



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

ALTERACIONES ENDOCRINOLÓGICAS EN EL  
SÍNDROME DE DELECIÓN 22q11.2

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN:

ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

Dr. Salvador Ignacio Esteva Solsona



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO  
FEDERICO GÓMEZ  
Instituto Nacional de Salud



ASESOR DE TESIS:

M. C. PATRICIA GUADALUPE MEDINA BRAVO  
TUTOR ACADÉMICO Y METODOLÓGICO

MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2012



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.

A Nachito.

VoBo.



Dra Patricia Guadalupe Medina Bravo

Médico adscrito al servicio de Endocrinología Pediátrica

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dr. Salvador Ignacio Esteva Solsona

Residente de segundo año de Endocrinología Pediátrica

Hospital Infantil de México Federico Gómez

## AGRADECIMIENTOS

A la DOCTORA (con todas sus letras y en mayúsculas... que ya no falta nada), y MAESTRA EN CIENCIAS, Patricia Medina Bravo.

Gracias por ser una guía académica incansable, por preocuparte a lo largo de mi formación porque fuera un mejor endocrinólogo, un mejor pediatra y sobre todo un mejor ser humano y compañero.

Gracias por los momentos de risa compartida, por los corajes (también compartidos jajaja), por la enseñanza y por siempre instarme a esforzarme más y a superarme.

Gracias por ese espacio (“osease” tu oficina) que muchas veces fungió como el “Confesionario de Big Brother”, donde íbamos del llanto a la risa en un segundo, pero que finalmente nos ayudó a seguir de pie en los momentos difíciles.

Gracias por el sacrificio, por regalarnos gran parte de tu valioso tiempo, para enseñarnos con esa pasión que te caracteriza.

Gracias por haber encendido en mí la “chispa” del cuestionamiento científico.

Gracias por tu confianza, por creer en mí.

Pero sobre todo...

Gracias por ser mi amiga.

<b>ÍNDICE</b>	<b>Página</b>
<b>I. ANTECEDENTES</b>	<b>9</b>
<b>I.1 – HIPOCALCEMIA. DISFUNCIÓN PARATIROIDEA</b>	<b>9</b>
<b>I.2 – FALLA EN EL CRECIMIENTO</b>	<b>10</b>
<b>I.3 – DISFUNCIÓN TIROIDEA</b>	<b>11</b>
<b>II. MARCO TEÓRICO</b>	<b>12</b>
<b>II.1 – EL SÍNDROME A TRAVÉS DE LOS AÑOS</b>	<b>12</b>
<b>II.2 – ETIOPATOGENIA y BASES GENÉTICAS</b>	<b>14</b>
<b>II.3 – EXPRESIÓN VARIABLE</b>	<b>16</b>
<b>II.3.1 – HIPOCALCEMIA. DISFUNCIÓN PARATIROIDEA</b>	<b>16</b>
<b>II.3.2 – ALTERACIONES DEL CRECIMIENTO</b>	<b>17</b>
<b>II.3.3 – DISFUNCIÓN TIROIDEA</b>	<b>18</b>
<b>III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>19</b>
<b>IV. JUSTIFICACIÓN</b>	<b>20</b>
<b>V. OBJETIVO</b>	<b>21</b>
<b>VI. METODOLOGÍA</b>	<b>22</b>
<b>VI.1 – UNIVERSO DE ESTUDIO</b>	<b>22</b>
<b>VI.2 – PROCEDIMIENTOS</b>	<b>22</b>
<b>VI.3 – ANALISIS ESTADISTICO</b>	<b>23</b>
<b>VI.4 – TIPO DE ESTUDIO</b>	<b>24</b>
<b>VI.5 – DEFINICIÓN DE VARIABLES</b>	<b>24</b>
<b>VII. RESULTADOS</b>	<b>26</b>
<b>VII.1 – Metabolismo del calcio</b>	<b>29</b>
<b>VII.2 – Disfunción tiroidea</b>	<b>43</b>

	<b>Página</b>
<b>VII.3 – Alteraciones del crecimiento</b>	<b>57</b>
<b>VII.3.1 – Género masculino</b>	<b>61</b>
A) Falla del crecimiento	63
B) Talla baja	65
C) Restricción del crecimiento intrauterino (RCIU)	66
D) Probable deficiencia de hormona de crecimiento	67
<b>VII.3.2 – Género femenino</b>	<b>68</b>
A) Falla del crecimiento	70
B) Talla baja	72
C) Restricción del crecimiento intrauterino (RCIU)	75
D) Probable deficiencia de hormona de crecimiento	76
<b>VIII. DISCUSIÓN y ANÁLISIS DE RESULTADOS</b>	<b>78</b>
<b>A) Alteraciones en el metabolismo de calcio. Función paratiroidea</b>	<b>79</b>
A.1. Hipoparatiroidismo primario	81
A.2. Hipoparatiroidismo latente	81
A.3. Hiperparatiroidismo subclínico	83
<b>B) Alteraciones de la función tiroidea</b>	<b>84</b>
B.1. Hipotiroidismo congénito	85
B.2. Hipotiroidismo subclínico	85
B.3. Hipotiroidismo primario adquirido	88
<b>C) Alteraciones del crecimiento</b>	<b>89</b>
C.1. Falla en el crecimiento	90
C.2. Talla baja	90
C.3. Restricción del crecimiento intrauterino (RCIU)	91
C.4. Probable deficiencia de hormona de crecimiento (PDHC)	91
<b>IX. CONCLUSIONES</b>	<b>92</b>
<b>X. REFERENCIAS</b>	<b>94</b>
<b>XI. APÉNDICE I: Valores de referencia</b>	<b>99</b>
<b>I. PERFIL DE METABOLISMO DE CALCIO</b>	<b>99</b>
<b>II. PRUEBAS DE FUNCIÓN TIROIDEA</b>	<b>99</b>
<b>III. CRECIMIENTO</b>	<b>101</b>

## RESUMEN.

La deleción 22q11 es uno de los síndromes genéticos más comunes, con una prevalencia estimada de 1 en 2,000 en la población general, y presenta una gran variabilidad clínica, incluyendo mas de 180 características asociadas. A pesar, del gran espectro fenotípico, que involucra prácticamente todos los sistemas biológicos, se asocia en su mayoría a este síndrome con cardiopatía congénita conotruncal, anormalidades anatómicas o neuromusculares del paladar, alteraciones faciales, trastornos endocrinológicos y problemas psiquiátricos y del aprendizaje. El diagnóstico inicial de esta entidad depende de varios factores, entre los que se incluyen el fenotipo característico, el especialista de primer contacto y la edad del paciente. Así, por ejemplo, en el recién nacido puede manifestarse como una malformación facial notoria (defectos palatinos), o como complicación de una cardiopatía congénita o hipocalcemia persistente. Dentro del espectro de alteraciones endocrinológicas que pueden encontrarse en el síndrome de deleción 22q11.2 se han descrito hipocalcemia, hipoparatiroidismo, hipotiroidismo, enfermedad de Graves, deficiencia de hormona de crecimiento y retraso del crecimiento. A pesar de que las manifestaciones son muy variables, es importante recordar que todas corresponden al mismo trastorno genético, y por lo tanto requiere un mismo consejo genético y manejo médico.

**Objetivos.** Describir las alteraciones endocrinológicas asociadas con el síndrome de deleción 22q11 en pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

**Material y métodos.** Estudio transversal, descriptivo. Se incluyeron 36 pacientes con deleción 22q11.2 detectada mediante FISH. Se evaluaron las concentraciones de calcio, fósforo, paratohormona (iPTH), IGF-1 y hormonas tiroideas. Se valoró talla y velocidad de crecimiento en un período de un año.

**Resultados.** Se incluyeron 36 pacientes, 16 del sexo masculino (44.4%) y 20 femeninos (55.6%) . La mediana de edad fue de 4 años 4 meses (3 meses a 16 años 4 meses).

Se encontraron concentraciones promedio de calcio de 8.36 mg/dL (6.1-10.4), calcio ionizado 1.04 mmol/L (0.34 – 1.34), fósforo 5.03 mg/dL (2.8-8.6), iPTH 32.08 pg/mL (6.8 – 121), TSH 7.58  $\mu$ U/mL (0.56 - > 75), T3 total 169.5 ng/dL (85.7 - 260), T4 total 9.0  $\mu$ g/dL (2.27 - 12.6), T4 libre 1.25 ng/dL (0.44 -1.95), IGF-1 116.8 ng/mL (<25 - 505). El 41.7% presentó disfunción paratiroidea, de los cuales, 36.1% presentó hipocalcemia asociada a alguna forma de hipoparatiroidismo (8.3% hipoparatiroidismo primario, 27.8% hipoparatiroidismo latente) y 13.8% presentó hiperparatiroidismo subclínico. El 30.5% presentó alteraciones en las pruebas de función tiroidea, de los cuales 19.44% presentan hipotiroidismo subclínico, 5.55% hipotiroidismo primario adquirido y 5.55% hipotiroidismo congénito. En cuanto al crecimiento, 38.88% presentaron falla en el crecimiento, 36.11% talla baja, , 27.8% tenían antecedente de restricción del crecimiento intrauterino, y 19.44% con datos auxológicos (talla y velocidad de crecimiento bajas, niveles bajos de IGF-1, y edad ósea retrasada) sugestivos de deficiencia de hormona de crecimiento.

**Conclusiones.** El seguimiento de la función paratiroidea debe realizarse periódicamente a lo largo de la vida del paciente, ya que las alteraciones pueden presentarse en cualquier momento, muchas veces asociadas a situaciones de alta demanda metabólica. Lo mismo ocurre para las alteraciones tiroideas. Es recomendable por ello realizar una evaluación de la función tiroidea en todos los pacientes con síndrome de del22q11.2, y en los casos en que se encuentre función normal, la revaloración se realizará únicamente en los casos que presenten datos clínicos sugestivos de hipo o hipertiroidismo. Como pediatras y endocrinólogos, estamos obligados a vigilar el crecimiento en cada visita médica, con la finalidad de identificar oportunamente los patrones anormales. Dada la alta prevalencia de restricción del crecimiento intrauterino en los pacientes con síndrome de del22q11.2, es fundamental consignar la somatometría al nacimiento para identificar los casos no recuperados y valorar inicio de terapia con hormona de crecimiento, de acuerdo al estado clínico del paciente. Se ha propuesto por consenso internacional que deberían crearse tablas y gráficas de crecimiento específicas para el síndrome de del22q11.2; sin embargo, en nuestra serie observamos que el 63.9% presentaron crecimiento normal, adecuado para la talla blanco familiar, por lo que no debemos abordar la talla baja en estos pacientes como “talla baja genética”, ya que todos los casos identificados con falla en el crecimiento y talla baja se asociaron a una causa orgánica potencialmente tratable.

## I. ANTECEDENTES.

Dentro del espectro de alteraciones endocrinológicas que pueden encontrarse en el síndrome de delección 22q11.2 se han descrito la hipocalcemia<sup>1-10</sup>, el hipoparatiroidismo<sup>1-10</sup>, hipoparatiroidismo latente<sup>7</sup>, hipotiroidismo<sup>5,10,11,30,31</sup>, enfermedad de Graves<sup>6,12,13</sup>, retraso del crecimiento (por deficiencia de factores de crecimiento, principalmente IGF-1)<sup>6,14</sup>, hipoplasia hipofisiaria<sup>6</sup>, y diabetes mellitus tipo 1<sup>16</sup>. Existen pocas series en la literatura internacional que reporten estas alteraciones en su totalidad, algunas incluso reportan casos aislados, los cuales se exponen a continuación:

### I.1 – HIPOCALCEMIA. DISFUNCIÓN PARATIROIDEA.

La prevalencia de hipocalcemia en el síndrome de del22q11.2 varía de acuerdo a las series reportadas. Ryan y colaboradores reportan hipocalcemia en 203 de 340 pacientes (60%), de los cuales 39% presentaron crisis convulsivas y 70% tuvieron una forma transitoria<sup>5</sup>. En la serie de McDonald-McGinn y colaboradores se reporta hipocalcemia en 77 de 158 pacientes (49%)<sup>6</sup>. En la tabla 1 se resumen los reportes internacionales más representativos, comparando la prevalencia de hipocalcemia en pacientes con del22q11.2 confirmada por FISH.

**Tabla 1. Prevalencia de hipocalcemia en pacientes con del22q11.2 confirmada por FISH.**

<b>Estudio</b>	<b>Prevalencia</b>
Motzkin, et al <sup>26</sup>	1993 (n = 18) n = 4 22%
Ryan, et al <sup>5</sup>	1997 (n = 340) n = 203 60%
McDonald-McGinn, et al <sup>6</sup>	1999 (n = 158) n = 77 49%
Brauner, et al <sup>3</sup>	2003 (n = 36) n = 27 69%
Choi, et al <sup>10</sup>	2005 (n = 61) n = 20 32.8%
Hiéronimus, et al <sup>8</sup>	2006 (n = 16) n = 8 50%

## I.2 – FALLA EN EL CRECIMIENTO.

Ryan y colaboradores reportaron retraso en el crecimiento en 131 de 158 pacientes (83%), definido como talla debajo de la percentila 50, y talla por debajo de la percentila 3 en 57 de 158 pacientes (36%)<sup>5</sup>. En este estudio, no se encontraron diferencias significativas en la talla relacionadas a la presencia o ausencia de cardiopatía congénita [46 de 120 (38%) en pacientes cardiopatas, contra 11 de 38 (29%) en pacientes sin cardiopatía].

McDonald-McGinn y colaboradores, reportaron talla por debajo de la percentila 5 en 39 de 95 pacientes (41%). En 4 de ellos se refiere talla baja (Score-Z menor a -2.5 o > 2 DE por debajo de talla blanco familiar), con niveles de IGF-1 (Factor de crecimiento parecido a la insulina 1) e IGFBP-3 (Proteína de unión a IGF-3) bajos para la edad y género. Se realizaron pruebas de estimulación de hormona de crecimiento con arginina, clonidina y L-dopa, demostrando deficiencia de hormona de crecimiento (Respuesta < 10ng/mL)<sup>4,14</sup>, con una prevalencia del 4%. En estudios de resonancia magnética se documentó hipoplasia hipofisiaria e inserción infundibular anormal con ectopia neurohipofisiaria. Igualmente, se observó que la presencia de talla baja no se asociaba significativamente con la presencia concomitante de cardiopatía congénita. En la tabla 2 se incluyen los reportes internacionales más representativos, comparando la prevalencia de talla baja, deficiencia de hormona de crecimiento y restricción del crecimiento intrauterino en pacientes con del22q11.2 confirmada por FISH.

**Tabla 2. Prevalencia de talla baja, deficiencia de hormona de crecimiento y restricción del crecimiento intrauterino en pacientes con del22q11.2 confirmada por FISH.**

Estudio	Talla Baja	IGF-1	Deficiencia de HC	RCIU
Ryan, et al <sup>5</sup>	1997 (n = 158) < P3 = 36% < P 50 = 83%			Peso < P3 = 36% Peso < P 50 = 83%
McDonald-McGinn, et al <sup>6,24</sup>	1999 (n = 104) < P 5 = 39%		4%	
Brauner, et al <sup>3</sup>	2003 (n = 35) - 2DE = 23%*	- 2DE = 37%*		Peso - 2DE = 22% Talla - 2DE = 17%
Choi, et al <sup>10</sup>	2005 (n = 61) < P 3 = 16.5%			Peso < P3 = 26.2%

\* - 2DE = Talla baja más de 2 desviaciones estándar debajo de P50, IGF-1 más de 2 desviaciones estándar debajo de valor normal para edad y género.

P3,P5,P50: Percentila 3, 5 y 50 para edad y género de acuerdo a gráficas de NCHS/CDC

IGF-1: Factor de crecimiento parecido a insulina-1 .

HC: Hormona de crecimiento.

RCIU: Restricción del crecimiento intrauterino.

### I.3 – DISFUNCIÓN TIROIDEA

En la serie de Choi y colaboradores, se reportan 2 casos de enfermedad tiroidea autoinmune (3.3%); uno de ellos con enfermedad de Graves' y el otro con tiroiditis de Hashimoto<sup>10</sup>. En el grupo de estudio europeo de Ryan y colaboradores se reportan 4 pacientes con hipotiroidismo primario<sup>5</sup>; mientras que, McDonald McGinn y colaboradores reportaron 1 caso de enfermedad de Graves'<sup>6</sup>. Kawame y colaboradores publicaron el reporte de 5 casos de enfermedad de Graves' en pacientes con delección 22q11.2, con aparición de la enfermedad entre los 2 y los 17 años<sup>12</sup>. Igualmente se han reportado casos de hipotiroidismo congénito asociado a la presencia del síndrome de del22q11.2<sup>11,31</sup>. La tabla 3 resumen los reportes internacionales más representativos sobre disfunción tiroidea asociada con síndrome de del22q11.2.

**Tabla 3. Prevalencia de disfunción tiroidea en pacientes con del22q11.2 confirmada por FISH.**

Estudio	Patología tiroidea	Prevalencia
Ryan, et al <sup>5</sup>	1997 (n = 548) Hipotiroidismo primario	n = 4 0.7%
Scuccimarri, et al <sup>31</sup>	1998 (n = 1) Hipotiroidismo congénito	Reporte de caso
McDonald-McGinn, et al <sup>6</sup>	1999 (n = 352) Enfermedad de Graves'	n = 1 0.27%
Kawame et al <sup>12</sup>	2001 (n = 5) Enfermedad de Graves'	Reporte de casos
Choi, et al <sup>10</sup>	2005 (n = 61) Tiroiditis de Hashimoto Enfermedad de Graves'	n = 1 1.65% n = 1 1.65%

## II. MARCO TEÓRICO.

El síndrome de delección 22q11.2 es la microdelección más común en los seres humanos, con una incidencia variable según la población, reportada entre 1 en 2,000 a 1 en 7,000 recién nacidos vivos<sup>9,35,53</sup>, y de 1 en 3,800 en población hispana<sup>9,72</sup>. A pesar, del gran espectro fenotípico, que involucra prácticamente todos los sistemas biológicos, se asocia en su mayoría a este síndrome con cardiopatía congénita conotruncal, anomalías anatómicas o neuromusculares del paladar, alteraciones faciales, trastornos endocrinológicos, inmunológicos y problemas psiquiátricos y del aprendizaje<sup>35,36</sup>. El diagnóstico inicial de esta entidad depende de varios factores, entre los que se incluyen el fenotipo característico, el especialista de primer contacto y la edad del paciente al diagnóstico. Así, por ejemplo, en el recién nacido puede manifestarse como una malformación facial notoria (defectos palatinos), o como complicación de una cardiopatía congénita o hipocalcemia persistente; mientras que, en la etapa escolar, es más frecuente la presencia de alteraciones en el aprendizaje o en el desarrollo del lenguaje. A pesar de que las manifestaciones son muy variables, es importante recordar que todas corresponden al mismo trastorno genético, y por lo tanto requiere un mismo consejo genético y manejo médico.

### II.1 – EL SÍNDROME A TRAVÉS DE LOS AÑOS.

La primera descripción del síndrome de delección 22q11 (del22q11) fue publicada en 1955 por Sedlačková<sup>37,38</sup>, foniatra de la República Checa, quien encontró la asociación de lenguaje hipernasal con disminución de la movilidad facial, atribuyendo el trastorno del lenguaje a acortamiento congénito del paladar blando y un trastorno en la innervación que afectaba también a la musculatura facial.

En 1968, Robert Strong, cardiólogo pediatra, describió una familia en la que una mujer y sus tres hijos estaban afectados, con trastornos conotruncales. En el mismo año, Angelo DiGeorge, endocrinólogo pediatra del Hospital St. Christopher en Filadelfia, describió 3 casos de inmunodeficiencia de células-T letal asociada con hipoplasia de las glándulas paratiroides, atribuyendo estos hallazgos al desarrollo anormal del 3er y 4º arcos branquiales<sup>1</sup>. En casos subsecuentes, DiGeorge observó la asociación con anomalías del arco aórtico.

En 1969, Cayler describió una serie de casos que compartían defectos cardíacos conotruncales y facies asimétricas durante el llanto, fenotipo que más tarde se conocería como parte del síndrome velocardiofacial. En 1978, Shprintzen describió a 12 individuos con asociación de defectos cardíacos conotruncales, lenguaje hipernasal, anomalías palatinas, facies características y alteraciones del aprendizaje, siendo el mismo Shprintzen quien acuñara el término de “síndrome velocardiofacial”<sup>36</sup>.

En 1981, de la Chapelle, et al, describieron la primera asociación entre la deleción 22q11.2 y la anomalía de DiGeorge<sup>39</sup>. Scambler y colaboradores, en 1992, publicaron el primer reporte de una microdeleción intersticial en el sitio 22q11.2 en el síndrome velocardiofacial<sup>40</sup>. Posteriormente, Driscoll en 1993 reporta igualmente esta deleción en pacientes con manifestaciones clínicas variables, que incluían hallazgos compatibles con la anomalía de DiGeorge<sup>41</sup>.

Actualmente, el método de hibridación in situ por fluorescencia (FISH) ha mostrado una tasa de precisión del 100% para la detección de del22q11. En múltiples publicaciones, se ha descrito una prevalencia del 90% de del22q11.2 en pacientes con anomalía de Di George<sup>28,41-44</sup>; sin embargo, Rope y colaboradores, en 2009, publicaron una serie de 64 pacientes con características de anomalía de Di George, encontrando del22q11.2 en < 60% de los casos<sup>48</sup>.

En 1993, con la finalidad de unificar las entidades nosológicas asociadas con esta deleción, Wilson y colaboradores propusieron el acrónimo CATCH22<sup>49</sup>, formado por las siglas en inglés de las diferentes características fenotípicas que acompañan al Síndrome: *defectos Cardíacos, Anormalidad facial, hipoplasia de Timo, paladar hendido (Cleft palate), Hipocalcemia*. Sin embargo el término fue rechazado por la comunidad genetista, y el espectro de manifestaciones clínicas de este síndrome es considerablemente más amplio que el indicado en el nombre CATCH.

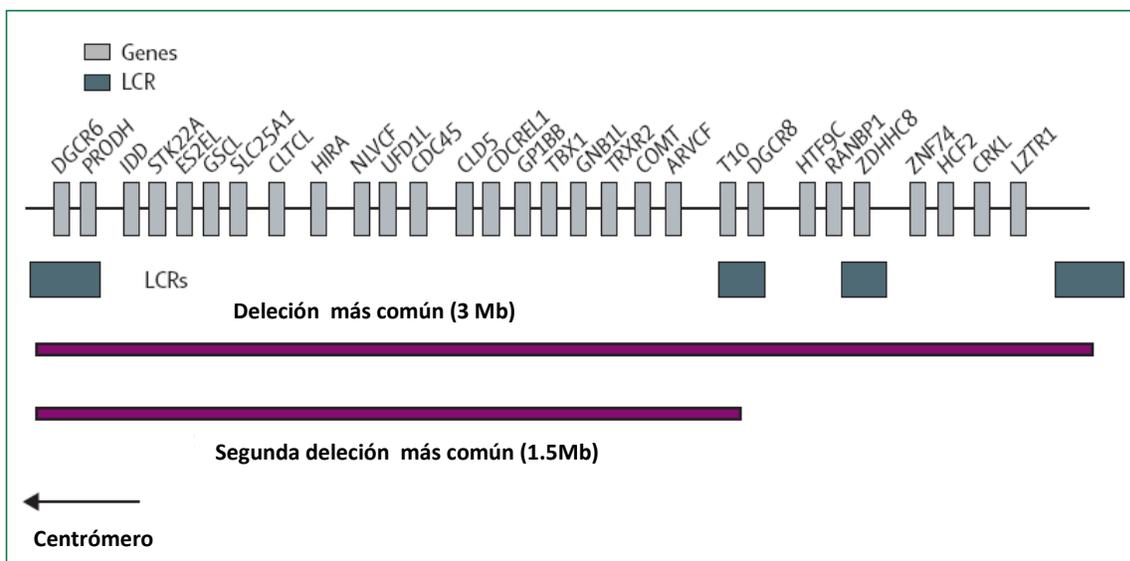
Como podemos apreciar, a lo largo de la historia se han propuesto diferentes nombres para el síndrome de del22q11.2, siendo aceptado en la actualidad el título de síndrome velocardiofacial en todos los casos en los que se demuestre la deleción, independientemente del fenotipo que se presente<sup>53</sup>.

## II.2 – ETIOPATOGENIA y BASES GENÉTICAS.

Se ha descrito la aparición de un fenotipo similar al síndrome de del22q11.2 como resultado de factores ambientales tales como la diabetes gestacional, el síndrome de alcoholismo fetal, así como elevación o deficiencia de ácido retinoico en la madre durante la gestación<sup>73,74</sup>.

En la mayoría de los casos (85-90%) se reporta una deleción de ~ 3Mb, que involucra más de 40 genes (región típica de deleción, *TDR*)<sup>53-56</sup>; aproximadamente en 8% de los casos se encuentra una deleción de ~1.5 Mb que incluye más de 25 genes<sup>53-57</sup>, y en 2% se reportan deleciones más pequeñas<sup>47</sup>, generalmente en la región crítica mínima de DiGeorge (*MDGCR*), abarcando aproximadamente 0.5Mb (Figura 1). Las mutaciones suelen presentarse *de novo*, aunque en 10 a 20% de los casos se ha encontrado a uno de los padres como portador de una deleción idéntica, pero con expresión fenotípica distinta, lo cual confirma que el mecanismo molecular de este síndrome es aun más complejo.

Existen múltiples reportes en la literatura de pacientes con fenotipo de síndrome de del22q11.2 en los cuales no se logra identificar la deleción. Se ha propuesto que en estos casos exista una microdeleción no detectada por FISH o mutaciones puntuales en *TDR* ó *MDGCR*.

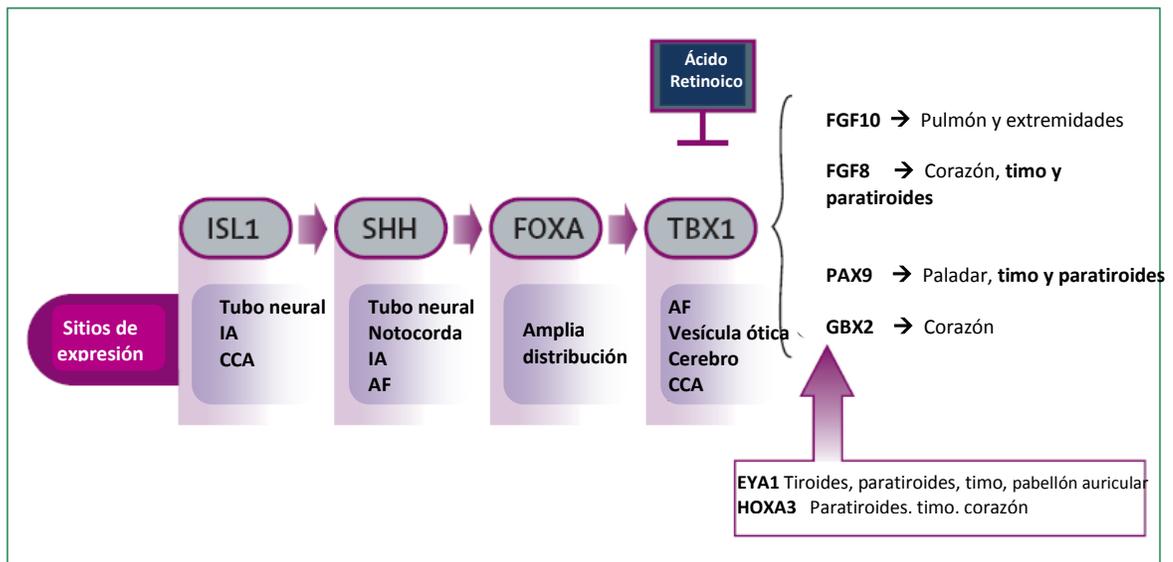


**Figura 1: Genes de la región típica de deleción del cromosoma 22**

La deleción más común, de 3 Mb, se observa en 90% de los pacientes y ocurre entre las secuencias repetidas en bajo número de copias (LCR, low copy number repeats) más distantes. 8% de los pacientes tienen una deleción de 1.5 Mb, y el resto presentan microdeleciones puntuales en un LCR. Modificado de Kobrynski LJ, Sullivan KE. *Lancet*. 2007;340:1443-52<sup>57</sup>

Se han identificado varios genes candidatos en la génesis del síndrome, de acuerdo a su localización en la región y su expresión en los órganos afectados, dentro de los cuales se incluyen los siguientes: *UFD1L* (*Ubiquitin fusión degradation-1-like gene*), involucrado en la degradación proteica mediada por ubiquitinas, cuyos sitios principales de expresión incluyen los arcos faríngeos, cabeza y extremidades<sup>59-63</sup>; *CRKL*, involucrado en la señalización de adhesión focal, expresado en las células de la cresta neural<sup>64</sup>; *COMT*, el cual codifica para catecol-O-metiltransferasa y *PRODH*, para una deshidrogenasa de prolina, ambos implicados con alteraciones en el comportamiento y alteraciones psiquiátricas identificadas como parte del síndrome<sup>57, 67-70</sup>; *TBX1*, perteneciente a la familia de factores de transcripción T-box, implicado en el desarrollo del mesodermo y endodermo de las bolsas faríngeas son la segmentación inicial de las estructuras de la cara y el tórax superior. La tercera bolsa (endodérmica) da origen al timo y las glándulas paratiroides. La haploinsuficiencia de *TBX1* ocasiona disminución en la proliferación de las células endodérmicas de los arcos branquiales, ocasionando hipoplasia<sup>65,66</sup>.

Igualmente, *TBX1* interviene en la activación de una cascada de factores de transcripción implicados en el desarrollo de tiroides, paratiroides, timo, pulmón, paladar, corazón y extremidades (Figura 2).



**Figura 2: Factores de transcripción implicados en el desarrollo del timo y las glándulas paratiroides.**

*TBX1* regula la expresión de múltiples factores de crecimiento y de transcripción. *EYA1* y *HOXA3* inducen la expresión de *GCM2*, el cual es necesario para el desarrollo del timo y las paratiroides.

IA: Intestino anterior; CCA = Campo cardiaco anterior; AF = Arcos faríngeos; ISL1= Islote-1. SHH=Homólogo de sonic hedgehog  
 FOXA= Caja "forkhead" A. FGF= Factor de crecimiento de fibroblastos; PAX9= Gene de caja pareada 9. GBX2= Homeobox de gastrulación cerebral 2. GCM2 = Homólogo ausente de células gliales 2; *EYA1*= Homólogo de ausencia ocular 1; *HOXA3*= Homeobox A3.

## **II.3 – EXPRESIÓN VARIABLE**

Se han descrito más de 180 características del síndrome de del22q11.2 hasta la fecha, encontrando cambios considerables en la expresión fenotípica a pesar de presentar deleciones del mismo tamaño<sup>50-52</sup>, en miembros de una misma familia o aun en gemelos monocigotos<sup>50,58</sup>. Por ello, hasta la fecha no se ha encontrado una correlación entre el genotipo y el fenotipo, lo cual se atribuye a heterogeneidad, pleiotropismo, penetrancia variable de la mutación e involucro de factores ambientales ya sea en el desarrollo fetal o postnatal. Por lo tanto, ninguna de las características fenotípicas es patognomónica para la deleción, cuya presencia tampoco predice los efectos fenotípicos finales, así como su severidad<sup>53,62</sup>.

La expresión fenotípica es multisistémica, asociándose en su mayoría con cardiopatía congénita conotruncal, anomalías anatómicas o neuromusculares del paladar, alteraciones faciales, problemas psiquiátricos y del aprendizaje<sup>35,36</sup>. La descripción de los hallazgos del síndrome escapan a la finalidad de este estudio, por lo que únicamente se mencionarán las alteraciones endocrinológicas asociadas.

### **II.3.1 – HIPOCALCEMIA. DISFUNCIÓN PARATIROIDEA**

La hipocalcemia es la alteración endocrinológica asociada con mayor frecuencia al síndrome de del22q11.2. Esta se debe invariablemente a hipoparatiroidismo, ocasionado por alteración de la migración de células de la cresta neural y falla en el desarrollo de la 3ª y 4ª bolsas faríngeas, dando como resultado aplasia o hipoplasia de glándulas paratiroides, hallazgo descrito originalmente por DiGeorge<sup>17</sup>.

El hipoparatiroidismo, en la mayoría de los casos, suele presentarse en la etapa neonatal con síntomas clínicos que incluyen crisis convulsivas, temblor o tetania. La hipocalcemia en estos casos se asocia a la interrupción del transporte transplacentario de calcio y aporte insuficiente de en los primeros días de vida, observándose principalmente en neonatos críticamente enfermos con baja reserva paratiroidea.

Generalmente la hipocalcemia suele ser transitoria, mejorando dentro del primer año de vida, como resultado de la hiperplasia paratiroidea compensatoria y un aporte adecuado de calcio en la dieta<sup>5,18,19</sup>. Sin embargo, se puede observar hipocalcemia persistente en pacientes con agenesia o hipoplasia paratiroidea severa. Puede existir recurrencia del hipoparatiroidismo durante períodos de incremento en la demanda metabólica, como en la enfermedad aguda<sup>21</sup>, durante o después de cirugía cardíaca correctiva por la utilización de bomba de circulación extracorpórea<sup>20</sup>, así como en la adolescencia y etapa adulta<sup>7,18,19,22</sup>. Esta forma de disfunción paratiroidea ha sido nombrada por algunos autores como hipoparatiroidismo latente, definido como la presencia de normocalcemia con reserva paratiroidea baja en respuesta a hipocalcemia (niveles de parathormona en rangos de normalidad, pero con respuesta inadecuada ante la hipocalcemia)<sup>7,8,24</sup>. Igualmente, existen algunos casos de hipoparatiroidismo de inicio en la adolescencia sin el antecedente de hipocalcemia neonatal transitoria<sup>5,8,18,19,22,23</sup>. Brauner y colaboradores identificaron un caso de niveles elevados de PTH, y dos casos de hipercalcemia, sin datos clínicos de hiperparatiroidismo<sup>3</sup>.

En resumen, se observa que las distintas formas de disfunción paratiroidea pueden ocurrir en diferentes etapas de la vida, de manera transitoria, recurrente o permanente, y que los estados de hipoparatiroidismo latente pueden progresar a hipoparatiroidismo hipocalcémico, especialmente en situaciones de estrés, siendo por ello necesaria la monitorización continua de la función de este sistema incluso en la etapa adulta.

### **II.3.2 – ALTERACIONES DEL CRECIMIENTO**

Desde 1980 se ha reportado asociación del síndrome velocardiofacial (SVCF) con retraso en el crecimiento, cuando Young y colaboradores describieron talla baja en 11 de 27 pacientes (41%)<sup>27</sup>; poco después, Shprintzen reportó talla por debajo de la percentila 3 en 15 de 39 pacientes (39%)<sup>28</sup>. Goldberg y colaboradores postularon que la alteración en el crecimiento estaba asociada a retardo constitucional del crecimiento y desarrollo, reportando en una serie de 120 pacientes, 30% con talla baja durante la infancia y sólo 10% con talla baja en la etapa adulta<sup>25</sup>.

Se han propuesto como posibles causas de la talla baja y falla en el crecimiento en estos pacientes las alteraciones en la alimentación<sup>3,5</sup>, secundarias a la disfunción velopalatina asociada con el síndrome; infecciones recurrentes asociadas a la inmunodeficiencia concomitante; hipoxemia asociada a cardiopatía y la presencia de restricción del crecimiento intrauterino, reportada en 22<sup>3</sup> a 36%<sup>5</sup> de los casos.

### **II.3.3 – DISFUNCIÓN TIROIDEA**

En 1975, Robinson y colaboradores reportaron la asociación de SVCF con hipoplasia tiroidea<sup>29</sup>. Goldberg y colaboradores igualmente reportaron un caso de hipotiroidismo primario en una serie de 120 pacientes con SVCF (0.83%)<sup>25</sup>.

Se ha sugerido que la enfermedad tiroidea autoinmune en este síndrome resulta de un defecto en la función de células T, con la subsecuente disregulación inmunológica<sup>32</sup>. Igualmente, es esperado encontrar hipotiroidismo congénito debido a disgenesias tiroideas, considerando que tanto las células foliculares como las células C tiroideas derivan en parte de las células de la cresta neural de la 4ª y 5ª bolsas faríngeas<sup>33,34</sup>.

### **III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

¿Cuáles son y con qué frecuencia se presentan las alteraciones endocrinológicas en pacientes con síndrome de delección 22q11.2 atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez?

#### **IV. JUSTIFICACIÓN.**

El síndrome de delección 22q11.2 presenta un amplio espectro de expresión fenotípica y es el síndrome por microdelección más frecuente. Por ello, en 2009, se integró en el Hospital Infantil de México Federico Gómez la clínica de atención a pacientes con este síndrome, con la intención de otorgar atención integral. Al participar en la clínica, observamos que sólo el 10% de los pacientes habían recibido atención por parte del servicio de endocrinología, principalmente por desconocimiento de la asociación de esta entidad con diversas patologías endocrinas.

En la literatura internacional únicamente existen 3 series de casos en las que se ha evaluado la totalidad de alteraciones endocrinas asociadas hasta la fecha con el síndrome de del22q11.2, y no existen, en población mexicana, reportes de alteraciones endocrinológicas asociadas a este síndrome.

Este conocimiento contribuye a caracterizar la presentación del síndrome de del22q11.2 en nuestra población, para realizar diagnóstico oportuno e instaurar las medidas terapéuticas pertinentes, así como, a difundir la importancia de considerar las alteraciones endocrinas en los pacientes con esta entidad nosológica.

## **V. OBJETIVOS.**

### **Objetivo Principal:**

- Describir las alteraciones endocrinológicas asociadas con el síndrome de deleción 22q11 en pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

## VI. METODOLOGÍA.

### VI.1 - UNIVERSO DE ESTUDIO.

Pacientes atendidos en la clínica de síndrome velocardiofacial del Hospital Infantil de México Federico Gómez, con diagnóstico de del22q11.2 por método de FISH.

### VI.2 – PROCEDIMIENTOS.

- Previo consentimiento informado, se obtuvo muestra de sangre periférica para realizar cariotipo con técnica de bandas GTG con resolución de 450 bandas y análisis de FISH con la sonda TUPPLE1 (Vysis ®) en donde se revisaron de 25 a 50 metafases y 50 núcleos en metafase.

#### **Una vez confirmada la del22q11.2:**

- Revisión sistemática del expediente clínico en búsqueda de antecedentes, principalmente diabetes gestacional, retraso del crecimiento intrauterino, características físicas de asociaciones CHARGE y VACTERL para definir la etiología de la secuencia de DiGeorge en los casos confirmados negativos para la delección 22q11. Igualmente en busca de determinaciones previas de calcio sérico (antes de confirmar diagnóstico de del22q11.2 por FISH)
- Exploración física completa para reportar anomalías cardíacas, neuromusculares, fenotípicas y velopalatinas, gastrointestinales, esqueléticas y oftalmológicas concomitantes, así como datos clínicos de disfunción tiroidea y paratiroidea.
- **Función paratiroidea:** Se estableció mediante historia clínica detallada, interrogando síntomas de hipocalcemia, medición de niveles séricos de calcio, fósforo, albúmina y calcio ionizado, así como determinación de fracción intacta de parathormona (iPTH) mediante quimioluminiscencia (Emulite 1000, Siemens ®)

- **Función tiroidea:** Valorada clínicamente, y mediante la determinación de niveles de Triyodotironina total (T3t), Tiroxina total (T4t), tiroxina libre (T4l) y tirotrópina (TSH) por quimioluminiscencia (Emulite 1000, Siemens ®)
  
- **Valoración del crecimiento:** Medición de talla con estadímetro de pared ADE (Biomedics ®), comparativas, en un período de 1 año, calculando velocidad de crecimiento mediante fórmula de Tanner; cálculo de edad ósea mediante atlas de Greulich-Pyle; medición de niveles séricos de Factor de crecimiento parecido a insulina 1 (IGF-1) y Proteína de unión a IGF-3 (IGFBP3) mediante quimioluminiscencia (Emulite 1000, Siemens ®). Comparación de talla la edad y velocidad de crecimiento para la edad utilizando estándares de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Comparación de talla para la edad con respecto a talla blanco familiar (niños mayores de 2 años); Comparación de velocidad de crecimiento con respecto a edad, utilizando valores de referencia del Centro de Control de Enfermedades (NHIS, CDC).
  
- En el **apéndice 1** se muestran los valores de referencia empleados para la valoración de las variables cuantitativas (Calcio sérico total, calcio ionizado, fósforo, paratohormona, hormonas tiroideas, IGF-1 e IGFBP-3)

### VI.3 - ANALISIS ESTADÍSTICO

Las alteraciones endocrinológicas se agruparon por el sistema afectado en 3 grupos: a) Metabolismo del calcio; b) Función Tiroidea; c) Crecimiento. Para cada caso, se calculó la frecuencia de presentación en el grupo de estudio. Las concentraciones de calcio sérico total, calcio ionizado, fósforo, hormonas tiroideas, paratohormona e IGF-1 se expresaron en promedio e intervalos de valor mínimo y máximo.

## VI.4 - TIPO DE ESTUDIO

Serie de casos. Estudio transversal, descriptivo

## VI.5 - DEFINICIÓN DE VARIABLES

1. **Hipocalcemia.** Niveles séricos de calcio sérico total ( $\text{Ca}^{2+}$ ) y/o calcio ionizado (iCa) inferiores al rango normal para la edad del paciente al momento de realizar la medición (**Ver Apéndice I: Valores de referencia**).
2. **Hipercalcemia.** Niveles de  $\text{Ca}^{2+}$  y/o iCa superiores al rango normal para la edad.
3. **Hiperfosfatemia.** Niveles séricos de fósforo (P) superiores al rango normal para la edad.
4. **Hipofosfatemia.** Niveles sérico de P inferiores al rango normal para la edad.
5. **Hipoparatiroidismo.** Niveles de iPTH inferiores al rango normal ( $< 10\text{pg/mL}$ ) con niveles bajos de  $\text{Ca}^{2+}$  y/o iCa para la edad, con o sin hiperfosfatemia.
6. **Hipoparatiroidismo latente (Baja reserva paratiroidea).** Niveles de iPTH en rango normal ( $10\text{-}65\text{ pg/mL}$ ), con  $\text{Ca}^{2+}$  y/o iCa bajos para la edad, con o sin hiperfosfatemia.
7. **Hipoparatiroidismo transitorio.** Hipoparatiroidismo de aparición en cualquier etapa de la vida (período neonatal, situación de estrés, etc), con mejoría posterior manteniendo niveles de  $\text{Ca}^{2+}$ , iCa y iPTH normales, sin tratamiento médico.
8. **Hiperparatiroidismo subclínico.** Niveles de iPTH superiores al rango normal ( $>65\text{pg/mL}$ ), con niveles de  $\text{Ca}^{2+}$  y/o iCa y P en rango normales, en pacientes sin sintomatología clínica de hipercalcemia.

- 9. Hipotiroidismo primario.** Niveles de TSH  $\geq 10\mu\text{U/mL}$ , con niveles bajos o normales de T3t, T4t y T4I con o sin sintomatología clínica.
- 10. Hipotiroidismo subclínico.** Niveles de TSH superiores al valor máximo para la edad y  $< 10\mu\text{U/mL}$ , con niveles normales de T3, T4 y T4I, sin sintomatología clínica de hipotiroidismo.
- 11. Hipertiroidismo subclínico.** Niveles de TSH inferiores al valor normal, con niveles normales de T3, T4 y T4I, sin sintomatología de hipertiroidismo.
- 12. Talla Baja.** *Menores de 2 años:* Talla para la edad (medida en cm)  $\geq 2$  desviaciones estándar (DE) por debajo de P50 (estándares de la OMS) *Mayores de 2 años:* Talla para la edad  $\geq 2$  desviaciones estándar por debajo de la talla blanco familiar. (No en todos los pacientes contamos con edad ósea para valorar la talla respecto a dicho parámetro)\*
- 13. Falla en el crecimiento.** Velocidad de crecimiento en un período mínimo de 6 meses (medida en cm/año)  $<$  Percentila 10 para la edad y género del paciente.\*
- 14. Probable deficiencia de hormona de crecimiento.** Talla baja y/o falla en el crecimiento, con edad ósea retrasada más de 2 años, IGF-1 e IGFBP3 bajos, en ausencia de enfermedad tiroidea u otra patología orgánica subyacente.
- 15. Restricción de crecimiento intrauterino (RCIU).** Peso y/o talla al nacimiento por debajo de 2 ó más desviaciones estándar para la edad gestacional y el género.
- 16. RCIU recuperado.** Antecedente de RCIU, con talla para la edad normal al momento de la valoración clínica.
- 17. RCIU no recuperado.** Antecedente de RCIU, con talla baja al momento de la valoración clínica.

## VII. RESULTADOS.

Se incluyeron 36 pacientes, 16 del sexo masculino (44.4%) y 20 femeninos (55.6%) . La mediana de edad fue de 4 años 4 meses (3 meses a 16 años 4 meses). Las tablas 1 y 2 muestran las características de la población estudiada por género. En ellas se resumen las alteraciones endocrinológicas encontradas en el estudio, las cuales se abordarán posteriormente por separado.

Se encontraron concentraciones promedio de calcio de 8.36 mg/dL (6.1-10.4), calcio ionizado 1.04 mmol/L (0.34 – 1.34), fósforo 5.03 mg/dL (2.8-8.6), PTH 32.08 pg/mL (6.8 – 120), TSH 7.58  $\mu$ U/mL (0.56 - > 75), T3 total 169.5 ng/dL (85.7 - 260), T4 total 9.0  $\mu$ g/dL (2.27 - 12.6), T4 libre 1.25 ng/dL (0.44 -1.95), IGF-1 116.8 mU/L (25 - 505).

El 41.7% presentó disfunción paratiroidea, de los cuales, 36.1% presentó hipocalcemia asociada a alguna forma de hipoparatiroidismo (8.3% hipoparatiroidismo primario, 27.8% hipoparatiroidismo latente) y 13.8% presentó hiperparatiroidismo subclínico.

El 30.5% presentó alteraciones en las pruebas de función tiroidea, de los cuales 19.44% presentan hipotiroidismo subclínico, 5.55% hipotiroidismo primario adquirido y 5.55% hipotiroidismo congénito.

En cuanto al crecimiento, 36.11% presentaron talla baja, 38.88% falla en el crecimiento, 27.8% tenían antecedente de restricción del crecimiento intrauterino, y 19.4% con datos auxológicos (talla y velocidad de crecimiento bajas, niveles bajos de IGF-1, y edad ósea retrasada) sugestivos de deficiencia de hormona de crecimiento.

**Tabla 1. Distribución de población estudiada. Género masculino.** Se muestra la edad a la que se realizó la valoración clínica y bioquímica, y las alteraciones encontradas en el metabolismo de calcio, función tiroidea y crecimiento (En los casos en que se presenta más de un diagnóstico en el mismo paciente, referirse al pie de tabla).

Paciente	Edad*	Metabolismo del calcio**	Función Tiroidea ~	Crecimiento #
1	9 m		HS	Talla Baja < P3 - 6 cm de TBF
2	11m			
3	2a			
4	2a7m			
5	2a 9m	HPL		Talla Baja < P3 - 6 cm de TBF Probable DHC [1]
6	3a 2m	HiS		
7	3a 11m			Talla Baja < P 3 RCIU No recuperado
8	4a 3m			
9	4a 5m		HS	
10	7a 8m	HPP [1]	HC <sup>c</sup>	
11	7a 9m	HPL + HiS <sup>a</sup>		RCIU Recuperado
12	7a 9m			
13	8a10m			
14	10a 10m			
15	11a 3m			RCIU Recuperado
16	16a 4m	HPL + HiS <sup>b</sup>	HP (TH) <sup>d</sup>	Talla Baja < P3 - 14 cm de TBF Probable DHC &

\* m = meses; a = años.

#### Metabolismo de calcio:

\*\* HPL = Hiperparatiroidismo latente; HiS = Hiperparatiroidismo subclínico; HPP = Hipoparatiroidismo primario transitorio; HPL + HiS = Pacientes que a lo largo de su evolución presentaron hipoparatiroidismo latente y en determinaciones posteriores de iPTH muestran elevación de la misma, manteniendo niveles de calcio sérico total, calcio ionizado y fósforo dentro de parámetros normales, sin sintomatología clínica de hiperparatiroidismo.

[+] El diagnóstico de hipoparatiroidismo primario se realizó a los 3 meses de edad.

<sup>a</sup> La edad mostrada corresponde al diagnóstico de HiS. El diagnóstico de HPL se realizó a los 5 años de edad

<sup>b</sup> La edad mostrada corresponde al diagnóstico de HiS. El diagnóstico de HPL se realizó a los 12 años de edad.

#### Función tiroidea:

~ HS = Hipotiroidismo subclínico; HP = Hipotiroidismo Primario Adquirido; TH = Tiroiditis de Hashimoto

<sup>c</sup> El diagnóstico de hipotiroidismo se realizó a los 11 meses de edad, los anticuerpos anti-tiroideos son negativos (Probable origen congénito). La del22q11.2 se confirmó a los 7 años 8 meses.

<sup>d</sup> Se realizó diagnóstico de tiroiditis de Hashimoto por presencia de anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea y anti-tiroglobulina positivos.

#### Crecimiento:

# TBF = Talla blanco familiar; DHC = Deficiencia de hormona de crecimiento; RCIU = Restricción del crecimiento intrauterino.

[1] La valoración del crecimiento se realizó a la edad de 1 año 2 meses. Presenta talla baja, 4 cm debajo de P3 y 6 cm debajo de TBF. Edad ósea de recién nacido, con velocidad de crecimiento 14.4cm/año en el primer año.

& El paciente presentaba sintomatología de hipotiroidismo desde un año previo al diagnóstico. Sin embargo, posterior al inicio del tratamiento con levotiroxina y mantener pruebas de función tiroidea normales, presenta velocidad de crecimiento baja, con niveles bajos de IGF-1 (160ng/mL, mínimo esperado 210 ng/mL), por lo que se sospecha deficiencia de hormona de crecimiento

**Tabla 2. Distribución de población estudiada. Género femenino.** Se muestra la edad a la que se realizó la valoración clínica y bioquímica, y las alteraciones encontradas en el metabolismo de calcio, función tiroidea y crecimiento (En los casos en que se presenta más de un diagnóstico en el mismo paciente, referirse al pie de tabla).

Paciente	Edad*	Metabolismo del calcio**	Función Tiroidea ~	Crecimiento #
1	3m	HPL		Probable DHC
2	1a 1m			Probable DHC / RCIU
3	1a 2m	HiS	HS	Probable DHC
4	1a 4m		HS	
5	1a 4m	HPP		Probable DHC / RCIU
6	1a 9m	HPP	HC	
7	2 años			Pbe deficiencia de GH
8	3a 3m	HPL	HS	RCIU no recuperado
9	3a 7m		HS	
10	4a 4m	HPL + HiS <sup>a</sup>		
11	4a 11m			
12	5a 6m			
13	6a 4m		HS	RCIU recuperado
14	8a	HPL		RCIU no recuperado
15	8a 7m	HPL		
16	8a 10m		HP <sup>b</sup>	
17	11a 3m			
18	12a 8m	HPL		RCIU no recuperado
19	14a 11m	HPL		RCIU no recuperado
20	15a 3m			

\* m = meses; a = años.

#### Metabolismo de calcio:

\*\* HPL = Hipoparatiroidismo latente; HiS = Hiperparatiroidismo subclínico; HPP = Hipoparatiroidismo primario transitorio; HPP + HiS = Pacientes que a lo largo de su evolución presentaron hipoparatiroidismo primario y en determinaciones posteriores de iPTH muestran elevación de la misma, manteniendo niveles de calcio sérico total, calcio ionizado y fósforo dentro de parámetros normales, sin sintomatología clínica de hiperparatiroidismo.

<sup>a</sup> La edad mostrada corresponde al diagnóstico de HiS. El diagnóstico de HPP se realizó a los 3 meses.

#### Función tiroidea:

~ HS = Hipotiroidismo subclínico; HC = Hipotiroidismo primario congénito; HP = Hipotiroidismo primario adquirido<sup>b</sup> (Pendientes anticuerpos antitiroideos).

#### Crecimiento:

# DHC = Deficiencia de hormona de crecimiento; RCIU = Restricción del crecimiento intrauterino.

## VII.1 – Metabolismo del calcio.

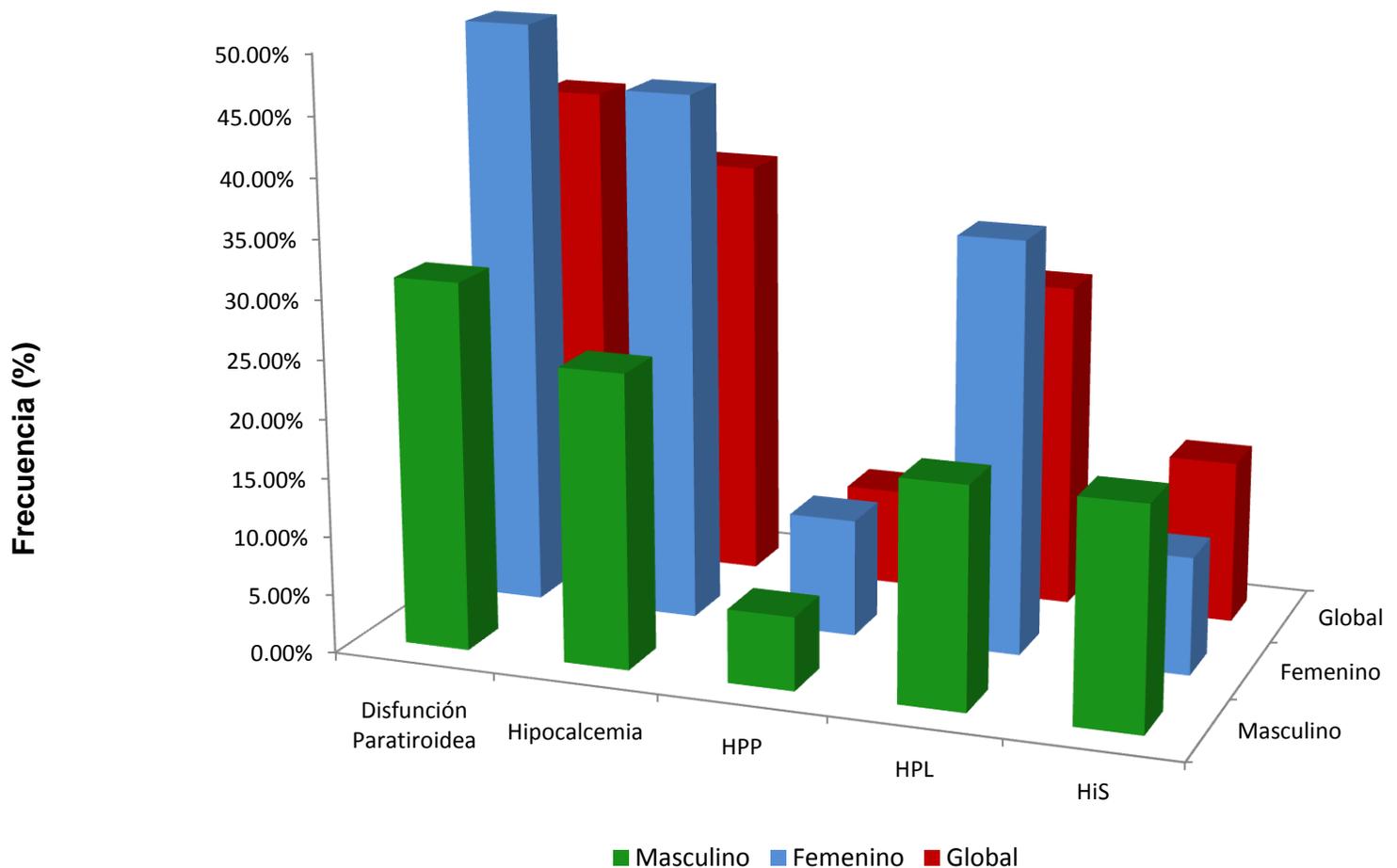
Se identificó disfunción paratiroidea en 15 pacientes (41.7%), hipocalcemia en 13 (36.1%) e hiperparatiroidismo subclínico (HiS) en 5 pacientes (13.88%). Tablas 3 y 5; Gráficas 1 y 2.

**Tabla 3. Alteraciones en el metabolismo del calcio.** Se muestran las diferentes formas de disfunción paratiroidea y su frecuencia.

Presentación clínica	Masculino (n = 16)		Femenino (n = 20)		Global (n = 36)	
	Casos	Fc	Casos	Fc	Casos	Fc
Disfunción Paratiroidea	5	31.25%	10	50%	15	41.67%
Hipocalcemia	4	25%	9	45%	13	36.10%
HPP	1	6.25%	2	10%	3	8.33%
HPL	3	18.75%	7	35%	10	27.77%
HiS	3	18.75%	2	10%	5	13.88%

HPP = Hipoparatiroidismo primario; HPL = Hipoparatiroidismo latente; HiS = Hiperparatiroidismo subclínico; Fc = Frecuencia.

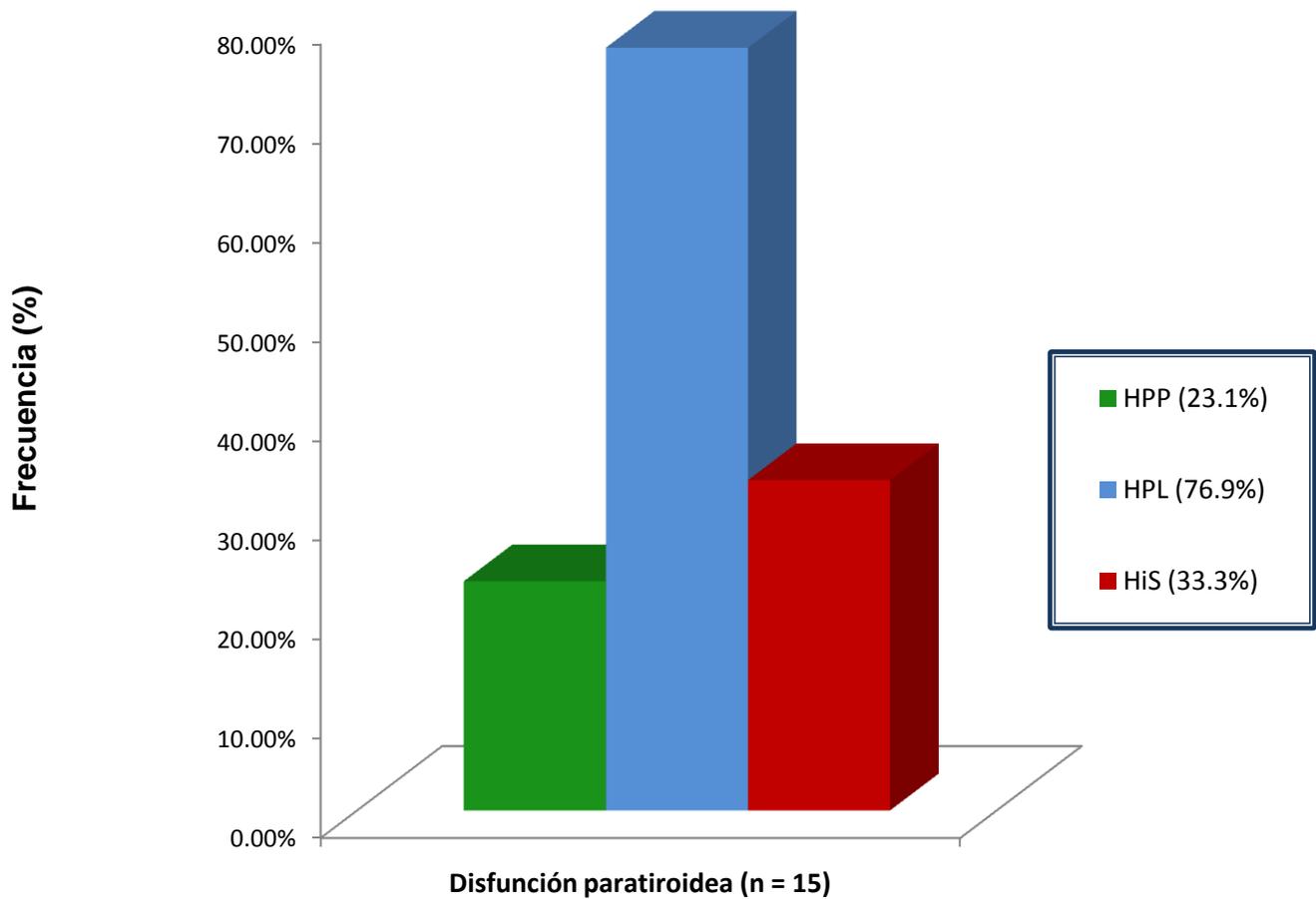
Dentro de estos casos de disfunción paratiroidea, 10 (76.9%) corresponden a la forma latente (HPL) y 3 (23.1%) a una forma primaria (HPP); los casos de HiS corresponden al 33.3% de las alteraciones paratiroideas encontradas (Gráfica 2). La presentación de más de una forma de disfunción paratiroidea en diferentes determinaciones se encontró en 5 pacientes con una frecuencia de 33.3%. Se identificaron 2 casos de HPP, con 3 pacientes con HPL presentaron posteriormente HiS (Gráficas 2-3, Tablas 4-5).



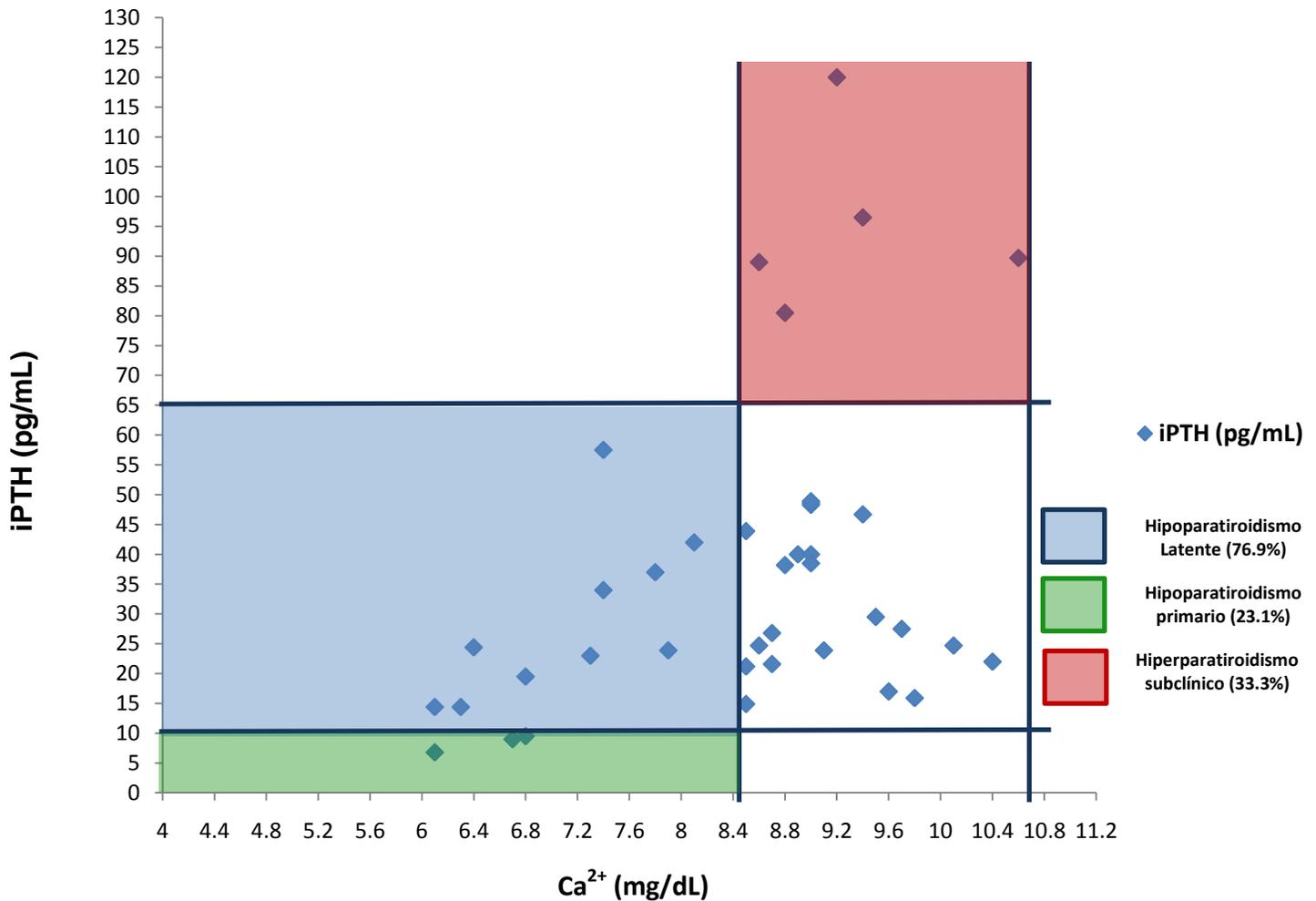
### Frecuencia de alteraciones en el metabolismo del calcio.

Género	DP	HC	HPP	HPL	HiS
Masculino (n = 16)	31.25%	25%	6.25%	18.75%	18.75%
Femenino (n = 20)	50%	45%	10%	35%	10%
Global (n = 36)	41.67%	36.11%	8.33%	27.77%	13.88%

**Gráfica 1. Alteraciones en el metabolismo del calcio.** Se muestran las diferentes formas de disfunción paratiroidea y su frecuencia en la serie (global) y por género (Ver datos en tablas 3 y 5) DP = Disfunción paratiroidea; HC = Hipocalcemia; HPP = Hipoparatiroidismo primario; HPL = Hipoparatiroidismo latente; HiS = Hiperparatiroidismo subclínico.



**Gráfica 2. Formas de disfunción paratiroidea.** Se muestra la frecuencia de cada una de las formas de disfunción paratiroidea con respecto al número de pacientes afectados (n = 15). HPP = Hipoparatiroidismo primario; HPL = Hipoparatiroidismo latente; HiS = Hiperparatiroidismo subclínico.



**Gráfica 3. Concentraciones de paratohormona (iPTH) en relación a niveles de calcio sérico total (Ca<sup>2+</sup>).** Se muestra la determinación inicial de calcio e iPTH en los 36 pacientes, así como 3 casos de hiperparatiroidismo subclínico (HiS) diagnosticados en la segunda determinación. Se pueden apreciar 3 casos de hipoparatiroidismo primario (8.33%), 10 casos de hipoparatiroidismo latente (27.7%) y 5 casos de HiS (13.8%). Frecuencias reportadas de acuerdo al total de pacientes estudiados.

**Tabla 4. Pacientes con alteración de la función paratiroidea.**

No.	Edad	Primera determinación				Segunda determinación			
		Ca <sup>2+</sup>	iCa	P	iPTH	Ca <sup>2+</sup>	iCa	P	iPTH
1	3m	6.3	0.6	8.6	39.7	9.9		4.5	14.4
2	1a2m	8.8	1.30	6.0	80.5				
3	1a 4m	6.7	0.50	3.5	9.0	7.7		5.3	32.0*
4	1a 9m	6.1	0.34	5.2	6.8	7.5		4.8	33.0*
5	2a 9m	7.8	0.76	3.9	37.0	9.1		4.0	25.0
6	3a 2m	9.4	1.16	5.1	96.5				
7	3a 3m	6.7	0.32	8.3	24.4	8.7		3.3	51.0
8	4a 4m	6.1	0.40	4.9	14.4	10.6	1.2	3.0	89.7#
9	7a 8m	6.8	0.80	5.8	9.5	10.2	1.18	3.2	38.9**
10	7a 9m	7.3	0.78	3.6	23.0	8.6	1.14	4.0	89.0#
11	8 años	6.8	0.67	5.4	19.5	9.0		2.8	20.0
12	8a 7m	8.1	1.12	5.5	42				
13	12a 8m	7.4	0.80	5.3	57.5				
14	14a 11m	7.9	1.00	4.5	23.9				
15	16a 4m	7.4	0.84	5.3	34.0	9.2		3.0	121.0#

Ca<sup>2+</sup> = Calcio sérico total (mg/dL); iCa = Calcio iónico (mmol/L); P = Fósforo (mg/dL);  
iPTH = Fracción intacta de paratohormona (pg/mL).

  **Hipoparatiroidismo latente** → Hipocalcemia con niveles normales de iPTH (no hay elevación compensatoria). Se presentó en 10 pacientes, con una frecuencia de 27.76% (Ocupando el 76.9% de los casos de hipoparatiroidismo). En la segunda determinación, 4 (40%) presentaron función paratiroidea normal (1, 5, 7, 11); 2 (20%) con elevación de iPTH [Hiperparatiroidismo subclínico (10, 14)]

  **Hipoparatiroidismo primario** → Hipocalcemia con niveles bajos de iPTH (< 10 pg/mL). Se presentó en 3 pacientes, con una frecuencia de 8.33% (Ocupando el 23.1% de los casos de hipoparatiroidismo). En la segunda determinación, 2 presentaron hipoparatiroidismo latente\*, uno con recuperación de la función paratiroidea sin tratamiento médico\*\*

  **Hiperparatiroidismo subclínico** → Niveles elevados de iPTH (> 65 pg/mL), con niveles normales de Ca<sup>2+</sup>, iCa y P. Se observó este patrón en 5 pacientes, con una frecuencia de 13.88% (33.3% de las alteraciones paratiroideas). Tres pacientes habían tenido diagnóstico previo de hipoparatiroidismo latente#

**Tabla 5. Distribución y frecuencia de disfunción paratiroidea de acuerdo a género.** Se muestran los casos de hipoparatiroidismo latente (HPL), hipoparatiroidismo primario (HPP) e hiperparatiroidismo subclínico (HiS) de acuerdo al género\*. La tercera columna muestra la frecuencia de HPL, HPP e HiS con respecto al total de casos estudiados en el género correspondiente (Masculino n = 16; femenino n = 20)\*\*. La cuarta columna muestra la frecuencia global en la serie estudiada (n = 36)\*\*\* **Ver gráficas 1 y 4.**

Género*	Número de casos#			Frecuencia**			Frecuencia en la población (n = 36)***		
	HPP	HPL	HiS	HPP	HPL	HiS	HPP	HPL	HiS
Masculino (n = 16)	1	3	3	6.25%	18.75%	18.75%	2.77%	8.33%	8.33%
Femenino (n = 20)	2	7	2	10%	35%	10%	5.55%	19.44%	5.55%
<b>TOTAL</b>	<b>3</b>	<b>10</b>	<b>5</b>	-	-	-	<b>8.33%</b>	<b>27.77%</b>	<b>13.88%</b>

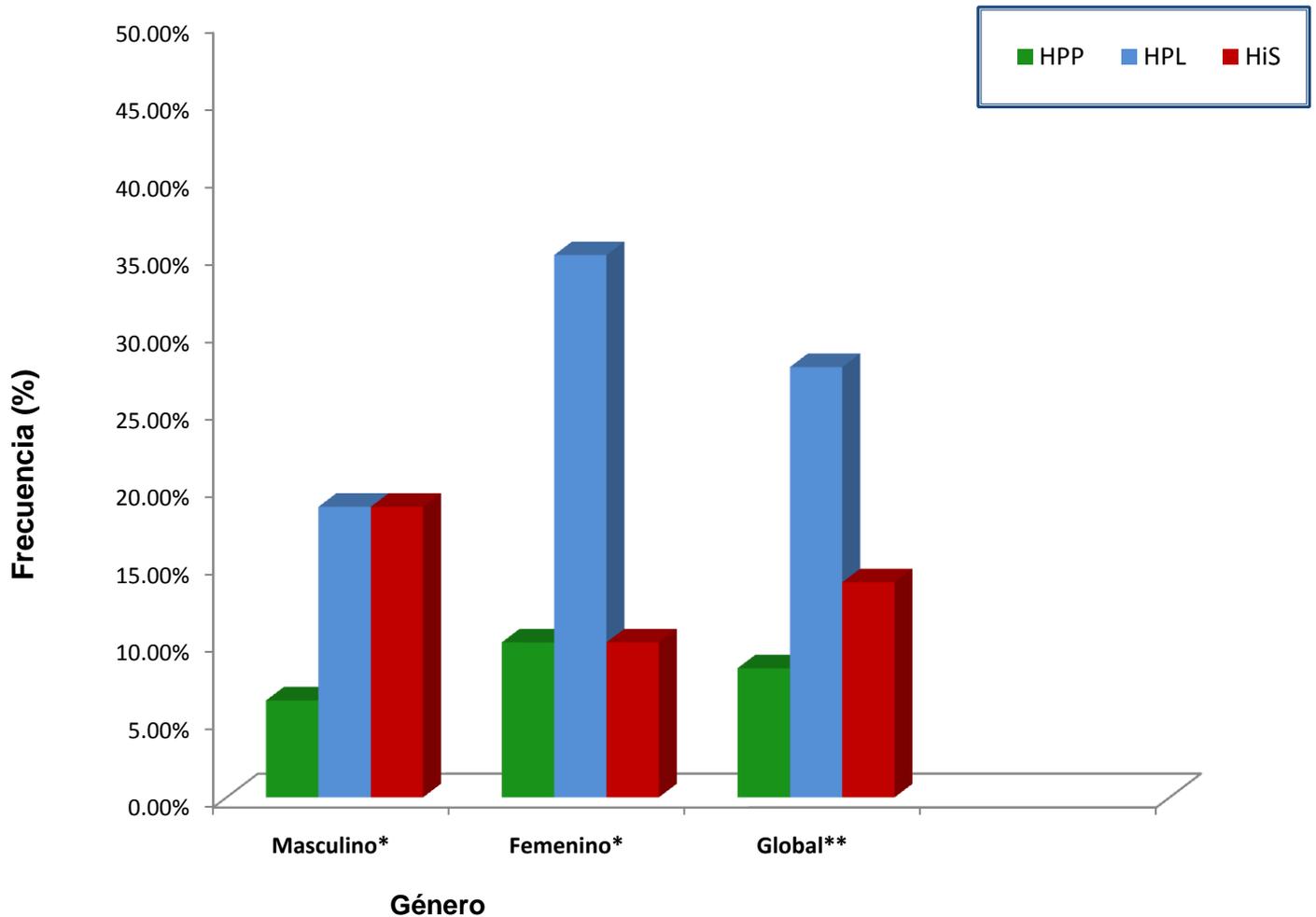
# El total de número de casos con disfunción paratiroidea es 18. 3 de ellos presentaron una combinación de hipotiroidismo + hipertiroidismo subclínico (Ver tabla 3)

### ***Evolución:***

En los casos de HPL, 4 de ellos presentaron función paratiroidea normal en otra determinación, y en 3 se observa HiS. En los 3 casos de HPP, se identifican dos que persisten con patrón de HPL, mientras que uno de ellos presentó resolución y actualmente se encuentran sin tratamiento médico (forma transitoria). 2 de los casos con HPL se presentaron posterior a la corrección de cardiopatía congénita (asociado a utilización de bomba de circulación extracorpórea).

### ***Distribución:***

Observamos que estos distintos patrones de disfunción paratiroidea se presentaron en todos los grupos etarios. Así, de los 13 casos de hipoparatiroidismo, 3 (23.1%) de ellos se diagnosticaron en la etapa neonatal y primera infancia (0-1 años), 2 casos (15.4%) entre los 12 y 24 meses; 1 caso (7.7%) en la etapa preescolar; 4 casos (30.8%) en la etapa escolar y 3 casos (23.1%) en la adolescencia (Tabla 6, Gráfica 5). En el caso del HiS, el 40% de los casos se identificaron en la etapa preescolar, observándose en edades desde 1 hasta 16 años (Tabla 7, Gráfica 5).



**Gráfica 4. Distribución y frecuencia de disfunción paratiroidea de acuerdo a género.** Se muestra la frecuencia de hipoparatiroidismo latente (HPL), hipoparatiroidismo primario (HPP) e hiperparatiroidismo subclínico (HiS) con respecto al total de casos estudiados en el género correspondiente (Masculino n = 16; femenino n = 20)\*. La tercera serie de columnas muestra la frecuencia de cada alteración en la serie estudiada (n = 36)\*\*.

**Tabla 6. Distribución y frecuencia de hipoparatiroidismo por grupo etario.** Se muestran los casos de hipoparatiroidismo de acuerdo a la edad en la que se realizó el diagnóstico\*. La tercera columna muestra la frecuencia de cada uno de ellos respecto al total de casos de hipoparatiroidismo (n = 13)\*\*; la cuarta columna muestra frecuencia de hipoparatiroidismo respecto al total de casos estudiados (n = 36)\*\*\*.

Grupo Etario *	Número de casos		Frecuencia ( n = 13)**			Frecuencia en la población (n = 36)***	
	HPP	HPL	HPP	HPL	TOTAL	HPP	HPL
0 – 1 año	1	2	7.69%	15.38%	23.07%	2.77%	5.56%
11 – 24 meses	2	-	15.38%	-	15.38%	5.56%	-
2a 1m – 5a 11m	-	1	-	7.69%	7.69%	-	2.77%
6 -10 años	-	4	-	30.76%	30.76%	-	11.11%
> 10 años	-	3	-	23.1%	23.1%	-	8.33%
<b>TOTAL</b>	<b>3</b>	<b>10</b>	<b>23.07%</b>	<b>76.93%</b>	<b>100%</b>	<b>8.33%</b>	<b>27.77%</b>

\* Edad al diagnóstico; a = años, m = meses

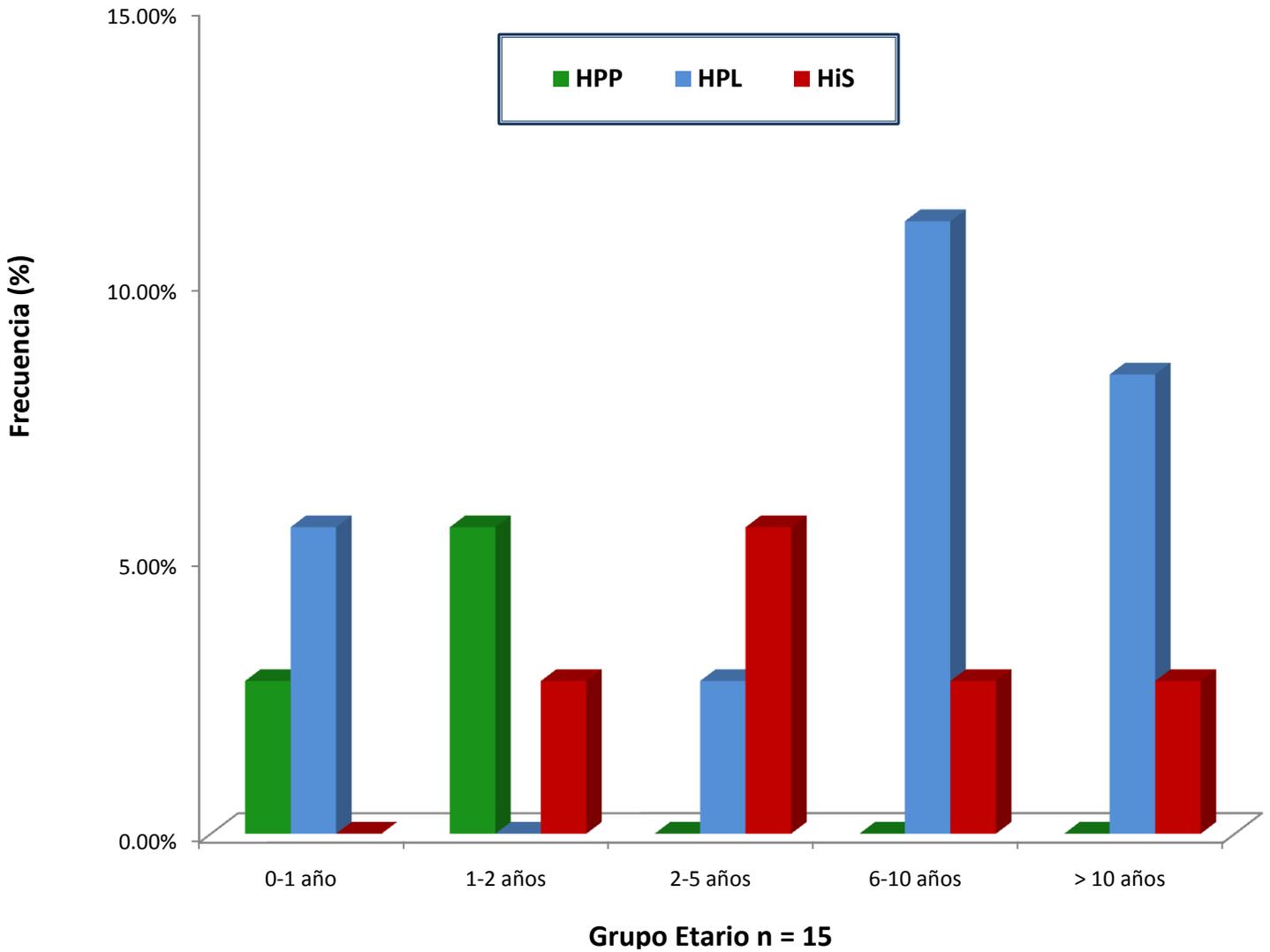
HPP = Hipoparatiroidismo primario

HPL = Hipoparatiroidismo latente

**Tabla 7. Distribución y frecuencia de hiperparatiroidismo subclínico (HiS) por grupo etario.** Se muestran los casos de HiS de acuerdo a la edad en la que se realizó el diagnóstico\*. La tercera columna muestra la frecuencia respecto al total de casos de HiS (n = 5); la cuarta columna muestra frecuencia de HiS respecto al total de casos estudiados (n = 36)

Grupo Etario *	Número de casos	Frecuencia (n = 5)	Frecuencia en la población (n = 36)
0 – 1 año	0	-	-
11 – 24 meses	1	20%	2.77%
2a 1m – 5a 11m	2	40%	5.56%
6 -10 años	1	20%	2.77%
> 10 años	1	20%	2.77%
<b>TOTAL</b>	<b>5</b>	<b>100%</b>	<b>13.88%</b>

\* Edad al diagnóstico; a = años; m = meses.



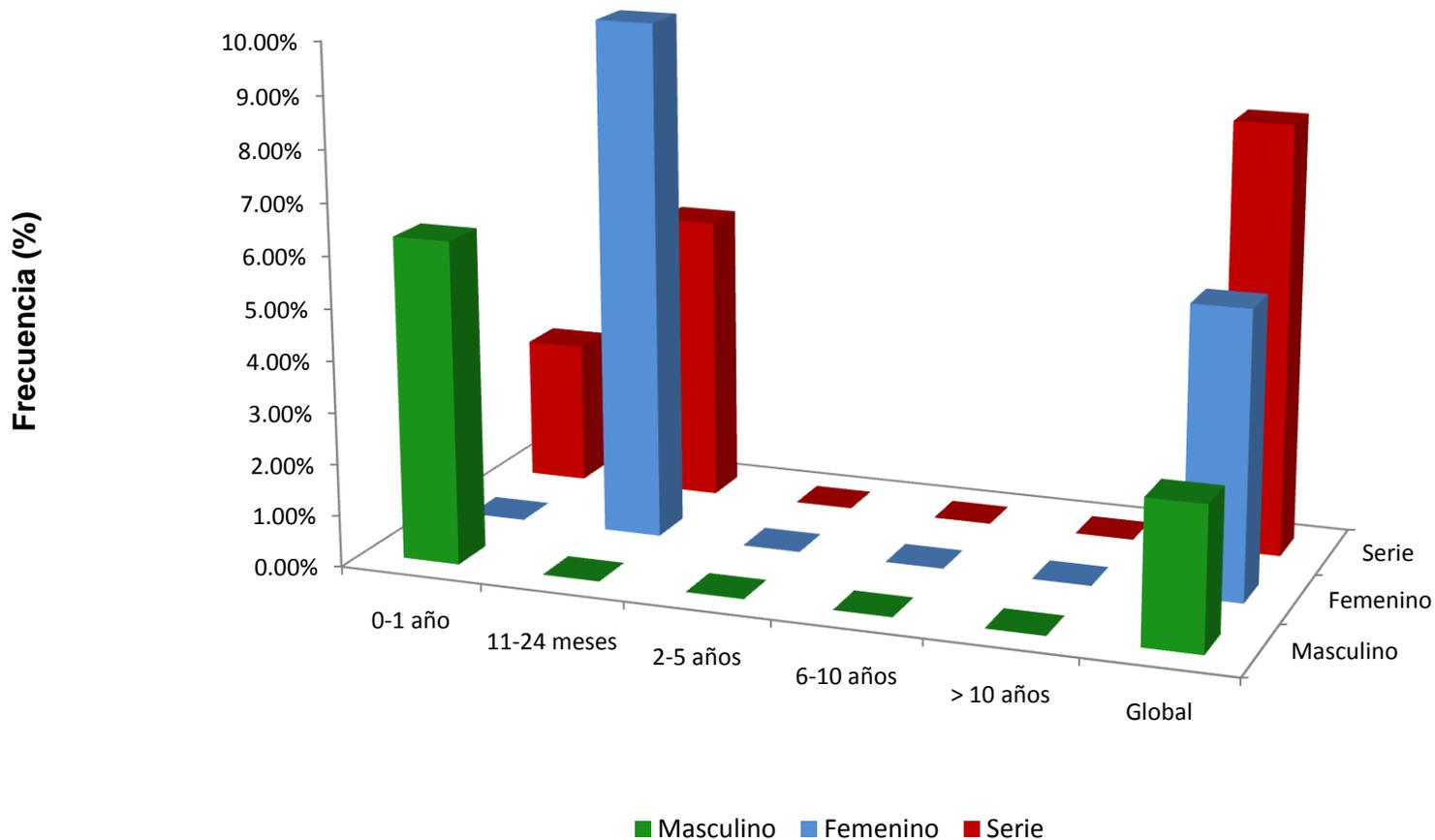
**Gráfica 5. Distribución y frecuencia de disfunción paratiroidea por grupo etario.** Se muestra la frecuencia de hipoparatiroidismo latente (HPL), hipoparatiroidismo primario (HPP) e hiperparatiroidismo subclínico (HiS) de acuerdo a la edad a la que se realizó el diagnóstico.

En cuanto a la presentación de acuerdo a género, 5 de 16 niños (31.25%) y 10 de 20 niñas (50%) presentaron algún tipo de disfunción paratiroidea. En los niños afectados, 4 (80%) presentaron alguna forma de hipoparatiroidismo y de estos, 3 (75%) presentaron HPL y 1 (25%) presentó HPP. Además, se observan 3 casos de HiS (60%), 2 de ellos en pacientes con diagnóstico previo de HPL. La frecuencia global de disfunción paratiroidea encontrada en el género masculino fue de 6.25% para HPP, 18.75% para HPL y 18.75% de HiS (Tablas 3, 5 y 8; Gráficas 1, 4, 6-8).

**Tabla 8. Distribución y frecuencia de disfunción paratiroidea en el género masculino por grupo etario.** Se muestran los casos de hipoparatiroidismo latente (HPL), hipoparatiroidismo primario (HPP) e hiperparatiroidismo subclínico (HiS) de acuerdo a la edad en la que se realizó el diagnóstico\*. La tercera columna muestra la frecuencia de HPL e HPP con respecto al total de casos de hipoparatiroidismo (n = 4)\*\*; la frecuencia de HiS se expresa con respecto al total de casos con disfunción paratiroidea (n = 5)\*\*\*; la cuarta columna muestra la frecuencia con respecto al total de casos estudiados del género masculino (n = 16)#

Grupo Etario *	Número de casos			Frecuencia			Frecuencia en la población (n = 16) #		
	HPP	HPL	HiS	HPP**	HPL**	HiS***	HPP	HPL	HiS
0 – 1 año	1	-	-	25%	-	-	6.25%	-	-
11 – 24 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2a 1m – 5a 11m	-	1	1	-	25%	20%	-	6.25%	6.25%
6 -10 años	-	1	1	-	25%	20%	-	6.25%	6.25%
> 10 años	-	1	1	-	25%	20%	-	6.25%	6.25%
<b>TOTAL</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>25%</b>	<b>75%</b>	<b>60%</b>	<b>6.25%</b>	<b>18.75%</b>	<b>18.75%</b>

\* Edad al diagnóstico; a = años, m = meses



**Gráfica 6. Frecuencia de presentación de hipoparatiroidismo primario (HPP) por género y edad de presentación.** Se muestra la frecuencia global\* de HPP en género masculino (6.25%) y femenino (10%), así como la frecuencia en la serie estudiada (8.33%). Igualmente, se desglosan las frecuencias de acuerdo a la edad del diagnóstico (Ver datos en tablas 6, 8 y 9).

En las niñas afectadas, 9 (90%) presentaron alguna forma de hipoparatiroidismo: 7 (77.7%) presentaron HPL y 2 (22.2%) se diagnosticaron con HPP. Además, se observan 2 casos de HiS (20%), uno de ellos en una paciente con diagnóstico previo de HPL. La frecuencia global de disfunción paratiroidea encontrada en el género femenino fue de 10% para HPP, 35% para HPL y 10% de HiS (Tablas 3, 5 y 9; Gráficas 1,4, 6-8).

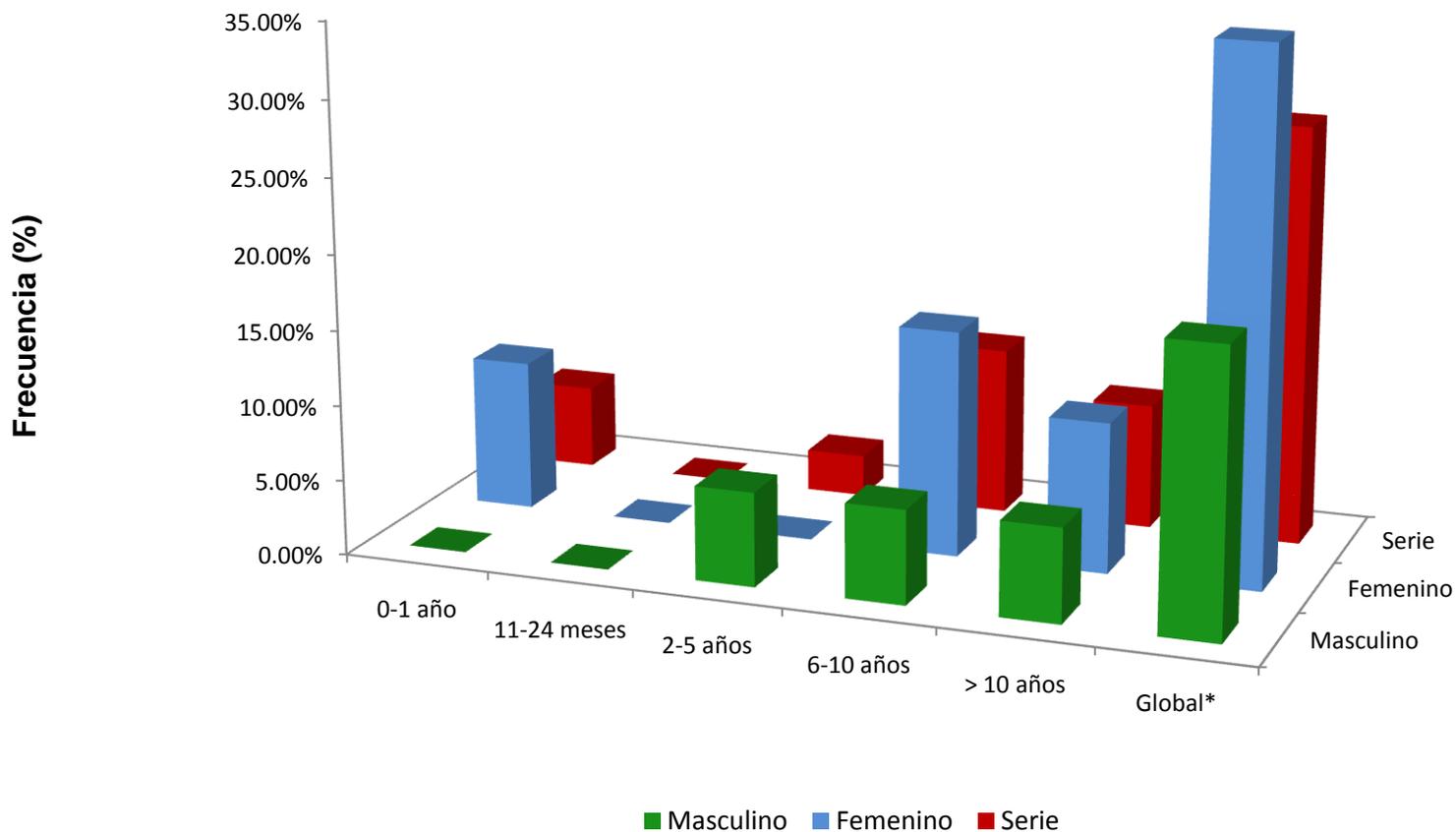
**Tabla 9. Distribución y frecuencia de disfunción paratiroidea en el género femenino por grupo etario.** Se muestran los casos de hipoparatiroidismo latente (HPL), hipoparatiroidismo primario (HPP) e hiperparatiroidismo subclínico (HiS) de acuerdo a la edad en la que se realizó el diagnóstico\*. La tercera columna muestra la frecuencia de HPL e HPP con respecto al total de casos de hipoparatiroidismo (n = 9)\*\*; la frecuencia de HiS se expresa con respecto al total de casos con disfunción paratiroidea (n = 10)\*\*\*; la cuarta columna muestra la frecuencia con respecto al total de casos estudiados del género femenino (n = 20).

Grupo Etario *	Número de casos			Frecuencia			Frecuencia en la población (n = 20)		
	HPP	HPL	HiS	HPP**	HPL **	HiS***	HPP	HPL	HiS
0 – 1 año	-	2	-	-	22.2%	-		10%	-
11 – 24 meses	2	-	1	22.2%	-	10%	10%	-	5%
2a 1m – 5a 11m	-	-	1	-	-	10%	-	-	5%
6 -10 años	-	3	-	-	33.3%		-	15%	-
> 10 años	-	2	-	-	22.2%		-	10%	-
<b>TOTAL</b>	<b>2</b>	<b>7</b>	<b>2</b>	<b>22.2%</b>	<b>77.7%</b>	<b>20%</b>	<b>10%</b>	<b>35%</b>	<b>10%</b>

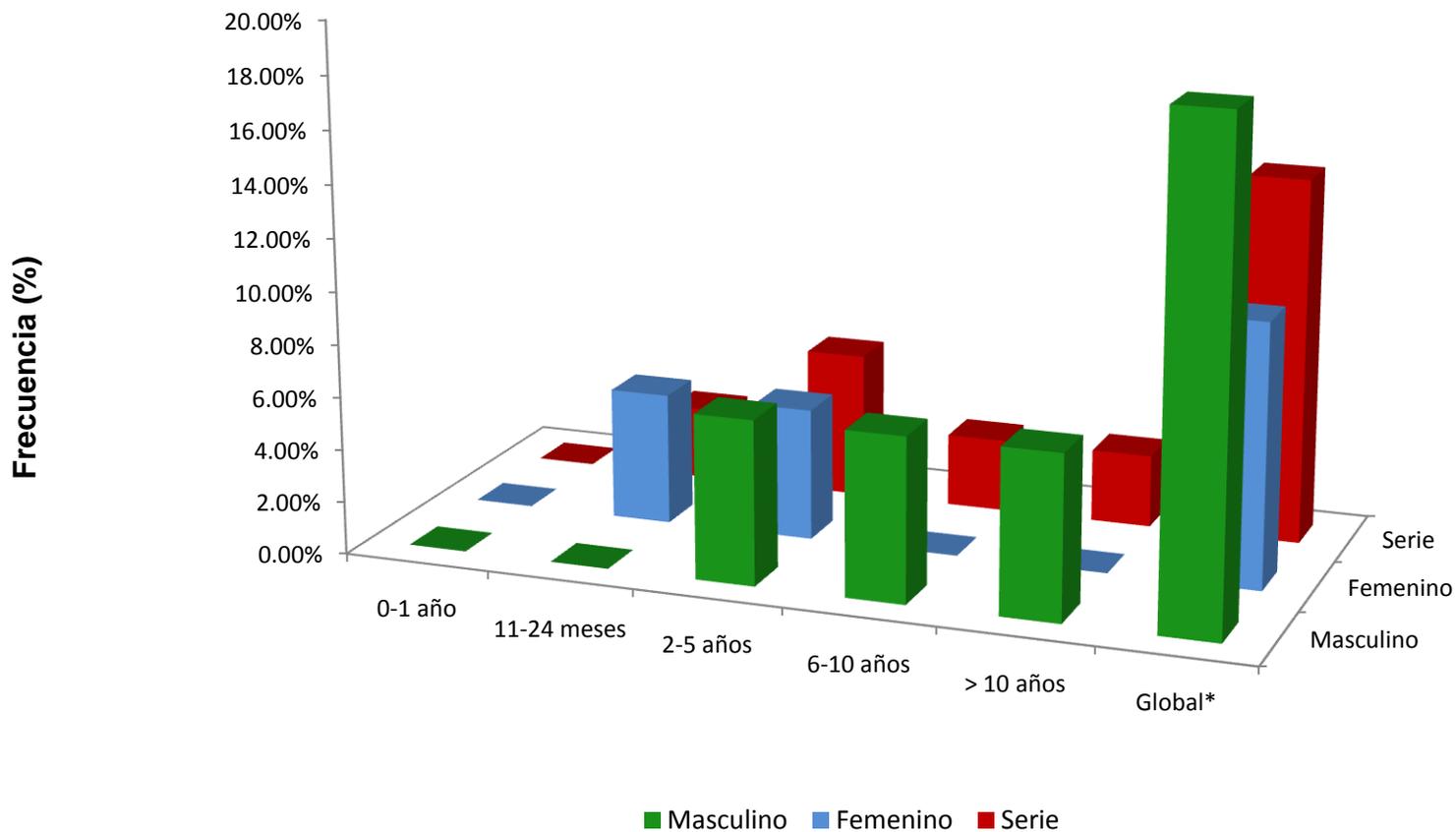
\* Edad al diagnóstico; a = años, m = meses

En los pacientes con hipoparatiroidismo, se encontraron concentraciones promedio de calcio de 7.00 mg/dL (6.1-8.1), calcio ionizado 0.68 mmol/L (0.34 – 1.12), fósforo 5.30 mg/dL (2.8-8.6), PTH 24.2 pg/mL (6.8 – 57.5).

En los casos de hiperparatiroidismo subclínico, se encontraron concentraciones promedio de calcio de 9.32 mg/dL (8.6-10.6), calcio ionizado 1.2 mmol/L (1.14 – 1.3), fósforo 4.22 mg/dL (3.0-6.0), PTH 95.34 pg/mL (80.5 – 121).



**Gráfica 7. Frecuencia de presentación de hipoparatiroidismo latente (HPL) por género y edad de presentación.** Se muestra la frecuencia global\* de HPL en género masculino (18.75%) y femenino (35%), así como la frecuencia en la serie estudiada (27.77%). Igualmente, se desglosan las frecuencias de acuerdo la edad del diagnóstico. Ver datos en tablas 6, 8 y 9.



**Gráfica 8. Frecuencia de presentación de hiperparatiroidismo subclínico (HiS) por género y edad de presentación.** Se muestra la frecuencia global\* de HiS en género masculino (18.75%) y femenino (10%), así como la frecuencia en la serie estudiada (13.88%). Igualmente, se desglosan estas frecuencias de acuerdo a la edad del diagnóstico. Ver datos en tablas 6, 8 y 9.

## VII.2 – Disfunción tiroidea.

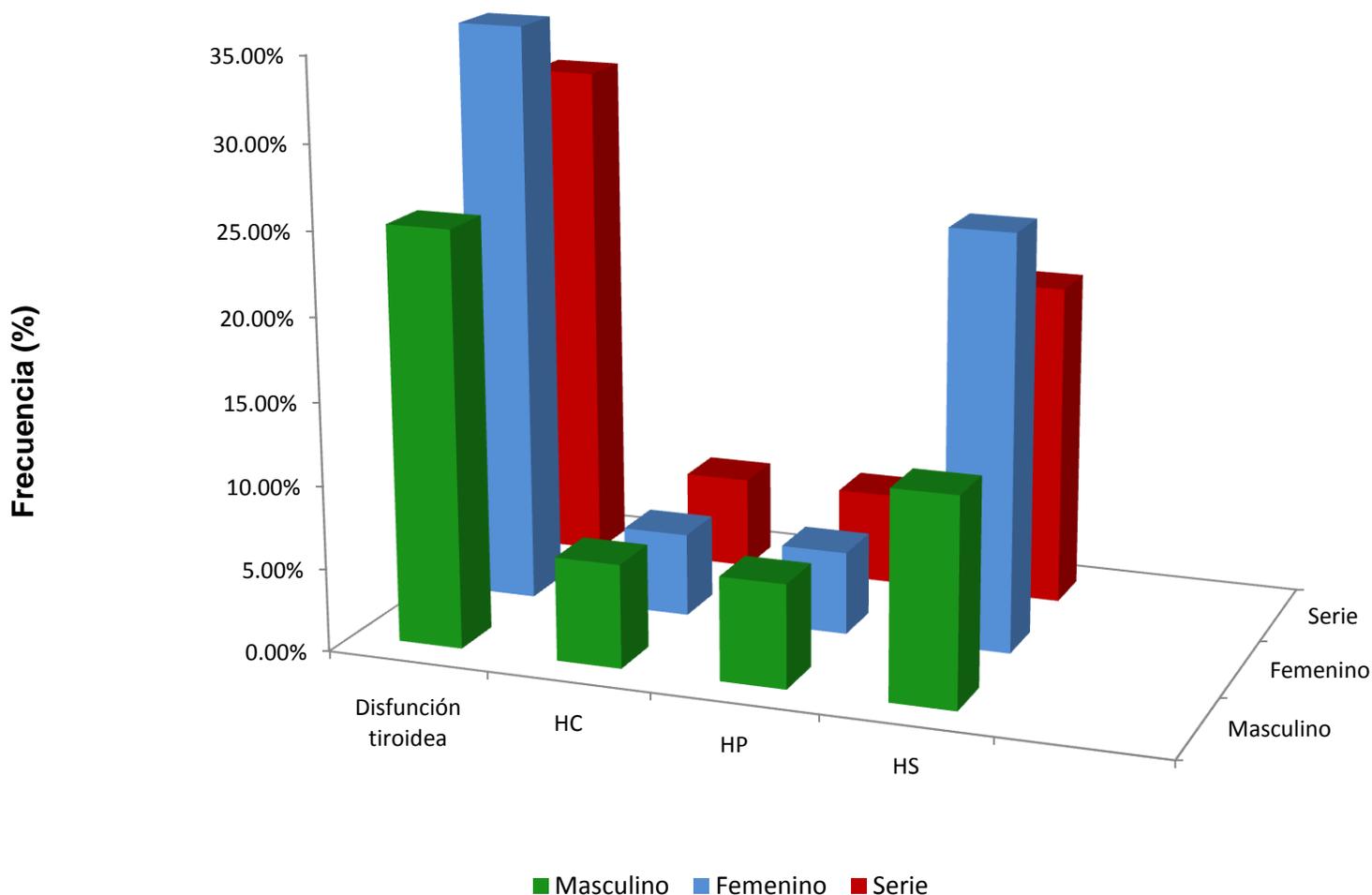
Se identificaron alteraciones en las pruebas de función tiroidea en 11 de 36 pacientes (30.55%). 2 (18.2%) con diagnóstico de hipotiroidismo antes del año de edad [considerado como hipotiroidismo congénito (HC), con determinación de anticuerpos anti-tiroideos negativos]; otros 2 casos (18.2%) con diagnóstico de hipotiroidismo primario adquirido (HP), en uno de ellos confirmando el diagnóstico de tiroiditis de Hashimoto (TH) por la presencia de anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea (anti-TPO) y anti-tiroglobulina (anti-Tg) positivos. El resto de los pacientes (63.6%) presentaron hipertirotropinemia con niveles normales de hormonas tiroideas, considerándose diagnóstico de hipotiroidismo subclínico (Gráficas 9-11, Tablas 10-12).

**Tabla 10. Alteraciones tiroideas.** Se muestran las diferentes formas de disfunción tiroidea y su frecuencia por género y en la serie.

Presentación clínica	Masculino (n = 16)		Femenino (n = 20)		Global (n = 36)	
	Casos	Fc	Casos	Fc	Casos	Fc
Disfunción tiroidea	4	25%	7	35%	11	30.55%
HC	1	6.25%	1	5%	2	5.55%
HP	1	6.25%	1	5%	2	5.55%
HS	2	12.5%	5	25%	7	19.44%

HC = Hipotiroidismo congénito; HP = Hipotiroidismo primario adquirido; HS = Hipotiroidismo subclínico; Fc = Frecuencia.

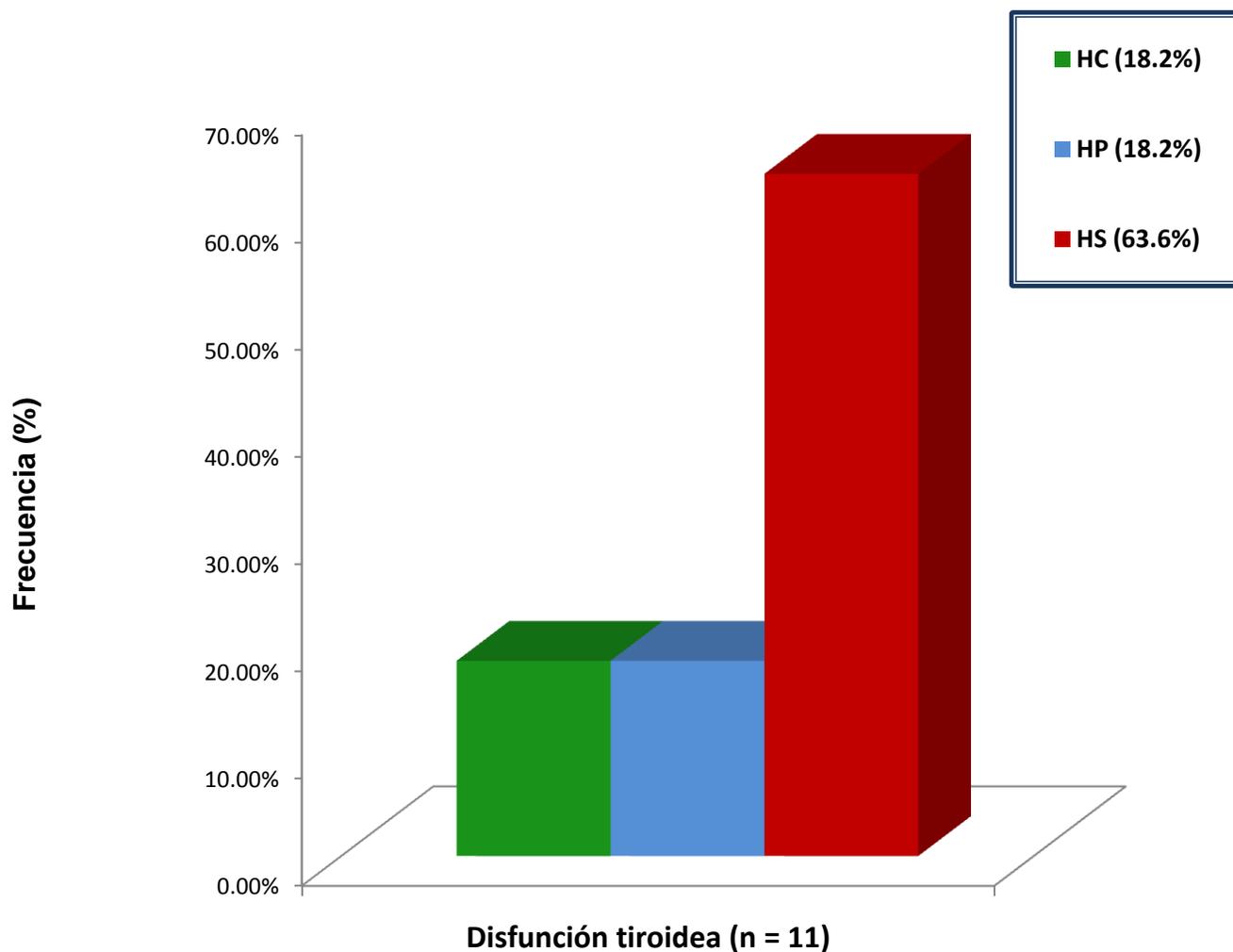
z



### Frecuencia de alteraciones de la función tiroidea.

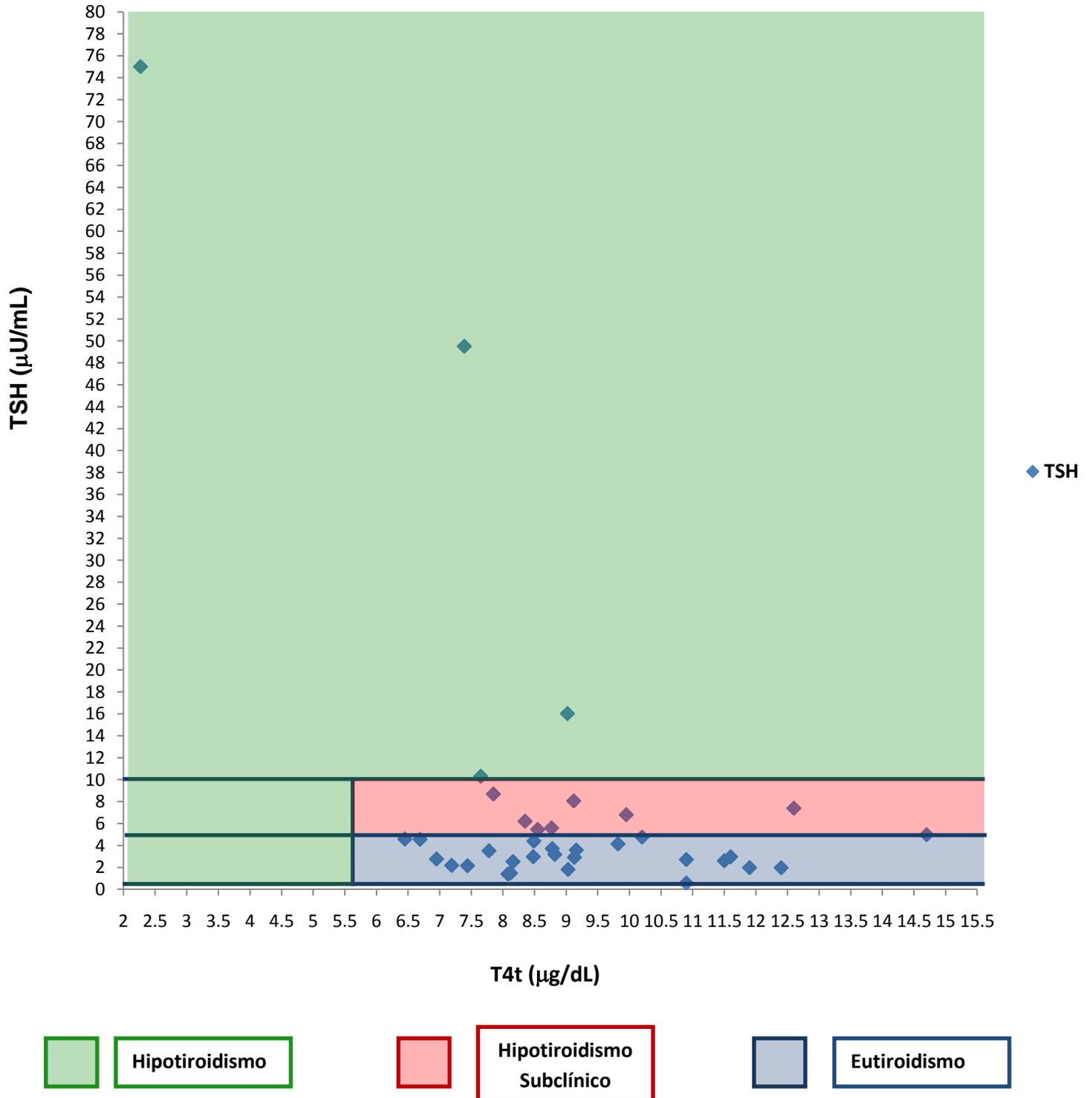
Género	Disfunción tiroidea	HC	HP	HS
Masculino (n = 16)	25%	6.25%	6.25%	12.5%
Femenino (n = 20)	35%	5%	5%	25%
Global (n = 36)	30.55%	5.55%	5.55%	19.44%

**Gráfica 9. Alteraciones Tiroideas.** Se muestran las diferentes formas de disfunción tiroidea y su frecuencia por género y en la serie (Ver datos en tablas 10 y 12). HC = Hipotiroidismo congénito; HP = Hipotiroidismo primario adquirido; HS = Hipotiroidismo subclínico.



**Gráfica 10. Formas de disfunción tiroidea.** Se muestra la frecuencia de cada una de las formas de disfunción tiroidea con respecto al número de pacientes afectados (n = 11). HC = Hipotiroidismo congénito; HP = Hipotiroidismo primario adquirido; HS = Hipotiroidismo subclínico.

**Gráfica 11. Concentraciones de hormona estimulante de tiroides (TSH) en relación a niveles séricos de tiroxina total (T4t).** Se muestra la determinación de T4t y TSH en los 36 pacientes. Se pueden apreciar 4 casos de hipotiroidismo primario (11.1%) y 7 casos de hipotiroidismo subclínico (19.44%) Frecuencias reportadas de acuerdo al total de pacientes estudiados.



**Tabla 11. Pacientes con alteración de la función tiroidea.**

No.	Edad	T3t (ng/dL)	T4t (µg/dL)	T4l (ng/dL)	TSH (µU/mL)
1	9m	239	9.12	1.17	8.05
2	10m	107	7.65	0.82	10.3
3	11m	159	9.02	1.32	16.01*
4	1a2m	148	7.85	1.05	8.68
5	1a 4m	191	8.77	1.01	5.58
6	3a 3m	161	9.95	1.28	6.79
7	3a 7m	125	8.55	1.16	5.44
8	4a 5m	210	12.6	1.44	7.38
9	6a 4m	156	8.35	1.34	6.2
10	8a10m	204	7.39	1.14	49.5
11	16a 4m	85.7	2.27	0.445	75**

T3t = Triyodotironina total (ng/dL); T4t = Tiroxina total (µg/dL); T4l = Tiroxina libre (ng/dL), TSH = Hormona estimulante de tiroides (µU/mL)



**Hipoparatiroidismo congénito** → Hipotiroidismo diagnosticado en el primer año de vida, ambos pacientes sin resultados de tamiz neonatal y con determinación de anticuerpos anti-tiroideos negativos. El paciente número 3 se diagnosticó a los 11 meses de edad pero la delección 22q11.2 se confirmó a los 7 años 8 meses (Diagnóstico de hipotiroidismo retrospectivo)\*. Se reportan 2 casos, con una frecuencia de 5.55% (Ocupando el 18.2% de los casos de disfunción tiroidea).



**Hipoparatiroidismo subclínico** → Hipertrotropinemia (Mayor al valor normal para la edad y < 10 µU/mL), con niveles de T3t, T4t y T4l normales y sin datos clínicos de deficiencia de hormonas tiroideas. En todos los casos se realizó una o más confirmaciones, evitando estrés durante la toma de la muestra, con mínimo de 4 horas de ayuno. Se reportan 7 casos, con una frecuencia de 19.44% (Ocupando el 63.6% de los casos de disfunción tiroidea). En los casos 7 y 8 se reportan anticuerpos anti-TPO y anti-Tg negativos.



**Hipoparatiroidismo primario adquirido** → Se muestra la edad al momento del diagnóstico. Ambos pacientes con datos clínicos y bioquímicos de hipotiroidismo. En un caso se confirma tiroiditis autoinmune con anticuerpos anti-TPO y anti-Tg positivos\*\*. Se reportan 2 casos, con una frecuencia de 5.55% (Ocupando el 18.2% de los casos de disfunción tiroidea).

### **Evolución:**

En los casos de hipotiroidismo primario (formas congénita y adquirida) se inició tratamiento con levotiroxina sódica, presentando mejoría en la pruebas de función tiroidea (no se muestran en el estudio). En los pacientes con hipertirotrópinemia en rangos de hipotiroidismo subclínico, en ausencia de signos y síntomas de deficiencia de hormonas tiroideas, se mantiene vigilancia periódica de las pruebas de función tiroidea, sin iniciar tratamiento. Sólo en 2 de ellos se han realizado anticuerpos anti-tiroideos, los cuales resultaron negativos.

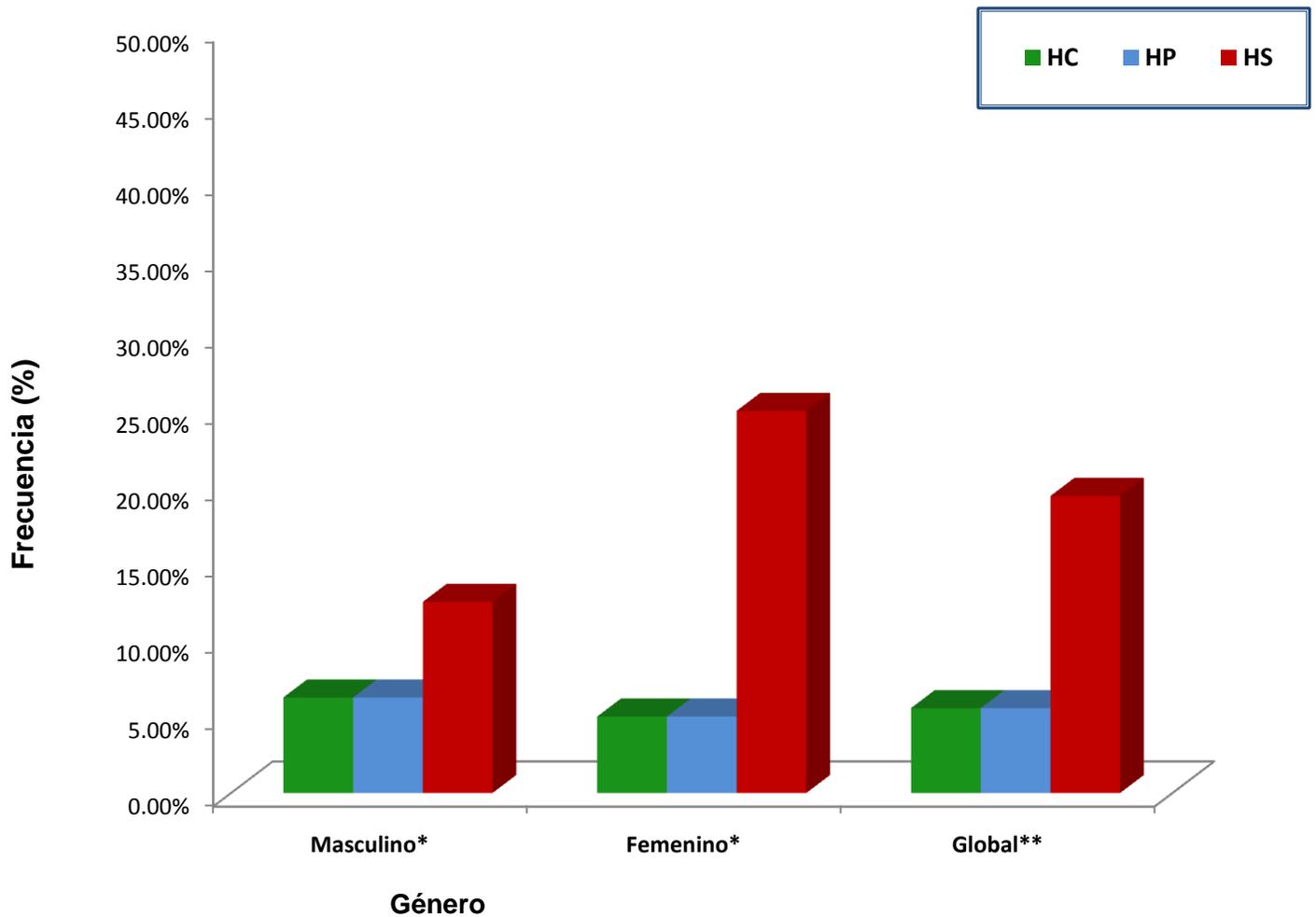
### **Distribución:**

De los 11 casos de disfunción tiroidea, 3 (27.2%) de ellos se diagnosticaron en la etapa neonatal y primera infancia (0-1 años), 2 casos (18.2 %) entre los 12 y 24 meses; 3 casos (27.2%) en la etapa preescolar; 2 casos (18.2%) en la etapa escolar y 1 (9.1%) en la adolescencia (Tabla 13, Gráfica 13).

**Tabla 12. Distribución y frecuencia de disfunción tiroidea de acuerdo a género.** Se muestran los casos de disfunción tiroidea de acuerdo al género\*. La tercera columna muestra la frecuencia de hipotiroidismo congénito (HC), hipotiroidismo primario adquirido (HP) e hipotiroidismo subclínico (HS) con respecto al total de casos estudiados en el género correspondiente (Masculino n = 16; femenino n = 20)\*\*. La cuarta columna muestra la frecuencia global en la serie estudiada (n = 36)\*\*\*.

**Ver gráficas 9 y 12.**

Género*	Número de casos			Frecuencia**			Frecuencia en la población (n = 36)***		
	HC	HP	HS	HC	HP	HS	HC	HP	HS
Masculino (n = 16)	1	1	2	6.25%	6.25%	12.5%	2.77%	2.77%	5.55%
Femenino (n = 20)	1	1	5	5.0%	5.0%	25%	2.77%	2.77%	13.88%
<b>TOTAL</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>7</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>5.55%</b>	<b>5.55%</b>	<b>19.43%</b>



**Gráfica 12. Distribución y frecuencia de disfunción tiroidea de acuerdo a género.**

Se muestra la frecuencia de hipotiroidismo congénito (HC), hipotiroidismo primario adquirido (HP) e hipotiroidismo subclínico (HS) con respecto al total de casos estudiados en el género correspondiente (Masculino n = 16; femenino n = 20)\*. La tercera serie de columnas muestra la frecuencia de cada alteración en la serie estudiada (n = 36)\*\*.

**Tabla 13. Distribución y frecuencia de alteraciones tiroideas por grupo etario.** Se muestran los casos de disfunción tiroidea de acuerdo a la edad en la que se realizó el diagnóstico\*. La tercera columna muestra la frecuencia de cada uno de ellos respecto al total de casos de disfunción tiroidea (n = 11)\*\*; la cuarta columna muestra frecuencia de disfunción tiroidea respecto al total de casos estudiados (n = 36)\*\*\*.

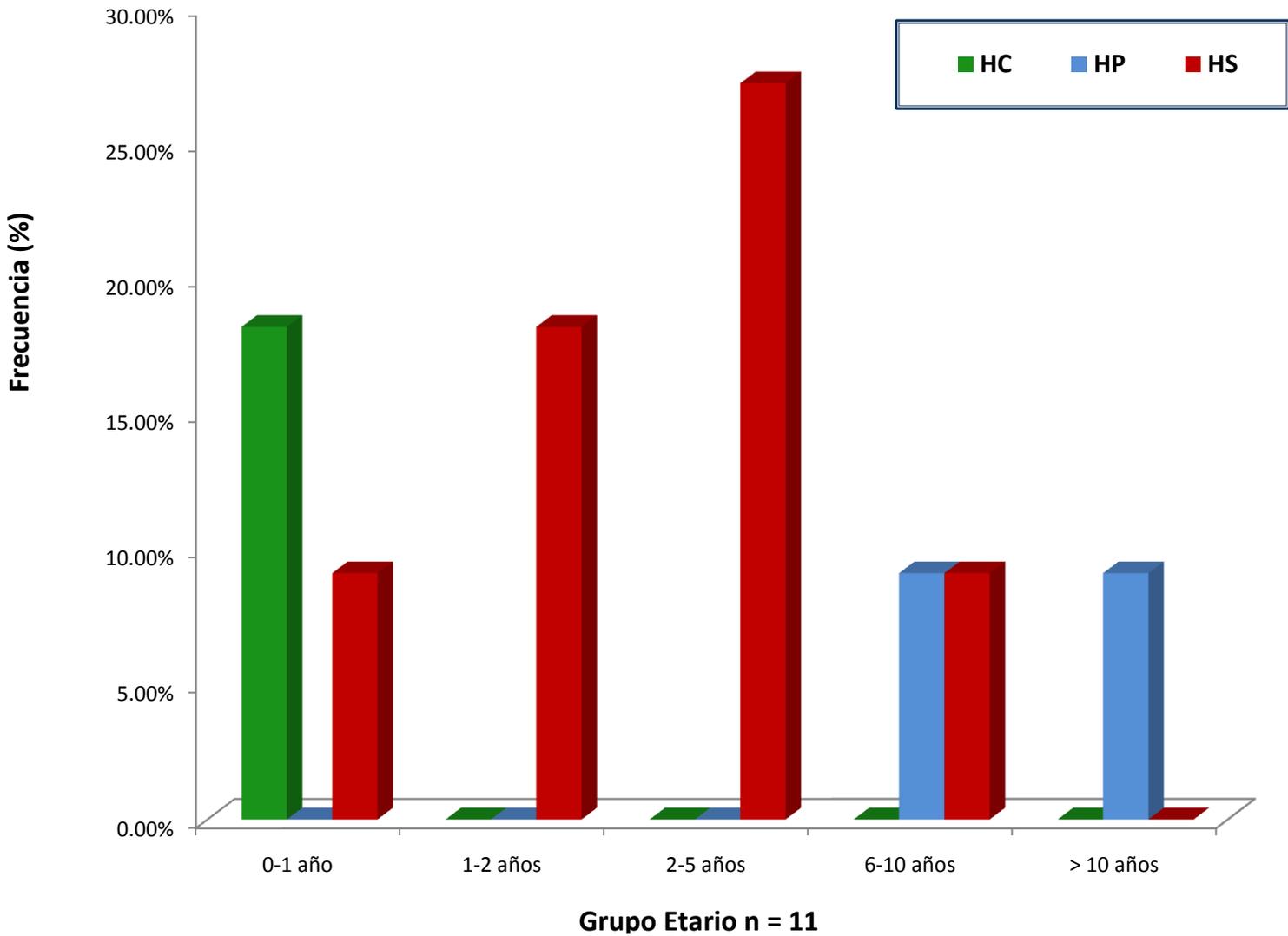
Grupo Etario *	Número de casos			Frecuencia (n = 11)**			Frecuencia en la población (n = 36)***		
	HC	HP	HS	HC	HP	HS	HC	HP	HS
0 – 1 año	2	-	1	18.2%	-	9.1%	5.55%	-	2.77%
11 – 24 meses	-	-	2	-	-	18.2%	-	-	5.55%
2a 1m – 5a 11m	-	-	3	-	-	27.2%	-	-	8.33%
6 -10 años	-	1	1	-	9.1%	9.1%	-	2.77%	2.77%
> 10 años	-	1	-	-	9.1%		-	2.77%	-
<b>TOTAL</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>7</b>	<b>18.2%</b>	<b>18.2%</b>	<b>63.6%</b>	<b>5.55%</b>	<b>5.55%</b>	<b>19.44%</b>

\* Edad al diagnóstico; a = años, m = meses.

HC = Hipotiroidismo congénito.

HP = Hipotiroidismo primario adquirido.

HS = Hipotiroidismo subclínico.



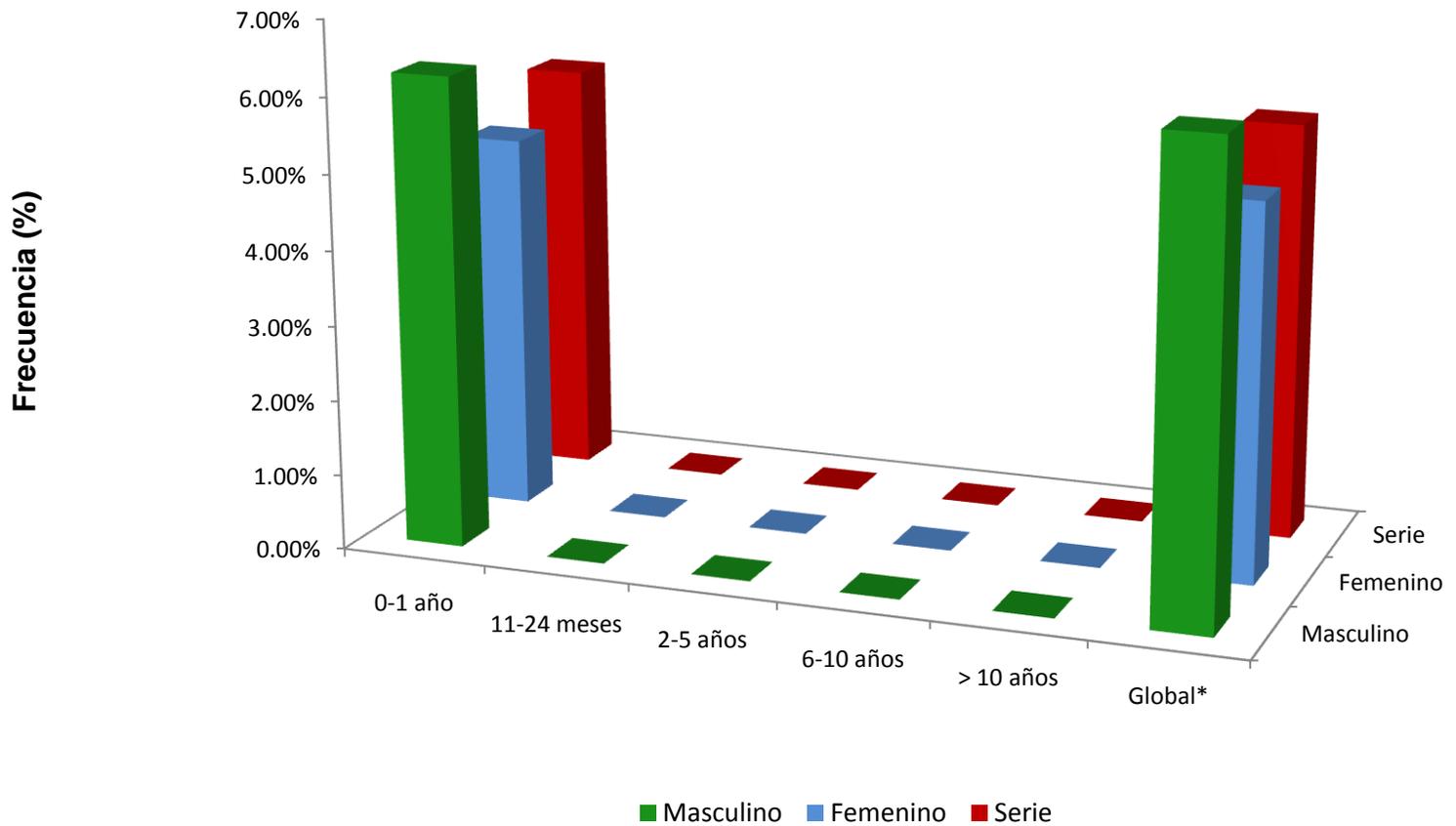
**Gráfica 13. Distribución y frecuencia de disfunción tiroidea por grupo etario.** Se muestra la frecuencia de hipotiroidismo congénito (HC), hipotiroidismo primario adquirido (HP) e hipotiroidismo subclínico (HS) de acuerdo a la edad a la que se realizó el diagnóstico.

En cuanto a la presentación de acuerdo a género, 4 de 16 niños (25%) y 7 de 20 niñas (35%) presentaron alteraciones de la función tiroidea. En los niños afectados, 2 (50%) presentaron hipotiroidismo subclínico (HS), uno (25%) hipotiroidismo congénito (HC) y uno (25%) hipotiroidismo adquirido por tiroiditis de Hashimoto. La frecuencia global de disfunción tiroidea en el género masculino fue de 6.25% de HC, 6.25% de HP y 12.5% de HS (Tablas 10, 12 y 14, Gráficas 9, 12, 14-16).

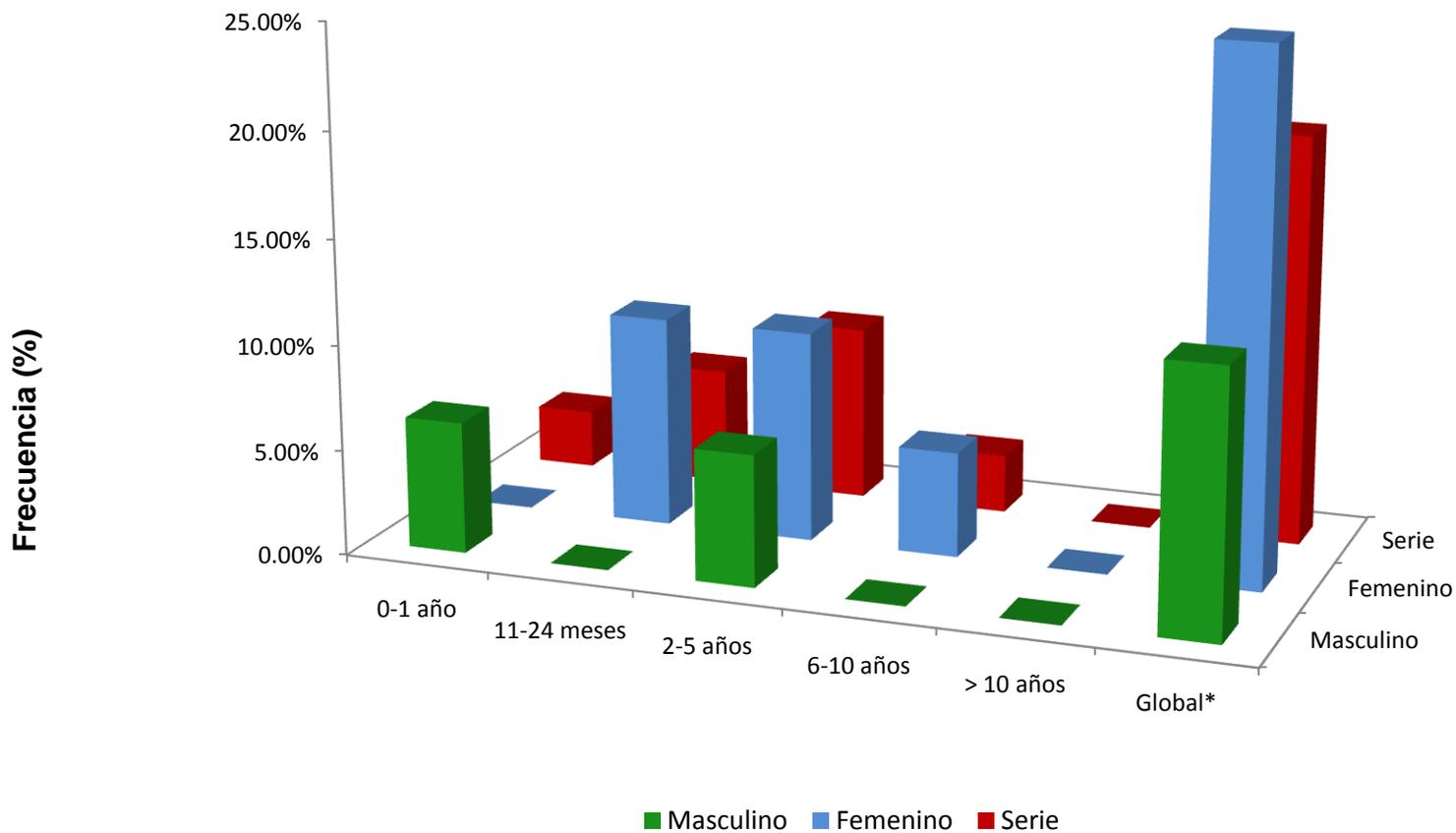
**Tabla 14. Distribución y frecuencia de disfunción tiroidea en el género masculino por grupo etario.** Se muestran los casos de hipotiroidismo congénito (HC), hipotiroidismo primario adquirido (HP) e hipotiroidismo subclínico (HS) de acuerdo a la edad en la que se realizó el diagnóstico\*. La tercera columna muestra la frecuencia de HC, HP e HS con respecto al total de casos de hipotiroidismo en el género masculino (n = 4)\*\*; la cuarta columna muestra la frecuencia con respecto al total de casos estudiados del género masculino (n = 16)\*\*\*.

Grupo Etario *	Número de casos			Frecuencia (n = 4)**			Frecuencia en la población (n = 16)***		
	HC	HP	HS	HC	HP	HS	HC	HP	HS
0 – 1 año	1	-	1	25%	-	25%	6.25%	-	6.25%
11 – 24 meses	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2a 1m – 5a 11m	-	-	1	-	-	25%	-	-	6.25%
6 -10 años	-	-	-	-	-	-	-	-	-
> 10 años	-	1	-	-	25%	-	-	6.25%	-
<b>TOTAL</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>25%</b>	<b>25%</b>	<b>50%</b>	<b>6.25%</b>	<b>6.25%</b>	<b>12.5%</b>

\* Edad al diagnóstico; a = años, m = meses.



**Gráfica 14. Frecuencia de presentación de hipotiroidismo congénito (HC) por género y edad de presentación.** Se muestra la frecuencia global\* de HC en género masculino (6.25%) y femenino (5%), así como la frecuencia en la serie estudiada (5.55%). Ver datos en tablas 13, 14 y 15.



**Gráfica 15. Frecuencia de presentación de hipotiroidismo subclínico (HS) por género y edad de presentación.** Se muestra la frecuencia global\* de HS en género masculino (12.5%) y femenino (25%), así como la frecuencia en la serie estudiada (19.44%). Igualmente, se desglosan las frecuencias de acuerdo la edad del diagnóstico. Ver datos en tablas 13, 14 y 15.

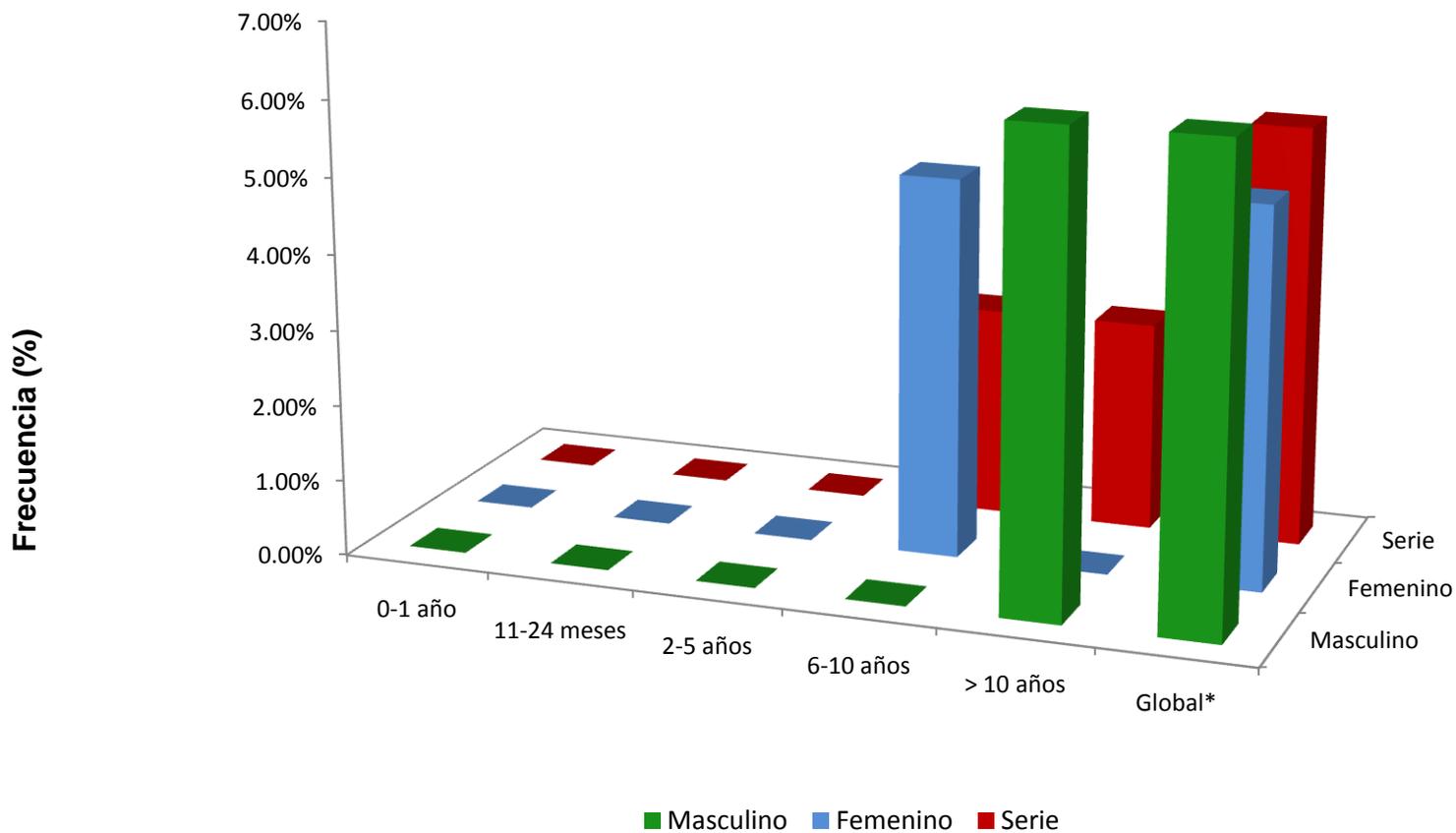
En las niñas afectadas, 5 (71.4%) presentaron HS, una (14.3%) HC y una (14.3%) HP, sin confirmar origen autoinmune mediante realización de anticuerpos. La frecuencia global de disfunción tiroidea en el género femenino fue de 5% de HC, 5% de HP y 25% de hipotiroidismo subclínico (Tablas 10, 12 y 15, Gráficas 9, 12, 14-16).

**Tabla 15. Distribución y frecuencia de disfunción tiroidea en el género femenino por grupo etario.** Se muestran los casos de hipotiroidismo congénito (HC), hipotiroidismo primario adquirido (HP) e hipotiroidismo subclínico (HS) de acuerdo a la edad en la que se realizó el diagnóstico\*. La tercera columna muestra la frecuencia de HC, HP e HS con respecto al total de casos de hipotiroidismo en el género femenino (n = 7)\*\*; la cuarta columna muestra la frecuencia con respecto al total de casos estudiados del género femenino (n = 20)\*\*\*.

Grupo Etario *	Número de casos			Frecuencia (n = 7)**			Frecuencia en la población (n = 20)***		
	HC	HP	HS	HC	HP	HS	HC	HP	HS
0 – 1 año	1	-	-	14.3%	-	-	5%	-	-
11 – 24 meses	-	-	2	-	-	28.6%	-	-	10%
2a 1m – 5a 11m	-	-	2	-	-	28.6%	-	-	10%
6 -10 años	-	1	1	-	14.3%	14.3%	-	5%	5%
> 10 años	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>TOTAL</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>5</b>	<b>14.3%</b>	<b>14.3%</b>	<b>71.4%</b>	<b>5%</b>	<b>5%</b>	<b>25%</b>

\* Edad al diagnóstico; a = años, m = meses

En los 11 pacientes con alteración de la función tiroidea, se encontraron concentraciones promedio de TSH 18.08  $\mu$ U/mL (5.58 - > 75), T3 total 162.33 ng/dL (85.7 - 239), T4 total 8.32  $\mu$ g/dL (2.27 - 12.6), T4 libre 1.10 ng/dL (0.44 -1.44).



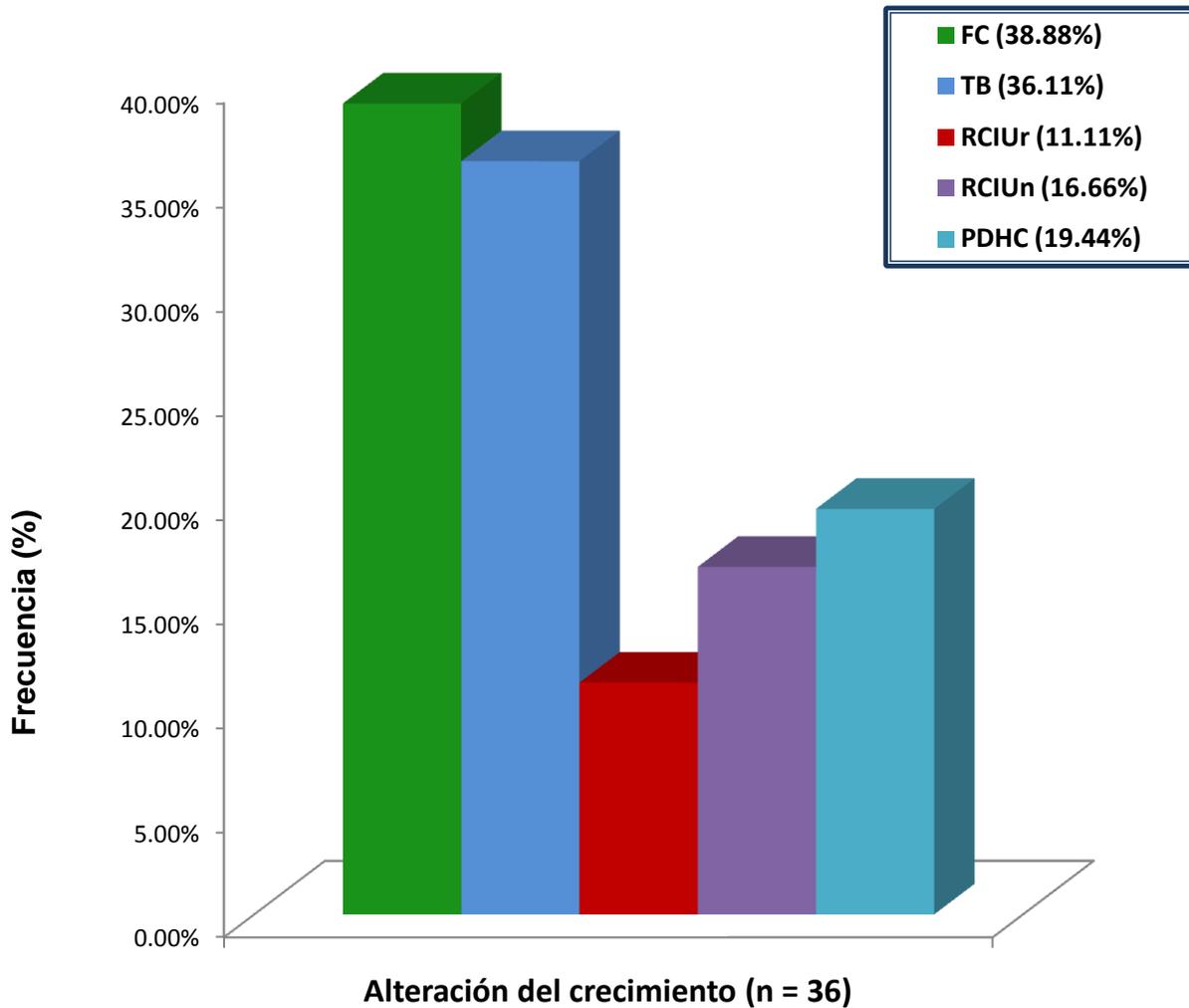
**Gráfica 16. Frecuencia de presentación de hipotiroidismo primario adquirido (HP) por género y edad de presentación.** Se muestra la frecuencia global\* de HP en género masculino (6.25%) y femenino (5%), así como la frecuencia en la serie estudiada (5.55%). Igualmente, se desglosan las frecuencias de acuerdo a la edad del diagnóstico. Ver datos en tablas 13, 14 y 15.

### VII.3 – Alteraciones del crecimiento.

De los 36 pacientes evaluados, 14 (38.88%) presentaron falla en el crecimiento, 13 (36.11%) talla baja, 10 (27.8%) tenían antecedente de restricción del crecimiento intrauterino, y 7 (19.4%) presentaron datos auxológicos (talla y velocidad de crecimiento bajas, niveles bajos de IGF-1, y edad ósea retrasada) sugestivos de deficiencia de hormona de crecimiento (Tabla 17 y 18, Gráficas 17 y 18).

**Tabla 17. Alteraciones del crecimiento por grupos etarios.** Muestra el número de casos y la frecuencia de falla en el crecimiento, talla baja, restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) recuperado y no recuperado y los pacientes con probable deficiencia de hormona de crecimiento (PDHC) en relación con la edad al momento de la valoración clínica. Las frecuencias (Fc) se expresan en relación al total de niños estudiados (n = 36).

Grupo etario	Falla del crecimiento		Talla Baja		RCIU recuperado		RCIU no recuperado		PDHC	
	Casos	Fc	Casos	Fc	Casos	Fc	Casos	Fc	Casos	Fc
0-1 año	6	16.66%	6	16.66%			2	5.55%	5	13.88%
1-2 años	1	2.77%	1	2.77%					1	2.77%
2-3 años	1	2.77%	1	2.77%			1	2.77%		
3-4 años	2	5.55%	1	2.77%			1	2.77%		
4-5 años										
5-9 años	3	8.33%	1	2.77%	2	5.55%	1	2.77%		
9-12 años					1	2.77%				
> 12 años	1	2.77%	3	8.33%	1	2.77%	1	2.77%	1	2.77%
<b>TOTAL</b>	<b>14</b>	<b>38.88%</b>	<b>13</b>	<b>36.11%</b>	<b>4</b>	<b>11.1%</b>	<b>6</b>	<b>16.66%</b>	<b>7</b>	<b>19.44%</b>

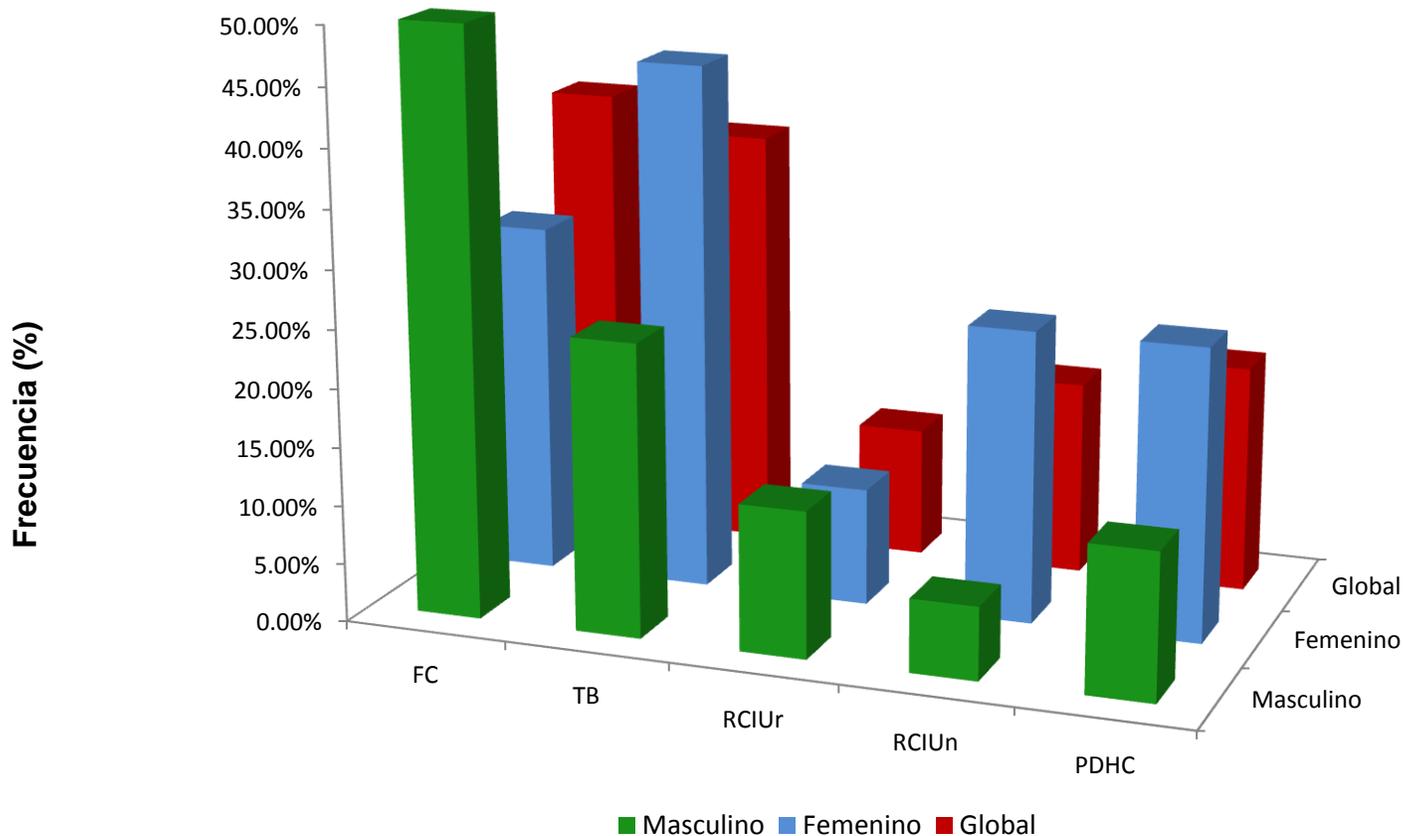


**Gráfica 17. Alteraciones del crecimiento.** Se muestra la frecuencia de cada una de las alteraciones del crecimiento encontradas con respecto al número de pacientes estudiados (n = 36). FC = Falla del crecimiento; TB = Talla Baja; RCIUr = Restricción del crecimiento intrauterino recuperado; RCIUn = Restricción del crecimiento intrauterino no recuperado; PDHC = Probable deficiencia de hormona de crecimiento.

**Tabla 18. Alteraciones del crecimiento por género.** Muestra el número de casos y la frecuencia de falla en el crecimiento, talla baja, restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) recuperado y no recuperado y los pacientes con probable deficiencia de hormona de crecimiento (PDHC) en relación con el género. Las frecuencias (Fc) se expresan en relación al total de niños estudiados (n = 36).

Género	Falla del crecimiento		Talla Baja		RCIU recuperado		RCIU no recuperado		PDHC	
	Casos	Fc	Casos	Fc	Casos	Fc	Casos	Fc	Casos	Fc
Masculino	8	22.22%	4	8.33%	2	5.55%	1	2.77%	2	5.55%
Femenino	6	16.66%	9	25%	2	5.55%	5	13.88%	5	13.88%
<b>TOTAL</b>	<b>14</b>	<b>38.88%</b>	<b>13</b>	<b>36.11%</b>	<b>4</b>	<b>11.1%</b>	<b>6</b>	<b>16.66%</b>	<b>7</b>	<b>19.44%</b>

A continuación, se exponen los distintos hallazgos en cuanto a alteraciones de crecimiento separándolos de acuerdo al género estudiado. Esto debido a las diferencias que existen en el patrón de crecimiento entre niños y niñas.



### Frecuencia de alteraciones en el crecimiento

Género	FC	TB	RCIUr	RCIUUn	PDHC
Masculino (n = 16)	50%	25%	12.5%	6.25%	12.5%
Femenino (n = 20)	30%	45%	10%	25%	25%
Global (n = 36)	38.88%	36.11%	11.11%	16.66%	19.44%

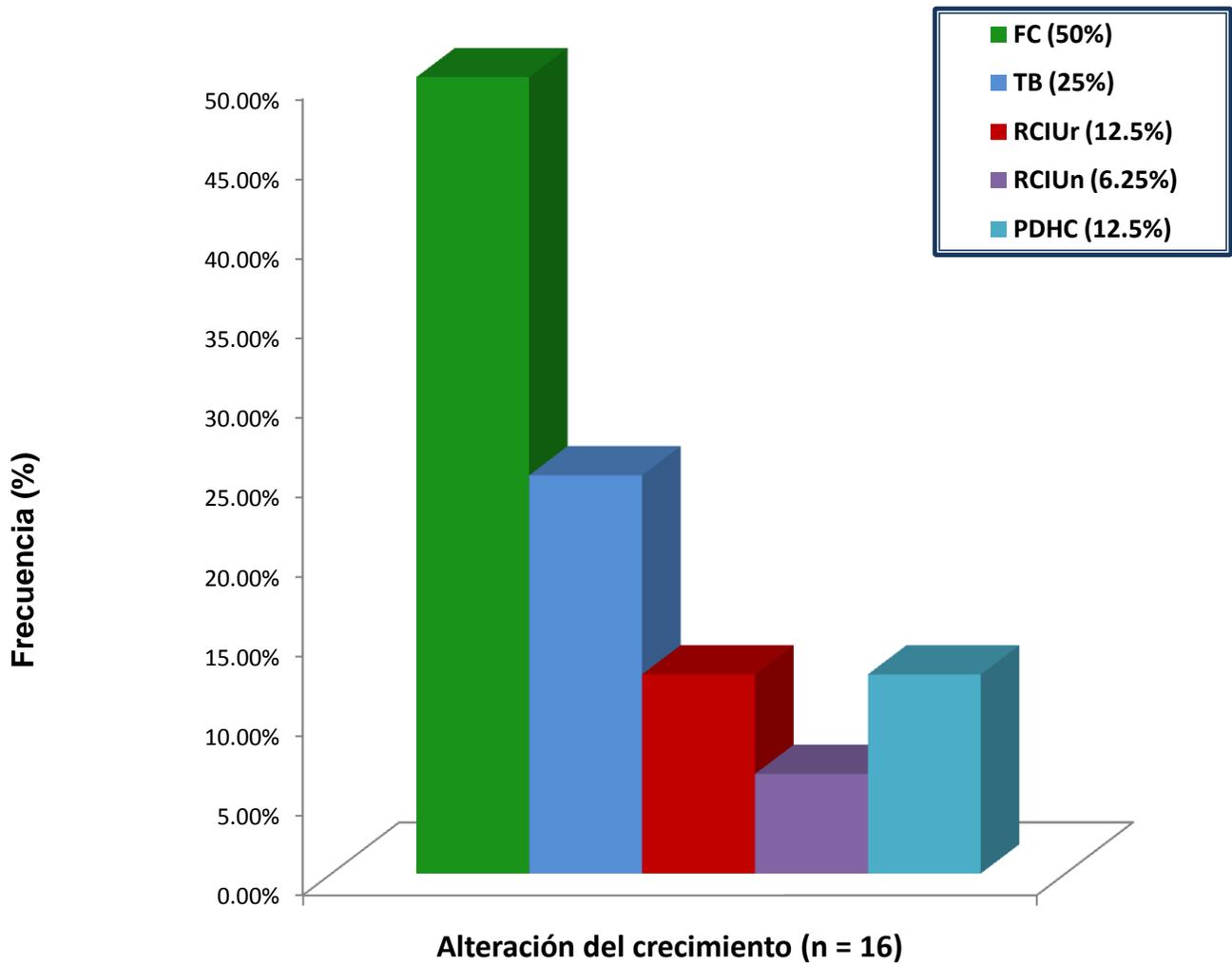
**Gráfica 18. Alteraciones del crecimiento de acuerdo a género.** Se muestran las diferentes alteraciones del crecimiento y su frecuencia en la serie (global) y por género (Ver datos en tablas 17,18,19 y 25). FC = Falla del crecimiento; TB = Talla Baja; RCIUr = Restricción del crecimiento intrauterino recuperado; RCIUn = Restricción del crecimiento intrauterino no recuperado; PDHC = Probable deficiencia de hormona de crecimiento.

### VII.3.1 Género masculino.

En el grupo de niños, 8 presentaron falla en el crecimiento (50%), 4 (25%) presentaron talla baja, 2 (12.5%) tuvieron restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) recuperado, uno (6.25%) presentó RCIU no recuperado y 2 pacientes (12.5%) presentan talla baja con retraso en la edad ósea y velocidad de crecimiento baja, sugestivos de deficiencia de hormona de crecimiento (Tabla 19, Gráficas 18 y 19).

**Tabla 19. Alteraciones del crecimiento en el género masculino por grupos etarios.** Muestra el número de casos y la frecuencia de falla en el crecimiento, talla baja, restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) recuperado y no recuperado y los pacientes con probable deficiencia de hormona de crecimiento (PDHC) en relación con la edad al momento de la valoración clínica. Las frecuencias (Fc) se expresan en relación al total de niños estudiados (n = 16).

Grupo etario	Falla del crecimiento		Talla Baja		RCIU recuperado		RCIU no recuperado		PDHC	
	Casos	Fc	Casos	Fc	Casos	Fc	Casos	Fc	Casos	Fc
0-1 año	2	12.5%	2	12.5%					1	6.25%
1-2 años										
2-3 años	1	6.25%								
3-4 años	2	12.5%	1	6.25%			1	6.25%		
4-5 años										
5-9 años	2	12.5%			1	6.25%				
9-12 años					1	6.25%				
> 12 años	1	6.25%	1	6.25%					1	6.25%
<b>TOTAL</b>	<b>8</b>	<b>50 %</b>	<b>4</b>	<b>25 %</b>	<b>2</b>	<b>12.5%</b>	<b>1</b>	<b>6.25%</b>	<b>2</b>	<b>12.5%</b>



**Gráfica 19. Alteraciones del crecimiento en el género masculino.** Se muestra la frecuencia de cada una de las alteraciones con respecto al número de pacientes estudiados (n = 16). FC = Falla del crecimiento; TB = Talla Baja; RCIUr = Restricción del crecimiento intrauterino recuperado; RCIUn = Restricción del crecimiento intrauterino no recuperado; PDHC = Probable deficiencia de hormona de crecimiento.

## A) Falla del crecimiento.

**Tabla 20. Velocidad de crecimiento en el género masculino por grupos etarios.** Muestra la velocidad de crecimiento (VC) promedio en cm/año de acuerdo al grupo etario. Calculada en todos los casos en un período de 12 meses (columna 2). Se muestran los valores percentilares 3, 5, 25 y 50. Se observa VC menor a P3 en los pacientes menores de 1 año y en pacientes > 12 años (no asociado a cese de crecimiento postpuberal).

Grupo Etario	VC (cm/año)	P3 (cm/año)	P5 (cm/año)	P25 (cm/año)	P50 (cm/año)
<b>0-1 año*</b>	<b>20.30</b>	21	22.7	25.8	27.7
<b>1-2 años*</b>	<b>13.00</b>	8.3	8.8	10.7	12.0
<b>2-3 años**</b>	<b>7.10</b>	5.4	5.8	7.5	8.5
<b>3-4 años**</b>	<b>6.17</b>	4.8	5.2	6.5	7.4
<b>4-5 años**</b>		4.4	4.6	6.0	6.6
<b>5-9 años**</b>	<b>4.83</b>	4.0	4.3	5.2	6.0
<b>9-12 años**</b>	<b>6.65</b>	3.6	4.0	4.5	5.0
<b>&gt; 12 años**</b>	<b>4.00</b>	6.6	7.0	8.4	9.3

\* Fuente: Estándares de crecimiento de la Organización Mundial de la Salud.

\*\* Fuente: Centro nacional para estadísticas de salud (NHIS) en colaboración con el Centro Nacional para prevenir enfermedades Crónicas (CDC).

8 pacientes presentaron falla en el crecimiento, definida como velocidad de crecimiento  $\leq$  P10 para la edad y género (Ver tabla 20 para valores normales de referencia). 2 de ellos con antecedente de RCIU (12.5%). 2 pacientes presentaron falla en el crecimiento con niveles bajos de IGF-1 (por debajo de P3 para edad y género) por lo que se sospecha deficiencia de hormona de crecimiento (PDHC, 12.5%). 4 de estos pacientes presentan talla baja al momento de la valoración clínica, uno (14.2%) asociado a RCIU no recuperado, 2 (28.5%) con PDHC y uno asociado a dificultades para la alimentación (Tabla 21).

Uno de los pacientes se diagnosticó con tiroiditis de Hashimoto a los 16 años, aunque se desconoce el tiempo de evolución de la misma, por lo que podría haber contribuido al déficit de talla en este paciente (20 cm por debajo de la talla blanco familiar); sin embargo, llama la atención que a pesar de haber normalizado la función tiroidea con tratamiento médico, los niveles de IGF-1 se mantuvieron 3 DE por debajo de la media para la edad y género (Tabla 21).

Paciente	Edad	VC (cm/año)	P	IGF-1 (ng/mL)	PAN	TAN	Talla
1	9m	21.3	< 3	97	3,450	49	< P3 (- 6cm)
2	1a2m	14.4	< 3	12*	2,550	49	< P3 (- 6cm)
3	2a7m	4.2	< 3	64.8	3,100	50	NORMAL
4	3a 11m	6	5-10	86.3	1,500	38	< P3 (- 8cm)
5	4a 5m	4.5	3-5	52.8	2,700	49	NORMAL
6	7a 8m	3.9	< 3	131	3,200	50	NORMAL
7	7a 9m	2	< 3	98	1,650	41	< P3 (TBF)
8	16a 4m	4	< 3	23.5*	2,900	48	< P3 (- 20 cm)

VC = Velocidad de crecimiento; P = Percentila de VC (Ver tabla 17); IGF-1 = Factor de crecimiento parecido a insulina 1; PAN = Peso al nacimiento; TAN = Talla al nacimiento.

**Tabla 21. Pacientes con falla del crecimiento. Género masculino.** Muestra la velocidad de crecimiento en cm/año calculada en todos los casos en un período de 9 a 12 meses. Se pueden observar 2 pacientes con antecedente de restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) en los casos 4 y 7 (ambos asociados con prematuridad). El caso 7 corresponde a RCIU recuperado; la talla está debajo de P3 pero 3 cm por arriba de talla blanco familiar. El caso 4 corresponde a RCIU no recuperado, ya que se encuentra talla 8 cm por debajo de talla blanco familiar. El caso 8, ya referido con anterioridad en el texto, corresponde a un paciente con talla baja patológica (20 cm debajo de talla blanco familiar), con tiroiditis autoinmune diagnosticada a los 16 años (se desconoce tiempo de evolución), pero se sospecha deficiencia de hormona de crecimiento por la presencia de niveles de IGF-1 3 DE por debajo de la media para edad y género a pesar de adecuada restitución de hormonas tiroideas. El caso 1 presenta insuficiencia velopalatina y trastornos de la deglución, identificándose como causa de la falla de crecimiento.

## B) Talla baja.

Se reporta talla baja en 4 casos (25%) en el género masculino (Tabla 22).

**Tabla 22. Casos de talla baja en el género masculino.** En los 4 casos se observa talla muy alejada de la percentila 3 para la edad y género.

Paciente	Edad*	Talla (cm)	P	TBF (cm)	P	Déficit de talla	IGF-1 (ng/mL)	PAN (g)	TAN (cm)	EO (años)
1	9m	65	< 3	167	10	- 6 cm	97	3,450	49	RN
2 <sup>&amp;</sup>	1a 2m	67	< 3	168	10	- 6 cm	< 25 (15-109)	2,550	49	RN
3 <sup>**</sup>	3a 11m	87	< 3	165	5	- 8 cm	86.3 (13-136)	1,500	38	1
4 <sup>***</sup>	16a 4m	148	< 3	173	25	- 20 cm	23.5 (162-504)	2,900	48	12

\* Edad y talla al momento de la evaluación clínica.

P = Percentila de talla y talla blanco familiar (De acuerdo a estándares de la OMS en menores de 2 años y a tablas y gráficas del CDC en mayores de 2 años); TBF = Talla blanco familiar; IGF-1 = Factor de crecimiento parecido a insulina 1. Entre paréntesis se indica el rango de normalidad para edad y género (considerados para la edad ósea); PAN = Peso al nacimiento; TAN = Talla al nacimiento; EO = Edad ósea.

[1] Paciente sin RCIU, con función tiroidea normal. IGF-1 normal. CIV sin repercusión clínica. Talla 3 cm debajo de centila 3 para la edad y género. VC < P3 (21.3 cm/año). Sin otra patología orgánica concomitante. Con insuficiencia velopalatina y trastorno de la deglución que condiciona dificultad para la alimentación, lo cual se considera como causa de la talla baja y falla en el crecimiento.

& Paciente sin RCIU, con función tiroidea normal. Retraso del desarrollo psicomotor, CIV y atresia pulmonar, paladar hendido submucoso, sin trastornos de la alimentación. Sin otra causa orgánica de falla en el crecimiento. Talla 4 cm debajo de centila 3 para la edad y género, edad ósea retrasada, VC < P3 (14.4 cm/año en el primer año). Se considera probable deficiencia de hormona de crecimiento.

\*\* Paciente prematuro, de 32 SDG, con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU). Presenta niveles normales de IGF-1, función tiroidea normal. CIV perimembranosa sin repercusión clínica importante. Sin datos de malabsorción intestinal, función renal normal, no hay anemia ni antecedentes de infecciones recurrentes. Sin trastornos de la alimentación. Se considera RCIU no recuperado como causa de talla baja.

\*\*\* Paciente sin RCIU, con diagnóstico de tiroiditis de Hashimoto a los 16 años, sin conocer tiempo de evolución (refiere sintomatología de hipotiroidismo desde 1 año previo). Edad ósea retrasada 4 años, velocidad de crecimiento baja y talla 20 cm debajo de TBF. A pesar de restitución de hormonas tiroideas, persiste con niveles bajos de IGF-1 (160ng/mL) por lo que se sospecha deficiencia de hormona de crecimiento.

### C) Restricción del crecimiento intrauterino (RCIU).

En la población masculina, el peso al nacimiento (PAN) promedio fue de 2,709.3 gramos y la talla al nacimiento (TAN) promedio fue de 47.8cm. Se identificaron 3 casos de RCIU. 2 de ellos recuperados al momento de la valoración clínica (12.5%) y uno no recuperado (6.25%). Tablas 19, 21-23, Gráficas 18 y19.

Paciente	Edad	PAN (g)	TAN (cm)	Talla (cm)	P	Talla con respecto a TBF
1	9m	3,450	49	65	< 3	- 6cm de TBF
2	11m	2,750	51	73	10	
3	1a2m	2,550	49	67	< 3	- 8cm de TBF
4	2a	2,800	49	86	50	
5	2a7m	3,100	50	85	5	
6	3a 2m	3,050	49	92	25	
<b>7**</b>	<b>3a 11m</b>	<b>1,500</b>	<b>38</b>	<b>87</b>	<b>&lt; 3</b>	<b>- 8cm de TBF</b>
8	4a 3m	2,900	48	100	25	
9	4a 5m	2,700	49	99	10	
10	7a 8m	3,200	50	118	25	
<b>11*</b>	<b>7a 9m</b>	<b>1,650</b>	<b>41</b>	<b>113</b>	<b>&lt; 3</b>	<b>+ 3cm de TBF</b>
12	7a 9m	2,800	53	128	75	
13	8a10m	2,900	49	134.1	50	
14	10a 10m	3,000	50	134	25	
<b>15*</b>	<b>11a 3m</b>	<b>2,100</b>	<b>42</b>	<b>148</b>	<b>50</b>	<b>+ 8cm de TBF</b>
16	16a 4m	2,900	48	148	< 3	- 20cm de TBF

RCIU recuperado

RCIU no recuperado

**Tabla 23. Niños con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU).** Se muestra la valoración de los 16 pacientes del género masculino. En 3 de ellos se identificó el antecedente de RCIU. Dos pacientes (11 y 15) presentan recuperación\*. El caso 11 presenta talla baja 3 cm debajo de P3 para edad y género, pero la talla blanco familiar (TBF) es de 153 cm (se encuentra 3 cm sobre carril de TBF), por lo que se considera RCIU recuperado. El caso 7, se considera RCIU no recuperado\*\*. Se muestran igualmente 4 pacientes masculinos con talla baja (caso 1, 3, 7 y 16).

#### D) Probable deficiencia de hormona de crecimiento (PDHC).

Se reportan dos casos de talla baja, con velocidad de crecimiento < P 3, niveles bajos de IGF-1 y edad ósea retrasada, considerando la posibilidad de deficiencia de hormona de crecimiento (12.5%) Tablas 19, 21-24, Gráficas 18 y 19.

**Tabla 24. Casos probables de deficiencia de hormona de crecimiento.**

Paciente	Edad*	Talla (cm)	P	TBF (cm)	P	Déficit de talla	IGF-1 (ng/mL)	PAN (g)	TAN (cm)	EO (años)
1 <sup>&amp;</sup>	1a 2m	67	< 3	168	10	- 6 cm	< 25 (15-109)	2,550	49	RN
2 <sup>**</sup>	16a 4m	148	< 3	173	25	- 20 cm	23.5 (162-504)	2,900	48	12

\* Edad y talla al momento de la evaluación clínica.

P = Percentila de talla y talla blanco familiar (De acuerdo a estándares de la OMS en menores de 2 años y a tablas y gráficas del CDC en mayores de 2 años); TBF = Talla blanco familiar; IGF-1 = Factor de crecimiento parecido a insulina 1. Entre paréntesis se indica el rango de normalidad para edad y género (considerados para la edad ósea); PAN = Peso al nacimiento; TAN = Talla al nacimiento; EO = Edad ósea.

& Paciente sin RCIU, con función tiroidea normal. Retraso del desarrollo psicomotor, comunicación interventricular (CIV) y atresia pulmonar, paladar hendido submucoso, sin trastornos de la alimentación. Sin otra causa orgánica de falla en el crecimiento. Talla 4 cm debajo de centila 3 para la edad y género, edad ósea retrasada, VC < P3 (14.4 cm/año en el primer año).

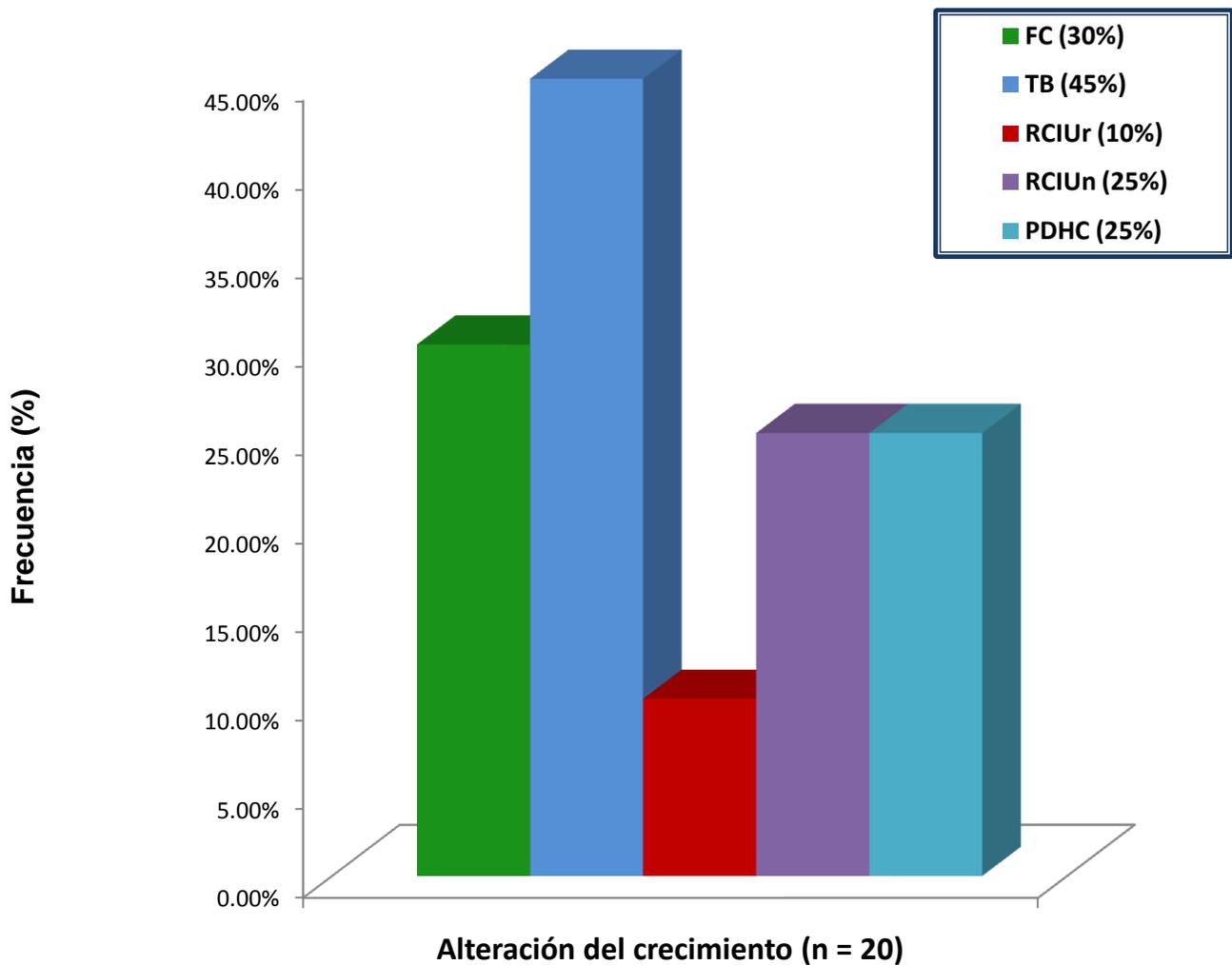
\*\* Paciente sin RCIU, con diagnóstico de tiroiditis de Hashimoto a los 16 años, sin conocer tiempo de evolución (refiere sintomatología de hipotiroidismo desde 1 año previo). Edad ósea retrasada 4 años, velocidad de crecimiento baja y talla 20 cm debajo de TBF. A pesar de restitución de hormonas tiroideas, persiste con niveles bajos de IGF-1 (160ng/mL) por lo que se sospecha deficiencia de hormona de crecimiento.

### VII.3.2 Género femenino.

En el grupo de niñas, 6 presentaron falla en el crecimiento (30%), 9 (45%) presentaron talla baja, 2 (10%) tuvieron restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) recuperado, 5 (25%) presentaron RCIU no recuperado y 5 pacientes (25%) presentan talla baja con retraso en la edad ósea y velocidad de crecimiento baja, sugestivos de deficiencia de hormona de crecimiento (Tabla 25, Gráficas 18 y 20).

**Tabla 25. Alteraciones del crecimiento en el género femenino por grupos etarios.** Muestra el número de casos y la frecuencia de falla en el crecimiento, talla baja, restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) recuperado y no recuperado y las pacientes con probable deficiencia de hormona de crecimiento (PDHC) en relación con la edad al momento de la valoración clínica. Las frecuencias (Fc) se expresan en relación al total de niñas estudiadas (n = 20).

Grupo etario	Falla del crecimiento		Talla Baja		RCIU recuperado		RCIU no recuperado		PDHC	
	Casos	Fc	Casos	Fc	Casos	Fc	Casos	Fc	Casos	Fc
0-1 año	4	20%	4	20%			2	10%	4	20%
1-2 años	1	5%	1	5%					1	5%
2-3 años			1	5%			1	5%		
3-4 años										
4-5 años										
5-9 años	1	5%	1	5%	1	5%	1	5%		
9-12 años										
> 12 años			2	10%	1	5%	1	5%		
<b>TOTAL</b>	<b>6</b>	<b>30%</b>	<b>9</b>	<b>45%</b>	<b>2</b>	<b>10%</b>	<b>5</b>	<b>25%</b>	<b>5</b>	<b>25%</b>



**Gráfica 20. Alteraciones del crecimiento en el género femenino.** Se muestra la frecuencia de cada una de las alteraciones con respecto al número de pacientes estudiados (n = 16). FC = Falla del crecimiento; TB = Talla Baja; RCIUr = Restricción del crecimiento intrauterino recuperado; RCIUn = Restricción del crecimiento intrauterino no recuperado; PDHC = Probable deficiencia de hormona de crecimiento.

**A) Falla del crecimiento.**

**Tabla 26. Velocidad de crecimiento en el género femenino por grupos etarios.** Muestra la velocidad de crecimiento (VC) promedio en cm/año de acuerdo al grupo etario. Calculada en todos los casos en un período de 12 meses.

<b>Grupo Etario</b>	<b>VC (cm/año)</b>	<b>P3 (cm/año)</b>	<b>P5 (cm/año)</b>	<b>P25 (cm/año)</b>	<b>P50 (cm/año)</b>
<b>0-1 año*</b>	<b>12.92</b>	20.3	22.2	24.7	26.6
<b>1-2 años*</b>	<b>11.00</b>	8.5	9.0	11.0	12.3
<b>2-3 años**</b>	<b>15.60</b>	5.6	6.0	7.5	8.5
<b>3-4 años**</b>	<b>10.70</b>	4.8	5.2	6.5	7.4
<b>4-5 años**</b>	<b>7.33</b>	4.4	4.7	6.0	6.8
<b>5-9 años**</b>	<b>5.50</b>	4.0	4.3	5.4	6.0
<b>9-12 años**</b>	<b>6.00</b>	4.4	4.8	6.4	7.2
<b>&gt; 12 años**</b>	<b>7.92</b>	5.8	6.2	7.5	8.3

\* Fuente: Estándares de crecimiento de la Organización Mundial de la Salud.

\*\* Fuente: Centro nacional para estadísticas de salud (NHIS) en colaboración con el Centro Nacional para prevenir enfermedades Crónicas (CDC).

6 pacientes presentaron falla en el crecimiento, definida como velocidad de crecimiento  $\leq$  P10 para la edad y género (Ver tabla 26 para valores normales de referencia). 3 de ellas con antecedente de RCIU (15%). 5 pacientes presentaron falla en el crecimiento con niveles bajos de IGF-1 (por debajo de P3 para edad y género) por lo que se sospecha deficiencia de hormona de crecimiento (PDHC, 25%). Tabla 27.

Paciente	Edad	VC (cm/año)	P	IGF-1 (ng/mL)	PAN	TAN	Talla*
1	3m	8	< 3	< 25***	3,100	50	< P3 (- 4cm/-6cm)
2	1a 1m	16.6	< 3	31.6	<b>2,160**</b>	<b>48**</b>	< P3 (- 4cm/-7cm)
3	1a2m	12	< 3	< 25***	2,850	48	< P3 (- 6cm/-9cm)
4	1a 4m	7	< 3	< 25***	<b>2,260**</b>	<b>45**</b>	< P3 (- 6cm/-10cm)
5	2a	10	< 3	< 25***	3,700	53	< P3 (- 8cm/-11cm)
6	8a	3	< 3	191	<b>2,750**</b>	<b>45**</b>	< P3 (- 1 cm/-8cm)

Edad: a = años; m = meses.

VC = Velocidad de crecimiento; P = Percentila de VC (Ver tabla 17); IGF-1 = Factor de crecimiento parecido a insulina 1; PAN = Peso al nacimiento; TAN = Talla al nacimiento.

\* Déficit de talla expresado en cm por debajo de percentila 3/cm por debajo de talla blanco familiar.

**Tabla 27. Pacientes con falla del crecimiento. Género Femenino.** Muestra la velocidad de crecimiento en cm/año calculada en todos los casos en un período de 9 a 12 meses. Se pueden observar 3 pacientes con antecedente de restricción del crecimiento intrauterino (RCIU)\*\* en los casos 2, 4 y 6. En los casos 2 y 4 se esperaría observar crecimiento de recuperación; sin embargo, se mantiene VC baja, observándose niveles de IGF-1 en límites inferiores, con déficit de talla entre 7 y 10 cm por debajo de talla blanco familiar (TBF). En ambos se sospecha deficiencia de hormona de crecimiento\*\*\*. El caso 6 corresponde a RCIU no recuperado, con niveles normales de IGF-1, edad ósea acorde a la cronológica. Los casos 1, 3 y 5 presentan velocidad de crecimiento baja, con niveles bajos de IGF-1 (desconocemos valor exacto, ya que la concentración mínima detectada en nuestro laboratorio son 25ng/mL). Sin embargo, llama la atención el déficit de talla tan profundo en los 3 casos (entre 6 y 11 cm debajo de TBF). Igualmente se sospecha deficiencia de hormona de crecimiento\*\*\*.

## B) Talla baja.

Se encontró talla baja en 9 casos (45%) en el género femenino (Tabla 28).

**Tabla 28. Casos de talla baja en el género femenino.**

Paciente	Edad*	Talla (cm)	P	TBF (cm)	P	Déficit de talla	IGF-1 (ng/mL)	PAN (g)	TAN (cm)	EO*
1 <sup>[1]</sup>	3m	52	< 3	153	5	<b>- 6 cm</b>	< 25 (15-109)	3,100	50	RN
2 <sup>[2]</sup>	1a 1m	66	< 3	155	10	<b>- 7cm</b>	31.6 (15-109)	2,160	48	RN
3 <sup>[3]</sup>	1a2m	65	< 3	154.5	10	<b>- 9cm</b>	< 25 (15-109)	2,850	48	RN
4 <sup>[4]</sup>	1a 4m	67	< 3	158	25	<b>- 10cm</b>	< 25 (15-109)	2,260	45	RN
5 <sup>[5]</sup>	2a	72	< 3	159	25	<b>- 11cm</b>	< 25 (7-124)	3,700	53	3 m
6 <sup>[6]</sup>	3a 3m	85	< 3	156.5	10	<b>- 5cm</b>	40.9 (16-178)	2,500	42	1 <sup>a</sup>
7 <sup>[7]</sup>	8 años	113.3	< 3	157.5	25	<b>- 8cm</b>	191 (62-327)	2,750	45	7a 6m
8 <sup>[8]</sup>	12a 8m	140	< 3	156.5	10	<b>- 6 cm</b>	121 (194-629)	2,025	46	12 <sup>a</sup>
9 <sup>[9]</sup>	15a 3m	150	5	152	5	<b>0 cm</b>	400 (211-663)	2,800	50	15a6m

\* Edad y talla al momento de la evaluación clínica; a = años, m = meses

P = Percentila de talla y talla blanco familiar (De acuerdo a estándares de la OMS en menores de 2 años y a tablas y gráficas del CDC en mayores de 2 años); TBF = Talla blanco familiar; IGF-1 = Factor de crecimiento parecido a insulina -1. Entre paréntesis se indica el rango de normalidad para edad y género (considerados para la edad ósea); PAN = Peso al nacimiento; TAN = Talla al nacimiento; EO = Edad ósea. Déficit de talla expresado de acuerdo a talla blanco familiar (TBF).

## Tabla 28. Características clínicas de niñas con talla baja.

[1] Paciente sin restricción del crecimiento intrauterino (RCIU). Madre con antecedente de incremento ponderal de 21kg durante la gestación, sin tamizaje para diabetes gestacional (hemoglobina glucosilada materna 5.2%). Tetralogía de Fallot + atresia pulmonar. Paladar hendido submucoso, enfermedad por reflujo gastroesofágico. En los primeros 3 meses de vida se registra incremento estatural de 2 cm; velocidad de crecimiento estimada 8 cm/año (primero 3 meses). Presenta hipoparatiroidismo latente. Niveles bajos de IGF-1 (mínimo reportado 25 ng/mL). Función tiroidea normal. No se ha documentado la presencia de hipoglucemia. Se sospecha deficiencia de hormona de crecimiento (DHC).

[2] Paciente con RCIU (PAN = 2,160g, TAN = 48 cm). Madre con antecedente de incremento ponderal de 15kg durante la gestación, sin tamizaje para diabetes gestacional. Comunicación interventricular (CIV) + persistencia del conducto arterioso (PCA). Función tiroidea y paratiroidea normales. Sin otra patología orgánica concomitante (renal, hematológica, inmunológica, problemas de alimentación, etc). En el primer año de vida presenta incremento de 16.6cm (velocidad de crecimiento < P3), con niveles bajos de IGF-1 (1 desviación estándar debajo de la media). Edad ósea retrasada. Se sospecha DHC, con componente de RCIU no recuperado.

[3] Paciente sin RCIU. Sin antecedentes perinatales de importancia. No se realizó tamizaje para diabetes gestacional. CIV. Hipotiroidismo subclínico e hiperparatiroidismo subclínico. Sin otra patología orgánica concomitante. Presenta velocidad de crecimiento < P3 (12 cm/año) en el primer año de vida, con niveles bajos de IGF-1 y retraso en la edad ósea. Se sospecha DHC.

[4] Paciente con RCIU (PAN = 2,260g, TAN = 45 cm). Sin antecedentes perinatales de importancia. No se realizó tamizaje para diabetes gestacional. Presenta tronco arterioso tipo I (A3). Hipoparatiroidismo primario transitorio, con patrón de hipoparatiroidismo latente en segunda determinación. Sin otra patología orgánica concomitante. Función tiroidea normal. Presenta velocidad de crecimiento de 7cm/año en el segundo año de vida (< P3), talla 10 cm por debajo de TBF, edad ósea retrasada y niveles bajos de IGF-1. Se sospecha DHC, con componente de RCIU no recuperado.

[5] Paciente sin RCIU. Sin antecedentes perinatales de importancia. No se realizó tamizaje para diabetes gestacional. Presenta interrupción del arco aórtico, CIV y PCA. Función tiroidea y paratiroidea normales. Presenta desnutrición de segundo grado asociada a trastornos en la alimentación. Con falla en el crecimiento desde el nacimiento, velocidad de crecimiento (VC) 10cm/año en el primer año (<P3) y 9 cm/año en el segundo año (<P3); talla 11 cm por debajo de TBF, edad ósea retrasada y niveles bajos de IGF-1. Se sospecha DHC.

## Tabla 28. Características clínicas de niñas con talla baja (Cont.).

[6] Paciente con RCIU (PAN = 2,500g, TAN = 42 cm). Sin antecedentes perinatales de importancia. No se realizó tamizaje para diabetes gestacional. Presenta atresia pulmonar, CIV y arco aórtico derecho. Ausencia radiológica de timo. Hipoparatiroidismo latente e hipotiroidismo subclínico. Presenta enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y dificultad para la ganancia ponderal. La velocidad de crecimiento en la valoración clínica es normal (25.2 cm/año en el primer año, 15.6cm/año en el segundo año, ambas en P75). Niveles de IGF-1 normales. Talla 5 cm debajo de TBF. Se considera RCIU no recuperado (o en vías de recuperación).

[7] Paciente con RCIU (PAN = 2,750g, TAN = 45 cm). Sin antecedentes perinatales de importancia. No se realizó tamizaje para diabetes gestacional. Presenta comunicación interauricular (CIA) y CIV. Hipoparatiroidismo latente postquirúrgico. Función tiroidea normal. Diagnóstico de acidosis tubular renal (ATR), bajo tratamiento médico. Presenta enfermedad por reflujo gastroesofágico y regurgitación nasal. La velocidad de crecimiento en la valoración clínica es baja (3 cm/año < P3). Niveles de IGF-1 normales. Talla 8 cm debajo de TBF. Se considera RCIU no recuperado, con otros factores contribuyentes (ERGE, ATR).

[8] Paciente con RCIU (PAN = 2,025g, TAN = 46 cm). Sin antecedentes perinatales de importancia. No se realizó tamizaje para diabetes gestacional. Presenta PCA grande. Hipoparatiroidismo latente. Función tiroidea normal. Sin otra patología orgánica concomitante. La velocidad de crecimiento en la valoración clínica es normal (8.75 cm/año, P75). Niveles de IGF-1 bajos, sin retraso en la edad ósea. Talla 6 cm debajo de TBF. Desarrollo puberal normal. Tanner mamario III, púbico IV. Se considera RCIU no recuperado. Se vigila crecimiento por la presencia de niveles bajos de IGF-1.

[9] Paciente sin RCIU. Sin antecedentes perinatales de importancia. No se realizó tamizaje para diabetes gestacional. Presenta CIV. Función tiroidea y paratiroidea normales. Sin otra patología orgánica concomitante. Velocidad de crecimiento normal (5 cm/año, P 25). Desarrollo puberal normal, Tanner mamario IV, púbico IV. Menarca 13 años, ritmo regular. Talla 150 cm, dentro del carril de TBF (152 cm). Edad ósea acorde a la cronológica. Se considera diagnóstico de talla baja familiar.

### C) Restricción del crecimiento intrauterino (RCIU).

En la población femenina, el peso al nacimiento (PAN) promedio fue de 2,824.2 gramos y la talla al nacimiento (TAN) promedio fue de 48.35 cm. Se identificaron 7 casos de RCIU (35%). 2 de ellos recuperados al momento de la valoración clínica (10%) y 5 no recuperados (25%). Tablas 25, 27-29; Gráficas 18 y 20.

Paciente	Edad	PAN (g)	TAN (cm)	Talla (cm)	P	Talla con respecto a TBF
1	3m	3,100	50	52	< 3	- 6 cm de TBF
<b>2</b>	<b>1a 1m</b>	<b>2,160</b>	<b>48</b>	<b>66</b>	<b>&lt; 3</b>	<b>- 7cm de TBF</b>
3	1a2m	2,850	48	65	< 3	- 9cm de TBF
4	1a 4m	3,200	50	73	3	- 2cm de TBF
<b>5</b>	<b>1a 4m</b>	<b>2,260</b>	<b>45</b>	<b>67</b>	<b>&lt; 3</b>	<b>- 10cm de TBF</b>
6	1a 9m	3,300	48	80	15	En TBF
7	2a	3,700	53	72	< 3	- 11cm de TBF
<b>8</b>	<b>3a 3m</b>	<b>2,500</b>	<b>42</b>	<b>85</b>	<b>&lt; 3</b>	<b>- 5cm de TBF</b>
9	3a 7m	3,200	50	98	50	+ 4cm de TBF
10	4a 4m	3,400	49	96	10	- 1cm de TBF
11	4a 11m	3,000	50	101	10	+4cm de TBF
12	5a 6m	2,900	49	103	5	En TBF
<b>13</b>	<b>6a 4m</b>	<b>2,750</b>	<b>47</b>	<b>114.5</b>	<b>25</b>	<b>En TBF</b>
<b>14</b>	<b>8 años</b>	<b>2,750</b>	<b>45</b>	<b>113.3</b>	<b>&lt; 3</b>	<b>- 8cm de TBF</b>
15	8a 7m	2,800	49	120	5	En TBF
16	8a10m	2,740	49	124	10	En TBF
17	11a 3m	2,600	52	145	50	+ 2cm de TBF
<b>18</b>	<b>12a 8m</b>	<b>2,025</b>	<b>46</b>	<b>140</b>	<b>&lt; 3</b>	<b>- 6 cm de TBF</b>
<b>19</b>	<b>14a 11m</b>	<b>2,450</b>	<b>47</b>	<b>155</b>	<b>10</b>	<b>En TBF</b>
20	15a 3m	2,800	50	150	5	En TBF

RCIU recuperado

RCIU no recuperado

**Tabla 29. Niñas con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU).** Se muestra la valoración de las 20 pacientes del género femenino. En 7 de ellas se identificó el antecedente de RCIU. Dos pacientes (13 y 19) presentan recuperación. Los 5 casos sin recuperación (2, 5, 8, 14 y 18) se incluyen dentro de las pacientes con talla baja; los casos 2 y 5 tienen características clínicas y bioquímicas de deficiencia concomitante de hormona de crecimiento (Ver tabla 28, pacientes 2 y 4).

#### D) Probable deficiencia de hormona de crecimiento (PDHC).

Se reportan cinco casos de talla baja, con velocidad de crecimiento < P 3, niveles bajos de IGF-1 y edad ósea retrasada, considerando la posibilidad de deficiencia de hormona de crecimiento (25%) Tablas 25, 27-30; Gráficas 18 y 20.

**Tabla 30. Casos probables de deficiencia de hormona de crecimiento.**

Paciente	Edad*	Talla (cm)	P	TBF (cm)	P	Déficit de talla	IGF-1 (ng/mL)	PAN (g)	TAN (cm)	EO*
1 [1]	3m	52	< 3	153	5	- 6 cm	< 25 (15-109)	3,100	50	RN
2 [2]	1a 1m	66	< 3	155	10	- 7cm	31.6 (15-109)	2,160	48	RN
3 [3]	1a2m	65	< 3	154.5	10	- 9cm	< 25 (15-109)	2,850	48	RN
4 [4]	1a 4m	67	< 3	158	25	- 10cm	< 25 (15-109)	2,260	45	RN
5 [5]	2a	72	< 3	159	25	- 11cm	< 25 (7-124)	3,700	53	3 m

\* Edad y talla al momento de la evaluación clínica.

P = Percentila de talla y talla blanco familiar (De acuerdo a estándares de la OMS en menores de 2 años y a tablas y gráficas del CDC en mayores de 2 años); TBF = Talla blanco familiar; IGF-1 = Factor de crecimiento parecido a insulina 1. Entre paréntesis se indica el rango de normalidad para edad y género (considerados para la edad ósea); PAN = Peso al nacimiento; TAN = Talla al nacimiento; EO = Edad ósea. Déficit de talla expresado de acuerdo a talla blanco familiar (TBF).

[1] Paciente sin restricción del crecimiento intrauterino (RCIU). Madre con antecedente de incremento ponderal de 21kg durante la gestación, sin tamizaje para diabetes gestacional (hemoglobina glucosilada materna 5.2%). Tetralogía de Fallot + atresia pulmonar. Paladar hendido submucoso, enfermedad por reflujo gastroesofágico. En los primeros 3 meses de vida se registra incremento estatural de 2 cm; velocidad de crecimiento estimada 8 cm/año (primero 3 meses). Presenta hipoparatiroidismo latente. Niveles bajos de IGF-1 (mínimo reportado 25 ng/mL). Función tiroidea normal. No se ha documentado la presencia de hipoglucemia. Se sospecha deficiencia de hormona de crecimiento (DHC).

[2] Paciente con RCIU (PAN = 2,160g, TAN = 48 cm). Madre con antecedente de incremento ponderal de 15kg durante la gestación, sin tamizaje para diabetes gestacional. Comunicación interventricular (CIV) + persistencia del conducto arterioso (PCA). Función tiroidea y paratiroidea normales. Sin otra patología orgánica concomitante (renal, hematológica, inmunológica, problemas de alimentación, etc). En el primer año de vida presenta incremento de 16.6cm (velocidad de crecimiento < P3), con niveles bajos de IGF-1 (1 desviación estándar debajo de la media). Edad ósea retrasada. Se sospecha DHC, con componente de RCIU no recuperado.

### **Tabla 30. Características clínicas de niñas con probable deficiencia de hormona de crecimiento.**

[3] Paciente sin RCIU. Sin antecedentes perinatales de importancia. No se realizó tamizaje para diabetes gestacional. CIV. Hipotiroidismo subclínico e hiperparatiroidismo subclínico. Sin otra patología orgánica concomitante. Presenta velocidad de crecimiento < P3 (12 cm/año) en el primer año de vida, con niveles bajos de IGF-1 y retraso en la edad ósea. Se sospecha DHC.

[4] Paciente con RCIU (PAN = 2,260g, TAN = 45 cm). Sin antecedentes perinatales de importancia. No se realizó tamizaje para diabetes gestacional. Presenta tronco arterioso tipo I (A3). Hipoparatiroidismo primario transitorio, con patrón de hipoparatiroidismo latente en segunda determinación. Sin otra patología orgánica concomitante. Función tiroidea normal. Presenta velocidad de crecimiento de 7cm/año en el segundo año de vida (< P3), talla 10 cm por debajo de TBF, edad ósea retrasada y niveles bajos de IGF-1. Se sospecha DHC, con componente de RCIU no recuperado.

[5] Paciente sin RCIU. Sin antecedentes perinatales de importancia. No se realizó tamizaje para diabetes gestacional. Presenta interrupción del arco aórtico, CIV y PCA. Función tiroidea y paratiroidea normales. Presenta desnutrición de segundo grado asociada a trastornos en la alimentación. Con falla en el crecimiento desde el nacimiento, velocidad de crecimiento (VC) 10cm/año en el primer año (<P3) y 9 cm/año en el segundo año (<P3); talla 11 cm por debajo de TBF, edad ósea retrasada y niveles bajos de IGF-1. Se sospecha DHC.

## VIII. DISCUSIÓN y ANÁLISIS DE RESULTADOS.

El síndrome de del22q11.2 es uno de los síndromes genéticos por microdelección con mayor prevalencia a nivel mundial<sup>9,35,53,72</sup>. Debido a la alta prevalencia de la enfermedad y a esta gran variabilidad fenotípica, en marzo del 2009 se decide integrar la clínica multidisciplinaria de atención a pacientes con síndrome de del22q11.2 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG), en la que participan los servicios de genética, foniatría, audiología, cardiología, endocrinología, psiquiatría y alergia e inmunología, con la finalidad de garantizar diagnóstico oportuno y manejo integral de las múltiples alteraciones asociadas con el síndrome. Dentro de las actividades de la clínica, en el servicio de endocrinología nos dimos a la tarea de identificar a todos los pacientes con diagnóstico de delección 22q11.2 confirmada con FISH, con la finalidad de realizar el abordaje diagnóstico e identificar las alteraciones endocrinológicas que hasta la fecha se han reportado como parte del síndrome<sup>2-15</sup>. En esta primera fase de investigación (realizada mediante revisión del expediente clínico), observamos que sólo 3 pacientes (8%) habían acudido a la consulta externa de endocrinología (1 paciente con diagnóstico de hipotiroidismo congénito, 2 pacientes con hipocalcemia neonatal), pero en ninguno de los casos se había realizado una valoración completa de los sistemas endocrinos involucrados en el síndrome (Función tiroidea, metabolismo del calcio y crecimiento).

La mayoría de las series internacionales reportadas realizan análisis transversales acerca de las alteraciones endocrinológicas asociadas al síndrome<sup>6,8,10</sup>. Contados son los reportes que analizan la evolución de estas alteraciones a los largo del tiempo<sup>3,7,12,14</sup>.

La población estudiada incluyó 36 pacientes con síndrome de del22q11.2 confirmado por FISH, de los cuales el 55.6% eran del género femenino. De acuerdo al grupo etario, se incluyeron 3 pacientes (8.3%) de 0 a 12 meses, 7 (19.4%) de 11 a 24 meses, 11 (30.5%) en etapa preescolar, 8 (22.2%) en etapa escolar y 7 (19.4%) adolescentes. La importancia de ver la proporción de pacientes incluidos en cada grupo etario radica en que encontramos que las alteraciones endocrinológicas pueden presentarse en cualquier punto de la vida del paciente.

A continuación, se analizarán los resultados de acuerdo al sistema endocrino afectado:

- A) Alteraciones en el metabolismo de calcio. Función paratiroidea.
- B) Alteraciones de la función tiroidea.
- C) Alteraciones del crecimiento.

## A) Alteraciones en el metabolismo de calcio. Función paratiroidea.

Se identificaron 15 pacientes (41.7%) con alguna forma de disfunción paratiroidea. La prevalencia fue mayor en el género femenino (50%) en relación al género masculino (31.25%), con una relación 2:1. La prevalencia de hipocalcemia en nuestra serie fue de 36.1%, una de las más bajas si la comparamos con las series internacionales. En la serie de Brauner y colaboradores<sup>3</sup>, se reporta que hasta el 75% de los pacientes presentan hipocalcemia en el período neonatal.

### Comparación de prevalencia de hipocalcemia en series internacionales.

Estudio		Prevalencia	
Motzkin, et al <sup>26</sup>	1993 (n = 18)	n = 4	22%
Ryan, et al <sup>5</sup>	1997 (n = 340)	n = 203	60%
McDonald-McGinn, et al <sup>6</sup>	1999 (n = 158)	n = 77	49%
Brauner, et al <sup>3</sup>	2003 (n = 36)	n = 27	69%
Choi, et al <sup>10</sup>	2005 (n = 61)	n = 20	32.8%
Hiéronimus, et al <sup>8</sup>	2006 (n = 16)	n = 8	50%
<b>Esteva (Tesis)</b>	<b>2011 (n = 36)</b>	<b>n = 13</b>	<b>36.1%</b>

De los pacientes incluidos en la serie al momento de la evaluación, 3 pertenecían al grupo etario entre 0 y 12 meses. Se realizó revisión del expediente clínico y se encontró que otros 2 pacientes (femenino de 4 años 4 meses y masculino de 7 años 8 meses) presentaron hipocalcemia en los primeros 3 meses de vida. El resto de los pacientes (n = 31; 86.1%) no tenían determinaciones de calcio sérico en el primer año de vida. Con ello, podemos determinar que la prevalencia de hipocalcemia en el primer año de la vida fue del 60%, lo cual podría estar subestimado si consideramos que sólo 5 pacientes (13.88%) contaban con determinación de niveles de calcio en esta etapa.

Es importante hacer énfasis a este respecto, ya que considerando la fisiopatología del hipoparatiroidismo en estos pacientes (hipoplasia o agenesia de glándulas paratiroides por alteración en la morfogénesis)<sup>1</sup>, el período neonatal es crítico en la aparición de hipocalcemia, ya que la paratohormona es crucial para la regulación de los niveles de calcio sérico en el neonato, una vez interrumpida la circulación transplacentaria. Por ello, se debe ser muy acucioso para buscar intencionadamente algunas otras características del síndrome de del22q11.2 en los pacientes con hipocalcemia neonatal<sup>3</sup>.

En el resto de la serie estudiada, observamos hipocalcemia en 2 pacientes de entre 1 y 2 años (28.5%), en un preescolar (9.1%), en 4 escolares (50%) y en 3 adolescentes (42.9%). La prevalencia de hipocalcemia por género fue de 25% en niños y 45% en niñas, con una relación 2.2:1. Se observan prevalencias en la etapa escolar y en la adolescencia casi equiparables a la reportada en la etapa neonatal. Estos hallazgos demuestran que las alteraciones en el metabolismo de calcio pueden presentarse a cualquier edad, independientemente del género, haciendo especial consideración en la importancia de mantener una vigilancia estrecha de la función paratiroidea a lo largo de la vida en todos los pacientes con síndrome de del22q11.2.

Las formas de disfunción paratiroidea se clasificaron en 3 grupos, dependiendo de los niveles de paratohormona (iPTH), y a la clasificación de hipoparatiroidismo propuesta por Cuneo y colaboradores<sup>7</sup>:

- 1. Hipoparatiroidismo primario (HPP):** Niveles de iPTH inferiores al rango normal (< 10pg/mL) con niveles bajos de  $Ca^{2+}$  y/o iCa para la edad, con o sin hiperfosfatemia
- 2. Hipoparatiroidismo latente o baja reserva paratiroidea (HPL):** Niveles de iPTH en rango normal (10-65 pg/mL), con  $Ca^{2+}$  y/o iCa bajos para la edad, con o sin hiperfosfatemia
- 3. Hiperparatiroidismo subclínico (HiS):** Niveles de iPTH superiores al rango normal (>65pg/mL), con niveles de  $Ca^{2+}$  y/o iCa y P en rango normales, en pacientes sin sintomatología clínica de hipercalcemia.

### **A.1. Hipoparatiroidismo primario.**

Se identificaron 3 pacientes con hipoparatiroidismo primario (HPP), con una prevalencia de 8.33% en la serie y ocupando el 23% de los casos de hipocalcemia. La prevalencia fue mayor en el género femenino (66.7%) en relación al género masculino (33.3%), con una relación 2:1. Uno de los casos se diagnosticó a los 3 meses de vida y 2 entre los 11 y 24 meses de edad. En una determinación posterior (7 años 8 meses), el paciente diagnosticado a los 3 meses presentó función paratiroidea normal sin tratamiento médico (considerándose una forma transitoria), mientras que los casos diagnosticados entre el primer y segundo año de la vida, presentaron un patrón de hipoparatiroidismo latente en la valoración de seguimiento.

Este comportamiento es similar a lo descrito por Cuneo y colaboradores <sup>7</sup>, y resalta la importancia de que la disfunción paratiroidea es permanente, y que, aun en casos de recuperación en la primera infancia, puede persistir en otras etapas de la vida. Es por ello que, en pacientes con antecedente de hipocalcemia transitoria, a pesar de mantener niveles de calcio normales después de suspender el tratamiento médico, la monitorización debe mantenerse en todo momento, ya que puede existir recurrencia asociada a eventos de estrés y alta demanda metabólica.<sup>7,20,21</sup>

### **A.2. Hipoparatiroidismo latente.**

Se identificaron 10 pacientes con hipoparatiroidismo latente (HPL), con una prevalencia de 27.8% en la serie y ocupando el 76.9% de los casos de hipocalcemia. La prevalencia fue mayor en el género femenino (35%) en relación al género masculino (18.75%), con una relación 2.3:1. De acuerdo a la edad de presentación, observamos HPL en 2 pacientes entre 0 y 1 año (40%), en un preescolar (9.1%), en 4 escolares (50%) y en 3 adolescentes (42.9%). En la mayoría de la series reportadas<sup>5,6,8,10</sup>, no se hace referencia acerca de los niveles de parathormona (iPTH) en relación con los niveles de calcio para estimar la prevalencia de HPL como causa de hipocalcemia. En la serie de Brauner y colaboradores<sup>3</sup> se reporta una prevalencia de 12.8% de HPL como causa de hipocalcemia (vs 76.9% en nuestra serie), la mayoría de presentación en la etapa neonatal.

Dos de los casos con HPL se presentaron en las primeras horas posteriores a la corrección de cardiopatía congénita (asociado a utilización de bomba de circulación extracorpórea). Este patrón de hipoparatiroidismo, descrito inicialmente por Cuneo y colaboradores<sup>7,20</sup>, expresa la baja capacidad de la glándula paratiroidea de responder ante la hipocalcemia. En 4 pacientes de nuestra serie, la hipocalcemia se asoció a crisis convulsivas y tetania, por lo que coincidimos con la opinión de otros autores<sup>3,7</sup> de que los pacientes con HPL deben considerarse como un hipoparatiroidismo primario real. Sin embargo, aun no está claro el hecho de mantener tratamiento médico en estos casos, ya que en la evaluación de seguimiento en nuestra serie, encontramos que el 50% presentaron normalización de los niveles de calcio, con niveles de iPTH dentro de parámetros normales, sin ningún manejo médico.

Dada la evolución tan variable de estos casos<sup>3,7,8,20</sup>, se debe considerar que estos pacientes presentan una alteración irreversible de la función paratiroidea y que, por lo tanto, presentan riesgo de presentar hipocalcemia en cualquier etapa de la vida, inclusive en la edad adulta<sup>7,20</sup>. Confirmamos el hecho de que los pacientes con HPL tienen mayor riesgo de presentar hipocalcemia en situaciones de estrés y dado que la mayoría de ellos presentan cardiopatías complejas que requieren manejo quirúrgico con circulación extracorpórea, es fundamental la vigilancia estrecha del estado de calcio sérico, durante y después del procedimiento. Los 2 pacientes reportados con HPL post-quirúrgico fueron confirmados con la del22q11.2 años después de la cirugía. De ahí la importancia del reconocimiento oportuno del síndrome para reducir la morbilidad en casos similares en un futuro.

Observamos nuevamente que la edad y el género de presentación son variables (desde la etapa neonatal hasta la adolescencia), por lo que el seguimiento de la función paratiroidea debe realizarse de manera estrecha, más aun, en los casos en los que ya se ha presentado alguna alteración previa.

En las evaluaciones de seguimiento de los pacientes con HPL se encontraron 3 casos con elevación de iPTH sin repercusión clínica ni bioquímica en los niveles de calcio sérico total, calcio ionizado, y fósforo, patrón que hemos denominado hiperparatiroidismo subclínico. Este patrón había sido reportado en otras series<sup>3</sup>, igualmente en 3 pacientes con antecedente de hipocalcemia. Esto trae consigo una nueva interrogante en el campo de la fisiopatología del síndrome de del22q11.2 para lograr comprender los mecanismos de disregulación paratiroidea y su implicación clínica.

### **A.3. Hiperparatiroidismo subclínico.**

Se identificaron 5 pacientes con hiperparatiroidismo subclínico (HiS), con una prevalencia de 13.9% en la serie y ocupando el 33.3% de los casos de disfunción paratiroidea. La prevalencia fue mayor en el género masculino (18.75%) en relación al género femenino (10%), con una relación 1.5:1. De acuerdo a la edad de presentación, observamos HiS en un paciente entre 11 y 24 meses (14.2%), en 2 preescolares (18.1%), en un escolar (12.5%) y en un adolescente (14.2%). La serie de Brauner y colaboradores<sup>3</sup> es la única que ha reportado estos hallazgos, igualmente en 5 pacientes (prevalencia 12.8%), de los cuales 3 habían presentado hipocalcemia en determinaciones previas. Los niveles de 25-OH-Vitamina D<sub>3</sub> (25-OHD) se reportan bajos o en rangos normales. Los 5 casos presentaron normocalcemia (calcio total y ionizado) y fósforo sérico normal. Para conocer el origen de estos hallazgos se debe complementar el estudio (como en la serie reportada previamente), con la medición de niveles plasmáticos de 25OHD (posible elevación compensatoria de iPTH en caso de deficiencia), calciuria y fosfaturia de 24 horas, tasa de reabsorción tubular de fosfatos e incluso medición de marcadores de recambio óseo (fracción ósea de fosfatasa alcalina, fosfatasa ácida, n-telopéptidos e hidroxiprolina), con la finalidad de evaluar la repercusión clínica real de esta elevación de iPTH.

En nuestra serie, uno de los pacientes presentó una tasa de reabsorción tubular de fosfatos baja (RTF, 79.6%), normocalcemia y niveles bajos de 25OHD, considerando un incremento en la actividad de iPTH en compensación de la deficiencia de 25OHD. Los 4 pacientes restantes presentaron niveles normales de 25OHD, RTF incrementada, 3 de ellos con hipocalcemia y uno con calcio normal, sugiriendo una disminución en la acción de iPTH.

## B) Alteraciones de la función tiroidea.

Se identificaron 11 pacientes (30.5%) con alguna forma de disfunción tiroidea. La prevalencia fue mayor en el género femenino (35%) en relación al género masculino (25%), con una relación 1.8:1. Esta prevalencia es muy superior a la reportada en series internacionales; sin embargo, hemos considerado al hipotiroidismo subclínico como parte de la disfunción tiroidea, entidad que no se ha reportado en la literatura.

Se encontraron 2 pacientes (5.55%) con diagnóstico de hipotiroidismo antes del año de edad [considerado como hipotiroidismo congénito (HC), con determinación de anticuerpos anti-tiroideos negativos]; otros 2 casos (5.55%) con diagnóstico de hipotiroidismo primario adquirido (HP), en uno de ellos (2.77%) confirmando el diagnóstico de tiroiditis de Hashimoto (TH) por la presencia de anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea (anti-TPO) y anti-tiroglobulina (anti-Tg) positivos. El resto de los pacientes (19.44%) presentaron hipertirotropinemia con niveles normales de hormonas tiroideas, considerándose diagnóstico de hipotiroidismo subclínico.

### Comparación de prevalencia de disfunción tiroidea en series internacionales

Estudio	Patología tiroidea	Prevalencia	
Ryan, et al <sup>5</sup>	1997 (n = 548)	Hipotiroidismo primario	n = 4 0.7%
Scuccimarri, et al <sup>31</sup>	1998 (n = 1)	Hipotiroidismo congénito	Reporte de caso
McDonald-McGinn, et al <sup>6</sup>	1999 (n = 352)	Enfermedad de Graves'	n = 1 0.27%
Kawame et al <sup>12</sup>	2001 (n = 5)	Enfermedad de Graves'	Reporte de casos
Choi, et al <sup>10</sup>	2005 (n = 61)	Tiroiditis de Hashimoto Enfermedad de Graves'	n = 1 1.65% n = 1 1.65%
<b>Esteva (TESIS)</b>	<b>2011 (n = 36)</b>	<b>Tiroiditis de Hashimoto</b> <b>Hipotiroidismo primario</b> <b>Hipotiroidismo congénito</b> <b>Hipotiroidismo subclínico</b>	<b>n = 1 2.77%</b> <b>n = 1 2.77%</b> <b>n = 2 5.55%</b> <b>n = 7 19.44%</b>

### **B.1. Hipotiroidismo congénito.**

Encontramos 2 casos de hipotiroidismo congénito (HC), con una prevalencia en la serie de 5.55% y ocupando el 18.2% de los casos de disfunción tiroidea. La prevalencia de acuerdo a género fue del 50% (relación 1:1). Uno de los casos se diagnosticó hace 6 años, sin siquiera tener la confirmación diagnóstica de la delección. En ambos casos, la determinación de anticuerpos anti-tiroideos fue negativa. Existen pocos reportes en la literatura<sup>31</sup> acerca de la asociación de HC con la del22q11.2; sin embargo, es una entidad que debe considerarse como parte del síndrome debido a que el tejido tiroideo deriva en parte de las células de la cresta neural de la 4ª y 5ª bolsas faríngeas<sup>33,34</sup>.

### **B.2. Hipotiroidismo subclínico.**

Se identificaron 7 pacientes con hipotiroidismo subclínico (HS), con una prevalencia de 19.44% en la serie y ocupando el 63.6% de los casos de disfunción tiroidea. La prevalencia fue mayor en el género femenino (25%) en relación al género masculino (12.5%), con una relación 2.5:1. De acuerdo a la edad de presentación, observamos HS en 1 paciente entre 0 y 1 año (33.3%), en 2 (28.5%) entre los 11 y 24 meses; en 3 preescolares (27.2%), y en un escolar (12.5%). A este respecto, no contamos con prevalencias previas para comparar, ya que en ninguna serie publicada hasta el momento se ha reportado el hipotiroidismo subclínico como parte del síndrome de del22q11.2.

Ninguno de los pacientes con HS presentó bocio ni datos clínicos de hipotiroidismo. En un paciente (menor de 1 año) se decidió iniciar tratamiento médico por el patrón de elevación progresiva de niveles de tirotropina (TSH), por máximo beneficio para garantizar un adecuado desarrollo neurológico. En 2 pacientes se realizaron anticuerpos anti-tiroideos (anti-TPO y anti-Tg), los cuales resultaron negativos.

Debemos considerar en este apartado que la hipertirotropinemia es multifactorial, contribuyendo a su elevación el estrés agudo, variaciones circadianas fisiológicas, período de ayuno menor a 4 horas previo a la toma de la muestra, fase de recuperación de enfermedad aguda, obesidad, formas leves de hipoplasia tiroidea o de enfermedad tiroidea autoinmune, entre otras. A pesar de que ningún paciente presentó bocio durante la valoración clínica y que México es considerado por la UNICEF como un país con baja prevalencia de deficiencia de yodo<sup>77</sup>, con una prevalencia de bocio endémico del 2.3%, debemos considerar esta posibilidad. Sin embargo, los pacientes provienen de un medio en el que la suplementación de yodo está garantizada.

El hipotiroidismo subclínico es una situación en la que se observan niveles normales de hormonas tiroideas, con elevación leve de los niveles de TSH (5-10 $\mu$ U/mL). Existen pocos reportes en la literatura acerca de la evolución y la repercusión clínica de esta entidad, sobre todo cuando aparece en los primeros años de vida, período de gran importancia para el desarrollo neurológico.

En un estudio prospectivo publicado por Wasniewska y colaboradores<sup>78</sup>, se estudió un grupo de 92 niños de entre 5 y 15 años, con HS "idiopático" (sin datos de patología tiroidea primaria, no bocio y anticuerpos anti-tiroideos negativos). Se dio seguimiento a dos años, encontrando al término de ese lapso normalización de los niveles de TSH en 38 pacientes (41.3%), persistencia de TSH en rangos entre 5 y 10 en 54 casos (59%) y elevación de TSH en 11 pacientes (11.9%), en el rango de 10 a 15  $\mu$ U/mL, sin repercusión clínica en cuanto a crecimiento ni presencia de sintomatología de hipotiroidismo asociada. Todos los pacientes mantuvieron niveles normales de T4 libre durante el seguimiento.

En población adulta, se han identificado como factores de riesgo para el desarrollo de hipotiroidismo manifiesto en pacientes con HS la presencia de bocio, anticuerpos anti-tiroideos positivos y los niveles basales elevados de TSH (cerca de 10  $\mu$ U/mL)<sup>79-81</sup>. Sin embargo, no existe evidencia en la literatura que sustente estos hallazgos en niños y tampoco el inicio de terapia sustitutiva en estos casos.

En 2010, Kaplowitz realizó una revisión de la literatura a este respecto, en donde realiza algunas recomendaciones acerca del manejo y seguimiento del HS en pacientes pediátricos, las cuales se citan a continuación<sup>82</sup>:

1. En ausencia de bocio, con niveles de TSH  $< 10 \mu\text{U/mL}$ , repetir niveles de TSH y T4 libre en 6 a 12 meses. Repetir el estudio dentro de las siguientes 4 semanas generalmente muestra niveles de TSH similares al basal y no provee mayor información. Los anticuerpos anti-tiroideos son de mayor utilidad con la segunda determinación de TSH y T4 libre que como una prueba de escrutinio. Si son negativos, descarta la posibilidad de una enfermedad tiroidea autoinmune, mientras que niveles altos de anticuerpos obligan a realizar una monitorización más estrecha.
2. Se ha propuesto re-evaluar las concentraciones de TSH periódicamente durante un período de 2 años (o durante más tiempo en presencia de bocio o anticuerpos anti-tiroideos positivos). Si la TSH permanece en rango entre  $5\text{-}10 \mu\text{U/mL}$ , puede considerarse que el paciente tiene una hipertirotropinemia leve y estable y no se requiere repetir pruebas de función tiroidea (PFT) a menos que aparezca bocio o que presente datos clínicos de hipotiroidismo.
3. Un paciente con TSH de  $5\text{-}10 \mu\text{U/mL}$ , sin bocio y con anticuerpos anti-tiroideos negativos tiene bajas probabilidades de desarrollar hipotiroidismo y, por lo tanto, el tratamiento médico no está justificado.
4. En pacientes en los primeros 2 años de vida, con niveles francamente normales de T4 libre pero hipertirotropinemia leve persistente ( $5\text{-}10 \mu\text{U/mL}$ ) el riesgo de retraso del desarrollo al no iniciar tratamiento aparentemente es raro (no existen ensayos clínicos que valoren si existe diferencia en caso de dar tratamiento). Si se decide iniciar tratamiento y durante la evolución se observan niveles de TSH  $< 5 \mu\text{U/mL}$ , se sugiere realizar prueba de reto aproximadamente a los 3 años, suspendiendo el tratamiento durante 1 mes y re-evaluando la función tiroidea.

Ahora, si bien las recomendaciones anteriores van dirigidas al hallazgo de HS en pacientes por demás sanos, debemos considerar que los pacientes con síndrome de del22q11.2 tienen mayor probabilidad de presentar alteraciones tiroideas, ya sea en el desarrollo (hipoplasia) o asociadas a enfermedad tiroidea autoinmune por disfunción inmunológica y falla en la regulación de la autoinmunidad.

La conducta a seguir en nuestros pacientes podría ser el realizar una segunda determinación de PFT en 3 a 4 meses posteriores a la identificación de TSH elevada. En caso de persistencia de hipertirotropinemia, se solicitan anticuerpos anti-tiroideos y de acuerdo al resultado se norma la conducta terapéutica. En caso de incremento progresivo de TSH con disminución en niveles de T4 libre, y presencia de datos clínicos de hipotiroidismo, generalmente se decide iniciar tratamiento farmacológico. Debido a la falta de evidencia que sustente que la presencia de HS en pacientes menores de 2 años no repercute sobre el desarrollo neurológico, y que estos casos podrían asociarse a algún grado de hipoplasia tiroidea, en nuestra institución se inicia tratamiento médico con levotiroxina sódica en beneficio del paciente.

### **B.3. Hipotiroidismo primario adquirido.**

Encontramos 2 casos de hipotiroidismo primario adquirido (HP), con una prevalencia en la serie de 5.55% y ocupando el 18.2% de los casos de disfunción tiroidea. La prevalencia de acuerdo a género fue del 50% (relación 1:1). Un caso corresponde a una paciente femenina de 8 años 10 meses de edad, que presenta velocidad de crecimiento baja, sin otros datos clínicos de hipotiroidismo, TSH 49.5 mU/mL, con niveles normales de T4 libre (1.14ng/dL). En ella está pendiente el resultado de los anticuerpos anti-tiroideos. El segundo caso, un paciente de 16 años 4 meses, se confirmó el diagnóstico de tiroiditis de Hashimoto (TH) por la presencia de anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea (anti-TPO) y anti-tiroglobulina (anti-Tg) positivos. Aun cuando son 2 casos, la prevalencia en la serie es mayor a la reportada en la literatura (5.5% vs 1.65%).

### C) Alteraciones del crecimiento.

En este apartado, se clasificaron los hallazgos en 4 grupos:

1. Falla en el crecimiento.
2. Talla baja.
3. Restricción del crecimiento intrauterino.
4. Probable deficiencia de hormona de crecimiento.

De los 36 pacientes evaluados, 14 (38.88%) presentaron falla en el crecimiento, 13 (36.11%) talla baja, 10 (27.8%) tenían antecedente de restricción del crecimiento intrauterino, y 7 (19.4%) presentaron datos sugestivos de deficiencia de hormona de crecimiento.

#### Comparación de prevalencia de alteraciones del crecimiento en series internacionales.

Estudio	Talla Baja	IGF-1	Deficiencia de HC	RCIU
Ryan, et al <sup>5</sup>	1997 (n = 158)	< P3 = 36% < P 50 = 83%		Peso < P3 = 36% Peso < P 50 = 83%
McDonald-McGinn, et al <sup>6,24</sup>	1999 (n = 104)	< P 5 = 39%	4%	
Brauner, et al <sup>3</sup>	2003 (n = 35)	- 2DE = 23%*	- 2DE = 37%*	Peso - 2DE = 22% Talla - 2DE = 17%
Choi, et al <sup>10</sup>	2005 (n = 61)	< P 3 = 16.5%		Peso < P3 = 26.2%
<b>Esteva (TESIS)</b>	<b>2011 (n = 36)</b>	<b>&lt; P3 = 36.11%</b> <b>FC = 38.8%</b>	<b>- 2DE = 19.44%</b>	<b>19.4%<sup>[1]</sup></b> <b>RCIU = 28.7%</b> <b>Peso - 2DE = 22.2%</b> <b>Talla - 2DE = 25.0%</b>

\* - 2DE = Talla baja más de 2 desviaciones estándar debajo de P50, IGF-1 más de 2 desviaciones estándar debajo de valor normal para edad y género.

P3,P5,P50: Percentila 3, 5 y 50 para edad y género de acuerdo a gráficas de NCHS/CDC.

FC = Falla en el crecimiento; IGF-1: Factor de crecimiento parecido a insulina-1; HC: Hormona de crecimiento; RCIU: Restricción del crecimiento intrauterino.

[1] Probable deficiencia de HC. Pendiente realizar curva de doble estímulo para confirmación.

Las prevalencias de talla baja y restricción del crecimiento intrauterino son muy similares a las reportadas en la literatura internacional. Los casos con sospecha de deficiencia de hormona de crecimiento ocupan el 19.4%, prevalencia muy superior a la reportada previamente por McDonald-McGinn y colaboradores<sup>6,24</sup>. Sin embargo, aun no se han realizado curvas de doble estímulo para la confirmación del diagnóstico.

### **C.1. Falla en el crecimiento.**

En la serie (n = 36), la prevalencia de falla en el crecimiento (FC) fue de 50% en el género masculino (8/16) y 30% en el femenino (6/20). La causa más frecuente de FC fue la RCIU presentándose con una frecuencia de 13.9%; le siguen la probable deficiencia de hormona de crecimiento (11.1%) las infecciones recurrentes (8.33%), trastornos de la alimentación (2.78%) e hipotiroidismo primario adquirido (2.78%). Tabla 10. Todos los pacientes presentaban alguna forma de cardiopatía congénita, sin encontrarse relación entre la falla para crecer y el tipo o la gravedad de la misma.

### **C.2. Talla Baja.**

En la serie (n = 36), la prevalencia de talla baja (TB) fue de 45% en el género femenino (9/20) y 25% en el masculino (4/16). La causa más frecuente de TB fue la RCIU presentándose con una frecuencia de 16.7%; le siguen la probable deficiencia de hormona de crecimiento (11.1%), trastornos de la alimentación (2.78%), hipotiroidismo primario adquirido (2.78%) y variantes normales del crecimiento (talla baja familiar, 2.78%). No se identificó en ningún caso un patrón de retraso constitucional del crecimiento, la cual se ha reportado como una forma frecuente de talla baja en estos pacientes<sup>25</sup>.

### **C.3. Restricción del crecimiento intrauterino (RCIU).**

En la serie (n = 36), la prevalencia de RCIU fue de 35% en el género femenino (25% de RCIU no recuperado y 10% de RCIU recuperado) y 18.75% en el género masculino (6.25% de RCIU no recuperado y 12.5% de RCIU recuperado). La RCIU se ha identificado como una de las causas más frecuentes de talla baja y falla en el crecimiento en pacientes con síndrome de del22q11.2, con prevalencias entre 22 y 36%<sup>3-5</sup>, lo cual coincide con los hallazgos en nuestra serie, con prevalencia del 27.8%, identificándose como la primera causa de falla en el crecimiento (35.7% de los casos) y de talla baja (46.1% de los casos).

### **C.4. Probable deficiencia de hormona de crecimiento (PDHC).**

Se identificaron 7 pacientes (19.44%: 5 femeninos, 13.88% y 2 masculinos, 5.55%) con talla baja, falla en el crecimiento, niveles de IGF-1 bajos y edad ósea retrasada, lo cual sugiere deficiencia de hormona de crecimiento. En 2 casos se asocia a la presencia de RCIU, sin embargo el déficit de talla y la velocidad de crecimiento en ambos están muy comprometidas. En un paciente masculino se asocian los datos auxológicos antes mencionados con la presencia de tiroiditis de Hashimoto; sin embargo, a pesar de adecuada sustitución con hormonas tiroideas, persiste con velocidad de crecimiento y niveles de IGF-1 bajos. Hasta el momento, no ha sido posible realizar los estudios de estimulación para valorar la secreción de hormona de crecimiento para confirmar la sospecha clínica.

La deficiencia de hormona de crecimiento (DHC) fue reportada por Weinzimer y colaboradores en 1998<sup>14</sup>, en 4 pacientes, con una prevalencia estimada del 4% (En caso de confirmarse, la prevalencia en nuestra serie sería del 19.4%). Se inició tratamiento con hormona de crecimiento recombinante en 3 pacientes, mostrando mejoría sustancial en la velocidad de crecimiento y recuperación de la talla. A este respecto, es importante considerar que si bien el tratamiento con hormona de crecimiento (HC) estaría indicado para mejorar el pronóstico de talla en los pacientes confirmados con deficiencia, en nuestra población, el 80% de los pacientes con sospecha de deficiencia de HC tiene una cardiopatía compleja. Dados los efectos de la HC, su utilización podría contribuir a la presencia de hipertrofia ventricular, conllevando a mayor compromiso cardiovascular. Por lo que es fundamental la valoración integral del paciente en conjunto con el servicio de cardiología para otorgarle el máximo beneficio a su salud.

## **IX. CONCLUSIONES.**

El síndrome de del22q11.2 tiene gran trascendencia en la endocrinología clínica. Podemos apreciar la gran variabilidad de presentación de disfunción paratiroidea, presentándose con mayor frecuencia en la etapa neonatal, por lo que es fundamental su reconocimiento para instaurar manejo oportuno y evitar complicaciones. El seguimiento de la función paratiroidea debe realizarse periódicamente a lo largo de la vida del paciente, ya que las alteraciones pueden presentarse en cualquier momento, muchas veces asociadas a situaciones de alta demanda metabólica. Por esto mismo, se debe instruir al paciente y sus familiares acerca de los datos clínicos de hipocalcemia para su reconocimiento temprano.

Lo mismo ocurre con las alteraciones tiroideas. La edad de presentación más frecuente en nuestra serie fue la etapa preescolar, aunque pueden presentarse desde el nacimiento hasta la adolescencia. Evidenciamos una alta prevalencia de hipotiroidismo subclínico y el seguimiento en estos casos nos ayudará a entender el comportamiento y la repercusión clínica que pueda llegar a tener, ya que, en el contexto del síndrome de del22q11.2 en donde puede haber alteraciones de la morfogénesis tiroidea o bien alteración autoinmunitaria, existe una mayor posibilidad de desarrollo de hipotiroidismo manifiesto (probablemente algo similar a lo que ocurre en el síndrome de Down). Es recomendable por ello realizar una evaluación de la función tiroidea en todos los pacientes con síndrome de del22q11.2, y en los casos en que se encuentre función normal, la revaloración se realizará únicamente en los casos que presenten datos clínicos sugestivos de hipo o hipertiroidismo.

Los pacientes con síndrome de del22q11.2 pueden presentar alteración en el crecimiento de origen multifactorial, tanto por las malformaciones y patologías asociadas (cardíacas, renales, gastrointestinales, genitourinarias, infecciones recurrentes por estado de inmunodeficiencia) como por alteraciones en la función tiroidea y en la secreción de hormona de crecimiento. Por ello, es fundamental el manejo multidisciplinario de estos pacientes, para identificar e instaurar manejo de las comorbilidades asociadas que pueden contribuir a la falla en el crecimiento.

Como pediatras y endocrinólogos, estamos obligados a vigilar el crecimiento en cada visita médica, con la finalidad de identificar oportunamente los patrones anormales. Dada la alta prevalencia de restricción del crecimiento intrauterino en los pacientes con síndrome de del22q11.2, es fundamental consignar la somatometría al nacimiento para identificar los casos no recuperados y valorar inicio de terapia con hormona de crecimiento, de acuerdo al estado clínico del paciente.

Se ha propuesto por consenso internacional que deberían crearse tablas y gráficas de crecimiento específicas para el síndrome de del22q11.2; sin embargo, en nuestra serie observamos que el 63.9% presentaron crecimiento normal, adecuado para la talla blanco familiar, por lo que no debemos abordar la talla baja en estos pacientes como “talla baja genética”, ya que todos los casos identificados con falla en el crecimiento y talla baja se asociaron a una causa orgánica potencialmente tratable.

## X. REFERENCIAS.

1. DiGeorge AM. **Congenital absence of the thymus and its immunological consequences concurrence with congenital hypoparathyroidism.** *Birth Def Orig Art Ser* 1968;IV:116-21
2. Robin NH, Shprintzen RJ. **Defining the clinical spectrum of deletion 22q11.2.** *J Pediatr* 2005;147:90-6
3. Brauner R, Le Harivel de Gonneville A, Kindermans C, Le Bidois J, Prieur M, Lyonnet S, Souberbielle JC **Parathyroid function and growth in 22q11.2 deletion syndrome.** *The Journal of Pediatrics* May 2003 (Vol. 142, Issue 5, Pages 504-508)
4. McDonald-McGinn DM, LaRossa D, Goldmuntz E, Sullivan K, Eicher P, Gerdes M, Moss E, Wang P, Solot C, Schultz P, Lynch D, Bingham P, Keenan G, Weinzimer S, Ming JE, Driscoll D, Clark BJ, Markowitz R, Cohen A, Moshang T, Pasquariello P, Randall P, Emanuel BS, Zackai E. **The 22q11.2 Deletion: Screening, Diagnostic Workup, and Outcome of Results; Report on 181 Patients.** 1997 *Genet Test* 1:99 –108.
5. Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI, Philip N, Levy A, et al. **Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study.** 1997 *J Med Genet* 34:798–804.
6. McDonald-McGinn DM, Kirschner R, Goldmuntz E, Sullivan K, Eicher P, Gerdes M, Moss E, Wang P, Solot C, Jacobs I, Handler S, Knightly C, Heher K, Wilson M, Ming JE, Grace K, Driscoll D, Pasquariello P, Randall P, Larossa D, Emanuel BS, Zackai EH. **The Philadelphia story: the 22q11.2 deletion: report on 250 patients.** *Genet Couns* 1999 10:11–24.
7. Cuneo BF, Driscoll DA, Gidding SS, Langman CB. **Evolution of Latent Hypoparathyroidism in Familial 22q11 Deletion Syndrome.** *Am J Med Genet.*1997;69:50-55
8. Hiéronimus S, Bec-Roche M, Pedoutour F, Lambert JC, Wagner-Malher K, Mas JC, Sadoul JL, Fénichel P. **The spectrum of parathyroid gland dysfunction associated with the microdeletion 22q11** 2006 *Eur J Endocrinol.* 155(1):47-52.
9. Repetto, GM, et al. **Clinical features of chromosome 22q11.2 microdeletion syndrome in 208 Chilean patients.** *Clin Genet* 2009 76;465-470
10. Choi JH, Shin YL, Kim GH, Seo EJ, Kim Y, Park IS, Yoo HW. **Endocrine manifestations of chromosome 22q11.2 microdeletion syndrome.** 2005. *Horm Res.*63(6):294-99.
11. Preece JM, Smith RA. **Thyroid disease in children with 22q11.2 deletion syndrome.** *The Journal of Pediatrics* August 2002 Vol. 141, Issue 2, Page 297
12. Kawame H, Adachi M, Tachibana K, Kurosawa K, Ito F, Gleason MM, Weinzimer S, Levitt-Katz L, Sullivan K, McDonald-McGinn DM. **Graves' disease in patients with 22q11.2 deletion.** *The Journal of Pediatrics* December 2001 Vol. 139, Issue 6, Pages 892-895
13. Kawamura T, Nimura I, Hanafusa M, et al. **DiGeorge syndrome with Graves' disease: A case report.** *Endocr J* 2000; 47:91-95
14. Weinzimer SA, McDonald-McGinn DM, Driscoll DA, et al. **Growth hormone deficiency in patients with 22q11.2 deletion: expanding the phenotype.** *Pediatrics* 1998;101:929-932

15. Weinzimer SA. **Endocrine aspects of the 22q11.2 deletion syndrome.** *Gen Med* 2001; 3(1):19-23.
16. Elder DA, Kaiser-Rogers K, Aylsworth AS, Calikoglu AS. **Type I diabetes mellitus in a patient with chromosome 22q11.2 deletion syndrome.** *Am J Med Genet* 2001; 101:17-19
17. DiGeorge AM. **Discussions on a new concept of the cellular basis of immunity.** *The Journal of Pediatrics* 1965; 147:90-96
18. Greig F, Paul E, DiMartino-Nardi J, Saenger P **Transient congenital hypoparathyroidism: resolution and recurrence in chromosome 22q11. deletion.** *J Pediatr* 1996. 128: 563-567
19. Scire G, Dallapiccola B, Lannetti P. **Hypoparathyroidism as the major manifestation in two patients with 22q11 deletions.** *Am J Med* 1994 52: 478-482.
20. Cuneo BF, Langman CB, Ilbawi MN, Ramakrishnan V, Cutilletta A, Driscoll DA. **Latent hypoparathyroidism in children with conotruncal cardiac defects.** *Circulation* 1996;93:1702–1708.
21. Cardenas-Rivero N, Chernow B, Stoiko MA, Nussbaum SR, Todres ID. **Hypocalcemia in critically ill children.** *J Pediatr* 1989;114:946 –951.
22. Makita Y, Masuno M, Imaizumi K, Tachibana K, Kuroki Y, Kurahashi H. **Idiopathic hypoparathyroidism in two patients with 22q11 microdeletion.** *J Med Genet* 1995;32:669.
23. Sykes KS, Bachrach LK, Siegel-Bartelt J, Ipp M, Kooh SW, Cytrynbaum C. **Velocardiofacial syndrome presenting as hypocalcemia in early adolescence.** *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151:745–747.
24. Hasegawa T, Hasegawa Y, Yokoyama T, Koto S, Asamura S, Tsuchiya Y. **Unmasking of latent hypoparathyroidism in a child with partial DiGeorge syndrome by ethylenediamine-tetraacetic acid infusion.** *Eur J Pediatr* 1993;152:316 –318.
25. Goldberg R, Motzkin B, Marion R, Scambler PJ, Shprintzen JR, **Velo-cardio-facial syndrome: a review of 120 patients.** *Am J Genet* 1993;45: 313-319.
26. Motzkin B, Marion R, Goldberg R, Shprintzen R, Saenger P. **Variable phenotypes in velocardiofacial syndrome with chromosomal deletion.** *J Pediatr* 1993;123:406–410.
27. Young D, Shprintzen RJ, Goldberg RB. **Cardiac malformations in the velocardiofacial syndrome.** *Am J Cardiol* 1980;46:643– 648.
28. Shprintzen RJ, Goldberg RB, Young D, Wolford L. **The velo-cardio-facial syndrome: a clinical and genetic analysis.** *Pediatrics* 1981;67:167–172.
29. Robinson HR Jr, **DiGeorge's or the III-IV pharyngeal pouch syndrome. Pathology and a theory of pathogenesis.** *Perspect Pediatr Pathol* 1975;173-204
30. Adachi M, Tachibana K, Masuno M, et al **Clinical characteristics of children with hypothyroidism due to 22q11.2 microdeletion.** *Eur J Pediatr* 1998;157: 34-38
31. Scuccimarri R, Rodd C. **Thyroid abnormalities as a feature of DiGeorge syndrome: a patient report and review of the literature.** *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998;11:273–276
32. Etzioni A, Pollack S. **Autoimmune phenomena in DiGeorge Syndrome.** *Isr J Med Sci.* 1994;30:853

33. Burke B, Johnson D, Gilbert E, Drut R, Ludwig J, Wick M. **Thyrocalcitonin-containing cells in the DiGeorge anomaly.** *Hum Pathol* 1987;18:355–360.
34. Williams E, Toyn C, Harach H. **The ultimobranchial gland and congenital thyroid abnormalities in man.** *J Pathol* 1989;159:135–141.
35. Shprintzen RJ **Velo-cardio-facial syndrome.** In: Cassidy SB, Allanson J, eds. *Management of genetic syndromes.* 2<sup>nd</sup> ed. New York: Wiley; 2004 p 615-32.
36. Shprintzen RJ, Goldberg RB, Lewin ML, Sidoti EJ, Berkman MD, Argamaso RV, et al. **A new syndrome involving cleft palate, cardiac anomalies, typical facies, and learning disabilities: velo-cardio-facial syndrome.** *Cleft Palate J* 1978;15:56-62
37. Sedlačková E. **The syndrome of the congenital shortening of the soft palate.** *Cas Lek Ces* 1955;94:1304-7
38. Sedlačková E. **The syndrome of the congenitally shortened velum: the dual innervation of the soft palate.** *Folia Phoniatr* 1967;19:441-50
39. de la Chapelle A, Herva R, Koivisto M, Aula P. **A deletion in chromosome 22 can cause Di George Syndrome.** *Hum Genet* 1981;57:253-6.
40. Scambler PJ, Kelly D, Lindsay E, Williamson R, Goldberg R, Shprintzen R, et al. **Velo-cardio-facial syndrome associated with chromosome 22 deletions encompassing the Di George locus.** *Lancet.* 1992; 339:1138-9.
41. Driscoll DA, Salvin J, Sellinger B, Budarf ML, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, et al. **Prevalence of 22q11 microdeletions in Di George and velocardiofacial syndrome: implications for genetic counseling and prenatal diagnosis.** *J Med Genet* 1993;30:813-7.
42. Carey AH, Kelly D, Halford S, Wadey R, Wilson D, Goodship J, et al. **Molecular genetic study of the frequency of monosomy 22q11 in Di George syndrome.** *Am J Hum Genet* 1992;51:964-70
43. Driscoll DA, Budarf ML, Emanuel BS. **A genetic etiology for Di George syndrome consistent deletions and microdeletions of 22q11.** *Am J Hum genet* 1992;50:924-33.
44. Driscoll DA, Spinner NB, Budarf ML, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Goldberg RB, et al. **Deletions and microdeletions of 22q11.2 in velo-cardio-facial syndrome.** *Am J Med Genet* 1992;44:261-8
45. Hou JW, Wang JK, Tsai WY, Chou CC, Wang TR. **CATCH 22: deletion of locus 22q11 in velocardiofacial syndrome, Di George anomaly, and nonsyndromic conotruncal defects.** *J Formos Med Assoc* 1997;96:419-23.
46. Matsuoka R, Takao A, Kimura M, Imamura S, Kondo C, Joh-o K, et al. **Confirmation that the conotruncal anomaly face syndrome is associated with a deletion within 22q11.2** *Am J Genet* 1994;53:285-9
47. Scambler PJ, Carey AH, Wyse RK, Roach S, Dumanski JP, Nordenskjold M, et al. **Microdeletions within 22q11 associated with sporadic and familial Di George syndrome.** *Genomics* 1991;10:201-6.
48. Rope AF, Cragun DL, Saal HM, Hopkin RJ. **DiGeorge Anomaly in the Absence of Chromosome 22q11.2 deletion.** *J Pediatr* 2009;155(4): 560-66.
49. Wilson DI, Burn J, Scambler P, Goodship J. **DiGeorge Syndrome: part of CATCH 22.** *J Med Genet* 1993;30:852-6

50. Lindsay EA, Goldberg R, Jurecic V, Morrow B, Carlson C, Kucherlapati RS, Shprintzen RJ, Baldini A. **Velo-cardio-facial syndrome: frequency and extent of 22q11 deletions.** *Am J Med Genet* 1995; 57:514-522
51. Kimber WL, Hsieh P, Hirotsune S, Yna-Paylor L, Sutherland HF, Chen A. **Deletion of 150kb in the minimal DiGeorge/Velocardiofacial syndrome clinical region in mouse.** *Hum Molec Genet* 1999. 8912:229-2237.
52. Carlson C, Papolos D, Pandita RK, et al. **Molecular analysis of velo-cardio-facial syndrome patients with psychiatric disorders.** *Am J Hum Genet* 1997;60:851-859
53. Shprintzen RJ. **Velo-cardio-facial syndrome: 30 years of study.** *Dev Disabil Res Rev* 2008 14 3-10
54. Yamagishi H. **The 22q11.2 deletion syndrome.** *Keio J Med* 2002 51:77-88
55. Emanuel BS, Budarf BS, Scambler PJ, 1998. **The genetic basis of conotruncal heart defects: the chromosome 22q11.2 deletion.** In: Rosenthal N, Harvey R (eds) *Heart Development*, Academic Press
56. Scambler PJ. **The 22q11.2 deletions syndromes.** *Hum Mol Genet* 2000;9:2421-2426.
57. Kobrynski LJ, Sullivan KE. **Velocardiofacial syndrome, DiGeorge Syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes.** *Lancet* 2007;370:1443-1452.
58. Yamagishi H, Ishii C, Maeda J, Kojima Y, Matsuoka R, Kimura M, Takao A, Momma K, Matsuo N. **Phenotypic discordance in monozygotic twins with 22q11.2 deletion.** *Am J Genet* 1998; 78:319-321
59. Lindsay EA, Halford S, Wadey R, Scambler PJ, Baldini A, **Molecular cytogenetic characterization of the DiGeorge syndrome region using fluorescent in situ hybridization.** *Genomics* 1997 17: 403-407.
60. Levy A, Demezuk S, Aurias A, Depetris D, Mattei MG, Philip N, **Interstitial 22q11 microdeletion excluding the ADU breakpoint in a patient with DiGeorge syndrome.** *Hum Molec Genet* 1995; 4:2417-2419.
61. Rizzu P, Lindsay EA, Taylor C, et al, **Cloning and comparative mapping of a gene from the commonly deleted region of DiGeorge and Velocardiofacial syndromes conserved in C. elegans.** *Mamm Genome* 1996; 7:639-643.
62. Cuneo BF. **22q11.2 deletion syndrome: DiGeorge, velocardiofacial and conotruncal anomaly face syndromes.** *Curr Opin Pediatr* 2001 13: 465-472.
63. Yamagishi H, Garg V, Matsuoka R, et al, **A molecular pathway revealing a genetic basis for human cardiac and craniofacial defects.** *Science* 1999; 283:1158-1161.
64. Guris DL, Fantes J, Tara D, Druker BJ, Imamoto A. **Mice lacking the homologue of the human 22q11.2 gene CRKL phenocopy neurocristopathies of DiGeorge syndrome** *Nat Genet* 2001; 27:293-298
65. Merscher S, Funke B, Epstein JA, et al. **TBX1 is for cardiovascular defects in velo-cardio-facial/DiGeorge syndrome.** *Cell* 2001 10: 619-629
66. Jerome LA, Papaioannou VE. **Di George syndrome phenotype in mice mutant for the T-box gene, Tbx1.** *Nat Genet* 2001; 27: 286-291.
67. Kimber WL, Hsieh P, Hirotsune S, Yna-Paylor L, Sutherland HF, Chen A, **Deletion of 150kb in the minimal DiGeorge/Velocardiofacial syndrome clinical region in mouse.** *Hum Molec Genet* 1999 8912: 2229-2237.

68. Paylor R, McIlwan KL, McAninch R, et al **Mice deleted for the DiGeorge/velocardiofacial syndrome region show abnormal sensorimotor gating and learning and memory impairments.** *Hum Mol Genet* 2001 10: 2645-2650.
69. Grossman, MH, Emanuel BS, Budarf ML. **Chromosomal mapping of the human catechol-O-methyltransferase gene to 22q11.1-q11.2.** *Genomics* 1992; 12:822-825
70. Coman IL, et al. **The effects of gender and catechol-O-methyltransferase (COMT) Val108/158Met polymorphism on emotion regulation in velo-cardio-facial syndrome (22q11.2 deletion syndrome): An fMRI study.** *Neuroimage* 2010
71. Wozniak A, Wolnik-Brzozowska D, Wisniewska M, Glazar R, Materna-Kiryluk A, Moszura T, Badura-Stronka M, Skolozdrzy J, Krawczynski M, Zeyland J, Bobkowski W, Slomski R, Latos-Bielenska A, Siwinska A. **Frequency of 22q11.2 microdeletion in children with congenital heart defects in Western Poland.** *BCM Pediatrics* 2010; 10:88
72. Botto, LD et al. **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
73. Roberts C, Ivins SM, James CT, Scambler PJ. **Retinoic acid down-regulates Tbx1 expression in vivo and in vitro.** *Dev Dyn* 2005; 232:928-938
74. García D, García R. **Recent advances in the pathogenesis of diabetic embryopathy.** *Rev Med Chil* 2009 137(12):1627-35
75. Márquez Quiroz LC. **Análisis clínico y citogenético molecular en pacientes con diagnóstico clínico de síndrome velocardiofacial atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de junio 2008 a mayo 2010.** TESIS PARA OBETENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN GENÉTICA MÉDICA. 2010 (53)
76. Georg Brabant G, von zur Mühlen A, Christian Wüster C, Ranke MB, Kratzsch J, Wieland Kiess W, Ketelslegers JM, Wilhelmsen L, Hulthén L, Saller B, Mattsson A, Wilde J, Schemer R, Peter Kann P. **Serum Insulin-Like Growth Factor I Reference Values for an Automated Chemiluminescence Immunoassay System: Results from a Multicenter Study.** *Horm Res* 2003;60:53–60
77. **International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders**
78. Wasniewska M, Salerno M, Cassio A, Corrias A, Aversa T, Zirilli G, Capalbo D, Bal M, Mussa A, De Luca F **Prospective evaluation of the natural course of idiopathic subclinical hypothyroidism in childhood and adolescence** *European Journal of Endocrinology.* 2009;160 417–421
79. Huber G, Staub JJ, Meier C, Mitrache C, Guglielmetti M, Huber P & Braverman LE. **Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies.** *J Clin Endocrinol Metab* 2002 87 3221–3226.
80. Diez JJ, Iglesias P & Burman KD. **Spontaneous normalization of thyrotropin concentrations in patients with subclinical hypothyroidism.** *J Clin Endocrinol Metab* 2005 90 4124–4127.
81. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SC & Sheppard MC. **Prevalence and follow-up of abnormal thyrotropin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom.** *Clinical Endocrinology* 1991 34 77–83.
82. Kaplowitz PB. **Subclinical Hypothyroidism in Children: Normal Variation or Sign of a Failing Thyroid Gland?** *International Journal of Pediatric Endocrinology.* Vol 2010. 1-8

## XI. APÉNDICE I: Valores de referencia

### I: PERFIL DE METABOLISMO DE CALCIO

Parámetro	Unidades convencionales	Sistema Internacional
<b>Calcio Ionizado (iCa)</b>		
Recién nacido < 36 hr	4.20-5.48 mg/dL	1.05-1.37 mmol/L
Recién nacido 36-48 hr	4.40-5.68 mg/dL	1.10-1.42 mmol/L
1 - 18 años	4.80-5.52 mg/dL	1.20-1.38 mmol/L
Adulto	4.64-5.28 mg/dL	1.16-1.32 mmol/L
<b>Calcio Total (Ca<sup>2+</sup>)</b>		
Pretérmino < 37 SDG	6.2-11 mg/dL	1.6-2.8 mmol/L
A término < 10 días	7.6-10.4 mg/dL	1.9-2.6 mmol/L
10 días - 24 meses	9.0-11.0 mg/dL	2.3-2.8 mmol/L
2 - 12 años	8.8-10.8 mg/dL	2.2-2.7 mmol/L
> 12 años	8.4-10.5 mg/dL	2.1-2.6 mmol/L
<b>Fósforo (P)</b>		
Recién nacido	4.5-9.0 mg/dL	1.45-2.91 mmol/L
10 días – 24 meses	4.5-6.7 mg/dL	1.45-2.16 mmol/L
24 meses – 12 años	4.5-5.5 mg/dL	1.45-1.78 mmol/L
> 12 años	2.7-4.5 mg/dL	0.87-1.45 mmol/L
<b>Magnesio (Mg<sup>2+</sup>)</b>	1.3-2.0 mg/dL	0.65-1.0 mmol/L
<b>Paratohormona intacta (iPTH)</b>	15-65 pg/mL	

### II. PRUEBAS DE FUNCIÓN TIROIDEA

Parámetro	Unidades convencionales	Sistema Internacional
<b>Triyodotironina total (T3 total)</b>		
<b>Pretérmino</b>		
26 – 30 SDG	24 – 132 ng/dL	
> 30 SDG (3-4 días)		
<b>Pacientes a término</b>		
1 a 3 días	89 – 405 ng/dL	
1 semana	91 – 300 ng/dL	
1 – 11 meses	85 – 250 ng/dL	
<b>Prepúberes</b>	119 – 218 ng/dL	
<b>Púberes</b>		
11 – 17 años	80 – 185 ng/dL	
<b>Adultos</b>	50 – 170 ng/dL	

## II. PRUEBAS DE FUNCIÓN TIROIDEA (Cont.)

Parámetro	Unidades convencionales	Sistema Internacional
<b>Tiroxina total (T4 total)</b>		
<b>Pretérmino</b>		
26 – 30 SDG		
> 30 SDG (3-4 días)	2.6 – 14 µg/dL	
<b>Pacientes a término</b>		
1 a 3 días	8.2 – 19.9 µg/dL	
1 semana	6.0 – 15.9 µg/dL	
1 – 11 meses	6.1 – 14.9 µg/dL	
<b>Prepúberes</b>		
12 meses – 2 años	6.8 – 13.5 µg/dL	
3 – 9 años	5.5 – 12.8 mg/dL	
<b>Púberes</b>		
11 – 17 años	4.9 – 13.0 µg/dL	
<b>Adultos</b>		
	4.2 – 13.0 µg/dL	

Parámetro	Unidades convencionales	Sistema Internacional
<b>Tiroxina libre (T4 libre)</b>		
<b>Pretérmino</b>		
26 – 30 SDG		
> 30 SDG (3-4 días)	0.4 – 2.8 ng/dL	
<b>Pacientes a término</b>		
3 días	2.0 – 4.9 ng/dL	
1 – 11 meses	0.9 – 2.6 ng/dL	
<b>Prepúberes</b>		
	0.8 – 2.2 ng/dL	
<b>Púberes y adultos</b>		
	0.8 – 2.3 ng/dL	

Parámetro	Unidades convencionales	Sistema Internacional
<b>Hormona Estimulante de Tiroides (Tirotopina, TSH)</b>		
<b>Pretérmino</b>		
26 – 32 SDG		
> 32 SDG (3-4 días)	0.8– 6.9 µU/mL	
<b>Pacientes a término</b>		
Recién nacido	Los niveles se elevan en los primeros 15 a 60 minutos de vida alcanzando niveles de 25 a 60 µU/mL en los primeros 30 minutos, declinando rápidamente en la primera semana hasta los valores normales	
4 días	1.3 – 16.0 µU/mL	
1 – 11 meses	0.9 – 7.7 µU/mL	
<b>Prepúberes</b>		
	0.6 – 5.5 µU/mL	
<b>Púberes y adultos</b>		
	0.5 – 4.8 µU/mL	

### III. CRECIMIENTO

#### III.1: Valores de referencia de IGF-1 en el primer año de vida

Factor de crecimiento parecido a insulina (IGF-1)*		
	Pacientes a término	Pacientes pretérmino
<b>Nacimiento</b>	15 – 109 ng/mL	21 – 93 ng/mL
<b>1 día – 2 meses</b>	15 – 109 ng/mL	23 – 163 ng/mL
<b>3 – 4 meses</b>	7 – 124 ng/mL	23 – 171 ng/mL
<b>5 – 6 meses</b>	7 – 93 ng/mL	15 – 132 ng/mL
<b>7 – 11 meses</b>	15 – 101 ng/mL	15 – 179 ng/mL

\* Valor mínimo corresponde a – 2DE; Valor máximo corresponde a + 2DE  
DE = Desviación Estándar

#### III.2: Valores de referencia de IGF-1

	Edad (años)**																	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
<b>Total (IGF-1, ng/mL)</b>																		
+ 2 DE	154	151	159	176	203	239	284	336	395	457	518	572	614	638	639	615	581	548
+ 1DE	101	98	104	118	139	168	204	248	297	349	401	448	485	506	506	486	456	427
Promedio	60	58	63	73	89	111	140	175	215	259	302	342	373	391	391	374	348	324
- 1 DE	31	30	33	40	51	68	90	117	149	184	220	252	278	294	294	279	258	238
- 2 DE	13	12	14	18	26	37	52	72	96	124	152	179	200	212	213	201	183	167
<b>Masculino (IGF-1, ng/mL)</b>																		
+ 2 DE	136	133	138	152	173	203	240	285	336	392	449	504	552	588	608	608	586	554
+ 1DE	90	87	91	102	119	143	173	210	253	300	349	396	438	470	487	487	468	440
Promedio	54	53	55	63	76	95	119	149	184	223	264	304	340	367	382	382	365	341
- 1 DE	29	28	30	35	44	58	76	99	127	159	193	226	256	279	292	292	278	257
- 2 DE	13	12	13	16	22	31	44	62	83	107	134	162	186	205	216	216	204	187
<b>Femenino (IGF-1, ng/mL)</b>																		
+ 2 DE	178	175	184	205	235	276	327	386	450	515	577	629	665	678	663	622	582	546
+ 1DE	117	115	122	137	162	195	236	285	339	394	447	492	523	534	521	486	451	421
Promedio	70	69	74	86	104	130	163	202	246	292	336	374	401	410	399	369	340	314
- 1 DE	37	36	40	48	61	80	105	135	170	208	244	276	297	305	296	271	247	226
- 2 DE	16	15	17	22	31	44	62	84	111	140	169	194	212	219	211	191	171	154

\*\* Modificado de Brabant G, et al Horm Res 2003;60:53–60<sup>76</sup>

### III. CRECIMIENTO (Cont.)

#### III.3: Valores de referencia de Proteína de unión a IGF 3 (IGFBP-3)

Grupo etario	Rango (mg/L)	Promedio (mg/L)
<b>Pretérmino</b>		
0 días – 1 mes	0.3 – 1.4	0.9
2 – 3 meses	0.9 – 2.3	1.6
4 – 5 meses	0.4 – 2.2	1.5
6 – 11 meses	1.0 – 2.3	1.5
<b>A término</b>		
0 días – 1 mes	0.4 – 1.7	0.9
2 – 3 meses	0.5 – 2.1	1.3
4 – 5 meses	0.6 – 2.4	1.4
6 – 11 meses	0.5 – 2.4	1.4
<b>Niños</b>		
12 meses – 4 años	0.8 – 3.0	2.1
5 – 6 años	1.5 – 3.4	2.4
7 – 8 años	2.1 – 4.2	3.0
9 – 11 años	2.0 – 4.8	3.3
12 – 13 años	2.1 – 6.2	3.8
14 – 15 años	2.2 – 5.9	4.2
16 – 18 años	2.5 – 4.8	3.8
<b>Adultos</b>		
19 – 30 años	2.0 – 4.2	3.0
31 – 70 años	1.9 – 3.6	2.7