



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**DEFECTO CARDIACO DE TIPO TRONCO-CONAL EN EL SÍNDROME
VELOCARDIOFACIAL**

TESIS

PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN

PEDIATRÍA

PRESENTA

AIRÉ DANIELA GÓMEZ GALLEGOS

TUTOR

DR. JESUS DE RUBENS FIGUEROA

MEXICO D.F. MARZO 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México



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

Antes que nada quisiera agradecerle a **DIOS** por estar conmigo en cada paso, por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente y por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte y compañía durante todo el periodo de estudio.

A mis padres que han sido mi apoyo incondicional a lo largo de todos mis estudios, porque sin ellos no habría podido llegar a donde estoy. Porque los amo.

A Ares por su apoyo y comprensión, por permitirme soñar y crecer junto a ella.

A Jorge por ser mi sostén, porque con su amor me ha impulsado a lograr lo que me he propuesto, porque en su compañía las cosas malas se convierten en buenas, la tristeza se transforma en alegría y la soledad no existe.

A mi tutor el Dr. De Rubens por su asesoría y dirección en el trabajo de investigación, por haber confiado en mi persona, por la paciencia y por la dirección de este trabajo.

A mis amigos y compañeros por los momentos compartidos, por el apoyo que nos brindamos desde que iniciamos esta aventura.

A los niños y a sus padres porque en su dolor me permitieron seguir aprendiendo para llegar a ser mejor doctora.

TABLA DE CONTENIDO

| | |
|-------------------------------|-----------|
| RESUMEN | 2 |
| I. INTRODUCCIÓN | 4 |
| II. MATERIAL Y MÉTODOS | 5 |
| III. RESULTADOS | 7 |
| IV. DISCUSIÓN | 11 |
| V. CONCLUSIONES | 14 |
| VI. BIBLIOGRAFÍA | 15 |
| VII. CUADROS | 18 |
| VIII. IMAGEN | 21 |

RESUMEN

Objetivo: Describir la incidencia y características clínicas de pacientes con cardiopatía tronco-conal.

Material y métodos: Se revisaron los expedientes de pacientes diagnosticados con cardiopatía tronco-conal en el periodo de Enero del 2003 a Diciembre del 2008, buscando las variables: edad, género, realización de FISH, cardiopatías, características clínicas, método diagnóstico, tratamiento y evolución.

Resultados: Se encontraron 105 pacientes, con media de edad de 1 año 4 meses, y mediana de 3 meses. La relación del género hombre:mujer fue de 1.2:1.

La prueba de FISH se le realizó a nueve pacientes, de estos 3 fueron positivos.

La cardiopatía más común fue tetralogía de Fallot (27.6%), seguido por doble salida de ventrículo derecho (DSVD) (23.8%) y transposición de grandes arterias con comunicación interventricular (TGA con CIV) (21.9%).

La TGA con CIV mostró una $p < 0.039$ al relacionarse con facies anormal, mientras que la DSVD mostró una tendencia a la significancia ($p < 0.064$).

Los métodos diagnósticos de las cardiopatías fueron ecocardiograma y cateterismo cardiaco.

El 47% de los pacientes recibieron tratamiento quirúrgico.

La sobrevida de pacientes con DSVD con CIV subaórtica fue del 80% ($p < 0.05$) y con tetralogía de Fallot de 95% ($p < 0.05$). Fallecieron 16 pacientes, el 50% con diagnóstico de atresia pulmonar con comunicación interventricular.

Conclusiones: No hubo correlación estadística significativa entre la delección 22q11 y características clínicas. Se debe sospechar síndrome velocardiofacial en pacientes con cardiopatía tronco-conal y facies anormal.

Palabras clave: Cardiopatía tronco-conal, FISH, Síndrome velocardiofacial, Deleción 22q11.2.

ABSTRACT

Objective: The aim of this thesis is to describe the incidence and clinical characteristics of patients with trunk-conal cardiopathy.

Material and methods: We reviewed records of patients diagnosed with trunk-conal cardiopathy who sign in our Institute during the period January 2003 to December 2008, seeking the variables: age, gender, accomplishment of FISH, type of cardiopathy, presence of clinical features, diagnostic method, treatment and evolution.

Results: We found 105 patients with mean age of 1 year 4 months and median of 3 months. The gender ratio of male to female was 1.2:1.

The FISH test was performed in nine patients, 3 of which were positive.

The most common heart disease was tetralogy of Fallot (27.6%), followed by double outlet right ventricle (DORV) (23.8%) and transposition of great arteries with ventricular septal defect (TGA with VSD) (21.9%).

The TGA with VSD showed a $p < 0.039$ when interacting with abnormal facies, while the DORV showed a trend towards significance ($p < 0.064$).

The diagnostic methods for heart disease were echocardiography and cardiac catheterization.

Forty seven percent of patients received surgical treatment.

The survival of patients with DORV with subaortic VSD was 80% ($p < 0.05$) and with tetralogy of Fallot in 95% ($p < 0.05$). 16 patients died, 50% with diagnosis of pulmonary atresia with ventricular septal defect.

Conclusions: There was no statistically significant correlation between the 22q11 deletion and clinical characteristics. Velocardiofacial syndrome should be suspected in patients with trunk-conal cardiopathy and abnormal facies.

Keywords: Trunk-conal cardiopathy, FISH, velocardiofacial syndrome, 22q11.2 deletion.

INTRODUCCION

Las cardiopatías son el defecto congénito que se presentan con mayor frecuencia. Se presentan en el recién nacido con una prevalencia de 0.8 al 1%.¹⁻⁴, todas ellas se derivan de malformaciones producidas en la etapa embrionaria.

Hay un tipo de defectos cardíacos que se derivan de la formación del tronco-cono embrionario, algunos de estos defectos se asocian a un síndrome que presenta delección en el cromosoma 22 y localizado en el locus q11.2 (8-50%),^{2, 3, 5-8}.

El síndrome 22q11.2 es la microdelección más común que existe en humanos⁹. La frecuencia de presentación de esta delección es de 1 en 4000 recién nacidos vivos¹⁰.

Entre las características que se presentan en este síndrome se incluye defecto cardíaco, aplasia o hipoplasia del timo y/o glándulas paratiroides, anomalías palatinas, trastornos en el lenguaje o aprendizaje, talla baja, escoliosis, hipotonía muscular, infecciones de repetición, hiperlaxitud de articulaciones, retraso psicomotor y dismorfias faciales características (cráneo braquicefálico, cabello escaso y delgado, microcefalia, hendiduras palpebrales pequeñas y hacia abajo, pliegue epicántico superior, puente nasal ancho y aplanado, filtrum largo, pabellones auriculares pequeños y de implantación baja, paladar alto, voz nasal, boca pequeña y abierta con mal posición dental)¹.

La manifestación clínica de mayor mortalidad en los primeros años de la vida de los pacientes con delección 22q11.2 son los defectos cardíacos tronco-conales^{2, 5, 11, 12}.

Los pacientes con delección 22q11.2 presentan malformación cardiovascular en 75-80%¹³, en donde se ha descrito que la cardiopatía más frecuente es la tetralogía de Fallot¹.

En 2 estudios previos se han reportado que los pacientes con anomalías vasculares asociada a defectos tronco-conales tiene 4.4 veces (ICT 95%) más posibilidades de cursar con delección 22q11.2, a diferencia de los que no presentan estas anomalías^{14, 15}.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron los ecocardiogramas de los pacientes con cardiopatía tronco-conal del Instituto Nacional de Pediatría, en el periodo de enero del 2003 a Diciembre del 2008, con esta información se acudió al servicio de archivo clínico donde se solicitaron los expedientes para su revisión.

Los defectos tronco-conales comprenden a las siguientes cardiopatías: interrupción del arco aórtico, tetralogía de Fallot, doble salida de ventrículo derecho, doble salida de ventrículo izquierdo, tronco común, ventana aorto-pulmonar, defecto septal posterior del ventrículo, transposición de grandes arterias, atresia pulmonar con comunicación interventricular, ausencia de la válvula pulmonar.

La información obtenida de los expedientes de estos pacientes fue recolectada en una hoja de datos diseñada *ex profeso*, en la cual se consideraron las siguientes variables: género, manifestaciones clínicas extra-cardiacas, diagnóstico genético, tipo de cardiopatía, método diagnóstico, tratamiento y evolución.

Se incluyeron expedientes de pacientes con diagnóstico de defecto tronco-conal asociado al menos con alguna característica clínica relacionada a la delección 22q11.2: aplasia o hipoplasia del timo y/o glándulas paratiroides, anomalías palatinas, trastornos del lenguaje o aprendizaje, alteraciones clínicas (talla baja, escoliosis, hipotonía muscular, infecciones de repetición, hiperlaxitud de articulaciones, retraso psicomotor) y dismorfias faciales características (cráneo braquicefálico, cabello escaso y delgado, microcefalia, hendiduras palpebrales pequeñas y hacia abajo, pliegue epicántico

superior, puente nasal ancho y aplanado, filtrum largo, pabellones auriculares pequeños y de implantación baja, paladar alto, voz nasal, boca pequeña y abierta con mal posición dental).

Se diseñó un estudio transversal, descriptivo y observacional¹⁶, para revisar los expedientes de los pacientes con cardiopatía tronco-conal y reportar las características clínicas de los pacientes de las diferentes cardiopatías.

La captura de las variables a estudiar se realizó en una computadora Acer mediante el programa Word 2003 y Excel 2003. El análisis estadístico se efectuó mediante el paquete de programas de cómputo denominado “Biomedical Computer Programs, D-series (BMDP)” (Versión 7)¹⁷.

El diagnóstico de la cardiopatía, se realizó con un ecocardiograma transtorácico, modo M, bidimensional, Doppler continuo, pulsado en color Philips tipo iE33 con transductores 1-5, 8-5 y 1-12 MHz.

A manera de variable explicativa se utilizó la presencia o no de la delección 22q11.2, que es de tipo categórico donde se utilizó la prueba de FISH. Debido al reducido tamaño de la muestra de pacientes que se les realizó la prueba de FISH, no fue posible contrastar las variables respuestas de tipo categórico. Cuando la variable respuesta fue de tipo continuo se utilizó la prueba de Mann-Whitney¹⁸.

Cabe señalar que como cada cardiopatía estudiada es una entidad nosológica específica, no se pretendió realizar contrastación alguna entre ellas.

Los resultados descriptivos se reportaron como promedios +/- desviación estándar para variables cuantitativas continuas y distribución similar a la normal.

Las variables cuantitativas continuas sin distribución normal se reportaron como mediana (valor mínimo-valor máximo).

Como métodos estadísticos se utilizó la prueba de chi cuadrada, phi, T de student y annova.

Para la comparación de las cardiopatías en diferentes poblaciones se elaboró el cuadro 3b, en el cual se realizó una estandarización de tasas de las diferentes poblaciones estudiadas.

RESULTADOS

La población estudiada estaba distribuida de la siguiente manera: la relación de género fue de 1.2:1, 58 del sexo masculino (55%) y 47 del sexo femenino (45%). Con edades que oscilaron entre 1 mes y 16 años con una media de 1 año 4 meses y mediana de 3 meses.

Se recabaron las variables previamente comentadas en la hoja de recolección de datos realizada *ex professo* para la realización de este estudio.

Dentro los estudios moleculares sólo el 5.7% de los pacientes con cardiopatía tronco-conal (6 pacientes) se les realizó FISH, de los que el 50% (3 pacientes) tenían FISH positivo, lo que representó el 2.8% de toda la población.

La incidencia de nuestra población con cardiopatías tronco-conales se muestra en el Cuadro 1. Se encontró que la tetralogía de Fallot es la cardiopatía tronco-conal, más frecuente en un 27.6%, siendo las menos frecuentes la interrupción del arco aórtico, tronco común tipo I y II y la ventana aortopulmonar con un 0.9% cada una.

Las 3 cardiopatías tronco-conales más frecuentes encontradas en este estudio fueron tetralogía de Fallot con 29 pacientes (27.6%), doble salida de ventrículo derecho con CIV subaórtica con 25 pacientes (23.8%), y transposición de grandes arterias con CIV con 23 pacientes (21.9%).

En el Cuadro 2, se muestran las características clínicas y de laboratorio de los pacientes con cardiopatía congénita tronco-conal, así como su distribución por género. Se comparó la presencia de características clínicas en cada tipo de cardiopatía tronco-conal, para identificar patrones de presencia de dichas características.

Las siguientes características mostraron una tendencia a la significancia al relacionarse con la cardiopatía: la doble salida de ventrículo derecho con comunicación interventricular subaórtica, mostró una tendencia a la significancia con la presencia de facies anormales ($p=0.064$) (con tendencia a la significancia).

Las características que tuvieron significancia estadística fueron transposición de grandes arterias con comunicación interventricular con facies anormales p menor a que 0.05.

De los datos obtenidos se encontró que el 33.3% de los pacientes presentaron facies anormales, el 9.5% presentó alteraciones palatinas, el 3.8% presentó retraso del lenguaje, el 5.7% retraso del aprendizaje, el 3.8% presentó hipocalcemia y el 1.9% presentó retraso en el desarrollo.

Dentro de las características clínicas la presencia de facies anormal fue la característica más frecuente, por lo que al cruzarlas con la variable de cardiopatías se encontró a 12 pacientes con DSVD con CIV subaórtico, 10 pacientes con Tetralogía de Fallot., 4 pacientes con transposición de grandes vasos con CIV y 2 pacientes con interrupción de arco aórtico, de las cuales la Chi cuadrada no fue significativa para una posible delección.

En el cuadro 3a se hace comparación de la distribución de las cardiopatías troncoconales y la presencia de delección 22q11.2 encontradas en este estudio, y lo encontrado por otros autores en estudios similares al nuestro.

El método diagnóstico para las cardiopatías fue en 58 pacientes por ecocardiograma, en 46 pacientes por cateterismo cardiaco y en 1 paciente por cirugía

El tratamiento que se llevó a cabo en estos 105 pacientes se clasificó de la siguiente forma: 49 pacientes recibieron tratamiento médico y quirúrgico (46.6%), 44 pacientes sólo tratamiento médico (41.9%) y en 12 pacientes se realizó intervencionismo (11.4%).

En cuanto a la evolución de los pacientes, 16 pacientes fallecieron de los cuales 8 fueron mujeres y 8 hombres, sólo a 2 se les realizó autopsia.

Dentro de los fallecimientos los tipos de cardiopatías fueron: 5 pacientes con atresia pulmonar con CIV (que representa 50% de esta cardiopatía), 1 paciente con tronco común tipo 1 (que representa el 100% de esta cardiopatía), y 2 de los pacientes de las interrupciones de arco aórtico que representa el 75% de esta cardiopatía, después tenemos que de 29 paciente con DVSD 7 pacientes fallecieron.

La sobrevivencia de los pacientes con doble salida de ventrículo derecho con CIV subaórtica fue del 80% ($p < 0.05$) y de los niños con tetralogía de Fallot también el 95% sobrevivieron con una p significativa < 0.05 .

En cuanto a los sobrevivientes, 79 pacientes estaban asintomáticos, 3 pacientes tenían insuficiencia cardíaca y 7 pacientes abandonaron la continuidad en esta institución.

La asociación de IAAo con la evolución, con exacta de Fisher no es significativo estadísticamente, pero clínicamente si es importante.

Los resultados de la frecuencia de cardiopatías en nuestro estudio se compararon con los resultados de otros similares. Para ello, se estandarizaron las frecuencias de cada población considerando los valores de frecuencia de una población de referencia, en este caso fue la población que estudio Goldmuntz. Los datos ajustados se muestran en el cuadro 3b.

La información obtenida de este estudio se comparó con la información de la población estudiada por Goldmuntz y se determinó que la distribución de frecuencias de cardiopatías difiere entre estas dos poblaciones de forma estadísticamente significativa.

Sin embargo, al comparar los datos ajustados de cada población excluyendo a Goldmuntz, encontramos que nuestro estudio muestra que la frecuencia de cardiopatías es similar a la de las otras poblaciones ($p=1.0$)

Se utilizó la prueba Phi para identificar la significancia de las diferencias entre la frecuencia de los grupos.

Cabe destacar que la comparación entre los autores, excluyendo a Goldmuntz, no tiene significancia estadística. Lo que quiere decir, es que las poblaciones tienen mayor similitud en la frecuencia de las cardiopatías, después de haber estandarizado las poblaciones considerando que tienen la tasa de presencia de cardiopatías de una población estándar.

DISCUSION

Debido a su extraordinaria variabilidad clínica, el diagnóstico del síndrome, en muchas ocasiones lo establece el cardiólogo pediatra tras la evaluación de defectos tronco-conales o el cirujano plástico tras la corrección de un defecto palatino o una incompetencia velofaríngea o ambas. Consideramos necesaria la sensibilización del pediatra en la sospecha de este síndrome.

El origen genético se observa mediante una técnica de inmunofluorescencia in situ (FISH), en donde se marca de manera puntual la delección del cromosoma 22 en el locus q11.^{9,20}. **Foto 1.**

Los métodos diagnósticos que se recomiendan para el estudio de los defectos tronco-conales, además del estudio clínico, radiológico y electrocardiográfico (que se deben llevar a cabo de forma inicial), incluyen la ecocardiografía, que tiene una sensibilidad del 83.7% y especificidad >90%²¹, en algunas ocasiones con angiocardigrafía y en aquellas anomalías vasculares (arco aórtico y ramificaciones) se puede complementar su estudio con resonancia magnética y/o angiotomografía¹⁹.

En el Cuadro 3a, se menciona la experiencia de algunos autores internacionales en cuanto a la relación de las cardiopatías tronco-conales y la presentación de la delección 22q11.2, comparado con lo que se obtuvo en la realización de este estudio.

La dificultad existente en realizar un diagnóstico temprano de la delección 22q11.2 se reportó en el estudio realizado por McElhinney¹⁹ en el que se observó que el diagnóstico del 54% de los pacientes con delección 22q11.2 se estableció entre los 2 y los 10 años de edad (promedio 6.2 años de edad)²² (en nuestro estudio la media de edad de diagnóstico fue de 1 año 4 meses, menor a la esperada), lo que justifica la búsqueda intencionada por medio de la prueba de FISH, en pacientes que presenten defectos tronco-conales y ciertas características clínicas de sospecha del acrónimo CATCH

(Cardiopatía, Anormalidades faciales, hipoplasia Tímica, paladar hendido (Clefting), de esta forma realizar una adecuada prevención y asesoramiento genético a la familia^{5,23}.

En nuestro estudio la cardiopatía tronco-conal más frecuente encontrada fue tetralogía de Fallot (27.6%), lo que concuerda con estudios similares previamente realizados, en los cuales se encontró con un frecuencia desde 26% hasta 74%. A diferencia de estudios previos, en nuestro estudio no se encontró la presencia de delección 22q11.2 en IAAo, en la cual se reporta que hasta en 100% de los casos encontrados con esta cardiopatía presentaban delección 22q11.2, cabe mencionar que en nuestro estudio se les realizó la prueba de FISH solamente a pacientes de los cuales sólo 3 fueron positivos, esto refleja que existe baja sospecha de este síndrome en los pacientes con cardiopatía tronco-conal en nuestro medio.

Se encontraron 3 pacientes con delección 22q11.2, detectados por FISH, de estos 2 tenían el diagnóstico de TF y 1 el diagnóstico de TGA sin CIV, se revisaron intencionadamente las características clínicas que presentaban estos pacientes con la finalidad de encontrar sospecha de la presencia de delección en pacientes que cumplan ciertas características clínicas asociadas a cardiopatía tronco-conal.

La asociación entre la IAAo y la presencia de facies anormales no fue estadísticamente significativa, sin embargo el único paciente con IAAo que sobrevivió no presentó facies anormal. Aunque no es significativo estadísticamente si lo es clínicamente.

En un principio se intentaba encontrar alguna relación entre la presencia de delección 22q11.2 y ciertas características clínicas en pacientes con cardiopatías tronco-conales, sin embargo esto no fue posible debido a la poca cantidad de pacientes a los que se les realizó FISH.

Al haberse realizado pocas pruebas de FISH en cardiopatías de origen tronco-conal, las cuales sabemos que pudieran ser parte de la delección 22q11.2, realizamos pruebas de

entrecruzamiento en los pacientes de facies anormal, alteraciones palatinas con cardiopatías así como facies anormales con cardiopatías, resultando sin significancia estadística, pero con significancia clínica.

Las facies anormal fue la característica más frecuente, por lo que al cruzarlas con la variable de cardiopatías se encontró a 12 pacientes con DSVD con CIV aortaórtico, 10 pacientes con Tetralogía de Fallot., 4 pacientes con transposición de grandes vasos con CIV y 2 pacientes con interrupción de arco aórtico, de las cuales la Chi cuadrada no fue significativa para una posible selección.

En este estudio nos dimos cuenta que en la mayoría de los pacientes, el diagnóstico fue realizado mediante ecocardiograma (53%), en segundo lugar por cateterismo (43%).

Dentro de los fallecimientos los tipos de cardiopatías fueron 5 pacientes con atresia pulmonar con CIV, 1 paciente con tronco común tipo 1 y 2 de los pacientes de las interrupciones de arco aórtico.

Sin embargo cabe mencionar que la supervivencia de los pacientes con doble salida de ventrículo derecho con CIV sub aórtica fue del 80% ($p < 0.05$) y de los niños con tetralogía de Fallot fue de 95% con una p significativa < 0.05 .

En cuanto a los sobrevivientes, 79 pacientes se encuentran actualmente asintomáticos, lo que nos indica un adecuado pronóstico en la mayoría de los pacientes con cardiopatías tronco-conales, solamente en el caso de pacientes con IAAo, y TC tipo 1 y 2, la mortalidad fue muy alta, sin embargo estadísticamente no se pudo comprobar una significancia por la poca cantidad de pacientes con estas cardiopatías.

La asociación de IAAo con la evolución, con exacta de Fisher no es significativo estadísticamente, pero clínicamente si es importante.

Con la realización de este estudio podemos darnos cuenta de la baja frecuencia de solicitud del estudio FISH lo que refleja que no se sospecha la presencia de selección

22q11.2 en pacientes con cardiopatía tronco-conal, pues de los 105 pacientes que se incluyeron en el estudio solo se le realizó FISH a 8 pacientes de los cuales solamente se encontró positivo en 3 pacientes.

CONCLUSIONES

Las cardiopatías tronco-conales se presentan por igual en ambos géneros.

Es importante que el pediatra considere la presencia de delección 22q11.2 en pacientes con cardiopatía tronco-conal y ciertas características clínicas, como es la facies anormal, principalmente con interrupción del arco aórtico, tetralogía de Fallot, doble salida de ventrículo derecho y transposición de grandes arterias.

Esto nos deberá encausar a mejorar la vía diagnóstica de los pacientes con cardiopatías tronco-conales y considerar la posibilidad de realizar la prueba de FISH para el diagnóstico de síndrome velo-cardio-facial con delección 22q11.2, ya que al realizar un diagnóstico oportuno podemos mejorar el pronóstico de nuestros pacientes.

La cardiopatía tronco-conal que presentó una mayor frecuencia en el grupo de pacientes estudiados fue la tetralogía de Fallot.

La cardiopatía con mayor mortalidad fue la atresia pulmonar con comunicación interventricular, encontrando una mortalidad del 50% de todos los fallecimientos.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Buendía A, Calderón J, Aizpuru E, Attie C, Zabal C. Deleción en el Cromosoma 22 (22q11.1). Etiología de cardiopatías congénitas troncoconales. Arch Inst Cardiol Méx. 2000;70:148-53
2. Iserin L, Lonlay P, Viot G, Sidi D, Kachaner J. Prevalence of the microdeletion 22q11 in newborn infants with congenital conotruncal cardiac anomalies. Eur J Pediatr. 1998; 157:881-4
3. Khositseth A, Tocharoentanaphol C, Khowsathit P, Ruangdaraganon N. Chromosome 22q11 deletions in patients with conotruncal heart defects. Pediatr Cardiol. 2005; 26: 570-3
4. Hoffman IE, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 1890-1900
5. Takahashi K, Kido S, Hoshino H, Ogawa K, Ohashi H, Fukushima Y. Frecuency of 22q11 deletion in patients with conotruncal cardiac malformations: a prospective study. Eur J Pediatr 1995; 154:878-81.
6. Johnson M, Watson M, Strauss A. Chromosome 22q11 monosomy and the genetic basis of congenital heart disease. J Pediatr. 1996;129:1-3.
7. Van Mierop L, Kutshe L. Cardiovascular anomalies in DiGeorge Syndrome and importance of neural crest as a possible pathogenetic factor. Am J Cardiol 1986;58:133-7
8. Strauss A, Johnson M. The genetic basis of pediatric cardiovascular disease. Sem Perinatal. 1996;20:564-576.
9. Bernier F, Spaetgens R. The Geneticist's role in adult congenital heart disease. Cardiol Clin. 2006;24: 557-69
10. Scambler P. The 22q11 deletion syndromes. Hum Mole Genet. 2000;9: 2421-6
11. Boudjemline Y, Fermont L, Le Bidois J, Lyonnet S, Sidi D, Bonet D. Prevalence of 22q11 deletion in fetuses with conotruncal cardiac defects: a 6 year prospective study. J Pediatr 2001; 138: 520-4
12. Matsuoka R, Takao A, Kimura M, Imamura S, Kondo C, Joh-o K, Ikeda K, Nishibatake M, And M, Momma M. Confirmation that the conotruncal anomaly face syndrome is associated with a deletion within 22q11.2. Am J Med Genet 1994;53:285-9

13. Shooner K, Roff A, Hopkin R, Andelfinger G, Benson W. Genetic analyses in two extended families with deletion 22q11 syndrome: importance of extracardiac manifestations. *J Peds.* 2005;146:382-7
14. Young D, Shprintzen R, Goldberg R. Cardiac Malformations in the velo-cardio-facial syndrome. *Am J Cardiol* 1980; 46:643-7.
15. Goldmuntz E, Clark B, Mitchell L, Jawad A, Cuneo B, Reed L, McDonald-McGinn D, Chien P, Feuer J, Zackai E, Emanuel B, Driscoll D. Frequency of 22q11 deletions in patients with conotruncal defects. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:492-498
16. Sosa MMC, Pablos HJL, Santos AD. Guía para elaborar el protocolo de investigación. Parte 4. Resumen de la metodología. *Acta Pediatr Mex.* 1995;16:21-6.
17. Dixon W, Brown M. Biomedical Computer Programs, D-series (BMDP) (Versión 7). Berkeley, Calif; Univ. of California Press 1992.
18. Leach C. Introduction to statistics. A nonparametric approach for the social sciences. New York: John Wiley & Sons, 1979.
19. McElhinney D, Driscoll D, Levin E, Jawad A, Emmanuel B, Goldmuntz E. *Pediatrics.* 2003;112: 472-6
20. Digilio MC, Marino B, Giannotti A, Mingarelli R, Dallapiccola B. Guidelines for 22q11 deletion screening of patients with conotruncal defects. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1746-8.
21. Quintero L, Cajero A, Carpio J, Juárez M, Rea B, et al. Diagnóstico ecocardiográfico de las cardiopatías congénitas en pacientes pediátricos. *Rev Mex de Cardiol* 2002;13:171-3
22. McElhinney D, McDonald-McGinn D, Zackai E, Goldmuntz E. Cardiovascular anomalies in patients diagnosed with a chromosome 22q11 deletion beyond 6 months of age. *Pediatr* 2001;108:1-4
23. Burn J, Takao A, Wilson D, Cross I, Momma K, Wadey R, Scambler P, Goodship J. Conotruncal anomaly face syndrome is associated with a deletion within chromosome 22q11. *J Med Genet.* 1993;30:822-4.
24. Robin N, Shprintzen R. Defining the clinical spectrum of deletion 22q11.2. *J Pediatr* 2005; 147:90-6
25. Cayler G. An Epidemia of congenital facial paresis and Herat disease. *Pediatrics* 1967; 40:666-8
26. Cayler G. Cardiofacial síndrome *Arch Dis Child* 1969;44:69-75.
27. Shprintzen R, Goldberg B, Young D, Wolford L. The velo-cardio-facial syndrome: a clinical and genetic analysis. *Pediatrics.* 1981;67:167-72

28. Scambler P, Nelly D, Lindasay E, Williamson R, Goldberg R, Shprintzen R et al. Velocardiofacial síndrome associated with chromosome 22 deletions encompassing the DiGeorge locus. *Lancet* 1992;339:1138-9
29. Driscoll DAQ, Salvin J, Sclinger B, Budarf ML, McDonald /McGinn DM, Zackai EH, et al. Prevalence of 22q11 microdeletion in DiGeorge and velocardiofacial syndromes: implications for genetic counseling and prenatal diagnosis. *J Med Genet.* 1993; 30:813-7
30. Wilson DI, Burn J, Scambler P, Goodship J, DiGeorge syndrome: part of CATCH 22. *J Med Genet* 1993; 30:852-6
31. Beauchesne L, Warnes C, Connolly H, Ammash N, Grogan M, Jalal S, Michels V. Prevalence and clinical manifestations of 22q11.2 microdeletion in adults with select conotruncal anomalies. *JACC.* 2005;45:595-8
32. Momma K, Kondo C, Matsuoka R. Tetralogy of Fallot with pulmonary atresia associated with chromosome 22q11 deletion. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:198-202.
33. Botto L, May K, Fernhoff P, Correa A, Coleman K, Rasmussen S, Merrit R, O'Leary A, Wong L-Y, 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;112:101-7
34. Mahle W, Crisalli J, Coleman K, Campbell R, Tam V, Vincent R, Kanter K. Deletion of chromosome 22q11.2 and outcome in patients with pulmonary atresia and ventricular septal defect. *Ann Thorac Surg.* 2003;76:567-71
35. Johnson M, Strauss A, Downton S, Spray T, Huddelston C, Wood M, Slauch R, Watson M. Deletion within chromosome 22 is common in patients with absent pulmonary valve syndrome. *Am J Cardiol.* 1995;76:66-9
36. Melchionda S, Diglio MC, Mingarelli R, et al. Transposition of the great arteries associated with deletion of chromosome 22q11. *Am J Cardiol* 1995; 75:95-8.
37. Atallah J, Joffe A, Charlene R, Leonard N, Blakley P, Nettel-Aguirre A, Sauve R, Ross D, Rebeyta I. Two-year general and neurodevelopmental outcome after neonatal complex cardiac surgery in patients with deletion 22q11.2: A comparative study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;134:772-9

CUADROS

| CUADRO 1. CARDIOPATÍAS TRONCO-CONALES ATENDIDAS EN EL INP DE ENERO DEL 2003 A DICIEMBRE DEL 2008 | | |
|---|------|---|
| n | % | CARDIOPATÍAS |
| 29 | 27.6 | Tetralogía de Fallot ^{&} |
| 25 | 23.8 | Doble salida de ventrículo derecho con CIV subaórtica |
| 23 | 21.9 | Transposición de grandes arterias con comunicación interventricular |
| 7 | 6.6 | Doble salida de ventrículo izquierdo |
| 6 | 5.71 | Atresia pulmonar con comunicación interventricular |
| 4 | 3.8 | Doble salida de ventrículo derecho con CIV subpulmonar |
| 3 | 2.8 | Transposición de grandes arterias sin comunicación interventricular |
| 2 | 1.9 | Comunicación interventricular infundibular * |
| 2 | 1.9 | Interrupción de arco aórtico tipo B ^{+,#} |
| 1 | 0.9 | Interrupción de arco aórtico tipo A |
| 1 | 0.9 | Tronco común tipo I |
| 1 | 0.9 | Tronco común tipo II |
| 1 | 0.9 | Ventana aortopulmonar |
| 105 | 99.5 | TOTAL |

* 1 asociada a arco aórtico derecho

+ 1 asociada a ventana aortopulmonar

1 asociada a doble salida de ventrículo derecho con CIV subpulmonar

& 1 asociada a canal AV

| CUADRO 2. CARÁCTERÍSTICAS CLÍNICAS Y LABORATORIALES DE PACIENTES CON CARDIOPATÍA CONGENITA TRONCO-CONAL | | | | | | | | | | | |
|--|------------|---------------|-----------|---------------------------------|-----------|-----------|-----------|---------------|-----------|-------------|----------------|
| CARDIOPATÍA | n | GENERO | | CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS | | | | | | FISH | Valor p |
| | | M | F | FA | AP | RL | RA | HipoCa | TD | (+) | |
| TF | 29 | 11 | 18 | 11 | 2 | 1 | 4 | 0 | 1 | 2 | NS |
| DSVD c/CIV sa | 25 | 13 | 12 | 12* | 2 | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | *<0.064 |
| TGA c/CIV | 23 | 17 | 6 | 4* | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | *<0.039 |
| DSVI | 7 | 4 | 3 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | NS |
| AP c/CIV | 6 | 4 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | NS |
| DSVD c/CIV sp | 4 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | NS |
| TGA s/CIV | 3 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | NS |
| CIV inf | 2 | 0 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | NS |
| IAAo B | 2 | 2 | 0 | 2 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | NS |
| IAAo A | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | NS |
| TC I | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | NS |
| TC II | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | NS |
| VAoP | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | NS |
| TOTAL | 105 | 58 | 47 | 35 | 10 | 4 | 6 | 4 | 2 | 3 | |

TGA.- Transposición de las grandes arterias, DSVD.- Doble salida del ventrículo derecho, Sa.- subaórtico, Sp.- Subpulmonar, DSVI.- Doble salida del ventrículo izquierdo, IAAo.- Interrupción del arco aórtico, TF.- Tetralogía de Fallot, AP c/CIV.- Atresia pulmonar con comunicación interventricular, VAoP.- Ventana aorto-pulmonar, TC.- Tronco común. M.- Masculino, F.- Femenino. FA.- Facies anormales, AP.- alteraciones palatinas, RL.- Retraso del lenguaje, RA.- Retraso del aprendizaje, HipoCa.- Hipocalcemia, TD.- Trastorno del desarrollo.

CUADRO 3A. FRECUENCIA DE CARDIOPATÍAS TRONCO-CONALES

| Cardiopatías | Goldmuntz E, | | | Khositseth A, | | | Beauchesne L, | | | Isin L, | | | INP | | |
|--------------|--------------|-----|------|---------------|-----|------|---------------|-----|------|---------|-----|------|-----|-----|------|
| | n | Del | % | n | Del | % | n | Del | % | n | Del | % | n | Del | % |
| TGA | 45 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0 | | | | | | | 26 | 1 | 3.84 |
| DSVD | 20 | 1 | 5 | 5 | 0 | 0 | | | | | | | 29 | | |
| DSVI | 1 | 0 | 0 | | | | | | | | | | 7 | | |
| IAAo | 24 | 12 | 50 | 1 | 1 | 100 | | | | 18 | 16 | 88.8 | 3 | | |
| TF | 126 | 20 | 15.9 | 32 | 1 | 3.1 | 77 | 3 | 3.89 | 31 | 8 | 26 | 29 | 2 | 6.89 |
| AP c/CIV | | | | 12 | 4 | 33.3 | 23 | 2 | 8.69 | 24 | 11 | 46 | 6 | | |
| V-AoP | | | | | | | | | | | | | 1 | | |
| DSVP | 6 | 2 | 33.3 | 3 | 1 | 33.3 | | | | 9 | 6 | 66.6 | 0 | | |
| TC | 29 | 10 | 34.5 | 4 | 2 | 50 | 3 | 1 | 33.3 | 17 | 7 | 41.1 | 2 | | |
| A-VP | | | | | | | | | | 5 | 2 | 40 | 0 | | |
| CIVinf | | | | | | | | | | | | | 2 | | |
| Total | 251 | 45 | 17.9 | 61 | 9 | 14.8 | 103 | 6 | 5.82 | 104 | 50 | 48 | 105 | 3 | 2.85 |

Pie de Cuadro. TGA.- Transposición de las grandes arterias, DSVD.- Doble salida del ventrículo derecho, DSVI.- Doble salida del ventrículo izquierdo, IAAo.- Interrupción del arco aórtico, TF.- Tetralogía de Fallot, AP c/CIV.- Atresia pulmonar con comunicación interventricular, V-AoP.- Ventana aorto-pulmonar, DSVP.- Defecto septal ventricular posterior, TC.- Tronco común, A-VP.- Ausencia de válvula pulmonar, CIV inf.- comunicación interventricular infundibular.

CUADRO 3B. FRECUENCIA DE CARDIOPATÍAS EN DIFERENTES POBLACIONES

| Cardiopatía | Goldmuntz n (%) | INP* n (%) | Khositseth* n (%) | Beauchesne* n (%) | Isineri* n (%) |
|--------------|--------------------|---------------|----------------------|----------------------|-------------------|
| TGA | 45 (18) | 9 (11) | 5 (10) | 8 (10) | 8 (10) |
| DSVD | 20 (8) | 2 (2) | 1 (2) | 2 (3) | 2 (2) |
| DSVI | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| IAAo | 24 (10) | 2 (2) | 1 (2) | 2 (3) | 2 (2) |
| TF | 126 (50) | 66 (80) | 39 (81) | 65 (80) | 66 (81) |
| AP c/CIV | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| V-AoP | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| DSVP | 6 (2) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| TC | 29 (12) | 4 (5) | 2 (4) | 4 (5) | 4 (5) |
| A-VP | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| CIVinf | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Total | 251 | 83 | 48 | 81 | 82 |

Pie de Cuadro. TGA.- Transposición de las grandes arterias, DSVD.- Doble salida del ventrículo derecho, DSVI.- Doble salida del ventrículo izquierdo, IAAo.- Interrupción del arco aórtico, TF.- Tetralogía de Fallot, AP c/CIV.- Atresia pulmonar con comunicación interventricular, V-AoP.- Ventana aorto-pulmonar, DSVP.- Defecto septal ventricular posterior, TC.- Tronco común, A-VP.- Ausencia de válvula pulmonar CIV inf.- comunicación interventricular infundibular.

*Diferencia estadísticamente significativa de todos los grupos al comparar con la población de Goldmuntz $p < 0.05$.

FOTOGRAFIA

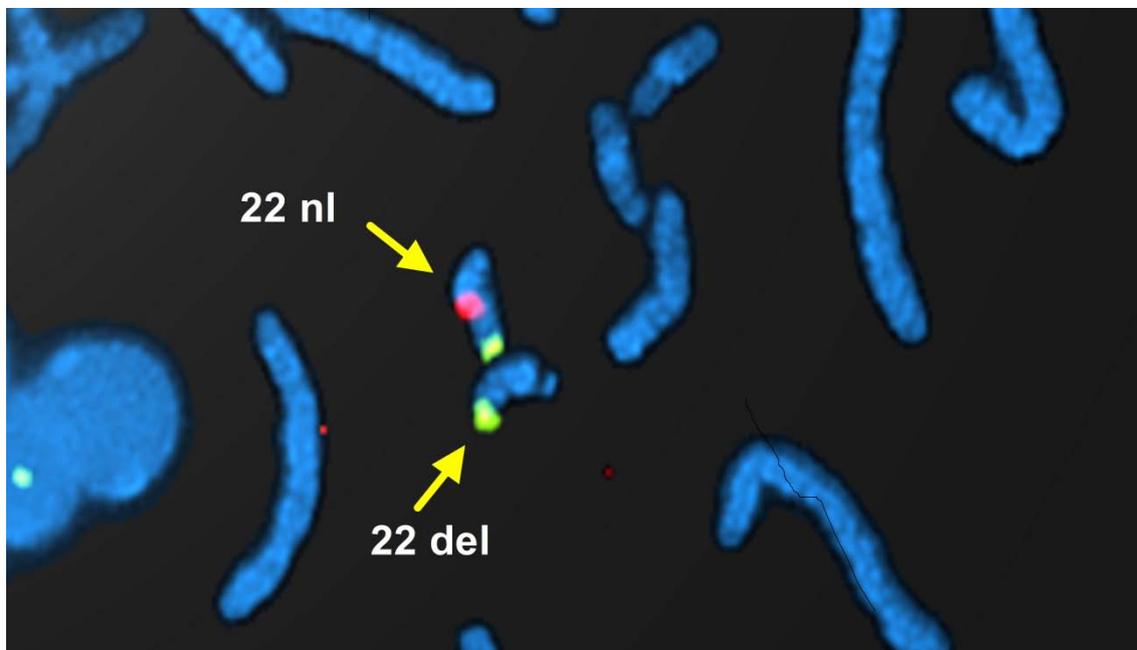


Foto 1. Prueba de Fish en uno de nuestros pacientes con tetralogía de Fallot, la cual resultó positiva a delección del 22 q11.2