

Impacto de medios tecnológicos en neurodesarrollo infantil

Autor: | Dr. Hugo Arroyo ¹

Recibido para publicación: 15 de mayo 2017
Aceptado para publicación: 18 de mayo 2017

Resumen

Todos los campos de la medicina se han beneficiado con los avances tecnológicos. Se discutirán aquellos avances en los que las nuevas tecnologías impactaron en los trastornos del neurodesarrollo.

Palabras clave: neurodesarrollo, tecnología, genética.

Abstract

All fields of medicine have benefited from technological advances. Those advances in which new technologies impacted on neurodevelopmental disorders will be discussed.

Keywords: neurodevelopment, technology, genetics.

Conflictos de interés: El autor certifica que no existen conflictos de interés que impida la correcta publicación de este artículo y que el artículo es original y no ha sido publicado previamente en ninguna revista científica médica.

¹ Consultor Honorífico, Hospital de Pediatría Profesor Dr. Juan P Garrahan. Combate de los Pozos 1881, Buenos Aires, Argentina.
Correo electrónico: hugoarroyo@arnet.com.ar.

Introducción

Los trastornos del neurodesarrollo (TND) están entre las áreas de investigación más interesantes y desafiantes en neurociencia moderna. Una pregunta para hacernos es si estos nuevos recursos han tenido algún impacto en la comprensión, identificación y tratamiento. A continuación veremos el impacto de las nuevas tecnologías en los TND. Este impacto lo podemos considerar en diversas áreas: la comprensión del neurodesarrollo normal, el mecanismo del neurodesarrollo anormal, las posibilidades diagnósticas, la utilidad terapéutica, entre otros y a su vez en los distintos TND. Por la extensión de los mismos solo nos limitaremos a aquellos aspectos más destacados.

Avances en la Clasificación y Diagnóstico de los TND

Durante muchos años la clasificación y los criterios diagnósticos han sido tema de numerosas y extensas publicaciones. Una de las mayores dificultades con las que los neuropediatras y psiquiatras nos hemos encontrado es la falta de criterios diagnósticos definidos para este complejo tipo de trastornos. Además estos trastornos demandan su detección temprana para iniciar un tratamiento adecuado, que muchas veces influencia el pronóstico, y lograr un mejor asesoramiento familiar. Es así que la fiabilidad diagnóstica es esencial para orientar las recomendaciones terapéuticas, para identificar tasas de prevalencia, morbilidad, mortalidad, poder planificar los servicios de salud, seleccionar los grupos de pacientes para la investigación clínica y básica entre otras.

En 1948, la Organización Mundial de la Salud incluyó por primera vez las enfermedades propiamente mentales en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE). Desde 1952 la Sociedad Americana de Psiquiatría ha publicado una sucesión de actualizaciones del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales más conocido como DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) que incluyen claramente patologías psiquiátricas y neurológicas.^{1,2} A partir del DSM-III (1980) se incorporaron dos grandes novedades: la explicitación de los criterios con los que se construyen las categorías diagnósticas y la ampliación que implicaron los cinco ejes diagnósticos. El DSM-IV (1994) y el CIE-10 (1996) representan un esfuerzo por la confluencia de estas dos clasificaciones. Desde la publicación del DSM-IV se ha producido un progreso en áreas de la neurociencia cognitiva, neuroimágenes cerebrales, epidemiología, genética lo que llevó a la publicación del DSM-V en 2013.

El DSM-V contiene por primera vez un capítulo dedicado a los TND.

En la misma línea con el DSM podemos mencionar la importancia de distintas herramientas para la pesquisa de los TND como Battelle Developmental Inventory Screening Tool, CHAT, M-CHAT, CAT/CLAMS o escalas diagnósticas como WISC-IV, ADOS-2, ADI-R, TALE, Test de Análisis de Lectura y Escritura, TOMAL (Test de memoria y aprendizaje). Todos estos desarrollos han sido muy importantes para la mejor conceptualización y diagnóstico de los TND.

Los avances tecnológicos en el diagnóstico genético de los TND

Los TND reconocen diversas etiologías y aunque siempre se consideró que las causas genéticas podían tener un importante rol es en los últimos años que los nuevos desarrollos tecnológicos están permitiendo confirmar la relación de los genes y de sus alteraciones como causa de un número cada vez mayor de estos trastornos.

El análisis del cariotipo estándar y posteriormente otras técnicas más complejas como el cariotipo de alta resolución o la hibridación in situ con fluorescencia han sido importantes herramientas diagnósticas en la identificación de causas de discapacidad intelectual (DI), retraso del desarrollo (RD) y otros TND. Los métodos citogenéticos han revelado la base cromosómica de un gran número de síndromes genéticos explicando alrededor de un 3% de las causas de DI. Muchos de estos síndromes fueron inicialmente descritos basados en pacientes que compartían características clínicas definidas. La descripción clínica de cada síndrome fue seguida por el descubrimiento de la base genética o sea con una secuencia "fenotipo- genotipo". Esta metodología no logró que un numeroso grupo de pacientes con TND de probable origen genético, tengan diagnóstico.

En los últimos 10 años, hubo avances en tecnologías genómicas de alto rendimiento. El uso de Hibridación Genómica Comparada CGH (por sus siglas en inglés Comparative Genomic Hybridization) basada en matrices (array CGH) o cariotipo molecular aceleraron la identificación de nuevas anomalías citogenéticas como microdeleciones, microduplicaciones. El cariotipo molecular es capaz de identificar desequilibrios genómicos clínicamente significativos menores a 5MB que es el límite del cariotipo con bandeado G.

Las microdeleciones cromosómicas y las microduplicaciones son variantes del número de copias (VNCs). VNCs se definen como el aumento o la pérdida de un sector del DNA con respecto al genoma humano de referencia. Pueden variar en tamaño de un kilobase (1000 pares de bases de ADN) a varias megabases (millones de pares de bases) o a un cromosoma entero (trisomías y monosomías). VNCs puede implicar un gen, múltiples o ningún gen, y aunque algunas VNCs pueden ser causa de una enfermedad, muchos otros son variantes benignas dentro de la población. El tamaño de VNCs detectado por las tecnologías de microarrays cromosómicos depende en gran medida de la densidad de las sondas, que se determina por el espaciado de las sondas en la matriz. Aunque la densidad de las sondas continúa aumentando, las VNCs más pequeña detectada por estos métodos está generalmente a partir de ~ 50 KB.

Shaffer y col.³ estudiaron mediante array CGH 8.789 casos con una variedad de problemas del neurodesarrollo. De estos, el 6,9% demostraron anomalías del número de copias relevantes; 1,2% variantes benignas de número de copias (polimorfismos); 2,5% alteraciones recurrentes de significación clínica confusa -muchas de las cuales son probables polimorfismos- y 1,4% alteraciones nuevas de importancia confusa.

El Consorcio Internacional de Array Citogenético ISCA (International Standard Array) realizó una revisión bibliográfica de 33 estudios, incluyendo 21.698 pacientes estudiados con array CGH.⁴ El cariotipo molecular ofreció un rendimiento de diagnóstico mucho más alto (15%-20%) para individuos con RD/ DI, trastorno del espectro autista (TEA) o malformaciones congénitas múltiples que un cariotipo con bandeado G (aproximadamente 3%, excluyendo el síndrome de Down y otros síndromes cromosómicos reconocibles). En un estudio reciente se estudiaron 1015 casos consecutivos con RD/DI utilizando array CGH y detectaron variaciones del número de copias no benignas en 29% de pacientes.⁵ En 66 niños con DI leve estudiados con array CGH, el estudio permitió en 21% de los casos determinar la etiología, demostrando su utilidad. El grado de compromiso cognitivo no debe ser una limitante para realizarlo.⁶ Cuando se evaluó el costo- efectividad de realizar el array CGH como segunda línea de estudio versus primera opción para pacientes con RD/DI y trastornos del aprendizaje se comprobó que realizar el array CGH como primera opción fue menos costoso y de similar efectividad que realizarlo como segunda opción.⁷

La utilidad de este método diagnóstico también ha sido confirmada en pacientes con TEA y otros trastornos. Se identificó utilizando array CGH, VNCs en 12 de 118 (el 10%) de pacientes con autismo esporádico, en 2 de 77 (3%) de pacientes con un pariente de primer grado afectado, y en 2 de 196 (1%) de controles. La mayoría de los CNVs de novo eran más pequeños que la resolución microscópica.⁸ En un estudio prospectivo de pacientes derivados con distintos TND a los que se realizó array CGH se detectó VNCs patogénicas en 8,2% de pacientes con TEA/RD y 12,7% en pacientes con TEA/DI.⁹ En pacientes con un raro trastorno, apraxia del habla, se identificó deleciones a nivel 16p^{11,2}. Teniendo en cuenta este antecedente se evaluó 11 niños no relacionados con deleciones en el 16p^{11,2} y los 11 cumplían los criterios para apraxia del habla infantil.¹⁰ Todos estos estudios demuestran la utilidad del array CGH en relación con las técnicas citogenéticas convencionales con un impacto significativo en el estudio de estos trastornos. Muchos "síndromes" que son difíciles de reconocer únicamente por las características clínicas han sido identificados y definidos puramente por la naturaleza de un reordenamiento genómico compartido; este acercamiento "genotipo-fenotipo" al diagnóstico clínico es ahora rutinario.¹¹

La secuenciación de última generación o secuencia masiva paralela (MPS) implica una secuenciación altamente paralela de millones de fragmentos de ADN cortos del genoma y la identificación de CNVs. Lo que ha facilitado el descubrimiento sistemático en todo el genoma de los CNVs mucho más pequeños, de tamaño de un solo par de base que no se han examinado exhaustivamente utilizando otras tecnologías. Además estas técnicas de secuenciación masiva permiten obtener millones de secuencias de ADN a una velocidad sin precedentes y a un costo cada vez más reducido.

Nuevos genes están siendo identificados en rápida sucesión en pacientes con DI. En 2012, dos estudios confirmaron la importancia de las mutaciones de novo en cohortes más grandes de 50 a 100 pacientes con DI severa inexplicable y demostraron la utilidad de la secuenciación del exoma como un test diagnóstico.^{12,13} Estos estudios indican que las mutaciones de novo con un efecto perjudicial previsto en los genes conocidos de DI pueden explicar del 13 al 35% de los casos con severa DI. Un resultado similar fue obtenido recientemente en un estudio de 41 pacientes con DI moderada a severa, con un rendimiento diagnóstico del ~ 29% basado en las mutaciones de novo de genes conocidos de DI.¹⁴ También un estudio más extenso basado en secuenciación en trío estudió a 1.133 niños con severos TND no diagnosticados (87%

con DI/RD) y detectó un rendimiento diagnóstico del 18% para las mutaciones de novo en genes de enfermedades conocidas.¹⁵ Se realizó secuenciación del genoma completo basado en trío de padres y pacientes en una cohorte de 50 pacientes con DI. Un diagnóstico concluyente fue realizado en 21 de 50 pacientes. Además, se estimó que la secuenciación del genoma como prueba de primer nivel identificaría la causa genética en el 62% de los casos de DI severa.¹⁶ La secuenciación del genoma es probable la prueba de diagnóstico de primer nivel para la identificación tan pronto como esté disponible y accesible.

Diferencias en el rendimiento diagnóstico en estos estudios pueden explicarse por diferencias en la selección de los pacientes, en variantes en la interpretación y en la calidad de la estrategia de secuenciación así como en la información actualizada de los bancos de bioinformática.

No hay duda de las ventajas ya mencionadas pero estos análisis de alta resolución pueden también dar lugar a desafíos diagnósticos a los laboratorios y a los clínicos en casos de resultados de significación clínica confusa. Las bases de bioinformática en constante evolución pueden generar cada vez más respuestas. DECIPHER permite el acceso público libre a los datos moleculares y fenotípicos totalmente consentidos. Hay protocolos protegidos para los laboratorios individuales para cargar y para manejar con seguridad la información del paciente. El "National Center for Biotechnology Information (NCBI)" puede considerarse como el de referencia en lo que a obtención de secuencias moleculares.

Muchos desafíos están aún pendientes pero la nueva tecnología probablemente en el futuro identifique otros mecanismos de compromiso cognitivo reconociendo mutaciones somáticas, comprendiendo la progresiva complejidad de herencia e identificando causas de ID en regiones no codificantes de nuestro genoma. Comprender el rol de muchos de estos genes y cómo actúan abre el camino a estrategias terapéuticas para los TND.¹⁷ También hay asuntos éticos y legales asociados con los avances en la tecnología como es la información brindada por estos estudios.¹⁸

El impacto de las imágenes basadas en resonancia magnética estructural y funcional en los TND

Investigar anomalías estructurales y funcionales del cerebro en los distintos TND proporcionaría una oportunidad para comprender los posibles mecanismos fisiopatológicos, la detección precoz y evaluar los resultados de las intervenciones terapéuticas.

Elnkib et al revisaron más de 200 publicaciones de estudios de resonancia magnética (RM) estructurales y funcionales realizados en niños y adultos con dislexia. Los estudios realizados con imágenes estructurales mostraron anomalías volumétricas y de forma en distintas estructuras cerebrales (ej: volúmenes de sustancia gris reducido, disminución de la sustancia blanca cerebral, mayor tamaño del cuerpo calloso y asimetría anormal de las estructuras de cerebelo y plano temporal). La resonancia magnética funcional (RMf) mostró patrones de activación anormal durante la lectura, por ejemplo; se observó en los sujetos disléxicos menor activación en el hemisferio izquierdo, en la circunvolución fusiforme y supramarginal y excesiva activación en el cerebelo izquierdo en comparación con los controles. Las imágenes con tensor difusión (TD) revelaron una orientación anormal en las microestructuras de la sustancia blanca de los cerebros disléxicos.¹⁹

Numerosos estudios también han sido realizados en niños con TEA utilizando RM. El hallazgo de RM estructural más consistente es el aumento del crecimiento del volumen cortical total en los niños. Una tendencia similar también se ha demostrado en algunas regiones subcorticales del cerebro (por ejemplo, amígdala e hipocampo) y el cerebelo. Curiosamente, los estudios que compararon adolescentes o adultos con TEA con controles no encontraron tales diferencias e incluso han reportado disminución del volumen cerebral total en los casos. Parecería como si el desarrollo del cerebro durante la niñez temprana en TEA es más voluminoso que en un cerebro típico, especialmente en los lóbulos frontales y temporales, seguidos de una posible reducción de la capacidad volumétrica del cerebro después de la adolescencia. La mayoría de los estudios de tractografía han encontrado fracción de anisotropía reducida y aumento de la difusibilidad indicando desorganización microestructural de la sustancia blanca en los lóbulos frontales y temporales.

Estos hallazgos no han sido relevantes para las decisiones de diagnóstico y tratamiento. Las máquinas de soporte vectorial son nuevas herramientas que permitirán dar una mejor comprensión de los datos obtenidos y probablemente aumenten la probabilidad del hallazgo de nuevos biomarcadores eficaces en TEA y, entonces caracterizar exhaustivamente los síntomas clínicos, conductuales y cognitivos de este trastorno.²⁰

Avances en los tratamientos de los TND

Los trastornos del neurodesarrollo impactan diferentes aspectos de la vida diaria especialmente su funcionamiento cognoscitivo. La tecnología puede ayudar a satisfacer las necesidades, ya sea por compensación de habilidades no técnicas o con tecnología fácil de usar.

Los programas de computadora inicialmente se utilizaron en terapia, para desarrollar reflejos y mejorar la coordinación visomotora. Actualmente facilitan un sinfín de tareas cognitivas y de lenguaje. Los programas actuales seleccionan distintas áreas de déficit específicos. Por dar unos ejemplos, el tratamiento de la dislexia se ha visto también favorecida por estos desarrollos. La utilización de videos juegos de acción demostró ser útiles para mejorar las habilidades atencionales y las habilidades lectoras en pacientes disléxicos.^{21,22}

Hay tres formas principales en las que la tecnología puede ser importante para las personas con TND. La tecnología puede a) ayudar a las necesidades de la vida diaria, tales como programación de actividades, b) compensar dificultades para utilizar tecnología estándar tales como computadoras, dispositivos móviles y c) proporcionar ayuda para la comunicación, como la comunicación aumentativa y alternativa (CAA).

Las tareas de la vida diarias donde la tecnología puede ser especialmente útil incluyen la memoria, análisis de tareas y formación/reentrenamiento cognitivo. Las personas con TND pueden necesitar ayuda para recordar eventos programados, actividades regulares (por ejemplo, tomar medicamentos o pagar cuentas), y la secuencia (por ejemplo, el orden en que se debe poner la ropa) y la identidad de objetos o personas. Las principales tecnologías que pueden ser de utilidad las siguientes: 1) My Li'l Reminder puede grabar hasta 60 segundos de audio y ser utilizado como un recordatorio de tareas pendientes o cualquier otra información importante, 2) Producir etiquetas como The Brother PT1290 para objetos que no se recuerda el nombre y 3) Teléfonos con foto "The Geemar Amplified Telephone" que permiten asociar una imagen con un número de marcación rápida y ayudar a recordar a quién quieran llamar.

Para el análisis de tareas o sea el proceso de dividir una tarea en sus componentes más pequeños, Task Architect es un programa convencional que permite analizar una tarea a ser realizada usando un formato en un diagrama de flujo, que puede ser más fácil de seguir.

Picture Planner es un programa que permite que varias imágenes se asocien con siete categorías relacionadas con la tarea de programación visual: que, quien, donde, cómo, costo, traer y ropa.

El entrenamiento cognitivo y capacitación para personas con TND les ayuda a aprender habilidades básicas, tales como secuencia de causa y efecto. También puede proporcionar la forma más accesible de aprender como tomar turnos, el autocuidado y la lectura. Los programas de entrenamiento cognitivo enseñan habilidades elementales que incluyen aquellas que se les enseña a los niños en la escuela (ej: esperar el turnos, habilidades de lenguaje y de lectura), así como las que necesitan una modificación de la conducta (ej; manejo de la ira). Hay programas para adolescentes y adultos para enseñar conocimientos más avanzados y serían pertinentes al empleo, vida independiente y las interacciones sociales, como: hacer las compras, cuidados personales, pago de facturas, citas. Algunas empresas pueden proveer este tipo de programas.^{23,24} Special needs software <http://www.laureatelearning.com/>; Serving People with Disabilities <https://www.attainmentcompany.com/>

Se ha desarrollado una tecnología para los que no pueden usar las manos como ser teclado que permiten un uso más simple, alternativas de mouse (con la boca, con los ojos, y control por la voz) y reconocimiento de lenguaje (prender la luz, encender la radio, la TV y otros artículos del hogar). Para aquellos interesados en utilizar procesador de texto hay un programa "write: outloud" que pronuncia las letras palabras y frases que escribe. La persona puede escribir lo que desea y además el programa lo felicita y estimula.

No es fácil de evaluar cuál es la utilidad de todos estos programas de entrenamiento cognitivo asistidos por computadores. Gentry et al²⁵ demostraron la mejor adaptación al trabajo de adultos autistas que habían recibido un entrenamiento utilizando un asistente digital personalizado durante 12 semanas comparado con aquellos que no lo habían recibido.

La comunicación aumentativa y alternativa (CAA) incluye todas las modalidades de comunicación (aparte del habla) utilizadas para expresar pensamientos, necesidades, deseos e ideas. Los sistemas de comunicación con ayuda son aparatos electrónicos que pueden contar o no con algún tipo de salida de voz. Los instrumentos que brindan salida de voz se denominan comunicadores con salida de voz. Estos aparatos pueden mostrar letras, palabras y frases, o una variedad de símbolos que permiten al usuario construir mensajes.

Los mensajes pueden ser comunicados mediante voz electrónica o pueden aparecer impresos en una pantalla o en una cinta de papel. Muchos de estos sistemas pueden también conectarse a una computadora para obtener comunicación por escrito. Algunos de ellos pueden ser programados para producir distintos idiomas. Hay distintos tipos de herramientas de CAA de tecnología media. Un tipo de herramienta utiliza palabras pregrabadas o frases y un botón para cada uno. El otro tipo tiene un teclado, pantalla y altavoces. Los usuarios escriben palabras que aparecen en la pantalla y se repiten en voz alta por una voz de ordenador.

Hay otras herramientas que tienen una pantalla que muestra una matriz de botones o un cuadro con puntos 'calientes'. Los usuarios pueden presionar estos botones para seleccionar una palabra o frase, o para cambiar la pantalla a un nuevo conjunto de opciones. Esto da a las personas un acceso rápido a un vocabulario extenso. El dispositivo repite mensajes completos con voces de ordenador que suenan muy humanas o también voces grabadas. Estos dispositivos pueden ser accedidos por el tacto, la mirada, o golpeando los interruptores con otras partes del cuerpo. También a menudo se pueden utilizar para controlar dispositivos tales como luces o la televisión, o para controlar una computadora. Una revisión sistemática demostró que la utilización de aparatos generadores de palabras (tablets o iPad) en pacientes autistas les permitía adquirir un repertorio más rápido que utilizando métodos no computarizados. Además los pacientes preferían utilizar el dispositivo con pantallas que el intercambiador manual de imágenes, o la lengua de signos.^{26,27,28}

Para aquellas personas con limitaciones en la deambulación independiente la "silla de ruedas comandada por voz" permite desplazarse con comodidad, sin mover más que unos cuantos músculos del rostro. Además cuenta con un dispositivo que otorga mayor seguridad al usuario a través de un láser de 360°, que va midiendo el entorno a medida que avanza, para detectar si existe algún obstáculo. Este registro permite ordenar a los motores aumentar o disminuir la velocidad y también, si es necesario, realizar una parada de emergencia. La silla inteligente aprendió a ver ya escuchar.²⁹ Actualmente se cuenta con sillas de ruedas eléctricas que son capaces de subir y bajar escaleras.

Conclusión

A la pregunta ¿Qué tan útil, buena y eficaz puede ser la tecnología? La respuesta es: La tecnología no es ni buena ni mala. Es neutra. Su uso debe ser racional y correcto. La ética aplicada a ella y al enfermo es inmejorable antídoto contra el mal uso que se le da y concientiza para impedir que la tecnología le gane la carrera al humanismo.

La presión que ejercen quienes producen tecnología ha devenido en nuevas patologías que buscan convertir al sano en enfermo, a los síntomas en enfermedad y a los poco enfermos en muy enfermos. Simplemente es cuestión de saber aprovecharla adecuadamente y darle el uso correcto, sin descuidar nuestros principios profesionales pero también utilizar las tecnologías e irnos actualizando día con día, ya que así es como se hace en estos tiempos.

Referencias

1. American Psychiatric Association (APA). Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-IV-TR. 1ª ed. Ed. Masson. Barcelona, 2002.
2. American Psychiatric Association (APA). Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales. DSM-5. 5ta edición. Ed. Médica Panamericana. Buenos Aires, 2014.
3. Shaffer LG, Bejjani BA, Torchia B, Kirkpatrick S, Coppinger J, Ballif BC. The identification of microdeletion syndromes and other chromosome abnormalities: cytogenetic methods of the past, new technologies for the future. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2007 ;145C (4):335-45.
4. Miller DT, Adam MP, Aradhya S et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet.* 2010; 86(5):749-64.
5. Di Gregorio E, Riberi E, Belligni EF et al. CNVs analysis in a cohort of isolated and syndromic DD/ID reveals novel genomic disorders, position effects and candidate disease genes. *Clin Genet.* 2017 Mar 14. doi: 10.1111/cge.13009. [Epub ahead of print].
6. Coutton C, Dieterich K, Satre V et al. Array-CGH in children with mild intellectual disability: a population-based study. *Eur J Pediatr.* 2015;174(1):75-83.
7. Sagoo GS, Mohammed S, Barton G et al. Cost Effectiveness of Using Array-CGH for Diagnosing Learning Disability. *Appl Health Econ Health Policy.* 2015;13(4):421-32.
8. Sebat J, Lakshmi B, Malhotra D et al. Strong association of de novo copy number mutations with autism. *Science.* 2007; 316(5823):445-49.
9. Nicholl J, Waters W, Mulley JC et al. Cognitive deficit and autism spectrum disorders: prospective diagnosis by array CGH. *Pathology.* 2014;46(1):41-5.
10. Fedorenko E, Morgan A, Murray E et al. A highly penetrant form of childhood apraxia of speech due to deletion of 16p11.2. *Eur J Hum Genet.* 2016;24(2):302-306.
11. Watson CT, Marques-Bonet T, Sharp AJ, Mefford HC. The genetics of microdeletion and microduplication syndromes: an update. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2014;15:215-44.

12. de Ligt J, Willemsen MH, van Bon BW et al. Diagnostic exome sequencing in persons with severe intellectual disability. *N Engl J Med.* 2012; 367(20):1921–9.
13. Rauch, A, Wiczorek D, Graf E et al. Range of genetic mutations associated with severe non-syndromic sporadic intellectual disability: an exome sequencing study. *Lancet.* 2012; 380(9854): 1674–82.
14. Hamdan FF, Srour M, Capo-Chichi JM et al. De novo mutations in moderate or severe intellectual disability. *PLoS Genet.* 2014;10(10): e1004772.
15. The Deciphering Developmental Disorders Study. Large-scale discovery of novel genetic causes of developmental disorders. *Nature.* 2015; 519(7542): 222–8.
16. Gilissen C, Hehir-Kwa JY, Thung DT et al. Genome sequencing identifies major causes of severe intellectual disability. *Nature.* 2014;511(7509):344-7.
17. Vissers LE, Gilissen C, Veltman JA. Genetic studies in intellectual disability and related disorders. *Nat Rev Genet.* 2016;17(1):9-18.
18. Jaitovich Groisman I, Godard B. Impact of Next Generation Sequencing on the Organization and Funding of Returning Research Results: Survey of Canadian Research Ethics Boards Members. *PLoS One.* 2016;11(5): e0154965.
19. Elnakib A, Soliman A, Nitzken M, Casanova MF, Gimel'farb G, El-Baz A. Magnetic resonance imaging findings for dyslexia: a review. *J Biomed Nanotechnol.* 2014 ;10(10):2778-805.
20. Li D, Karnath HO, Xu X. Candidate Biomarkers in Children with Autism Spectrum Disorder: A Review of MRI Studies. *Neurosci Bull.* 2017;33(2):219-237.
21. Pedroli E, Padula P, Guala A, Meardi MT, Riva G, Albani G. A Psychometric Tool for a Virtual Reality Rehabilitation Approach for Dyslexia. *Comput Math Methods Med.* 2017;2017: 7048676. doi: 10.1155/2017/7048676. Epub 2017 Feb 13.
22. Franceschini S, Gori S, Ruffino M, Viola S, Molteni M, Facoetti A. Action video games make dyslexic children read better. *Curr Biol.* 2013;23(6):462-6.
23. Special needs software <http://www.laureatelearning.com/>
24. Serving People with Disabilities <https://www.attainmentcompany.com/>
25. Gentry T, Kriner R, Sima A, McDonough J, Wehman P. Reducing the need for personal supports among workers with autism using an iPod Touch as an assistive technology: delayed randomized control trial. *J Autism Dev Disord.* 2015;45(3): 669-84.
26. Lorah ER, Parnell A, Whitby PS, Hantula D. A Systematic Review of Tablet Computers and Portable Media Players as Speech Generating Devices for Individuals with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord.* 2015;45(12):3792-804.
27. LoPresti EF, Mihailidis A, Kirsh N. Assistive technology for cognitive rehabilitation: state of the art. *Neuropsychological Rehabilitation.* 2004; 14 (1/2), 5-39.
28. Matthews CG, Preston Harley J, Malec JF. Guidelines for computer-assisted neuropsychological rehabilitation and cognitive remediation. *The Clinical Neuropsychologist.* 1991;5(1):3-19.
29. La silla inteligente aprendió a ver ya escuchar. <http://noticiasdelaciencia.com/not/23896/la-silla-inteligente-a-prendio-a-ver-y-a-escuchar>