asumen varianzas iguales	,462	,503	-1,251	23	,224	-,889	,711	-2,359	,581
	No se asumen varianzas iguales			-1,307	18,968	,207	-,889	,680	-2,312	,534
ESTEREOTIPIAS GR	Se asumen varianzas iguales	4,455	,046	-1,673	23	,108	-,944	,565	-2,112	,223
	No se asumen varianzas iguales			-1,867	22,057	,075	-,944	,506	-1,993	,104
AUTOAGR FR	Se asumen varianzas iguales	,532	,473	-,292	23	,773	-,278	,950	-2,243	1,687
	No se asumen varianzas iguales			-,313	20,271	,757	-,278	,886	-2,125	1,569
AUTOAGR GV	Se asumen varianzas iguales	1,295	,267	-,601	23	,554	-,431	,716	-1,912	1,051

	No se asumen varianzas iguales			-679	22,452	,504	-,431	,634	-1,744	,883
PROBL SUEÑO FR	Se asumen varianzas iguales	2,276	,146	-1,915	22	,069	-1,000	,522	-2,083	,083
	No se asumen varianzas iguales			-2,154	19,167	,044	-1,000	,464	-1,971	-,029
PROBL SUEÑO Gv	Se asumen varianzas iguales	,067	,798	-1,351	22	,191	-,438	,324	-1,109	,234
	No se asumen varianzas iguales			-1,354	14,208	,197	-,438	,323	-1,129	,254
DASHFR	Se asumen varianzas iguales	1,278	,270	-,956	22	,350	-3,000	3,139	-9,510	3,510
	No se asumen varianzas iguales			-1,030	17,208	,317	-3,000	2,913	-9,140	3,140
DASHGR	Se asumen varianzas iguales	,077	,784	-1,051	23	,304	-2,410	2,292	-7,151	2,332
	No se asumen varianzas iguales			-1,100	19,020	,285	-2,410	2,191	-6,996	2,176

\RESULTADOS SPSS\Subpoblaciones\DEL+DUP.sav

Estadísticas de grupo

	SEXO	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
IMPULSOS FR	0	4	,50	,577	,289
	1	16	,94	1,124	,281
IMPULSOS GR	0	4	,50	,577	,289
	1	16	,81	,981	,245
ORGÁNICO FR	0	4	,00	,000	,000
	1	16	,13	,500	,125
ORGÁNICO GR	0	4	,00	,000 ^a	,000
	1	16	,00	,000 ^a	,000
ANSIEDAD FR	0	4	,00	,000 ^a	,000
	1	16	,00	,000 ^a	,000
ANSIEDAD GR	0	4	,00	,000 ^a	,000
	1	16	,00	,000 ^a	,000
HUMOR FR	0	4	,50	1,000	,500
	1	16	,69	,946	,237
HUMOR GR	0	4	,25	,500	,250
	1	16	,44	,629	,157
MANÍA FR	0	4	,50	1,000	,500
	1	16	1,38	1,204	,301
MANÍA GR	0	4	,75	,957	,479
	1	16	,94	,929	,232
AUTISMO FR	0	4	4,00	2,449	1,225
	1	16	3,63	2,094	,523
AUTISMO Gv	0	4	3,75	1,893	,946
	1	16	3,06	1,806	,452
ESQUIZOF Fr	0	4	,00	,000 ^a	,000
	1	16	,00	,000 ^a	,000
ESQUIZOF GR	0	4	,00	,000 ^a	,000
	1	16	,00	,000 ^a	,000
ESTEREOTIPIAS FR	0	4	3,25	,957	,479
	1	16	2,44	1,672	,418
ESTEREOTIPIAS GR	0	4	2,50	1,000	,500
	1	16	2,00	1,317	,329
AUTOAGR FR	0	4	2,50	2,517	1,258
	1	16	2,75	1,770	,443
AUTOAGR GV	0	4	2,25	2,062	1,031
	1	16	2,63	1,746	,437
PROBL SUEÑO FR	0	4	1,00	1,155	,577
	1	16	1,94	1,237	,309
PROBL SUEÑO Gv	0	4	,50	,577	,289
	1	16	1,56	1,094	,273
DASHFR	0	3	15,00	6,557	3,786
	1	5	11,20	5,070	2,267
DASHGR	0	4	10,50	4,123	2,062
	1	16	11,44	5,489	1,372

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias					95% de intervalo de confianza de la diferencia	
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	Inferior	Superior
IMPULSOS FR	Se asumen varianzas iguales	2,262	,150	-,744	18	,467	-,438	,588	-1,674	,799
	No se asumen varianzas iguales			-1,086	9,642	,304	-,438	,403	-1,340	,465
IMPULSOS GR	Se asumen varianzas iguales	1,452	,244	-,604	18	,554	-,313	,518	-1,400	,775
	No se asumen varianzas iguales			-,825	8,055	,433	-,313	,379	-1,185	,560
ORGÁNICO FR	Se asumen varianzas iguales	1,102	,308	-,490	18	,630	-,125	,255	-,661	,411
	No se asumen varianzas iguales			-1,000	15,000	,333	-,125	,125	-,391	,141
HUMOR FR	Se asumen varianzas iguales	,291	,596	-,351	18	,730	-,188	,534	-1,310	,935
	No se asumen varianzas iguales			-,339	4,450	,750	-,188	,553	-1,664	1,289
HUMOR GR	Se asumen varianzas iguales	1,270	,275	-,550	18	,589	-,188	,341	-,903	,528
	No se asumen varianzas iguales			-,635	5,667	,550	-,188	,295	-,921	,546
MANÍA FR	Se asumen varianzas iguales	,831	,374	-1,335	18	,199	-,875	,656	-2,252	,502
	No se asumen varianzas iguales			-1,499	5,427	,190	-,875	,584	-2,340	,590
MANÍA GR	Se asumen varianzas iguales	,107	,748	-,359	18	,724	-,188	,522	-1,284	,909
	No se asumen varianzas iguales			-,352	4,527	,740	-,188	,532	-1,599	1,224
AUTISMO FR	Se asumen varianzas iguales	,015	,904	,311	18	,759	,375	1,206	-2,158	2,908
	No se asumen varianzas iguales			,282	4,168	,792	,375	1,332	-3,265	4,015
AUTISMO Gv	Se asumen varianzas iguales	,012	,915	,675	18	,508	,688	1,018	-1,451	2,826
	No se asumen varianzas iguales			,656	4,475	,544	,688	1,049	-2,106	3,481
ESTEREOTIPIAS FR	Se asumen varianzas iguales	1,109	,306	,922	18	,368	,813	,881	-1,038	2,663
	No se asumen varianzas iguales			1,278	8,348	,235	,813	,636	-,642	2,267
ESTEREOTIPIAS GR	Se asumen varianzas iguales	,062	,806	,705	18	,490	,500	,710	-,991	1,991
	No se asumen varianzas iguales			,835	5,940	,436	,500	,599	-,968	1,968
AUTOAGR FR	Se asumen varianzas iguales	,272	,608	-,234	18	,818	-,250	1,070	-2,499	1,999
	No se asumen varianzas iguales			-,187	3,776	,861	-,250	1,334	-4,041	3,541
AUTOAGR GV	Se asumen varianzas iguales	,003	,958	-,372	18	,714	-,375	1,008	-2,492	1,742
	No se asumen varianzas iguales			-,335	4,146	,754	-,375	1,119	-3,440	2,690
PROBL SUEÑO FR	Se asumen varianzas iguales	,122	,731	-1,371	18	,187	-,938	,684	-2,374	,499
	No se asumen varianzas iguales			-1,431	4,887	,213	-,938	,655	-2,633	,758
PROBL SUEÑO Gv	Se asumen varianzas iguales	1,315	,266	-1,853	18	,080	-1,063	,573	-2,267	,142
	No se asumen varianzas iguales			-2,672	9,298	,025	-1,063	,398	-1,958	-,167
DASHFR	Se asumen varianzas iguales	,310	,598	,928	6	,389	3,800	4,097	-6,224	13,824
	No se asumen varianzas iguales			,861	3,469	,445	3,800	4,413	-9,229	16,829
DASHGR	Se asumen varianzas iguales	,362	,555	-,317	18	,755	-,938	2,955	-7,146	5,271
	No se asumen varianzas iguales			-,379	6,011	,718	-,938	2,477	-6,995	5,120

Apartado 6.4.4. Correlaciones de las variables estudiadas en las cohortes
 RESULTADOS SPSS\Subpoblaciones\DEL.sav

		Correlaciones						
		PÉRDIDA	Edad gestacional al nacimiento	Peso nacimiento (gr)	Talla nacimiento (cm)	Perimetro cefalico nacimiento (cm)	Dificultades de succión	
PÉRDIDA	Correlación de Pearson	1	,015	-,066	-,052	-,049	-,396*	
	Sig. (bilateral)		,942	,753	,804	,816	,050	
	N	25	25	25	25	25	25	
Edad gestacional al nacimiento	Correlación de Pearson	,015	1	,809**	,878**	,649**	-,234	
	Sig. (bilateral)	,942		,000	,000	,000	,261	
	N	25	25	25	25	25	25	
Peso nacimiento (gr)	Correlación de Pearson	-,066	,809**	1	,854**	,755**	-,254	
	Sig. (bilateral)	,753	,000		,000	,000	,220	
	N	25	25	25	25	25	25	
Talla nacimiento (cm)	Correlación de Pearson	-,052	,878**	,854**	1	,573**	-,246	
	Sig. (bilateral)	,804	,000	,000		,003	,235	
	N	25	25	25	25	25	25	
Perimetro cefalico nacimiento (cm)	Correlación de Pearson	-,049	,649**	,755**	,573**	1	-,227	
	Sig. (bilateral)	,816	,000	,000	,003		,275	
	N	25	25	25	25	25	25	
Dificultades de succión	Correlación de Pearson	-,396*	-,234	-,254	-,246	-,227	1	
	Sig. (bilateral)	,050	,261	,220	-,052	-,049		
	N	25	25	25	,804	,816	25	

*. La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral). **. La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

\RESULTADOS SPSS\Subpoblaciones\DEL+DUP.sav

		Correlaciones						
		PÉRDIDA	Edad gestacional al nacimiento	Peso nacimiento (gr)	Talla nacimiento (cm)	Perimetro cefalico nacimiento (cm)	Dificultades de succión	
PÉRDIDA	Correlación de Pearson	1	-,225	-,370	-,099	-,499*	-,071	
	Sig. (bilateral)		,340	,109	,677	,025	,766	
	N	20	20	20	20	20	20	
Edad gestacional al nacimiento	Correlación de Pearson	-,225	1	-,144	,284	,140	,265	
	Sig. (bilateral)	,340		,544	,224	,557	,258	
	N	20	20	20	20	20	20	
Peso nacimiento (gr)	Correlación de Pearson	-,370	-,144	1	,227	,781**	,176	
	Sig. (bilateral)	,109	,544		,337	,000	,458	
	N	20	20	20	20	20	20	
Talla nacimiento (cm)	Correlación de Pearson	-,099	,284	,227	1	,498*	,310	
	Sig. (bilateral)	,677	,224	,337		,025	,184	
	N	20	20	20	20	20	20	
Perimetro cefalico nacimiento (cm)	Correlación de Pearson	-,499*	,140	,781**	,498*	1	,349	
	Sig. (bilateral)	,025	,557	,000	,025		,132	
	N	20	20	20	20	20	20	
Dificultades de succión	Correlación de Pearson	-,071	,265	,176	,310	,349	1	
	Sig. (bilateral)	,766	,258	,458	,184	,132		
	N	20	20	20	20	20	20	

*. La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

** La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

\\RESULTADOS SPSS\Subpoblaciones\DEL.sav

Correlaciones

		PÉRDIDA	T Personal PD	T Adap PD	T Gruesa PD	M fina PD	Motora PD	Recep PD	Expres PD	TOTAL Leng PD	TOTAL Cog PD	BATTELL PD
PÉRDIDA	Correlación de Pearson	1	-,572**	-,614**	-,572**	-,625**	-,645**	-,560**	-,716**	-,682**	-,613**	-,641**
	Sig. (bilateral)		,003	,001	,003	,001	,000	,004	,000	,000	,001	,001
	N	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
T Personal PD	Correlación de Pearson	-,572**	1	,950**	,896**	,853**	,918**	,812**	,892**	,894**	,870**	,971**
	Sig. (bilateral)	,003		,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000
	N	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
T Adap PD	Correlación de Pearson	-,614**	,950**	1	,931**	,881**	,946**	,841**	,877**	,896**	,891**	,977**
	Sig. (bilateral)	,001	,000		,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000
	N	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
T Gruesa PD	Correlación de Pearson	-,572**	,896**	,931**	1	,878**	,983**	,831**	,823**	,857**	,877**	,949**
	Sig. (bilateral)	,003	,000	,000		,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000
	N	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
M fina PD	Correlación de Pearson	-,625**	,853**	,881**	,878**	1	,934**	,837**	,848**	,875**	,836**	,910**
	Sig. (bilateral)	,001	,000	,000	,000		,000	,000	,000	,000	,000	,000
	N	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
Motora PD	Correlación de Pearson	-,645**	,918**	,946**	,983**	,934**	1	,852**	,889**	,909**	,907**	,975**
	Sig. (bilateral)	,000	,000	,000	,000	,000		,000	,000	,000	,000	,000
	N	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
Recep PD	Correlación de Pearson	-,560**	,812**	,841**	,831**	,837**	,852**	1	,848**	,939**	,796**	,873**
	Sig. (bilateral)	,004	,000	,000	,000	,000	,000		,000	,000	,000	,000
	N	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
Expres PD	Correlación de Pearson	-,716**	,892**	,877**	,823**	,848**	,889**	,848**	1	,978**	,890**	,933**
	Sig. (bilateral)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000		,000	,000	,000
	N	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
TOTAL Leng PD	Correlación de Pearson	-,682**	,894**	,896**	,857**	,875**	,909**	,939**	,978**	1	,887**	,945**
	Sig. (bilateral)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000		,000	,000
	N	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
TOTAL Cog PD	Correlación de Pearson	-,613**	,870**	,891**	,877**	,836**	,907**	,796**	,890**	,887**	1	,938**
	Sig. (bilateral)	,001	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000		,000
	N	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
BATTELL PD	Correlación de Pearson	-,641**	,971**	,977**	,949**	,910**	,975**	,873**	,933**	,945**	,938**	1
	Sig. (bilateral)	,001	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	
	N	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25

** La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

Correlaciones

		PÉRDIDA	T Personal PD	T Adap PD	T Guesa PD	T fina PD	Motora PD	Recep PD	Expres PD	TOTAL Leng PD	TOTAL Cog PD	BATTELL L PD
PÉRDIDA	Correlación de Pearson	1	-,377	-,468*	-,487*	-,469*	-,486*	-,563**	-,440	-,500*	-,524*	-,478*
	Sig. (bilateral)		,101	,038	,029	,037	,030	,010	,052	,025	,018	,033
	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
T Personal PD	Correlación de Pearson	-,377	1	,973**	,943**	,888**	,934**	,779**	,777**	,793**	,814**	,967**
	Sig. (bilateral)	,101		,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000
	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
T Adap PD	Correlación de Pearson	-,468*	,973**	1	,951**	,886**	,938**	,797**	,774**	,799**	,843**	,970**
	Sig. (bilateral)	,038	,000		,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000
	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
T Guesa PD	Correlación de Pearson	-,487*	,943**	,951**	1	,948**	,992**	,835**	,832**	,850**	,865**	,974**
	Sig. (bilateral)	,029	,000	,000		,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000
	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
T fina PD	Correlación de Pearson	-,469*	,888**	,886**	,948**	1	,980**	,945**	,920**	,949**	,939**	,965**
	Sig. (bilateral)	,037	,000	,000	,000		,000	,000	,000	,000	,000	,000
	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Motora PD	Correlación de Pearson	-,486*	,934**	,938**	,992**	,980**	1	,887**	,876**	,898**	,904**	,983**
	Sig. (bilateral)	,030	,000	,000	,000	,000		,000	,000	,000	,000	,000
	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Recep PD	Correlación de Pearson	-,563**	,779**	,797**	,835**	,945**	,887**	1	,920**	,972**	,945**	,895**
	Sig. (bilateral)	,010	,000	,000	,000	,000	,000		,000	,000	,000	,000
	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Expres PD	Correlación de Pearson	-,440	,777**	,774**	,832**	,920**	,876**	,920**	1	,986**	,928**	,886**
	Sig. (bilateral)	,052	,000	,000	,000	,000	,000	,000		,000	,000	,000
	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
TOTAL Leng PD	Correlación de Pearson	-,500*	,793**	,799**	,850**	,949**	,898**	,972**	,986**	1	,954**	,907**
	Sig. (bilateral)	,025	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000		,000	,000
	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
TOTAL Cog PD	Correlación de Pearson	-,524*	,814**	,843**	,865**	,939**	,904**	,945**	,928**	,954**	1	,925**
	Sig. (bilateral)	,018	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000		,000
	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
BATTELL PD	Correlación de Pearson	-,478*	,967**	,970**	,974**	,965**	,983**	,895**	,886**	,907**	,925**	1
	Sig. (bilateral)	,033	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	
	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20

*. La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral). **. La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

\\RESULTADOS SPSS\Subpoblaciones\DEL.sav

		Correlaciones								
		PÉRDIDA	AUTOL FR	AUTOL GR	EST FR	EST GR	AGRV FR	AGRV GR	BPDIFR	BPDIGR
PÉRDIDA	Correlación de Pearson	1	,424'	,431'	,437'	,354	,424'	,541**	,490'	,493'
	Sig. (bilateral)		,035	,031	,029	,083	,034	,005	,013	,012
	N	25	25	25	25	25	25	25	25	25
AUTOL FR	Correlación de Pearson	,424'	1	,930**	,745**	,712**	,659**	,729**	,953**	,928**
	Sig. (bilateral)	,035		,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000
	N	25	25	25	25	25	25	25	25	25
AUTOL GR	Correlación de Pearson	,431'	,930**	1	,759**	,710**	,579**	,712**	,900**	,959**
	Sig. (bilateral)	,031	,000		,000	,000	,002	,000	,000	,000
	N	25	25	25	25	25	25	25	25	25
EST FR	Correlación de Pearson	,437'	,745**	,759**	1	,971**	,420'	,463'	,851**	,863**
	Sig. (bilateral)	,029	,000	,000		,000	,036	,020	,000	,000
	N	25	25	25	25	25	25	25	25	25
EST GR	Correlación de Pearson	,354	,712**	,710**	,971**	1	,378	,406'	,812**	,833**
	Sig. (bilateral)	,083	,000	,000	,000		,063	,044	,000	,000
	N	25	25	25	25	25	25	25	25	25
AGRV FR	Correlación de Pearson	,424'	,659**	,579**	,420'	,378	1	,874**	,768**	,666**
	Sig. (bilateral)	,034	,000	,002	,036	,063		,000	,000	,000
	N	25	25	25	25	25	25	25	25	25
AGRV GR	Correlación de Pearson	,541**	,729**	,712**	,463'	,406'	,874**	1	,781**	,778**
	Sig. (bilateral)	,005	,000	,000	,020	,044	,000		,000	,000
	N	25	25	25	25	25	25	25	25	25
BPDIFR	Correlación de Pearson	,490'	,953**	,900**	,851**	,812**	,768**	,781**	1	,963**
	Sig. (bilateral)	,013	,000	,000	,000	,000	,000	,000		,000
	N	25	25	25	25	25	25	25	25	25
BPDIGR	Correlación de Pearson	,493'	,928**	,959**	,863**	,833**	,666**	,778**	,963**	1
	Sig. (bilateral)	,012	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	
	N	25	25	25	25	25	25	25	25	25

*. La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

**.. La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

\\RESULTADOS SPSS\Subpoblaciones\DEL+DUP.sav

		Correlaciones								
		PÉRDIDA	AUTOL FR	AUTOL GR	EST FR	EST GR	AGRV FR	AGRV GR	BPDIFR	BPDIGR
PÉRDIDA	Correlación de Pearson	1	,246	,265	,307	,305	,284	,168	,342	,319
	Sig. (bilateral)		,295	,259	,188	,190	,225	,478	,140	,171
	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20
AUTOL FR	Correlación de Pearson	,246	1	,898**	,384	,411	,730**	,436	,865**	,777**
	Sig. (bilateral)	,295		,000	,094	,072	,000	,054	,000	,000
	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20

AUTOL GR	Correlación de Pearson	,265	,898**	1	,421	,476*	,556*	,362	,790**	,838**
	Sig. (bilateral)	,259	,000		,064	,034	,011	,117	,000	,000
	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20
EST FR	Correlación de Pearson	,307	,384	,421	1	,940**	,372	,424	,772**	,745**
	Sig. (bilateral)	,188	,094	,064		,000	,107	,062	,000	,000
	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20
EST GR	Correlación de Pearson	,305	,411	,476*	,940**	1	,465*	,541*	,778**	,833**
	Sig. (bilateral)	,190	,072	,034	,000		,039	,014	,000	,000
	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20
AGRV FR	Correlación de Pearson	,284	,730**	,556*	,372	,465*	1	,834**	,787**	,729**
	Sig. (bilateral)	,225	,000	,011	,107	,039		,000	,000	,000
	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20
AGRV GR	Correlación de Pearson	,168	,436	,362	,424	,541*	,834**	1	,625**	,705**
	Sig. (bilateral)	,478	,054	,117	,062	,014	,000		,003	,001
	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20
BPDIFR	Correlación de Pearson	,342	,865**	,790**	,772**	,778**	,787**	,625**	1	,929**
	Sig. (bilateral)	,140	,000	,000	,000	,000	,000	,003		,000
	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20
BPDIGR	Correlación de Pearson	,319	,777**	,838**	,745**	,833**	,729**	,705**	,929**	1
	Sig. (bilateral)	,171	,000	,000	,000	,000	,000	,001	,000	
	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20

** La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

* La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

\\RESULTADOS SPSS\Subpoblaciones\DEL.sav

Correlaciones

		PÉRDIDA	C. ESTEREOTI DO	C. COMPULSI VO	P. LIMITADAS	DISCURSO REPETITIVO	I. MONOTONÍA	RBQ
PÉRDIDA	Correlación de Pearson	1	,393	-,214	,090	. ^a	-,251	,176
	Sig. (bilateral)		,052	,303	,668	.	,227	,400
	N	25	25	25	25	25	25	25
C. ESTEREOTIPADO	Correlación de Pearson	,393	1	-,091	,159	. ^a	-,020	,712**
	Sig. (bilateral)	,052		,664	,448	.	,923	,000
	N	25	25	25	25	25	25	25
C. COMPULSIVO	Correlación de Pearson	-,214	-,091	1	,348	. ^a	,326	,416*
	Sig. (bilateral)	,303	,664		,088	.	,112	,039
	N	25	25	25	25	25	25	25
P. LIMITADAS	Correlación de Pearson	,090	,159	,348	1	. ^a	,101	,665**
	Sig. (bilateral)	,668	,448	,088		.	,632	,000
	N	25	25	25	25	25	25	25
DISCURSO REPETITIVO	Correlación de Pearson	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a
	Sig. (bilateral)

	N	25	25	25	25	25	25	25
I. MONOTONÍA	Correlación de Pearson	-,251	-,020	,326	,101	. ^a	1	,423 [*]
	Sig. (bilateral)	,227	,923	,112	,632	.		,035
	N	25	25	25	25	25	25	25
RBQ	Correlación de Pearson	,176	,712 ^{**}	,416 [*]	,665 ^{**}	. ^a	,423 [*]	1
	Sig. (bilateral)	,400	,000	,039	,000	.		,035
	N	25	25	25	25	25	25	25

** . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

* . La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

\\RESULTADOS SPSS\Subpoblaciones\DEL+DUP.sav

Correlaciones

		PÉRDIDA	C. ESTEREOTIPA DO	C. COMPULSI VO	P. LIMITADAS	DISCURSO REPETITIVO	I. MONOTONÍ A	RBQ
PÉRDIDA	Correlación de Pearson	1	,347	-,359	-,035	. ^a	-,064	,038
	Sig. (bilateral)		,134	,120	,884	.	,790	,873
	N	20	20	20	20	20	20	20
C. ESTEREOTIPADO	Correlación de Pearson	,347	1	-,186	,238	. ^a	-,198	,520 [*]
	Sig. (bilateral)	,134		,433	,312	.	,403	,019
	N	20	20	20	20	20	20	20
C. COMPULSIVO	Correlación de Pearson	-,359	-,186	1	,374	. ^a	,397	,515 [*]
	Sig. (bilateral)	,120	,433		,104	.	,083	,020
	N	20	20	20	20	20	20	20
P. LIMITADAS	Correlación de Pearson	-,035	,238	,374	1	. ^a	,523 [*]	,840 ^{**}
	Sig. (bilateral)	,884	,312	,104		.	,018	,000
	N	20	20	20	20	20	20	20
DISCURSO REPETITIVO	Correlación de Pearson	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a
	Sig. (bilateral)
	N	20	20	20	20	20	20	20
I. MONOTONÍA	Correlación de Pearson	-,064	-,198	,397	,523 [*]	. ^a	1	,582 ^{**}
	Sig. (bilateral)	,790	,403	,083	,018	.		,007
	N	20	20	20	20	20	20	20
RBQ	Correlación de Pearson	,038	,520 [*]	,515 [*]	,840 ^{**}	. ^a	,582 ^{**}	1
	Sig. (bilateral)	,873	,019	,020	,000	.		,007
	N	20	20	20	20	20	20	20

* . La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

** . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

Correlaciones

		PÉRDIDA	IMPULSOS FR	IMPULSOS GR	ORGÁNICO FR	ORGÁNICO GR	ANSIEDAD FR	ANSIEDAD GR	HUMOR FR	HUMOR GR	MANÍA FR	MANÍA GR	AUTISMO FR	AUTISMO Gv	ESQUIZOFR	ESQUIZOF GR	ESTEREOTIPIAS FR	ESTEREOTIPIAS GR	AUTOAGRAV	AUTOAGRAV Gv	PROBLEMA SUEÑO FR	PROBLEMA SUEÑO Gv	DAS HFR	
PÉRDIDA	Correlación de Pearson	1	,226	,200	,230	,221	. ^a	. ^a	,387	,376	,421 [*]	,341	,098	,004	. ^a	. ^a	,436 [*]	,372	,252	,280	,369	,368	,399	
	Sig. (bilateral)		,277	,337	,268	,287	.	.	,056	,064	,036	,095	,642	,985	.	.	,029	,067	,224	,175	,076	,077	,053	
	N	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	24	24	24	
IMPULSOS FR	Correlación de Pearson	,226	1	,895 ^{**}	,010	,007	. ^a	. ^a	,361	,486 [*]	,174	,273	,438 [*]	,220	. ^a	. ^a	,509 ^{**}	,232	,308	,351	,347	,484 [*]	,509 [*]	
	Sig. (bilateral)	,277		,000	,963	,973	.	.	,076	,014	,405	,187	,028	,292	.	.	,009	,265	,134	,086	,096	,017	,011	
	N	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	24	24	24	
IMPULSOS GR	Correlación de Pearson	,200	,895 ^{**}	1	,066	,048	. ^a	. ^a	,167	,225	,056	,152	,374	,256	. ^a	. ^a	,318	,164	,409 [*]	,471 [*]	,183	,241	,312	
	Sig. (bilateral)	,337	,000		,755	,819	.	.	,425	,280	,790	,467	,065	,217	.	.	,121	,432	,042	,018	,391	,256	,138	
	N	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	24	24	24	
ORGÁNICO FR	Correlación de Pearson	,230	,010	,066	1	,417 [*]	. ^a	. ^a	,550 ^{**}	,423 [*]	,659 ^{**}	-,013	-,264	-,205	. ^a	. ^a	-,167	-,100	,288	,270	,495 [*]	,382	,268	
	Sig. (bilateral)	,268	,963	,755		,038	.	.	,004	,035	,000	,950	,202	,325	.	.	,425	,635	,162	,191	,014	,065	,205	
	N	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	24	24	24	
ORGÁNICO GR	Correlación de Pearson	,221	,007	,048	,417 [*]	1	. ^a	. ^a	,184	,130	,368	,234	-,075	-,009	. ^a	. ^a	,039	,125	,335	,280	,139	,093	,177	
	Sig. (bilateral)	,287	,973	,819	,038		.	.	,379	,536	,071	,259	,722	,968	.	.	,855	,553	,101	,175	,516	,665	,409	
	N	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	24	24	24	
ANSIEDAD FR	Correlación de Pearson	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	
	Sig. (bilateral)
	N	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	24	24	24	
ANSIEDAD GR	Correlación de Pearson	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	
	Sig. (bilateral)
	N	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	24	24	24	
HUMOR FR	Correlación de Pearson	,387	,361	,167	,550 ^{**}	,184	. ^a	. ^a	1	,962 ^{**}	,728 ^{**}	,351	,077	-,097	. ^a	. ^a	,362	,198	,164	,158	,860 ^{**}	,861 ^{**}	,750 ^{**}	
	Sig. (bilateral)	,056	,076	,425	,004	,379	.	.		,000	,000	,085	,713	,646	.	.	,075	,342	,432	,451	,000	,000	,000	
	N	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	24	24	24	
HUMOR GR	Correlación de Pearson	,376	,486 [*]	,225	,423 [*]	,130	. ^a	. ^a	,962 ^{**}	1	,701 ^{**}	,411 [*]	,117	-,084	. ^a	. ^a	,444 [*]	,228	,116	,116	,825 ^{**}	,904 ^{**}	,764 ^{**}	
	Sig. (bilateral)	,064	,014	,280	,035	,536	.	.	,000		,000	,041	,576	,690	.	.	,026	,273	,580	,581	,000	,000	,000	
	N	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	24	24	24	
MANÍA FR	Correlación de Pearson	,421 [*]	,174	,056	,659 ^{**}	,368	. ^a	. ^a	,728 ^{**}	,701 ^{**}	1	,676 ^{**}	,052	,004	. ^a	. ^a	,343	,308	,406 [*]	,392	,741 ^{**}	,722 ^{**}	,654 ^{**}	
	Sig. (bilateral)	,036	,405	,790	,000	,071	.	.	,000	,000		,000	,804	,984	.	.	,094	,134	,044	,053	,000	,000	,001	

MANÍA GR	N	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	24	24	24	
	Correlación de Pearson	,341	,273	,152	-,013	,234	. ^a	. ^a	,351	,411*	,676**	1	,390	,348	. ^a	. ^a	,632**	,603**	,406*	,455*	,445*	,496*	,574**
	Sig. (bilateral)	,095	,187	,467	,950	,259	.	.	,085	,041	,000		,054	,089	.	.	,001	,001	,044	,022	,030	,014	,003
AUTISMO FR	N	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	24	24	24
	Correlación de Pearson	,098	,438*	,374	-,264	-,075	. ^a	. ^a	,077	,117	,052	,390	1	,886**	. ^a	. ^a	,565**	,477*	,586**	,545**	,107	,144	,598**
	Sig. (bilateral)	,642	,028	,065	,202	,722	.	.	,713	,576	,804	,054		,000	.	.	,003	,016	,002	,005	,617	,503	,002
AUTISMO Gv	N	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	24	24	24
	Correlación de Pearson	,004	,220	,256	-,205	-,009	. ^a	. ^a	-,097	-,084	,004	,348	,886**	1	. ^a	. ^a	,403*	,571**	,564**	,547**	-,012	-,020	,444*
	Sig. (bilateral)	,985	,292	,217	,325	,968	.	.	,646	,690	,984	,089	,000		.	.	,046	,003	,003	,005	,957	,928	,030
ESQUIZOF Fr	N	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	24	24	24
	Correlación de Pearson	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a
	Sig. (bilateral)
ESQUIZOF GR	N	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	24	24	24
	Correlación de Pearson	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a
	Sig. (bilateral)
ESTEREOT IPIAS FR	N	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	24	24	24
	Correlación de Pearson	,436*	,509**	,318	-,167	,039	. ^a	. ^a	,362	,444*	,343	,632**	,565**	,403*	. ^a	. ^a	1	,847**	,272	,424*	,452*	,530**	,700**
	Sig. (bilateral)	,029	,009	,121	,425	,855	.	.	,075	,026	,094	,001	,003	,046	.	.		,000	,188	,035	,027	,008	,000
ESTEREOT IPIAS GR	N	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	24	24	24
	Correlación de Pearson	,372	,232	,164	-,100	,125	. ^a	. ^a	,198	,228	,308	,603**	,477*	,571**	. ^a	. ^a	,847**	1	,297	,474*	,342	,350	,557**
	Sig. (bilateral)	,067	,265	,432	,635	,553	.	.	,342	,273	,134	,001	,016	,003	.	.	,000		,149	,017	,102	,094	,005
AUTOAGR FR	N	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	24	24	24
	Correlación de Pearson	,252	,308	,409*	,288	,335	. ^a	. ^a	,164	,116	,406*	,406*	,586**	,564**	. ^a	. ^a	,272	,297	1	,943**	,307	,231	,497*
	Sig. (bilateral)	,224	,134	,042	,162	,101	.	.	,432	,580	,044	,044	,002	,003	.	.	,188	,149		,000	,145	,278	,014
AUTOAGR GV	N	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	24	24	24
	Correlación de Pearson	,280	,351	,471*	,270	,280	. ^a	. ^a	,158	,116	,392	,455*	,545**	,547**	. ^a	. ^a	,424*	,474*	,943**	1	,319	,247	,476*
	Sig. (bilateral)	,175	,086	,018	,191	,175	.	.	,451	,581	,053	,022	,005	,005	.	.	,035	,017	,000		,129	,244	,019
PROBL SUEÑO FR	N	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24
	Correlación de Pearson	,369	,347	,183	,495*	,139	. ^a	. ^a	,860**	,825**	,741**	,445*	,107	-,012	. ^a	. ^a	,452*	,342	,307	,319	1	,956**	,811**
	Sig. (bilateral)	,076	,096	,391	,014	,516	.	.	,000	,000	,000	,030	,617	,957	.	.	,027	,102	,145	,129		,000	,000
PROBL SUEÑO Gv	N	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24
	Correlación de Pearson	,368	,484*	,241	,382	,093	. ^a	. ^a	,861**	,904**	,722**	,496*	,144	-,020	. ^a	. ^a	,530**	,350	,231	,247	,956**	1	,829**
	Sig. (bilateral)	,077	,017	,256	,065	,665	.	.	,000	,000	,000	,014	,503	,928	.	.	,008	,094	,278	,244	,000		,000
	N	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24

DASHFR	Correlación de Pearson	,399	,509*	,312	,268	,177	. ^a	. ^a	,750**	,764**	,654**	,574**	,598**	,444*	. ^a	. ^a	,700**	,557**	,497*	,476*	,811**	,829**	1
	Sig. (bilateral)	,053	,011	,138	,205	,409	.	.	,000	,000	,001	,003	,002	,030	.	.	,000	,005	,014	,019	,000	,000	
	N	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24
DASHGR	Correlación de Pearson	,359	,550**	,520**	,121	,215	. ^a	. ^a	,387	,411*	,490*	,679**	,737**	,735**	. ^a	. ^a	,738**	,779**	,736**	,808**	,520**	,528**	,798**
	Sig. (bilateral)	,078	,004	,008	,564	,303	.	.	,056	,042	,013	,000	,000	,000	.	.	,000	,000	,000	,000	,009	,008	,000
	N	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	24	24	24

*. La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

**.. La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

\RESULTADOS SPSS\Subpoblaciones\DEL+DUP.sav

Correlaciones

		PÉRDIDA	IMPULSOS FR	IMPULSOS GR	ORGÁNICO FR	ORGÁNICO GR	ANSIEDAD FR	ANSIEDAD GR	HUMOR FR	HUMOR GR	MANÍA FR	MANÍA GR	AUTISMO FR	AUTISMO Gv	ESQUIZOFR	ESQUIZOFR GR	ESTEOTÍPIAS FR	ESTEOTÍPIAS GR	AUTOR FR	AUTOR GR	PROBLEMA SUEÑO FR	PROBLEMA SUEÑO Gv	DAS HFR	DAS HG R	
PÉRDIDA	Correlación de Pearson	1	,264	,226	,069	. ^a	. ^a	. ^a	,090	,111	,488*	,377	,240	,222	. ^a	. ^a	,365	,426	,344	,380	,435	,407	-.357	,516*	
	Sig. (bilateral)		,261	,339	,773	.	.	.	,707	,642	,029	,101	,308	,347	.	.	,113	,061	,137	,098	,055	,075	,386	,020	
	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	8	20
IMPULSOS FR	Correlación de Pearson	,264	1	,903**	,487*	. ^a	. ^a	. ^a	,431	,524*	,321	-.294	,315	,045	. ^a	. ^a	,316	-,028	,084	,047	,212	,049	,320	,204	
	Sig. (bilateral)	,261		,000	,030	.	.	.	,058	,018	,167	,208	,176	,850	.	.	,175	,906	,725	,843	,369	,838	,440	,389	
	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	8	20	
IMPULSOS GR	Correlación de Pearson	,226	,903**	1	,582**	. ^a	. ^a	. ^a	,325	,483*	,290	-.349	,288	,000	. ^a	. ^a	,258	-,023	,015	-,041	,035	-,013	,320	,148	
	Sig. (bilateral)	,339	,000		,007	.	.	.	,162	,031	,215	,132	,218	1,000	.	.	,272	,923	,948	,864	,885	,956	,440	,532	
	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	8	20	
ORGÁNICO FR	Correlación de Pearson	,069	,487*	,582**	1	. ^a	. ^a	. ^a	,088	,236	,551*	-.232	,257	-,157	. ^a	. ^a	,510*	,169	-,088	-,207	-,141	-,076	. ^a	-.011	
	Sig. (bilateral)	,773	,030	,007		.	.	.	,711	,316	,012	,324	,274	,508	.	.	,022	,476	,711	,381	,553	,751	,000	,962	
	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	8	20	
ORGÁNICO GR	Correlación de Pearson	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	
	Sig. (bilateral)
	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	8	20
ANSIEDAD FR	Correlación de Pearson	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	
	Sig. (bilateral)
	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	8	20

	Sig. (bilateral)	
	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	8	20	
ANSIED AD GR	Correlación de Pearson	, ^a	, ^a	, ^a	, ^a	, ^a	, ^a	, ^a	, ^a	, ^a	, ^a	, ^a	, ^a	, ^a	, ^a	, ^a	, ^a	, ^a	, ^a	, ^a	, ^a	, ^a	, ^a		
	Sig. (bilateral)	
	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	8	20	
HUMOR FR	Correlación de Pearson	,090	,431	,325	,088	, ^a	, ^a	, ^a	1	,924**	,396	,019	,587**	,327	, ^a	, ^a	,367	,077	,269	,187	,552*	,179	,764	,402	
	Sig. (bilateral)	,707	,058	,162	,711	,000	,084	,938	,007	,160	.	.	,112	,748	,252	,429	,012	,451	,027	,079	
	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	8	20	
HUMOR GR	Correlación de Pearson	,111	,524*	,483*	,236	, ^a	, ^a	, ^a	,924**	1	,471	,077	,644**	,412	, ^a	, ^a	,460*	,225	,160	,080	,562**	,339	,764	,512*	
	Sig. (bilateral)	,642	,018	,031	,316	.	.	.	,000	.	,036	,746	,002	,071	.	.	,041	,341	,500	,738	,010	,143	,027	,021	
	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	8	20	
MANÍA FR	Correlación de Pearson	,488*	,321	,290	,551*	, ^a	, ^a	, ^a	,396	,471*	1	,502*	,527*	,275	, ^a	, ^a	,605**	,407	,452*	,370	,422	,388	,361	,597*	
	Sig. (bilateral)	,029	,167	,215	,012	.	.	.	,084	,036	.	,024	,017	,241	.	.	,005	,075	,045	,109	,064	,091	,380	,005	
	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	8	20	
MANÍA GR	Correlación de Pearson	,377	-,294	-,349	-,232	, ^a	, ^a	, ^a	,019	,077	,502*	1	,203	,367	, ^a	, ^a	,265	,424	,291	,331	,530*	,567**	,146	,587*	
	Sig. (bilateral)	,101	,208	,132	,324	.	.	.	,938	,746	,024	.	,391	,112	.	.	,259	,062	,214	,154	,016	,009	,730	,006	
	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	8	20	
AUTISMO FR	Correlación de Pearson	,240	,315	,288	,257	, ^a	, ^a	, ^a	,587**	,644**	,527*	,203	1	,839**	, ^a	, ^a	,726**	,571**	,311	,274	,330	,255	,938	,739*	
	Sig. (bilateral)	,308	,176	,218	,274	.	.	.	,007	,002	,017	,391	.	,000	.	.	,000	,009	,182	,243	,156	,278	,001	,000	
	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	8	20	
AUTISMO Gv	Correlación de Pearson	,222	,045	,000	-,157	, ^a	, ^a	, ^a	,327	,412	,275	,367	,839**	1	, ^a	, ^a	,516*	,646**	,317	,346	,281	,339	,762*	,807*	
	Sig. (bilateral)	,347	,850	1,000	,508	.	.	.	,160	,071	,241	,112	,000	.	.	.	,020	,002	,173	,135	,230	,143	,028	,000	
	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	8	20	
ESQUIZ OF Fr	Correlación de Pearson	, ^a	, ^a	, ^a	, ^a	, ^a	, ^a	, ^a	, ^a	, ^a	, ^a	, ^a	, ^a	, ^a	, ^a	, ^a	, ^a	, ^a	, ^a	, ^a	, ^a	, ^a	, ^a	, ^a	
	Sig. (bilateral)
	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	8	20	
ESQUIZ OF GR	Correlación de Pearson	, ^a	, ^a	, ^a	, ^a	, ^a	, ^a	, ^a	, ^a	, ^a	, ^a	, ^a	, ^a	, ^a	, ^a	, ^a	, ^a	, ^a	, ^a	, ^a	, ^a	, ^a	, ^a	, ^a	

	Sig. (bilateral)
	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	8	20
ESTERE OTIPIAS FR	Correlación de Pearson	,365	,316	,258	,510*	. ^a	. ^a	. ^a	,367	,460*	,605**	,265	,726**	,516*	. ^a	. ^a	1	,825**	,370	,312	,241	,179	,891**	,669*
	Sig. (bilateral)	,113	,175	,272	,022	.	.	.	,112	,041	,005	,259	,000	,020	.	.		,000	,108	,180	,306	,451	,003	,001
	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	8	20
ESTERE OTIPIAS GR	Correlación de Pearson	,426	-,028	-,023	,169	. ^a	. ^a	. ^a	,077	,225	,407	,424	,571**	,646**	. ^a	. ^a	,825**	1	,396	,403	,151	,282	,529	,762*
	Sig. (bilateral)	,061	,906	,923	,476	.	.	.	,748	,341	,075	,062	,009	,002	.	.	,000		,084	,078	,525	,229	,177	,000
	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	8	20
AUTOA GR FR	Correlación de Pearson	,344	,084	,015	-,088	. ^a	. ^a	. ^a	,269	,160	,452	,291	,311	,317	. ^a	. ^a	,370	,396	1	,981**	,192	,106	,780	,637*
	Sig. (bilateral)	,137	,725	,948	,711	.	.	.	,252	,500	,045	,214	,182	,173	.	.	,108	,084		,000	,419	,656	,022	,003
	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	8	20
AUTOA GR GV	Correlación de Pearson	,380	,047	-,041	-,207	. ^a	. ^a	. ^a	,187	,080	,370	,331	,274	,346	. ^a	. ^a	,312	,403	,981**	1	,209	,141	,782*	,650*
	Sig. (bilateral)	,098	,843	,864	,381	.	.	.	,429	,738	,109	,154	,243	,135	.	.	,180	,078	,000		,377	,553	,022	,002
	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	8	20
PROBL SUEÑO FR	Correlación de Pearson	,435	,212	,035	-,141	. ^a	. ^a	. ^a	,552*	,562**	,422	,530	,330	,281	. ^a	. ^a	,241	,151	,192	,209	1	,840**	-	,548*
	Sig. (bilateral)	,055	,369	,885	,553	.	.	.	,012	,010	,064	,016	,156	,230	.	.	,306	,525	,419	,377		,000	,769	,012
	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	8	20
PROBL SUEÑO Gv	Correlación de Pearson	,407	,049	-,013	-,076	. ^a	. ^a	. ^a	,179	,339	,388	,567**	,255	,339	. ^a	. ^a	,179	,282	,106	,141	,840**	1	-	,583*
	Sig. (bilateral)	,075	,838	,956	,751	.	.	.	,451	,143	,091	,009	,278	,143	.	.	,451	,229	,656	,553	,000		,254	,007
	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	8	20
DASHFR	Correlación de Pearson	-,357	,320	,320	. ^a	. ^a	. ^a	. ^a	,764*	,764*	,361	,146	,938**	,762*	. ^a	. ^a	,891**	,529	,780*	,782*	-,124	-,458	1	,842*
	Sig. (bilateral)	,386	,440	,440	,000	.	.	.	,027	,027	,380	,730	,001	,028	.	.	,003	,177	,022	,022	,769	,254		,009
	N	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
DASHGR	Correlación de Pearson	,516*	,204	,148	-,011	. ^a	. ^a	. ^a	,402	,512*	,597**	,587**	,739**	,807**	. ^a	. ^a	,669**	,762**	,637**	,650**	,548*	,583**	,842**	1
	Sig. (bilateral)	,020	,389	,532	,962	.	.	.	,079	,021	,005	,006	,000	,000	.	.	,001	,000	,003	,002	,012	,007	,009	
	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	8	20

*. La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

**.. La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

Apartado 6.5. Análisis de regresión. Modelos predictivos

Modelo	M	Variables entradas/eliminadas ^a		Método
		Variables entradas	Variables eliminadas	
1		PÉRDIDA	.	Por pasos (Criterios: Probabilidad-de-F-para-entrar <= ,050, Probabilidad-de-F-para-eliminar >= ,100).
2		DUPLIC	.	Por pasos (Criterios: Probabilidad-de-F-para-entrar <= ,050, Probabilidad-de-F-para-eliminar >= ,100).

a. Variable dependiente: BATTELL PD

Modelo	M	Resumen del modelo ^c				Estadísticos de cambio	
		R	R cuadrado	R cuadrado ajustado	Error estándar de la estimación	Cambio en R cuadrado	Cambio en F
1		,491 _a	,241	,224	125,765	,241	13,670
2		,632 _b	,400	,371	113,201	,158	11,075

Modelo	Resumen del modelo ^c				Sig. Cambio en F
	gl1	gl2	Estadísticos de cambio		
1	1	43			,001
2	1	42			,002

a. Predictores: (Constante), PÉRDIDA

b. Predictores: (Constante), PÉRDIDA, DUPLIC

c. Variable dependiente: BATTELL PD

Modelo		ANOVA ^a				
		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	216211,591	1	216211,591	13,670	,001 _b
	Residuo	680127,209	43	15816,912		
	Total	896338,800	44			
2	Regresión	358131,539	2	179065,770	13,974	,000 _c
	Residuo	538207,261	42	12814,459		
	Total	896338,800	44			

a. Variable dependiente: BATTELL PD

b. Predictores: (Constante), PÉRDIDA

c. Predictores: (Constante), PÉRDIDA, DUPLIC

Modelo		Coeficientes ^a			t	Sig.
		B	Desv. Error	Coefficientes no estandarizados		
1	(Constante)	419,582	53,903	Coefficientes estandarizados	7,784	,000
	PÉRDIDA	-8,568	2,317	Beta	- ,491	,001
2	(Constante)	482,753	52,099		9,266	,000
	PÉRDIDA	-9,252	2,096		- ,530	,000
	DUPLIC	-114,253	34,332		- ,400	,002

a. Variable dependiente: BATTELL PD

Modelo	Variables excluidas ^a					
	En beta	t	Sig.	Correlación parcial	Estadísticas de colinealidad Tolerancia	
1	DUPLIC	-,400 ^b	-3,328	,002	-,457	,990

a. Variable dependiente: BATTELL PD

b. Predictores en el modelo: (Constante), PÉRDIDA

Estadísticas de residuos^a

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Desviación	N
Valor pronosticado	48,37	440,10	232,73	90,218	45
Residuo	-211,718	212,007	,000	110,598	45
Desv. Valor pronosticado	-2,044	2,298	,000	1,000	45
Desv. Residuo	-1,870	1,873	,000	,977	45

a. Variable dependiente: BATTELL PD

VARIABLES ENTRADAS/ELIMINADAS^a

Modelo	Variables Entradas	Variables Eliminadas	Método
1	DUPLIC	.	Por pasos (Criterios: Probabilidad-de-F-para-entrar <= ,050, Probabilidad-de-F-para-eliminar >= ,100).
2	PÉRDIDA	.	Por pasos (Criterios: Probabilidad-de-F-para-entrar <= ,050, Probabilidad-de-F-para-eliminar >= ,100).
3	EDAD MESES	.	Por pasos (Criterios: Probabilidad-de-F-para-entrar <= ,050, Probabilidad-de-F-para-eliminar >= ,100).
4	BATTELL PD	.	Por pasos (Criterios: Probabilidad-de-F-para-entrar <= ,050, Probabilidad-de-F-para-eliminar >= ,100).
5	.	PÉRDIDA	Por pasos (Criterios: Probabilidad-de-F-para-entrar <= ,050, Probabilidad-de-F-para-eliminar >= ,100).

a. Variable dependiente: BPDIFR

Resumen del modelo^f

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado ajustado	Error estándar de la estimación	Estadísticos de cambio Cambio en R cuadrado	Cambio en F
1	,386 _a	,149	,129	7,515	,149	7,531
2	,528 _b	,279	,245	6,998	,130	7,589
3	,622 _c	,387	,342	6,534	,107	7,181
4	,674 _d	,455	,400	6,238	,068	4,978
5	,655 _e	,429	,387	6,304	-,026	1,873

Resumen del modelo^f

Modelo	gl1	gl2	Estadísticos de cambio Sig. Cambio en F
1	1	43	,009
2	1	42	,009
3	1	41	,011
4	1	40	,031
5	1	40	,179

a. Predictores: (Constante), DUPLIC

b. Predictores: (Constante), DUPLIC, PÉRDIDA

c. Predictores: (Constante), DUPLIC, PÉRDIDA, EDAD MESES

d. Predictores: (Constante), DUPLIC, PÉRDIDA, EDAD MESES, BATTELL PD

e. Predictores: (Constante), DUPLIC, EDAD MESES, BATTELL PD

f. Variable dependiente: BPDIFR

ANOVA^a

Modelo	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	425,354	1	425,354	7,531
	Residuo	2428,646	43	56,480	
	Total	2854,000	44		
2	Regresión	797,014	2	398,507	8,137
	Residuo	2056,986	42	48,976	
	Total	2854,000	44		
3	Regresión	1103,575	3	367,858	8,616

	Residuo	1750,425	41	42,693		
	Total	2854,000	44			
4	Regresión	1297,303	4	324,326	8,334	,000 ^e
	Residuo	1556,697	40	38,917		
	Total	2854,000	44			
5	Regresión	1224,426	3	408,142	10,269	,000 ^r
	Residuo	1629,574	41	39,746		
	Total	2854,000	44			

a. Variable dependiente: BPDIFR

b. Predictores: (Constante), DUPLIC

c. Predictores: (Constante), DUPLIC, PÉRDIDA

d. Predictores: (Constante), DUPLIC, PÉRDIDA, EDAD MESES

e. Predictores: (Constante), DUPLIC, PÉRDIDA, EDAD MESES, BATTELL PD

f. Predictores: (Constante), DUPLIC, EDAD MESES, BATTELL PD

Coefficientes^a

Modelo	B	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
		Desv. Error	Beta			
1 (Constante)	8,038	1,474			5,454	,000
DUPLIC	6,225	2,268	,386		2,744	,009
2 (Constante)	,012	3,221			,004	,997
DUPLIC	6,799	2,122	,422		3,203	,003
PÉRDIDA	,357	,130	,363		2,755	,009
3 (Constante)	-6,450	3,855			-1,673	,102
DUPLIC	8,413	2,071	,522		4,062	,000
PÉRDIDA	,395	,122	,402		3,245	,002
EDAD MESES	,064	,024	,344		2,680	,011
4 (Constante)	1,143	5,013			,228	,821
DUPLIC	6,666	2,127	,413		3,134	,003
PÉRDIDA	,199	,146	,203		1,368	,179
EDAD MESES	,102	,029	,547		3,583	,001
BATTELL PD	-,024	,011	-,419		-2,231	,031
5 (Constante)	7,062	2,560			2,759	,009
DUPLIC	5,745	2,039	,356		2,818	,007
EDAD MESES	,113	,028	,606		4,098	,000
BATTELL PD	-,032	,009	-,573		-3,789	,000

Coefficientes^a

Modelo		95,0% intervalo de confianza para B	
		Límite inferior	Límite superior
1	(Constante)	5,066	11,011
	DUPLIC	1,650	10,799
2	(Constante)	-6,488	6,512
	DUPLIC	2,515	11,082
	PÉRDIDA	,095	,618
3	(Constante)	-14,235	1,334
	DUPLIC	4,230	12,596
	PÉRDIDA	,149	,641

	EDAD MESES		,016		,113
4	(Constante)		-8,988		11,274
	DUPLIC		2,368		10,965
	PÉRDIDA		-,095		,494
	EDAD MESES		,045		,160
	BATTELL PD		-,045		-,002
5	(Constante)		1,892		12,232
	DUPLIC		1,628		9,863
	EDAD MESES		,057		,169
	BATTELL PD		-,050		-,015

a. Variable dependiente: BPDIFR

		Variables excluidas ^a				
Modelo		En beta	t	Sig.	Correlación parcial	Estadísticas de colinealidad Tolerancia
1	BATTELL	-	-	,128	-,233	,879
	PD	,229 ^b	1,551			
	PÉRDIDA	,363 ^b	2,755	,009	,391	,990
	EDAD MESES	,295 ^b	2,089	,043	,307	,922
2	BATTELL	-	-	,917	-,016	,600
	PD	,018 ^c	,105			
	EDAD MESES	,344 ^c	2,680	,011	,386	,909
3	BATTELL	-	-	,031	-,333	,387
	PD	,419 ^d	2,231			
5	PÉRDIDA	,203 ^e	1,368	,179	,211	,622

a. Variable dependiente: BPDIFR

b. Predictores en el modelo: (Constante), DUPLIC

c. Predictores en el modelo: (Constante), DUPLIC, PÉRDIDA

d. Predictores en el modelo: (Constante), DUPLIC, PÉRDIDA, EDAD MESES

e. Predictores en el modelo: (Constante), DUPLIC, EDAD MESES, BATTELL PD

Estadísticas de residuos ^a						
	Mínimo	Máximo	Mediana	Desv. Desviación	N	
Valor pronosticado	,62	21,10	10,67	5,275	45	
Residuo	-11,580	11,634	,000	6,086	45	
Desv. pronosticado	Valor	-1,905	1,978	,000	1,000	45
Desv. Residuo		-1,837	1,845	,000	,965	45

a. Variable dependiente: BPDIFR

\\RESULTADOS SPSS\Subpoblaciones\DEL.sav

Variables entradas/eliminadas ^a			
Modelo	Variables entradas	Variables eliminadas	Método
1	BATTELL	.	Por pasos (Criterios: Probabilidad-de-F-para-entrar <= ,050, Probabilidad-de-F-para-eliminar >= ,100).
2	EDAD MESES	.	Por pasos (Criterios: Probabilidad-de-F-para-entrar <= ,050, Probabilidad-de-F-para-eliminar >= ,100).

a. Variable dependiente: BPDIFR

Resumen del modelo ^c							
Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado ajustado	Error estándar de la estimación	Estadísticos de cambio en R cuadrado	Cambio en F	
1	,496 ^a	,246	,213	6,530	,246	7,485	
2	,648 ^b	,420	,368	5,853	,175	6,632	

Resumen del modelo ^c					
Modelo	gl1	gl2	Sig. Cambio en F		
1	1	23	,012		
2	1	22	,017		2,620

- a. Predictores: (Constante), BATTELL PD
 b. Predictores: (Constante), BATTELL PD, EDAD MESES
 c. Variable dependiente: BPDIFR

ANOVA^a

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	319,196	1	319,196	7,485	,012 ^b
	Residuo	980,804	23	42,644		
	Total	1300,000	24			
2	Regresión	546,382	2	273,191	7,975	,002 ^c
	Residuo	753,618	22	34,255		
	Total	1300,000	24			

- a. Variable dependiente: BPDIFR
 b. Predictores: (Constante), BATTELL PD
 c. Predictores: (Constante), BATTELL PD, EDAD MESES

Coefficientes^a

Modelo		Coefficients no estandarizados		Coefficient estandarizados	t	Sig.
		B	Error Desv.	Beta		
1	(Constante)	14,695	2,709		5,424	,000
	BATTELL PD	-,024	,009	-,496	2,736	,012
2	(Constante)	10,527	2,918		3,607	,002
	BATTELL PD	-,037	,009	-,749	-	,001
	EDAD MESES	,089	,034	,489	2,575	,017

Coefficientes^a

Modelo		95,0% intervalo de confianza para B		
		Límite inferior	Límite superior	
1	(Constante)		9,090	20,299
	BATTELL PD		-,043	-,006
2	(Constante)		4,475	16,579
	BATTELL PD		-,056	-,017
	EDAD MESES		,017	,160

- a. Variable dependiente: BPDIFR

Variables excluidas^a

Modelo		En beta	t	Sig.	Correlación parcial	Estadísticas de colinealidad Tolerancia
1	EDAD MESES	,489 ^b	2,575	,017	,481	,731
	PÉRDIDA	,293 ^b	1,259	,221	,259	,589
2	PÉRDIDA	,151 ^c	,676	,507	,146	,542

- a. Variable dependiente: BPDIFR
 b. Predictores en el modelo: (Constante), BATTELL PD
 c. Predictores en el modelo: (Constante), BATTELL PD, EDAD MESES

Estadísticas de residuos^a

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Desviación	N
Valor pronosticado	-,95	19,25	8,20	4,771	25
Residuo	-9,837	10,262	,000	5,604	25
Desv. pronosticado	Valor	2,316	,000	1,000	25
Desv. Residuo	Valor	1,753	,000	,957	25

- a. Variable dependiente: BPDIFR

Variables entradas/eliminadas^a

Modelo	Variables entradas	Variables eliminadas	Método
1	DUPLIC		Por pasos (Criterios: Probabilidad-de-F-para-entrar <= ,050, Probabilidad-de-F-para-eliminar >= ,100).
2	PÉRDIDA		Por pasos (Criterios: Probabilidad-de-F-para-entrar <= ,050, Probabilidad-de-F-para-eliminar >= ,100).
3	EDAD MESES		Por pasos (Criterios: Probabilidad-de-F-para-entrar <= ,050, Probabilidad-de-F-para-eliminar >= ,100).
4	BATTELL PD		Por pasos (Criterios: Probabilidad-de-F-para-entrar <= ,050, Probabilidad-de-F-para-eliminar >= ,100).
5		PÉRDIDA	Por pasos (Criterios: Probabilidad-de-F-para-entrar <= ,050, Probabilidad-de-F-para-eliminar >= ,100).

a. Variable dependiente: EST FR

Resumen del modelo^f

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado ajustado	Error estándar de la estimación	Estadísticos de cambio	
					Cambio en R cuadrado	Cambio en F
1	,463 ^a	,214	,196	3,193	,214	11,727
2	,546 ^b	,298	,265	3,053	,084	5,027
3	,608 ^c	,369	,323	2,929	,071	4,613
4	,689 ^d	,475	,422	2,707	,105	8,012
5	,686 ^e	,471	,432	2,683	-,004	,267

Resumen del modelo^f

Modelo	Estadísticos de cambio		
	gl1	gl2	Sig. Cambio en F
1	1	43	,001
2	1	42	,030
3	1	41	,038
4	1	40	,007
5	1	40	,608

a. Predictores: (Constante), DUPLIC

b. Predictores: (Constante), DUPLIC, PÉRDIDA

c. Predictores: (Constante), DUPLIC, PÉRDIDA, EDAD MESES

d. Predictores: (Constante), DUPLIC, PÉRDIDA, EDAD MESES, BATTELL PD

e. Predictores: (Constante), DUPLIC, EDAD MESES, BATTELL PD

f. Variable dependiente: EST FR

ANOVA^a

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	119,519	1	119,519	11,727	,001 ^b
	Residuo	438,259	43	10,192		
	Total	557,778	44			
2	Regresión	166,369	2	83,185	8,926	,001 ^c
	Residuo	391,408	42	9,319		
	Total	557,778	44			
3	Regresión	205,956	3	68,652	8,000	,000 ^d
	Residuo	351,822	41	8,581		
	Total	557,778	44			
4	Regresión	264,668	4	66,167	9,030	,000 ^e
	Residuo	293,110	40	7,328		
	Total	557,778	44			
5	Regresión	262,712	3	87,571	12,168	,000 ^f
	Residuo	295,066	41	7,197		
	Total	557,778	44			

a. Variable dependiente: EST FR

b. Predictores: (Constante), DUPLIC

c. Predictores: (Constante), DUPLIC, PÉRDIDA

d. Predictores: (Constante), DUPLIC, PÉRDIDA, EDAD MESES

e. Predictores: (Constante), DUPLIC, PÉRDIDA, EDAD MESES, BATTELL PD

f. Predictores: (Constante), DUPLIC, EDAD MESES, BATTELL PD

Coefficientes^a

Modelo		Coefficients no estandarizados		Coefficients estandarizados Beta	t	Sig.
		B	Desv. Error			
1	(Constante)	2,385	,626		3,809	,000
	DUPLIC	3,300	,964	,463	3,424	,001
2	(Constante)	-,465	1,405		-,331	,742
	DUPLIC	3,503	,926	,491	3,784	,000
	PÉRDIDA	,127	,057	,291	2,242	,030
3	(Constante)	-2,787	1,728		-1,613	,114
	DUPLIC	4,084	,929	,573	4,398	,000

	PÉRDIDA	,141	,055	,323	2,573	,014
	EDAD MESES	,023	,011	,279	2,148	,038
4	(Constante)	1,393	2,175		,640	,526
	DUPLIC	3,122	,923	,438	3,383	,002
	PÉRDIDA	,033	,063	,075	,517	,608
	EDAD MESES	,044	,012	,532	3,553	,001
	BATTELL PD	-,013	,005	-,521	-2,831	,007
5	(Constante)	2,363	1,089		2,169	,036
	DUPLIC	2,971	,868	,417	3,424	,001
	EDAD MESES	,046	,012	,554	3,893	,000
	BATTELL PD	-,014	,004	-,579	-3,973	,000

Coefficientes^a

95,0% intervalo de confianza para B

Modelo		Límite inferior	Límite superior
1	(Constante)		1,122
	DUPLIC		1,356
2	(Constante)	-3,301	
	DUPLIC		1,635
	PÉRDIDA		,013
3	(Constante)	-6,277	
	DUPLIC		2,208
	PÉRDIDA		,030
	EDAD MESES		,001
4	(Constante)	-3,003	
	DUPLIC		1,257
	PÉRDIDA		-,095
	EDAD MESES		,019
	BATTELL PD		-,022
5	(Constante)		,163
	DUPLIC		1,219
	EDAD MESES		,022
	BATTELL PD		-,022

a. Variable dependiente: EST FR

Variables excluidas^a

Modelo		En beta	t	Sig.	Correlación parcial	Estadísticas de colinealidad Tolerancia
1	BATTELL PD	-,264 ^b	-1,883	,067	-,279	,879
	PÉRDIDA	,291 ^b	2,242	,030	,327	,990
	EDAD MESES	,240 ^b	1,745	,088	,260	,922
2	BATTELL PD	-,131 ^c	-,784	,438	-,122	,600
	EDAD MESES	,279 ^c	2,148	,038	,318	,909
3	BATTELL PD	-,521 ^d	-2,831	,007	-,409	,387
5	PÉRDIDA	,075 ^e	,517	,608	,081	,622

a. Variable dependiente: EST FR

b. Predictores en el modelo: (Constante), DUPLIC

c. Predictores en el modelo: (Constante), DUPLIC, PÉRDIDA

d. Predictores en el modelo: (Constante), DUPLIC, PÉRDIDA, EDAD MESES

e. Predictores en el modelo: (Constante), DUPLIC, EDAD MESES, BATTELL PD

Estadísticas de residuos^a

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Desviación	N
Valor pronosticado	-1,00	8,52	3,78	2,444	45
Residuo	-4,700	9,480	,000	2,590	45
Desv. Valor pronosticado	-1,957	1,941	,000	1,000	45
Desv. Residuo	-1,752	3,534	,000	,965	45

a. Variable dependiente: EST FR

\RESULTADOS SPSS\Subpoblaciones\DEL.sav

Variables entradas/eliminadas^a

Modelo	Variables entradas	Variables eliminadas	Método
1	BATTELL PD		Por pasos (Criterios: Probabilidad-de-F-para-entrar <= ,050, Probabilidad-de-F-para-eliminar >= ,100).
2	EDAD MESES		Por pasos (Criterios: Probabilidad-de-F-para-entrar <= ,050, Probabilidad-de-F-para-eliminar >= ,100).

a. Variable dependiente: EST FR

Resumen del modelo ^c						
Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado ajustado	Error estándar de la estimación	Estadísticos de cambio	
					Cambio en R cuadrado	Cambio en F
1	,492 ^a	,242	,209	2,382	,242	7,360
2	,706 ^b	,499	,453	1,981	,256	11,243

Resumen del modelo ^c					
Modelo	Estadísticos de cambio				
	gl1	gl2	Sig. Cambio en F		
1	1	23	,012		
2	1	22	,003		

- a. Predictores: (Constante), BATTELL PD
b. Predictores: (Constante), BATTELL PD, EDAD MESES
c. Variable dependiente: EST FR

ANOVA ^a						
Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	41,757	1	41,757	7,360	,012 ^b
	Residuo	130,483	23	5,673		
	Total	172,240	24			
2	Regresión	85,888	2	42,944	10,941	,001 ^c
	Residuo	86,352	22	3,925		
	Total	172,240	24			

- a. Variable dependiente: EST FR
b. Predictores: (Constante), BATTELL PD
c. Predictores: (Constante), BATTELL PD, EDAD MESES

Coeficientes ^a						
Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados Beta	t	Sig.
		B	Desv. Error			
1	(Constante)	4,829	,988		4,887	,000
	BATTELL PD	-,009	,003	-,492	-2,713	,012
2	(Constante)	2,992	,988		3,029	,006
	BATTELL PD	-,014	,003	-,799	-4,527	,000
	EDAD MESES	,039	,012	,592	3,353	,003

Coeficientes ^a						
Modelo		95,0% intervalo de confianza para B				
		Límite inferior		Límite superior		
1	(Constante)			2,785	6,873	
	BATTELL PD			-,016	-,002	
2	(Constante)			,944	5,041	
	BATTELL PD			-,021	-,008	
	EDAD MESES			,015	,063	

- a. Variable dependiente: EST FR

Variables excluidas ^a						
Modelo		En beta	t	Sig.	Correlación parcial	Estadísticas de colinealidad Tolerancia
1	EDAD MESES	,592 ^b	3,353	,003	,582	,731
	PÉRDIDA	,206 ^b	,865	,396	,181	,589
2	PÉRDIDA	,020 ^c	,096	,925	,021	,542

- a. Variable dependiente: EST FR
b. Predictores en el modelo: (Constante), BATTELL PD
c. Predictores en el modelo: (Constante), BATTELL PD, EDAD MESES

Estadísticas de residuos ^a					
	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Desviación	N
Valor pronosticado	-,99	7,10	2,48	1,892	25
Residuo	-2,840	4,282	,000	1,897	25
Desv. Valor pronosticado	-1,834	2,445	,000	1,000	25
Desv. Residuo	-1,434	2,162	,000	,957	25

- a. Variable dependiente: EST FR