



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**“PREVALENCIA Y SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON  
CARDIOPATÍA Y DELECIÓN DEL CROMOSOMA 22Q11.2 EN  
EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA”**

TESIS  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA:

**DR. GUSTAVO HUMBERTO PENICHE GONZÁLEZ**

TUTORES:

DR. JESÚS DE RUBENS FIGUEROA  
DRA. VICTORIA DEL CASTILLO RUÍZ  
DRA. LUISA DÍAZ GARCÍA



**INP** MÉXICO, D.F.

30 DE ENERO DE 2015



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



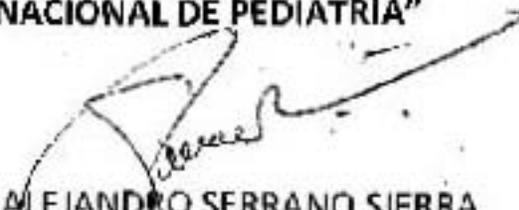
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**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).

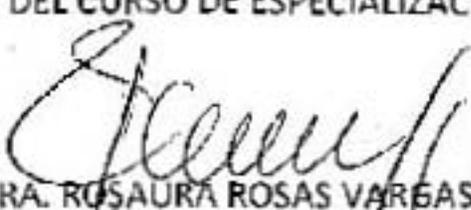
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

**"PREVALENCIA Y SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON CARDIOPATÍA  
Y DELECIÓN DEL CROMOSOMA 22Q11.2 EN EL INSTITUTO  
NACIONAL DE PEDIATRÍA"**



DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA



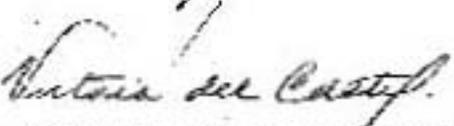
DRA. ROSAURA ROSAS VARELAS  
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. JESÚS DE RUBÉN FIGUEROA  
TUTOR DE TESIS



DRA. VICTORIA DEL CASTILLO RUIZ  
CO-TUTOR DE TESIS



DRA. LUISA DÍAZ GARCÍA  
TUTOR METODOLÓGICO

## ÍNDICE

RESUMEN.....	Página 1
MARCO TEÓRICO.....	Página 1
JUSTIFICACIÓN.....	Página 9
OBJETIVOS.....	Página 10
MATERIAL Y MÉTODOS.....	Página 11
RESULTADOS.....	Página 14
DISCUSIÓN.....	Página 21
CONCLUSIONES.....	Página 23
REFERENCIAS.....	Página 24
ANEXOS.....	Página 26

## RESUMEN:

**Objetivo:** Describir la prevalencia de las cardiopatías congénitas, características clínicas, diagnóstico y evolución en pacientes con deleción 22q11.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio transversal, retrospectivo y observacional donde se revisaron los expedientes de pacientes con diagnóstico de deleción 22q11 en los últimos 12 años, buscando las variables: edad, género, características clínicas, tipo de cardiopatías, método diagnóstico, tratamiento, evolución y comparamos nuestros resultados.

**Resultados:** Se encontraron 68 pacientes con prueba de FISH positiva, de los cuales 36 presentaron cardiopatía (53%). Con una edad diagnóstica de la cardiopatía entre recién nacido y 6 años con media de 8 meses. La relación del género hombre:mujer fue de 1.2:1.

La cardiopatía más común fue la tetralogía de Fallot (TF) con 8 pacientes (22%), seguida por la persistencia del conducto arterioso (16%).

Los métodos diagnósticos de las cardiopatías fueron con ecocardiograma 100% y cateterismo cardiaco en 33%. El 41% de los pacientes recibieron tratamiento quirúrgico.

Fallecieron 4 pacientes (11%), en estado de choque. La sobrevivencia de pacientes con TF fue del 88%. El seguimiento clínico fue de 1 mes a 12 años (media de 3.5 años).

**Conclusiones:** En nuestra prevalencia los pacientes con deleción 22q11 presentaron cardiopatías tronco-conales en el 61%, dentro de las cuáles la TF fue la más frecuente.

## MARCO TEÓRICO:

Las cardiopatías ocurren en aproximadamente 8 de cada 1000 nacidos vivos, y las malformaciones acompañantes con mayor frecuencia son las deformidades de las extremidades.<sup>1</sup> En Estados Unidos de Norteamérica, son unos de los defectos al nacimiento más comunes, representando aproximadamente el 0.7-0.8% de todos los nacidos vivos.<sup>2</sup> Cada año nacen en México por lo menos 5000 niños con cardiopatía y más del 50% de estos requerirán estudios avanzados. De éstos, los defectos congénitos troncoconales representan alrededor del 50-60% de las malformaciones cardíacas observadas en el período neonatal.<sup>3</sup>

### Deleción del cromosoma 22q11.2:

Se estima una frecuencia para la deleción del 22q11.2 de 1 por cada 4000 nacimientos vivos,<sup>4,5,6,7,8</sup> y se le considera como la segunda causa más común de retraso del desarrollo y cardiopatía congénita después del síndrome de Down, así mismo, representa alrededor del 2.4% de los individuos con anomalías en el neurodesarrollo y del 10-15% de los pacientes con tetralogía de Fallot.<sup>4</sup>

Debido a su amplia variabilidad de expresión fenotípica, se cree que la incidencia y frecuencia sea mucho mayor a la reportada hasta el momento, dicha expresión tan variada se ve expresada en los numerosos epónimos a los cuales se les ha adjudicado como, el síndrome de DiGeorge, síndrome velo-cardio-facial, síndrome de cara y anomalías troncoconales, Síndrome de Opitz G/BBB y síndrome cardio-facial de Cayler.

Esta variabilidad en cuanto a síndromes y epónimos durante mucho tiempo ha sufrido de una homogeneización por parte del mundo científico, debido a que el descubrimiento de estas anomalías se ha realizado mediante asociaciones fenotípicas dependiendo del tipo de especialista que las ha descrito. De esta forma, se puede decir que la primera descripción asociada

a la delección del 22q11.2 data de 1955 por un foniatra oriundo de Praga llamado Sedlackova, el cual describe la condición resultado de la combinación de habla nasal y falta de expresión facial, la cual relacionó a un acortamiento congénito del paladar blando y disminución de la fuerza a la musculatura facial.<sup>9</sup>

En 1968, Robert Strong, cardiólogo pediatra, describe el caso de una madre y 3 hijos vivos con características faciales, encontrando anomalías cardíacas, los cuales al revisar en retrospectiva las imágenes presentadas en dicho artículo encajan dentro del síndrome velocardiofacial. Poco después Angelo DiGeorge, endocrinólogo pediatra de Filadelfia, describe 3 niños con un cuadro letal caracterizado por una deficiencia congénita de la inmunidad celular de las células T, acompañado de hipoplasia de las glándulas paratiroides, el Dr. DiGeorge atribuyó dichos hallazgos a anomalías del desarrollo del 3er. y 4o. arcos braquiales, relacionados posteriormente a anomalías del arco aórtico.<sup>9</sup>

Cayler, en 1969, describió una serie de casos con anomalías cardíacas troncoconales y asimetría facial, las cuales en su momento fueron relacionadas al síndrome velocardiofacial, sin embargo después, en una revisión de las imágenes presentadas por el autor, se concluyó que dichos pacientes no poseían dicho fenotipo. El término de síndrome anomalía cara-troncoconal fue acuñado por Kinouchi et al, en Japón, los cuales actualmente son reconocidos como parte del síndrome velocardiofacial.<sup>9</sup>

Fue Shprintzen en 1978, quien acuña el término de síndrome velocardiofacial, al describir 12 pacientes con la asociación de cardiopatías troncoconales, voz nasal y anomalías palatinas, dismorfias faciales características y grados variables de discapacidad mental. Sin embargo, el autor también describió esta asociación junto con muchas otras características clínicas y fenotípicas; después Cohen describe el síndrome de Shprintzen.<sup>9</sup> La variabilidad clínica y fenotípica queda demostrada al presentar la lista de Shprintzen et al en el 2004 para enumerar las alteraciones asociadas a la delección 22q11.2 (CUADRO 1):

<b>DATOS CLÍNICOS ASOCIADOS CON DELECCIÓN DEL CROMOSOMA 22q11.2 (Robin N, Shprintzen R. 2005)<sup>9</sup></b>	
<b>Hallazgos Craneofaciales/orales</b>	
1. Paladar hendido submucoso u oculto.	19. Estrabismo
2. Retrognatia.	20. Fisuras palpebrales cercanas
3. Platibasia	21. Embriotoxón posterior
4. Facies de llanto asimétrico en la infancia	22. disco óptico pequeño
5. Estructura facial asimétrica	23. Nervios corneales prominentes
6. Función facial asimétrica	24. Cataratas
7. Exceso maxilar vertical (cara larga)	25. Nódulos en iris
8. Perfil facial estrecho	26. Coloboma en iris (poco común)
9. Diente ausente congénito (uno o más)	27. Coloboma en retina (poco común)
10. dientes pequeños	28. Microftalmos
11. Hipoplasia del esmalte	29. Hipertelorismo orbitario leve
12. Facies hipotónica	30. Distopia orbital vertical leve
13. Comisuras orales deprimidas	31. Inflamación del párpado superior
14. Labio hendido (poco común)	<b>Hallazgos óticos</b>
15. Microcefalia	32. Hélix antevertido
16. Fosa craneal posterior pequeña	33. Lóbulo adherido
<b>Hallazgos Oculares</b>	34. Oídos en forma de copa
17. Vasos retinianos tortuosos	35. Microtia
18. Congestión suborbital	36. Asimetría ótica leve
	37. Otitis media frecuente

38. Hipoacusia conductiva leve
39. Hipoacusia neurosensorial (unilateral frecuentemente)
40.-Hoyuelos óticos (poco común)
41. Conducto auditivo externo estrecho
<b>Hallazgos nasales</b>
42. Puente nasal prominente
43. Punta nasal bulbosa
44. Domos nasales separados levemente
45. Alas de la nariz estrechas
46. Coanas estrechas
<b>Hallazgos cardiovasculares</b>
47. Defectos septales ventriculares
48. Defectos septales auriculares
49. Atresia o estenosis pulmonar
50. Tetralogía de Fallot
51. Aorta derecha
52. Tronco Arterioso
53. Conducto arterioso persistente
54. Interrupción de aorta, tipo B
55. Coartación de aorta
56. Anomalías de la válvula aórtica
57. Arteria subclavia aberrante
58. Anillo vascular
59. Origen anómalo de la arteria carótida
60. Trasposición de los grandes vasos
61. Atresia Tricuspidea
<b>Hallazgos de anomalías vasculares</b>
62. Desplazamiento medial de la arteria carótida interna
63. Carótida interna tortuosa
64. Anomalías de la vena yugular
65. Ausencia de arteria carótida interna (unilateral)
66. Ausencia de arteria vertebral (unilateral)
67. Bifurcación baja de la carótida común
68. Arterias vertebrales tortuosas
69. Fenómeno de Reynaud
70. Venas pequeñas
71. Anomalías del polígono de Willis
<b>Hallazgos neurológicos, cerebrales o de RMC</b>
72. Quistes periventriculares
73. Vermis cerebeloso pequeño
74. Hipoplasia/disgenesia cerebelosa
75. Hiperdensidades de la sustancia blanca
76. Hipotonía generalizada
77. Ataxia cerebelosa
78. Convulsiones
79. Eventos isquémicos cerebrales
80. Espina bífida/meningomielocele
81. Retraso del desarrollo leve
82. Cisura de Silvio alargada
<b>Hallazgos de vía aérea</b>

83. Obstrucción de la vía aérea superior en la infancia
84. Ausencia o Hipoplasia de adenoides
85. Red laríngea (anterior)
86. Vía aérea faríngea larga
87. Laringomalacia
88. Hiperplasia aritenoides
89. Hipotonía faríngea
90. Movimiento faríngeo asimétrico
91. Músculo faríngeo delgado
92. Parálisis unilateral de las cuerdas vocales
93. Enfermedad reactiva de la vía aérea
94. Asma
<b>Hallazgos abdominales (renal, intestinal)</b>
95. Hipoplasia/aplasia renal
96. Riñón quístico
97. Hernias inguinales
98. Hernia umbilical
99. Malrotación Intestinal
100. Diátesis de rectos
101. Hernia diafragmática (poco común)
102. Enfermedad de Hirschsprung
<b>Hallazgos en extremidades</b>
103. Manos y pies pequeños
104. Dedos en forma cónica
105. Uñas cortas
106. Hiperqueratosis de manos y pies
107. Morfea
108. Contracturas
109. Pulgares trifalángicos
110. Polidactilia (poco común)
111. Sindactilia de tejidos blandos
<b>Hallazgos de problemas en la infancia</b>
112. Falla de medro, dificultad para alimentación
113.-Emesis nasal
114. Reflujo gastroesofágico
115. Irritabilidad
116. Constipación crónica
<b>Genitourinario</b>
117. Hipospadias
118. Criptorquidia
119. Reflujo vésicoureteral
<b>Lenguaje/Habla</b>
120. Habla nasal severa
121. Impedimento articular severo
122. Discapacidad del lenguaje (retraso leve)
123. Insuficiencia velofaríngea (usualmente severa)
124. Voz aguda
125. Ronquera
<b>Cognitivo/Aprendizaje</b>
126. Discapacidad de aprendizaje

(conceptualización matemática, comprensión de lectura)

127. Pensamiento concreto, dificultad de abstracción

128. Caída del coeficiente intelectual durante años escolares

129. Inteligencia normal limítrofe

130. Discapacidad mental leve

131. Síndrome de déficit de atención e hiperactividad

#### Miscelánea

132. Desaturación de oxígeno espontánea sin apnea

133. Trombocitopenia, Enfermedad de Bernard-Soulier

134. Artritis reumatoide juvenil

135. Poca regulación de la temperatura corporal

#### Psiquiátricos/psicológicos

136. Alteración afectiva bipolar

137. Psicosis y enfermedad maníaco-depresiva

138. Alteración de humor cíclico rápido o ultrarápido

139. Alteración del estado de ánimo

140. Depresión

141. Hipomanía

142. Alteración esquizoafectiva

143. Esquizofrenia

144. Impulsividad

145. Afecto plano

146. Distimia

147. Ciclotimia

148. Inmadurez social

149. Alteración obsesivo-compulsivo

150. Alteración de ansiedad generalizada

151. Fobias

152. Respuesta de sobresalto severa

#### Inmunológico

153. Infección de vías respiratorias superiores frecuentes

154. Infecciones de vías respiratorias inferiores frecuentes

155. Población de células T reducida

156. Hormona tímica reducida

#### Endocrinológicos

157. Hipocalcemia

158. Hipoparatiroidismo

159. Hipotiroidismo

160. Talla baja relativa, deficiencia de crecimiento leve

161. Hipoplasia/Aplasia de timo

162. Hipófisis pequeña (raro)

#### Musculo-esquelético

163. Escoliosis

164. Espina bífida oculta

165. Hemivertebra

166. Vertebrae en mariposa

167. Fusión vertebral (usualmente cervical)

168. Osteopenia

169. Anomalía de Sprengel

170. Pie equinvaro

171. Músculos esqueléticos pequeños

172. Dislocaciones articulares

173. Dolor de extremidades inferiores crónico

174. Pie plano

175. Hiperlaxitud de articulaciones

176. Fusión costal

177. Costilla accesoria

178. Cordón umbilical con nudos verdades o falsos

179. Siringomielia

#### Dermatológico

180. Abundante cuero cabelludo

181. Piel de apariencia delgada

#### Asociaciones o Secuencias secundarias

182. Secuencia Robin

183. Secuencia DiGeorge

184. Secuencia Potter

185. Asociación CHARGE

186. Holoprosencefalia (casi único)

**CUADRO 1.** Robin N, Shprintzen R. Defining the clinical spectrum of deletion 22q11.2. *J Pediatr.* 2005;147(7)90-96.<sup>9</sup>

Por último, en 1993, Wilson et al, intentaron unificar las características fenotípicas relacionadas a la delección del cromosoma 22q11.2 acuñando el término CATCH22 para defectos cardíacos troncoconales, anomalías faciales, deficiencia de células T, paladar hendido e hipocalcemia asociados a la delección del cromosoma 22; Sin embargo, este término no ha resultado del agrado en especial de la comunidad médica americana debido a la connotación negativa asociada debido al término del novelista Joseph Heller por su novela Catch-22.<sup>9</sup>

### Fenotipo y su asociación con la delección del cromosoma 22q11.2:

Como se ha expuesto en los párrafos anteriores, las presentaciones clínicas asociadas a la delección del cromosoma 22q11.2 son muy variadas. Hay varios estudios intentando identificar las anomalías más características asociadas a la presencia de dicha mutación cromosómica.

En un estudio realizado en el 2001 en Estados Unidos, en pacientes mayores de 6 meses en seguimiento por anomalías cardíacas y delección 22q11.2 se encontró de un total de 29 pacientes lo siguiente: retraso del habla o anomalías 48.2%, retraso mental o retraso del desarrollo 31%, otitis media crónica 27.5%, síntomas respiratorios crónicos 27.5%, reflujo nasofaríngeo u otro problema en la alimentación 24.1%, facies anormales 10.3%, paladar hendido submucoso 10.3%, convulsiones 6.8%, hipertensión o hipotensión 6.8% y con un 3.4% alteraciones del comportamiento, craneosinostosis y seudobstrucción intestinal.<sup>10</sup>

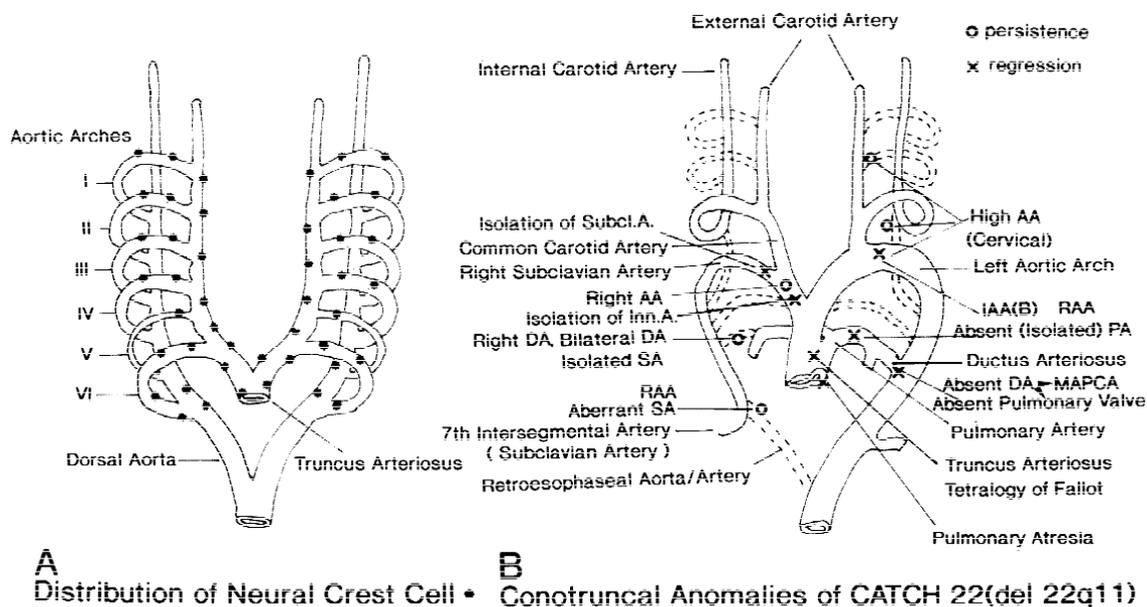
En otro estudio realizado en el 2005 en Tailandia asociando anomalías cardíacas y delección del cromosoma, reportaron los fenotipos en relación a la cardiopatía encontrada; en pacientes con defectos septales ventriculares y atresia pulmonar las anomalías faciales, nariz chata, retraso mental, talla baja y voz nasal; en los pacientes con tronco arterioso se encontraron anomalías faciales, anomalías óticas, paladar hendido, hipocalcemia; en tetralogía de Fallot anomalías faciales y retraso en el crecimiento.<sup>2</sup>

Por todos los datos anteriormente presentados se puede entender la dificultad para delimitar algún fenotipo específico para la justificación de tamizaje para la delección del cromosoma 22q11.2; un estudio realizado en Brasil en el 2007, demuestra que la expresión clínica de la mutación se encuentra en relación al tamaño deletado, sin embargo encontraron que el paladar hendido o insuficiencia velo-palatina, anomalías estructurales del corazón, facies típicas y dificultad para aprendizaje se pueden encontrar hasta con una prevalencia del 85-100%. En su estudio, el 100% de los pacientes contaba con anomalías palatinas o facies atípicas, el 93% con dificultades de aprendizaje y sólo anomalías cardíacas en el 34% de sus pacientes, relacionando esto a que las delecciones encontradas en sus pacientes fueron pequeñas (de menos de 1.5Mb) por lo que pudieron considerar a las cardiopatías más importantes con delecciones mayores.<sup>6</sup>

### Asociación entre la delección del 22q11.2 y cardiopatías troncoconales:

La delección 22q11.2 se ha asociado, como ya se ha expuesto en párrafos anteriores, a fenotipos muy variados, sin embargo su asociación con cardiopatías congénitas se ha observado hasta en el 75-80%<sup>1, 2, 11, 12, 13, 14</sup> de los pacientes, independientemente de las características fenotípicas encontradas, siendo las anomalías más comúnmente asociadas las del tipo troncoconal, tales como tetralogía de Fallot, arco aórtico interrumpido, tronco arterioso y la comunicación interventricular posterior.<sup>11</sup>

El origen embriológico de las anomalías troncoconales en esta delección se encuentra asociado a la alteración durante la migración y distribución de las células de la cresta neural (FIGURA 1).<sup>14</sup>

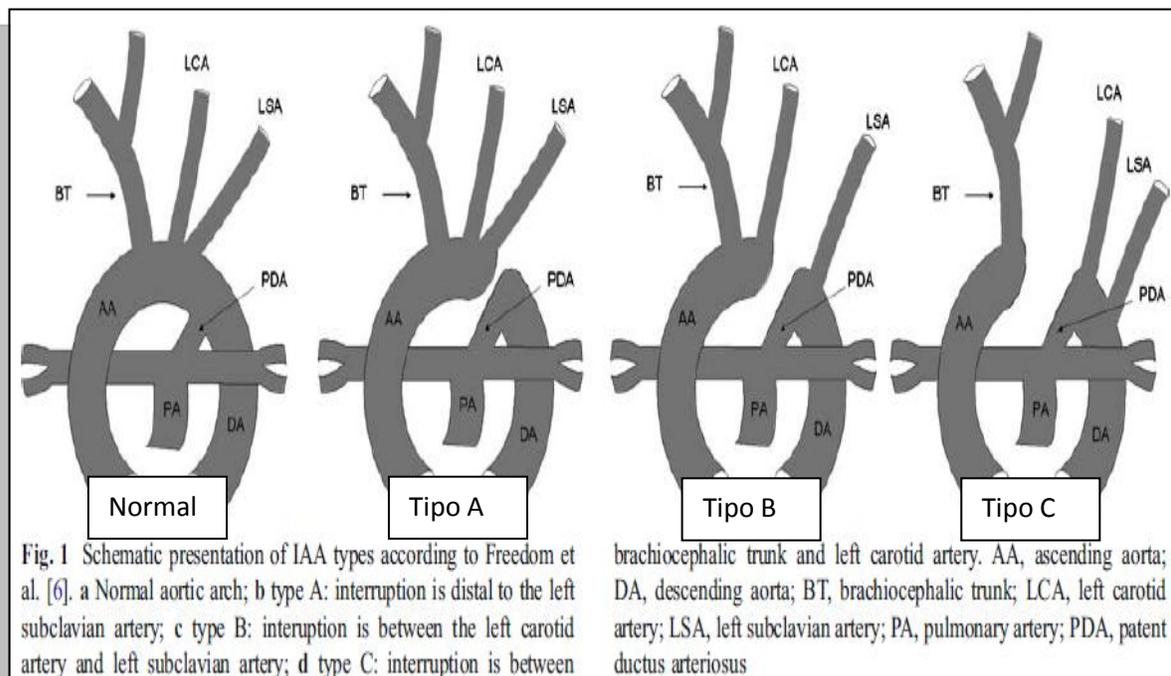


**FIGURA 1.** Momma K, Matsuoka R, Takao A. Aortic Arch Anomalies Associated with Chromosome 22q11 Deletion (CATCH 22). *Pediatr Cardiol.* 1999;20(2):97-102.<sup>14</sup>

Las células de la cresta neural originadas de la región del rombencéfalo migran a través de la región circunfaríngea hacia el 3er. arco faríngeo caudal: una subpoblación de éstas continúa su migración hacia el tracto de salida del tubo cardíaco en desarrollo y forma ambas, la porción troncoconal y aortopulmonar del complejo septal de salida. De esta forma, estas células se encuentran involucradas en el desarrollo de las arterias del arco aórtico, convirtiéndose en las células de músculo liso de la túnica media de las arterias persistentes y participando en la formación del tracto de salida.<sup>14</sup>

Como se muestra en la figura 1, el *arco aórtico derecho* es causado por la persistencia del arco derecho y regresión del arco izquierdo; el *arco aórtico cervical* resulta de la persistencia del 3er. arco en lugar del 4o. arco o una elongación anormal del 4o. arco aórtico; el *origen aberrante de la arteria subclavia* es causado por la regresión de la porción proximal y persistencia de la arteria aórtica retroesofágica; el *aislamiento de la arteria subclavia* es causado por su conexión con el conducto arterioso y cierre postnatal del mismo. El *anillo vascular* es causado por la combinación del arco aórtico derecho, arco aórtico retrofaríngeo, conducto arterioso izquierdo (6o. arco izquierdo) y aorta descendente izquierda. La *ausencia del conducto arterioso* (regresión de la porción distal del 6o. arco) está asociado al síndrome de válvula pulmonar ausente. La *interrupción del arco aórtico tipo B* es causada por la interrupción de la porción media del 4o. arco aórtico. El *aislamiento de la arteria pulmonar izquierda* resulta de la regresión de la porción proximal del 6o. arco izquierdo.<sup>14</sup>

Las alteraciones que con mayor frecuencia se asocian a la delección del cromosoma 22q11.2 son las anomalías del arco aórtico y la tetralogía de Fallot; De las anomalías del arco aórtico, la interrupción del arco aórtico es la anomalía principal,<sup>14, 15</sup> esta anomalía se ha clasificado en tres tipos (A, B, C, D) basados en el sitio de interrupción aórtica (FIGURA 2).



**FIGURA 2.** Cuturilo G, Drakulic D, Stevanovic M, Jovanovic I, Djukic M, Miletic S, Atanaskovic M. A rare association of interrupted aortic arch type c and microdeletion 22q11.2. *Eur J Pediatr.* 2008 Nov 27;167(7):1195-98.<sup>16</sup>

En varios estudios realizados se ha demostrado una alta prevalencia de la interrupción del arco aórtico tipo B con la delección, entre el 50-80%, de forma más rara en pacientes con tipo A, y hasta ahora únicamente 3 pacientes con interrupción del arco aórtico tipo C.<sup>1, 2, 11, 14, 15, 16, 17</sup> En un estudio realizado en Japón en 1998 se encontró una prevalencia del 41% para interrupción del arco aórtico y de éstos, la del tipo B representó el 71%.<sup>12</sup> Otro estudio realizado en Francia en 1998 encontró una prevalencia del 89% de interrupción del arco aórtico asociado a delección del cromosoma 22q11.2.<sup>1</sup>

La tetralogía de Fallot se ha asociado con la delección del 22q11.2 en distintos estudios y con distintos porcentajes, desde el 3% hasta el 45%,<sup>1, 2, 11, 12, 14, 18</sup> esto relacionado a la presencia o no de anomalías aórticas asociadas así como el fenotipo. En un estudio realizado en China en 1998 se encontró una prevalencia del 33% para la delección asociado a tetralogía de Fallot y atresia pulmonar y del 12% en pacientes con tetralogía de Fallot con estenosis pulmonar.<sup>18</sup> Cuando la tetralogía de Fallot se asocia al síndrome de anomalías faciales troncoconales se puede encontrar una prevalencia de hasta el 74% y en asociación al síndrome de DiGeorge hasta del 29%.<sup>12</sup> En estudios realizados a recién nacidos con cardiopatías troncoconales se encontró una prevalencia de la delección asociada a tetralogía de Fallot en el 35%.<sup>19</sup>

En un estudio realizado en Tailandia, Khositseth et al, encontraron en una muestra de 61 pacientes con cardiopatías troncoconales, el 14.8% presentó delección del cromosoma 22q11.2 por medio de la técnica FISH, de los casos estudiados se encontró dicha delección en el 100% de los pacientes con arco aórtico interrumpido, 50% de los pacientes con tronco arterioso, 33.3% de los

pacientes con atresia pulmonar y comunicación interventricular, 33.3% de los pacientes con comunicación interventricular sub-pulmonar y el 3.1% de los pacientes con tetralogía de Fallot.<sup>2</sup>

En estudios posteriores se encontró que los defectos septales asociados con la delección del 22q11.2 se acompañan en su mayoría de anomalías cardíacas o vasculares asociadas, no aislados, de esta forma en un estudio realizado en Estados Unidos en el 2003, se encontró una prevalencia de la delección del cromosoma 22q11.2 del 10% en defectos septales ventriculares asociados a arco aórtico derecho y anomalías de las arterias pulmonares.<sup>13</sup> En otro estudio realizado en Francia en 1998 se encontró una prevalencia de la delección del 67% de los pacientes con alteraciones septales ventriculares de inclusión troncoconal.<sup>1</sup>

Otra alteración cardiovascular asociada a la delección es el arco aórtico derecho referido por Goldmuntz et al,<sup>20</sup> sin embargo este hallazgo no ha sido consistente ya que se han reportado estudios donde no se encontraron resultados significativos presentado la delección en el 11.8% de los pacientes con arco aórtico izquierdo y el 27.8% en los pacientes con arco aórtico derecho.<sup>2</sup>

Sin embargo la delección se ha relacionado con anomalías vasculares demostradas en un estudio realizado en Filadelfia, EUA con 29 pacientes diagnosticados con delección 22q11.2 al nacimiento pero sin cardiopatías congénitas mayores, estos pacientes que fueron evaluados después de los 6 meses de edad encontrando en el 38% de los pacientes anomalías de los vasos torácicos.<sup>10</sup>

Los estudios realizados en México se basan en reportes de casos, con un total de 4 casos entre los años del 2000 y 2010, de pacientes con cardiopatías troncoconales, asociados a fenotipos correspondientes a síndrome velocardiofacial o DiGeorge.<sup>3, 21, 22, 23</sup> No se cuenta con estudios prospectivos al respecto. En el Instituto Nacional de Pediatría se cuenta con 3 trabajos de tesis, en la primera se compararon las características clínicas encontradas en los pacientes con FISH positivo para delección del cromosoma 22q11.2 con las características clínicas encontradas en pacientes con sospecha de delección del mismo cromosoma pero con FISH negativo, reportando como características estadísticamente significativas facies alargadas, nariz piriforme, incompetencia velopalatina y paladar hendido submucoso<sup>24</sup>; En este trabajo al intentar encontrar una asociación entre cardiopatías y la delección 22q11.2, no se pudo encontrar relación estadísticamente significativa, partiendo desde las características fenotípicas, probablemente debido a lo expuesto en párrafos anteriores.<sup>24</sup> la segunda del 2005, se encontró que en 23 pacientes con FISH positivo para delección 22q11.2, se observó presencia estadísticamente significativa de dismorfias faciales como: facies alargadas, nariz piriforme, incompetencia del velo del paladar y paladar hendido submucoso<sup>25</sup>; la tercera del 2008, en relación a las características clínicas, encontraron que los pacientes con delección de 22q11.2 mostraron con mayor frecuencia talla baja, nariz piriforme, cardiopatía tronco-conal y alteraciones del comportamiento, mientras que entre los pacientes negativos a delección 22q11.2, la asimetría facial, el labio y paladar hendido, la obstrucción de las vías aéreas superiores y la hiperplasia aritenoidea fueron significativamente más frecuentes.<sup>26</sup>

### Diagnóstico

En el campo del diagnóstico, se realizó un gran avance desde 1996, cuando se estandariza la realización de la prueba de hibridación in situ por fluorescencia, FISH por sus siglas en inglés, dicha prueba utiliza sondas de DNA marcadas para detectar o confirmar con un microscopio de fluorescencia anomalías cromosómicas que generalmente están más allá de la capacidad de

resolución de la citogenética de rutina. El método se fundamenta en la teoría de los pares de bases de Watson /Crick con secuencias complementarias entre dos nucleótidos, sin embargo, en el método la secuencia objetivo se encuentra en el tejido y no es necesario obtener los ácidos nucleótidos. La prueba de FISH es capaz de forma directa o indirecta de hibridarse con una secuencia objetivo complementaria en una célula a nivel de cromosomas metafásicos o en núcleos en interfase.<sup>27,28</sup>

Entre 85-95% de los casos presentan una región deletada de ~3 Mb (abarcando cerca de 60 genes), en el 7-8% se observa la pérdida ~1.5 Mb (alrededor de 28 genes) y en casos raros hay pérdida más pequeña detectable por técnicas con mayor resolución como microarreglos CGH. Se considera que el 93% de los casos son mutaciones *de novo* con riesgo de recurrencia mínimo menor de 1%, el resto corresponde a casos familiares con un progenitor afectado y con riesgo del 50% en cada embarazo.<sup>26</sup>

El mecanismo mediante el cual se desarrolla la delección 22q11.2 involucra eventos de entrecruzamiento desigual debido a que en dicha región existen repeticiones de bajo número (LCR por sus siglas en inglés) de una extensión aproximada de 225-400 kb con homología entre 97 y 98% que se denominan LCR22A, LCR22B, LCR22C, LCR22D que flanquean la región deletada. Se considera que las aregiones LCR22A y LCR22D son responsables de hasta el 90% de de las delecciones de 3Mb, en tanto LCR22B y LCR22C se relacionan con las delecciones de 1.5 Mb.<sup>26</sup>

La hibridación in situ es una herramienta versátil y sensible con muchas aplicaciones para ubicar la ganancia o pérdida de secuencias específicas como en la delección del cromosoma 22q11, lo que permite relacionar la ausencia de dicha secuencia con las presentaciones clínicas.<sup>27,28</sup>

#### **JUSTIFICACIÓN:**

La delección del cromosoma 22q11.2 ha demostrado una elevada prevalencia en países europeos, asiáticos y en Estados Unidos de Norteamérica. Actualmente se estima que alrededor de 1 de cada 4000 nacidos vivos la presenta, lo que la ubica como la segunda mutación más común en relación a discapacidad mental y cardiopatías congénitas, únicamente siendo superada por la trisomía 21.

Se ha demostrado la relación entre esta mutación y la manifestación clínica y/o subclínica de cardiopatías congénitas y malformación vasculares, siendo las de mayor frecuencia en estudios internacionales las del tipo troncoconal.

En México únicamente se encuentran publicaciones del tipo reporte de casos, no hay estudios que reporten los resultados en cuanto prevalencia, formas de presentación ni cardiopatías asociadas.

La importancia de la realización de este estudio radica en que sentará los primeros datos en México mediante el reporte de edad, sexo, cardiopatía de presentación, tratamiento y evolución. Esperamos hacer notar la importancia de la referencia desde las comunidades de los pacientes con fenotipo y/o cardiopatía característica para la realización futura de un abordaje y tratamiento multidisciplinario así como el fomentar la realización del estudio FISH en los pacientes; los resultados de este estudio servirán para la justificación del seguimiento estrecho del paciente y su familia para vigilancia de co-morbilidades y para la impartición del apropiado consejo genético.

**OBJETIVOS:***Objetivo General:*

Describir la presentación clínica, tratamiento, evolución de los pacientes detectados con delección del cromosoma 22q11.2 diagnosticados por medio de FISH y cardiopatía en la población del Instituto Nacional de Pediatría del 1 de Agosto del 2000 al 31 de Diciembre del 2011.

*Objetivos Específicos:*

En los pacientes con delección del cromosoma 22q11.2 detectados por medio de FISH y cardiopatía en el Instituto Nacional de Pediatría del 1 de Agosto de 2000 al 31 de Diciembre del 2011 se buscará:

1. Describir la forma de presentación clínica más frecuente.
2. Describir la edad de diagnóstico más frecuente.
3. Describir la edad de diagnóstico de la cardiopatía más frecuente.
4. Conocer los métodos diagnósticos usados para la detección de cardiopatía.
5. Describir la frecuencia de cardiopatías troncoconales así como malformaciones vasculares troncoconales.
6. Conocer la frecuencia del tratamiento médico.
7. Conocer la frecuencia del tratamiento quirúrgico.
8. Conocer las enfermedades emergentes y/o comórbidas presentadas.
9. Conocer la mortalidad en los pacientes que presentaron cardiopatía.
10. Conocer la frecuencia de realización de necropsias en pacientes fallecidos diagnosticados con cardiopatía.

**MATERIAL Y MÉTODOS:****CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN:**

Se realizó un estudio cohorte, retrospectivo, observacional y descriptivo.

**POBLACIÓN:**

*Población De Estudio:* Todos los expedientes de pacientes menores de 18 años de edad con deleción del cromosoma 22q11.2 detectados por medio de FISH y con cardiopatía congénita y/o malformación vascular en el Instituto Nacional de Pediatría del 1 de Agosto del 2000 al 31 de Diciembre del 2011.

**CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

Todos expedientes de los pacientes menores de 18 años de edad con el diagnóstico de deleción del cromosoma 22q11.2 por medio de FISH y cardiopatía en la población del Instituto Nacional de Pediatría.

**CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

Todos los expedientes que no cuente con mínimo el 80% de la información necesaria para contestar los objetivos del estudio. (ver formato de recolección de información, anexo 1)

**UBICACIÓN DEL ESTUDIO:**

El estudio se realizó en el Departamento de Cardiología Pediátrica y los estudios de corroboración diagnóstica por FISH se realizaron en los Laboratorios de Citogenética y en el de Cultivo de Tejidos del Departamento de Genética Humana del Instituto Nacional de Pediatría en México, D.F.

**TAMAÑO DE LA MUESTRA:**

Debido a la naturaleza del estudio el tamaño de la muestra fue a conveniencia tomando todos los expedientes de los del archivo general del Instituto Nacional de Pediatría que cumplan con los criterios de inclusión.

## VARIABLES:

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO
<b>Edad</b>	Tiempo que ha vivido una persona clasificada en años, meses y días.	Cuantitativa (1, 2, 3... años y 1, 2, 3...meses)
<b>Sexo</b>	Condición orgánica genital, masculino o femenino.	Cualitativa (masculino/femenino)
<b>Características clínicas</b>	Peculiaridad física o funcional que sale de la anatomía o función clásica del ser humano.	Cualitativa (labio/paladar hendido, paladar hendido submucoso, incompetencia velopalatina, voz nasal, retrognatia, asimetría facial, cara larga, facies hipotónica, microcefalia, estrabismo, cataratas, coloboma, hélix antevertido, lóbulo de oreja adherido, microtia, puente nasal ancho, nariz bulbosa, nariz priforme, alas de nariz estrechas, Hipospadias, criptorquidia, hernia umbilical, hipotonía generalizada convulsiones, manos y pies pequeños, dedos en forma cónica, uñas cortas, hiperqueratosis en palmas y plantas, polidactilia, sindactilia, talla baja)
<b>Método diagnóstico</b>	Instrumento y/o procedimiento por medio del cual se establece el diagnóstico de alguna enfermedad y/o malformación.	Cualitativa (ecocardiograma, cateterismo, resonancia magnética, cirugía)
<b>Cardiopatía congénita</b>	Malformación cardíaca secundaria a alteraciones del desarrollo durante la etapa embrionaria.	Cualitativa (trasposición de grandes vasos c/CIV, s/CIV, c/EP, s/EP, tetralogía de Fallot, atresia pulmonar con comunicación interventricular, tronco común tipo I, II o III, doble salida de ventrículo derecho, interrupción de arco aórtico tipo A, B o C, ventana aorto-pulmonar, doble salida del ventrículo izquierdo, comunicación interventricular tipo infundibular, agenesia de válvulas pulmonares, persistencia de conducto arterioso, comunicación interventricular, comunicación interauricular, coartación de aorta, estenosis aortica)
<b>Malformación vascular</b>	Estructura vascular con alteraciones y/o desviaciones del desarrollo durante la etapa embrionaria.	Cualitativo (subclavia aberrante, anillo vascular, arco aórtico derecho, origen anómalo de la arteria carótida)
<b>Edad de Diagnóstico por FISH</b>	Edad en la cual se establece el diagnóstico de certeza por FISH.	Cuantitativo (años, meses)
<b>Edad de Diagnóstico de Cardiopatía</b>	Edad en la cual se establece el diagnóstico de certeza de la cardiopatía sospechada.	Cuantitativo (años, meses)
<b>Tratamiento médico</b>	Terapéutica usada para el manejo de una condición anormal en el ser humano por medio de fármacos.	Cualitativo ( $\beta$ -bloqueantes, diuréticos de asa, diuréticos ahorradores de potasio, digital, bloqueadores de Ca)
<b>Tratamiento quirúrgico</b>	Terapéutica usada para el manejo de una condición anormal en el ser humano por medio de procedimientos invasivos.	Cualitativo (si/no)
<b>Comorbilidad</b>	Enfermedad o condición patológica relacionada a la presencia de un estado patológico previo.	Cualitativo
<b>Defunción</b>	Cese de la función cardiopulmonar y neurológica de forma definitiva en el ser humano.	Cualitativo (si/no)
<b>Necropsia</b>	Examen anatómico e histológico de un cadáver.	Cualitativo (si/no)

Previa aprobación del protocolo por la Comisión de Investigación del Instituto Nacional de Pediatría se realizó la búsqueda y recolección de la información necesaria en la hoja de recolección (Anexo 1) en los expedientes ubicados en el Archivo Clínico del Instituto Nacional de Pediatría.

Dicha información se vació en una base de datos usando el programa Microsoft Office Excel 2007 para después ser procesada en el programa SPSS.

#### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO:**

Se realizó un análisis descriptivo de las variables continuas mostrando medidas de tendencia central y de dispersión: (edad, edad al diagnóstico por FISH, edad al diagnóstico de cardiopatía)

En las variables categóricas se presentaron proporciones: (labio/paladar hendido, paladar hendido submucoso, voz nasal, incompetencia velopalatina, retrognatia, asimetría facial, cara larga, facies hipotónica, microcefalia, estrabismo, cataratas, coloboma, hélix antevertido, lóbulo de oreja adherido, microtia, puente nasal ancho, nariz bulbosa, nariz piriforme, alas de nariz estrechas, hipospadias, criptorquidia, hernia umbilical, hipotonía generalizada convulsiones, manos y pies pequeños, dedos en forma cónica, uñas cortas, hiperqueratosis en palmas y plantas, polidactilia, sindactilia, talla baja, método diagnóstico, tipo de cardiopatía congénita, malformación vascular, tratamiento médico, tratamiento quirúrgico, comorbilidad, defunción, necropsia).

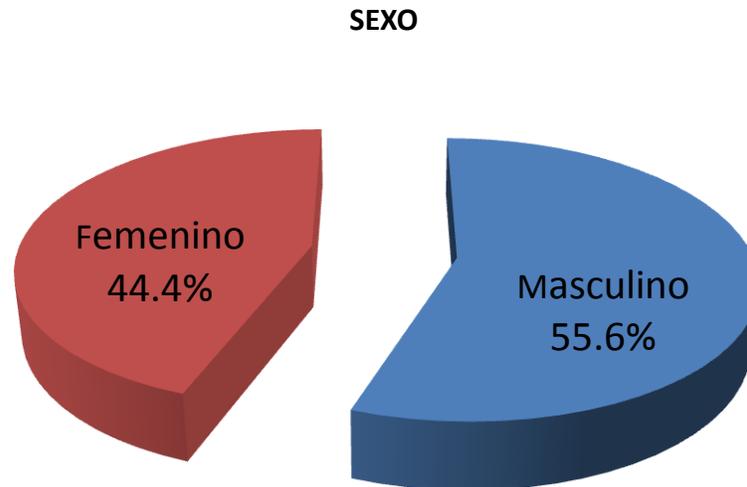
#### **CONSIDERACIONES ÉTICAS:**

El grupo de investigación se compromete a salvaguardar la confidencialidad de los datos y usarlos solamente con fines de investigación.

**RESULTADOS:**

De los expedientes revisados se encontraron 36 pacientes con el diagnóstico de delección del cromosoma 22q11.2 por medio de FISH y cardiopatía en el período de 1 de Agosto del 2000 al 31 de Diciembre del 2011.

De los expedientes positivos a delección del cromosoma 22q11.2 por FISH, 20 fueron del sexo masculino (55.6%) y 16 del sexo femenino (44.4%). (Gráfica 1)



**Gráfico 1. Frecuencia de sexo.**

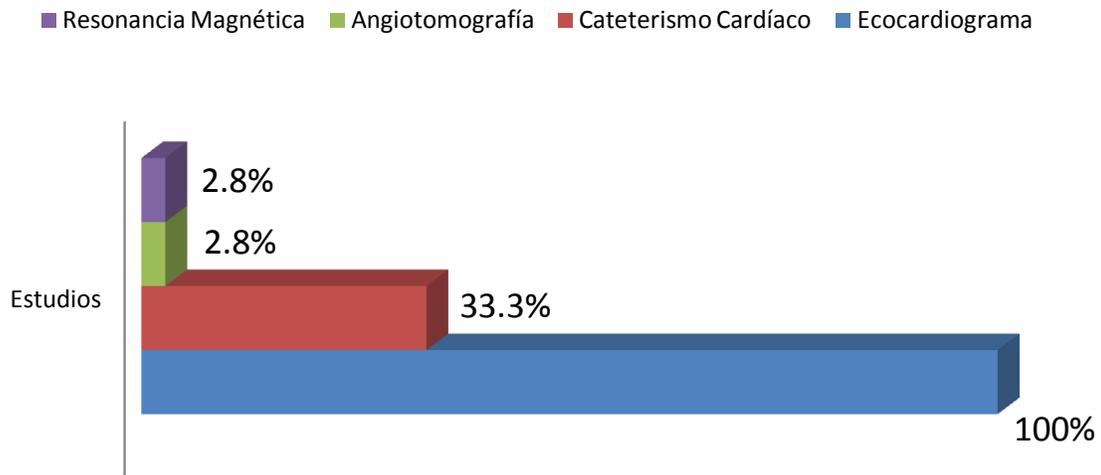
La edad de diagnóstico de la cardiopatía tuvo una mínima de 15 días de vida y una máxima de 6 años con una media de 7.9 meses de edad para el diagnóstico cardiológico; La edad de diagnóstico de la delección del cromosoma 22q11.2 por medio de FISH tuvo una mínima de 1 mes y una máxima de 13 años con una media de 2 años y 4 meses de edad para el diagnóstico de delección del cromosoma 22q11.2 por medio de FISH.

<b>Tabla 1. Hallazgos Clínicos en el Estudio (%)</b>	
Talla Baja	<b>77.8%</b>
Nariz Piriforme	
Hélix Antevertido	
Retraso Mental	<b>72.2%</b>
Convulsiones	<b>36.1%</b>
Lóbulo de Oreja Adherido	<b>30.6%</b>
Fisuras Palpebrales Estrechas	
Úvula Bífida	<b>27.8%</b>
Hernia Umbilical	
Hipotonía Generalizada	
Voz Nasal	<b>25%</b>
Insuficiencia Palatina	<b>22.2%</b>
Retrognatia	<b>19.4%</b>
Alas de Nariz Estrechas	
Microcefalia	
Paladar Hendido Completo	<b>13.9%</b>
Paladar Hendido Submucoso	
Clinodactilia	<b>11.1%</b>
Labio Hendido	
Facies Hipotónicas	
Dedos Fusiformes	<b>8.3%</b>
Asimetría Facial	
Hernia Inguinal	
Cara larga, dolicocefalia, estrabismo, microtia, atresia de esófago, hipospadias, agenesia renal, criptorquidia, uñas cortas	<b>2.8%</b>
hiperqueratosis, sindactilia y camptodactilia	<b>5.6%</b>

El 100% de los pacientes se presentó al menos con 3 características clínicas relacionadas a la delección del cromosoma 22q11.2. La talla baja, la nariz piriforme y el hélix antevertido fueron las más frecuentes con el 77.8% cada una, seguido de retraso mental en el 72.2%. Ningún paciente presentó micrognatia, cataratas, coloboma, manos/pies pequeños ni polidactilia en el estudio. (Tabla 1)

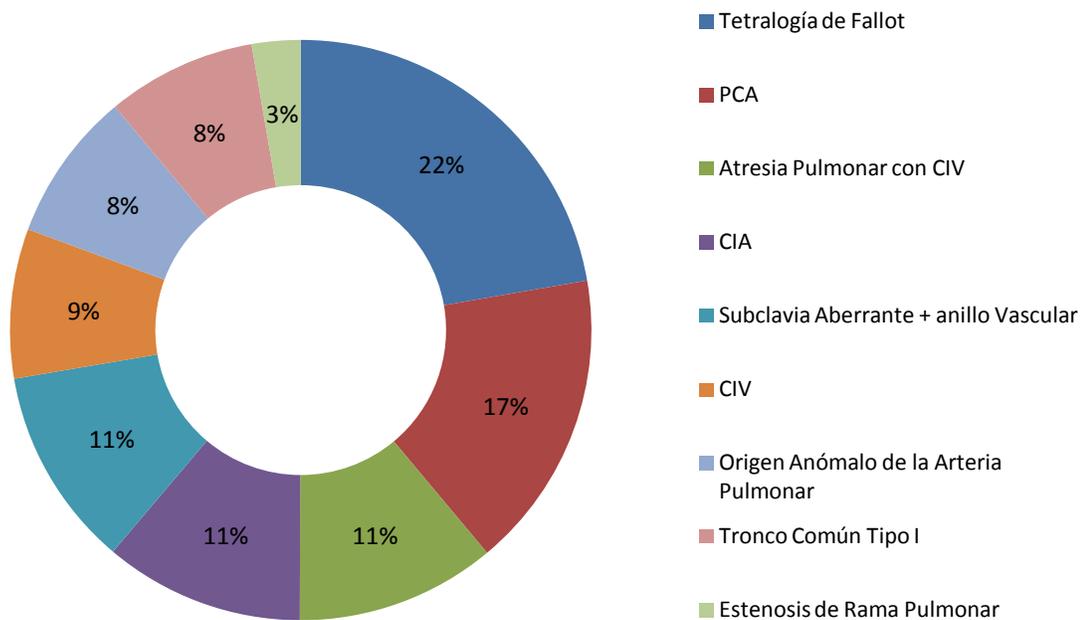
Los estudios realizados en los pacientes para el diagnóstico de cardiopatía o malformación vascular fueron: Ecocardiograma en el 100%, Cateterismo Cardíaco en el 33.3%, Angiotomografía y Resonancia Magnética en el 2.8% cada una. (Gráfica 2)

## Estudios Realizados para Diagnóstico Cardiológico



**Gráfico 2. Porcentaje de estudios realizados para el diagnóstico cardiológico.**

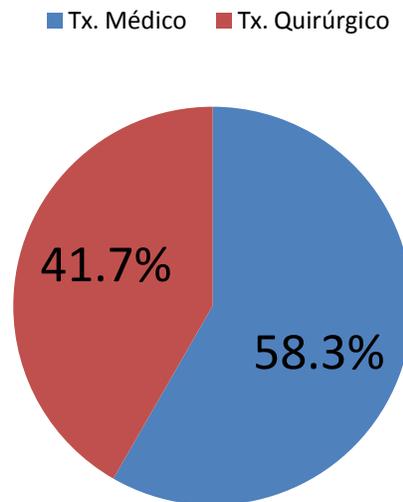
De las cardiopatías encontradas se encontró como la más frecuente la tetralogía de Fallot con el 22.2%, persistencia del conducto arterioso en el 16.6%, seguido de atresia pulmonar con comunicación interventricular, comunicación interauricular y subclavia aberrante más anillo vascular las tres con el 11.1%, comunicación interventricular, origen anómalo de la arteria pulmonar y tronco común tipo I las tres con el 8.3% y estenosis de rama pulmonar en el 2.7%. (Gráfico 3)



**Gráfico 3. Frecuencia de las cardiopatías.**

De los pacientes revisados, 21 de ellos (58.3%) únicamente recibieron tratamiento médico y 15 pacientes (41.7%) recibieron además, algún tratamiento quirúrgico. (Gráfico 4)

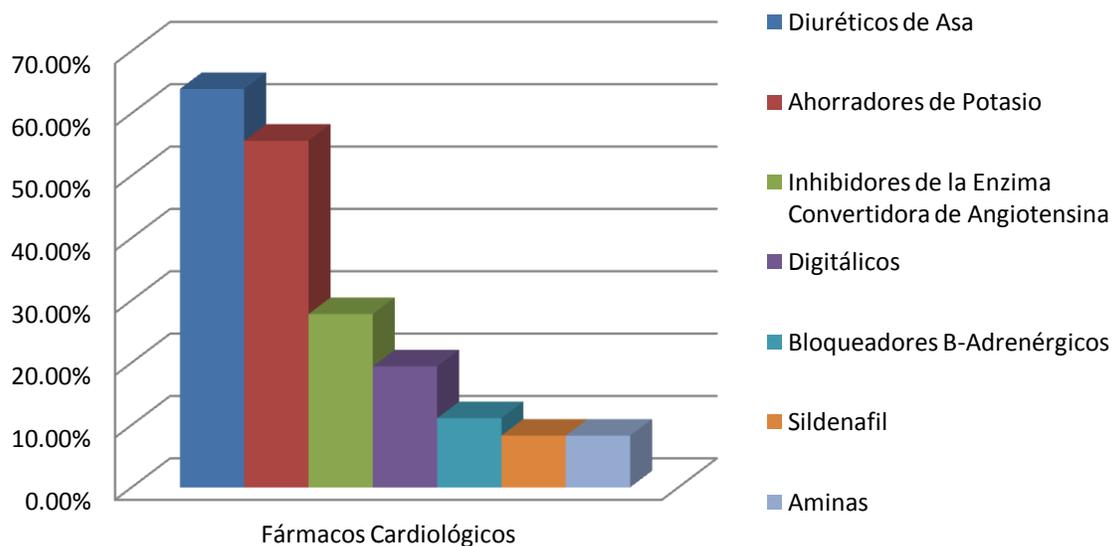
## Tratamiento Cardiológico



**Gráfico 4. Porcentaje de tratamiento cardiológico.**

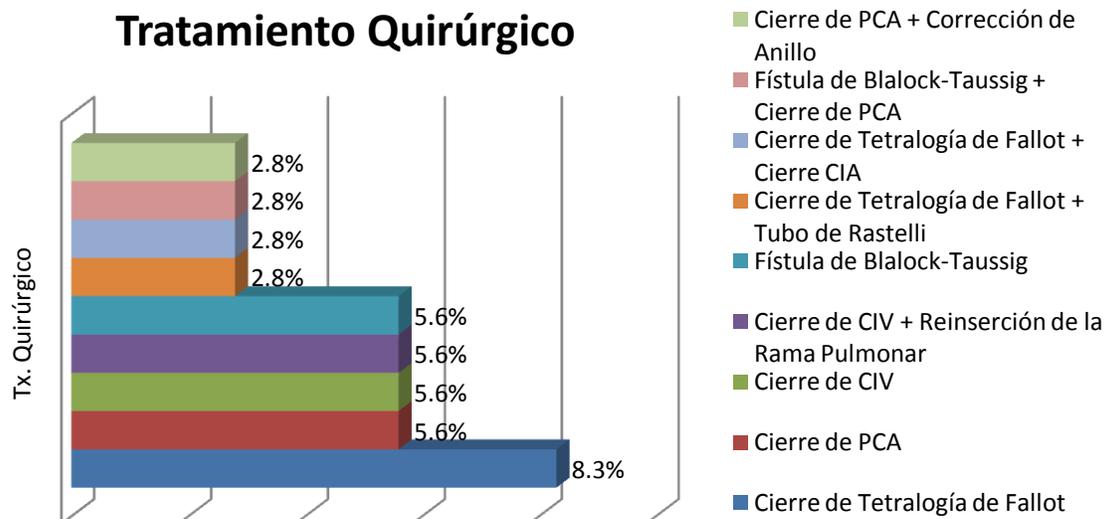
De los que recibieron tratamiento médico, el 63.9% fueron tratados con diuréticos de asa, el 55.6% con ahorradores de potasio, 27.8% inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, digitálicos en el 19.4%, bloqueadores de beta en el 11.1%, sildenafil en el 8.3%, aminos vaso activas en el 8.3%. En ningún paciente se usaron bloqueadores de los canales de calcio. (Gráfico 5)

## Tratamiento Médico



**Gráfico 5. Porcentaje de fármacos para tratamiento cardiológico en el estudio.**

Los tratamientos quirúrgicos fueron cierre de tetralogía de Fallot en el 8.3%, cierre de persistencia de conducto arterioso (PCA), cierre de CIV, cierre de CIV + reinserción de la rama pulmonar y fístula de Blalock-Taussig todas en el 5.6% y cierre de tetralogía de Fallot + tubo de Rastelli, cierre de tetralogía de Fallot + cierre de CIA, fístula de Blalock-Taussig + cierre de PCA, cierre de PCA + corrección de anillo todas en el 2.8%. (Gráfico 6)



**Gráfico 6. Porcentaje de tratamientos quirúrgicos para corrección de cardiopatías.**

La morbilidad encontrada en el estudio fue del 68.6% de los pacientes, la morbilidad más frecuente fue la neumonía bacteriana con 42.9%, seguido de neumonía viral y neumopatía crónica en el 11.4%, insuficiencia cardíaca y choque séptico en el 8.6%, endocarditis y acidosis tubular renal en el 5.7%, y en el 2.9% monoparesia, bocio, dermatitis seborreica, fibrilación ventricular, bloqueo AV completo, neumotórax, derrame pleural, resistencia a la insulina, púrpura trombocitopénica idiopática, síndrome anti-fosfolípido, sinusitis crónica y laringomalacia. (Gráfico 8)

## Co-Morbilidades

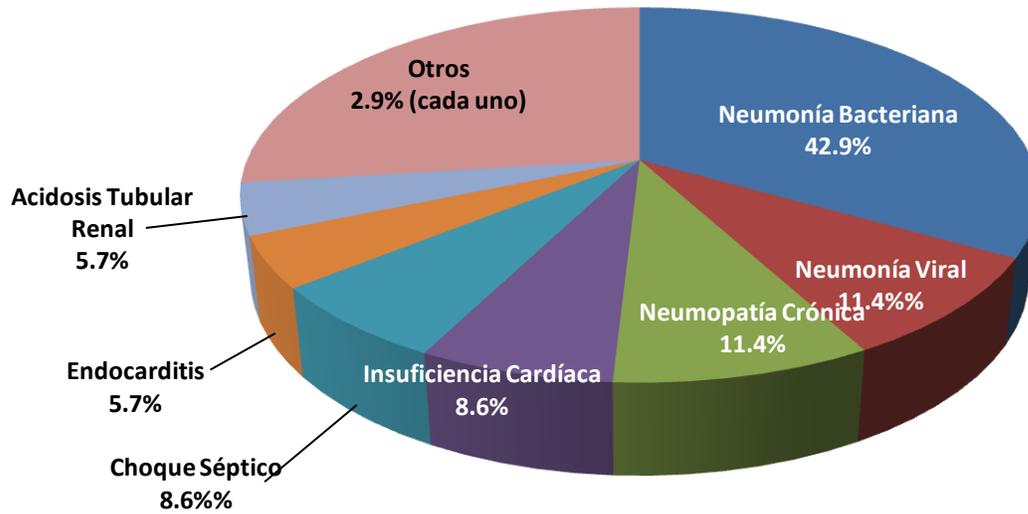


Gráfico 7. Porcentaje de co-morbilidades en el estudio.

La mortalidad se presentó en 4 pacientes (11.4%) siendo la causa de muerte insuficiencia cardíaca con choque cardiogénico en el 50% y choque séptico sin foco identificable en el 50% restante de los pacientes. (Gráfico 8 y 9)

## Mortalidad

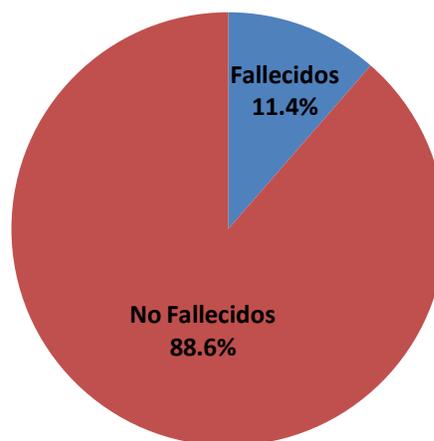


Gráfico 8. Porcentaje de mortalidad encontrado en el estudio.

## Causas de Defunción

■ Choque Séptico ■ Choque Cardiogénico

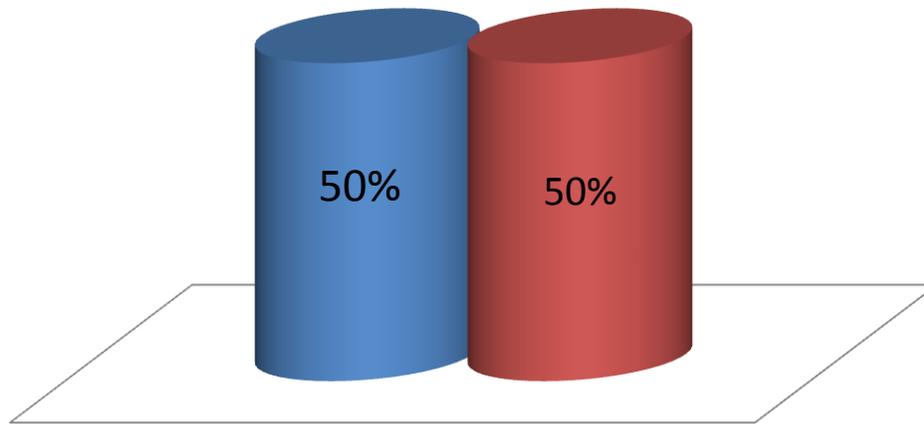


Gráfico 9. Porcentaje de causas de defunción en el estudio.

La última consulta por parte del Servicio de Cardiología tuvo una mínima de 1 mes y un máximo de 17 años teniendo una media de seguimiento de hasta los 4 años de edad; uno de los expedientes nunca tuvo consulta de seguimiento posterior al diagnóstico cardiológico y genético. Al momento de la última consulta de cardiología 63.9% de los pacientes se reportaron como asintomáticos y el 33.3% con algún síntoma relacionado principalmente a bajo gasto o cianosis. (Gráfico 10)

## Estado Clínico al Momento de la Última Consulta Cardiológica

■ Sintomático ■ Asintomático

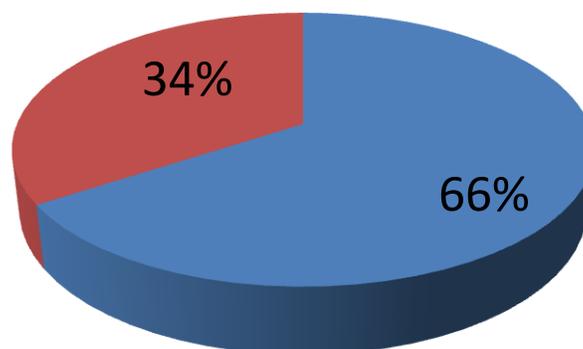


Gráfico 10. Porcentaje de pacientes sintomáticos y asintomáticos al momento de la última consulta cardiológica en el estudio.

## DISCUSIÓN:

Existe dificultad en realizar un diagnóstico temprano de la delección 22q11.2, lo cual se evidenció en el estudio realizado por McElhinney<sup>10</sup> en el que se observó que el diagnóstico del 54% de los pacientes con delección 22q11.2 se estableció entre los 2 y los 10 años de edad (promedio 6.2 años de edad), lo que justifica la realización a edades tempranas de la prueba de FISH, en pacientes que presenten defectos tronco-conales y ciertas características clínicas de las descritas en este síndrome para poder realizar una adecuada prevención y asesoramiento genético a la familia.<sup>29,30</sup>

En nuestro estudio los principales signos y síntomas son inespecíficos, como talla baja, nariz piriforme y hélix antevertido, le siguieron los rasgos faciales y retraso mental, los cuales también fueron encontrados en otros reportes.<sup>20</sup> Los resultados de la frecuencia de cardiopatías en nuestro estudio se compararon con los resultados de otros similares. Para ello, se estandarizaron las frecuencias de las poblaciones de los estudios de Kohsithseth, Beauchesne, Iserin y la nuestra considerando los valores de frecuencia de una población de referencia, en este caso fue la población que estudio Goldmuntz<sup>20</sup>. Los datos ajustados se muestran en la tabla 2. Se determinó que la distribución de frecuencias de cardiopatías difiere entre las todas las poblaciones previas, incluyendo la nuestra a la población de Goldmuntz de forma estadísticamente significativa  $p < 0.05$ .

Cabe destacar que la comparación entre las poblaciones de Kohsithseth, Beauchesne e Iserin, con la nuestra no tuvo significancia estadística. Lo que quiere decir, que las poblaciones tienen mayor similitud en la frecuencia de las cardiopatías, después de haber estandarizado las poblaciones considerando que tienen la tasa de presencia de cardiopatías de una población estándar. (Tabla 2)

En nuestro estudio la cardiopatía tronco-conal más frecuente encontrada fue tetralogía de Fallot (22.2%), lo que concuerda con estudios similares previamente realizado.<sup>28, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37</sup>

Hacemos notar que de los 36 pacientes, 22 (61%) presentaron cardiopatía tronco-conal (TF, AP c/CIV, OARAP, subclavia aberrante y tronco común) y 14 (39%) otro tipo de cardiopatías. Comparando con otros autores, cardiopatías como CIA, CIV, PCA, OARAP, subclavia aberrante y anillo vascular no están presentes, como lo es en nuestro estudio.<sup>1, 12, 13, 27</sup>

<b>Tabla 2. COMPARATIVO DEL TIPO DE CARDIOPATÍAS TRONCO-CONALES</b>					
<b>Cardiopatía</b>	<b>Goldmuntz<sup>20</sup></b> <b>n (%)</b>	<b>INP*</b> <b>n (%)</b>	<b>Iserin<sup>1*</sup></b> <b>n (%)</b>	<b>Beauchesne<sup>2*</sup></b> <b>n (%)</b>	<b>Khositseth<sup>36*</sup></b> <b>n (%)</b>
TGA	45 (18)	0	8 (10)	8 (10)	5 (10)
DSVD	20 (8)	0	2 (2)	2 (3)	1 (2)
DSVI	1 (0.4)	0	0	0	0
IAAo	24 (10)	0	2 (2)	2 (3)	1 (2)
TF	126 (50)	12 (33) <sup>&amp;</sup>	66 (81)	65 (80)	39 (81)
DSVP	6 (2)	0	0	0	0
TC	29 (12)	3 (8.3)	4 (5)	4 (5)	2 (4)
PCA	0	6 (16)	0	0	0
SA+AV	0	4 (11)	0	0	0
CIA	0	4 (11)	0	0	0
CIV	0	3 (8)	0	0	0
OARAP		3 (8)			
ERAP		1 (3)			
<b>Total</b>	<b>251</b>	<b>36</b>	<b>82</b>	<b>81</b>	<b>48</b>

Pie de Cuadro. INP.- Instituto Nacional de Pediatría. TGA.- Transposición de grandes arterias, DSVD.- Doble salida de ventrículo derecho, DSVI.- Doble salida de ventrículo izquierdo, IAAo.- Interrupción de arco aórtico, TF.- Tetralogía de Fallot, DSVP.- Defecto septal ventricular posterior, TC.- Tronco común, PCA.- Persistencia de conducto arterioso, SA+AV.- Subclavia aberrante más anillo vascular, CIA.- Comunicación interauricular, CIV.- Comunicación interventricular, OARAP.- Origen anómalo de rama de arteria pulmonar, ERAP.- Estenosis de rama de arteria pulmonar. \*Diferencia estadísticamente significativa de todos los grupos al comparar con la población de Goldmuntz  $p < 0.05$ . &.- Tetralogías de Fallot y 4 Atresias pulmonares con comunicación interventricular.

Los métodos diagnósticos que se recomiendan para el estudio de los defectos tronco-conales, además del estudio clínico, radiológico y electrocardiográfico (que se deben llevar a cabo de forma inicial), incluyen la ecocardiografía, que tiene una sensibilidad del 83.7% y especificidad  $>90\%$ <sup>38</sup>, en algunas ocasiones con angiocardiógrafa y en aquellas anomalías vasculares (arco aórtico y ramificaciones) se puede complementar su estudio hoy en día con resonancia magnética y/o angiotomografía.

Los estudios de apoyo diagnóstico que se realizaron fueron ecocardiograma 100% y cateterismo cardiaco en 33%.

La sobrevida de pacientes con malformaciones vasculares y CIV fue del 100%.

En este estudio se incluyeron a los pacientes con resultado de FISH positivo para la delección, sin embargo, durante nuestra investigación encontramos varios pacientes con cardiopatía tronco-conal que ni se quiera se había solicitado el estudio de FISH, por lo cual hay poca consciencia sobre la búsqueda de la delección 22q11.2 en pacientes con cardiopatía tronco-conal.

**CONCLUSIONES:**

- Las cardiopatías tronco-conales se presentan con un poco más de frecuencia en el género masculino.
- La edad de diagnóstico cardiológico se presenta antes que el diagnóstico cromosómico, esto probablemente debido a la poca búsqueda intencionada de la delección del cromosoma 22q11.2 en pacientes con cardiopatía tronco-conal.
- Los hallazgos clínicos más frecuentes en los pacientes con prueba de FISH positiva para delección del cromosoma 22q11.2 fueron: talla baja, nariz piriforme, hélix antevertido y retraso mental.
- La cardiopatía tronco-conal más frecuente en nuestra muestra fue la tetralogía de Fallot, sin embargo también se encontraron anomalías de origen no tronco-conal hasta en el 39%, por lo cual también se sugiere realizar FISH dirigido en pacientes con cardiopatía no tronco-conal y características clínicas sugerentes de delección del cromosoma 22q11.2.
- Las co-morbilidades más frecuentes fueron de origen pulmonar, relacionado a las cardiopatías de base, por lo cual el tratamiento oportuno se vuelve imperativo.
- La mortalidad fue del 11.4% representado por complicaciones cardíacas e infecciosas.
- La mayoría de los pacientes en seguimiento que recibieron tratamiento médico o quirúrgico se encuentran asintomáticos, por lo cual es importante brindar diagnóstico y tratamiento oportuno.
- Es importante recalcar la importancia de que el pediatra considere la delección del cromosoma 22q11.2 de forma oportuna en pacientes con cardiopatía, en especial los pacientes con cardiopatía tronco-conal, ya que esto mejora el pronóstico de los pacientes debido a búsqueda dirigida de afecciones relacionadas al síndrome y para poder realizar el asesoramiento genético adecuado para cada caso.
- Se sugiere la realización de estudios prospectivos, que abarquen no sólo a cardiopatías tronco-conales sino también a cardiopatías de origen no tronco-conal, cuando estas se asocian a características clínicas relacionadas con la delección del cromosoma 22q11.2, para determinar la verdadera frecuencia de esta alteración cromosómica en cardiopatías congénitas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Iserin L, Lonlay P, Viot G, Sidi D, Kachaner J. Prevalence of the microdeletion 22q11 in newborn infants with congenital conotruncal cardiac anomalies. *Eur J Pediatr*. 1998; 157:881-4.
2. Khositseth A, Tocharoentanaphol C, Khowsathit P, Ruangdaraganon N. Chromosome 22q11 deletions in patients with conotruncal heart defects. *Pediatr Cardiol*. 2005; 26: 570-3.
3. Buendía A, Calderón J, Aizpuru E, Attie C, Zabal C. Deleción en el Cromosoma 22 (22q11.2). Etiología de cardiopatías congénitas troncoconales. *Arch Inst Cardiol Méx*. 2000;70:148-53.
4. Basset A, McDonald D, Devriendt K, Digilio M, Goldenberg P, et al. Practical Guidelines for Managing Patients with 22q11.2 Deletion Syndrome. *J Pediatr* 2011;159(2):332-339.
5. Michaelovsky E, Frisch A, Carmel M, Patya M, Zarchi O, Green T, et al. Genotype-phenotype correlation in 22q11.2 deletion syndrome. *BMC Med Gen* 2012;122-133.
6. Sandrin P, Abramides D, Martelli L, Ramos E, Richieri A, et al. Typical phenotypic spectrum of the velocardiocardial syndrome occurs independently of deletion size in chromosome 22q11.2. *Mol Cell Biochem* 2007;303:9-17.
7. Laitenberger G, Donner B, Gebauer J, Hoehn T. D-Transposition of the Great Arteries in a Case of Microduplicación 22q11.2. *Pediatr Cardiol* 2008;29:1104-1106.
8. Sullivan K. DiGeorge Syndrome/Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome. *Curr Aller Asthma Rep* 2001;1:438-444.
9. Robin N, Shprintzen R. Defining the clinical spectrum of deletion 22q11.2. *J Pediatr* 2005; 147:90-6.
10. McElhinney D, McDonald-McGinn D, Zackai E, Goldmuntz E. Cardiovascular anomalies in patients diagnosed with a chromosome 22q11 deletion beyond 6 months of age. *Pediatrics* 2001;108:1-4.
11. Kyburz A, Bauersfeld U, Schinzel A, Riegel M, Hug M. The Fate of Children with Microdeletion 22q11.2 Syndrome and Congenital Heart Defect: Clinical Course and Cardiac Outcome. *Pediatr Cardiol* 2008;29:76-83.
12. Matsuoka R, Takao A, Kimura M, Imamura S, Kondo C, Joh-o K, Ikeda K, Nishibatake M, And M, Momma M. Confirmation that the conotruncal anomaly face syndrome is associated with a deletion within 22q11.2. *Am J Med Genet* 1994;53:285-9.
13. McElhinney D, Driscoll D, Levin E, Jawad A, Emmanuel B, Goldmuntz E. Chromosome 22q11 deletion in patients with ventricular septal defects: frequency and associated cardiovascular anomalies. *Pediatrics*. 2003;112: 472-6.
14. Momma K, Matsuoka R, Takao A. Aortic Arch Anomalies Associated with Chromosome 22q11 Deletion (CATCH 22). *Pediatr Cardiol*. 1999;20(2):97-102.
15. Webber S, Hatchwell E, Barber J, Daubeney P, Crolla J. Importance of microdeletions of chromosomal region 22q11 as a cause of selected malformations of the ventricular outflow tracts and aortic arch: A three-year prospective study. *J Pediatr* 1996;129(1):26-32.
16. Cuturilo G, Drakulic D, Stevanovic M, Jovanovic I, Djukic M. A rare association of interrupted aortic arch type C and microdeletion 22q11.2. *Eur J Pediatr* 2008;167:1195-1198.
17. Ziolkowska L, Kawalec W, Turska A, Krajewska M, Brzezinska G. Chromosome 22q11.2 microdeletion in children with conotruncal heart defects: frequency, associated cardiovascular anomalies, and outcome following cardiac surgery. *Eur J Pediatr* 2008;167:1135-1140.
18. Lu H, Chung M, Hwang B, Chien H. Prevalence and Parental Origin in Tetralogy of Fallot Associated With Chromosome 22q11 Microdeletion. *Pediatrics* 1999;104(1):87-90.
19. Botto L, May K, Fernhoff P, Correa A, Coleman K, et al. A population-based study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population. *Pediatrics*. 2003;112:101-7.
20. Goldmuntz E, Clark B, Mitchell L, Jawad A, Cuneo B, et al. Frequency of 22q11.2 deletions in patients with conotruncal defects. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:492-498.
21. Calderon J. Síndromes y cardiopatías congénitas en el adulto. *Arch Inst Cardiol Mex* 2002;72(1):31-34.
22. Gutierrez J, Mijares M. Síndrome de Digeorge asociado a tetralogía de Fallot en dos hermanos. *An Med (Mex)* 2010;55(2):92-96.
23. Alva C, David F, Hernandez M, Arguero R, Ortegón J, et al. Tricuspid atresia associated with common arterial trunk and 22q11 chromosome deletion. *Arch Inst Cardiol Mex* 2003;73(4):271-274.
24. Gómez G. Tesis para obtener el título de pediatría médica: Defecto cardíaco de tipo tronco-conal en el síndrome Velocardiofacial. Instituto Nacional de Pediatría - UNAM: México, D.F. 2011.
25. Piña C. Tesis para obtener el diploma de especialista en genética médica: Estudio clínico de pacientes con deleción 22q11 en el Instituto Nacional de Pediatría – UNAM: México, D.F. 2005.

26. Dávila D. Tesis para obtener el diploma de especialista en genética médica: Frecuencia de delección 22q11.2 y correlación fenotipo – genotipo en la insuficiencia velofaríngea en un grupo piloto de pacientes del Instituto Nacional de Pediatría – UNAM: México, D.F. 2008.
27. Bernier F, Spaetgens R. The Geneticist's role in adult congenital heart disease. *Cardiol Clin.* 2006;24: 557-69.
28. Scambler P. The 22q11 deletion syndromes. *Hum Mole Genet.* 2000;9: 2421-6.
29. Takahashi K, Kido S, Hoshino H, Ogawa K, Ohashi H, Fukushima Y. Frequency of 22q11 deletion in patients with conotruncal cardiac malformations: a prospective study. *Eur J Pediat* 1995; 154:878-81.
30. Young D, Shprintzen R, Goldberg R. Cardiac Malformations in the velo-cardio-facial syndrome. *Am J Cardiol* 1980; 46:643-7.
31. Johnson M, Watson M, Strauss A. Chromosome 22q11 monosomy and the genetic basis of congenital heart disease. *J Pediatr.* 1996;129:1-3.
32. Cayler G. An epidemic of congenital facial paresis and heart disease. *Pediatrics* 1967; 40:666-8.
33. Cayler G. Cardiofacial syndrome. *Arch Dis Child* 1969;44:69-75.
34. Shprintzen R, Goldberg B, Young D, Wolford L. The velo-cardio-facial syndrome: a clinical and genetic analysis. *Pediatrics.* 1981;67:167-72.
35. Wilson DI, Burn J, Scambler P, Goodship J, DiGeorge syndrome: part of CATCH 22. *J Med Genet* 1993; 30:852-6.
36. Beauchesne L, Warnes C, Connolly H, Ammash N, Grogan M, Jalal S, Michels V. Prevalence and clinical manifestations of 22q11.2 microdeletion in adults with select conotruncal anomalies. *JACC.* 2005;45:595-8.
37. Melchionda S, Diglio MC, Mingarelli R, et al. Transposition of the great arteries associated with deletion of chromosome 22q11. *Am J Cardiol* 1995; 75:95-8.
38. Quintero L, Cajero A, Carpio J, Juárez M, Rea B, et. AL. Diagnóstico ecocardiográfico de las cardiopatías congénitas en pacientes pediátricos. *Rev Mex de Cardiol* 2002; 13: 171-3.

## ANEXOS:

## ANEXO 1



**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**  
**PROTOCOLO DE INVESTIGACION**  
*Prevalencia y Seguimiento de Pacientes con*  
*Cardiopatía y Deleción del Cromosoma 22q11.2 en el*  
*Instituto Nacional de Pediatría*

1. **No. de paciente:** \_\_\_\_\_
2. **No. de expediente:** \_\_\_\_\_
3. **Sexo:** masculino \_\_\_\_\_ femenino \_\_\_\_\_
4. **Características Clínicas:** solo marcar con una  las encontradas en el expediente.
 

Labio/paladar hendido _____	Alas de nariz estrechas _____
Paladar hendido submucoso _____	Hipospadias _____
Retrognatia _____	Criptorquidia _____
Asimetría facial _____	Hernia Umbilical _____
Cara larga _____	Hipotonía generalizada _____
Facies hipotónica _____	Convulsiones _____
Microcefalia _____	Manos y pies pequeños _____
Estrabismo _____	Dedos en forma cónica _____
Cataratas _____	Uñas cortas _____
Coloboma _____	Hiperqueratosis _____
Hélix antevertido _____	Polidactilia _____
Lóbulo de oreja adherido _____	Sindactilia _____
Microtia _____	Talla baja _____
Puente nasal ancho _____	Voz nasal _____
Nariz Piriforme _____	Incompetencia Velopalatina _____
Nariz bulbosa _____	Retraso mental _____
5. **Edad al momento de diagnóstico genético y fecha (FISH):** \_\_\_\_\_
6. **Edad al momento del diagnóstico de la cardiopatía y fecha:**  
\_\_\_\_\_
7. **Cardiopatía:**

Trasposición de grandes vasos	Ventana aorto-pulmonar _____
c/CIV _____ s/CIV _____ c/EP _____ s/EP _____	Doble salida del ventrículo izquierdo _____
Tetralogía de Fallot _____	Comunicación interventricular tipo infundibular _____
Atresia pulmonar con comunicación interventricular _____	Agenesia de válvulas pulmonares _____
Tronco común tipo I _____ II _____ III _____	Persistencia de conducto arterioso _____
Doble salida de ventrículo derecho _____	Comunicación interventricular _____
Interrupción de arco aórtico tipo	Comunicación interauricular _____
A _____ B _____ C _____	Coartación de aorta _____

Estenosis aortica \_\_\_\_\_ Otras (especificar) \_\_\_\_\_

**8. Malformación vascular:**

Subclavia aberrante _____	Origen anómalo de carótida _____
Anillo vascular _____	Otras (especificar) _____
Arco aórtico derecho _____	

**9. Método diagnóstico de la cardiopatía:**

Ecocardiograma _____	Resonancia magnética _____
Cateterismo _____	Cirugía (especificar) _____

**10. Tratamiento médico:**

β-bloqueantes _____	Bloqueadores de Ca _____
Diuréticos de asa _____	IECAS _____
Diuréticos ahorradores de potasio _____	
Digital _____	

**11. Evolución:**

A. Asintomático \_\_\_\_\_

B. Sintomático \_\_\_\_\_

C. Comorbilidad y/o complicación (Fecha de diagnóstico):

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

D. Fecha de última consulta de seguimiento y edad: \_\_\_\_\_

E. Fallecimiento (fecha, edad y causa): \_\_\_\_\_

**12. Necropsia: NO \_\_\_\_\_ SI \_\_\_\_\_:**

Hallazgos  
anatómicos/histológicos: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_