



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD



INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**FRECUENCIA DE DELECIÓN 22Q11.2 Y CORRELACIÓN  
FENOTIPO – GENOTIPO EN LA INSUFICIENCIA  
VELOFARÍNGEA EN UN GRUPO PILOTO DE PACIENTES DEL  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

QUE PRESENTA EL DR. DAVID JOSÉ DÁVILA ORTIZ DE MONTELLANO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN GENÉTICA MÉDICA

TUTORA DE TESIS: DRA. VICTORIA DEL CASTILLO RUIZ

MÉXICO, D. F. 2008



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## AGRADECIMIENTOS

***...Si yo pudiera enumerar cuánto debo  
a mis grandes maestros y compañeros,  
no me quedaría mucho en propiedad...***

## INDICE

RESUMEN

ABSTRACT

ANTECEDENTES

Características Clínicas

Etiología

Diagnóstico

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

JUSTIFICACIÓN Y USO DE LOS RESULTADOS

OBJETIVOS

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO

PROCEDIMIENTOS

RESULTADOS

Características demográficas de la muestra

Hallazgos craneofaciales – orales

Hallazgos oculares

Hallazgos en pabellones auriculares y alteraciones auditivas

Hallazgos nasales

Hallazgos cardiovasculares

Hallazgos faríngeos y de vías aéreas

Hallazgos endocrinológicos

Hallazgos autoinmunes

Hallazgos músculo – esqueléticos

Hallazgos genitourinarios / abdominales

Alteraciones neurológicas y del comportamiento

Otros hallazgos

DISCUSIÓN

CONCLUSIONES

ANEXOS

ANEXO I: Descripción de cuadro de análisis de la literatura

ANEXO II: Cuadro de análisis de la Literatura

ANEXO III: Cuestionario de recolección de información del paciente

REFERENCIAS BIBLOGRÁFICAS

Palabras clave: Insuficiencia velofaríngea, 22q11.2DS, Síndrome DiGeorge, Síndrome velo – cardio – facial.

# FRECUENCIA DE DELECIÓN 22Q11.2 Y CORRELACIÓN FENOTIPO – GENOTIPO EN LA INSUFICIENCIA VELOFARÍNGEA EN UN GRUPO PILOTO DE PACIENTES DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

Dávila Ortiz de Montellano, D. Del Castillo Ruíz, V. Jiménez Gutiérrez C.

## RESUMEN

**Antecedentes:** El síndrome por delección 22q11.2 (22q11.2DS) está caracterizado por más de 180 características que presentan expresividad variable entre los individuos afectados. El diagnóstico se basa en la sospecha clínica y se confirma mediante estudio citogenético de hibridación in situ por fluorescencia (FISH), que permite identificar la microdelección en el 85 a 95% de los pacientes afectados. Dentro de las características más constantes en este síndrome, se encuentran las alteraciones palatinas, destacando la insuficiencia velofaríngea (IVF) con una prevalencia del 30% al 36%. **Objetivo:** Describir la relación entre el fenotipo y la microdelección 22q11.2 en un grupo piloto de pacientes del Instituto Nacional de Pediatría con insuficiencia velofaríngea. **Método:** Se realizó una revisión de expedientes de pacientes con el diagnóstico de IVF que tuvieran estudios de citogenética convencional y molecular para 22q11.2 comparando las características clínicas entre aquellos pacientes con y sin delección. **Resultados:** Se incluyeron 19 pacientes para el estudio. El 52.6% fueron positivos para la delección 22q11.2 y tuvieron con mayor frecuencia talla baja y nariz piriforme, cardiopatías conotruncales, raíz nasal ancha, hélix plegado, paladar hendido submucoso, úvula bífida, alteraciones genitourinarias, abdominales y del comportamiento. **Conclusión:** El abordaje de los pacientes con delección 22q11.2 debe ser multidisciplinario, estandarizado y longitudinal, para detectar las características clínicas asociadas con el diagnóstico a fin de corregir las alteraciones susceptibles de tratamiento, prevenir complicaciones y optimizar la calidad de vida del paciente.

**Palabras clave:** Insuficiencia velofaríngea, 22q11.2DS, Síndrome DiGeorge, Síndrome velo – cardio – facial.

# FREQUENCY OF 22Q11.2 MICRODELETION AND CORRELATION PHENOTYPE - GENOTYPE IN VELOPHARINGEAL INSUFFICIENCY IN A PILOT GROUP OF PATIENTS OF THE NATIONAL INSTITUTE OF PAEDIATRICS

Dávila Ortiz de Montellano, D. Del Castillo Ruíz, V. Jiménez Gutiérrez C.

## ABSTRACT

**Antecedents:** The 22q11.2 microdeletion syndrome (22q11.2DS) is characterized by more than 180 characteristics that shows variable expressivity between the affected individuals. The diagnosis is based on the clinical suspicion and it is confirmed by fluorescence in situ hybridization (FISH), which allows identifying the microdeletion in up to 95% of the affected patients. Within the most constant characteristics in this syndrome, are the palatal alterations, emphasizing the velopharyngeal insufficiency (IVF) with prevalence from 30% to 36%. **Objective:** To describe the relation between the phenotype and the 22q11.2DS in a pilot group of patients of the National Institute of Pediatrics with velopharyngeal insufficiency. **Method:** A revision of files of patients with the diagnosis of IVF was realised that had studies of conventional and molecular cytogenetic for 22q11.2DS comparing the clinical characteristics between those patients with and without microdeletion. **Results:** 19 patients were included. The 52,6% were positive for the 22q11.2DS and had most frequently curves low and pear-shaped nose, conotruncal cardiopathies, wide nasal root, helix folded, cleaved palate submucous, bifid uvula, genito-urinary, abdominal alterations and alterations of the behavior. **Conclusion:** The approach of the patients with 22q11.2DS must be multidisciplinary, standardized and longitudinal, to detect the associate characteristics with the diagnosis in order to correct the susceptible alterations of treatment, prevent complications and optimize the quality of life of the patient.

**Key words:** Velopharyngeal insufficiency, 22q11.2DS, DiGeorge Syndrome, velocardiofacial syndrome.

## ANTECEDENTES

La delección del cromosoma 22q11.2 se considera la alteración cromosómica intersticial más frecuente en el hombre, con una incidencia calculada de 1 en 4,000 – 5,000 recién nacidos vivos<sup>1</sup>.

Botto y cols<sup>2</sup>, señalan que la incidencia de esta alteración podría ser más frecuente en población hispana, de hasta 1 en 3,800 nacimientos.

Dado que los indicadores de morbilidad: incidencia y prevalencia guardan estrecha relación, al tratarse de un padecimiento poco frecuente, la estimación real de éstos es aún desconocida y el dato varía de acuerdo a la experiencia, sensibilidad de los especialistas para su diagnóstico,<sup>3</sup> de la publicación internacional y nacional de los resultados y de la ausencia de un registro oficial y nacional de este tipo de enfermedades.

El síndrome velo–cardio–facial (VCFS; OMIM 192430)<sup>4</sup> fue caracterizado por primera vez como un síndrome independiente por Shprintzen y cols en 1978<sup>3</sup>. La correlación entre la delección y el fenotipo, se llevó a cabo entre 1991 y 1993; los pacientes descritos fueron diagnosticados como síndrome de DiGeorge<sup>i</sup> (OMIM 188400; DGS)<sup>5</sup> y VCFS<sup>ii</sup>.

Otros fenotipos asociados con la microdelección 22q11.2 son la facies característica con defectos conotruncales (OMIM188400)<sup>5</sup>, muchos casos de síndrome de Opitz G/BBB (OMIM 145410; OGS2)<sup>6</sup>, síndrome cardiorfacial de Cayler (OMIM 125520)<sup>7</sup> y algunos casos englobados como CATCH 22. Todas estas entidades presentan la misma alteración citogenética, con gran variabilidad en su expresión inter e intrafamiliar, lo que puede ocasionar que en una misma familia existan distintos cuadros y diagnósticos clínicos.

---

<sup>i</sup> Caracterizado por hipoplasia de timo y paratiroides, alteraciones del cuarto arco braquial y defectos cardíacos conotruncales.

<sup>ii</sup> Destacan defectos cardíacos congénitos, facies característica y dificultades para el aprendizaje

Dada la expresividad tan heterogénea del padecimiento, algunos autores proponen el término colectivo de síndromes por delección 22q11.2 (22q11.2DS).<sup>1,2,8,9</sup>

## **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

Dentro de las alteraciones clínicas de la 22q11.2DS<sup>1,10,11,12</sup> se identifican más de 180 (Cuadro 1) destacando que ningún paciente presenta el 100% de éstas, así como tampoco se encuentra alguna característica en el 100% de los casos, sin embargo, como grupo son las características faciales las más frecuentes.<sup>1,2,3,8</sup>

Las alteraciones del paladar se encuentran en el 75% de los casos y hasta el 8.1% de pacientes con paladar hendido solo, incluyendo el submucoso, cursan con 22q11.2DS<sup>13</sup>. Si la incidencia en población general del paladar hendido (sin labio hendido) se calcula en 7.7 en 1000, es decir, 1 en 130, entonces la frecuencia estimada en la población sería de 1 en 1600 a 2000.

La insuficiencia velo faríngea (IVF) se define como la incapacidad de oclusión del esfínter velofaríngeo, que permite el escape del aire hacia la cavidad nasal durante la emisión de fonemas, vocálicos y consonánticos, excepto para m, n y ñ que son por naturaleza nasales, se considera como la manifestación más leve dentro del espectro del paladar hendido.

Su etiología es variada, incluyendo alteraciones congénitas como las alteraciones neuromusculares, secundaria fisuras de labio y/o paladar, fisura submucosa e insuficiencia velar aislada o sindromáticas, parálisis faciales especialmente aquellas que incluyen el nervio trigémino y el facial, o bien, adquirida por perforación del velo, perforación seno maxilar, heridas, tonsilectomía, o insuficiencia velofaríngea temporal ocasionada por procesos infecciosos como difteria o gripe entre otros.



Dentro de las clínicas de alteraciones labio – palatinas, se ha observado un alto porcentaje de pacientes con labio y o paladar hendido, así como insuficiencia velofaríngea (8 a 9%) positivos para la deleción de 22q11.2, por lo que se recomienda que todo paciente con alguna de estas características, de rutina se le debería descartar dicha alteración cromosómica<sup>14</sup>.

La escala Golding – Kushner permite diagnosticar la insuficiencia velofaríngea mediante la observación indirecta por nasofibroscopía del movimiento del paladar y las paredes faríngeas; los cuales se presentan a continuación.

Estructura	Calificación	Significado clínico
Pared lateral de la faringe	0 a 0.5	Ausencia de la extrusión medial (0)
		Movimiento completo hacia la línea media (0.5)
Paladar	0 a 1	Ausencia de elevación durante la fonación (0)
		Contacto normal con la pared posterior de la faringe (1)
Pared posterior de la faringe	0 a 1	Ausencia del movimiento (0)
		Contacto con el velo del paladar (1)

Así mismo se señala si se observan pulsaciones musculares aberrantes en cada segmento y se asigna un porcentaje de acuerdo a la motilidad que se encuentra<sup>15</sup>.

En cuanto a la evaluación de la fonación, deben utilizarse fonemas fricativos, explosivos, verbales y /S/ sostenida, tanto de forma aislada, como en sílabas, frases y lenguaje espontáneo.

Para la descripción de la insuficiencia velofaríngea, se debe señalar el porcentaje del área del esfínter que queda sin cubrir, la forma del defecto (de acuerdo al patrón de cierre: coronal, sagital o circular), la localización del defecto por cuadrantes y los fonemas en los que se observa la insuficiencia velofaríngea<sup>15</sup>.

## Cuadro 1: Características clínicas descritas en 22q11.2DS<sup>10</sup>

### Hallazgos Craneofaciales / Orales

1. PH/PHS (11% - 16%)
2. Retrognatía
3. Platibasia
4. Asimetría Facial al llorar
5. Asimetría Facial estructural
6. Asimetría facial funcional
7. Cara alargada
8. Perfil aplanado
9. Anodontia congénita
10. Dientes pequeños
11. Hipoplasia de esmalte
12. Facies hipotónica
13. Comisuras hacia abajo
14. Labio hendido
15. Microcefalia
16. Fosa posterior pequeña

### Hallazgos Oculares

17. Vasos retinianos tortuosos (58%)
18. Congestión suborbital
19. Estrabismo (13%)
20. Fisuras palpebrales estrechas
21. Embriotoxon posterior (69%)
22. Disco óptico pequeño (7%)
23. Nervios corneales prominentes
24. Catarata
25. Nódulos en iris
26. Coloboma de iris
27. Coloboma de retina
28. Ojos pequeños
29. Hipertelorismo
30. Distopia cantorum
31. Pestañas superiores rizadas

### Hallazgos en Pabellones

#### Auriculares y Audición

32. Hélix plegado
33. Lóbulos fusionados
34. Pabellones acopados
35. Pabellones pequeños
36. Pabellones asimétricos
37. Otitis media de repetición
38. Hipoacusia conductiva
39. Sordera neurosensorial
40. Pits auriculares
41. Conducto auditivo externo estrecho

### Hallazgos Nasales

42. Puente nasal prominente
43. Nariz bulbosa
44. Nariz ancha (aparenta bífida)
45. Cartílagos alares estrechos
46. Narinas estrechas

### Hallazgos Cardiológicos

47. Defecto septal ventricular (13%)

48. Defecto septal atrial (3%)
49. Atresia o estenosis pulmonar
50. Tetralogía de Fallot (22%)
51. Aorta a la derecha
52. Tronco arterioso (7%)
53. Persistencia de conducto arterioso
54. Aorta interrumpida (tipo B) (15%)
55. Coartación de Aorta
56. Alteraciones de válvula aórtica
57. Arterias subclavias aberrantes
58. Anillos vasculares (5%)
59. Origen carotídeo aberrante
60. Transposición de grandes vasos
61. Atresia tricuspídea

### Alteraciones Vasculares

62. Desplazamiento medial de carótidas internas
63. Carótidas internas tortuosas
64. Venas yugulares anormales
65. Ausencia de arteria carótida o vertebral
66. Bifurcación baja de carótida común
67. Arterias vertebrales tortuosas
68. Fenómeno de Raynaud
69. Venas pequeñas
70. Alteraciones del polígono de Willis

### Hallazgos Neurológicos y Cerebrales

71. Quiste periventricular
72. Vermix cerebeloso pequeño
73. Hipoplasia/disgenesia cerebelar
74. "Brillos" en materia blanca (UBOs)
75. Hipotonía generalizada (70 – 90%)
76. Ataxia cerebelosa
77. Crisis Convulsivas
78. Evento vascular cerebral
79. Espina bífida/ meningo-mielocelo
80. Retraso psicomotor moderado
81. Cisura silviana aumentada

### Hallazgos Faríngeos / Laríngeos / Vías

#### Aéreas

82. Obstrucción de vías aéreas superiores en la infancia
83. Adenoides ausente / pequeña
84. Membrana laríngea (anterior)
85. Vía aérea faríngea larga
86. Laringomalacia
87. Hiperplasia aritenoidea
88. Hipotonía faríngea
89. Movimiento faríngeo asimétrico
90. Músculos faríngeos delgados
91. Paresia unilateral de cuerdas vocales

### Hallazgos Abdominales / Renales /

#### Gastrointestinales

92. Riñones hipo/agenesia/quísticos (37%)

## Cuadro 1: Características clínicas descritas en 22q11.2DS (Continuación)

- 93. Hirschsprung
- 94. Hernias inguinales
- 95. Hernias umbilicales
- 96. Malrotación Intestinal
- 97. Hepatoblastoma
- 98. Hernia diafragmática
- 99. Ano displásico / imperforado

#### **Hallazgos en Extremidades**

- 100. Pies y manos pequeños
- 101. Dedos fusiformes
- 102. Uñas hipoplásicas
- 103. Piel eritematosa / escamosa/ áspera
- 104. Morfea
- 105. Contracturas
- 106. Pulgar trífalángico
- 107. Polidactilia pre/postaxial
- 108. Sindactilia cutánea

#### **Problemas en la infancia**

- 109. Falla de medro (41%) /dificultad en alimentación
- 110. Vómito nasal
- 111. Reflujo gastroesofágico
- 112. Regurgitación nasal
- 113. Irritabilidad
- 114. Constipación crónica

#### **Hallazgos en Lenguaje y Expresión**

- 115. Voz hipernasal (70%)
- 116. Alt articulación de lenguaje
- 117. Retraso de lenguaje (88%)
- 118. Insuficiencia velofaríngea (35%)
- 119. Impedimento para hablar
- 120. Voz aguda
- 121. Voz ronca

#### **Hallazgos Cognitivos y de Aprendizaje**

- 122. Dificultad de aprendizaje (70 – 90%)
- 123. Dificultad de pensamiento concreto/abstracción
- 124. Baja en IQ en edad escolar (artefacto)
- 125. Inteligencia normal limítrofe (73%)
- 126. Retraso mental moderado (27%)
- 127. TDAH

#### **Alteraciones Misceláneas**

- 128. Desaturación de O<sub>2</sub> sin apnea
- 129. Trombocitopenia
- 130. Enfermedad de Bernard – Soulier
- 131. Artritis reumatoide juvenil

#### **Hallazgos Psicológicos y Psiquiátricos**

- 132. Desorden afectivo bipolar
- 133. Enf/psicosis maniaco depresiva
- 134. Cambios de humor rápidos
- 135. Alteración del estado de ánimo
- 136. Depresión
- 137. Hipomanía
- 138. Desorden esquizofrénico
- 139. Impulsividad
- 140. Afecto plano

- 141. Distimia / Ciclotimia
- 142. Esquizofrenia
- 143. Inmadurez social
- 144. Desorden obsesivo–compulsivo
- 145. Desorden generalizado de ansiedad
- 146. Fobias

#### **Hallazgos Inmunológicos**

- 147. Infecciones de vías aéreas respiratorias altas frecuentes
- 148. Infecciones de vías aéreas respiratorias altas frecuentes
- 149. Población de linfocitos T baja
- 150. Reducción de hormona tímica
- 151. Enfermedad de vías aéreas reactivas

#### **Hallazgos Genitourinarios**

- 152. Hipospadias
- 153. Criptorquidia
- 154. Reflujo genitourinario

#### **Hallazgos Endocrinológicos**

- 155. Hipocalcemia
- 156. Hipoparatiroidismo
- 157. Pseudohipoparatiroidismo
- 158. Hipotiroidismo
- 159. Talla baja
- 160. Timo ausente/hipoplásico
- 161. Hipófisis hipoplásica

#### **Hallazgos Musculoesqueléticos**

- 162. Escoliosis
- 163. Hemivértebras (19%)
- 164. Espina bífida oculta
- 165. Vértebras en mariposa (19%)
- 166. Fusión vertebral
- 167. Médula anclada
- 168. Siringomielia
- 169. Osteopenia
- 170. Alteración escapular (1.5%)
- 171. Pié equino varo
- 172. Músculos esqueléticos pequeños
- 173. Articulaciones dislocadas
- 174. Dolor crónico de piernas
- 175. Pié plano
- 176. Hiperlaxitud articular
- 177. Costillas supernumerarias
- 178. Fusiones costales

#### **Hallazgos en Piel / Tegumentos**

- 179. Abundante piel cabelluda
- 180. Piel delgada

#### **Secuencias / Asociaciones Secundarias**

- 181. Secuencia de Robin
- 182. Secuencia de DiGeorge
- 183. Secuencia de Potter
- 184. Asociación CHARGE
- 185. Holoprosencefalia (1 caso reportado)

La frecuencia de la IVF en población general no ha sido determinada y en presencia de 22q11.2DS es poco conocida, se refiere del 35% en 250 pacientes pediátricos estadounidenses con 22q11.2DS (Cuadro 2)<sup>11</sup>, en 7 de 23 casos (30.43%) estudiados en este Instituto Nacional de Pediatría (Cuadro 3)<sup>16</sup> y del 36% en el estudio de Boorman y cols en el Reino Unido que seleccionó de 144 pacientes con IVF a 50 que presentaban otra característica clínica de 22q11.2DS, lo que resulta mayor a lo esperado<sup>17</sup>.

En la búsqueda de literatura realizada sin restricción de tiempo en PubMed sólo se identificaron y sintetizaron 33 artículos sobre el tema; en todos los artículos, la relación entre la delección 22q11.2 e insuficiencia velofaríngea se encuentra presente, lo cual nos indica que existe compatibilidad de nuestra pregunta de estudio con los conocimientos existentes (plausibilidad biológica). Sin embargo, como un dato común para esta enfermedad no se encuentra reportada la magnitud o fuerza de la asociación<sup>18</sup>.

Aún cuando el nivel de evidencia del conjunto de estos artículos es bajo, existe un consenso en su etiología que permite sugerir que las manifestaciones clínicas más comunes: cardiopatías conotruncales, características craneofaciales e insuficiencia velofaríngea se deben a la delección 22q11.2, condicionada por eventos de recombinación desigual entre las secuencias ALU que flanquean dicha región, la cual debe demostrarse por técnicas citogenéticas de hibridación in situ por fluorescencia (FISH) o por estudios moleculares que son igual o más efectivos para detectarla. Se ha demostrado que la haploinsuficiencia de TBX1 es la responsable de las alteraciones cardiacas y se sospecha que la de CTLD sea la del fenotipo faríngeo y/o músculo-esquelético<sup>19</sup>.

Cuadro 2: Frecuencia de alteraciones palatinas en 250 pacientes con 22q11.2DS<sup>11</sup>

Hallazgos en paladar	% de pacientes
Incompetencia velofaríngea	35
Paladar hendido submucoso	16
Paladar hendido	11
Úvula bífida	5
Paladar hendido y labio hendido	2
Requieren seguimiento*	14
Normal	17

McDonald-McGinn y Cols.

\*Pacientes sin alteración estructural palatina pero que por ser muy jóvenes no pudieron ser evaluados en el aspecto del lenguaje.

Cuadro 3: Hallazgos cráneo-faciales en 66 pacientes con estudio de FISH para 22q11.2<sup>16</sup>

Hallazgos en paladar	22q11.2DS (+) N/23	22q11.2DS (-) N/14	Nivel de Significancia P
Microcefalia	2	3	1.00
Asimetría facial	1	3	1.00
Craneosinostosis	1	1	1.00
Facies larga*	5	2	0.045
Microstomía	2	0	1.00
Paladar hendido (PH)	3	9	0.519
Labio y paladar hendidos (LPH)	5	2	0.801
PH submucoso	4	10	0.755
Úvula Bífida	6	5	0.171
Insuficiencia velofaríngea (IVF)	7	3	0.02
Retrognatía*	8	5	0.048
Web laríngeo	0	1	1.00
Comisuras bucales Hacia abajo	3	3	0.413

Piña-Avilés y Cols.

\*Comparación de proporciones mediante el estadístico de contraste  $X^2$ .

## ETIOLOGÍA

Las estructuras afectadas son aquellas que derivan de los arcos y bolsas braquiales y que reciben contribución de la cresta neural. Este mismo fenotipo se puede lograr mediante la interrupción de la migración de las células neurales en ratones, lo que lleva a la teoría de que los genes incluidos en la región 22q11.2 tienen implicaciones en el desarrollo de la cresta neural anterior o en células relacionadas con la organogénesis de las estructuras afectadas en 22q11.2DS<sup>20</sup>.

Dentro de los genes situados en esta región (Cuadro 4), se han propuesto varios genes candidatos, sin embargo no se ha podido demostrar la contribución específica de cada uno para la variabilidad fenotípica descrita. Se ha demostrado la mayor implicación de los factores genéticos en el desarrollo de los derivados de los arcos faríngeos, especialmente a TBX1, -miembro de la familia t-box- como uno de los principales candidatos, ya que mutaciones en su homólogo *tbx-1* es responsable del síndrome VDF/DGS en ratones; otros estudios identifican a CLTD como candidato para el fenotipo facial y, especialmente, la hipotonía asociada así como la insuficiencia velofaríngea<sup>20,21,22</sup>.

Entre el 85 - 95% de los pacientes con 22q11.2DS presentan una región deletada de ~3Mb, en el 7-8% se puede observar la pérdida de ~1.5Mb y en raros casos, ocurre la pérdida de una región aún más pequeña detectable sólo por técnicas de biología molecular. Esta región involucra varios genes y de acuerdo al tamaño de la microdelección se pueden condicionar por haploinsuficiencia las distintas manifestaciones descritas<sup>9,10</sup>.

El 90 y el 95% de los casos son mutaciones de novo<sup>1-9</sup> con un riesgo de recurrencia mínimo ~1%, aunque ya se ha descrito recurrencia por probable mosaicismo germinal<sup>23</sup>. El 5 al 10% restante corresponde a casos familiares, con transmisión autosómica dominante a través de un progenitor afectado

generalmente con manifestaciones mínimas y con un riesgo del 50% en cada embarazo.

Mediante estudios de recombinación realizados en padres de pacientes con 22q11.2DS, fue posible determinar un exceso de eventos de recombinación en esta región lo que sugiere su origen por entrecruzamiento desigual<sup>1,3,4,24,25</sup>.

Debido a que en dicha región existen por lo menos 8 copias repetidas en bajo número (LCR), de una extensión aproximada de ~225 – 400Kb, con una homología entre sí de 97 y 98%, de las cuales 4, denominadas LCR22A (LCR22 – 2), LCR22B (LCR22 – 3a), LCR22C (LCR22 – 3b) y LCR22D (LCR22 – 4), que se localizan en las zonas que flanquean la región más frecuentemente deletada<sup>26</sup>. McDemid y cols.<sup>27</sup> postulan que LCR22A y LCR22D son las responsables hasta del 90% de las deleciones de 3Mb y también de las duplicaciones cromosómicas, mientras que LCR22B y LCR22C lo son de las deleciones de ~1.5Mb en algunos pacientes por eventos de recombinación no homóloga.

A pesar de esto, en el 5 – 10% de los pacientes no es posible detectar la deleción ni mutaciones puntuales en los genes que se suponen involucrados, por lo que se sugiere heterogeneidad genética<sup>20</sup>.

Cuadro 4: Genes localizados en la región 22q11.2<sup>28</sup>

Gen	Proteína	Alteración asociada
GGT1, GTG	Gamma-glutamyltransferasa-1	Glutationinuria
LZTR1	Regulador similar a cremallera de leucina tipo 1	
GGT2	Gamma-glutamyltransferasa-2	
ADORA2A	Receptor Adenosin A2a	
ATP6V1E1, ATP6E	ATPasa, transportador de H <sup>+</sup> , lisosomal, 31kD, V1subunidad E 1	
BID	Dominio de interacción BH3 agonista de muerte	
CDC45L, CDC45L2	División de ciclo celular 45, S. Homólogo similar a <i>Cerevisiae</i>	
CECR2	Región candidata de syndrome de ojo de gato 1	
CECR2, KIAA1740	Región candidata de syndrome de ojo de gato 2	
CLDN5, TMVCF, AWAL	Claudin-5 (proteína transmembranal ausente en 22q11DS)	
COMT	Catecol-O-methyltransferasa	Susceptibilidad a esquizofrenia y desorden de pánico
CLTCL1, CLTD	Polipeptido de cadena pesada similar a Clatrina 1	
DDT	D-dopacromo tautomerasa	
DGCR2, IDD	Región crítica de Sx DiGeorge 2 (proteína integral de membrana)	
DGCR8	Región crítica de Sx DiGeorge 8	
DGSI	Gen crítico de Sx DiGeorge	
GNAZ	Proteína de unión a guanine (proteína G), polipéptido alfa Z	
GNB1L, WDR14	Proteína tipo beta 1 de unión a guanine	
GP1BB	Glicoproteína Ib, beta polipéptido	Síndrome de Bernard-Soulier tipo B, Enfermedad de plaquetas gigantes aislada.
GSCL	Proteína silimilar a goosecoid	
GSTT1	Glutation S-transferasa theta-1	
GSTT2	Glutation S-transferasa theta-2	
HIC2, HRG22, KIAA1020	Hipermetilado en cáncer 2	
IGLV	Región variable de cadenas lambda ligeras	
IGLJ	Region J de cadenas lambda ligeras	
IGLC1, IGLC	Región constante de cadenas lambda ligeras	
MAPK1, PRKM1, ERK2	Protein cinasa 1 activada por mitógenos	

Online Mendelian Inheritance in Man Gene Map



**Cuadro 4: Genes localizados en la región 22q11.2 (Cont.)<sup>28</sup>**

Gen	Proteína	Alteración asociada
MIF	Factor inhibitorio de migración de macrófagos	Susceptibilidad a artritis reumatoide, sistemática juvenil.
MMP11, STMY3	Metaloproteínasa de matriz 11 (stromelysin 3)	
MYH9, MHA, FTNS, DFNA17	Miosina polipeptidasa pesada – 9 , no muscular	Anomalía de May-Hegglin, Sx Fechtner, Sx Sebastian, sordera AD 17, Sx Epstein, macrotrombocitopenia y sordera progresiva
OGS2, BBBG2, GBBB2	Síndrome Opitz G, tipo II	Sx Opitz G, tipo II
PCQAP, TIG1, ARC105	PC2 proeína asociada a glutamina/Q	
PRODH, PRODH2, SCZD4	Prolina deshidrogenasa (prolina oxidasa)	Hiperprolinemia, tipo I, Susceptibilidad a esquizofrenia
RAB36	Familia RAS número 36	
RTDR1	Proteína 1 deletada en tumor rabdoide	
SDF2L1	Factor tipo 2 derivado de células estromales	
SEPT5, PNUTL1, CDCREL	Septina 5	
SLC7A4, CAT4	Familia 7 de acarreadores de soulutos (transportador de aminoácidos catiónicos sistema y+) proteína 4	
SLC25A18, GC2	Familia 25 de acarreadores de soulutos (acarreador mitocondrial de glutamato) tipo 18	
SNAP29, CEDNIK	Proteína asociada a sinapsis, 29kD	Disgenesia cerebral, neuropatía, ictiosis y keratoderma palmoplantar
UFD1L	Proteína similar a degradadora por fusión de ubiquitina tipo 1	
TBX1, DGS, CTHM, CAFS, TGA, DORV, VCFS, DGCR	T-box 1	Susceptibilidad a cardiopatías conotruncales.
TXNRD2, TRXR2, SELZ	Tioredoxina reductasa 2	
UPB1, BUP1	Beta-ureidopropionasa	Deficiencia de beta-ureidopropionasa
USP18, UBP43, ISG43	Proteasa específica de Ubiquitina 18	
VPREB1, IGI, VPRES	Gen de linfocitos Pre-B 1	
YPEL1	Tipo Yippe 1	
ZNF69	Proteína de dedo de zinc 69 (Cos5)	
ZNF70	Proteína de dedo de zinc 70 (Cos17)	
ZNF71	Proteína de dedo de zinc 71 (Cos26)	
ZNF74	Proteína de dedo de zinc 74	

Online Mendelian Inheritance in Man Gene Map

## DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico de 22q11.2DS es necesaria la sospecha en base a las características clínicas, donde las dismorfias faciales, las cardiopatías conotruncales y alteraciones palatinas son las más importantes, por lo que se recomienda el análisis citogenético siempre que se sospeche dicha alteración<sup>29,30</sup>. Previo al diagnóstico y alteraciones por citogenética molecular es necesario descartar otras alteraciones por citogenética convencional con bandas CTG.

Posteriormente se realiza la confirmación mediante estudios de citogenética molecular con técnica de hibridación in situ con fluorescencia (FISH) de secuencia única para la región 22q11.2, TUPLE que abarca los loci 3'TUPLE1 (HIRA), D22S751, D22S983E, con control D22S1056<sup>31</sup>. Mediante esta técnica, es posible identificar delección en un 85 – 95% de los casos<sup>32</sup> la sensibilidad depende del tamaño y secuencia de la sonda<sup>33</sup>, siendo no detectables aquellas delecciones menores a 1.5 Mb, por lo que se considera un método directo y eficiente para la detección de 22q11.2DS<sup>34</sup>.

Actualmente las sondas de secuencia única para identificar esta delección son de marcaje directo, donde es posible visualizarse el fluorocromo inmediatamente después de realizarse el lavado posthibridación.

Al analizar la muestra biológica a través de un microscopio de fluorescencia normalmente se debe observar dos señales fluorescentes, una en cada par de homólogos, cuando sólo se observa una señal fluorescente, indica que un cromosoma carece de dicha región, demostrándose así la haploinsuficiencia.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

No se han realizado estudios adecuados para estimar la prevalencia e incidencia de este síndrome en la población abierta.

La distribución parece ser universal, afectando a todos los grupos étnicos sin preferencia de sexo, especialmente entre población pediátrica con cardiopatías complejas y defectos mayores al nacimiento.

Bajo la denominación de Enfermedades Raras (ER) o de baja prevalencia, se agrupan un conjunto amplio de enfermedades heterogéneas, sobre las que se tiene un conocimiento incompleto, que afectan a un número de personas desconocido y que plantean un desafío en términos de salud pública debido a la ausencia de información sobre su magnitud, evolución y tendencias, al hecho de presentar muchas de ellas, un curso crónico e invalidante, que precisan intervenciones multidisciplinarias, y al impacto negativo que producen sobre las personas afectadas y sus familias<sup>35</sup>.

La definición de enfermedad rara está basada en la prevalencia, fijada en la Unión Europea en un número de afectados menor a 5 por cada 10.000 habitantes. Otros países, como Estados Unidos o Japón, establecen tasas diferentes<sup>36</sup>.

Estas enfermedades presentan un problema médico nuevo, pues es necesario aprender a reconocer la excepción que suponen, progresar en el conocimiento de estas enfermedades, compartir la información y la experiencia y organizar redes de apoyo, que sería una de las tareas claves que podrían desempeñar los centros de referencia, que constituyen una demanda clara de los afectados.

La región 22q11.2 es una de las regiones cromosómicas que presenta más eventos de recombinación no homóloga del genoma humano, siendo mayor a lo esperado por el azar.

Esto parece estar ocasionado por la presencia de regiones de copias repetidas (LCR) denominados LCR22A (LCR22 – 2), LCR22B (LCR22 – 3a), LCR22C (LCR22 – 3b) y LCR22D (LCR22 – 4), que guardan entre sí una homología entre el 97 y 98%.

Actualmente existe literatura científica, que aunque el nivel de evidencia y recomendación clínica es baja, se acepta como fundamento para establecer como etiología la deleción 22q11.2.

Hasta el momento, mediante el estudio de modelos animales, se ha señalado a TBX-1 como el gen candidato causante de este síndrome, especialmente en lo que se refiere al fenotipo cardiaco.

Otros estudios identifican a CLTD como candidato para el fenotipo facial y, especialmente, la hipotonía asociada así como la insuficiencia velofaríngea.

Hasta el momento no se ha logrado establecer correctamente la incidencia y prevalencia del síndrome, así mismo, se desconoce con exactitud la fisiopatología y la contribución individual de los genes involucrados para el fenotipo y el por qué de la variabilidad fenotípica inter e intrafamiliar.

Con excepción de aquellos pacientes que presentan un cuadro clínico muy sugestivo y aquellos con cardiopatía congénita conotruncal en presencia de otras dismorfias faciales asociadas la gran variabilidad clínica condiciona que aún no se ha establecido una ruta crítica que permita establecer criterios sobre a que pacientes se les debe o no realizar el estudio citogenético molecular como primera opción. No se ha encontrado una solución que pueda ofrecer una cura al síndrome de 22q11.2DS, por lo que las estrategias se basan en técnicas quirúrgicas, rehabilitación y tratamiento médico de las complicaciones que presenta cada paciente dependiendo de las alteraciones que presenta.

Las perspectivas actuales se basan en el diseño de estrategias para facilitar tanto el diagnóstico clínico como molecular de la enfermedad, así como

la aplicación de nuevas tecnologías (como PCR en tiempo real) para establecer tanto diagnóstico como la incidencia real en la población, con el objetivo de poder brindar asesoramiento genético a los pacientes y familias afectadas.

Las direcciones futuras de investigación e impacto a las políticas clínicas y de salud pública deben estar encaminadas a<sup>35</sup>.

1. Mejorar el conocimiento sobre las mismas,
2. Fomentar la creación de una red de información coherente y complementaria sobre las enfermedades poco comunes,
3. Facilitar el acceso a la información, especialmente a los profesionales de la sanidad, los investigadores y las personas afectadas directa o indirectamente por estas enfermedades,
4. Reforzar la colaboración traslacional entre el voluntariado y las organizaciones profesionales que prestan asistencia a estas personas,
5. Garantizar una gestión adecuada de las agrupaciones témporo-espaciales de enfermos o clusters de afectados,
6. Favorecer la vigilancia de las enfermedades poco comunes

## **JUSTIFICACIÓN Y USO DE LOS RESULTADOS**

Cabe señalar que tanto la Ley General de Salud y el Programa Nacional de Salud (PRONSA) 2007-2012<sup>37</sup> no ubican como una prioridad de investigación a los padecimientos congénitos o de origen genético. Pese a ello, la Subsecretaría de Innovación y Calidad esta pugnando para dar atención a padecimientos raros y poco frecuentes y cuya atención sea universal, como son las enfermedades de Gaucher, Fabry, Mucopolisacaridosis Tipo I (MPS-I), Pompe.

De acuerdo al Programa de Acción de Investigación en Salud (PAIS)<sup>38</sup>, en la Estrategia 1. Vincular el quehacer de los investigadores en salud con las prioridades nacionales de salud, el inciso a sobre los problemas de salud más pertinentes del país se identifica a los padecimientos congénitos o de origen

genético (cardiopatías congénitas, fibrosis quística, alteraciones cromosómicas, alteraciones genéticas) como una prioridad. A su vez, este tipo de padecimientos se relacionan con otros problemas, también prioritarios como los trastornos psiquiátricos o neurológicos (ansiedad, trastornos depresivos, anorexia nerviosa, bulimia, enfermedad de Alzheimer, demencias vasculares, enfermedad de Parkinson, epilepsia).

Por otro lado, dentro de las líneas de investigación suscritas en el Mapa de Ruta de Reingeniería de la actual Dirección General y de Investigación del Instituto Nacional de Pediatría (INP), también se identifica a las enfermedades hereditarias y congénitas entre los diez (10) principales padecimientos de interés para la atención clínica y para el desarrollo de investigación. Es relevante subrayar que en las estadísticas internas del Instituto Nacional de Pediatría la primera causa de atención y mortalidad se ubica a los defectos o anomalías congénitas<sup>39</sup>.

El estudio se considera factible ya que cuenta con el número adecuado de individuos. La información procedente del servicio de Foniatría de este instituto nos permite cuantificar el diagnóstico por nasofibroscopía de entre 30 y 40 pacientes por año.

Desde el año 2001 los laboratorios de Citogenética y Cultivo de Tejidos del Departamento de Investigación en Genética Humana, cuentan con la metodología para la realización de la técnica de FISH de secuencia única para detectar la delección 22q11.2.

Este estudio piloto se realiza con el fin de obtener información para posteriormente adecuar la metodología a futuras investigaciones.

Este estudio es considerado como interesante, novedoso y relevante, ya que permitirá corroborar resultados previos que sugieren una alta frecuencia de 22q11.2DS en pacientes con IVF. Además brindará información sobre la frecuencia de 22q11.2DS en una subpoblación de pacientes con IVF y los resultados podrán emplearse para mejorar la orientación diagnóstica, toma de

decisiones y asesoramiento genético de certeza en los pacientes con insuficiencia velofaríngea atendidos en este Instituto.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo General:**

Describir la relación entre el fenotipo y la microdelección 22q11.2 en un grupo piloto de pacientes del Instituto Nacional de Pediatría con insuficiencia velofaríngea.

### **Objetivos Específicos Primarios:**

1. Describir la frecuencia de 22q11.2DS corroborada por citogenética molecular en el grupo piloto de pacientes con insuficiencia velofaríngea.
2. Comparar las características clínicas entre los grupos de pacientes positivos y negativos para la delección 22q11.2.



## MATERIAL Y MÉTODOS

### Análisis de la literatura

Para la elaboración del planteamiento del problema y marco teórico, se realizó una búsqueda, síntesis y análisis de la literatura sobre el tema. Se plantearon los siguientes criterios para la identificación, selección y síntesis de la literatura:

1. Bases de datos consultadas: MEDLINE, PubMed y EMBASE
2. Período de búsqueda: Sin Restricción
3. Tipo de estudios: Revisión de la literatura, Reporte de caso, Series de casos, Cohorte, Estudios en modelo animal.
4. Palabras clave: 22q11.2DS, Síndrome por delección 22q11.2, Síndrome velo – cardio – facial, Síndrome DiGeorge. Insuficiencia velofaríngea mediante el algoritmo: "velopharyngeal insufficiency"[All Fields] AND "22q11.2"[All Fields] OR "DiGeorge"[All Fields] OR "velo cardio facial syndrome"[All Fields]
5. Para la síntesis y análisis de la literatura, en común acuerdo con los autores del trabajo, se definieron 18 de variables de estudio. Las características de estudio son:
  - Autores
  - Año de publicación
  - Año de realización
  - País
  - Diseño del estudio
  - Características de los pacientes
  - Número de pacientes estudiados
  - Prevalencia / incidencia
  - Alteraciones clínicas asociadas
  - Signos y síntomas clínicos
  - Clasificación Diagnóstica
  - Pruebas Diagnósticas
  - Marcadores Genéticos
  - Técnica Genética
  - Tratamientos
  - Pronostico (Supervivencia)
  - Resultados
  - Conclusiones
  - Nivel de Evidencia
  - Nivel de Recomendaciones clínicas
  - Limitaciones del Estudio
  - Direcciones futuras de investigación

La descripción de los estudios, es información que se incorporó en la sección de marco teórico y planteamiento del problema. La descripción de los estudios se presenta en el ANEXO I; en el ANEXOII se incluye el cuadro de análisis de la literatura.

## **DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO**

Diseño del estudio: Transversal<sup>40</sup>

Clasificación de acuerdo a los ejes de trabajo<sup>41</sup>:

Finalidad: Descriptivo

Secuencia Temporal: Transversal

Control de asignación de los factores de estudio: Observacional

Direccionalidad: Corte en el tiempo (ambigüedad temporal)

## **CONFORMACIÓN DEL GRUPO PILOTO**

### **Cálculo del tamaño de la muestra**

Debido a que se trata de un padecimiento raro y poco frecuente, no es factible desde el punto de vista de la estadística realizar un muestreo probabilístico. Por ello, se recurrirá a una muestra por conveniencia (muestreo no probabilístico); aunque se consideró que el número de sujetos en estudio puede influir potencialmente en la presencia del error aleatorio, en todo caso el error de medición que esperamos será que nuestras medidas tiendan hacia el valor nulo (no muestren significancia)<sup>42</sup>.

### **Población Objetivo**

Pacientes con insuficiencia velofaríngea.

### **Población Elegible**

Sujetos de cualquier sexo a quienes se realizó estudio de nasofibroscopía en el servicio de Foniatría del INP en el periodo comprendido entre 2006 y 2007 y conocidos por el Departamento de Investigación en Genética Humana del INP.

## **Criterios de Inclusión**

Expedientes de pacientes sin distinción sexo con diagnóstico de insuficiencia velofaríngea por estudio de nasofibroscopía realizado en el Servicio de Foniatría y conocidos por el Departamento de Investigación en Genética Humana del INP con abordaje completo para 22q11.2DS.

## **Criterios de Exclusión**

Expedientes de pacientes con diagnóstico sindromático establecido que excluya la posibilidad diagnóstica de 22q11.2DS, así como aquellos casos cuyo expediente no se encuentre disponible.

## **Unidades de Análisis**

Unidad de Análisis Primaria: expediente clínico

## **Instrumentos de medición**

### **Cuestionario**

Se utilizó un cuestionario estructurado y probado previamente en un estudio anterior en este instituto<sup>14</sup>, aplicado por el tesista donde se recopilaron las características sociodemográficas de interés, árbol genealógico y características clínicas del paciente contenidas en el expediente clínico con respecto a 22q11.2DS (ANEXO III).

El cuestionario esta comprendido por 4 secciones y un total de 96 preguntas (Cuadro 5).

**Cuadro 5. Estructura del cuestionario de recolección de datos clínicos del paciente.**

SECCIÓN	NUMERO DE PREGUNTAS
Ficha de identificación	5
Resultado de estudios citogenéticas	2
Árbol Genealógico	1
Hallazgos Clínicos:	
Craneofacial / oral	12
Ocular	7
Pabellones Auriculares y alteraciones aditivas	11
Nasal	6
Cardiovascular	15
Faringeos / Vías aéreas	11
Endocrinológico	7
Autoinmune	5
Músculo-esquelético	22
Renal / Urogenital	14
Alteraciones psiquiátricas o de comportamiento	1
<b>Total</b>	<b>97</b>

En el Cuadro 6 se realiza la definición operacional y conceptual de las variables que se incluyen en el cuestionario.

**Cuadro 6. Definición conceptual y operacional de variables**

Variable de Interés	Definición conceptual	Definición operacional	Método de medición	Tipo de variable
<b>DATOS SOCIODEMOGRAFICOS</b>				
Sexo	Fenotipo masculino o femenino	Masculino = 1; Femenino = 2	Observación directa	Cualitativa dicotómica
Edad	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento hasta la fecha de recolección de datos.	Años cumplidos	Calculado de acuerdo a fecha de nacimiento establecida en expediente	Cuantitativa discreta
<b>CARACTERÍSTICAS CLINICAS</b>				
Peso	Peso del paciente	Peso en gramos = Puntuación Z	Medida por báscula clínica, determinado por somatometría	Cuantitativa continua
Talla	Longitud que presenta el paciente desde el vértex hasta la planta de los pies.	Talla en centímetros = Puntuación Z	Medida por estadímetro, determinada por somatometría	Cuantitativa continua
Microcefalia	Perímetro cefálico menor a percentil 3 para la edad y talla	Si=1; No=2; No mencionado=3	Establecida por cinta métrica y contrastada con Cuadros del CDC	Cualitativa
Asimetría facial	Falta de simetría de los elementos de la cara al comparar la hemicara derecha e izquierda	Si=1; No=2; No mencionado=3	Determinado por observación directa por experto en Genética clínica	Cualitativa
Craneosinostosis	Cierre prematuro de sutura(s) craneal(es)	Si=1; No=2; No mencionado=3	Establecida por Rx simple de cráneo	Cualitativa
Cara larga	Mayor longitud a la esperada en cara	Si=1; No=2; No mencionado=3	Definido por experto en Genética Clínica	Cualitativa
Boca pequeña	Boca estrecha o pequeña en relación a la cara	Si=1; No=2; No mencionado=3	Definida por experto en Genética Clínica	Cualitativa
Paladar hendido	Falta de cierre de procesos palatinos	Si=1; No=2; No mencionado=3	Definido por observación directa	Cualitativa
Labio hendido	Falta de cierre de labio superior	Si=1; No=2; No mencionado=3	Definido por exploración física por genetista clínico	Cualitativa
Paladar y labio hendidos	Falta de cierre de labio superior y proceso palatino	Si=1; No=2; No mencionado=3	Definidos por observación directa	Cualitativa
Úvula bifida	Observación de úvula "partida en dos"	Si=1; No=2; No mencionado=3	Definida por observación directa	Cualitativa
Comisuras bucales hacia abajo	Comisuras labiales dirigidas hacia abajo	Si=1; No=2; No mencionado=3	Definida por experto en dismorfología	Cualitativa
Paladar hendido submucoso	Falta de cierre de procesos palatino observable solo por nasofibroscofia	Si=1; No=2; No mencionado=3	Definido por observación mediante nasofibroscofia	Cualitativa
Retrognatia	Posición del maxilar inferior por detrás de la línea de la frente	Si=1; No=2; No mencionado=3	Definida por observación directa	Cualitativa

**Cuadro 6. Definición conceptual y operacional de variables (Cont.)**

Variable de Interés	Definición conceptual	Definición operacional	Método de medición	Tipo de variable
Vasos retinales tortuosos	Trayecto irregular de las arterias y venas de la retina	Si=1; No=2; No mencionado=3	Definida por exploración mediante fundoscopia por experto en Oftalmología	Cualitativa
Fisuras palpebrales estrechas	Fisuras palpebrales cortas con relación al globo ocular	Si=1; No=2; No mencionado=3	Definido por exploración física por genetista clínico por oftalmólogo	Cualitativa
Embriotoxón posterior	Opacidad congénita del borde de la córnea	Si=1; No=2; No mencionado=3	Definido por observación por experto en Oftalmología	Cualitativa
Disco óptico pequeño	Disco óptico de tamaño menor al esperado para la edad	Si=1; No=2; No mencionado=3	Definido por observación por experto en Oftalmología	Cualitativa
Nervios corneales prominentes	Prominencia de los nervios de la cornea	Si=1; No=2; No mencionado=3	Definido por observación por experto en Oftalmología	Cualitativa
Pabellones auriculares grandes	Que sobrepasan las líneas de implantación normales	Si=1; No=2; No mencionado=3	Definida por experto en Genética Clínica	Cualitativa
Pabellones auriculares acopados	Pabellones auriculares prominentes con forma de copa	Si=1; No=2; No mencionado=3	Definida por experto en Genética Clínica	Cualitativa
Pabellones auriculares asimétricos	Falta de simetría entre ambos pabellones auriculares derecho e izquierdo	Si=1; No=2; No mencionado=3	Definida por experto en Genética Clínica	Cualitativa
Microtia	Pabellón auricular pequeño o ausente( grado I – IV) uni o bilateral	GI=1; GII=2; GIII=3; GIV=4; Unilateral=5, Bilateral=6; No=7; No mencionado 8	Definida por experto en Genética Clínica	Cualitativa
Lóbulos prominentes	Lóbulos de mayor tamaño respecto al resto del pabellón auricular	Si=1; No=2; No mencionado=3	Definida por experto en Genética Clínica	Cualitativa
Hélix plegados	Hélix con pliegue aberrante que llega hasta el trago	Si=1; No=2; No mencionado=3	Definida por experto en Genética Clínica	Cualitativa
Apéndices preauriculares, pits ó tags	Apéndices o muñones por delante del pabellón auricular, que pueden seguir la línea mandibular	Si=1; No=2; No mencionado=3	Definida por experto en Genética Clínica	Cualitativa
Meato auditivo estrecho	Meato auditivo pequeño, menor de lo esperado	Si=1; No=2; No mencionado=3	Definida por experto en Otorrinolaringología	Cualitativa
Otitis medias frecuentes	Más de 3 por mes en por lo menos 3 meses	Si=1; No=2; No mencionado=3	Definida por evolución de acuerdo a expediente clínico	Cualitativa

**Cuadro 6. Definición conceptual y operacional de variables (Cont.)**

Variable de Interés	Definición conceptual	Definición operacional	Método de medición	Tipo de variable
Hipoacusia/Sordera conductiva	Audición conductiva por debajo del promedio para la población o ausente	Si=1; No=2; No mencionado=3	Determinado por audiometría	Cualitativa
Hipoacusia/Sordera sensorial	Audición sensorial por debajo del promedio para la población o ausente observado por audiometría	Si=1; No=2; No mencionado=3	Determinado por audiometría	Cualitativa
Puente nasal prominente	Puente nasal alto con respecto a la línea de la frente	Si=1; No=2; No mencionado=3	Definida por experto en Genética Clínica	Cualitativa
Raíz nasal ancha	Emergencia de la nariz que se observa amplia	Si=1; No=2; No mencionado=3	Definida por experto en Genética Clínica	Cualitativa
Nariz piriforme	Nariz que asemeja forma de pera	Si=1; No=2; No mencionado=3	Definida por experto en Genética Clínica	Cualitativa
Nariz bífida	Punta nasal que se observa o palpa separada en la borla	Si=1; No=2; No mencionado=3	Definida por experto en Genética Clínica	Cualitativa
Narinas estrechas	Narinas con calibre menor a lo esperado	Si=1; No=2; No mencionado=3	Definida por experto en otorrinolaringología	Cualitativa
Conducto nasal estrecho	Conducto nasal menor a lo esperado	Si=1; No=2; No mencionado=3	Definida por experto en otorrinolaringología	Cualitativa
Tetralogía de Fallot	Comunicación interventricular, estenosis pulmonar, aorta cabalgada, hipertrofia ventricular derecha	Si=1; No=2; No mencionado=3	Observada por ecocardiograma	Cualitativa
Defecto septal ventriculares	Comunicación interventricular	Si=1; No=2; No mencionado=3	Observado por ecocardiograma	Cualitativa
Defecto septal auricular	Comunicación interauricular	Si=1; No=2; No mencionado=3	Observado por ecocardiograma	Cualitativa
Conducto arterioso persistente	Persistencia de conducto arterioso	Si=1; No=2; No mencionado=3	Observado por ecocardiograma	Cualitativa
Atresia o estenosis pulmonar	Disminución en el calibre o ausencia de permeabilidad en la válvula pulmonar	Si=1; No=2; No mencionado=3	Observada por ecocardiograma	Cualitativa
Aorta derecha	Arco aórtico a la derecha	Si=1; No=2; No mencionado=3	Observado por ecocardiograma	Cualitativa
Coartación aórtica	Disminución del calibre de la arteria aorta en su trayecto	Si=1; No=2; No mencionado=3	Observado por ecocardiograma	Cualitativa
Interrupción aórtica	Arteria aorta con pérdida de continuidad solventada por colaterales	Si=1; No=2; No mencionado=3	Observado por Ecocardiograma	Cualitativa

**Cuadro 6. Definición conceptual y operacional de variables (Cont.)**

Variable de Interés	Definición conceptual	Definición operacional	Método de medición	Tipo de variable
Válvulas aórticas anormales	Alteración en forma o posición de las válvulas aórticas	Si=1; No=2; No mencionado=3	Observado por Ecocardiograma	Cualitativa
Defectos de tronco arterioso	Tronco arterioso alterado	Si=1; No=2; No mencionado=3	Observado por Ecocardiograma	Cualitativa
Arteria subclavia aberrante	Arteria subclavia con alteración en su emergencia o trayecto	Si=1; No=2; No mencionado=3	Observado por Ecocardiograma	Cualitativa
Defecto del arco aórtico	Arco aórtico anómalo	Si=1; No=2; No mencionado=3	Observado por Ecocardiograma	Cualitativa
Transposición de grandes vasos	Inversión de la emergencia de la aorta y arterias pulmonares con respecto al ventrículo correspondiente	Si=1; No=2; No mencionado=3	Observado por Ecocardiograma	Cualitativa
Atresia tricuspídea	Disminución en la luz o ausencia de esta a nivel de la válvula tricuspídea	Si=1; No=2; No mencionado=3	Observado por Ecocardiograma	Cualitativa
Obstrucción de vías aéreas superiores	Dificultad al paso de aire por conducto nasal o nasofaríngeo secundario a obstrucción mecánica	Si=1; No=2; No mencionado=3	Definido por experto en otorrinolaringología	Cualitativa
Agenesia o hipoplasia de adenoides	Formación insuficiente o falta de adenoides	Si=1; No=2; No mencionado=3	Definido por estudio de patología	Cualitativa
Vía aérea laríngea grande	Vía aérea laríngea grande con respecto a lo esperado	Si=1; No=2; No mencionado=3	Definido por experto en otorrinolaringología	Cualitativa
Laringomalacia	Desorden congénito de la laringe caracterizado por estridor inspiratorio y obstrucción de la vía aérea	Si=1; No=2; No mencionado=3	Definido por experto en otorrinolaringología	Cualitativa
Hiperplasia aritenoides	Aumento en la producción de células en aritenoides observada por técnicas de anatomía patológica	Si=1; No=2; No mencionado=3	Definida por estudio de patología	Cualitativa
Insuficiencia velofaríngea	incapacidad de oclusión del esfínter velofaríngeo, permitiendo el escape del aire hacia la cavidad nasal durante la emisión de fonemas, vocálicos y consonánticos, excepto para m, n y ñ que son por naturaleza nasales.	Leve=1; Moderado =2; Severo =3 (porcentaje)	Definida por observación mediante nasofibroscopía realizada por experto en Foniatría (En todos los casos la nasofibroscopía ha sido realizada por el mismo observador)	Cualitativa / Cuantitativa
Hipotonía faríngea	Falta o disminución de tono en músculos de la faringe	Si=1; No=2; No mencionado=3	Definida por observación mediante nasofibroscopía realizada por experto	Cualitativa



**Cuadro 6. Definición conceptual y operacional de variables (Cont.)**

Variable de Interés	Definición conceptual	Definición operacional	Método de medición	Tipo de variable
Movimientos faríngeos asimétricos	Falta de simetría en los movimientos faríngeos	Si=1; No=2; No mencionado=3	Definida por observación mediante nasofibroscofia realizada por experto	Cualitativa
Músculo faríngeo adelgazado	Disminución en el grosor del músculo faríngeo	Si=1; No=2; No mencionado=3	Definida por observación mediante nasofibroscofia realizada por experto	Cualitativa
Paresia unilateral de cuerdas vocales	Falta de movilidad de cuerdas vocales	Si=1; No=2; No mencionado=3	Definida por observación mediante nasofibroscofia realizada por experto	Cualitativa
Hipocalcemia	Valor de calcio menor al valor de referencia de laboratorio	Si=1; No=2; No mencionado=3	Determinado por medición de electrolitos séricos por laboratorio central	Cualitativa
Hipotiroidismo	cantidad insuficiente de hormonas tiroideas circulantes	Si=1; No=2; No mencionado=3	Determinado por medición de T3, T4 y TSH por laboratorio central	Cualitativa
Pseudohipoparatiroidismo	Falta de respuesta de la <b>hormona paratiroidea</b> más que por una deficiencia de la hormona en sí.	Si=1; No=2; No mencionado=3	Determinado por evaluación por experto en endocrinología	Cualitativa
Hipoparatiroidismo	Deficiencia en la producción de hormona paratiroidea	Si=1; No=2; No mencionado=3	Determinado por medición de parathormona por laboratorio central	Cuantitativa
Ausencia o hipoplasia de timo	Falta de o deficiencia en la formación del timo	Si=1; No=2; No mencionado=3	Determinado por evaluación de imagen por experto en Inmunología	Cualitativa
Hipoplasia de glándula pituitaria	Deficiencia en la formación de la glándula pituitaria	Si=1; No=2; No mencionado=3	Determinado por evaluación de imagen por experto en Endocrinología	Cualitativa
Infecciones respiratorias de repetición	Más de 3 por mes en por lo menos 3 meses	Si=1; No=2; No mencionado=3	Determinado por evolución clínica consignada en expediente	Cualitativa
Reducción de poblaciones de células T	Cuenta de células T menor a valor de referencia de laboratorio	Si=1; No=2; No mencionado=3	Determinado por biometría hemática de acuerdo a valores de referencia	Cuantitativa
Hormonas del timo reducidas	Determinación hormonal menor a valores de referencia de laboratorio	Si=1; No=2; No mencionado=3	Determinado por medición por laboratorio de acuerdo a valores de referencia	Cualitativa
Hiperactividad de vías aéreas	Atopia de vías aéreas	Si=1; No=2; No mencionado=3	Definido por experto en Inmunología	Cualitativa
Artritis reumatoide juvenil	Inflamación de las articulaciones y tejidos circundantes, (que puede afectar otros órganos) de inicio en la infancia.	Si=1; No=2; No mencionado=3	Definido por experto en Inmunología	Cualitativa

**Cuadro 6. Definición conceptual y operacional de variables (Cont.)**

Variable de Interés	Definición conceptual	Definición operacional	Método de medición	Tipo de variable
Manos y pies pequeños	Menor longitud a la esperada para la edad	Si=1; No=2; No mencionado=3	Definido experto en en Genética Clínica	Cualitativa
Manos empuñadas	Manos con tendencia a permanecer cerradas	Si=1; No=2; No mencionado=3	Definido por exploración física por genetista clínico	Cualitativa
Hipoplasia ungueal	Formación incompleta de uñas	Si=1; No=2; No mencionado=3	Definida por observación directa	Cualitativa
Contracturas	Tensión permanente de los tejidos sin hueso	Si=1; No=2; No mencionado=3	Definida por observación directa	Cualitativa
Pulgar trifalángico	Presencia de tres falanges en pulgar	Si=1; No=2; No mencionado=3	Definido por imagen de Rx	Cualitativa
Polidactilia	Dedos supernumerarios	Si=1; No=2; No mencionado=3	Definido por exploración física por genetista clínico y Rx	Cualitativa
Sindactilia	Fusión de dedos de tejidos blandos u óseos	Si=1; No=2; No mencionado=3	Definido por observación directa y Rx	Cualitativa
Escoliosis	Curvatura de la columna de 10° o más apreciable en rayos X	Si=1; No=2; No mencionado=3	Definido por Rx	Cualitativa
Hemivértebras	Trastorno caracterizado por el fallo congénito de una vértebra para desarrollarse completamente	Si=1; No=2; No mencionado=3	Definido por Rx	Cualitativa
Espina bífida oculta	Falta de fusión de la espina vertebral visible solo por rayos X	Si=1; No=2; No mencionado=3	Definido por Rx	Cualitativa
Vértebras en mariposa	Vértebra que asemeja una mariposa en su proyección anteroposterior	Si=1; No=2; No mencionado=3	Definido por Rx	Cualitativa
Fusión vertebral	Unión de dos o más cuerpos vertebrales	Si=1; No=2; No mencionado=3	Definido por Rx	Cualitativa
Osteopenia	Disminución de la densidad ósea	Si=1; No=2; No mencionado=3	Definido por observación de Rx y densitometría	Cualitativa/cuntitativa
Deformación escapular	Alteración en la forma de la escápula	Si=1; No=2; No mencionado=3	Definido por Rx	Cualitativa
Pie equino varo	Deformidad irreductible que presenta el pie en equino varo y supinación	Si=1; No=2; No mencionado=3	Definido por exploración física por genetista clínico	Cualitativa
Hipoplasia muscular	Formación incompleta o deficiente de tejido muscular	Si=1; No=2; No mencionado=3	Definido por exploración física por genetista clínico	Cualitativa
Luxación articular	Separación de dos huesos en el lugar donde se encuentran en la articulación	Si=1; No=2; No mencionado=3	Definido por historia clínica y Rx	Cualitativa
Dolor crónico	Dolor persistente por más de 3 semanas	Si=1; No=2; No mencionado=3	Definido por historia clínica e interrogatorio directo	Cualitativa

**Cuadro 6. Definición conceptual y operacional de variables (Cont.)**

Variable de Interés	Definición conceptual	Definición operacional	Método de medición	Tipo de variable
Pie plano	Falta de formación del arco longitudinal del pie	Si=1; No=2; No mencionado=3	Definido por exploración física por genetista clínico	Cualitativa
Hiperlaxitud articular	Aumento en la extensión pasiva de los arcos de movimiento en una articulación	Si=1; No=2; No mencionado=3	Definido por exploración física por genetista clínico	Cualitativa
Fusión costal	Unión de una o varias costillas adyacentes en algún punto de su longitud	Si=1; No=2; No mencionado=3	Definido por Rx	Cualitativa
Costillas supernumerarias	Costilla extra	Si=1; No=2; No mencionado=3	Definido por Rx	Cualitativa
Hipoplasia renal	Menor tamaño al esperado para la edad por alteración en su formación	Si=1; No=2; No mencionado=3	Definido por US renal	Cualitativa
Aplasia renal	Ausencia de estructuras renales	Si=1; No=2; No mencionado=3	Definido por US renal	Cualitativa
Quistes renales	Presencia de cavidades en el intersticio renal	Si=1; No=2; No mencionado=3	Definido por US renal	Cualitativa
Acidosis Tubular Renal	Excreción anormal de bicarbonato, proximal o distal a la nefrona, con repercusión en el equilibrio ácido – base sistémico	Si=1; No=2; No mencionado=3	Definido por gasometría arterial y EGO, evaluado por experto en nefrología	Cuantitativa
Hernia umbilical	Protrusión de un asa intestinal a través de la cicatriz umbilical	Si=1; No=2; No mencionado=3	Definido por exploración física por genetista clínico	Cualitativa
Hernia inguinal	Protrusión de un asa intestinal a través del anillo inguinal	Si=1; No=2; No mencionado=3	Definido por observación directa	Cualitativa
Malrotación intestinal	Alteración en la rotación intestinal	Si=1; No=2; No mencionado=3	US abdominal	Cualitativa
Hepatoblastoma	Neoplasia hepática	Si=1; No=2; No mencionado=3	Definido por estudios de patología	Cualitativa
Hernia diafragmática	Protrusión de asas intestinales a través del diafragma	Si=1; No=2; No mencionado=3	Definido por Rx	Cualitativa
Hipospadias	Posición del meato urinario por debajo de la punta del glande	Si=1; No=2; No mencionado=3	Definido por exploración física por genetista clínico	Cualitativa
Criptorquidia	Ausencia de un testículo en bolsa escrotal	Si=1; No=2; No mencionado=3	Definido por exploración física por genetista clínico	Cualitativa
Reflujo genitourinario	Flujo inverso de la orina de la vejiga hacia los riñones	Si=1; No=2; No mencionado=3	Definido por US renal	Cualitativa
Ano imperforado	Ausencia congénita de ano	Si=1; No=2; No mencionado=3	Definido por exploración física por genetista clínico	Cualitativa
Ano ectópico	Localización anormal del ano	Si=1; No=2; No mencionado=3	Determinado por observación directa	Cualitativa
Alteración psiquiátrica o de de comportamiento	Cualquier alteración psiquiátrica o de comportamiento referida en expediente clínico.	Si=1; No=2; No mencionado=3 Se especificará en caso de ser positiva	Definida por especialista en Salud Mental	Cualitativa

**Cuadro 6. Definición conceptual y operacional de variables (Cont.)**

Variable de Interés	Definición conceptual	Definición operacional	Método de medición	Tipo de variable
<b>RESULTADOS DE LABORATORIO DE CITOGENETICA</b>				
Cariotipo	Análisis por microscopía óptica con bandas CTG de los cromosomas humanos	Normal = 0; Alterado = 1 (especificar fórmula cromosómica)	Observación directa por microscopía óptica de 15 metafases con un nivel de resolución entre 450 y 500 bandas realizada por citogenetista experto	Cualitativa
FISH	Análisis citogenética molecular utilizando hibridación in situ de secuencia única específica.	Negativo para la delección = 0; Positivo para la delección = 1 (especificar fórmula)	Observación directa por microscopía de fluorescencia 20 metafases con filtro rojo, verde y doble y triple banda para detectar la presencia y/o ausencia de señales roja y verde, determinando la presencia de cromosoma 22 por contratinción con DAPI realizada por citogenetista experto.	Cualitativa

## Procedimientos

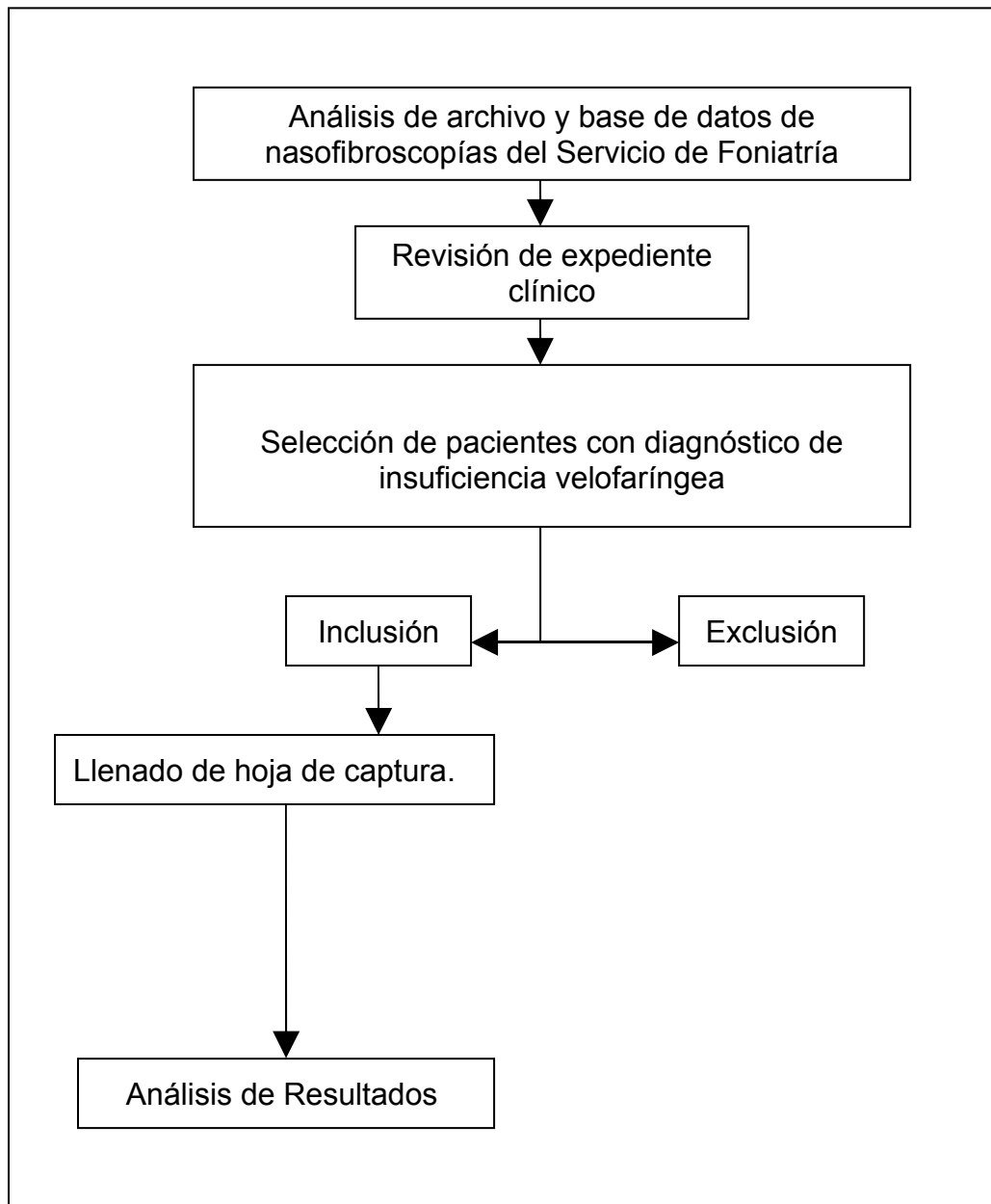
Se consultaron las libretas de procedimientos de nasofibroscopía realizados en el Servicio de Foniatría de este Instituto durante 2006 - 2007, encontrando 48 expedientes con diagnóstico de IVF, de los cuales 27 fueron excluidos ya que no contaban con abordaje completo por el Departamento de Investigación en Genética Humana, uno presentaba diagnóstico corroborado de Síndrome de Seckel y otro mostró un cariotipo con bandas CTG con delección del cromosoma 9p, conformando una muestra de 19 expedientes que cumplían con los criterios de selección e inclusión

Posteriormente se registraron las características clínicas anotadas en los expedientes de cada paciente en la hoja de captura diseñada para tal motivo (ANEXO III), tomando en cuenta las características sociodemográficas, árbol genealógico, resultados de estudios de citogenética, características craneofaciales / orales, oculares, de pabellones auriculares y audición, nasales, cardiovasculares, faríngeos y de vías aéreas, endocrinológicas, autoinmunes, musculoesqueléticas, renales y de alteración en el comportamiento.

Debido a la diferencia de edad y sexo de los pacientes reclutados, se obtuvieron las puntuaciones Z para poder comparar los resultados obtenidos de peso y talla<sup>43</sup>.

Los datos obtenidos se vaciaron en una base de datos y fueron analizados mediante el paquete estadístico SPSS 15.0 utilizando prueba de  $\chi^2$  y Prueba Exacta de Fisher para las variables cualitativas nominales y prueba de U de Mann Whitney para las variables cualitativas continuas.

**Figura 1. PROCEDIMIENTOS EMPLEADOS CON LOS PACIENTES Y SU EXPEDIENTE**



## RESULTADOS

### **a) Características demográficas de la muestra.**

Se incluyeron un total de 19 pacientes en cuyo expediente se encontró registrado el diagnóstico de insuficiencia velofaríngea (IVF), identificados tanto por el Departamento de Investigación en Genética Humana como por el Servicio de Comunicación Humana. Del total de los pacientes incluidos, el 57.9% (n=11) fueron del sexo femenino y el 42.1% (n=8) del sexo masculino. La edad promedio de los pacientes fue de 8.21 años (DE = 4.5 años).

Tanto para la talla y el peso corporal se obtuvieron las puntuaciones Z y con estos resultados se procedió al análisis. Para la puntuación Z del peso, la media fue de -0.995 (DE = 0.92), mientras que la media de la puntuación Z de la talla fue de -3.08 (DE = 5.6).

El árbol genealógico mostró que en 7 casos existen otros familiares, principalmente primos hermanos, con algún grado de afección clínica, sin embargo, sólo dos casos de éstos fueron positivos para la delección.

Todos los pacientes analizados presentaron un cariotipo por bandas GTG normal. El 47.4% (n=9) fueron negativos para la delección 22q11.2, mientras que el 52.6% (n=10) presentaban la delección 22q11.2. En todos los sujetos positivos para la delección, el estudio de FISH en los padres fue normal.

Al analizar por grupos (con delección y sin delección), se realizó una comparación de las principales características demográficas (Cuadro 7). En cuanto al sexo ambos grupos fueron similares ( $\chi^2=0.07$ ; 1 gl;  $p=0.788$ ).

<b>Cuadro 7. Características demográficas en población pediátrica con insuficiencia velofaríngea con y sin delección 22q11.2</b>				
<b>Variables de Interés</b>	<b>Sujetos sin delección (n=9)</b>		<b>Sujetos con delección (n=10)</b>	
	<b>Media</b>	<b>D.E.</b>	<b>Media</b>	<b>D.E.</b>
Edad en años <sup>†</sup>	6.56	4.7	9.70	4.0
Peso (puntuación Z) <sup>††</sup>	-0.66	1.0	-1.29	0.64
Talla (puntuación Z) <sup>†††</sup>	-0.65	1.2	-5.27	7.1

<sup>†</sup> U=27.00; gl=1; p=0.140

<sup>††</sup> U=28.00; gl=1; p=0.165

<sup>†††</sup> U=18.00; gl=1; p=0.028

El 42% (n = 8) de los pacientes presentaron una IVF leve en contraste con el 57% (n = 11) que mostraron una IVF moderada.

Al analizarlos por grupos, el 44.4% (n=4) de los pacientes negativos para la delección presentaron IVF leve, mientras que el 55.6% (n=5) mostró IVF moderada, en el grupo de pacientes positivos para la delección 22q11.2 el 40% (n=4) demostró IVF leve y el 60% (n=6) presentó IVF moderada. No se encontraron diferencias importantes entre ambos grupos ( $\chi^2=0.38$ ; 1 gl; p =0.845)

#### **b) Hallazgos craneofaciales - orales.**

Como se observa en el Cuadro 8, en los pacientes sin delección fueron significativamente más frecuentes la asimetría facial y el labio y paladar hendido, mientras que en los pacientes con la delección fueron la úvula bífida y paladar hendido submucoso, aunque ninguno de éstos últimos alcanzó significancia estadística. No se encontraron pacientes con craneosinostosis o con labio hendido aislado en ninguno de los grupos.



**Cuadro 8. Distribución de las características craneofaciales / orales en población pediátrica con insuficiencia velofaríngea.**

Hallazgos Craneofaciales / Orales	Todos los Sujetos (n=19)		FISH			
			Normal (n=9)		Delección (n=10)	
	Número	%	Número	%	Número	%
Microcefalia	2	10.5	1	11.1	1	10
Asimetría Facial*	6	31.6	5	55.6	1	16.7
Cara larga	2	10.5	1	11.1	1	10
Boca pequeña	3	15.8	1	11.1	2	20
Paladar Hendido	2	10.5	1	11.1	1	10
Labio y paladar hendidos**	3	15.8	3	33.3	0	0
Úvula Bífida	5	26.3	2	22.2	3	30
Comisuras bucales hacia abajo	1	5.3	1	11.1	0	0
Paladar Hendido submucoso	9	47.4	4	44.4	5	50
Retrognatía	3	15.8	2	22.2	1	10

\*  $\chi^2 = 2.68$ ; 1 gl;  $p = 0.030$

\*\*  $\chi^2 = 1.84$ ; 1gl,  $p = 0.050$

### c) Hallazgos oculares

El 47.4% (n=9) de los pacientes presentaron fisuras palpebrales estrechas, distribuidos de manera similar en ambos grupos (4 sin delección y 5 con delección). Sólo en 3 pacientes se documentó disco óptico pequeño (1 negativo y 2 positivos para la delección), sin encontrarse diferencias significativas entre ninguno de los grupos.

Ningún paciente presentó estrabismo y otras características, tales como vasos retinianos tortuosos, congestión suborbital, embriotoxón posterior y nervios corneales prominentes, no se encontraron registradas en los expedientes clínicos.

### d) Hallazgos en pabellones auriculares y alteraciones auditivas

Ambos grupos de pacientes fueron similares en cuanto a los hallazgos de pabellones auriculares o alteraciones auditivas, sin embargo se observa una

mayor frecuencia de hélix plegados en el grupo de pacientes con delección (Cuadro 9).

Así mismo no se encontraron pacientes con pabellones auriculares grandes o asimétricos, lóbulos prominentes, meato auditivo estrecho ni hipoacusia neurosensorial.

<b>Cuadro 9. Distribución de las características en pabellones auriculares y alteraciones auditivas en población pediátrica con insuficiencia velofaríngea.</b>						
<b>Hallazgos en pabellones auriculares / alteraciones auditivas</b>	<b>Todos los Sujetos (n=19)</b>		<b>FISH</b>			
	<b>Número</b>	<b>%</b>	<b>Normal (n=9)</b>		<b>Delección (n=10)</b>	
			<b>Número</b>	<b>%</b>	<b>Número</b>	<b>%</b>
Pabellones acopados	2	10.5	0	0	2	10.5
Microtia	2	10.5	0	0	2	10.5
Hélix plegado	4	21.1	1	11.1	3	30.0
Apéndices / Pits	1	5.3	1	11.1	0	0
Otitis media frecuente	3	15.8	2	22.2	1	10
Hipoacusia conductiva	2	10.5	2	22.2	0	0

#### **e) Hallazgos nasales**

Se observó diferencia significativa en relación a nariz piriforme en el grupo de pacientes con delección.

La raíz nasal ancha no mostró diferencia significativa, aunque se observó en 50% (n=5) de los pacientes con delección y en sólo 33% (n=3) del grupo sin delección (Cuadro 10).

En el total de la muestra no se observaron sujetos con nariz bífida, narinas estrechas o conducto nasal estrecho.

**Cuadro 10. Distribución de las características nasales en población pediátrica con insuficiencia velofaríngea.**

Hallazgos nasales	Todos los Sujetos (n=19)		FISH			
			Normal (n=9)		Delección (n=10)	
	Número	%	Número	%	Número	%
Puente nasal prominente	1	5.3	0	0	1	10
Raíz nasal ancha	8	42.1	3	33.3	5	50
Nariz piriforme*	4	21.1	0	0	4	40

\*  $\chi^2 = 6.09$ ; 1 gl;  $p = 0.014$

#### f) Hallazgos cardiovasculares

Se encontraron 6 pacientes con alteración cardíaca, 5 conotruncales y uno con soplo holosistólico de etiología aún no definida. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en relación a la presencia de alguna cardiopatía en particular. No obstante al agrupar estas alteraciones se observó que el 60% (n = 6) de los pacientes con delección presentaron algún tipo de cardiopatía, a diferencia de ninguna en el grupo sin delección, siendo esto significativo (Cuadro 11).

**Cuadro 11. Distribución de los hallazgos cardiovasculares en población pediátrica con insuficiencia velofaríngea .**

Hallazgos cardiovasculares	Todos los Sujetos (n=19)		FISH			
			Normal (n=9)		Delección (n=10)	
	Número	%	Número	%	Número	%
Tetralogía de Fallot	1	5.3	0	0	1	10
Defectos septales ventriculares	1	5.3	0	0	1	10
Defectos septales auriculares	2	10.5	0	0	2	20
Persistencia de conducto arterioso	1	5.3	0	0	1	10
Soplo holosistólico	1	5.3	0	0	1	10
Presencia de cardiopatía*	6	31.6	0	0	6	60

\* Prueba Exacta de Fisher = 0.011

No se observaron pacientes con alteración valvular pulmonar, aorta derecha, coartación o interrupción aórtica, válvulas aórticas anómalas, defectos del tronco arteriosos, arteria subclavia aberrante, transposición de grandes vasos ni atresia tricuspídea.

### g) Hallazgos faríngeos y de vías aéreas

Ya que la insuficiencia velofaríngea es la medida de agrupación de este estudio fue analizada dentro de las características sociodemográficas al inicio de esta sección.

No se encontraron diferencias entre grupos en cuanto a la presencia particular de alguna otra alteración faríngea y de vías aéreas (Cuadro 12).

Ninguno de los pacientes incluidos presentó agenesia o hipoplasia de adenoides, membrana laríngea, vía aérea grande, laringomalacia, músculo faríngeo adelgazado o paresia de cuerdas vocales.

<b>Cuadro 12. Distribución de las características faríngeas y de vías aéreas en población pediátrica con insuficiencia velofaríngea.</b>						
<b>Hallazgos faríngeos y de vías aéreas</b>	<b>Todos los Sujetos (n=19)</b>		<b>FISH</b>			
			<b>Normal (n=9)</b>		<b>Delección (n=10)</b>	
	<b>Número</b>	<b>%</b>	<b>Número</b>	<b>%</b>	<b>Número</b>	<b>%</b>
Obstrucción de vías aéreas superiores	3	15.8	3	33.3	0	0
Hiperplasia de aritenoides	2	10.5	2	22.2	0	0

Al agrupar estas características, el 21% (n = 4) de los sujetos analizados presentó alguna alteración, uno de los cuales presentó ambas, perteneciendo todos al grupo de pacientes negativos para la delección, observándose una diferencia significativa (Prueba exacta de Fisher p=0.010).

### h) Hallazgos endocrinológicos

Ninguno de los pacientes incluidos se documentó alteraciones endocrinológicas ya que la información en la mayoría de los expedientes fue insuficiente para valorarlas.

## i) Hallazgos autoinmunes

En ambos grupos se refirieron infecciones respiratorias de repetición de los cuales el 71.4% (n = 5) de los pacientes sin delección y en 28.6% (n = 2) de los pacientes con delección, sin que esto representara una diferencia significativa entre ambos grupos.

En ninguno de los pacientes incluidos se documentaron alteraciones inmunológicas tales como reducción en las poblaciones de células T, hormonas de timo reducidas, hiperreactividad de vías aéreas ni artritis reumatoide juvenil ya que la información en la mayoría de los expedientes fue insuficiente para valorarlas.

## j) Hallazgos músculo - esqueléticos

No se observaron diferencias importantes entre pacientes con y sin delección en relación a este rubro (Cuadro 13). No se reportaron anomalías en relación a manos y pies pequeños, mano empuñada, contracturas, pulgar trifalángico, polidactilia, sindactilia, vértebras en mariposa, osteopenia, dolor crónico, fusiones costales ni costillas supernumerarias.

<b>Cuadro 13. Distribución de las características musculoesqueléticas en población pediátrica con insuficiencia velofaríngea.</b>						
<b>Hallazgos músculo-esqueléticos</b>	<b>Todos los Sujetos (n=19)</b>		<b>FISH</b>			
	<b>Número</b>	<b>%</b>	<b>Normal (n=9)</b>		<b>Delección (n=10)</b>	
			<b>Número</b>	<b>%</b>	<b>Número</b>	<b>%</b>
Escoliosis	2	10.5	0	0	2	20
Hemivértebras	1	5.3	0	0	1	10
Espina bífida	1	5.3	0	0	1	10
Fusión vertebral	1	5.3	0	0	1	10
Pie equinovaro	1	0	1	11.1	0	0
Hipoplasia muscular	2	10.5	1	11.1	1	10
Luxación articular	1	5.3	1	11.1	0	0
Hiperlaxitud articular	1	5.3	1	11.1	0	0
Pie plano	3	15.8	3	33.3	0	0

### k) Hallazgos genitourinarios / abdominales

De manera conjunta, el 21.16% (n = 4) de los pacientes presentaba algún tipo de alteración genitourinaria o abdominal, todos dentro del grupo de pacientes con delección (40%; n = 4) sin que esto represente una diferencia significativa. No se encontraron otras anomalías relacionadas.

### l) Alteraciones neurológicas y del comportamiento.

De todos los pacientes incluidos, el 21.1% (n = 4) presentaron retraso psicomotor, 5.3% (n = 1) retardo en el lenguaje y 15.8% (n = 3) trastorno por déficit de atención e hiperactividad, sin encontrar diferencia entre ambos grupos.

Al agruparlas, 70% (n=7) de los pacientes con delección presentaron alguna alteración del comportamiento, en contraste con el 11.1 (n=1) de los pacientes negativos para la delección, que sugiere una diferencia significativa (Cuadro 14).

<b>Cuadro 14. Distribución de las Alteraciones neurológicas y del comportamiento en población pediátrica con insuficiencia velofaríngea.</b>						
<b>Hallazgos genitourinarios / abdominales</b>	<b>Todos los Sujetos (n=19)</b>		<b>FISH</b>			
			<b>Normal (n=9)</b>		<b>Delección (n=10)</b>	
	<b>Número</b>	<b>%</b>	<b>Número</b>	<b>%</b>	<b>Número</b>	<b>%</b>
Retraso Psicomotor	4	21.1	1	11.1	3	30
Retardo del Lenguaje	1	5.3	0	0	1	30
TDAH	3	15.8	0	0	3	30
Total*	8	42.2	1	11.1	7	70

\* Prueba exacta de Fisher p<0.001

### m) Otros hallazgos

Un paciente presentó dientes supernumerarios y uno más vejiga neurogénica, ambos positivos para la delección. Del grupo negativo un paciente presentó crisis convulsivas y otro hipoplasia ungueal.

## DISCUSIÓN

El objetivo de la presente investigación fue describir la relación entre el fenotipo y la microdelección 22q11.2 en un grupo piloto de pacientes del Instituto Nacional de Pediatría con insuficiencia velofaríngea.

Debido a la expresividad variable de las características clínicas de la delección 22q11.2, es probable que exista un subdiagnóstico que condiciona un obstáculo para determinar la incidencia y prevalencia reales de este síndrome en nuestro país, ya que para su diagnóstico se requiere la sospecha clínica adecuada, la capacidad técnica de realizar estudios moleculares confirmatorios y por otro lado, a las instituciones de tercer nivel son canalizados aquellos que cursan con manifestaciones más graves de este síndrome, aunque rara vez con la sospecha diagnóstica.

Es importante señalar que los pacientes con alteraciones que condicionan muerte en etapas tempranas y aquellos con un cuadro clínico leve, no suelen ser canalizados a diagnóstico y seguimiento en el sistema de salud de nuestro país por falta de sospecha de esta entidad.

En la revisión narrativa de la literatura realizada, se identificó una frecuencia del 5 – 10% de los casos con una transmisión autosómica dominante del síndrome por delección 22q11.2<sup>1-9</sup>. En esta muestra todos los pacientes positivos para la delección fueron esporádicos, ya que no hubo otros familiares afectados y se descartó por FISH la presencia de la alteración citogenética en sangre periférica en los padres. Sin embargo, no es posible descartar en ellos mosaicismo germinal, que aunque presenta una frecuencia muy baja<sup>23</sup> podría condicionar mayor riesgo de recurrencia en la descendencia.

Es importante señalar que el estudio de FISH es capaz de detectar sólo delecciones mayores, que corresponden entre el 85 – 95% de los casos, no obstante pasan desapercibidas aquellas menores de 3Mb, por lo que sería

conveniente contar con otras técnicas moleculares complementarias, así como su evaluación económica, que pudieran contribuir a optimizar los recursos institucionales.

Se observó una distribución similar por género en los pacientes incluidos en el estudio. Del total de pacientes con IVF, el porcentaje de sujetos positivos para la deleción 22q11.2 fue cercano al 50% en contraste con lo descrito por la literatura en otras series de casos, donde se señala que es próxima al 35%<sup>11,16</sup>. Sin embargo, el tamaño de la muestra es limitado y hasta el momento no existen datos de morbilidad estandarizados (tasas estandarizadas) para poder comparar estas proporciones en las distintas poblaciones estudiadas.

En relación a las características clínicas, los pacientes con deleción mostraron con mayor frecuencia talla baja, nariz piriforme, cardiopatía conotruncal y alteraciones del comportamiento, observándose una diferencia significativa entre ambos grupos, lo cual concuerda con lo reportado previamente en la literatura científica<sup>11-16</sup>.

Es importante resaltar que otros hallazgos considerados de alta sospecha diagnóstica, como la raíz nasal ancha, hélix plegado, paladar hendido submucoso, úvula bífida, alteraciones genitourinarias y abdominales<sup>10-16</sup>, si bien se presentaron sólo en algunos de los casos con deleción 22q11.2, lo cual puede ser indicativo de adoptar una conducta clínica de “sospecha intencionada” para el establecimiento del diagnóstico. La metodología de FISH es capaz de detectar únicamente alrededor del 95% de los pacientes afectados, mientras que otras metodologías (técnicas moleculares) son capaces de detectar hasta el 99%, el personal de laboratorio se encuentra capacitado y estandarizado para la realización de FISH, aunque la correlación fenotipo – genotipo en el síndrome por deleción 22q11.2 no se ha podido establecer hasta la fecha. Es posible que el tamaño pequeño de la muestra sea el principal factor que influya en la ausencia de diferencias entre grupos de estas características.



Por otro lado, la asimetría facial, el labio y paladar hendido, la obstrucción de vías aéreas superiores y la hiperplasia aritenoidea fueron significativamente más frecuentes en los pacientes negativos para la delección, lo que podría implicar otras entidades no diagnosticadas o bien sean dismorfias esporádicas multifactoriales.

Ante la sospecha diagnóstica, se propone el siguiente diagrama de flujo para realizar un abordaje que permita la detección de la mayor parte de los pacientes afectados, asegurar el adecuado abordaje multidisciplinario, valorar su pronóstico y ofrecer un asesoramiento genético de certeza (Figura 2).

Debido a que se trata de un padecimiento raro y poco frecuente, con un número limitado de pacientes diagnosticados, con “protocolo clínico no estandarizado” para el análisis y con insuficiencia velofaríngea como criterio de inclusión, no fue factible realizar un muestreo probabilístico, lo que puede condicionar error aleatorio.

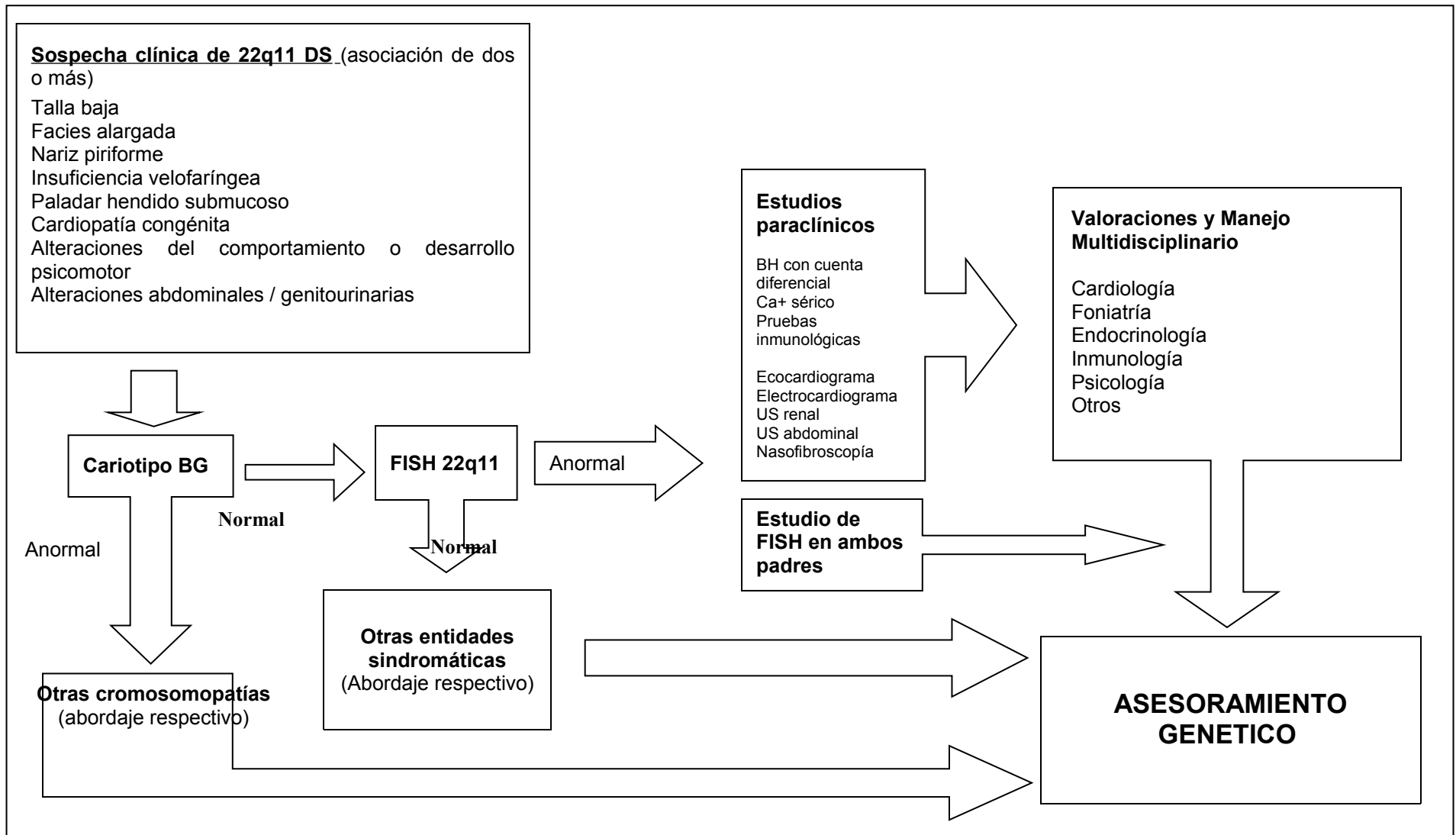
En relación al diseño del estudio, la realización de un estudio transversal, disminuye la fiabilidad y calidad de la información obtenida, ya que al ser obtenida mediante la revisión de expedientes clínicos, la información clínica incompleta o ausente contribuye a la baja calidad de la misma.

En el presente estudio solo fue posible realizar un análisis estadístico con pruebas bivariadas, lo que sumado al tamaño limitado en la muestra, condiciona la significancia estadística (o amplitud de los intervalos de confianza). No obstante, la significancia clínica de los resultados deberá tomarse en cuenta para futuras investigaciones, incluyendo diseños longitudinales, y contar con una adecuada clasificación diagnóstica, que permita reconocer y evaluar clínicamente a los pacientes afectados en diferente gradiente de gravedad (leve, moderado, severo).

En el presente trabajo, para el desarrollo de la sección: planteamiento del problema, marco conceptual y discusión, se realizó previamente una revisión

narrativa de la literatura (narrative review), cuya metodología se ha explicado en el apartado metodológico correspondiente. No es común que en un protocolo de investigación se incluya la síntesis y evaluación de la misma, sino que el resultado de la misma se migra a las secciones mencionadas. Desde la formalización de la Cochrane Collaboration en 1992 y de la adhesión del Human Genome Epidemiology Network (HuGENet)<sup>44</sup> a la misma en el año 2004, se acepta la combinación de la systematic review y los protocolos de investigación. Si bien es cierto que no se ha realizado en su totalidad una systematic review, sí hemos adoptado la metodología basal para el desarrollo de la revisión de la literatura. Por ello, los tutores de este trabajo han decidido incluir todos los cuadros realizados para el análisis de la literatura dando constancia del trabajo previo realizado. (ANEXO I)

**figura 2. Diagrama de flujo de abordaje del paciente con sospecha diagnóstica de síndrome por delección 22q11.2 en etapa pediátrica (Modificado de Piña y cols<sup>16</sup>)**



## CONCLUSIONES

### IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA

- La IVF es un dato clínico importante para la sospecha diagnóstica del síndrome por delección 22q11.2.
- La presencia de talla baja, nariz piriforme, cardiopatías conotruncales y alteraciones neurológicas y del comportamiento son otras características que, conjuntamente con la IVF, deben orientar a la sospecha diagnóstica intencionada.
- Se sugiere una asociación con raíz nasal ancha, hélix plegado, paladar hendido submucoso, úvula bífida, alteraciones genitourinarias y abdominales, por lo que su presencia, junto con la IVF, pueden permitir afinar los criterios clínicos para la sospecha y el diagnóstico de certeza por estudio de citogenética molecular.
- La presencia de la IVF con asimetría facial, labio y paladar hendido, obstrucción de vías aéreas superiores e hiperplasia aritenoidea pueden ser características clínicas que orienten hacia otros diagnósticos diferenciales.
- El abordaje de los pacientes debe ser multidisciplinario, estandarizado y longitudinal, para detectar todas las características clínicas asociadas con el fin de corregir las alteraciones susceptibles de tratamiento, prevenir complicaciones y optimizar la calidad de vida del paciente.

## IMPLICACIONES PARA LA INVESTIGACIÓN

- Es necesario extender el presente estudio piloto a un diseño longitudinal, ampliando el tamaño de la muestra, realizando vigilancia sobre: i. los controles de calidad internos (y externos), ii. la supervisión del entrenamiento para los investigadores y co-investigadores, iii. el coste del conjunto de procedimientos, iv. la factibilidad y rigor metodológico de considera nuevas tecnologías.
- Desarrollar revisiones sistemáticas y guías de práctica clínica basadas en evidencia que permitan orientar la toma de decisiones clínica frente a este padecimiento, optimizando los recursos para el diagnóstico por citogenética molecular y valorar la utilidad de emplear técnicas diagnósticas de biología molecular.

Crear una base de datos institucional, nacional y regional de pacientes y sus familias con delección 22q11.2, que permita el desarrollo de protocolos de investigación para abordar con eficacia la historia natural y contribuir a aumentar el conocimiento de esta patología en nuestro país.

**ANEXOS**

## **ANEXO I: Descripción de cuadro de análisis de la literatura:**

- Autores: Dentro de los autores citados destaca el grupo de investigadores encabezados por Goodship así como por Scrambler como los más prolíficos en el tema.
- Año de publicación: Se incluyeron artículos publicados desde 1988 hasta 2007.
- Año de realización: En cuanto a la relación del año de publicación y de realización, aunque no en todos los artículos se menciona, el rango máximo es de 1 año.
- País: La mayor parte de los artículos son norteamericanos y europeos, destacando Francia, Italia y España.
- Diseño del estudio: La mayor parte de los estudios son reporte de casos y series de casos, así como revisiones cualitativas de la literatura, Los estudios experimentales son sobre modelos animales en busca de la etiología genética y participación de los genes involucrados en la microdelección en las características físicas del síndrome.
- Características de los pacientes: Los pacientes en general son aquellos con Sx DiGeorge, cardiopatías congénitas conotruncales y Dx de 22q11.2DS establecido.
- Número de pacientes: los distintos estudios varían en número de pacientes desde reporte de caso único hasta 551, incluyendo algunos familias completas.
- Prevalencia – Incidencia: Solo 5 artículos refieren una incidencia, en general de 1:4000RNV dicha cifra es estimada por la frecuencia del Síndrome de DiGeorge, sólo un estudio presenta metodología adecuada para determinar la prevalencia en población caucásica, afroamericana y latina. Un solo artículo refiere una frecuencia del 36% de 22q11.2DS en pacientes con IVF.
- Alteraciones Clínicas asociadas: Los diversos estudios mencionan alteraciones descritas dentro de las 185 características de 22q11.2DS.

- Signos y Síntomas Clínicos: Los diversos estudios mencionan signos y síntomas clínicos descritos dentro de las 185 características de 22q11.2DS.
- Clasificación Diagnóstica: Los artículos revisados en su mayoría investigan la etiología, criterios diagnósticos, y etiopatogenia. Sólo un estudio investiga sobre la prevalencia.
- Pruebas Diagnósticas: Los artículos revisados hablan sobre técnicas histopatología, nasofibroscopía para establecer insuficiencia velofaríngea, las distintas características cardiológicas se establecen por ECO, las características clínicas son evaluadas por genetistas.
- Marcadores genéticos: Existe consenso en los marcadores genéticos empleados tanto para el diagnóstico por FISH como por PCR tiempo real.
- Técnicas Genética: Se establece como prueba de oro el FISH TUPLE, también se demuestra en 3 estudios la utilidad de PCR tiempo real cuantitativa como prueba diagnóstica.
- Tratamiento: No existe tratamiento para 22q11.2DS solo medidas paliativas y quirúrgicas para la corrección de los defectos al nacimiento ocasionados por este síndrome.
- Pronóstico: Los artículos no hacen referencia en este rubro.
- Resultados: Existe consenso en la etiología, frecuencia de las características clínicas más comunes, cardiopatías conotruncales, características craneofaciales e IVF.
- Conclusiones: La etiología del 22q11.2DS es la delección 22q11.2 ocasionada por las secuencias ALU que flanquean dicha región, todo paciente en quien se sospeche dicha delección debe ser investigado con FISH para demostrarla, los estudios moleculares son igual o más efectivos para detectar la delección, se ha demostrado que la haploinsuficiencia de TBX1 es la responsable del fenotipo cardiaco, se sospecha que la haploinsuficiencia de CLTCL puede ser responsable del fenotipo faríngeo y/ o músculo-esquelético.



- Nivel de recomendaciones clínicas: sólo 3 artículos recomiendan evaluación palatina en todo paciente con 22q11.2DS así como alta sospecha de dicho diagnóstico en pacientes con IVF.
- Limitaciones del estudio: La gran mayoría de los estudios son sólo reportes de casos con uno o pocos pacientes incluidos, no se especifican adecuadamente los criterios de inclusión y exclusión de los pacientes incluidos en las grandes series, no hay análisis cualitativos de la literatura.
- Direcciones de la investigación: los artículos analizados mencionan que es necesario establecer correlación fenotipo genotipo en este síndrome, y algunos proponen la técnica de PCR en tiempo real como la ideal para poder establecer si existe o no relación en cuanto al tamaño de la delección, los genes involucrados, los haplotipos específicos y el fenotipo específico de los pacientes.

## ANEXO II: Cuadro de análisis de la Literatura

Análisis de la Literatura						
Autores Año Publicación Año Realización País	Diseño de estudio	Características de los pacientes	Numero de pacientes estudiados	(Prevalencia, Incidencia)	Alteraciones clínicas asociadas	Signos y síntomas Clínicos
Greenberg F. y Colab <sup>45</sup> 1988 1988 EE UU	Observacional Prospectivo	Una o mas de las siguientes características: Cardiopatía conotruncal Hipocalcemia persistente Aplasia de timo Historia familiar de Sx Digeorge	28	-	Labio y paladar hendido, pie equino, micrognatia, escoliosis, retraso del desarrollo, microstomía, politelia, coloboma, microcefalia, CHARGE, dismorfias faciales, holoprosencefalia, alteraciones de pabellones auriculares,	
Desmaze C y colab <sup>46</sup> 1993 1993 Francia	Observacional, transversal, descriptivo	Pacientes con diagnóstico corroborado de Digeorge por cardiopatía congénita	50	-	Cardiopatía conotruncal	
Sirotkin H y Colab <sup>47</sup> 1996 1995 EE UU	Experimental	-	-	-	-	-
Carlson C y colab <sup>48</sup> 1997 1997 EE UU	Observacional	Pacientes con criterios diagnósticos de Sx Velo-Cardio-Facial	151	-	Criterios diagnósticos de SVCF por Shprintzen	
McDonald-McGinn D y colab <sup>49</sup> 1997 1997 EE UU	Cohorte	Delección 22q11 positiva y cardiopatía conotruncal	14	-	-	Regurgitación nasal, voz nasal, oclusión incompleta del paladar durante el llanto y deglución
Goodship J y colab <sup>50</sup> 1998 1997 Reino Unido	Observacional Transversal	Cardiopatía conotruncal	207	13 en 100.000 RNV		

## Análisis de la Literatura

### Análisis de la Literatura

Autores Año Publicación Año Realización País	Diseño de estudio	Características de los pacientes	Numero de pacientes estudiados	(Prevalencia, Incidencia)	Alteraciones clínicas asociadas	Signos y síntomas Clínicos
Digilio M y colab <sup>51</sup> 1999 1998 Italia	Transversal Observacional	Atresia Esofágica sindrómica con cariotipo Bandas CTG normales	15		Asociación VACTER Asociación CHARGE	Anomalías faciales, anomalías cardiacas, anomalías vertebrales.
Edelman L y Colab <sup>52</sup> 1999 1999 EE UU	Experimental Prospectivo	Deleción de 3MB en 22q11	1 familia (5 miembros)	-		
Amanti F y colab <sup>53</sup> 1999 1999 Italia	Reporte de caso clínico, observacional, transversal	Pacientes con cuadro clínico típico de 22q11DS con estudio de FISH negativo para la deleción	3	-	Cardiopatía conotruncal, facies anormal, agenesia de timo	Síndrome dismorfológico, inmunodeficiencia celulas T
Tobias E y colab <sup>54</sup> 1999 1999 -	Retrospectivo observacional	Pacientes con diagnóstico clínico de 22q11	551			Criterios diagnósticos de 22q11 DS
Shaikh T y colab <sup>55</sup> 2000 1999 EE UU	Observacional transversal	Pacientes con diagnóstico clínico de 22q11DS	200	-		
Scambler P u colab <sup>56</sup> 2000 2000 Reino Unido	Revisión de la literatura			1 en 4000 RNV		

## Análisis de la Literatura

Autores Año Publicación Año Realización País	Diseño de estudio	Características de los pacientes	Numero de pacientes estudiados	(Prevalencia, Incidencia)	Alteraciones clínicas asociadas	Signos y síntomas Clínicos
Henwood J y colab <sup>57</sup> 2001 2001 Reino Unido	Reporte de un caso familiar	Paciente con cardiopatía conotruncal y diagnóstico clínico de 22q11DS nacido de padres consanguíneos y familiares	8			
Taddel I y colab <sup>58</sup> 2001 2001 EE UU	Experimental	-	-	-	-	-
McDermidH y colab <sup>59</sup> . 2002 2002 EE UU	Revisión de la literatura					
Hiroyuki Yamagishi <sup>60</sup> 2002 2002 Japon	Revisión de la literatura	-	-	1:4000 – 5000 RNV	-	
Botto D L y colab <sup>61</sup> 2003 2002 EE UU	Observacional transversal	Nacimientos en Atlanta de 1994 a 1999 FISH 22q11 positivo	255849 nacimientos 43 pacientes	Prevalencia 1 in 6000 a 6500 entre población Blanca negra y asiática y de 1 en 3800 entre hispánicos		
Babcock N y colab <sup>62</sup> 2003 2003 EE UU	Observacional, Transversal	-	-	-	-	-

## Análisis de la Literatura

Autores Año Publicación Año Realización País	Diseño de estudio	Características de los pacientes	Numero de pacientes estudiados	(Prevalencia, Incidencia)	Alteraciones clínicas asociadas	Signos y síntomas Clínicos
EirisPuñal J y colab <sup>63</sup> 2003 2003 España	Observacional, descriptivo, retrospectivo	Pacientes diagnosticados con 22q11DS	16		Hipoacusia, cardiopatía conotruncal, facies peculiar, polimicrogria, parálisis de nervios faciales, Retraso psicomotor	
Ensenauer R y colab <sup>64</sup> 2003 2003 EE UU	Serie de casos	Pacientes con diagnóstico reciente de duplicación 22q11.2	13 pacientes	-	Insuficiencia velofaríngea, paladar hendido, alteraciones urogenitales, cardiopatía conotruncal, hipoacusia, ausencia de timo, inmunodeficiencia de células T, asplenia, dismorfias faciales, retraso de crecimiento, alteraciones cognitivas, hipotonía, alteraciones psiquiátricas,	
Grover D y colab <sup>65</sup> 2003 2003 India	Observacional	-	-	-	-	-
Óskarsdóttir S y colab <sup>66</sup> 2004 2003 Suecia	Prospectivo	Niños menores de 16 años con diagnóstico 22q11DS nacidos entre 1991 y 2000	35	Incidencia anual de 14.1 por 1000,000 RNV Pervalencia 13.2 por 100,000 menores de 16 años	Cardiopatía congénita	
Kelly R y colab <sup>67</sup> 2004 2004 EE UU	Experimental					
Liao J y Colab <sup>68</sup> 2004 2004 EE UU	Experimental Comparativo	-	-	-	-	Cardiopatía conotruncal

## Análisis de la Literatura

### Análisis de la Literatura

Autores Año Publicación Año Realización País	Diseño de estudio	Características de los pacientes	Numero de pacientes estudiados	(Prevalencia, Incidencia)	Alteraciones clínicas asociadas	Signos y síntomas Clínicos
Yobb T y colab <sup>69</sup> 2005 2004 Reyno Unido	Serie de caso	Pacientes diagnosticados con aumento de LCR22s	7	-	Insuficiencia velofaríngea, paladar hendido, alteraciones urogenitales, cardiopatía conotruncal, hipoacusia, ausencia de timo, inmunodeficiencia de células T, asplenia, dismorfias faciales, retraso de crecimiento, alteraciones cognitivas, hipotonía, alteraciones psiquiátricas.	
Pavlice K A y colab <sup>70</sup> 2005 2005 EE UU	Observacional Descriptivo					
Meng-Luen y colab <sup>71</sup> 2005 2005 China	Observacional ambispectivo	Pacientes con persistencia del quinto arco aórtico tratados entre 1997 y 2004	4	-	Cardiopatía conotruncal, alteraciones del arco aórtico, facies anormal, ausencia de timo, alteración palatina, hipocalcemia	
Arnold J y colab <sup>72</sup> 2005 2005 EE UU	Experimental					
Weksber R y colab <sup>73</sup> 2005 2005 Canada	Transversal Comparativo de prueba diagnóstica	4 controles normales 6 muestras de pacientes con delección 22q11 por fish 6 muestras de pacientes con síndrome clínico pero sin delección por FISH Una muestra con duplicación de 22q11	17			
Uddin R y colab <sup>74</sup> 2006 2005 Canada	Reporte de un caso, observacional, transversal	Paciente con microdelección 22q11	1	-	-	-

## Análisis de la Literatura

Autores Año Publicación Año Realización País	Diseño de estudio	Características de los pacientes	Numero de pacientes estudiados	(Prevalencia, Incidencia)	Alteraciones clínicas asociadas	Signos y síntomas Clínicos
Morales-Angulo Cy Colab <sup>75</sup> 2006 - España	Caso Clínico y revisión de la literatura	Femenino 6 años con rinolalia y dismorfias	1	-	Insuficiencia velofaríngea, pabellones auriculares hipoplásicos, de implantación baja, retrognatia,	
Zuopa M y colab <sup>76</sup> 2006 2006 Reino Unido	Observacional					
Kwiatkowska J y colab <sup>77</sup> 2007 2006 Polonia	Transversal Comparativo	Grupo I: Familias con por lo menos dos sujetos afectados por cardiopatías conotruncales combinadas. Grupo II: Familias con un solo miembro con características clínicas de 22q11DS	Grupo I: 93 Grupo II: 10		CACH22 DiGeorge	Cardiopatía conotruncal
Torres-Juan y colab <sup>78</sup> 2007 2006 España	Observacional	-	-	-	-	-

## Análisis de la Literatura

Autores Año Publicación Año Realización País	Clasificación Diagnóstica	Pruebas Diagnósticas	Marcadores Genéticos	Técnica Genética	Tratamientos	Pronóstico (Supervivencia)
Greenberg F. y Colab 1988 1988 EE UU	Asociación DiGeorge  Etiológica	Cariotipo Niveles séricos de PTH Estudios de función de células T		Cariotipo bandas CTG	-	-
Desmaze C y colab 1993 1993 Francia	Etiología	-	Sc11.a, SC11.1b, DGCR, D22S138, COMT, GM5878, LL22NC01, 26H9, D22S9, ZNF70	FISH		
Sirotkin H y Colab 1996 1995 EE UU	Etiología	-	cDNA (CLTD)	Biblioteca genómica de cDNA Secuenciación automatizada Análisis de expresión FISH	-	-
Carlson C y colab 1997 1997 EE UU	Etiopatogenia		D22S420, D22S427, D22S941, D22S944, D22S264, D22S311, D22S306, D22S308, D22S425, D22S303, D22S257, D22S1638, D22S1648, D22S1623, D22S1709	Hibridación somática, PCR, Secuenciación.		
McDonald-McGinn D y colab 1997 1997 EE UU	Etiológica	Videofluoroscopia de deglución, nasofibroscofia, examen clínico por cirugía plástica y foniatría	-	-	-	



## Análisis de la Literatura

Autores Año Publicación Año Realización País	Clasificación Diagnóstica	Pruebas Diagnósticas	Marcadores Genéticos	Técnica Genética	Tratamientos	Pronostico (Supervivencia)
Goodship J y colab 1998 1997 Reino Unido		Eexploración clínica Ecocardiograma Cateterismo Anatomopatológico		Cariotipo bandas CTG  FISH 22q11		
Digilio M y colab 1999 1998 Italia	Etiológica	Rx columna US renal	D22S75, D22S39, Sc11.1, Co23	Cariotipo bandas CTG, FISH		
Edelman L y Colab 1999 1999 EE UU			LCR22s 70A2 48C12 de librería de cósmodos LL22NCO3	Células somáticas híbridas Humano – Ratón PCR FISH 22q11	-	-

## Análisis de la Literatura

Autores Año Publicación Año Realización País	Clasificación Diagnóstica	Pruebas Diagnósticas	Marcadores Genéticos	Técnica Genética	Tratamientos	Pronostico (Supervivencia)
Amanti F y colab 1999 1999 Italia	Etiológica	FISH PCR	Co23, Co 29, UFD1L, 13 STRP, SRO1, D22S75, HIRA, co72F8, F39E1, AC000085, AC000094.1, CDC45L, AC000087, AC000068.1 cen-D22S427, D22S1638, 22K48-2, 22K48-1, D22S941, D22S944, D22S1623, D22S264, D22S311, D22S1709, D22S306, D22S303, D22S257-tel, D22S264, D22S1623, D22S944, D22S941, 22K48-1, 22K48-2, D22S1638	FISH PCR		
Tobias E y colab 1999 1999 -	Diagnostico	Ecocardiograma, anatomopatológico,	Cos 22q11	FISH		
Shaikh T y colab 2000 1999 EE UU	Etiologia	FISH	N25, D22S427, D22S36, D22S801, D22S427, HCF2, DS2239, c103a2, c2c9, c87f9, DS22788, DS2275, DS22945, c19d3, c102g9,	FISH		

## Análisis de la Literatura

Autores Año Publicación Año Realización País	Clasificación Diagnóstica	Pruebas Diagnósticas	Marcadores Genéticos	Técnica Genética	Tratamientos	Pronostico (Supervivencia)
Scambler P. 2000 2000 Reino Unido	Prevalencia				-	-
Henwood J y colab 2001 2001 Reino Unido	Etiopatogenia	Anatomopatológico, Ecocardiograma, electrolitos séricos, citometría de flujo	D22S75, SD10p1, SD10p49, D22S420 D22S427, D22S1638, NLJH1, D22S941, D22S94, COMT, D22S264, D22S311, D22S306,D22S425,	FISH, genotipificación por PCR.		
Taddei I y colab 2001 2001 EE UU	Etiopatogenia	Histopatología, Inyección de tinta en el aarato velofaríngeo	Df1, C57BL	Hibridación in situ de RNA		
McDermid H y colab. 2002 2002 EE UU	Estado del conocimiento					
Hiroyuki Yamagishi 2002 2002 Japon	Síndrome por delección 22q11  Etiológica	-	-	-	-	-
Botto D L y colab 2003 2002 EE UU						

## Análisis de la Literatura

Autores Año Publicación Año Realización País	Clasificación Diagnóstica	Pruebas Diagnósticas	Marcadores Genéticos	Técnica Genética	Tratamientos	Pronostico (Supervivencia)
Babcock N y colab 2003 2003 EE UU	Etiopatogenia		LCR22 2, ADU, 3a, 3b, 4, 5, 6, 7, 8	PCR, northern blot, FISH, secuenciación,		
EirisPuñal J y colab 2003 2003 España	Descripción clínica,	BH, bioquímica sanguínea, ecocardiograma, cuantificación de inmunoglobulinas séricas, función tiroidea función, paratiroidea estudio, oftalmológico PEA y PEV, EEG, EMG, serie ósea TAC craneal, TAC vertebral, RM cerebral y medular, urografía	D22S427, D22S446, D22S1684, D22S941, D22S944, D22S264, D22S311, D22S306, D22S308 y D22S425	FISH y PCR		
Ensenauer R y colab 2003 2003 EE UU	Etiología	-	D22S420, D22S427, D22S1638, D22S941, D22S1648, D22S944, D22S1623, D22S264, D22S311, D22S1709, D22S308, D22S306, D22S425, D22S303, D22S257	FISH		
Grover D y colab 2003 2003 India	Genómica	-	ALUj ALUs ALUY	PCR Western Blot, Densidad génica		
Óskarsdóttir S y colab 2004 2003 Suecia	Incidencia y Prevalencia	FISH	FISH N25 ONCOR	FISH 22q11		

## Análisis de la Literatura

Autores Año Publicación Año Realización País	Clasificación Diagnóstica	Pruebas Diagnósticas	Marcadores Genéticos	Técnica Genética	Tratamientos	Pronostico (Supervivencia)
Kelly R y colab 2004 2004 EE UU	Etiopatogenia	Histopatología	y96-Myf5-nlacZ, Mlc1v-nlacZ-24, Mlc3f-nlacZ-2E, Tbx1, Fgf10, MF20, MyoR, Capsulin, Frzb1	PCR, RT-PCR; FISH		
Liao J y Colab 2004 2004 EE UU	Etiología	Examen anatomopatológico	Tbx1 -/-, Tbx1 +/-, Tbx1 +/+ ,Tbx1 -/-; TG ,Tbx1 +/-; TG Tbx1 +/+; TG	Genotipificación Complementación genética ABR RT PCR	-	-
Yobb T y colab 2005 2004 Reyno Unido	Etiopatogenia	-	D22S1709, GJA5, COMP, HIRA, ZNF74, IL-17R, CECR6, SECR1, SECR3, SECR2, SLC25A18, BID, SDFL1.	FISH, PCR tiempo real.		
PavliceK A y colab 2005 2005 EE UU	Etiopatogenia		LCR22-2 y LCR22-4 AC008079 AC007981 AC008132 AC007325 AC008103 AC008018 AP000550 AC009288 AP000551 AP000552	RT PCR. PCR BACS		
Meng-Luen y colab 2005 2005 China	Etiología	Ecocardiograma, cateterismo cardíaco, hallazgos quirúrgicos, angiograma dinámico	TUPLE 1	FISH		
Arnold J y colab 2005 2005 EE UU	Etiopatogenia	Examen histopatológico  Inmohistoquímica  Hibridación in situ	Spel-EcoRV (Tbx 1), plásmidos pZErO-2, ratón nulo Tbx1 null/+, ratón SW Foxg1-Cre/+, ratón Tbx1null/+;Foxg1-Cre/+,	Animales transgénicos, PCR, RT-PCR		

## Análisis de la Literatura

Autores Año Publicación Año Realización País	Clasificación Diagnóstica	Pruebas Diagnósticas	Marcadores Genéticos	Técnica Genética	Tratamientos	Pronóstico (Supervivencia)
Weksber R y colab 2005 2005 Canada		FISH 22q11 PCR en tiempo real	D22S181 PRODH TUPLE1 COMT ZNF74 PIK4 LZTR1 CAT4 D22S936 VPRED1	FISH 22q11 PCR en tiempo real		
Uddin R y colab 2006 2005 Canada	Etiología	PCR semicuantitativa	D22S1138, SHGC-145314, proximal y distal BM41/14, proximal y distal punto de ruptura G, proximal y distal BM 8	PCR semicuantitativa		
C. Morales-Angulo y Colab 2006 - España	Síndrome Velo Cardio Facial Etiológica	TAC de oído y papadar	FISH 22q11.2	Cariotipo bandas CTG FISH	Palatoplastía	-
Zuopa M y colab 2006 2006 Reino Unido	Estiología	Histopatología	Tbx1	FISH		
Kwiatkowska J y colab 2007-07-27 2006 Polonia	Diagnóstico etiológico	Ecocardiograma FISH	FISH N25 región DiGeorge 22qter	FISH	-	-
Torres-Juan y colab 2007 2006 España	Etiológica		D22S420, D22S427, D22S264, D22S308, D22S303 D22S1174 LCR2 17016923-17384345 (367, 42 KB); LCR3A 18684169- 19068000 ; LCR3B 19353714-19416000 ; LCR4A 19777000-20121932 ; LCR4B 20137031-20241670; LCR5 21276000-21396500 LCR6 22047000-22153000	PCR; construcción de mapa de alta resolución de rupturas basado en análisis de genealogía		

## Análisis de la Literatura

Autores Año Publicación Año Realización País	Resultados	Conclusiones	Nivel de Evidencia	Nivel de Recomendaciones Clínicas
Greenberg F. y Colab 1988 1988 EE UU	75% presentaban cardiopatía conotruncal 11% hipocalcemia 2 pacientes con historia familiar positiva 7 pacientes con alteración de timo 81% sin alteraciones citogenéticas observables	El estudio citogenético debe ser realizado en todo paciente en que se sospeche Síndrome de DiGeorge		
Desmaze C y colab 1993 1993 Francia	Existe una región comúnmente deletada de 3Mb y una región más pequeña que cuando se delta es suficiente para producir fenotipo 22Q11DS, en el contexto familiar se observa la misma delección.	La técnica de FISH es especialmente útil para el diagnóstico de microdelecciones, y en combinación con varios fluorocromos permite establecer el orden de los segmentos cromosómicos analizados y es útil también en translocaciones.	ZNF70	
Sirotkin H y Colab 1996 1995 EE UU	Confirmación de la presencia del gen de cadena pesada de clatrina (CLTD) en la región comúnmente deletada en 22q11, dicha proteína tiene un nivel máximo de expresión en músculo estriado	Debido a que la hipotonía y la insuficiencia velofaríngea son comunes en 22q11DS y por la localización de CLTD se sugiere que puede jugar un papel importante en los fenotipos asociados de 22q11DS		
Carlson C y colab 1997 1997 EE UU	83% de los pacientes tuvieron delección y de esto >90% tuvieron la delección típica de ~3MB, no se encontro correlación entre el tamaño de la delección y el cuadro clínico, fue posible en algunos pacientes secuenciar los puntos de ruptura.	La mayor parte de los pacientes con delección 22q11 comparten la misma región de delección, aunque existen otras delecciones atípicas, no existe correlación		
McDonald-McGinn D y colab 1997 1997 EE UU	6 pacientes presentaron IVF 6 pacientes tuvieron resultados no concluyentes	Un número significativo de pacientes con delección 22q11 pueden tener alteraciones palatinas no reconocidas		Se recomienda en todo paciente con 22q11DS evaluación palatina y de lenguaje

## Análisis de la Literatura

Autores Año Publicación Año Realización País	Resultados	Conclusiones	Nivel de Evidencia	Nivel de Recomendaciones Clínicas
Goodship J y colab 1998 1997 Reino Unido	Se identificó deleción 22q11 en 9 pacientes de un total de 69 129 RNV, dando una prevalencia mínima de 13 por 100 000. En la misma población hubo 53 casos de trisomia 21, 15 de los cuales tuvieron cardiopatía conotruncal	La causa cromosómica más comun de cardiopatía conotruncal es la trisomia 21, la segunda más común es la deleción 22q11.		
Digilio M y colab 1999 1998 Italaia	Se evidenció microdeleción 22q11 en un paciente con atresia esofágica, tetralogía de Fallot, malformación anorectal, hipocalcemia, peso, talla baja, microcefalia, timo normal discreta disminución en cuenta de linfocitos T.	Las variabilidad clínica está documentada por el presente artículo		
Edelman L y Colab 1999 1999 EE UU	Se identificaron 7 regiones de LCR22s en 22q11	La recombinación no homóloga entre las distintas regiones LCR22s en 22q11 explica la alta tasa de errores de novo así como las distintas alteraciones citogenéticas encontradas		
Amanti F y colab 1999 1999 Italia	Se encontraron 3 deleciones inesperadas D22S944, D22S1638 y D22S1638 D22S941.	En los pacientes con fenotipo sugestivo de DiGeorge y con FISH negativo para la deleción típica de 3Mb debe investigarse deleciones atípicas		



## Análisis de la Literatura

Autores Año Publicación Año Realización País	Resultados	Conclusiones	Nivel de Evidencia	Nivel de Recomendaciones Clínicas
Tobias E y colab 1999 1999 -	Se realizó diagnóstico de 22q11DS en 67 de 551 pacientes (12%) en los cuales la media de diagnóstico fue de neonatos a 2 años ninguna característica clínica mostró diferencia significativa entre los distintos grupos de edad.	El diagnóstico en la gran mayoría de los pacientes es tardío por la falta de hallazgos patognomónicos o diagnósticos menos frecuentes. El diagnóstico debe considerarse en la combinación de cardiopatía conotruncal o padre afectado más dos o mas de facies sugestiva, otra cardiopatía, alteraciones en aprendizaje, alteración palatina, hipocalcemia, inmunodeficiencia de células T y una o más de manos y dedos alargados, talla baja, hipotonía, alteraciones renales o secuencia de Potter, alteraciones psiquiátricas, historia familiar de cardiopatía congénita		
Shaikh T y colab 2000 1999 EE UU	Se identificaron 4 variantes de delección 22q11 que aparentemente están flanqueadas por LCRs	Los LCRs en el cromosoma 22q11.2 se encuentran relacionados con eventos de recombinación no homóloga que ocasiona la microdelección y probablemente también la microduplicación.		

## Análisis de la Literatura

Autores Año Publicación Año Realización País	Resultados	Conclusiones	Nivel de Evidencia	Nivel de Recomendaciones Clínicas
Scambler P. 2000 2000 Reino Unido		La existencia de modelos en ratones transgénicos ha permitido determinar algunos de los genes relacionados con las características fenotípicas de la delección 22q11		
Henwood J y colab 2001 2001 Reino Unido	El paciente afectado y un hermano también con criterios diagnósticos clínicos para 22q11DS presentaron homocigocidad para NLJH1, D22S941 y D22S944, en ningún familiar se detectó delección de 22q11.2 por FISH.	Se presenta evidencia de una familia consanguínea con dos hijos afectados con cardiopatía conotruncal y características de 22q11DS sin evidencia de delección y con homocigocidad en la región 22q11.2		
Taddei I y colab 2001 2001 EE UU	76% de los ratones heterocigotos tuvieron alteración de timo y corazón, 2% solo alteración de timo, 16% solo alteración cardíaca	La expresión clínica de alteraciones de timo y corazón en ratones y, probablemente en humanos, con 22q11DS son independientes		
McDermid H y colab. 2002 2002 EE UU				
Hiroyuki Yamagishi 2002 2002 Japon	-	La haploinsuficiencia de TBX1 es el mayor determinante de el cuadro clínico de 22q11DS		
Botto D L y colab 2003 2002 EE UU	Se identificaron 43 niños con delección 22q11 positiva entre 255 849 nacimientos prevalencia 1 en 5950 nacimientos, 81% con cardiopatía conotruncal y 1 de cada 3 tuvo defectos extracardiacos mayores. La delección contribuye por lo menos en uno de cada 69 casos de malformaciones cardiacas.	La delección 22q11 es común en esta población y corresponde a 700 nacimientos anuales de pacientes afectados.		

## Análisis de la Literatura

Autores Año Publicación Año Realización País	Resultados	Conclusiones	Nivel de Evidencia	Nivel de Recomendaciones Clínicas
Babcock N y colab 2003 2003 EE UU	Los elementos ALU (SINES) se encuentran en los puntos de ruptura y fusión de las muestras analizadas.	Las secuencias repetidas ALU se encuentran relacionadas en la recombinación no homóloga y debe estar implicada en la recombinación de la arquitectura genómica en la evolución.		
EirísPuñal J y colab 2003 2003 España	Se confirmaron los aspectos fenotípicos referidos anteriormente en la literatura, 81% de los pacientes presentan alteración neurológica, se describe además artrogriposis,	Existe un predominio del sexo masculino sobre el femenino en una proporción de 3,2/1. Se confirma la presencia de trastornos neurológicos centrales y periféricos además de las características ya descritas		
Ensenauer R y colab 2003 2003 EE UU	De os pacientes con diagnóstico clínico de delección 22q11, 13 pacientes (2%) presentaron microduplicación de dicha región, 100% con alteración cognitiva, 75% dismorfias faciales, alteraciones urogenitales 46%, hipoacusia 42%, cardiopatía conotruncal 17%, inmunodeficiencia 8%	Los resultados preliminares indican que no hay correlación entre el tamaño de la microdelección y la severidad de la presentación clínica.		
Grover D y colab 2003 2003 India	La distribución de secuencias Alu en el cromosoma 21 y 22 es diferente, la distribución de secuencias Alu solo son diferentes en los genes estructurales	Los elemntos Alu se encuentran relacionados en el control de la expresión genómica		
Óskarsdóttir S y colab 2004 2003 Suecia	Incidencia anual de 14.1 por 1000,000 RNV Pervalencia 13.2 por 100,000 menores de 16 años	Elnúmero de individuos diagnosticados depende de el conocimiento y experiencia del clínico así como de la severidad del cuadro clínico La incidencia y prevalencia debe establecerse mediante estudios de población, pero el tamizaje es demaciado costoso		

## Análisis de la Literatura

Autores Año Publicación Año Realización País	Resultados	Conclusiones	Nivel de Evidencia	Nivel de Recomendaciones Clínicas
Kelly R y colab 2004 2004 EE UU	En ausencia de Tbx1 Myf5 y MyoD fallan para activarse en el mesodermo faríngeo, su activación esporádica correlaciona con la ausencia o presencia de derivados del arco mandibular, Tbx1 también es requerida para la actividad de Tlx1 Fgf10 en músculo en otras etapas del desarrollo	Tbx1 regula el inicio de la miogénesis y desarrollo de los arcos faríngeos mandibulares así como la activación de los genes determinantes de la biogénesis		
Liao J y Colab 2004 2004 EE UU	Tabla 1. Comparación de los niveles de expresión de Tbx1y el fenotipo en seis diferentes genotipos.	La expresión alterada de TBX1 y no de otros genes en la región 22q11 es responsable de la mayoría de las variaciones en las características clínicas craneofaciales, conotruncales, de timo y paratiroides y en pabellones auriculares.		
Yobb T y colab 2005 2004 Reyno Unido	Mediante las distintas técnicas empleadas se identificaron distintas familias con microduplicación de 22q11 y un caso de triplicación de 22q11, con cuadros clínicos variables que iban desde fenotípicamente sanos hasta severamente afectados.	Dentro de las distintas técnicas de tamizaje, es posible identificar este síndrome a pesar de la variabilidad clínica importante dentro de los pacientes tanto intra como interfamiliares.		
PavliceK A y colab 2005 2005 EE UU	Existe una correlación inversa entre las secuencias paralogas y posiciones compartidas entre los LCR22. Una región de 1.5kb es la que frecuentemente se intercambia entre los LCR22.	Los polimorfismos compartidos entre los LCR22 son productos de recombinación no homóloga pasada, lo que sugiere que estas regiones confieren inestabilidad cromosómica.		
Meng-Luen y colab 2005 2005 China	Los cuatro pacientes presentaron diagnóstico clínico de 22q11DS y corroborado por FISH	Las cardioatías conotruncales, junto con alguna otra manifestación cardinal deben llevar a la sospecha clínica de 22q11DS		
Arnold J y colab 2005 2005 EE UU	Los ratones homocigotos Tbx1 nulos murieron prenatalmente con alteraciones severas de derivados de arcos faríngeos, los heterocigotos tuvieron malformaciones menos severas. Se observó expresión de Tbx1 preferentemente en el mesénquima esplancnico del endodermo de los arcos braquiales	Tbx1 es necesario para la señalización y desarrollo del aparato faríngeo, la haploinsuficiencia produce una disrupción en el desarrollo de las estructuras derivadas de los arcos faríngeos.		

## Análisis de la Literatura

Autores Año Publicación Año Realización País	Resultados	Conclusiones	Nivel de Evidencia	Nivel de Recomendaciones Clínicas
Weksber R y colab 2005 2005 Canada	100% de los pacientes con FISH positivo se detecto microdelección por PCR tiempo real Fue posible detectar deleción en 2 pacientes con FISH negativo, fue posible establecer los puntos de ruptura en todos los casos positivos	Mediante PCR de tiempo real es posible detectar individuos con 22q11DS, puede identificarse el punto de ruptura, es mas económico que la prueba estandar de FISH		
Uddin R y colab 2006 2005 Canada	En el paciente se identificó una nueva microdelección entre los marcadores proximales RH48663 y RH48348 y distal D22S1138 y SHGC-145314 de 270pb.	La secuencia Alu SSBR puede representar una región caliente para recombinación no homóloga mediada por LORs.		
C. Morales-Angulo y Colab 2006 - España	El tratamiento no mejoró significativamente el lenguaje	Baja sensibilidad para el diagnóstico por parte de otorrinolaringología		Alta sospecha de diagnóstico en pacientes con rinolalia abierta dismorfias faciales y alteraciones palatinas.
Zuopa M y colab 2006 2006 Reino Unido	Tbx1 se expresa en el epitelio del proceso facial temprano fronto-nasal, medial, lateral y palatino, dientes y folículos capilares en desarrollo	El patrón de expresión de Tbx1 sugiere un papel importante en la señalización del mesénquima epitelial en las regiones de desarrollo de la cara, hallazgo consistente con la variabilidad fenotípica descrita en 22q11DS.		
Kwiatkowska J y colab 2007-07-27 2006 Polonia	Ningún paciente del grupo I presentó microdelección 60% de los pacientes del grupo II presentó microdelección	El gran progreso en la genética molecular crea nuevas posibilidades en el diagnóstico de cardiopatías congénitas La identificación de las familias en alto riesgo de recurrencia de defectos cardiacos conotruncales permite realizar consejo genético y atención médica especializada oportuna		
Torres-Juan y colab 2007 2006 España	Localización de puntos de recombinación con una gran resolución identificando 5 segmentos de 50 kb o menos corroborando los puntos calientes antes identificados. Se identificó que la tasa de recombinación homóloga, especialmente en LCR22-2 es más baja del promedio, lo que lleva a duplicación y deleción de la región.	La baja tasa de recombinación homóloga en el cromosoma 22 lleva a una recombinación no homóloga en la siguiente generación llevando como consecuencia deleción o duplicación de la región 22q11.		

## Análisis de la Literatura

Autores Año Publicación Año Realización País	Limitaciones del Estudio	Direcciones futuras de Investigación
Greenberg F. y Colab 1988 1988 EE UU	Solo se pudo detectar deleción intersticial en un paciente	La utilización de citogenética molecular, especialmente con el marcador D22S9 podría identificarse la región crítica para Síndrome de DiGeorge.
Desmaze C y colab 1993 1993 Francia	No compara los resultados con población sana no especifica la población donde se obtuvo la muestra	-
Sirotkin H y Colab 1996 1995 EE UU	No se realiza correlación clínica, sólo in Vitro	Correlacionar clínicamente la alteración en la expresión de CLTD en pacientes con 22q11DS e hipotonía así como con insuficiencia velofaríngea.
Carlson C y colab 1997 1997 EE UU	No se especifican los criterios de selección de los pacientes ni como se obtuvo la muestra.	Aunque el estudio se enfoca en los genes en una región de 480kb, es importante detectar los genes localizados en la región de 3Mb y su análisis funcional, para poder el entendimiento completo de las alteraciones en el síndrome por deleción 22q11
McDonald-McGinn D y colab 1997 1997 EE UU	Muestra insuficiente de pacientes Pacientes con insuficiente edad para realizar pruebas concluyentes	Aumentar número de muestra para obtener incidencia y prevalencia de la IVF en 22q11DS.

## Análisis de la Literatura

Autores Año Publicación Año Realización País	Limitaciones del Estudio	Direcciones futuras de Investigación
Goodship J y colab 1998 1997 Reino Unido	Sesgo de selección de pacientes y región de estudio, un hospital contra la tasa de natalidad nacional	
Digilio M y colab 1999 1998 Italia	No se especifica como se seleccionó la muestra de pacientes con atresia esofágica incluida en el artículo	La caracterización del fenotipo y la delimitación de criterios diagnósticos más precisos para 22q11DS debe realizarse para seleccionar los pacientes para el análisis de 22q11DS.
Edelman L y Colab 1999 1999 EE UU	Los hallazgos en las líneas celulares híbridas sólo fue corroborado en una familia con delección de 3Mb en 22q11	Determinar la existencia de Hotspot de recombinación entre estos LCR22s explicaría la alta tasa de eventos de recombinación. Se debe determinar si ciertos individuos son más propensos a los rearreglos cromosómicos basado en la secuencia de polimorfismos o haplotipos cromosómicos. El entendimiento de la organización de los LCR22s podría explicar porque algunos rearreglos cromosómicos son más frecuentes que otros.
Amanti F y colab 1999 1999 Italia	No se especifica de que manera se obtuvieron los pacientes presentados, no se especifica el porque decidieron utilizar los marcadores analizados.	Ya que la variabilidad puede ser debida a haploinsuficiencia secundaria a complejos y aún desconocidos mecanismos moleculares es necesario conocer los mecanismos que median la expresión de los genes involucrados en la región deletada.
Tobias E y colab 1999 1999 -	No se especifica la población en la que se realizó el estudio	-

## Análisis de la Literatura

Autores Año Publicación Año Realización País	Limitaciones del Estudio	Direcciones futuras de Investigación
Shaikh T y colab 2000 1999 EE UU	No especifica como se realizó la selección de la muestra, a pesar de que 199 pacientes tienen FISH positivo clásico, uno es seleccionado a pesar de tener dicho estudio negativo	Ya que se ha demostrado micoduplicación en primates en el cromosoma 22, es posible que esta alteración clínica también exista en humanos
Scambler P. 2000 2000 Reino Unido	Solo se realiza revisión de la literatura	La creación de modelos recombinantes de ratones con otras características puede ayudar a determinar la participación de otros genes en el fenotipo de 22q11DS. En la clínica, la delimitación de las alteraciones en el comportamiento y si estas son debidas a haploinsuficiencia de un gen puede ayudar a entender la esquizofrenia no sindrómica y crear mejores terapias para ésta.
Henwood J y colab 2001 2001 Reino Unido	Solo es el reporte de una familia, no se realizó una búsqueda de microdelección atípica, solo se realizó FISH para descartarla	El análisis de la región de homocigocidad permitirá la identificación de genes relacionados con la morfogénesis cardíaca.
Taddei I y colab 2001 2001 EE UU	No se corroboraron los resultados en pacientes para corroborar la extrapolación de las conclusiones	Los resultados de este estudio proveen un marco teórico para el entendimiento de la variabilidad de 22q11DS y para determinar cuales podrían ser las herramientas moleculares para diseccionar la complejidad molecular de 22q11DS.
McDermid H y colab. 2002 2002 EE UU	Solo realiza análisis de la literatura sin aportar nuevo conocimiento al tema No especifica el método de selección de la bibliografía.	Con la habilidad de crear animales transgénicos será posible identificar otros genes candidatos y su contribución al fenotipo de 22q11DS así como expandir el conocimiento de los mecanismos cromosómicos que llevan a reareglos así como sus bases moleculares y consecuencias fenotípicas.



## Análisis de la Literatura

Autores Año Publicación Año Realización País	Limitaciones del Estudio	Direcciones futuras de Investigación
Hiroyuki Yamagishi 2002 2002 Japon	Únicamente realiza revisión de la literatura	Identificar los genes que se encuentran relacionados en el control y expresión de TBX1 así como la función de TBX1 podrá explicar la patogénesis y expresividad variable del cuadro clínico.
Botto D L y colab 2003 2002 EE UU	El diagnóstico de los pacientes se hizo sólo retrospectivo, por lo que los resultados son sólo válidos para la población analizara y para los fenotipos de 22q11DS severos	La realización de estudios poblacionales ayudaría a los clínicos a determinar mejor el momento de realizar pruebas para la detección de 22q11DS y así poder brindar oportunamente mejor atención a estos pacientes.
Babcock N y colab 2003 2003 EE UU	No se especifica la selección de la muestra analizada ni la población en la que se realizó.	-
EirísPuñal J y colab 2003 2003 España	No se especifica la manera en la que se realizó el diagnóstico en la población ni el total de pacientes de entre los que se realizó la selección de la muestra, ni la manera en la que se realizó la selección.	La coincidencia de rasgos fenotípicos del SAF y de esta entidad en uno de los pacientes, cuya madre padecía etilismo crónico, sugiere que, posiblemente, sea necesario descartar la delección 22q11.2 ante un paciente que presente datos compatibles con el SAF
Ensenauer R y colab 2003 2003 EE UU	El tamaño de la muestra es demasiado pequeño	Aparentemente otros mecanismos además del desbalance génico, como interacciones genéticas, o ambientales y posiblemente impronta, sean determinantes importantes de la variabilidad fenotípica, por lo que es necesario investigar en este rubro.

## Análisis de la Literatura

Autores Año Publicación Año Realización País	Limitaciones del Estudio	Direcciones futuras de Investigación
Grover D y colab 2003 2003 India	No se especifica la población en que se selecciono para realizar el estudio ni el número de muestras empleadas.	Aún está pendiente corroborar si la subclase de elementos Alu está relacionada con la clase funcional de gen con la que se relacionan en el resto del genoma.
Óskarsdóttir S y colab 2004 2003 Suecia	El estudio se limita a la población de Goteborg en Suecia	Debido a que la búsqueda de la deleción en población abierta es demasiado costosa, debería realizarse en poblaciones de alto riesgo.
Kelly R y colab 2004 2004 EE UU	No se especifica el número de ratones en los que se realizó el estudio	Debe corroborarse si los niveles de actividad de Tbx1 pueden contribuir a la insuficiencia velofaríngea en pacientes con 22q11DS
Liao J y Colab 2004 2004 EE UU	Solo se realizó la correlación en ratones transgénicos y no se corroboraron resultados en pacientes	-
Yobb T y colab 2005 2004 Reyno Unido	La selección de los pacientes proviene de distintas series de pacientes en busca de otras alteraciones genéticas, que dieron negativo para dichas pruebas, habiendo sesgo de selección en los pacientes, reportando sólo los positivos para la microduplicación sin explicar otras características empleadas para la selección.	Determinar la utilidad de la detección de otras alteraciones citogenéticas en los pfamiliares de pacientes con esta microduplicación (y microdeleción) debido a la gran variabilidad fenotípica.
PavliceK A y colab 2005 2005 EE UU	No se explica como se obtuvieron las muestras para la realización de este estudio.	

## Análisis de la Literatura

Autores Año Publicación Año Realización País	Limitaciones del Estudio	Direcciones futuras de Investigación
Meng-Luen y colab 2005 2005 China	Sesgo de selección en los pacientes, no se especifica de entre cuantos pacientes con cardiopatía analizados en el mismo periodo se seleccionaron los casos analizados.	Determinar la frecuencia de persistencia de quinto arco aórtico en pacientes con 22q11DS.
Arnold J y colab 2005 2005 EE UU	No se especifica el número de muestra de controles utilizados.	
Weksber R y colab 2005 2005 Canada	Tamaño de muestra insuficiente	La implementación de PCR en tiempo real para detección de copias genómicas permitirá establecer una correlación fenotipo genotipo más específica, así como su bajo costo en comparación con otras técnicas puede ayudar a establecer la incidencia y prevalencia de los síndromes por microdelección en la población mundial.
Uddin R y colab 2006 2005 Canada	Un solo paciente analizado	
C. Morales-Angulo y Colab 2006 - España	Un solo paciente analizado	-
Zuopa M y colab 2006 2006 Reino Unido	No se especifica el número de ratones CD-1 utilizados	Por los resultados de este estudio, comparado con otros resultados, es posible que exista una colaboración de Tbx1 con otros genes como Hedgehog y Fgf, lo que debe ser corroborado con los estudios moleculares pertinentes.

## Análisis de la Literatura

Autores Año Publicación Año Realización País	Limitaciones del Estudio	Direcciones futuras de Investigación
Kwiatkowska J y colab 2007-07-27 2006 Polonia	Sesgo de selección en el grupo II	Aplicación de otras técnicas de diagnóstico en pacientes con cardiopatía conotruncal combinada familiar
Torres-Juan y colab 2007 2006 España	El artículo no especifica como se integró la muestra ni el número de individuos analizados	



- Faríngeos y de VA Si=1; No=2; No mencionado=3
- 52. Obstrucción de vías aéreas superiores ( )
  - 53. Agenesia o hipoplasia de adenoides ( )
  - 54. Membrana laríngea ( )
  - 55. Vía aérea laríngea grande ( )
  - 56. Laringomalacia ( )
  - 57. Hiperplasia aritenoides ( )
  - 58. Insuficiencia Velofaríngea ( )  
(Leve=1; Moderado =2; Severo =3) ( )%
  - 59. Hipotonía faríngea ( )
  - 60. Movimientos faríngeos asimétricos ( )
  - 61. Músculo faríngeo adelgazado ( )
  - 62. Paresia unilateral de cuerdas vocales ( )
- Endocrinológico Si=1; No=2; No mencionado=3
- 63. Hipocalcemia ( )
  - 64. Hipotiroidismo ( )
  - 65. Pseudohipoparatiroidismo ( )
  - 66. Hipoparatiroidismo ( )
  - 67. Talla baja ( )
  - 68. Ausencia o hipoplasia de timo ( )
  - 69. Hipoplasia de glándula pituitaria ( )
- Autoinmune Si=1; No=2; No mencionado=3
- 70. Infecciones respiratorias de repetición ( )
  - 71. Reducción de poblaciones de células T ( )
  - 72. Hormonas del timo reducidas ( )
  - 73. Hipereactividad de vías aéreas ( )
  - 74. Artritis reumatoide juvenil ( )
- Musculoesquelético Si=1; No=2; No mencionado=3
- 75. Manos y pies pequeños ( )
  - 76. Manos empuñadas ( )
  - 77. Hipoplasia ungueal ( )
  - 78. Contracturas ( )
  - 79. Pulgar trifalángico ( )
  - 80. Polidactilia pre o postaxial ( )
  - 81. Sindactilia ( )
  - 82. Escoliosis ( )
  - 83. Hemivértebra ( )
  - 84. Espina Bífida Oculta ( )
  - 85. Vértebra en mariposa ( )
  - 86. Fusión vertebral ( )
  - 87. Osteopenia ( )
  - 88. Deformación escapular ( )
  - 89. Pie equino varo ( )
  - 90. Hipoplasia muscular ( )
  - 91. Dislocación articular ( )
  - 92. Dolor crónico ( )
  - 93. Pie plano ( )
  - 94. Hiperlaxitud articular ( )
  - 95. Fusión costal ( )
  - 96. Costillas supernumerarias ( )
- Renal Si=1; No=2; No mencionado=3
- 97. Hipoplasia renal ( )
  - 98. Aplasia renal ( )
  - 99. Quistes renales ( )
  - 100. ATR ( )
  - 101. Hernia umbilical ( )
  - 102. Hernia inguinal ( )
  - 103. Malrotación intestinal ( )
  - 104. Hepatoblastoma ( )
  - 105. Hernia diafragmática ( )
  - 106. Hipospadias ( )
  - 107. Criptorquidia ( )
  - 108. Reflujo genitourinario ( )
  - 109. Ano imperforado ( )
  - 110. Ano ectópico ( )

111. Alteración psiquiátrica o de de comportamiento

No mencionado=0; Especificar \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_ ( )

112. Otros:

113. Peso \_\_\_\_\_ Puntuación Z ( )

114. Talla \_\_\_\_\_ Puntuación Z ( )

FISH Padre: \_\_\_\_\_

FISH Madre: \_\_\_\_\_

Realizó: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS COMPLEMENTARIAS UTILIZADAS PARA EL DESARROLLO DEL PROTOCOLO

1. Yamagishi H. The 22q11.2 Deletion Syndrome. *Keio J Med* 2002;51 (2): 77 – 88.
2. Botto D, May K. A Population-Based Study of the 22q11.2 Deletion: Phenotype, Incidence, and Contribution to Major Birth Defects in the Population. *Pediatrics* 112; 1: 101 – 107.
3. Óskarsdóttir S, Vujic M. Incidence and Prevalence of the 22q11 Deletion Syndrome: A Population – Based Study in Western Sweden. *Arch Dis Child* 2004;89:148 – 151.
4. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number:#192430: 10/25/2007: . World Wide Web URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/> (de acuerdo a sugerencia por OMIM)
5. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: #188400: 10/25/2007: . World Wide Web URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/> (de acuerdo a sugerencia por OMIM)
6. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number:145410: 3/17/2004: . World Wide Web URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/> (de acuerdo a sugerencia por OMIM)
7. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: 125520: 10/18/2006: . World Wide Web URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/> (de acuerdo a sugerencia por OMIM)
8. Scambler P. The 22q11 Deletion Syndromes. *Hum Mol Genet.* 2000; 9: 2421-2426.
9. Morales-Angulo C, Gallo-Terán J. Rinolalia abierta, un síntoma característico del síndrome velo cardio facial. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2006; 57: 425-428.
10. Shprintzen R. Velo–Cardio–Facial Syndrome. En Cassidy S, Allanson J (Eds) *Management Of Genetic Syndromes*, Wiley – Liss, New Jersey, 2005; 615 – 631.
11. McDonald-McGinn DM, Driscoll D. Detection of a 22q11.2 deletion in cardiac patients suggests a risk for velopharyngeal incompetence. *Pediatrics.* 1997;99:1-5.

12. Goodship J, Coss I, LiLing J, Wren C. A population study of chromosome 22q11 deletions in infancy. *Arch Dis Child* 1998; 79: 348 – 351
13. Shaffer L, Ledbetter D, Lupski J. Molecular Cytogenetics of Contiguous Gene Syndromes: Mechanisms and Consequences of Gene Dosage Imbalance. En Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (Eds). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, McGraw Hill, New York, 2001; (I): 1291-1324.
14. Bashir MA, Hodgkinson PD, Montgomery T, Splitt M. 22q11 Deletion in children with cleft lip and palate – is routine screening justified? *J Plast Reconstr Aesthet Sur* 2008;61(2):130-132.
15. Yoon P, MD; Starr J, PhD; Perkins J, DO; Bloom D, MD; Sie K, MD. Interrater and Intrarater Reliability in the Evaluation of Velopharyngeal Insufficiency Within a Single Institution. *Arch Otoralaryngol Head Neck Surg.* 2006;132:947-951.
16. Piña – Avilés C. Tesis de Especialidad en Genética Médica: Estudio clínico de pacientes con delección 22q11 en el Instituto Nacional de Pediatría. 2005.
17. Boorman J; Varma S; Mackie-Oglive C. Velopharyngeal incompetence and chromosome 22q11 deletion. *The Lancet* 2001; 357:774.
18. Susser M. Judgement and causal inference: criteria in epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 1995;141:701-715
19. Sirotkin H, Morrow B, DasGupta R, Goldberg R, Patanjali S, Shi2 G, Cannizzaro L, Shprintzen R, Sherman M, Kucherlapati1 W. Isolation of a new clathrin heavy chain gene with muscle-specific expression from the region commonly deleted in velo-cardio-facial syndrome. *Hum Mol Genet* 1996;5,(5)617–624
20. Liao J, Kochilas L, Nowotschin S, Arnold JS, Aggarwal VS, Epstein JA, Brown MC, Adams J, Morrow BE. Full spectrum of malformations in velocardio-facial syndrome/DiGeorge syndrome mouse models by altering Tbx1 dosage. *Hum Mol Genet*, 2004; 13: 1566 – 1585.
21. Taddei I, Morishima M, Huynh T, Lindsay EA. Genetic factors are major determinants of phenotypic variability in a mouse model of the DiGeorge/del22q11 syndromes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 25;98(20):11428-31.
22. Stankiewicz P, Lupski J. Genome architecture, rearrangements and genomic disorders. *Trends in Genet.* 2002; 18: 74-82.
23. Sandrin-Garcia P, Macedo C, Martelli LR, Ramos ES, Guion-Almeida ML, Richieri-Costa A, Passos GA. Recurrent 22q11.2 deletion in a



- sibship suggestive of parental germline mosaicism in velocardiofacial syndrome. *Clin Genet*. 2002;61(5):380-3.
24. Conley M, Becwith J, Mancer J, Tenckhoff L. The spectrum of the DiGeorge Syndrome. *J Pediat* 1979; 94: 883-890
  25. Muñoz E, Carlos D, Mecanismos no clásicos de transmisión hereditaria. En Guizar-Vazquez. *Genética Clínica. Manual Moderno*. México, 2000; 3a edición: 259-92.
  26. Torres-Juan L, Rosell J, Sanchez-de-la-Torre M, Fibla J, Heine-Suner D. Analysis of meiotic recombination in 22q11.2, a region that frequently undergoes deletions and duplications. *BMC Med Genet*. 2007; 2;8:14.
  27. McDermid E, Morrow B, Genomic Disorders on 22q11. *Am J Med Genet*. 2002; 70: 1077-1088.
  28. Online Mendelian Inheritance in Man Gene Map, MIM (TM). Johns Hopkins University, Baltimore, MD. 22q11.2 region 10/25/2007: World Wide Web URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/getmap.cgi?1192430> (de acuerdo a sugerencia por OMIM)
  29. Igabal MA, Ulmer C, Sakati N. Use of FISH in the diagnosis of chromosomal síndromes. *East Mediter Health J*. 1999; 5(6): 1218 – 1224.
  30. Sukarova-Angelovska E, Piperkova K, Sredovka A, Ilieva G, Kocova M. Implentation of Fluorescent in situ hybridization (FISH) as a method for detecting microdeletion síndromes – our first esperiences. *Prilozy* 2007; 28(2):87-98.
  31. Q-BIO gene, KREATECH Biotechnology BV, Amsterdam ([qbiogene.com](http://qbiogene.com))
  32. Ben-Shacar S, Ou Z, Shaw CA, Belmont JW, Patel MS, Hummel M, Amato S, Tartagluia N, Berg J, Sutton VR, Lalani SR, Chinait AC, Cheung SW, Lupsik JR, Patel A. 22q11.2 distal deletion: a recurrent genomic disorder distinct from DiGeorge syndrome and velocardiofacial syndrome. *Am J Hum Genet* 2008; 82(1): 214 – 221.
  33. Kearney L. Buckle B. J. The application of fluorescence in situ hybridization to chromosome analysis. En *Human Citogenetics, constitutional analysis*. Ed. Rooney D. E. Third Edition, Oxford 2001.
  34. Driscoll DA, Salvin J, Sellinger B, Budarf ML, McDonald-McGinn DM, Sakai EH, Emanuel BS. Prevalence of 22q11 microdeletions in DiGeorge and velocardiofacial syndromes: implications for genetic counseling and prenatal diagnosis. *J Med Genet*, 1993;30(10):813-817.
  35. Andalucía. Plan de Atención a Personas Afectadas por Enfermedades Raras (2008-2012). Antonio González-Meneses López, José Benavides

Vílchez, Elvira Fernández de la Mota, Rosario Fernández López (FEDER), Auxiliadora García García, Patricia García Roldán, José Luís Gómez-Chaparro Moreno, Javier Guillén Enríquez, Rafael Navarrete Ruiz (FEDER), Manuel Ortega Calvo, Susana Pedrinaci Rodríguez, Mariano Sánchez Robles, Antonio Varo Baena

36. Boletín oficial de las Cortes Generales. Senado. VIII LEGISLATURA. Boletín General. Serie I. Número 659. 23 de febrero de 2007. España
37. Programa Nacional de Salud 2007-2012. Por un México sano: construyendo alianzas para una mejor salud. Secretaría de Salud. Primera Edición 2007
38. Programa de Acción Investigación en Salud. Secretaría de Salud. Primera Edición 2001
39. Programa de trabajo del Dr. Solómon INP 2007
40. Newman T, Browner W, Cummings S, Hulley S. Designing cross-sectional and case-control studies. In: Hulley S, Cummings S, Browner W, Grady D, Newman T. Designing clinical research. Wolters Kluwer. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. USA. Third Edition. 2007
41. Argimón Palla JM, Jiménez Villa J. Ramaño de la muestra. Métodos de investigación clínica y epidemiológica. Elsevier España. Tercera edición. 141 – 150, 365.
42. Luis Carlos Silva Aycaguer. Muestreo para la investigación en ciencias de la salud. Diaz de Santos, España, 1993.
43. La calidad del crecimiento. Publicación científica y técnica N° 584, Washington D.C.: OPS/OMS, 2002, 319 pp
44. Human Genome Epidemiology Network (HuGENet) [en línea] Atlanta (USA) 2007-12-11 [citado 2008-08-19] Disponible en Internet: <<http://www.cdc.gov/genomics/hugenet/reviews.htm>>

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS UTILIZADAS EN LA REVISIÓN NARRATIVA

45. Greenber F, Elder F, Haffner P, Northrup H, Ledbetter D. Cytogenetic Findings in a Prospective Series of Patients with DiGeorge Anomaly. *Am. J. Hum. Genet.* 1988; 43:605-611
46. Desmaze C, Prieur M, Amblard F, ANkem M, LeDeist F, Demczuk S, Zucman J, Plougastel B, Delattre O, Croquette M, Breviere G, Huon C, Le Merrer M, Mathieu M, Sidi D, Stephan L, Aurias A. Physical Mapping by FISH of the DiGeorge Critical Region (DGCR): Involvement of the Region in Familial Cases. *Am.J. Hum. Genet.* 1993;53:1239-1249.
47. Sirotkin H, Morrow B, DasGupta R,, Goldberg R, Patanjali S, Shi2 G, Cannizzaro L, Shprintzen R, Sherman M. Kucherlapati1 W. Isolation of a new clathrin heavy chain gene with muscle-specific expression from the region commonly deleted in velo-cardio-facial syndrome. *Hum Mol Genet* 1996;5,(5)617–624
48. CarlsonC, Sirotkin H, Pandita R, Goldberg R, McKie J, Wadey R, Patanjali S, Weissman S, Anyane-Yeboa K, Warburton D, Scambler P, Shprintzen R,. Kucherlapati R, Morrow B. Molecular Definition of 22q11 Deletions in 151 Velo-Cardio-Facial Syndrome Patients. *Am J Hum Genet* 1997;61:620-629,
49. McDonald-McGinn D, Driscoll D, Emanuel B, Goldmuntz E, Clark III E, Solot C, Cohen M, Schultz P, LaRossa D, Zackai P. Detection of a 22q11.2 Deletion in Cardiac Patients Suggests a Risk for Velopharyngeal Incompetente. *Pediatrics* 1997;99(5) DOI: 10.1542/peds.99.5.e9
50. Goodship J, Cross I, LiLing J, Wren C. A population study of chromosome 22q11 deletions in infancy. *Arch Dis Child* 1998;79:348–351
51. Digilio M, Marino B, Bagolan P, Giannotti A, DallapiccolaB. Microdeletion 22q11 and oesophageal atresia. *J. Med. Genet.* 1999;36;137-139
52. Edelmann L, Pandita R, Spiteri E, Funke B, Goldberg R, Palanisamy N, Chaganti R, Magenis E, Shprinzen R, Morrow B. A common molecular basis rearrangement disorders on chromosome 22q11. *Hum Mol Genets* 1999;8(7):1157-1167.
53. Amati F, Conti E, Novelli A, Bengala M, Digilio M, Marino B, Giannotti A, Gabrielli O, Novelli G, Dallapiccola B. Atypical deletions suggest five 22q11.2 critical regions related to the DiGeorge/velo-cardiofacial syndrome. *European J of Hum Genet* 1999;7: 903–909
54. Tobias E, Morrison N, Whiteford M, Tolmie J. Towards earlier diagnosis of 22q11 deletions. *Arch. Dis. Child.* 1999;81;513-514

55. Shaikh T, Kurahashil H, Saitta S, O'Hare A, Hu P, Roe B, Driscoll D, McDonald – McGinn D, Zackai E, Budarf M, Emanuel B. Chromosome 22 – specific low copy repeats and the 22q11 deletion syndrome: genomic organization and deletion endpoints analysis. *Hum Mol Genet* 2000;9(4): 489 – 501.
56. Scambler P. The 22q11 deletion syndromes. *Human Mol Genet* 2000;9(16):2421-2426.
57. Henwood J, Pickard C, Leek J, Bennett C, Crow Y, Thomson J, Ahmed M, Watterson K, Parsons J, Roberts E, Lench N. A region of homozygosity within 22q11.2 associated with congenital heart disease: recessive DiGeorge/velocardiofacial syndrome?. *J Med Genet* 2001;38:533–536
58. Taddei I, Morishima M, Huynh T, Lindsay E. Genetic factors are major determinants of phenotypic variability in a mouse model of the DiGeorge/22q11 syndromes. *PNAS* 2001; 98(20): 11428–11431.
59. McDermid H, Morrow B. Genomic Disorders on 22q11. *Am. J. Hum. Genet.* 70:1077–1088, 2002
60. Ymagishi H. The 22q11 deletion syndrome. *Keio J Med* 2002;51(2):77-88.
61. Botto L, May K, Fernhoff P, Correa A, Coleman K, Rasmussen S, Merritt R, O'Leary L, Wong L, Elixson M, Mahle W, Campbell R, A Population-Based Study of the 22q11.2 Deletion: Phenotype, Incidence, and Contribution to Major Birth Defects in the Population. *Pediatrics* 2003;112;101-107
62. Babcock M, Pavlicek A, Spiteri E, Kashork C, Ioshikhes I, Shaffer L, Jurka J, Morrow B. Shuffling of Genes Within Low-Copy Repeats on 22q11 (LCR22) by Alu-Mediated Recombination Events During Evolution. *Genome Res.* 2003 13: 2519-2532
63. Eirís-Puñal J, Iglesias-Meleiro J, Blanco Barca M, Fuster-Siebert M, Barros-Angueira F, Ansede A., Castro-Gago M. Variabilidad fenotípica de la deleción 22q11.2. Análisis de 16 observaciones con referencia especial a las manifestaciones neurológicas. *Rev Neurol* 2003;37(7):601-607
64. Ensenauer R, Adeyinka A, Flynn H, Michels V, Lindor N, Dawson D, Thorland E, Lorentz C, Goldstein J, McDonald M, Smith W, Simon-Fayard E, Alexander A, Kulharya A, Ketterling R, Clark R, Jalal S. Microduplication 22q11.2, an Emerging Syndrome: Clinical, Cytogenetic, and Molecular Analysis of Thirteen Patients. *Am. J. Hum. Genet.* 2003;73;1027–1040,

65. Grover D, Majumder P, Rao C, Brahmachari S, Mukerji M. Nonrandom Distribution of Alu Elements in Genes of Various Functional Categories: Insight from Analysis of Human Chromosomes 21 and 22. *Mol. Biol. Evol.* 2003;20(9):1420–1424.
66. Óskarsdóttir S, Vujic M, Fasth A. Incidence and prevalence of the 22q11 deletion syndrome: a population-based study in Western Sweden. *Arch. Dis. Child.* 2004;89;148-151
67. Kelly R, Jerome-Majewska L, Papaioannou V. The del22q11.2 candidate gene *Tbx1* regulates branchiomeric myogenesis. *Human Mol Genet*, 2004;13(22):2829–2840
68. Liao J , Mochilas L, Nowotschin S, Arnold J, Aggarwal V, Epstein J, Brown M, Adams J, Morrow B. Full spectrum of malformations in velocardio-facial syndrome/DiGeorge syndrome mouse models by altering *Tbx1* dosage. *Hum Mol Genet*, 2004;13(15):1577–1585
69. Yobb T, Somerville M, Willatt L, Firth H, Harrison K, MacKenzie J, Gallo N, Morrow B, Shaffer L, Babcock M, Chernos J, Bernier F, Sprysak K, Christiansen J, Haase S, Elyas B, Lilley M, Bamforth S, McDermid H. Microduplication and Triplication of 22q11.2: A Highly Variable Síndrome. *Am. J. Hum. Genet* 2005: 76;865–876,
70. Pavlicek A, House R, Gentles A, Jurka J, Morrow B. Traffic of genetic information between segmental duplications flanking the typical 22q11.2 deletion in velo-cardio-facial syndrome/DiGeorge syndrome. *Genome Res.* 2005 15: 1487-1495
71. Meng-Luen L, Hsiao-Neng C, Ming C, Lon-Yen T, Bao-Tyan W, Mei-Hui L, Ing-Sh C. Persistent Fifth Aortic Arch Associated with 22q11.2 Deletion Syndrome. *J Formos Med Assoc* 2006; 105(4):284-289.
72. . Arnold J, Werling U, Braunstein E, Liao J, Nowotschin S, Edelmann W, Hebert J, Morrow B. Inactivation of *Tbx1* in the pharyngeal endoderm results in 22q11DS malformations. *Development* 2005:133(5);977-987
73. Weksberg R, Hughes S, Moldovan L, Bassett A, Chow E, Squire J. A method for accurate detection of genomic microdeletions using real-time quantitative PCR. *BMC Genomics* 2005, 6:180
74. Uddin R, Zhang Y, Siu V, Fan Y, O'Reilly R, Rao J, Singh S. Breakpoint Associated with a novel 2.3 Mb deletion in the VCFS region of 22q11 and the role of Alu (SINE) in recurring microdeletions. *BMC Medical Genetics* 2006, 7:18
75. C. Morales-Angulo, J. Gallo-Terán. Rinolalia abierta, un síntoma característico del síndrome velocardiocardiofacial. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2006; 57: 425-428.

76. Zoupa M, Seppala, Mitsiadis T, Cobourne M. Tbx1 is expressed at multiple sites of epithelial-mesenchymal interaction during early development of the facial complex. *Int. J. Dev. Biol.* 2006;50:505-510
77. Kwiatkowska J, Wierzba J, Aleszewicz-Baranowska J, Ereciński J. Genetic background of congenital conotruncal heart defects – a study of 45 families. *Kardiol Pol* 2007; 65: 32-37
78. Torres-Juan L, Rosell J, Sánchez-de-la-Torre M, Fibla J, Heine-Suñer S. Analysis of meiotic recombination in 22q11.2, a region that frequently undergoes deletions and duplications. *BMC Medical Genetics* 2007, 8:14