



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**ANOMALIAS ENDOCRINAS EN NIÑOS MEXICANOS CON
SÍNDROME DE MICRODELECIÓN 22q11.2 DESDE 2013 AL
2018**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
SUBESPECIALIDAD EN ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA:
DRA. PAOLA SOPHIA BONILLA MEDINA**

**TUTORA:
DRA. SLETZA LISSETE ARGUINZONIZ VALENZUELA**



CIUDAD DE MÉXICO, 2020



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.

**ANOMALIAS ENDOCRINAS EN NIÑOS MEXICANOS CON SÍNDROME DE
MICRODELECIÓN 22q11.2 DESDE 2013 AL 2018**



**DR. JOSÉ M. REYNÉS MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



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



**DR. CARLOS ROBLES VALDÉS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA**



**DRA. SLETZA LISSETTE ARGUINZONIZ VALENZUELA
TUTOR DE TESIS**

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	págs. 4
2. ANTECEDENTES	5-18
2.1 Definiciones	5
2.2 Epidemiología	6
2.3 Patogénesis	7- 9
2.4 Manifestaciones Clínicas	10-15
2.5 Diagnóstico	15 -16
2.6 Tratamiento	17-19
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
3.1 Pregunta de Investigación	
4. JUSTIFICACIÓN	21
5. OBJETIVOS	22
5.1 Objetivo General	
5.2 Objetivos Específicos	
6. MATERIAL Y MÉTODOS	23-30
6.1 Tipo de Estudio	23
6.2 Población	
A. Población Objetivo	
B. Población Elegible	
6.3 Criterios de Selección	24
A. Criterios de Inclusión	

B. Criterios de Exclusión	
6.5 Variables	25-29
6.7 Descripción del Estudio	30
7. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	31
8. CONSIDERACIONES ÉTICAS	31
9. RESULTADOS	32-34
9.1 Características demográficas de la población estudiada	
9.2 Características clínicas de la población estudiada	
9.3 Alteraciones endocrinas de la población	
10. DISCUSIÓN	35-36
11. CONCLUSIONES	37
12. BIBLIOGRAFÍA	38- 42
13. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	43
12. ANEXOS	44
Anexo 1. Hoja de Recolección de Datos	

1. INTRODUCCIÓN

El síndrome de microdeleción 22q11.2 incluye un espectro de anomalías como: el síndrome de Di George (SDG) y síndrome velocardiofacial (SVCF) estos trastornos genéticos que afectan a la faringe y desarrollo neuroconductual que resultan en defectos cardíacos congénitos, velofaríngeo, hipoparatiroidismo, aplasia tímica o hipoplasia, dismorfia craneofacial e inmunodeficiencia. (1)

Es el síndrome de microdeleción más común, con una de prevalencia de 1 / 2000 - 4,000 individuos. Este síndrome aparece como un evento de novo en el 90% de los casos y con presentación familiar en el 10% restante. El diagnóstico se establece por fluorescencia análisis de hibridación in situ (FISH) para la región eliminada y, más recientemente, utilizando técnicas de biología molecular como MLPA, multiplexación de la sonda de amplificación dependiente de la sonda y basada en arreglos hibridación genómica comparativa (aCGH). (2)

La hipocalcemia debido al hipoparatiroidismo es una de las características cardinales del síndrome 22q11.2. La prevalencia general es difícil de determinar ya que es leve o presentan hipocalcemia transitoria. Se informaron anomalías de la función tiroidea en este síndrome, pero muy pocos estudios han evaluado específicamente este tema, dos mecanismos han sido sugeridos: autoinmunidad e hipoplasia tiroidea La ecografía tiroidea demuestra hipoplasia tiroidea en casi el 50% de los casos. La deleción abarca, aproximadamente 40 genes, incluyendo T-box 1, un gen que codifica un factor de transcripción involucrado en la regulación del desarrollo, tamaño y ubicación de la glándula tiroides. (3-4)

Este protocolo de investigación menciona las principales alteraciones endocrinológicas asociadas al síndrome 22q11.2 y la importancia de su detección oportuna en la población pediátrica. Su propósito es documentar la prevalencia de las mismas en los pacientes del Instituto Nacional de Pediatría (INP).

2. ANTECEDENTES

2.1 DEFINICIONES

La descripción del mismo nombre del síndrome de Di George, realizada por el difunto Dr. Angelo Di George en 1965, incluyó bebés con aplasia del timo e hipoparatiroidismo. La enfermedad cardíaca congénita, especialmente relacionada con el tracto de salida, se agregó posteriormente a la lista de síntomas, lo que contribuyó a la teoría de que podría estar involucrado un mecanismo que conduzca a la perturbación del tercero y cuarto arcos faríngeos durante el desarrollo embrionario. (5)

Con el tiempo, se identificaron múltiples etiologías para el síndrome de Di George, comenzando con una delección citogenética aparente de 22q11.2 a principios de los años ochenta. A principios de la década de 1990, los estudios de hibridación in situ con fluorescencia (FISH) que utilizaron sondas dentro de la región comúnmente eliminada identificaron las deleciones submicroscópicas 22q11.2 como la causa más frecuente del síndrome de Di George. Esto precedió el reconocimiento de que varias afecciones aparentemente no relacionadas con características fenotípicas superpuestas resultaron de forma similar a una delección 22q11.2, que incluye: síndrome velocardiofacial, síndrome de la cara con anomalía cono truncal y subconjuntos de pacientes con síndromes cardiofaciales. (5-7)

Hoy en día, está bien establecido que el síndrome de delección 22q11.2 (22q11.2 SD) involucra microdeleciones (aproximadamente de 0.7 a 3 millones de pares de bases en tamaño), lo que resulta en una presentación clínica heterogénea, independientemente del tamaño de la eliminación, que puede asociarse con disfunción orgánica que incluye anomalías cardíacas y palatinas, diferencias inmunes , autoinmunes, problemas endocrinos, genitourinarios , gastrointestinales, y compromiso cerebral como lo demuestran los retrasos en el desarrollo variable, los déficits cognitivos y las enfermedades neuropsiquiátricas (como los trastornos de ansiedad y la esquizofrenia). (8-9)

2.2 EPIDEMIOLOGÍA

Se ha estimado que la prevalencia de este trastorno varía de 1 por 3,000 a 1 por 6,000 nacidos vivos, basado en el diagnóstico de bebés con defectos de nacimiento importantes y unos pocos estudios de detección de la población realizados entre principios de los años 90 y principios de los años 2000 con tecnología FISH. Hoy en día, se encuentra que la mayoría de los pacientes recientemente identificados (90–95%) con 22q11.2 SD tienen eliminaciones de novo, es decir, ninguno de los padres tiene la eliminación 22q11.2. Se espera que la prevalencia, especialmente de los tipos heredados aumente. Como 22q11.2 SD es un trastorno haploinsuficiente, aproximadamente la mitad de los hijos de individuos con 22q11.2 SD tendrán la eliminación. (5, 10)

De manera similar, las eliminaciones anidadas atípicas más pequeñas entre las repeticiones de copia baja en el cromosoma 22 (eliminaciones LCR22B – LCR22D y LCR22C – LCR22D), no suelen detectarse clínicamente. Las sondas FISH y, por lo tanto, no se incluyen en los estudios de población de la década de 1990.

El Hospital de Niños de Filadelfia con una eliminación de LCR22B– LCR22D heredada de un padre afectado es mayor (60%) que en los pacientes con la eliminación típica de LCR22A – LCR22D (10%). La prevalencia de las deleciones 22q11.2 fue de aproximadamente 1 en 100 para los fetos con anomalías estructurales mayores y fue de 1 por 1,000 en fetos aparentemente anatómicamente normales. (11) En particular, un pequeño subconjunto de neonatos con deleciones 22q11.2 ya han llamado la atención a través de pruebas de detección de inmunodeficiencias severas en recién nacidos. Se identificaron 22q11.2 eliminaciones en 1 de cada 169 niños remitidos para pruebas de laboratorio clínico sobre la base de una sospecha de discapacidades del desarrollo. Por el contrario, las deleciones 22q11.2 no se encuentran en muestras de individuos aparentemente sanos, ya que la penetrancia para desarrollar síntomas clínicos, que con frecuencia involucran múltiples sistemas de órganos, es alta. (12)

En la población general, la eliminación de 22q11.2 es una de las causas detectables más comunes de varias condiciones. Una gran proporción de pacientes con cardiopatía coronaria tienen deleciones 22q11.2, 52% de aquellos con arco aórtico interrumpido tipo B, 34% de los que tienen tronco arterioso, 16% de los que tienen tetralogía de Fallot y 5-10% de los que tienen Defectos ventriculares septales. Otras afecciones asociadas con las deleciones 22q11.2 incluyen insuficiencia velofaríngea (12,5 a 30% de los pacientes), paladar hendido (10% de los pacientes; labio leporino con o sin paladar hendido en 1 a 2% de los pacientes), discapacidades del desarrollo (2 a 3 % de pacientes) y esquizofrenia (0.5 a 1% de los pacientes).

(5)

La mortalidad prematura, aunque inferior a la sugerida por los primeros informes del síndrome de Di George, sigue siendo profunda en todas las edades. Aproximadamente el 4% de todos los lactantes con 22q11.2 SD sucumben, con cifras de mortalidad que superan a las de los lactantes con malformaciones similares. Defectos cardíacos, hipocalcemia y malacia de las vías respiratoria. (13)

2.3 PATOGÉNESIS

La región 22q11.2 es una de las áreas más estructuralmente complejas del genoma, principalmente debido a varios bloques grandes de LCR (copia de baja repetición) o duplicaciones segmentarias. Estos LCR son > 96% idénticos, por lo que el locus es vulnerable al error meiótico. Las dos repeticiones más grandes, LCR22A y LCR22D, flanquean la región 22q11.2 típica de 3 Mb que es hemicigota en aproximadamente el 85% de los pacientes. La delección 22q11.2 resulta de una recombinación homóloga no alélica entre LCR22A y LCR22D. El mismo mecanismo conduce a las eliminaciones proximales (centroméricas) de 1,5 Mb (LCR22A – LCR22B) o 2 Mb (LCR22A – LCR22C). (14)

Sin embargo, la frecuencia de las eliminaciones proximales anidadas representa solo del 5 al 10% de todas las eliminaciones 22q11.2. Del mismo modo, las eliminaciones anidadas distales (LCR22B – LCR22D y LCR22C – LCR22D) conducen a características fenotípicas superpuestas, que incluyen anomalías cardíacas conotruncuales, defectos del paladar y diferencias de desarrollo, pero las características clínicas son menos penetrantes que las de la eliminación típica LCR22A – LCR22D. Además, estas supresiones (LCR22B – LCR22D y LCR22C – LCR22D) se heredan con más frecuencia. (5,7)

Además, la hemicigosis 22q11.2 sola no puede explicar el mecanismo genético de la expresión fenotípica altamente variable de 22q11.2 SD. Mecanismos propuestos, además del efecto combinado de esta eliminación multigénica.

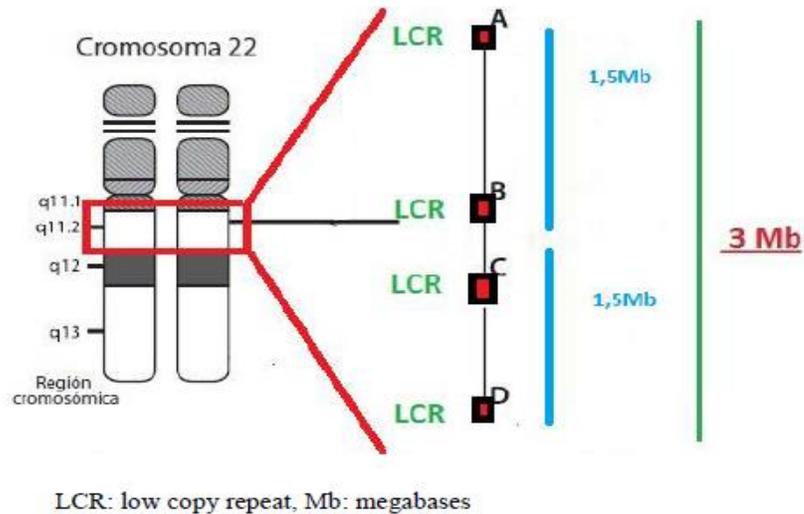


Figura 1: Imagen de idiograma del cromosoma 22 que ilustra la región de deleción.

Gran parte de la patología relacionada con las características físicas congénitas típicas asociadas con 22q11.2 SD puede atribuirse a problemas con la morfogénesis y la subsiguiente función anormal de los derivados del sistema de arco faríngeo, incluidas las estructuras craneofaciales, el timo, las glándulas paratiroides, el arco aórtico y tracto de salida del corazón. Estas estructuras reciben contribuciones de las tres capas germinales clásicas del embrión: el endodermo, el mesodermo y el ectodermo, junto con las células de la cresta neural derivadas del tubo neural de cierre.

Las células progenitoras del mesodermo faríngeo dan lugar a músculos craneofaciales y derivados del segundo campo cardíaco, incluido el tracto de salida cardíaco. Las glándulas paratiroides y el timo se derivan de las interacciones tisulares entre el endodermo faríngeo y las células de la cresta neural. Los defectos en el desarrollo de la glándula paratiroidea conducen a hipocalcemia, y los defectos en el desarrollo del timo conducen a deficiencias inmunitarias. En cuanto a los otros tejidos afectados (el timo, las glándulas paratiroides y las estructuras faciales), existe una relación muy estrecha entre los tipos de células adyacentes. (15)

Los defectos cardiovasculares más específicos asociados con 22q11.2 SD son el arco aórtico interrumpido tipo B (atribuido a la aplasia de la cuarta arteria faríngea izquierda) y la tetralogía de Fallot (relacionada con defectos en el desarrollo del infundíbulo pulmonar).

Secuencias de ADN en la región 22q11.2.

Hay 90 genes conocidos o predichos presentes en el locus típico de 3-Mb 22q11.2 que se eliminan en forma hemizigota, incluidos 46 genes codificantes de proteínas y siete microARN (miARN), diez ARN no codificantes (incluida una transcripción leída) y 27 pseudogenes (para la construcción del genoma GRCh37 - una secuencia de referencia humana producida por el consorcio de referencia del genoma). ⁽¹⁵⁾

El gen de interés más estudiado en la región de delección 22q11.2 es TBX1, que codifica un factor de transcripción T-box. Se encontró que TBX1 es un gen crucial en la región LCR22A-LCR22B que utiliza múltiples enfoques de modelos de ratón.

Los ratones Tbx1 nulos son letales embrionarios con un tronco arterioso persistente, paladar hendido, ausencia de timo y glándulas paratiroides. La mutagénesis condicional de Tbx1 en el mesodermo, el ectodermo de la superficie faríngea o el endodermo conduce a un subconjunto superpuesto de las anomalías mencionadas anteriormente, lo que demuestra la complejidad de las interacciones tisulares que se requieren para la morfogénesis de los derivados faríngeos. Tbx1 se ha implicado en el desarrollo microvascular del cerebro y puede desempeñar algún papel en los déficits cognitivos y de comportamiento. ⁽¹⁶⁾

Otro gen de interés es DGCR8, que codifica la subunidad del complejo del microprocesador DGCR8 (también conocido como Pasha), una proteína de unión a ARN de doble cadena que media en la biogénesis de los miARN.

Esta observación implica un mecanismo relacionado con miRNA en 22q11.2 SD. Los miARN son pequeños ARN no codificantes que regulan la expresión de genes diana mediante la unión a sitios específicos en los ARNm para la represión o degradación de la traducción. Estudios recientes proponen que DGCR8 puede participar en la modificación de la expresión de genes fuera de la región de delección 22q11.2 que contribuyen a los fenotipos neuropsiquiátricos y otros asociados con 22q11.2 SD. ^(5, 17). Es probable que estos efectos en la expresión afecten no solo al sistema nervioso central sino también al sistema cardiovascular y otros aspectos de desarrollo embrionario. Estos genes incluyen el homólogo del oncogén CT10 del virus del sarcoma aviar v-crkl (CRKL), que codifica una proteína adaptadora citoplásmica para la señalización del factor de crecimiento, que se asigna a la región LCR22B - LCR22D y actúa de una manera sensible a la dosis. ⁽¹⁸⁾

Con respecto a los fenotipos neuropsiquiátricos, existen múltiples genes candidatos ya que la mayoría de los genes en la región de delección 22q11.2 se expresan en el cerebro. La COMT codifica la catecol-O metiltransferasa, una de varias enzimas que degradan las catecolaminas, incluida la dopamina.

La pérdida de Tbx1 puede ser parcialmente rescatada por la hemicigosidad de Trp53, lo que implica la metilación de las histonas como un mecanismo y sugiere estrategias farmacológicas potenciales que podrían compensar los defectos de desarrollo asociados con las deleciones 22q11.2. Circuitos corticales defectuosos y algunas anomalías de señalización, por ejemplo, en Sonic Hedgehog y el receptor de quimiocinas CXC 4 (Cxcr4) - ligando de quimiocinas CXC 12 (Cxcl12; también conocido como Sdf1), se han detectado en la migración de interneuronas. Los cerebros de los modelos de eliminación de ratón que pueden involucrar un mecanismo de miRNA mediado por DGCR8 y tienen relevancia para la esquizofrenia en la población general. (17)

2.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En la infancia o la niñez, los síntomas típicos incluyen una combinación de defectos cardíacos congénitos, infección crónica, regurgitación nasal, habla hipernasal, hipocalcemia, dificultades de alimentación, retrasos en el desarrollo y el lenguaje, diferencias de comportamiento y discapacidades de aprendizaje. Las anomalías renales, laringotraqueoesofágicas, el hipotiroidismo, retraso del crecimiento intrauterino, la baja estatura, las diferencias esqueléticas como las anomalías vertebrales, polidactilia, escoliosis, trombocitopenia, la pérdida auditiva, la microcefalia, las convulsiones idiopáticas y la hipotonía son menos frecuentes. (19,20)

En la adolescencia y la edad adulta, las anomalías de comportamiento, en muchos casos indicativas de enfermedad psiquiátrica emergente, pueden conducir al diagnóstico, con frecuencia, pero no siempre con un historial de diferencias médicas y de desarrollo asociadas, como hipocalcemia o dificultades de aprendizaje. (21)

Sin embargo, la oportunidad para el diagnóstico puede perderse cuando faltan características típicas craneofaciales y otras características congénitas típicas, como defectos cardíacos o palatinos.

En la infancia, la tríada del síndrome de Di George, aunque con un grado de gravedad muy variable a menudo se determina: inmunodeficiencia (75% de los pacientes); anomalías cardíacas congénitas (75%); e hipocalcemia por hipoparatiroidismo (50% de los pacientes). Otras complicaciones incluyen anomalías palatinas (75%); Problemas gastrointestinales, de alimentación y deglución manifiestos (30%); y anomalías genitourinarias que incluyen agenesia renal (30%). (22)

Anomalías cardiovasculares.

Las anomalías cardiovasculares se hacen evidentes en el período prenatal o neonatal y con frecuencia son la manifestación inicial que conduce al diagnóstico. La mayoría de las anomalías son defectos cardíacos como truncales (definidos como malformaciones del tracto de salida) e incluyen tetralogía de Fallot (con o sin atresia pulmonar), tronco arterioso, arco aórtico interrumpido tipo B (entre la carótida izquierda y la arteria subclavia izquierda) y defecto septal ventricular. Las anomalías del arco aórtico y / o de las arterias pulmonares pueden aparecer como entidades aisladas (~ 40%) o en asociación con defectos como truncales (~ 60%), lo que contribuye a la especificidad relativa de los patrones cardiovasculares de este síndrome. (23, 24)

De manera similar, una lesión ductal dependiente, por ejemplo, un arco aórtico interrumpido tipo B, podría escapar a la detección neonatal en ausencia de un soplo audible, pasar un examen neonatal con oximetría de pulso en presencia de un ductus arterioso permeable, lo que aumenta la morbilidad global y en ocasiones la mortalidad. En general, la cardiopatía coronaria representa la principal causa de mortalidad 87% en niños con 22q11.2 SD.(23)

Inmunodeficiencia.

La inmunodeficiencia afecta hasta al 75% de los pacientes pediátricos con 22q11.2 SD debido a la hipoplasia del timo y la producción de células T dañada. Sin embargo, la condición es heterogénea, desde pacientes con desarrollo tímico normal y producción de células T normales hasta un pequeño subconjunto de pacientes con producción de células T ausentes. Las manifestaciones incluyen infecciones crónicas, alteración de la respuesta inmune humoral (anticuerpos) que resulta en una mala respuesta a las vacunas, deficiencia de IgA, alergia y asma. Las enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide juvenil, la trombocitopenia idiopática, la anemia hemolítica y la enfermedad de la tiroides son colectivamente comunes. (25)

Los recuentos absolutos de células T deben analizarse en lugar de porcentajes. La linfocitopenia de células T también se puede detectar en exámenes de recién nacidos para detectar inmunodeficiencias combinadas graves.

Anomalías palatinas.

Solo el 11% de los pacientes pediátricos tienen paladar hendido manifiesto, de los cuales 1 a 2% tienen labio leporino o paladar hendido, y aún menos tienen la secuencia de Pierre Robin. Sin embargo, alrededor del 65% de los pacientes tienen manifestaciones más leves, pero a menudo médicamente viables, como: paladar hendidura submucosa oculta, úvula bífida y disfunción velofaríngea, lo que dificulta el diagnóstico palatino en el período prenatal o neonatal precoz. (1,5,20)

En niños mayores y adultos, las infecciones sinusales crónicas y recurrentes pueden ser un signo de reflujo nasofaríngeo resultante de la contaminación repetida de la cavidad nasal. La otorrea persistente con tubos de miringotomía en su lugar también puede deberse al reflujo nasofaríngeo. (26)

Anomalías gastrointestinales.

Se encuentran anomalías gastrointestinales considerables en aproximadamente el 30% de los pacientes y pueden dar como resultado problemas importantes de alimentación y deglución que pueden requerir la alimentación por sonda. (25)

Las complicaciones graves incluyen esofagitis, aspiración, falta de crecimiento, malnutrición, rechazo de la alimentación y sintomatología respiratoria, como asfixia y neumonía recurrente. Otras posibles causas que deben tenerse en cuenta son las endocrinas (niveles anormales de hormonas tiroideas y / o de calcio), el SNC (hipotonía, polimicrogiria y / o cerebelo), las vías respiratorias (congestión, aumento del trabajo respiratorio, anillo vascular). y / o anomalía laríngea) y disfunciones motoras gruesas (postura, coordinación motora oral y retracción de la lengua). Las complicaciones raras pero importantes de 22q11.2 SD incluyen malrotación o no rotación intestinal, ano imperforado, enfermedad de Hirschsprung y atresia esofágica o fístula traqueoesofágica. (25,27)

Anomalías genitourinarias.

Aproximadamente un tercio de los pacientes tienen anomalías genitourinarias que incluyen: agenesia renal bilateral o unilateral, riñones displásicos o quísticos, sistema de recolección duplicado, hidronefrosis, criptorquidia, hipospadias, útero ausente o hernia inguinal.

Otras asociaciones somáticas importantes incluyen malformaciones importantes como: hernia diafragmática congénita (1%), anomalías laríngeas, anomalías oculares (esclerocornea, coloboma retiniano o microftalmia), atresia coanal, polimicrogiria y defectos del tubo neural. Polidactilia preaxial y postaxial, camptodactilia, aracnodactilia y defectos radiales se pueden observar en las extremidades superiores, mientras que la sindactilia, dedos superpuestos, dedos en martillo, polidactilia postaxial, pueden observarse como diferencias en las extremidades inferiores y hernia umbilical. Condiciones que requieren continua vigilancia incluye escoliosis (30%); pérdida auditiva neurosensorial y conductiva o anomalías cocleares; y raramente tumores malignos que incluyen hepatoblastoma, tumor de Wilms, carcinoma de células renales, carcinoma de tiroides, leucemia, neuroblastoma y melanoma. (28,29)

Anomalías endocrinas.

El hipoparatiroidismo, con hipocalcemia, se encuentra en > 50–65% de los pacientes con 22q11.2 SD. Los síntomas de hipocalcemia pueden incluir tetania, convulsiones, dificultad para alimentarse, estridor y fatiga. La hipocalcemia neonatal transitoria o la hipocalcemia de inicio reciente a menudo se producen o se repiten en momentos de estrés (como durante la enfermedad, durante el período perioperatorio o durante la adolescencia y el embarazo).

Las manifestaciones endocrinas adicionales que también pueden ser características de 22q11.2 SD incluyen: hipotiroidismo en niños y 20% de los adultos, e hipertiroidismo en niños y 5% de los adultos; y deficiencia de la hormona del crecimiento, retraso del crecimiento intrauterino (4%) y talla baja en 15% de los pacientes.

Tabla 1 Prevalencias de las endocrinopatías asociadas a la delección 22q11.2.			
Hipocalcemia/hipoparatiroidismo primario (21-72%)			
Sin criterios de selección (<i>del22q11</i> global)		Fenotipo como criterio de selección	
Botto et al ²	21%	Fenotipo DiGeorge	35-72% ⁸
Ballesta et al ³	26%: (21% transitoria, 5% permanente)		
Choi et al ¹³	32%: (24% transitoria, 8% permanente)	Fenotipo velocardiofacial	13-22% ^{8,13}
McDonald-McGinn et al ¹¹	49%	Fenotipo conotruncal	10% ⁸
Ryan et al ¹⁸	60%: (42% transitoria, 18% permanente)		
Hipocrecimiento (16-41%)			
Sin criterios de selección (<i>del22q11</i> global)		Fenotipo como criterio de selección	
McDonald-McGinn et al ¹¹	41%: (36,9% talla baja «sindrómica», 4,1% déficit de GH)	Fenotipo velocardiofacial	30% ¹²
			(20% RCC, 10% talla baja adulta)
Ryan et al ¹⁸	36%		
Choi et al ¹³	16,4% (13,1% CIR, 3,3% talla baja no CIR, 0% déficit de GH)		
Disfunción tiroidea (0,7-7%)			
Sin criterios de selección (<i>del22q11</i> global)		Fenotipo como criterio de selección	
Ryan et al ¹⁸	0,7% (solo hipotiroidismo)	Fenotipo DiGeorge	5% ¹ (solo hipotiroidismo)
Choi et al ¹³	3,3%	Fenotipo velocardiofacial	0,8-7% ^{12,19} (solo hipotiroidismo)
	(1,6% hipotiroidismo, 1,6% enfermedad de Graves)		

Hipocalcemia e hipoparatiroidismo primario

La disfunción paratiroidea fue la primera endocrinopatía descrita en estos pacientes, siendo considerada como una de las manifestaciones cardinales del síndrome de Di George. Su prevalencia varía ampliamente según el criterio de selección utilizado (p. ej., el fenotipo) la tabla 1 resume estas discrepancias (21%-72%). (19)

Este riesgo de hipocalcemia se debe, como se ha documentado en cirugías abiertas o autopsias de pacientes DiGeorge, a aplasia o hipoplasia paratiroidea y, de presentarse, su severidad clínica varía desde episodios de hipocalcemia neonatal grave y permanente, hasta formas transitorias, algunas de las cuales permanecen latentes y solo son evidenciables mediante pruebas de estímulo. (30)

Talla baja

El hipocrecimiento descrito en estos pacientes recoge tres posibles orígenes: talla baja «sindrómica» (TBS) con o sin retraso de crecimiento intrauterino (CIR), déficit de GH (DGH) o retraso constitucional (RCC). La prevalencia obtenida entre diferentes casuísticas apenas difiere (16%-41%), aunque no queda bien definida la correspondiente a cada subtipo (tabla 1). Por ejemplo, son escasas las casuísticas que recogen casos debidos a DGH (10% de tallas bajas según McDonald-McGinn), y donde un 50% presentaba anomalías en la imagen de resonancia magnética del área selar-supraselar (hipoplasia adenohipofisaria y ectopia neurohipofisaria). Las formas catalogadas de RCC, por recuperación de la talla final, representan un 10% de las tallas bajas de este síndrome. Respecto a los CIR se observa ausencia de catch-up en la mitad de éstos. (31, 32)

Disfunción tiroidea

Es esperable que las anomalías tiroideas congénitas formen también parte de la del22q11.2 si se tiene en cuenta que el tiroides procede, en parte, de estructuras cuya embriogénesis depende de la integridad de la región 22q11.2. No obstante, se trata de la endocrinopatía asociada menos prevalente, con una tasa global que se sitúa en el 3,3%. Lo mismo sucede con el tipo de disfunción, siendo más frecuente el hipotiroidismo (con o sin hipoplasia) que la enfermedad de Graves, aunque hay quienes los encuentran en igual proporción. Y aunque casi todos los casos de hipotiroidismo primario, son subclínicos o moderados y, por ende, descubiertos tardíamente, existen casos de presentación neonatal. Por último, tampoco debe olvidarse que el riesgo inherente de autoinmunidad explica, al igual que la enfermedad de Graves, algunos casos de tiroiditis de Hashimoto. (3, 33)

Retraso del desarrollo.

Los niños con 22q11.2 SD a menudo demuestran un retraso significativo en el inicio del lenguaje; un estudio inicial indicó que el 70% de los niños no hablaban o usaban solo unas pocas palabras o signos a los 24 meses de edad o más. Sin embargo, el coeficiente intelectual (CI) medio es solo 70, con aproximadamente dos tercios de los individuos que se encuentran en el rango de CI, en comparación con el rango de CI de referencia de 85–115 (media: 100) en la población con desarrollo típico. Sin embargo, los pacientes pediátricos con lesiones secundarias (por ejemplo, después de un paro cardíaco, hipocalcemia prolongada o convulsiones neonatales) o malformaciones primarias del cerebro (por ejemplo, polimicrogiria) pueden tener un pronóstico cognitivo más deficiente. ⁽³⁴⁾

Desórdenes psiquiátricos.

Las personas con 22q11.2 SD tienen un mayor riesgo de desarrollar varios trastornos psiquiátricos; la prevalencia de trastornos de ansiedad, déficit de atención y espectro autista aumenta en niños con 22q11.2 SD. Aproximadamente el 25% de los individuos con 22q11.2 SD son diagnosticados con esquizofrenia. ⁽⁹⁾

2.5 DIAGNÓSTICO

El síndrome 22q11.2DS puede diagnosticarse mediante hibridación fluorescente in situ (FISH) que es una técnica citogenética de marcaje de cromosomas mediante la cual éstos son hibridados con sondas que emiten fluorescencia y permiten la visualización tal y como se muestra en la siguiente imagen:

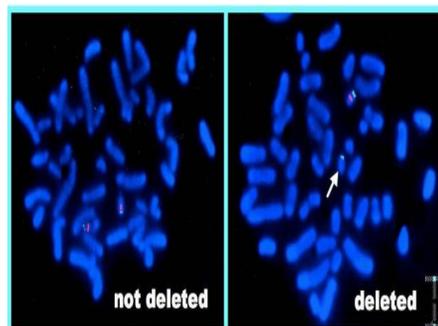


Figura 3: Imagen de Fish: se observa a la derecha (flecha) la ausencia de señal roja en uno de los cromosomas 22 en interfase, correspondiente a la delección.

La ``hibridación in situ'', fue la primera técnica utilizada para el diagnóstico genético de la enfermedad y permite detectar la delección hemicigota en alrededor de 94% de los casos con fenotipo DiGeorge y aproximadamente un 83% de los casos con VCFS. ^(8,35) Sin embargo, un resultado negativo en FISH no excluye necesariamente un diagnóstico de 22q11.2DS por ser posible la existencia de una delección menor o atípica (<40Mb) o mutaciones puntuales en la TDR ⁽⁸⁾. Las sondas de FISH [TUPLE y N25] se encuentran localizadas en la región A-B por lo que una delección que abarque delecciones en la zona BD/CD puede no detectarse mediante FISH.

Más recientemente, se utiliza la técnica de amplificación de sonda de ligamiento múltiple (MLPA de las iniciales en inglés "multiplex ligationdependent probe amplification") [KIT MLPA con salsas P250 y P023-B] como una alternativa más efectiva, que también detecta microduplicaciones en esa región y otras anomalías genéticas asociadas con el fenotipo 22q11.2DS. ^(36,37) El MLPA es una técnica de biología molecular que permite detectar copias anormales de secuencias genómicas del ADN.

La técnica se basa en una primera reacción de ligamiento de sondas con la zona homóloga de interés y posterior análisis de fragmentos. Aprovechando la diferencia de tamaño de cada una de las sondas, se pueden identificar aberraciones en el número de copias genómicas. Otra técnica utilizada en la actualidad es el microarray cromosómico [Array-CGH 60K] que consiste en la comparación del ADN con un control mediante hibridación genómica. Esta técnica permite la identificación de delecciones muy pequeñas y atípicas y es utilizada dentro del protocolo diagnóstico de retraso psicomotor o discapacidad intelectual. Tanto la técnica MLPA como el array- CGH son más específicas que el FISH y permiten la detección de formas atípicas, así como determinar el tamaño de la delección. ⁽³⁶⁾, por ello son utilizados en el momento actual como métodos de elección para el diagnóstico. En caso de sospecha diagnóstica donde sea preciso un diagnóstico rápido se puede utilizar MLPA por ser el array-CGH una técnica que precisa más tiempo para el resultado ⁽⁸⁾.

El asesoramiento genético prenatal para parejas en las que una pareja tiene las delecciones 22q11.2 con un riesgo a priori de recurrencia del 50% incluye discusiones sobre el cribado no invasivo (incluida la ecografía y ecocardiografía fetal), estudios definitivos de delección 22q11.2 a través de muestreo de vellosidades coriónicas o amniocentesis, uso de gametos de donantes, diagnóstico genético previo a la implantación mediante fertilización in vitro y / o adopción. ⁽⁵⁾

2.6 TRATAMIENTO

Sistema cardiovascular

La cardiopatía coronaria generalmente se diagnostica antes del nacimiento o durante los primeros días de vida. Las herramientas de diagnóstico y el tratamiento quirúrgico son, en general, los mismos que para cualquier niño con enfermedad cardíaca. Sin embargo, 22q11.2 SD se asocia con estadías hospitalarias más largas, mayor uso de recursos y más medicamentos al momento del alta. La atención perioperatoria específica debe centrarse en la prevención de hipocalcemia, depresión inmunológica, inestabilidad vasomotora, broncoespasmo y hemorragia de las vías respiratorias. (1,3)

La vigilancia de por vida es obligatoria para los pacientes con cardiopatía coronaria mayor, ya que muchos pacientes requieren cateterización cardíaca y procedimientos de intervención de subgrupos y / o cirugía cardíaca repetida. Los tratamientos específicos se relacionan con cada defecto cardíaco de acuerdo con los protocolos internacionales. Las lesiones de la válvula residual y la obstrucción del flujo de salida, la función ventricular, las arritmias, la insuficiencia cardíaca, la dilatación de la raíz aórtica y la endocarditis bacteriana deben controlarse. (5,23,24)

Sistema inmune y condiciones autoinmunes.

El manejo de la deficiencia inmunológica varía desde un trasplante de timo (raro) hasta ninguna intervención. La evaluación de los recién nacidos permite la identificación de lactantes sin células T CD45RA que necesitarán un trasplante de timo o un trasplante de células T compatible. La evaluación temprana también proporciona orientación para la administración de la vacuna viral en vivo.

Los pacientes sin células T CD45RA requieren profilaxis contra la pneumocistis. Los recuentos de células T deben reevaluarse aproximadamente al año de edad, antes de la administración de las vacunas contra el sarampión, las paperas y la rubéola y la vacuna Varivax. Los datos respaldan un recuento de células T CD4 de > 500 células por μ l como el límite inferior para la administración segura de vacunas. Un pequeño porcentaje de pacientes desarrollará deficiencias de anticuerpos, pero las características del paciente que predisponen a esta condición aún no están claras; el seguimiento periódico parece prudente. Los pacientes con hipogammaglobulinemia pueden tratarse con reemplazo de inmunoglobulina. (5,38)

Trastornos palatinos

El paladar hendido abierto y el labio leporino o paladar hendido en pacientes con 22q11.2 SD se abordan de manera rutinaria en la primera infancia utilizando tratamientos que son, en general, los mismos que para cualquier niño con hendiduras. La disfunción velofaríngea puede conducir a patrones de articulación inadaptados con habla ininteligible, lo que resulta en frustración que afecta el desarrollo psicosocial. (25)

Los objetivos de la cirugía, generalmente entre los 4 y los 6 años de edad, incluyen la producción normal del habla, una comunicación efectiva y una mejor calidad de vida. Un plan de tratamiento individualizado para optimizar los resultados del habla mientras minimiza las complicaciones perioperatorias y postoperatorias requiere una evaluación inicial del estado del habla y del lenguaje. (5,25,27)

Sistema endocrino

El tratamiento adecuado de la hipocalcemia y la disfunción tiroidea es esencial. La atención especial a los niveles de calcio en momentos de estrés biológico (por ejemplo, durante el período perioperatorio o durante la pubertad, el embarazo o el parto) y la vigilancia en el período neonatal para prevenir las convulsiones es crucial. La deficiencia de hormona de crecimiento responde bien a la terapia. Hay curvas de crecimiento específicas disponibles. (30-33)

Sistema nervioso central

La afectación del SNC es común en 22q11.2DS. En la infancia, las convulsiones neonatales, los retrasos en el desarrollo, el deterioro del lenguaje y el trastorno del espectro autista requieren sus propias estrategias de manejo. Estos incluyen la estimulación infantil, las estrategias de comunicación total que comienzan en la infancia y las intervenciones educativas especializadas. Los déficits neuromotores, especialmente en los dominios del equilibrio y la coordinación, se producen de manera temprana y requieren tratamiento. (39) Los tratamientos farmacológicos estándar y no farmacológicos para el déficit de atención, la ansiedad y otros trastornos del estado de ánimo son eficaces, al igual que los tratamientos estándar para enfermedades psiquiátricas importantes, como la esquizofrenia. (9)

Calidad de vida

Los desafíos de los déficits intelectuales, las enfermedades psiquiátricas y otras consecuencias somáticas de 22q11.2 SD pueden tener efectos de gran alcance en el funcionamiento diario y la calidad de vida de los pacientes, lo que puede resultar en una gran carga para la familia. Proporcionar un apoyo adecuado para ayudar a optimizar el funcionamiento y la calidad de vida del paciente es esencial. Como el bienestar de la persona afectada está estrechamente relacionado con el bienestar de los cuidadores, también es importante abordar el estrés de los cuidadores y brindar apoyo cuando sea necesario durante toda la vida.

A medida que los problemas familiares relacionados con la discapacidad aumentan con la edad del paciente, se puede presumir una creciente necesidad de asesoramiento, especialmente para los aspectos de crianza y disciplina, y para el tratamiento.

La calidad de vida entre los niños con 22q11.2 SD a menudo se caracteriza por problemas en los dominios cognitivo, social y emocional en comparación con los compañeros sanos y aquellos con otras afecciones crónicas, como las diabetes, el asma, la cardiopatía coronaria y el cáncer. Además, los niños y adolescentes con 22q11.2 SD y cardiopatía reparada tienen más hospitalizaciones, peor rendimiento en el ejercicio y menores calificaciones de calidad de vida informadas que sus compañeros aparentemente sanos. En la medida en que la inmunodeficiencia contribuye a la infección y la hospitalización, el compromiso inmunitario más grave se asociaría con una reducción de la calidad de vida, sin embargo, aún no se han realizado estudios. (40)

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente está bien establecido que el síndrome de delección 22q11.2 (22q11.2 SD) involucra microdelecciones (aproximadamente de 0.7 a 3 millones de pares de bases en tamaño), lo que resulta en una presentación clínica heterogénea, independientemente del tamaño de la eliminación, que puede asociarse con disfunción orgánica que incluye anomalías cardíacas y palatinas, diferencias inmunes , autoinmunes, problemas endocrinos, genitourinarios , gastrointestinales, y compromiso cerebral como lo demuestran los retrasos en el desarrollo variable, los déficits cognitivos y las enfermedades neuropsiquiátricas

La hipocalcemia debida a hipoparatiroidismo es una de las características cardinales de 22q11.2 DS, y se describió en 10 a 70% de los individuos con 22q11.2 SD en estudios previos ⁽²⁴⁾. La prevalencia general es difícil de determinar debido a que la hipocalcemia leve o transitoria puede omitirse con frecuencia sin un examen sistemático. Se informaron anomalías de la función tiroidea en este síndrome, pero muy pocos estudios han evaluado específicamente este problema. Se han sugerido dos mecanismos: la autoinmunidad y la hipoplasia tiroidea. ^(3,33)

El Instituto Nacional de Pediatría (INP) en la Ciudad de México, es referente nacional para el diagnóstico y tratamiento de niños afectados con el Síndrome de delección 22q11.2, a través de su clínica de genética, inmunología, cardiología y endocrinología brindan atención integral a pacientes que padecen este síndrome. Sin embargo, a pesar de que los pacientes llevan un seguimiento estrecho en el mismo Instituto, los trastornos endocrinológicos causados por 22q11.2 SD y su tratamiento son poco estudiados. El propósito de este estudio es investigar estas comorbilidades.

3.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las enfermedades del sistema endocrino que padecen los pacientes con síndrome 22q11.2?

4. JUSTIFICACIÓN

El síndrome de delección 22q11.2 es una patología genética de carácter autosómico dominante con una prevalencia de 1 en 6000 nacidos y con manifestaciones clínicas a nivel físico y psíquico que pueden afectar el curso vital del individuo. Con las actuales técnicas de detección genéticas es posible hacer un diagnóstico en etapas precoces de la vida, lo que puede permitir realizar una intervención temprana sobre los problemas físicos o psíquicos asociados que podría mejorar el pronóstico del proceso. (2,5)

Las anomalías endocrinológicas son frecuentes en los pacientes con delección 22q11.2 e incluyen, por orden de frecuencia, hipocalcemia por hipoparatiroidismo primario, talla baja y disfunción tiroidea. (33)

En el Instituto Nacional de pediatría se realizó un estudio de las características clínicas de los pacientes con microdelección 22 q11.2 por el servicio de genética en el cual se concluyó que dada la expresividad variable de las manifestaciones clínicas condicionadas por el tamaño de la región deletada en este síndrome, es probable que exista un subdiagnóstico ya que en los hospitales de 3er nivel sólo se reciben los casos con manifestaciones más graves. (41)

Asimismo, la identificación precoz del síndrome de delección 22q11.2 y su oportuna intervención con programas de prevención y tratamiento específicos de las anomalías endocrinas, creemos que podría mejorar el pronóstico y la calidad de vida de estos pacientes. Ante estos hechos, en el presente estudio nos planteamos evaluar las anomalías endocrinas en un grupo niños y adolescentes con el síndrome 22q11.2DS.

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar la frecuencia de pacientes que padecen el síndrome de microdelección 22q11.2; y presenten alguna enfermedad del sistema endocrino.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estimar la magnitud de pacientes con Síndrome de microdelección 22q11.2 que son atendidos en el INP y clasificarlos de acuerdo a su edad y género.
- Identificar a los pacientes con síndrome de microdelección 22q11.2 que padecen alteraciones del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides.
- Identificar a los pacientes con síndrome de microdelección 22q11.2 que padecen alteraciones en el crecimiento.
- Identificar a los pacientes con síndrome de microdelección 22q11.2 que presentan hipocalcemia, hipoparatiroidismo.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio Transversal

- a. Por Intervención: Observacional
- b. Por direccionalidad: Retrospectivo
- c. Por seguimiento: Transversal
- d. Por fuente de datos: Retrolectivo
- e. Por análisis: Descriptivo.
- f. Por comparación: Concurrente
- g. Por tipo de muestra: Heterodémica

6.2 POBLACIÓN

A. Población Objetivo

Expedientes de pacientes con diagnóstico confirmado por FISH del síndrome de microdelección 22q11.2

B. Población Elegible

Expedientes de pacientes con síndrome de microdelección 22q11.2 que hayan sido atendidos en el servicio de endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría en un periodo comprendido entre 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2018.

6.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN

A. Criterios de Inclusión

Pacientes atendidos durante el 2013-2018 en el servicio de endocrinología del INP que tengan diagnóstico confirmado de síndrome de microdelección 22q11.2 por estudio genético de FISH. Se incluirán expedientes clínicos recuperables que cuenten con somatometría (peso, y talla), exploración física y estudios de laboratorio y/o gabinete para valorar al menos un eje o alteración endocrinológica. Los pacientes podrán ser de cualquier género, pero deberán tener una edad desde el nacimiento hasta los 18 años.

B. Criterios de Exclusión

Se excluirán pacientes en quienes la valoración endocrinológica se haya realizado durante una hospitalización.

6.4 VARIABLES

Las variables que se incluirán en el estudio se mencionan en la tabla 2

Tabla 2 – Variables				
Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Medición de la Variable
Edad Cronológica	Tiempo de existencia desde el nacimiento.	Se calculará según la fecha de nacimiento	Cuantitativa Continua	Años
Sexo	Condición orgánica que distingue al macho de la hembra en los seres humanos, los animales y las plantas.	Se definirá según los genitales externos del paciente.	Cualitativa Nominal	Femenino Masculino
Hormona Estimulante de Tiroides (TSH)	Hormona producida por la hipófisis que regula la producción de hormonas tiroideas.	Determinada por laboratorio (0.4-4.0mUI/l)	Cuantitativa Continua	Miliunidades Internacionales/Litro (mUI/l)
Tiroxina Total (T4T)	Principal hormona producida por la glándula tiroides. T4 unida a proteínas transportadoras, lo que previene que entre en los tejidos. Es considerada la pro-hormona de la T3.	Determinada por laboratorio (4.5-12.5mcg/dl)	Cuantitativa Continua	Microgramos/Decilitro (mcg/dl)
Tiroxina Libre (T4L)	Forma activa de la tiroxina. T4 no unida a proteínas, lo que ocasiona que entre a los tejidos para ejercer sus funciones. Los niveles de T4L reflejan la calidad de la función tiroidea.	Determinada por laboratorio (0.8-1.9ng/dl)	Cuantitativa Continua	Nanogramos/Decilitro (ng/dl)
Tiyodotironina Total (T3T)	Hormona tiroidea que es varias veces más potente que la T4. T3 unida a proteínas.	Determinada por laboratorio (70-180ng/ml)	Cuantitativa Continua	Nanogramos/Decilitro (ng/dl)
Tiyodotironina Libre (T3L)	Forma activa del triyodotironina. T3 no unida a proteínas. Aumenta la termogénesis, el metabolismo, el crecimiento y es permisiva para la producción de otras hormonas. Es la que, en definitiva, ejerce la función biológica.	Determinada por laboratorio (1.8-6pg/ml)	Cuantitativa Continua	Picogramos/Mililitro (pg./ml)

Anticuerpos Anti-Tiroglobulina (AcTg)	Inmunoglobulina de tipo G (IgG) en contra de la proteína tiroglobulina, molécula precursora de las hormonas tiroideas.	Determinada por laboratorio (0-40UI/ml)	Cuantitativa Continua	Unidades Internacionales/Mililitro (UI/ml)
Anticuerpos Anti-Peroxidasa (AcTPO)	Inmunoglobulina de tipo G (IgG) en contra de la peroxidasa tiroidea, enzima que cataliza la reacción de oxidación del ion yoduro a yodo necesario para la síntesis de hormonas tiroideas.	Determinada por laboratorio (0-35UI/ml)	Cuantitativa Continua	Unidades Internacionales/Mililitro (UI/ml)
Masa o Peso	Medida de la cantidad de materia que posee un cuerpo. Comúnmente confundida con peso que es la medida de la fuerza gravitatoria que actúa sobre un objeto. En este trabajo se usaran como sinónimos.	Determinado por báscula.	Cuantitativa Continua	Kilogramos (kg)
Percentil de Masa o Peso	Cada uno de los noventa y nueve segmentos que resultan de dividir algo en cien partes de igual frecuencia. Medida de tendencia central usada en estadística.	Se obtendrá comparando el peso del individuo con las medidas de las tablas de la CDC para su edad y sexo.	Cuantitativa Continua	Porcentaje ó Número
Puntuación z de Masa o Peso	Expresión de la distancia, en términos de desviaciones estándar, en que se encuentra un individuo, o un grupo poblacional, respecto a la media de referencia.	Se obtendrá restando al peso del individuo la media para la edad y sexo según la CDC y dividiendo esta diferencia por la desviación estándar	Cuantitativa Continua	Número
Talla	Estatura, altura.	Determinado estadímetro.	Cuantitativa Continua	Centímetros (cm)
Percentil de Talla	Cada uno de los noventa y nueve segmentos que resultan de dividir algo en cien partes de igual frecuencia. Medida de tendencia central usada en estadística.	Se obtendrá comparando la talla del individuo con las medidas de las tablas de la CDC para su edad y sexo.	Cuantitativa Continua	Porcentaje ó Número
Puntuación z de Talla	Expresión de la distancia, en términos de desviaciones estándar, en que se encuentra un individuo, o un grupo poblacional, respecto a la media de referencia.	Se obtendrá restando a la talla del individuo la media para la edad y sexo según la CDC y dividiendo esta diferencia por la desviación estándar	Cuantitativa Continua	Número

Índice de Masa Corporal (IMC)	Medida de asociación entre la masa y la talla de un individuo.	Se calculará dividiendo el peso entre la talla ²	Cuantitativa Continua	Kilogramos/Metro ² (kg/m ²).
Percentil de IMC	Cada uno de los noventa y nueve segmentos que resultan de dividir algo en cien partes de igual frecuencia. Medida de tendencia central usada en estadística.	Se obtendrá comparando el IMC del individuo con las medidas de las tablas de la CDC para su edad y sexo.	Cuantitativa Continua	Porcentaje ó Número
Puntuación z de IMC	Expresión de la distancia, en términos de desviaciones estándar, en que se encuentra un individuo, o un grupo poblacional, respecto a la media de referencia.	Se obtendrá restando al IMC del individuo la media para la edad y sexo según la CDC y dividiendo esta diferencia por la desviación estándar	Cuantitativa Continua	Número
Área de Superficie Corporal	Medida o cálculo de la superficie del cuerpo humano. Para distintos propósitos es mejor indicador metabólico que el peso, pues está menos afectado por la masa adiposa anormal.	Se calculará de acuerdo a su peso. Para menores de 10kg (peso x 4 + 9)/100; para mayores de 10kg (peso x 4 + 7)/(peso + 90)	Cuantitativa Continua	Metros ² (m ²)
Talla Blanco Familiar	Potencial genético de crecimiento para un individuo. Estatura esperada con base a la talla de los padres.	Se calculará obteniendo el promedio de las tallas de los padres en cm y sumando o restando 6.5cm si es niño o niña, respectivamente.	Cuantitativa Continua	Centímetros (cm)
Puntuación z de la Talla Blanco Familiar	Expresión de la distancia, en términos de desviaciones estándar, en que se encuentra un individuo, o un grupo poblacional, respecto a la media de referencia.	Se obtendrá restando a la talla blanco familiar del individuo la media a los 18 años para su sexo según la CDC y dividiendo esta diferencia por la desviación estándar	Cuantitativa Continua	Número
Velocidad de Crecimiento	Ritmo de crecimiento o cambio en las mediciones de crecimiento durante un período de tiempo.	Se estimará para 1 año mediante regla de 3.	Cuantitativa Continua	Centímetros/Año (cm/año)
Percentil de Velocidad de Crecimiento	Cada uno de los noventa y nueve segmentos que resultan de dividir algo en cien partes de igual frecuencia. Medida de tendencia central usada en estadística.	Se obtendrá comparando la velocidad de crecimiento del individuo con las medidas de las tablas de la CDC para su edad y sexo.	Cuantitativa Continua	Porcentaje ó Número

Edad Ósea	Hace referencia al grado de desarrollo de las estructuras óseas (grado de maduración ósea),	Se obtendrá comprando la radiografía del individuo con el atlas de Greulich & Pyle (anexo 7)	Cuantitativa Continua	Años
Paratohormona (PTH)	Hormona peptídica secretada por la glándula paratiroides que interviene en la regulación del metabolismo del calcio y del fósforo.	Determinada por laboratorio (5.6 - 46.8pg/ml)	Cuantitativa Continua	Picogramos/Mililitro (pg/ml)
Osteocalcina	Hormona peptídica producida por los osteoblastos durante la formación ósea.	Determinada por laboratorio (2-21ng/ml)	Cuantitativa Continua	Nanogramos/Mililitro (ng/ml)
Deoxipiridinolina (DPD)	Aminoácido implicado en el enlace covalente entre las cadenas de colágeno y la matriz ósea. Su estimación constituye un índice fiable del grado de reabsorción ósea.	Determinada por laboratorio (3 a 9 años: 13.0-41.9nmol/mmol crea. 10 a 13 años: 11.8-35.1nmol/mmol crea. 14-19 años: 6.8-27.7 nmol/mmol crea)	Cuantitativa Continua	Nanosmoles/Nanosmoles de Creatinina (nmol/mmol crea)
Relación DPD/Osteocalcina	Cociente de la división entre DPD y osteocalcina. Marcador de recambio óseo.	Determinada por laboratorio (<2.5)	Cuantitativa Continua	Número
25-hidroxi Vitamina D (25-(OH) D)	Prohormona que se produce en el hígado por hidroxilación de la vitamina D3 (colecalciferol) por la enzima colecalciferol-25-hidroxilasa.	Determinada por laboratorio (30-100ng/ml)	Cuantitativa Continua	Nanogramos/Mililitro (ng/ml)
Calcio Sérico (Ca)	Elemento químico que en el organismo se encuentra como ion calcio (Ca ²⁺). En los vertebrados se encuentra en su gran mayoría precipitado en los huesos.	Determinada por laboratorio (8.5-10.2mg/dl)	Cuantitativa Continua	Miligramos/Decilitro
Fósforo Sérico (P)	Elemento químico. Forma parte de la molécula de fosfato inorgánico, así como de las moléculas de ADN y ARN y de los fosfolípidos en las membranas lipídicas. Las células lo utilizan para almacenar y transportar la energía mediante el adenosín trifosfato.	Determinada por laboratorio (2.5-4.5mg/dl)	Cuantitativa Continua	Miligramos/Decilitro (mg/dl)
Creatinina Sérica (Crea)	Compuesto orgánico generado como producto de desecho del metabolismo normal de los músculos que habitualmente produce el cuerpo en una tasa	Determinada por laboratorio (Recién nacidos pretérmino: 0.2mg/dl. Recién nacidos término 0.3mg/dl lactantes 0.4mg/dl.	Cuantitativa Continua	Miligramos/Decilitro (mg/dl)

	muy constante y que normalmente filtran los riñones excretándola en la orina.	Preescolar 0.5mg/dl. Escolar 0.6mg/dl. Adolescente 0.7mg/dl)		
Calcio Urinario (CaO)	Cantidad de Ca que es excretado en la orina	Determinada por laboratorio	Cuantitativa Continua	Miligramos/Decilitro (mg/dl)
Creatina Urinaria (CreaO)	Cantidad de Crea que es excretada en la orina	Determinada por laboratorio	Cuantitativa Continua	Miligramos/Decilitro (mg/dl)
Relación Calcio/Creatina Urinarias	Indicador de hipercalciuria; marcador de recambio óseo.	Cociente de la división entre el calcio y la creatinina urinarios.	Cuantitativa Continua	Número
Calciuria	Calcio urinario que proviene del metabolismo general y representa la cantidad filtrada por los glomérulos y no reabsorbida a nivel de los túbulos renales. Marcador de recambio óseo.	Se obtendrá al multiplicar el calcio urinario en mg/ml por el volumen urinario de 24 horas (1440 minutos), y dividiendo el resultado entre el peso del individuo (<4mg/kg/día)	Cuantitativa Continua	Miligramos/Kilogramo/Día (mg/kg/día)

6.7 DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

1. Se identificarán los expedientes de los pacientes con síndrome de microdelección 22q11.2 que hayan sido atendidos en el INP de 2013 a 2018 con ayuda del servicio de Archivo Clínico
2. Se hará revisión de los expedientes y se recabarán datos como género, edad, edad al diagnóstico.
3. De las valoraciones por endocrinología se obtendrán peso y talla, se calculará índice de masa corporal (IMC), y se percentilarán y obtendrán puntuaciones z de estos datos de acuerdo a edad y sexo. Se calculará la talla blanco familiar por los datos referidos en el expediente.
4. Según se refiera en las notas o por medio de sistema electrónico de reporte de laboratorios Winlab se revisarán los resultados de TSH, T4L, T4T, T3L, T3T, AcTg, AcTPO, vitamina D, Osteocalcina, PTH, Ca, P, Mg, DPD, Ca y P. Se calculará la relación DPD/Osteocalcina, calciuria, RTP y diuresis horaria por kg (si el paciente es <10kg) o m² (si el paciente es >10kg)
5. Según se refiera en las notas o por medio de sistema electrónico de reporte de estudios de gabinete Carestream se valorará la edad ósea mediante una radiografía de la mano no dominante; se comparará la misma con el Atlas de Greulich & Pyle de acuerdo a su género
6. Toda la información será registrada en un formato especial de recolección. Posteriormente ésta será ingresada a una base de datos para su análisis.
7. Se reportarán las distintas alteraciones endocrinológicas de acuerdo a las a sus criterios diagnósticos.

7. PLAN DE ANALISIS ESTADÍSTICO

Se realizará una base de datos de toda la información en Microsoft Office Excel, misma que posteriormente se exportará a SPSS v.21. En dicho programa se realizará el análisis descriptivo de las variables (según el tipo de variable: nominal, continua o de intervalo), para poder presentarlas en cuadros y gráficos.

Se reportarán frecuencias y proporciones para las variables cualitativas, y medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas. Para conocer la frecuencia de las alteraciones endocrinológicas en los pacientes con síndrome de microdelección 22q11.2 se categorizarán los valores cuantitativos de acuerdo a las definiciones operacionales y los criterios diagnósticos de las enfermedades del sistema endocrino.

8. CONSIDERACIONES ÉTICAS

La Ley General de Salud en materia de investigación define en el Artículo 17 las investigaciones sin riesgo, por lo cual este trabajo se puede clasificar como “sin riesgo”. Así mismo se tomaron las medidas correspondientes para asegurar la confidencialidad y evitar que información confidencial fuera manejada con personas no relacionadas a la investigación.

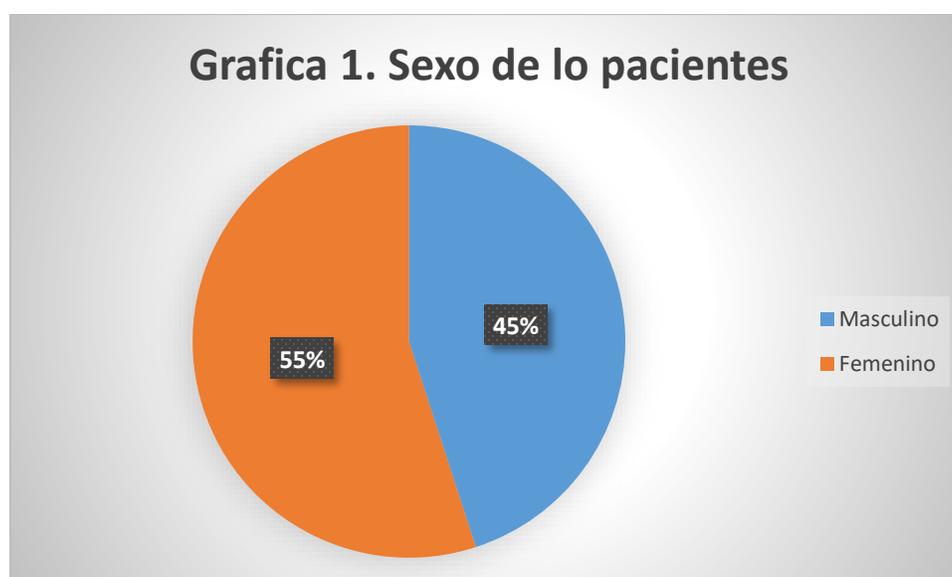
La hoja de recolección de datos no incluyó los nombres de los pacientes, únicamente el número de expediente, lo cual asegura la confidencialidad de los datos obtenidos, mismos que fueron utilizados solo con fines científicos.

9. RESULTADOS

Se encontraron 24 expedientes en el archivo clínico del Instituto Nacional de Pediatría (INP) que cumplieron los criterios de Síndrome microdelección 22q11.2, de los cuales 22 de ellos con seguimiento en la consulta externa de endocrinología, en el período de 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2018.

9.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

El porcentaje de pacientes del género masculino fue de 45 %, (10 pacientes) y del género femenino fue 55 % (12 pacientes) (Gráfica 1).



La media de edad al diagnóstico fue de 3 años 8 meses, mediana de 2 años y la moda de 2 años.

9.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

Se evaluaron las características antropométricas de la población al nacer, el promedio de edad gestacional fue de 38.4 semanas de gestación; el peso promedio al nacer de 2697 gramos, rango mínimo 2350g, máximo de 3300g con una Z del peso al nacer -1.08; la talla promedio al nacer fue de 47.11 cm con una Z de -0.92; en la tabla 1 se expresa la antropometría al nacer.

Tabla 1. Antropometría al nacer

	Media	Moda	Mediana
Peso al nacer	2697.55	2700.00	2700.00
Peso Z al nacer	-1.08	-1.50	-0.91
Talla al nacer	47.11	45.00	47.00
Talla Z al nacer	-0.92	-1.41	-0.78

Se evaluó la antropometría en menores de 2 años, encontrando el promedio del peso y Z del peso en niños menores de 2 años fue de 9.96 Kg y -2.30 respectivamente, y la talla promedio y Z para la talla en niños menores de 2 años fue de 68.29cm y -1.96. En la tabla 2 se expresan los promedios de estas mediciones.

Tabla 2. Antropometrías en menores dos años.

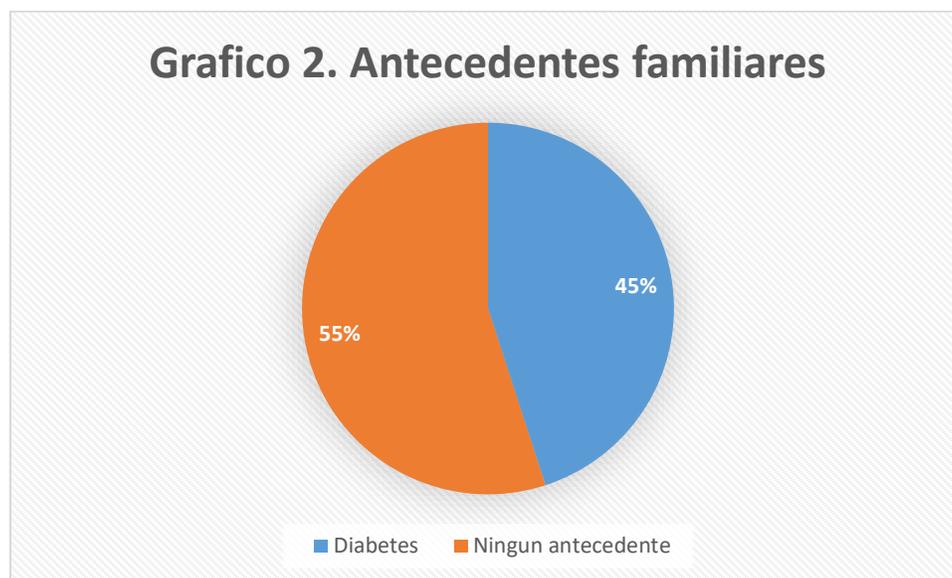
	Promedio
Peso	9.96Kg
Peso Z	-2.30
Talla	68.29cm
Talla Z	-1.96

Además, se estableció el promedio del peso, el peso Z, la talla, Z de la talla en niños de 2 a 5 años en los que se encontró el peso: 12.37 Kg, Z peso: -1.93, talla: 89.97cm, Z talla: - 2.07. En la tabla 3 se representan estos datos.

Tabla 3. Antropometrías en niños de 2 a 5 años.

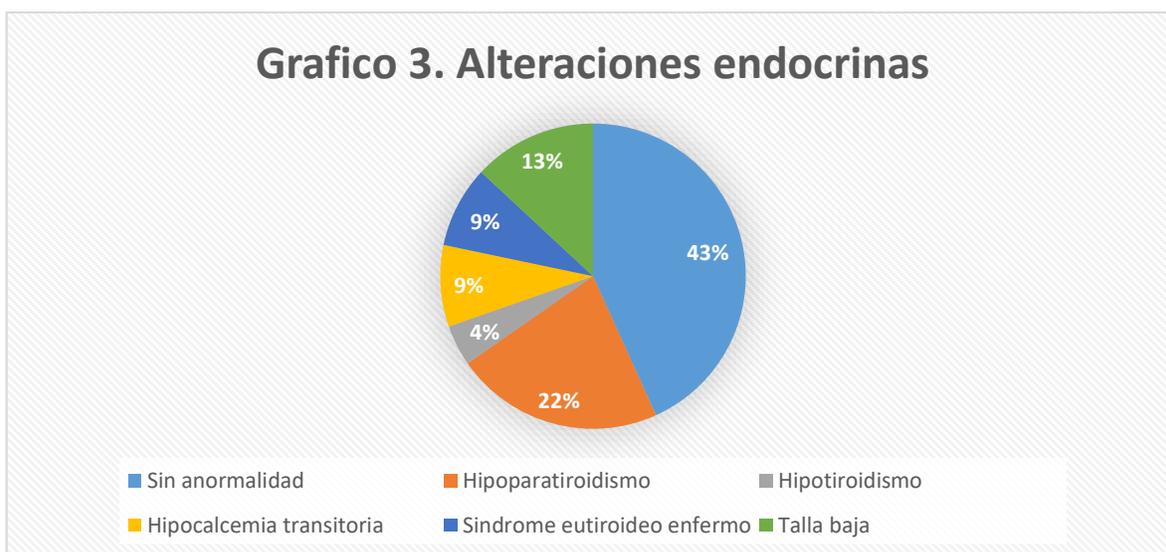
PESO	12.37Kg
Peso Z	-1.93
TALLA	89.97 cm
Talla Z	-2.07
IMC	15.16 Kg/m ²
IMC Z	-0.52

Se determinaron los antecedentes familiares asociados a enfermedades autoinmunes en los pacientes con microdelección 22 q11.2, encontrándose que el 45% de la población tenía antecedente familiar de diabetes mellitus. En el grafico 2 se representan estos datos.



9.3 ALTERACIONES ENDOCRINAS DE LA POBLACION

Las alteraciones endocrinas fueron observadas en el 57% de los casos, en la gráfica 3 se muestra la frecuencia de las alteraciones hormonales, cabe señalar que el 22% de los pacientes con microdelección 22q11.2 presentaron hipoparatiroidismo, el 13 % talla baja y el 4 % hipotiroidismo.



10. DISCUSION

La prevalencia de este padecimiento se ha estimado que varía de 1 por 3,000 a 1 por cada 6,000 nacidos vivos. Los estudios realizados entre principios de la década de 1990 y principios de los años 2000 utilizando la tecnología FISH. Hoy en día, la mayoría (90-95%) identificados con 22q11.2DS se encuentran con eliminaciones de novo, en este estudio el 100% de los pacientes fue diagnosticado por FISH. (5)

En el estudio se determinó el promedio de peso al nacer con Z: -1.08, el cual concuerda con la literatura internacional donde el peso promedio al nacer de la cohorte fue de -1 SDS, de acuerdo con estudios previos (Brauner et al., 2003; Choi et al., 2005; Tarquinio, Jones, Jones y Bird, 2012 (31)). La Z de la talla fueron negativo (al nacer -0.96, en < de 2 años -1.96 y en mayores de 2 años hasta los 5 años -2.07), estos datos son similares a estudios realizados donde la Z de la talla se mantuvo negativa a lo largo de la infancia, la niñez y la adolescencia, tanto en hombres como en mujeres sin diferencias significativas en los grupos de edad. En la mayoría de los participantes que han alcanzado la altura final adulta en el estudio mencionado, la Z de la talla fue debajo de -1, se necesitan realizar una cohorte evaluando la talla final y así poder determinar si este dato también es similar a la literatura internacional.

Evaluando las anomalías endocrinas en el síndrome de microdeleción 22q11.2, el 22% de los pacientes estudiados presento hipoparatiroidismo, estos datos difieren con los descritos en otros estudios donde el hipoparatiroidismo se encuentra en > 50-65%, aunque estos datos varían ya que otras revisiones donde evaluaron trece participantes (27%) tenían hipoparatiroidismo, ocho de ellos tuvo hipocalcemia neonatal que se resolvió entre 5 y 13 meses de años. Estos pacientes además pueden cursar con hipocalcemia neonatal transitoria lo cual representa el 9% de la población estudiada. La hipocalcemia de inicio reciente, a menudo ocurre o se repite durante momentos de estrés (como durante la enfermedad, peri operatoriamente o durante la adolescencia y el embarazo). (15)

Manifestaciones endocrinas adicionales que también pueden ser características. de 22q11.2DS incluyen: talla baja representa ~ 15% de los pacientes en estudios internacionales, estos datos son parecidos a los encontrados en este estudio, el cual representa el 13% de los pacientes. (31)

En nuestra población el 4% de los pacientes estudiados presento hipotiroidismo, en estudios internacionales la prevalencia general de la enfermedad tiroidea manifiesta en el grupo de estudio fue del 9,5% (16/169), con una edad media en el momento del diagnóstico de 8,3 años (rango 2.7–15.4). De los 16 casos positivos, 13 (7,7%) tenían hipotiroidismo. Además, se evaluó los pacientes con síndrome eutiroideo enfermo lo que correspondía al 9% de la población. (33)

11. CONCLUSIONES

Los pacientes con síndrome de microdelección 22q11.2 tienen una amplia variedad de manifestaciones clínicas. El hipoparatiroidismo es común y puede ocurrir durante el período neonatal, así como más tarde en la vida.

Las anomalías endocrinológicas son frecuentes en los pacientes con deleción 22q11.2 e incluyen, por orden de frecuencia, hipoparatiroidismo primario, talla baja, hipocalcemia transitoria, síndrome eutiroideo enfermo e hipotiroidismo.

El promedio del peso y de la talla al nacer se encuentra negativa en los pacientes con síndrome de microdelección 22 q11.2 lo que no debe orientar a mantener vigilancia del peso y de la talla a lo largo de la vida.

Las anomalías de la tiroides pueden ocurrir durante la infancia, la adolescencia. Estos hallazgos resaltan la importancia de la evaluación rigurosa y el monitoreo cercano de estos individuos

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Márquez-Ávila, C. S., Vizcaíno-Alarcón, A., García-Delgado, C., Núñez-Martínez, P. M., Flores-Ramírez, F., Mendelsberg-Fishbein, P., ... & del Carmen Márquez-Quiróz, L. (2015). Velocardiofacial syndrome in Mexican patients: Unusually high prevalence of congenital heart disease. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 79(11), 1886-1891.
2. Robin, N. H., & Shprintzen, R. J. (2005). Defining the clinical spectrum of deletion 22q11. 2. *The Journal of pediatrics*, 147(1), 90-96.
3. de Almeida, J. R., James, A. L., Papsin, B. C., Weksburg, R., Clark, H., & Blaser, S. (2009). Thyroid gland and carotid artery anomalies in 22q11. 2 deletion syndromes. *The Laryngoscope*, 119(8), 1495-1500.
4. de la Morena, M. T., Eitson, J. L., Dozmorov, I. M., Belkaya, S., Hoover, A. R., Anguiano, E., ... & van Oers, N. S. (2013). Signature MicroRNA expression patterns identified in humans with 22q11. 2 deletion/DiGeorge syndrome. *Clinical Immunology*, 147(1), 11-22.
5. McDonald-McGinn, D. M., Sullivan, K. E., Marino, B., Philip, N., Swillen, A., Vorstman, J. A., ... & Scambler, P. J. (2015). 22q11. 2 deletion syndrome. *Nature reviews Disease primers*, 1, 15071.
6. Scambler, P. J., Carey, A. H., Wyse, R. K., Roach, S., Dumanski, J. P., Nordenskjold, M., & Williamson, R. (1991). Microdeletions within 22q11 associated with sporadic and familial DiGeorge syndrome. *Genomics*, 10(1), 201-206.
7. Driscoll, D. A., Salvin, J., Sellinger, B., Budarf, M. L., McDonald-McGinn, D. M., Zackai, E. H., & Emanuel, B. S. (1993). Prevalence of 22q11 microdeletions in DiGeorge and velocardiofacial syndromes: implications for genetic counselling and prenatal diagnosis. *Journal of medical genetics*, 30(10), 813-817.
8. McDonald-McGinn, D. M., Emanuel, B. S., & Zackai, E. H. (2013). 22q11. 2 Deletion Syndrome. In *GeneReviews*®[Internet]. University of Washington, Seattle.
9. Sundram, F., & Murphy, K. C. (2001). Schizophrenia and 22q11. 2 Deletion Syndrome. e LS.
10. McDonald-McGinn, D. M., Tonnesen, M. K., Laufer-Cahana, A., Finucane, B., Driscoll, D. A., Emanuel, B. S., & Zackai, E. H. (2001). Phenotype of the

- 22q11. 2 deletion in individuals identified through an affected relative: cast a wide FISHing net!. *Genetics in Medicine*, 3(1), 23.
11. Wapner, R. J., Martin, C. L., Levy, B., Ballif, B. C., Eng, C. M., Zachary, J. M., ... & Klugman, S. (2012). Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis. *New England Journal of Medicine*, 367(23), 2175-2184.
 12. Grati, F. R., Molina Gomes, D., Ferreira, J. C. P. B., Dupont, C., Alesi, V., Gouas, L., ... & Piotrowski, K. (2015). Prevalence of recurrent pathogenic microdeletions and microduplications in over 9500 pregnancies. *Prenatal diagnosis*, 35(8), 801-809.
 13. Goldmuntz, E., Driscoll, D., Budarf, M. L., Zackai, E. H., McDonald-McGinn, D. M., Biegel, J. A., & Emanuel, B. S. (1993). Microdeletions of chromosomal region 22q11 in patients with congenital conotruncal cardiac defects. *Journal of medical genetics*, 30(10), 807-812.
 14. Fernández, L., Nevado, J., Santos, F., Heine-Suñer, D., Martínez-Glez, V., García-Miñaur, S., ... & García-Guereta, L. (2009). A deletion and a duplication in distal 22q11. 2 deletion syndrome region. Clinical implications and review. *BMC medical genetics*, 10(1), 48.
 15. de Mattos, V. F., Sulczynski, L. P., Milner, O. G., da Silva, F. A., de Moraes, S. A. G., Trevisan, P., ... & Rosa, R. F. M. (2014). Role of hypocalcemia in identification of 22q11 deletion syndrome among patients with congenital heart defects. *International journal of cardiology*, 177(1), 6-7.
 16. Fernandez, L., Lapunzina, P., Arjona, D., López Pajares, I., García-Guereta, L., Elorza, D., ... & García-Alix, A. (2005). Comparative study of three diagnostic approaches (FISH, STRs and MLPA) in 30 patients with 22q11. 2 deletion syndrome. *Clinical genetics*, 68(4), 373-378.
 17. Yagi, H., Furutani, Y., Hamada, H., Sasaki, T., Asakawa, S., Minoshima, S., ... & Kamatani, N. (2003). Role of TBX1 in human del22q11. 2 syndrome. *The Lancet*, 362(9393), 1366-1373.
 18. Meechan, D. W., Maynard, T. M., Tucker, E. S., Fernandez, A., Karpinski, B. A., Rothblat, L. A., & LaMantia, A. S. (2015). Modeling a model: Mouse genetics, 22q11. 2 Deletion Syndrome, and disorders of cortical circuit development. *Progress in neurobiology*, 130, 1-28.
 19. Fernández, J. G., de Lera, C. L., Casado, I. G., & Bouthelier, R. G. (2011, May). Adolescente con síndrome de delección 22q11. 2 y endocrinopatía múltiple. In *Anales de Pediatría* (Vol. 74, No. 5, pp. 327-331). Elsevier Doyma.

20. Carpeta, S., Pineda, T., Martínez, M. C., Osorio, G., Porras-Hurtado, G. L., Rojas, J., ... & Moreno-Niño, O. M. (2019). 22q11. 2 Deletion Syndrome in Colombian Patients With Syndromic Cleft Lip and/or Palate. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 56(1), 116-122.
21. Hooper, S. R., Curtiss, K., Schoch, K., Keshavan, M. S., Allen, A., & Shashi, V. (2013). A longitudinal examination of the psychoeducational, neurocognitive, and psychiatric functioning in children with 22q11. 2 deletion syndrome. *Research in developmental disabilities*, 34(5), 1758-1769.
22. Goldmuntz, E. (2005). DiGeorge syndrome: new insights. *Clinics in perinatology*, 32(4), 963-978.
23. Casanelles, M. D. C., García-Guereta, L., Delicado, A. Q. J., & Pérez-Rodríguez, J. (1996). CATCH-22: Implicaciones actuales de la microdelección en 22q11. *Anales españoles de pediatría: Publicación oficial de la Asociación Española de Pediatría (AEP)*, 45(4), 341-345.
24. Cuneo, B. F. (2001). 22q11. 2 deletion syndrome: DiGeorge, velocardiofacial, and conotruncal anomaly face syndromes. *Current opinion in pediatrics*, 13(5), 465-472.
25. Bassett, A. S., McDonald-McGinn, D. M., Devriendt, K., Digilio, M. C., Goldenberg, P., Habel, A., ... & Swillen, A. (2011). Practical guidelines for managing patients with 22q11. 2 deletion syndrome. *The Journal of pediatrics*, 159(2), 332-339.
26. Dyce, O., McDonald-McGinn, D., Kirschner, R. E., Zackai, E., Young, K., & Jacobs, I. N. (2002). Otolaryngologic manifestations of the 22q11. 2 deletion syndrome. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 128(12), 1408-1412.
27. Digilio, M. C., Marino, B., Bagolan, P., Giannotti, A., & Dallapiccola, B. (1999). Microdeletion 22q11 and oesophageal atresia. *Journal of medical genetics*, 36(2), 137-139.
28. Kujat, A., Schulz, M. D., Strenge, S., & Froster, U. G. (2006). Renal malformations in deletion 22q11. 2 patients. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 140(14), 1601-1602.
29. Wu, H. Y., Rusnack, S. L., Bellah, R. D., Plachter, N., McDONALD-McGINN, D. M., Zackai, E. H., & Canning, D. A. (2002). Genitourinary malformations in chromosome 22q11. 2 deletion. *The Journal of urology*, 168(6), 2564-2565.

30. Cheung, E. N. M., George, S. R., Costain, G. A., Andrade, D. M., Chow, E. W., Silversides, C. K., & Bassett, A. S. (2014). Prevalence of hypocalcaemia and its associated features in 22q11. 2 deletion syndrome. *Clinical endocrinology*, 81(2), 190-196.
31. Levy-Shraga, Y., Gothelf, D., Goichberg, Z., Katz, U., Somech, R., Pinhas-Hamiel, O., & Modan-Moses, D. (2017). Growth characteristics and endocrine abnormalities in 22q11. 2 deletion syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 173(5), 1301-1308.
32. Bahillo-Curienes, M. P., Prieto-Matos, P., Hernández-Fabián, A., & Vázquez-Martín, S. (2016). Tratamiento con hormona de crecimiento en 2 pacientes con delección 22q11. 21. *Medicina Clínica*, 146(5), e27-e28.
33. Shugar, A. L., Shapiro, J. M., Cytrynbaum, C., Hedges, S., Weksberg, R., & Fishman, L. (2015). An increased prevalence of thyroid disease in children with 22q11. 2 deletion syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 167(7), 1560-1564.
34. De Smedt, B., Devriendt, K., Fryns, J. P., Vogels, A., Gewillig, M., & Swillen, A. (2007). Intellectual abilities in a large sample of children with velo-cardio-facial syndrome: an update. *Journal of Intellectual Disability Research*, 51(9), 666-670.
35. Sandrin-Garcia, P., Abramides, D. V., Martelli, L. R., Ramos, E. S., Richieri-Costa, A., & Passos, G. A. (2007). Typical phenotypic spectrum of velocardiofacial syndrome occurs independently of deletion size in chromosome 22q11. 2. *Molecular and cellular biochemistry*, 303(1-2), 9-17.
36. Fernández, L., Lapunzina, P., Pajares, I. L., Criado, G. R., García-Guereta, L., Pérez, J., ... & Delicado, A. (2005). Higher frequency of uncommon 1.5–2 Mb deletions found in familial cases of 22q11. 2 deletion syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 136(1), 71-75.
37. Jalali, G. R., Vorstman, J. A. S., Errami, A. B., Vijzelaar, R., Biegel, J., Shaikh, T., & Emanuel, B. S. (2008). Detailed analysis of 22q11. 2 with a high density MLPA probe set. *Human mutation*, 29(3), 433-440.
38. Perez, E. E., Bokszczanin, A., McDonald-McGinn, D., Zackai, E. H., & Sullivan, K. E. (2003). Safety of live viral vaccines in patients with chromosome 22q11. 2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Pediatrics*, 112(4), e325.

39. Swillen, A., Feys, H., Adriaens, T., Nelissen, L., Mertens, L., Gewillig, M., ... & Fryns, J. P. (2005). Early motor development in young children with 22q. 11 deletion syndrome and a conotruncal heart defect. *Developmental medicine and child neurology*, 47(12), 797-802.
40. Looman, W. S., Thurmes, A. K., & O'Conner-Von, S. K. (2010). Quality of life among children with velocardiofacial syndrome. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 47(3), 273-283.
41. Dávila Ortiz de Montellano, D. J. (2019). Frecuencia de delección 22Q11. 2 y correlación fenotipo-genotipo en la insuficiencia velofaríngea en un grupo piloto de pacientes del Instituto Nacional de Pediatría.

13. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Tabla 3 - Cronograma de Actividades														
Actividad	2018							2019						
	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul
Búsqueda Bibliográfica	x	x	x											
Marco Teórico - Antecedentes			x	x	x									
Planteamiento del Problema				x	x									
Justificación				x	x									
Objetivos					x									
Material y Métodos					x	x								
Análisis Estadístico							x	X						
Revisión por Tutor									x	x				
Entrega de Protocolo											X			
Realización de base de datos											X			
Procesamiento de información											X	X		
Análisis de resultados													X	
Discusión y conclusiones													X	
Revisión por tutor													X	
Presentación de tesis														X

ANEXO 1

Hoja de recolección de datos del estudio: anomalías endocrinas en niños mexicanos con síndrome de microdelección 22q11.2.

Sexo: _____ Edad: _____ #expediente: _____
 Fecha de nacimiento: _____ Edad del diagnóstico: _____
 Peso al nacer: _____ Percentil del peso al nacer: _____ Z del peso: _____
 Semanas de Gestación: _____

Antecedentes de enfermedades autoinmunes familiares: SI NO

Tipo de patología: _____

Patología endocrinológica: SI NO

Tipo de patología endocrinológica: _____

Peso	2-11m	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18
Zpeso																			
Talla																			
Z talla																			
IMC																			
Z IMC																			
PTH																			
Calcio																			
Calcio ionizado																			
Fosforo																			
Osteocalcina																			
DPD																			
Ca/Cr																			
TSH																			
T4Libre																			