

GUÍA PARA FAMILIAS · SINCRONIZADOS16P

Duplicación Distal 16p11.2 (BP2-BP3)

Qué sabemos hoy sobre esta alteración genética, explicado en lenguaje sencillo

Guía elaborada por Sincronizados16p a partir de la evidencia científica disponible

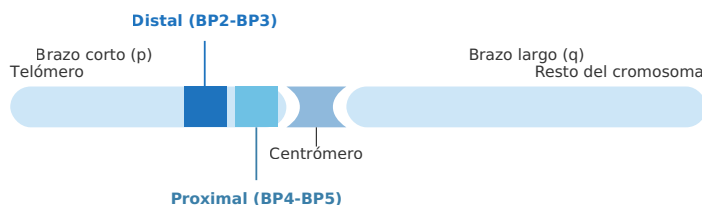
¿Qué es la duplicación distal 16p11.2?

Todos tenemos 46 cromosomas, y en cada uno hay miles de genes que funcionan como un manual de instrucciones para nuestro cuerpo. La **duplicación distal 16p11.2** ocurre cuando una persona tiene una copia de más de un pequeño fragmento del cromosoma 16 —una región llamada 16p11.2, en su parte distal, delimitada por los llamados puntos de ruptura BP2 y BP3—. Por eso a veces también se le llama **BP2-BP3**.

Esta región contiene unos nueve genes y es distinta de otra zona cercana del mismo cromosoma, la región **proximal** (BP4-BP5), que da lugar a un síndrome diferente aunque relacionado (Mitrakos et al., 2024; Vos et al., 2024). Es importante no confundirlas: buena parte de lo que se ha investigado sobre la región proximal no aplica automáticamente a la distal.

¿Y qué significa exactamente "distal" y "proximal"? Para entenderlo, ayuda saber qué es el **centrómero**: el punto donde cada cromosoma se "estrecha" un poco, y que lo divide en dos brazos, uno corto (llamado brazo p) y uno largo (llamado brazo q). La región 16p11.2 está en el brazo corto, y es precisamente una de las bandas más cercanas al centrómero de todo ese brazo. Cuando los genetistas dicen que una zona es **proximal**, quieren decir que está más cerca del centrómero; si dicen que es **distal**, es que está más lejos de él, más hacia la punta del brazo (el **telómero**). Dentro de esa misma banda 16p11.2, la región proximal (BP4-BP5) está un poco más cerca del centrómero que la región distal

(BP2-BP3) — pero la distancia entre ambas es pequeña (poco más de 1 millón de "letras" de ADN) comparada con todo el brazo corto: en conjunto, las dos están bastante cerca del centrómero (Mitrakos et al., 2024; ClinGen, 2026).



Posición aproximada (sin escala) de las dos sub-regiones del 16p11.2 en el brazo corto del cromosoma 16: la distal, en azul oscuro, y la proximal, en azul claro, ambas próximas al centrómero.

¿Por qué ocurre esta duplicación?

La región 16p11.2 tiene una estructura genética que la hace especialmente propensa a "copiarse mal" durante la formación de óvulos o espermatozoides. Los científicos llaman a esto recombinación homóloga no alélica (NAHR), y es la misma razón por la que en esta zona pueden aparecer tanto duplicaciones (un trozo de más) como deleciones (un trozo de menos) (Mitrakos et al., 2024).

Dentro de esta región, dos genes destacan especialmente:

SH2B1: participa en la regulación del peso corporal. Cuando falta (delección) se asocia a obesidad de inicio temprano; cuando está duplicado, al contrario, se asocia a bajo peso (Vos et al., 2024; Mitrakos et al., 2024).

LAT: en estudios con animales, este gen parece ser el principal responsable de que el cerebro se desarrolle con un tamaño menor de lo habitual (microcefalia) cuando hay una copia de más (Loviglio et al., 2017b).

La duplicación se transmite de padres a hijos con un patrón **autosómico dominante**: basta una sola copia alterada para que puedan aparecer síntomas. Pero puede aparecer por primera vez en la persona afectada (*de novo*) o heredarse de un padre o madre portador que, a veces, apenas tiene síntomas (Mitrakos et al., 2024; Simons Searchlight, 2025).

¿Está confirmado que esta duplicación causa los síntomas?

Esta es una pregunta que muchas familias se hacen, y la respuesta honesta es: todavía no del todo, al menos no con la misma certeza que en la delección de esta misma región.

ClinGen, la organización internacional de referencia que evalúa cómo de sólida es la evidencia detrás de cada alteración genética, ha revisado ambos reordenamientos de esta región (evaluación de marzo de 2026). Para la **delección**, considera que hay evidencia suficiente para calificarla como causante de enfermedad. Para la **duplicación**, en cambio, la evidencia disponible es todavía escasa: hay estudios que muestran que aparece con más frecuencia en personas con dificultades del desarrollo que en la población general, pero el número de casos estudiados en profundidad sigue siendo pequeño y los síntomas descritos varían mucho de una persona a otra (ClinGen, 2026).

Esto explica que, en la práctica, algún informe genético clasifique esta duplicación como «**variante de significado incierto**» (**VUS**) en lugar de «patogénica». No significa que la alteración no importe, sino que la ciencia todavía no tiene suficientes datos para afirmar con total seguridad, en cada caso concreto, qué papel exacto juega en los síntomas de esa persona —sobre todo si no ha aparecido *de novo* o si no hay otro dato que refuerce la sospecha.

Ni siquiera sabemos con certeza qué porcentaje de personas portadoras llega a tener síntomas relacionados (lo que los genetistas llaman *penetrancia*). Las estimaciones disponibles van desde un 11 % (Rosenfeld et al., 2013; Kendall et al., 2019) hasta un 2,7 % si se mira solo la discapacidad intelectual (Goh et al., 2026, un estudio muy reciente). Si el informe genético de tu familia dice VUS, lo mejor es comentarlo con vuestro genetista clínico, que podrá valorar el caso concreto.

¿Cuántas personas tienen esta duplicación?

No lo sabemos con precisión, y preferimos decíroslo así en lugar de dar una cifra que suene más segura de lo que realmente es. Los estudios disponibles son pequeños y varían mucho entre sí, así que aquí os contamos los casos reales descritos en cada estudio, en lugar de ofrecer una única cifra de prevalencia.

En un estudio sobre escoliosis en adolescentes, de casi 1.200 chicos y chicas sin problemas del neurodesarrollo, al menos 8 tenían esta duplicación (Sadler et al., 2019). En un estudio mucho más grande sobre trastornos del desarrollo, apareció en 29 de cada 29.085 personas estudiadas (Coe et al., 2014). En una revisión de 100 personas con alteraciones del 16p11.2 en Países Bajos, solo 3 tenían la duplicación distal (Vos et al., 2024). Y en una serie de 1.600 pacientes en Grecia remitidos por trastornos del desarrollo, solo 1 tenía esta duplicación (Mitrakos et al., 2024).

El registro internacional Simons Searchlight ha identificado más de 100 personas en el mundo con esta variante desde que empezó a recopilar datos, aunque esta cifra no nos dice cuántas hay en total, porque depende de quién decide inscribirse voluntariamente (Simons Searchlight, 2025).

Lo que sí podemos decir con seguridad es que se trata de una enfermedad rara: en España y la Unión Europea, se considera «rara» cualquier enfermedad que afecte a menos de 1 de cada 2.000 personas (Instituto de Salud Carlos III, s.f.). La delección de esta misma región sí tiene ficha propia en Orphanet, el catálogo europeo de enfermedades raras (ORPHA:261222), pero la duplicación distal todavía no tiene un código propio. Esto no es solo porque haya pocos casos descritos: como has visto un poco más arriba, la evidencia científica sobre su papel causal (recuerda, triplosensibilidad = 1, «evidencia escasa» según ClinGen) todavía no es suficiente para reconocerla como una entidad clínica propia y diferenciada, a diferencia de la delección (haploinsuficiencia = 3, «evidencia suficiente») (ClinGen, 2026; Orphanet, s.f.; Simons Searchlight, 2025).

Duplicación y delección: dos caras de la misma moneda

Algo muy curioso de esta región del cromosoma 16 es que la duplicación y la delección suelen producir efectos opuestos, como un espejo. Esto se observó por primera vez en la región proximal vecina (Jacquemont et al., 2011), y después se confirmó también en la región distal (Loviglio et al., 2017a).

En un estudio con 137 familias (88 con delección y 49 con duplicación, 167 personas portadoras en total), ambas alteraciones se asociaron con más frecuencia de trastorno del espectro autista que en la población general —26 % en familias con delección y 22 % en familias con duplicación, frente a un 1,5 % en la población general— pero con efectos contrarios en el peso y el tamaño de la cabeza: la delección se asocia a más peso y cabeza más grande (macrocefalia), y la duplicación a menos peso y cabeza más pequeña (microcefalia) (Loviglio et al., 2017a). Esto se confirmó también en la cohorte holandesa: los portadores de delección tuvieron el fenotipo de obesidad más

marcado de todo el estudio, mientras que los de duplicación mostraron sistemáticamente menos peso, talla y perímetro cefálico de lo esperado (Vos et al., 2024).

¿Qué síntomas pueden aparecer?

La mejor fuente que tenemos sobre los síntomas de la duplicación distal es el registro internacional Simons Searchlight, que reúne información aportada por las propias familias. Aquí usamos su actualización más reciente (julio de 2026), con datos de 37 personas. Es una muestra pequeña, así que en lugar de dar porcentajes —que pueden sonar más precisos de lo que realmente son— os contamos cuántas de esas 37 personas presentan cada síntoma (Simons Searchlight, 2026):

Desarrollo, aprendizaje y conducta

Retraso del habla y/o del lenguaje: 20 de 37 personas.

Ansiedad: 19 de 37 personas.

Retraso global del desarrollo y/o discapacidad intelectual: 14 de 37 personas.

Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH): 15 de 37 personas.

Trastorno del espectro autista (TEA): 9 de 37 personas.

Trastorno obsesivo-compulsivo (TOC): 6 de 37 personas.

El propio registro Simons Searchlight menciona también la **esquizofrenia** entre las posibles condiciones asociadas, aunque sin dar un número concreto de casos. El estudio más grande y específico que existe sobre este tema (Guha et al., 2013) encontró que el riesgo de esquizofrenia está claramente aumentado

en personas con la **delección** distal, pero no en personas con la **duplicación**: en ese estudio, la duplicación apareció solo en una persona sin esquizofrenia y en un padre o madre sano. Es decir, hoy por hoy no hay evidencia sólida de que la duplicación —a diferencia de la delección— aumente el riesgo de esquizofrenia.

Sistema nervioso

| **Microcefalia (perímetro cefálico pequeño):** 7 de 37 personas.

| **Hipotonía (tono muscular bajo):** 6 de 37 personas.

| **Problemas de coordinación:** 8 de 37 personas.

| **Convulsiones / epilepsia:** 2 de 37 personas.

| **Trastorno del movimiento:** 2 de 37 personas.

| **Tono muscular alto (hipertonía):** 1 de 37 personas.

Crecimiento y peso

Como ya has visto más arriba, lo más característico es justo lo contrario de lo que se ve en la delección: bajo peso y cabeza pequeña, en vez de obesidad y cabeza grande (Loviglio et al., 2017a; Vos et al., 2024).

Columna vertebral: riesgo de escoliosis

Uno de los hallazgos más consistentes sobre esta duplicación es que aumenta el riesgo de escoliosis (curvatura de la columna) en la adolescencia. En un estudio con más de 92.000 personas del sistema sanitario estadounidense Geisinger, el 30 % de los portadores de esta duplicación tenían escoliosis, frente al 7,6 % de quienes no la tenían: un riesgo unas 4 veces mayor (Sadler et al., 2019). Todavía no se sabe con certeza qué gen exacto de la región es

responsable, aunque SH2B1 es el principal candidato (Sadler et al., 2019). Por eso, revisar la espalda de forma periódica es una de las recomendaciones de seguimiento para las personas con esta duplicación.

Aparato digestivo

El estreñimiento es el síntoma digestivo más frecuente: lo presentan 10 de las 37 personas de la última actualización del registro. También se han descrito diarrea (5 de 37), reflujo (4 de 37), síndrome de intestino irritable (5 de 37), enfermedad celíaca (2 de 37) y enfermedad inflamatoria intestinal (1 de 37) (Simons Searchlight, 2026).

¿Por qué cada persona es tan distinta, incluso en la misma familia?

Esto es algo que muchas familias notan enseguida: dos personas con exactamente la misma duplicación pueden tener cuadros clínicos muy diferentes, incluso dentro de la misma familia (Mitrakos et al., 2024). Un padre o madre portador puede tener síntomas muy leves, o ninguno, mientras que su hijo o hija con la misma alteración presenta un cuadro mucho más evidente.

Por eso, si el cuadro clínico de una persona es muy marcado, merece la pena que el genetista descarte que exista alguna otra alteración genética adicional (lo que se llama «doble diagnóstico»), porque a veces es esa segunda alteración —y no solo la duplicación 16p11.2— la que explica la mayor gravedad. Esto se ha visto en varios casos descritos en la literatura (Mitrakos et al., 2024; Vos et al., 2024).

Si tengo esta duplicación, ¿qué probabilidad hay de que otro hijo la tenga?

Al ser una condición autosómica dominante, cada embarazo de una persona portadora tiene, en teoría, un 50 % de probabilidades de transmitir la misma duplicación. Si ninguno de los dos progenitores es portador (es decir, apareció de novo en vuestro hijo o hija), el riesgo de que un futuro hermano o hermana la

tenga es, en promedio, de solo el 1 % —algo más que en la población general, por la posibilidad, poco frecuente, de que alguno de los progenitores tenga la alteración solo en una parte de sus células reproductoras (mosaicismo) (Simons Searchlight, 2025).

Por todo esto, es muy recomendable que ambos progenitores se hagan también el estudio genético, y que consultéis con un asesor genético para entender bien el riesgo en vuestro caso concreto (Simons Searchlight, 2025; Mitrakos et al., 2024).

¿Cómo se diagnostica y qué se puede hacer?

El diagnóstico se hace con una prueba llamada microarray cromosómico (o array-CGH), la prueba de primera línea cuando hay discapacidad intelectual, retraso del desarrollo o varias anomalías congénitas a la vez (Vos et al., 2024). Es importante saber que las personas con esta duplicación no suelen tener rasgos físicos característicos que permitan «reconocerla a simple vista»: por eso el diagnóstico depende del estudio genético, no de la exploración física (Simons Searchlight, 2025).

Hoy no existe un tratamiento dirigido a la causa genética. El seguimiento es sintomático y multidisciplinar, y suele incluir (Simons Searchlight, 2025):

- Genética clínica y asesoramiento genético familiar.

- Valoración del desarrollo y la conducta, con atención temprana (fisioterapia, terapia ocupacional, logopedia) cuanto antes, idealmente antes de empezar el colegio.

- Adaptaciones curriculares si hay dificultades de aprendizaje.

- Seguimiento neurológico, sobre todo si aparecen convulsiones.

Revisiones periódicas de la espalda para detectar escoliosis a tiempo (Sadler et al., 2019).

Seguimiento del crecimiento (peso, talla, perímetro cefálico) y apoyo nutricional si hace falta.

Investigación en marcha y dónde encontrar apoyo

El registro Simons Searchlight es el principal esfuerzo internacional para reunir datos sobre esta duplicación (y otras más de 175 variantes raras del neurodesarrollo). Es un estudio en marcha desde 2010 y sigue abierto a nuevas familias (ClinicalTrials.gov, identificador NCT01238250; ClinicalTrials.gov, s.f.).

También puedes encontrar información y apoyo en la organización 16p11.2 Genetic Foundation (16pfoundation.org) (Simons Searchlight, 2025).

Y, por supuesto, desde Sincronizados16p estamos impulsando activamente el registro de las familias afectadas por esta duplicación en el Registro Nacional de Enfermedades Raras del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Cuantas más familias nos registremos, más fácil será saber realmente cuántas somos, impulsar estudios sobre esta duplicación y conseguir protocolos de atención sanitaria adaptados (Instituto de Salud Carlos III, s.f.).

Registro Nacional de Enfermedades Raras (ISCIII)

En resumen

La duplicación distal 16p11.2 (BP2-BP3) es una alteración genética rara y todavía poco conocida, que puede acompañarse de dificultades del desarrollo (lenguaje, aprendizaje, atención), un patrón de crecimiento con bajo peso y cabeza pequeña, y un riesgo claramente mayor de escoliosis. La evidencia científica sobre su papel exacto en los síntomas todavía está en construcción, y

cada persona portadora puede tener un cuadro muy distinto, incluso dentro de la misma familia. Por eso el diagnóstico genético es imprescindible, y por eso cada nueva familia que se suma a los registros —como el de Simons Searchlight o el Registro Nacional de Enfermedades Raras— ayuda a construir un conocimiento más sólido para todas.

Fuentes y bibliografía completa

Esta guía se basa en los estudios científicos y fuentes oficiales que citamos a lo largo del texto. Si quieres consultarlos directamente, aquí tienes la referencia completa de cada uno:

ClinGen. (2026, marzo). *16p11.2 recurrent region (distal, BP1-BP3, BP2-BP3, or BP1-BP4) (includes SH2B1)* [curación de sensibilidad a la dosis génica, ISCA-37486]. ClinGen Dosage Sensitivity Map. <https://search.clinicalgenome.org/kb/gene-dosage/region/ISCA-37486>

ClinicalTrials.gov. (s.f.). *Online study of people who have genetic changes and features of autism: Simons Searchlight* (NCT01238250). Biblioteca Nacional de Medicina de EE. UU. Recuperado el 22 de julio de 2026, de <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01238250>

Coe, B. P., Witherspoon, K., Rosenfeld, J. A., van Bon, B. W. M., Vulto-van Silfhout, A. T., Bosco, P., Friend, K. L., Baker, C., Buono, S., Vissers, L. E. L. M., Schuurs-Hoeijmakers, J. H., Hoischen, A., Pfundt, R., Krumm, N., Carvill, G. L., Li, D., Amaral, D., Brown, N., Lockhart, P. J., ... Eichler, E. E. (2014). Refining analyses of copy number variation identifies specific genes associated with developmental delay. *Nature Genetics*, 46(10), 1063–1071. <https://doi.org/10.1038/ng.3092>

Goh, S., Dudding-Byth, T., Pinese, M., & Kirk, E. P. (2026). Updated penetrance estimates for recurrent copy number variants – an improved definition and formula. *European Journal of Human Genetics*, 34(1), 119–127. <https://doi.org/10.1038/s41431-025-01948-0>

Guha, S., Rees, E., Darvasi, A., Ivanov, D., Ikeda, M., Bergen, S. E., Magnusson, P. K. E., Cormican, P., Morris, D., Gill, M., Cichon, S., Rosenfeld, J. A., Lee, A., Gregersen, P. K., Kane, J. M., Malhotra, A. K., Rietschel, M., Nöthen, M. M., Degenhardt, F., ... Kirov, G. (2013). Implication of a rare deletion at distal 16p11.2 in schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 70(3), 253–260. <https://doi.org/10.1001/2013.jamapsychiatry.71>

Instituto de Salud Carlos III. (s.f.). *Registro de Enfermedades Raras*. Instituto de Investigación en Enfermedades Raras (IIER). Recuperado el 22 de julio de 2026, de <https://registroraras.isciii.es/>

- Jacquemont, S., Reymond, A., Zufferey, F., Harewood, L., Walters, R. G., Kutalik, Z., Martinet, D., Shen, Y., Valsesia, A., Beckmann, N. D., Thorleifsson, G., Belfiore, M., Bouquillon, S., Champion, D., de Leeuw, N., de Vries, B. B. A., Esko, T., Fernandez, B. A., Fernández-Aranda, F., ... Froguel, P. (2011). Mirror extreme BMI phenotypes associated with gene dosage at the chromosome 16p11.2 locus. *Nature*, 478(7367), 97–102. <https://doi.org/10.1038/nature10406>
- Kendall, K. M., Bracher-Smith, M., Fitzpatrick, H., Lynham, A., Rees, E., Escott-Price, V., Owen, M. J., O'Donovan, M. C., Walters, J. T. R., & Kirov, G. (2019). Cognitive performance and functional outcomes of carriers of pathogenic copy number variants: Analysis of the UK Biobank. *The British Journal of Psychiatry*, 214(5), 297–304. <https://doi.org/10.1192/bjp.2018.301>
- Loviglio, M. N., Leleu, M., Männik, K., Passeggeri, M., Giannuzzi, G., van der Werf, I., Waszak, S. M., Zazhytska, M., Roberts-Caldeira, I., Gheldof, N., Migliavacca, E., Alfaiz, A. A., Hippolyte, L., Maillard, A. M., Jacquemont, S., ... Reymond, A. (2017a). Chromosomal contacts connect loci associated with autism, BMI and head circumference phenotypes. *Molecular Psychiatry*, 22(6), 836–849. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.84>
- Loviglio, M. N., Arbogast, T., Jønch, A. E., Collins, S. C., Popadin, K., Bonnet, C. S., Giannuzzi, G., Maillard, A. M., Jacquemont, S., Yalcin, B., Katsanis, N., Golzio, C., & Reymond, A. (2017b). The immune signaling adaptor LAT contributes to the neuroanatomical phenotype of 16p11.2 BP2-BP3 CNVs. *American Journal of Human Genetics*, 101(4), 564–577. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.08.016>
- Mitrakos, A. K., Kosma, K., Makrythanasis, P., & Tzetis, M. (2024). The phenotypic spectrum of 16p11.2 recurrent chromosomal rearrangements. *Genes*, 15(8), 1053. <https://doi.org/10.3390/genes15081053>
- Orphanet. (s.f.). *Distal 16p11.2 microdeletion syndrome* (ORPHA:261222). Recuperado el 1 de agosto de 2026, de <https://www.orpha.net/en/disease/detail/261222>
- Rosenfeld, J. A., Coe, B. P., Eichler, E. E., Cuckle, H., & Shaffer, L. G. (2013). Estimates of penetrance for recurrent pathogenic copy-number variations. *Genetics in Medicine*, 15(6), 478–481. <https://doi.org/10.1038/gim.2012.164>
- Sadler, B., Haller, G., Antunes, L., Bledsoe, X., Morcuende, J., Giampietro, P., Raggio, C., Miller, N., Kidane, Y., Wise, C. A., Amarillo, I., Walton, N., Seeley, M., Johnson, D., Jenkins, C., Jenkins, T., Oetjens, M., Tong, R. S., Druley, T. E., Dobbs, M. B., & Gurnett, C. A. (2019). Distal chromosome 16p11.2 duplications containing SH2B1 in patients with scoliosis. *Journal of Medical Genetics*, 56(7), 427–433. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2018-105877>
- Simons Searchlight. (2025). *16p11.2 distal duplication syndrome* [guía informativa]. <https://www.simonssearchlight.org/gene-guide/16p11-2-distal-duplication/>

Simons Searchlight. (2026). *Distal 16p11.2 duplication* [16p11.2 Distal Duplication Quarter 2 2026 Report]. <https://cdn.simonssearchlight.org/wp-content/uploads/2026/07/07081429/Distal-16p11.2-duplication-2026Q2.pdf>

Vos, N., Kleinendorst, L., van der Laan, L., van Uhm, J., Jansen, P. R., van Eeghen, A. M., Maas, S. M., Mannens, M., & van Haelst, M. M. (2024). Evaluation of 100 Dutch cases with 16p11.2 deletion and duplication syndromes; from clinical manifestations towards personalized treatment options. *European Journal of Human Genetics*, 32(11), 1387–1401. <https://doi.org/10.1038/s41431-024-01601-2>

La información que ofrecemos en esta página se basa en fuentes científicas y oficiales (estudios revisados por pares, ClinGen, Orphanet, Simons Searchlight e Instituto de Salud Carlos III). Tiene un fin divulgativo y nunca sustituye el consejo, diagnóstico o tratamiento de profesionales sanitarios. Si tienes dudas sobre un caso concreto, consulta siempre con tu equipo médico.