

ARTÍCULO ESPECIAL

Secuenciación genómica rápida en unidades de críticos neonatales y pediátricas. Evidencias y situación actual

Marta Pacio Miguez^{a,i}, Sixto García-Miñaur^{b,c,d,i}, Ángela del Pozo^{b,c,i},
Juan José Menéndez Suso^{e,i}, Francisco J. Climent Alcalá^{f,i},
María Sánchez Holgado^{g,i}, Patricia Álvarez García^{g,i},
Carmen Jiménez Rodríguez^{b,i}, Fernando Santos-Simarro^{h,i,*,◇}
y María Palomares-Bralo^{b,c,d,i,*,◇}

^a Servicio de Genética, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^b Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Hospital Universitario La Paz, IdiPaz, Madrid, España

^c CIBERER, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, ISCIII, Madrid, España

^d European Reference Network, ERN ITHACA, Madrid, España

^e Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^f Unidad de Patología Compleja Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^g Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^h Unidad de Diagnóstico Molecular y Genética Clínica, Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca, España

ⁱ Instituto de Investigación Sanitaria Illes Balears (IdISBa), Palma de Mallorca, España

Recibido el 21 de octubre de 2024; aceptado el 22 de junio de 2025

PALABRAS CLAVE

Secuenciación rápida
del exoma;
Secuenciación rápida
del genoma;
Medicina
personalizada;
Medicina genómica

Resumen La secuenciación genómica rápida en unidades de cuidados intensivos neonatales y pediátricos ha demostrado ser una herramienta eficaz para el diagnóstico de enfermedades genéticas, permitiendo la toma de decisiones clínicas rápidas y precisas y el acceso a tratamientos y terapias de precisión. La mayor parte de los trastornos genéticos presentan una gran heterogeneidad clínica y genética que dificulta el reconocimiento de la enfermedad y su diagnóstico con los abordajes convencionales. La secuenciación genómica rápida ofrece un rendimiento diagnóstico superior, mejorando el manejo clínico de los pacientes y disminuyendo el tiempo de diagnóstico y el coste hospitalario. Sin embargo, su implementación en la rutina asistencial encuentra barreras como la falta de infraestructura tecnológica y de profesionales especializados. Este estudio realizado en un centro español muestra la viabilidad de la medicina genómica en la práctica clínica, con un rendimiento diagnóstico del 42% y un impacto significativo en el manejo clínico de los pacientes en un 32,5% de los casos.

© 2025 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: fernando.santos@ssib.es (F. Santos-Simarro), maria.palomares@salud.madrid.org (M. Palomares-Bralo).

◇ Estos autores han codirigido a partes iguales este trabajo.

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2025.503956>

1695-4033/© 2025 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Cómo citar este artículo: M. Pacio Miguez, S. García-Miñaur, Á. del Pozo et al., Secuenciación genómica rápida en unidades de críticos neonatales y pediátricas. Evidencias y situación actual, Anales de Pediatría, <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2025.503956>

KEYWORDS

Rapid exome sequencing;
Rapid genome sequencing;
Personalized medicine;
Genomic medicine

Rapid genome sequencing in neonatal and pediatric intensive care units. Evidence and current situation

Abstract Rapid genome sequencing has been found to be an effective tool for the diagnosis of genetic disorders in neonatal and pediatric intensive care settings, allowing rapid and accurate decision-making and access to personalized care and therapies. Most genetic disorders exhibit significant clinical and genetic heterogeneity, which complicates recognition of the disease and diagnosis by conventional methods. Rapid genome sequencing offers a superior diagnostic yield, improving patient management and reducing diagnostic delay and inpatient care costs. However, there are barriers to its implementation in everyday clinical practice, such as a lack of technological infrastructure and qualified professionals. This study, conducted in a Spanish center, demonstrated the viability of genomic medicine in real-world practice, with a diagnostic yield of 42% and a significant impact on the management of patients in 32.5% of cases.

© 2025 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El número de enfermedades genéticas diagnosticables ha aumentado de forma considerable en las últimas décadas, y con él, la necesidad de diagnósticos más rápidos y precisos. Según la base de datos *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM), existen más de 7.400 enfermedades mendelianas conocidas, que abarcan una amplia gama de síntomas y afectan múltiples sistemas corporales. Los trastornos de base genética constituyen la causa de una elevada proporción de los ingresos en las Unidades Pediátricas de Alta Complejidad como Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) o Unidades de Pacientes Pediátricos Crónicos Complejos. Se estima que las enfermedades de origen genético representan aproximadamente el 15% de las hospitalizaciones en UCIN y UCIP¹⁻³. En un estudio llevado a cabo en un hospital pediátrico de San Diego, California, con el objetivo de determinar la posible asociación de las enfermedades genéticas con la mortalidad infantil, Owen et al. (2023) encontraron que, del total de 112 fallecimientos infantiles registrados entre 2015 y 2020, las enfermedades genéticas monogénicas fueron la causa más común de mortalidad (41%). De estas, el 31% contaban con terapias eficaces con potencial para mejorar el pronóstico y reducir la mortalidad⁴. La complejidad de los niños que ingresan en las UCIN y UCIP, y su alta tasa de morbilidad, requieren de una atención especializada y respuestas clínicas rápidas para lograr una asistencia eficaz, de modo que un diagnóstico precoz puede ser determinante para establecer una terapia personalizada y las pautas de atención y/o la toma de decisiones clínicas a corto y largo plazo.

El reconocimiento de una enfermedad genética en los pacientes de UCIN y UCIP a partir únicamente de datos clínicos mediante un enfoque basado en el fenotipo representa un desafío. Por un lado, existe una gran heterogeneidad genética y clínica que, junto a la baja frecuencia de muchos de los trastornos genéticos, y la alta variabilidad en la expresión de las manifestaciones incluso entre personas con la misma enfermedad, puede dificultar el reconocimiento de la misma a partir de las características clínicas.

A menudo los pacientes muestran síntomas inespecíficos, como dificultad respiratoria, dificultades de alimentación o convulsiones, que pueden estar causados por una amplia gama de trastornos genéticos y no genéticos. Además, algunas características del neurodesarrollo o rasgos faciales, que pueden ser de utilidad a la hora de dirigir el diagnóstico de algunas enfermedades genéticas, pueden no ser evidentes debido a la corta edad de los pacientes y/o su situación clínica. La exploración física puede verse limitada por la presencia de dispositivos médicos de soporte y la medicación, dificultando a su vez la caracterización del fenotipo. Por último, algunos niños pueden tener presentaciones atípicas o comorbilidades, como puede ser el caso de los bebés prematuros, que pueden confundir aún más en el proceso de diagnóstico.

Por otra parte, las estrategias convencionales, utilizadas tradicionalmente para el diagnóstico de enfermedades genéticas en las unidades de UCIN y UCIP a partir de los síntomas y el fenotipo, se basan en la aplicación escalonada de distintas herramientas diagnósticas incluyendo diferentes pruebas analíticas, de imagen y estudios genéticos como los microarrays, la secuenciación de un gen mediante técnicas de Sanger, o la secuenciación mediante paneles dirigidos de genes por técnicas de secuenciación masiva. Este es un enfoque lento, costoso y de utilidad limitada que se traduce, en muchos casos, en la ausencia de un diagnóstico etiológico durante el ingreso, lo que supone una oportunidad perdida para un manejo médico-quirúrgico personalizado. Incluso en muchas ocasiones, se llega a producir el fallecimiento del paciente antes de que se establezca un diagnóstico genético etiológico⁵⁻⁹.

Mientras que los abordajes convencionales pueden tardar semanas en proporcionar un diagnóstico, estudios recientes han aportado evidencias de que la secuenciación genómica rápida del exoma o del genoma (*rapid Exome Sequencing* [rES] y *rapid Genome Sequencing* [rGS]) en un plazo de tiempo inferior a 2 semanas, es superior a las pruebas genéticas convencionales para proporcionar un diagnóstico preciso, permitiendo la toma de decisiones clínicas informadas de manera rápida. Recientemente, Kingsmore et al. (2024)

revisaron 44 estudios independientes en los que se realizó un análisis de rES o rGS en niños ingresados en UCIN o UCIP con enfermedades de etiología desconocida de probable origen genético, encontrando un rendimiento diagnóstico medio del 37% (rango 19-83%). La proporción de niños que recibieron cambios en el manejo clínico o tratamiento tras la devolución de los resultados fue del 26% (rango 7-63%)¹⁰. Además, se ha demostrado que los estudios de rES y rGS son económicamente rentables, principalmente porque reducen de forma significativa la duración de la estancia hospitalaria, evitan la realización de pruebas costosas adicionales, de procedimientos invasivos innecesarios y permiten optimizar el uso de recursos médicos. Se ha calculado una reducción del gasto sanitario neto de 14.265 dólares por cada niño con un estudio de rES o rGS¹⁰.

A pesar de sus beneficios, existen barreras que limitan la puesta en práctica de los estudios de rES y rGS en los sistemas de salud. Por un lado, aunque el precio de las tecnologías de secuenciación ha disminuido significativamente en la última década, la implementación implica una inversión importante en equipos de secuenciación e infraestructura tecnológica que es difícil de asumir para muchos sistemas sanitarios, además de requerir de personal especializado. Además, muchos especialistas no están familiarizados con las pruebas genéticas avanzadas y no las consideran una opción viable en situaciones críticas.

Aunque el rendimiento diagnóstico y el impacto en el manejo clínico de la implementación de pruebas genómicas rápidas en UCIP y UCIN ya ha sido explorado, existen muy pocos datos de estudios realizados en centros del SNS español, ya que la limitación de recursos en los sistemas públicos de salud, y la ausencia de profesionales debidamente formados y acreditados en Genética, dificulta la aplicación generalizada y coordinada de tecnologías avanzadas de secuenciación en la práctica clínica habitual.

Aplicación de las técnicas de secuenciación rápida en nuestro sistema sanitario. Antecedentes y situación actual

El único antecedente del que tenemos constancia a nivel nacional fue llevado a cabo por De Castro et al. (2020) en 3 hospitales terciarios del SNS. En este estudio se evaluó prospectivamente la tasa de diagnóstico y el tiempo de respuesta de un panel de NGS que incluía 1.870 genes relacionados con malformaciones congénitas y trastornos neurológicos y metabólicos de inicio precoz en 33 recién nacidos con sospecha de enfermedad genética. El rendimiento diagnóstico alcanzado fue del 39,4%, con una mediana de tiempo de 7,5 días, resultando en cambios clínicos en el 76,9% de los casos en los que se llegó a un diagnóstico¹¹.

Materiales y métodos

En nuestro centro hemos realizado un estudio prospectivo en el periodo comprendido entre enero de 2020 y junio de 2023, aplicando la rES en trío como prueba de primera línea en pacientes pediátricos ingresados en UCIN/UCIP con el objetivo de evaluar la viabilidad, el rendimiento diagnóstico y la utilidad clínica de la rES. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación de nuestro

hospital. Los pacientes fueron seleccionados durante su ingreso en la UCIN o UCIP, de acuerdo con los siguientes criterios de inclusión:

- Pacientes pediátricos (0-14 años) con manifestaciones clínicas sugestivas de un trastorno genético de etiología desconocida (p. ej., anomalías congénitas múltiples, convulsiones, hipotonía) o sospecha de diagnóstico genético con alto grado de heterogeneidad genética.
- Pacientes con patología o antecedentes familiares sugestivos de una etiología genética, pero cuyo fenotipo no se corresponde con una entidad clínica específica para la cual se disponga de una prueba genética dirigida.
- Pacientes que presentan un trastorno genético definido, pero cuyas manifestaciones clínicas no permiten realizar un diagnóstico clínico.
- Niños en los que un diagnóstico genético puede alterar significativamente su manejo clínico y/o el asesoramiento genético pueda tener un impacto en la familia.
- Disponibilidad para la obtención de muestras de ADN del trío (paciente, madre y padre).

La secuenciación, procesamiento bioinformático y el análisis e interpretación de los datos se llevaron a cabo en nuestro centro, utilizando un flujo de trabajo bioinformático y equipos de secuenciación propios.

Los resultados se comunicaron a los genetistas clínicos que atendían al niño. El equipo de genética clínica se encargó de comunicar los resultados al personal de la UCIN, UCIP y a las familias y de establecer las pautas de seguimiento. Se utilizaron cuestionarios para evaluar la utilidad clínica que fueron cumplimentados por los genetistas clínicos y/o médicos intensivistas que habían remitido al paciente. En todos ellos se llevó a cabo un asesoramiento pretest, obteniéndose la firma del consentimiento informado, y organizándose la extracción de las muestras de sangre periférica del trío. Para el análisis demográfico se recogió información sobre sexo, etnia, antecedentes de consanguinidad parental, fecha de nacimiento, fecha de ingreso en el HULP, fecha de inclusión en el estudio, unidad que remitía el caso (UCIN/UCIP), fallecimiento y fecha de exitus. La información clínica se recogió en términos de la ontología del fenotipo humano (HPO).

Resultados

Se incluyeron un total de 43 niños (23 varones y 20 mujeres). El 60% de los casos (n = 26/43) fueron derivados desde la UCIN y el 40% restante (n = 17/43) desde la UCIP. El 58% de los niños (n = 25/43) fueron reclutados durante su primer mes de vida (mediana de edad 22 días); con edades que oscilaban entre los 2 días de vida y los 4 años y medio. Casi la totalidad de los casos (95,5%; n = 41/43) fueron incluidos en el estudio durante su primer ingreso en el hospital, a excepción de 2 pacientes que habían tenido ingresos previos antes del inicio de este proyecto. El tiempo transcurrido desde la primera hospitalización en nuestro centro hasta la inclusión en el estudio fue inferior a un mes en el 86% de los casos (37/43), con una mediana de 7 días (fig. 1).

De los 43 niños incluidos en el estudio, el 42% fallecieron debido a la gravedad de su enfermedad (n = 18/43). Además,

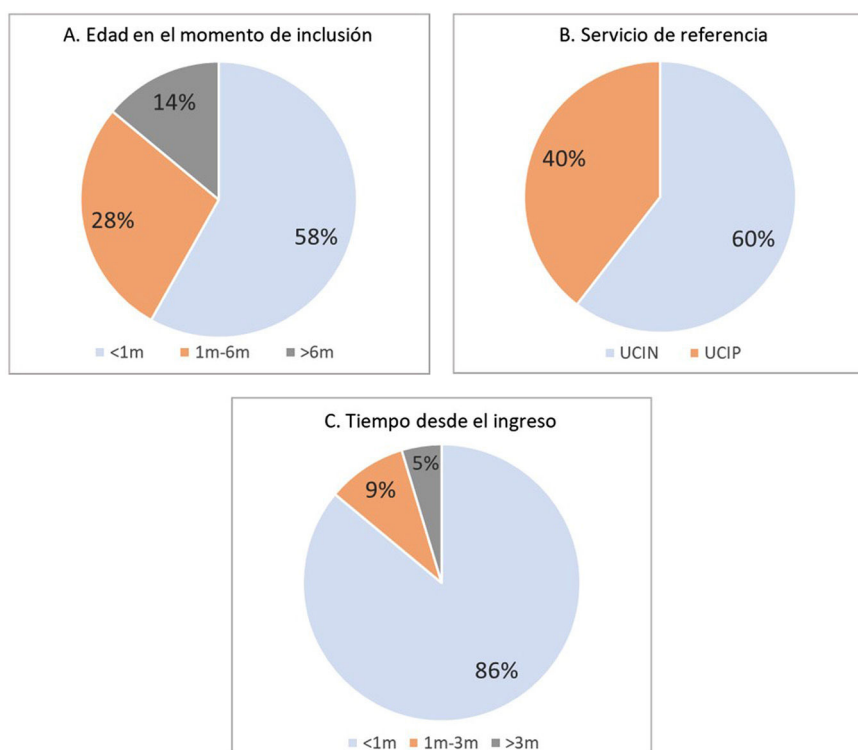


Figura 1 (A) Edad en el momento de inclusión en el estudio de los casos de nuestra cohorte, (B) servicio de referencia y (C) tiempo transcurrido desde la primera admisión en nuestro hospital hasta la inclusión en el estudio de rES.

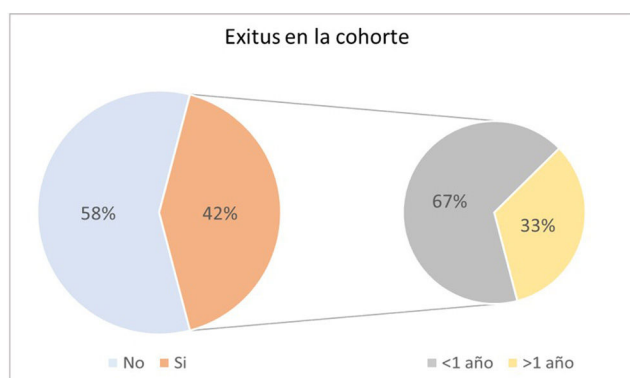


Figura 2 Tasa de exitus y edad al fallecimiento en nuestra cohorte.

el 67% de los fallecimientos ($n = 12/18$) se produjeron antes del primer año de vida (fig. 2).

El tiempo promedio desde la entrega de muestras de sangre del trío hasta la entrega de los informes fue de 31,3 días, con una desviación estándar (DE) de 11,6 y una mediana de 29,5 días.

El rendimiento diagnóstico fue de un 42%, identificándose la causa genética en 18 de los 43 casos incluidos en el estudio. En 16 de los 18 niños se identificó una variante causal en la secuencia del ADN (89%) y en 2 casos se detectaron alteraciones cromosómicas (11%). Adicionalmente, entre los casos en los que no se llegó a un diagnóstico, se encontraron variantes de potencial interés en un 14% ($n = 6/43$) que deberán ser reevaluadas a medida que se disponga de mayor información para su interpretación (fig. 3).

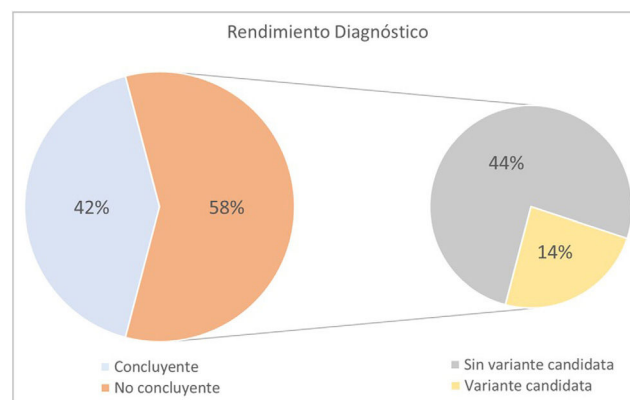


Figura 3 Rendimiento diagnóstico de los estudios rES en nuestra cohorte.

Los estudios de rES condujeron a cambios en el manejo clínico en el 32,5% de los casos ($n = 14/43$). Los resultados permitieron una adaptación precoz de la medicación o la dieta en 4 ($n = 4/43$; 9%). El rES afectó a decisiones relacionadas con procedimientos invasivos en 2 casos ($n = 2/43$; 5%) y motivó el seguimiento por nuevas especialidades médicas en 8 de los casos diagnosticados ($n = 8/43$; 19%).

Se pudo determinar un mayor riesgo de recurrencia en la futura descendencia en todos los casos diagnosticados con variantes de secuencia (37%; $n = 16/43$), incluidas 2 familias con trastornos autosómicos recesivos, 13 con trastornos autosómicos dominantes y uno con trastorno ligado al cromosoma X. En el 50% de los casos fallecidos durante el transcurso del estudio ($n = 8/16$) se logró un diagnóstico

precoz que permitió ofrecer asesoramiento genético a sus familiares.

Discusión

Desde su aplicación inicial en 2012, la rES o rGS ha demostrado ser una herramienta útil en pacientes ingresados en unidades de críticos pediátricos o neonatales, permitiendo obtener tiempos de respuesta sistemática en el plazo de 3 a 10 días a partir de la recepción de las muestras¹⁰. Diversos estudios han demostrado una utilidad clínica y un rendimiento diagnóstico notable en pacientes en los que se sospecha una entidad de causa genética, poniendo de manifiesto el impacto que tiene un diagnóstico temprano en el manejo clínico de estos pacientes. En este proceso, los genetistas clínicos desempeñan un papel fundamental, no solo en la evaluación y selección de los casos candidatos a estudios genómicos, sino también en la interpretación clínica de los hallazgos, en su validación como hallazgos relevantes y en la integración del diagnóstico molecular en el contexto clínico del paciente. A pesar de las evidencias, algunos factores dificultan su uso en la rutina asistencial en nuestro entorno, como los costes asociados a la implementación de estas tecnologías, la falta de profesionales cualificados para su implementación y la escasa familiaridad y utilidad percibida que aún tienen algunos profesionales que trabajan en las unidades de críticos de las pruebas genéticas.

Los resultados del proyecto desarrollado en nuestro centro indican la posibilidad de realizar este tipo de estudios dentro de la rutina asistencial con las capacidades del sistema público de salud. La eficacia diagnóstica del 42% hallada en nuestra cohorte es comparable a la de otros estudios parecidos que alcanzan un rendimiento diagnóstico promedio del 37%¹⁰. Hemos conseguido un tiempo promedio para la obtención del informe final de 31 días, y el resultado ha motivado cambios en el manejo clínico en el 32,5% del total de pacientes de nuestra cohorte. Estos datos revelan que, incluso con un tiempo de respuesta superior al de otras publicaciones, el resultado del estudio de rES permite influir en el manejo clínico del paciente. En otro trabajo realizado en nuestro entorno sanitario en una cohorte de características similares, De Castro et al. (2020) lograron un tiempo promedio para el diagnóstico de 7,5 días, consiguiendo cambios en el manejo clínico en un 79,9% de los niños en los que se llegó a un diagnóstico, lo que implica que el cálculo de su porcentaje se limita solo a los pacientes diagnosticados, y no al total de la cohorte¹¹. Aunque en muchos casos el cambio en el manejo clínico tiene lugar en pacientes en los que se llega a un diagnóstico, descartar una causa genética también puede influir en el manejo clínico de los pacientes. Dimmock et al. (2021) enseñan como en un caso en el que no se identificó una causa genética, el resultado negativo facilitó la adecuación de medidas terapéuticas en un niño que sufría convulsiones refractarias al tratamiento, y que requería una importante asistencia respiratoria¹². El estudio negativo del genoma hizo posible descartar con un alto grado de confianza todas las etiologías genéticas de convulsiones neonatales tratables, permitiendo a los padres tomar la decisión informada de trasladar a su hijo a cuidados paliativos. De este modo, teniendo en cuenta el total de casos de

la cohorte de De Castro et al. (2020) para calcular el porcentaje de niños en los que se produjo un cambio en el manejo, obtendríamos cambios en el 30,3%, una cifra comparable al 32,5% identificado en nuestra cohorte. Otro de los factores que contribuye a las diferencias en los tiempos de respuesta observados entre ambos estudios es el equipo empleado en la secuenciación. En nuestro centro se utilizó un HiSeq 4000 (Illumina), un equipo de alto rendimiento capaz de secuenciar simultáneamente hasta 48 exomas por carrera y con una alta rentabilidad. En el estudio de De Castro et al. (2020) se empleó un equipo NextSeq 500 (Illumina) con una capacidad de secuenciación inferior y un mayor coste de secuenciación por muestra, pero más ágil para ofrecer tiempos de respuesta más rápidos. En el momento en que se realizó nuestra investigación, muchas de las patologías en nuestro centro se abordaban mediante paneles de genes. La elevada capacidad del equipo de secuenciación utilizado repercutió en el tiempo de procesamiento de los exomas ya que, para optimizar el coste de la carrera, se requería completar la capacidad del equipo con numerosas muestras de paneles, obteniéndose mayores tiempos promedio de respuesta en la secuenciación. Estos datos reflejan la dificultad de incorporar la rES/rGS en la rutina diagnóstica habitual, así como el margen de mejora que posibilitaría la obtención de tiempos de respuesta más reducidos.

Nuestros datos también muestran como el diagnóstico precoz favorece un asesoramiento genético temprano en la mayor parte de los casos diagnosticados y permite la posibilidad de planificación familiar, que es decisiva para las familias con un hijo gravemente enfermo o fallecido.

Por último, además de las alteraciones de secuencia, hemos podido identificar alteraciones cromosómicas y alteraciones estructurales en desequilibrio que habitualmente son diagnosticadas con otros abordajes, apoyando la utilidad de las técnicas basadas en secuenciación masiva como herramienta diagnóstica de primera línea en este grupo de pacientes¹³.

Conclusiones

La medicina genómica en niños que ingresan en las UCIN y UCIP tiene el potencial de proporcionar diagnósticos más rápidos y precisos, mejorando el manejo clínico, el acceso a tratamientos o terapias de precisión y favoreciendo la incorporación de la medicina personalizada a estos ámbitos asistenciales, lo que redundará en un mejor pronóstico y menor morbimortalidad. A su vez, la adopción de la medicina genómica en la práctica clínica plantea retos como el coste de los estudios y de los equipos, la necesidad de infraestructuras para el almacenamiento, procesamiento, análisis e interpretación de los datos, la protección de la privacidad y la seguridad de los datos, entre otros. Son esenciales perfiles profesionales como bioinformáticos, asesores genéticos y genetistas clínicos y de laboratorio para garantizar que la información genómica se gestiona de forma eficaz y ética en la atención al paciente. En particular, el papel del genetista clínico es clave en la interpretación y validación de los resultados desde una perspectiva médica, actuando como puente entre los datos genómicos y su aplicación a la clínica directa, y asegurando que las decisiones asistenciales derivadas de los estudios genéticos estén sustentadas

en un juicio clínico especializado. Es importante que los hospitales que no cuenten con la infraestructura necesaria para realizar estos estudios genómicos internamente puedan externalizar las muestras a otros centros de referencia, garantizando así el acceso a este procedimiento diagnóstico. Por último, estudios como este pueden servir de base para la discusión con las autoridades competentes sobre la inclusión de estos estudios en el catálogo de servicios del SNS.

Financiación

Este trabajo ha sido posible gracias a la financiación del ISCIII mediante los proyectos I+D+I en Salud, AES PI 19/01681, AES PI 22/701823 y AES PI 22/01743 y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Kingsmore SF, Cakici JA, Clark MM, Gaughran M, Feddock M, Batalov S, et al. A Randomized, Controlled Trial of the Analytic and Diagnostic Performance of Singleton and Trio, Rapid Genome and Exome Sequencing in Ill Infants. *Am J Hum Genet.* 2019;105:719–33.
2. Ceyhan-Birsoy O, Murry JB, Machini K, Lebo MS, Yu TW, Fayer S, et al. Interpretation of Genomic Sequencing Results in Healthy and Ill Newborns: Results from the BabySeq Project. *Am J Hum Genet.* 2019;104:76–93.
3. Malam F, Hartley T, Gillespie MK, Armour CM, Bariciak E, Graham GE, et al. Benchmarking outcomes in the Neonatal Intensive Care Unit: Cytogenetic and molecular diagnostic rates in a retrospective cohort. *Am J Med Genet Part A.* 2017;173:1839–47.
4. Owen MJ, Wright MS, Batalov S, Kwon Y, Ding Y, Chau KK, et al. Reclassification of the Etiology of Infant Mortality With Whole-Genome Sequencing. *JAMA Netw Open.* 2023;6:e2254069.
5. Saunders CJ, Miller NA, Soden SE, Dinwiddie DL, Noll A, Alnadi NA, et al. Rapid Whole-Genome Sequencing for Genetic Disease Diagnosis in Neonatal Intensive Care Units. *Sci Transl Med.* 2012;4.
6. Daoud H, Luco SM, Li R, Li R, Bareke E, Beaulieu C, et al. Next-generation sequencing for diagnosis of rare diseases in the neonatal intensive care unit. *Can Med Assoc J.* 2016;188:E254–60.
7. Bowdin SC, Hayeems RZ, Monfared N, Cohn RD, Meyn MS. The SickKids Genome Clinic: developing and evaluating a pediatric model for individualized genomic medicine. *Clin Genet.* 2016;89:10–9.
8. Wojcik MH, Schwartz TS, Yamin I, Edward HL, Genetti CA, Towne MC, et al. Genetic disorders and mortality in infancy and early childhood: delayed diagnoses and missed opportunities. *Genet Med.* 2018;20:1396–404.
9. Elliott AM, du Souich C, Lehman A, Guella I, Evans DM, Candido T, et al. RAPIDOMICS: rapid genome-wide sequencing in a neonatal intensive care unit—successes and challenges. *Eur J Pediatr.* 2019;178:1207–18.
10. Kingsmore SF, Nofsinger R, Ellsworth K. Rapid genomic sequencing for genetic disease diagnosis and therapy in intensive care units: a review. *NPJ Genomic Med.* 2024;9:17.
11. De Castro MJ, González-Vioque E, Barbosa-Gouveia S, Salguero E, Rite S, López-Suárez O, et al. Rapid Phenotype-Driven Gene Sequencing with the NeoSeq Panel: A Diagnostic Tool for Critically Ill Newborns with Suspected Genetic Disease. *J Clin Med.* 2020;9:2362, <http://dx.doi.org/10.3390/jcm9082362>.
12. Dimmock D, Caylor S, Waldman B, Benson W, Ashburner C, Carmichael JL, et al. Project Baby Bear: Rapid precision care incorporating rWGS in 5 California children's hospitals demonstrates improved clinical outcomes and reduced costs of care. *Am J Hum Genet.* 2021;108:1231–8.
13. Clark MM, Stark Z, Farnaes L, Tan TY, White SM, Dimmock D, et al. Meta-analysis of the diagnostic and clinical utility of genome and exome sequencing and chromosomal microarray in children with suspected genetic diseases. *NPJ Genomic Med.* 2018;3:16.