



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

SÍNDROME DE DIGEORGE: MECANISMOS
GENÉTICOS, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y
CONSIDERACIONES DE IMPORTANCIA
ODONTOLÓGICA.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

PERLA CITLALI GONZÁLEZ ISIDRO

TUTOR: Esp. JOSÉ GUSTAVO CADENA GONZÁLEZ



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.

INDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
CAPITULO 1 Alteraciones genéticas del Síndrome de DiGeorge.....	3
1.1 Mecanismos Genéticos.....	3
1.1.1 Cromosoma.....	3
1.1.2 Gen.....	4
1.2.2.1 Genotipo.....	4
1.2.2.2 Fenotipo.....	5
1.1.3 Alteraciones cromosómicas.....	5
1.1.3.1 Mutación.....	5
1.1.3.2 Translocación.....	6
1.1.3.3 Delección.....	7
1.1.3.4 Duplicaciones.....	7
1.1.3.5 Inversiones.....	8
1.1.3.6 Euploidías.....	8
1.1.3.7 Aneuploidías.....	8
1.1.3.8 Mosaicismo.....	8
1.2 Herencia.....	8
1.2.1 Autosómica Dominante.....	9
1.2.2 Autosómica Recesiva.....	10
1.2.3 Ligada al sexo.....	10
1.3 Genética del síndrome de DiGeorge.....	10
1.4 Fisiopatología.....	12
1.4.1 Bases embriológicas.....	12
1.4.2 Mecanismos fisiopatológicos en el SDG.....	13



CAPITULO 2. Manifestaciones clínicas y alteraciones neurológicas asociadas al síndrome de DiGeorge

2.1 Sistema cardíaco.....	14
2.1.1 Tetralogía de Fallot.....	14
2.1.2 Tronco arterioso.....	15
2.1.3 Arco aórtico interrumpido.....	15
2.1.4 Comunicación interventricular.....	16
2.2 Sistema endocrino.....	17
2.2.1 Hipocalcemia.....	17
2.2.2 Hipoparatiroidismo.....	18
2.3 Sistema inmunológico.....	18
2.3.1 Timo.....	19
2.3.2 Hipoplasia tímica.....	19
2.3.3 Aplasia tímica.....	20
2.4 características craneofaciales.....	20
2.5 Características bucodentales.....	23
2.5.1 paladar hendido.....	23
2.5.2 paladar hendido submucoso.....	25
2.5.3 úvula bífida.....	25
2.5.4 insuficiencia velofaríngea	26
2.5.5 hipomineralización del esmalte dental.....	27
2.6 Sistema Neurológico.....	28
2.6.1 Trastorno por déficit de atención con hiperactividad.....	29
2.6.2 Trastorno del espectro autista.....	30
2.6.3 Trastorno depresivo y trastorno bipolar.....	30
.....2.6.4 Trastorno de ansiedad.....	31
2.6.5 Esquizofrenia.....	32



SÍNDROME DE DIGEORGE



CAPITULO 3 Algoritmo Diagnóstico y consideraciones odontológicas

3.1 Diagnóstico clínico.....	33
3.1.1 Triada clásica.....	33
3.2 Diagnostico citogenético.....	34
3.3 Manejo interdisciplinario.....	35
3.4 Consideraciones odontológicas.....	36
3.4.1 Algoritmo diagnóstico.....	38
CONCLUSIONES.....	41

INTRODUCCIÓN

Ángelo M. DiGeorge, describió un síndrome caracterizado por la ausencia congénita de timo y glándula paratiroides, tiempo después fue llamado Síndrome de DiGeorge en su honor¹. Desde entonces, ha recibido distintos nombres debido a sus manifestaciones clínicas, signos y síntomas, algunos son: *Síndrome velocardiofacial*, *Síndrome de Takao*, *Síndrome de anomalía facial conotruncal*, *Síndrome de CATCH22*, *Síndrome de la bolsa faríngea*. Estos síndromes fueron considerados independientes debido a la variabilidad de sus características clínicas, sin embargo, hoy se sabe que están relacionados con la misma etiología: una pérdida genética en el cromosoma 22, por lo que la nomenclatura actual lo define como Síndrome de Delección 22q11.2.^{1,2,3}

El Síndrome de DiGeorge (SDG) es un trastorno congénito causado por una anomalía cromosómica y se caracteriza por afectaciones en el sistema cardíaco, hipocalcemia e inmunodeficiencia primaria debida a una hipoplasia o aplasia de timo, como sus características clínicas más frecuentes, aunque los pacientes presentan diversas manifestaciones como dimorfismo facial, malformaciones en el paladar, dificultades en el aprendizaje,³ entre otras con menor incidencia. La hibridación *in-situ* (FISH, por sus siglas en inglés) es el elemento de diagnóstico molecular más común.

Se identifica habitualmente al nacer o en la infancia, difícilmente se diagnostica en la edad adulta. Los defectos congénitos cardíacos, el paladar profundo o paladar hendido y la hipocalcemia temprana son características clínicas principales que ayudan al diagnóstico, así como las inmunodeficiencias por ausencia total o parcial del timo.



SÍNDROME DE DIGEORGE



La incidencia del SDG es de 1 en 4,000 nacidos vivos pudiendo llegar a ser de 1 en 2,000. El síndrome de delección puede presentarse de manera parcial o total, siendo de mayor prevalencia el síndrome parcial.^{3,4}

Los síndromes por delección son poco frecuentes, sin embargo, el SDG es el más frecuente en estos casos. Es causado por la pérdida de un pequeño fragmento de material genético del cromosoma 22 en su región q11.2. La mayor parte de las veces se presenta de novo, pero alrededor de un 5% a 10% es heredado por alguno de sus padres, de manera autosómica dominante y es más frecuente que se genere de la herencia materna, sin embargo, se ha observado también de origen paterno.⁴

En el SDG una de las alteraciones características es el paladar hendido, o labio y paladar hendido. Sin embargo, presenta otras alteraciones bucales como insuficiencia velofaríngea, paladar submucoso, úvula bífida, hipomineralización del esmalte, agenesia, microdoncia y caries causada por el alto nivel cariogénico. La variabilidad de las características clínicas de los pacientes con SDG hace que cada una sea de suma importancia para el diagnóstico, debido a que muchos pacientes pudiesen presentar el síndrome y no saberlo. Es deber del odontólogo realizar un buen examen físico e historia clínica, que nos ayuden en la atención adecuada de cada paciente. En este trabajo se propone un algoritmo diagnóstico que nos permita identificar algunas de las características principales de la sospecha de un paciente con SDG.



CAPÍTULO 1: ALTERACIONES GENÉTICAS DEL SÍNDROME DE DIGEORGE.

El síndrome de DiGeorge (SDG) tiene como etiología una alteración del ácido desoxirribonucleico (ADN) en el cromosoma 22, en la región q 11.2. Para la comprensión de este, se revisarán brevemente los mecanismos genéticos que se presentan para que se produzca esta condición.

1.1 Mecanismos Genéticos.

El estudio de la genética y sus mecanismos, permiten entender la transferencia de características físicas y biológicas, mediante genes compuestos de ADN. Se repasarán conceptos básicos de la genética para mayor comprensión de los mecanismos genéticos.

1.1.1. Cromosoma.

Un cromosoma es una pequeña unidad en forma de filamento, que contiene la información genética, los cromosomas se encuentran ubicados en el núcleo de las células. Todas las células de una especie dada tienen un mismo número de cromosomas característicos, los cuales pueden estar agrupados en pares homólogos, es decir iguales, en base a similitudes en su forma e información. Los seres humanos tenemos 46 cromosomas, es decir 23 pares, de los cuales 22 son autosomas homólogos y un par gonosoma sexual.⁵

Cuando las células autosómicas se dividen por el proceso de la mitosis, el ADN que construye los cromosomas se replica y distribuye en las células hijas, de modo que cada célula hija obtiene la misma cantidad y tipo de cromosomas que la célula original.⁵

La estructura de un cromosoma consiste en dos brazos compuestos de cromatina denominados corto o "p" y largo o "q" unidos por un

centrómero, el cual define la estructura y forma que los clasifica según su posición.(Fig1)

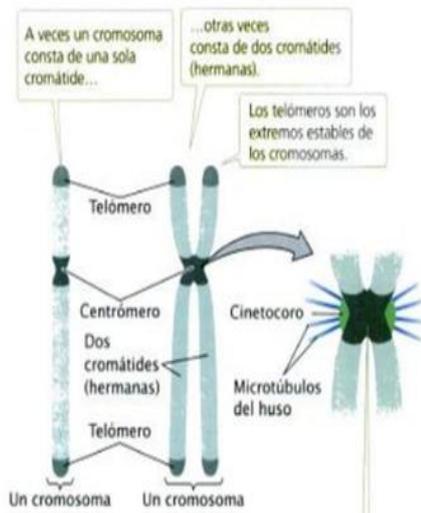


Fig. 1: Estructura de un cromosoma. Los cromosomas se componen generalmente de dos cromátidas hermanas unidas por un centrómero, que las divide en brazos largos (q) y brazos cortos (p).⁶ Fuente: estructura de un cromosoma [Internet]. 2020 [cited 22 April 2020]. Available from: <https://images.app.goo.gl/eZ133gSjUb2dyL8CA>

1.1.2. Gen.

Los genes son segmentos de ADN contenidos en los cromosomas, organizados siguiendo la forma de una espiral y son considerados la unidad hereditaria indivisible y fundamental. W. Johanson en 1910 siguiendo los estudios realizados por Mendel, introdujo la palabra gen para designar la unidad hipotética de información responsable de la herencia de una característica individual a un organismo. Los genes codifican y controlan la fabricación y síntesis de proteínas, en especial enzimas que son necesarias para todas las reacciones químicas que ocurren dentro de las células. Otras proteínas que son reguladas por los genes son las que se utilizan para producir materiales estructurales, secretar hormonas y factores de crecimiento, dirigir los procesos metabólicos, entre otros.⁷

1.1.2.1. Genotipo.

El genotipo y fenotipo definen respectivamente al gen y al producto. Como genotipo se define a la totalidad de la información genética que contiene una célula o un organismo y que se encuentra contenida en el ADN de cada individuo.



1.1.2.2. Fenotipo.

Es el conjunto de características, derivadas de la información proporcionada por el genotipo, que se observan de una célula u organismo determinado, ya sea a nivel de proteínas concretas, a la descripción de funciones, aspectos morfológicos o de comportamiento. Estos frecuentemente son resultado de la interacción entre la información codificada genéticamente y el ambiente en el que esta información es expresada.^{7,8.}

1.1.3 Alteraciones cromosómicas.

Las alteraciones cromosómicas hacen referencia a modificaciones de la información genética, mismas que pueden inducir variaciones en el número de copias de los cromosomas, así como transformaciones en su estructura.

Las enfermedades genéticas son originadas, por alteraciones en los cromosomas, estas pueden ser hereditarias o no.

Estas alteraciones se definen como:

1.1.3.1. Mutación.

Una mutación es la alteración de la secuencia que codifica información en las bases del ADN, tales alteraciones producen cambios permanentes y heredables en la información genética. Las mutaciones pueden afectar únicamente la información en un solo gen o a todo un cromosoma, el cual puede sufrir modificaciones en su estructura o en su forma y de esta manera afectar a muchos otros genes. Un solo cambio puede afectar el procesamiento, estabilidad y eficiencia del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) o simplemente la forma en que este puede expresarse ante un estímulo como contacto intercelular u hormonas.

Cuando las mutaciones se dan en las células somáticas, estas pueden producir enfermedades como el cáncer, pero si la mutación se da en células germinales que son las células ovoginas y espermatoginas, afectan la información que se transfiere hereditariamente al individuo y pueden ser transmitidas a siguientes generaciones.⁷ (Fig.2)

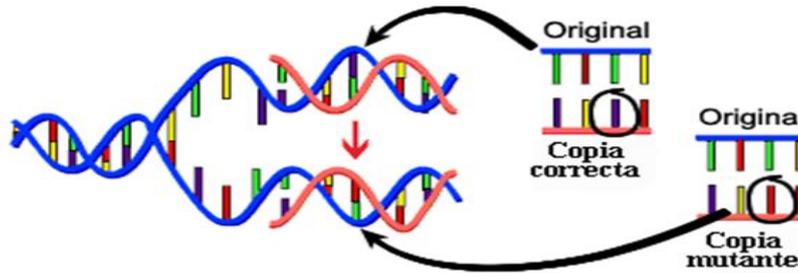
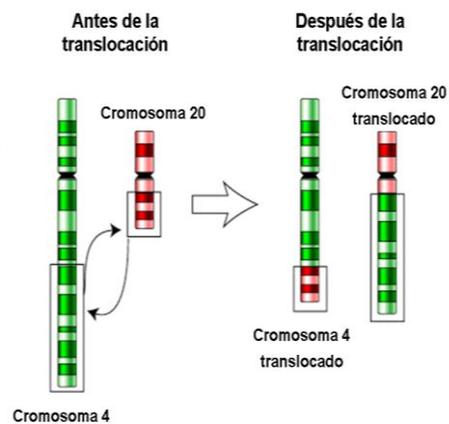


Fig. 2: Cadena de ADN en donde se ejemplifica una mutación, en una de las bases.⁸
 Fuente: Imagen: Alejandro X, Genética y Síndromes en Odontología. Tesis Licenciatura. Universidad Nacional Autónoma de México. 2019

1.1.3.2. Translocación.

La translocación se trata de un intercambio o desplazamiento de material genético entre dos cromosomas, ocasionado por una ruptura con un arreglo anormal o una recombinación accidental durante el proceso de división celular de las células germinales: la meiosis.^{7,8}



(Fig.3)

Fig.3.¹⁰ translocación [Internet]. Google.com. 2020 [cited 22 enero 2020]. Available from:
https://www.google.com/search?q=translocacion&tbm=isch&ved=2ahUKEwiyIqD_6NvnAhWocqwkHZ4IDSYQ2-cCegQIABAA&oq=translo&gs_l=img.1.0.0i10.1318457.1322863..1326388...1.0..4.214.1919.0j9j3.....0....1..gws-wiz-img.....10..0i67j35i362i39j0i131j0i10.Q8PgioQl3xw&ei=8ThMXvLZMo7IsQWekbSwAg&bih=657&biw=1366&rlz=1C1CHBF esMX876MX877#imarc=GH3wraRB1BvZIM

1.1.3.3. Delección.

Se denomina delección a la pérdida de un fragmento de material genético, que no involucra el centrómero, el fragmento perdido, al carecer de centrómero, no puede alinearse en el huso y se pierde en la siguiente división. Las delecciones pueden ser totales, con ausencia completa de un cromosoma, o parciales. Las delecciones que son muy pequeñas se llaman microdelecciones, las cuales solo pueden ser observadas por medio de técnicas de microscopía molecular.⁷ (Fig. 4)

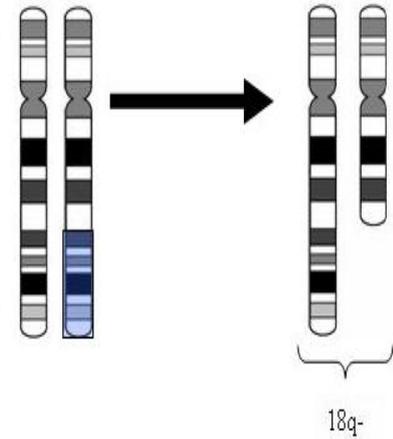
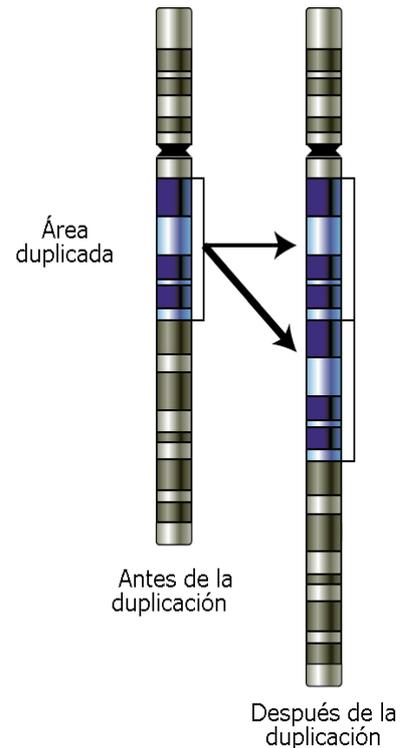


Fig.4.¹¹ Fuente: Image: aecr18 :: 18q- [Internet]. Images.app.goo.gl. 2020 [cited 22 April 2020]. Available from: <https://images.app.goo.gl/hTrS5AtuUQodiJn49>

1.1.3.4. Duplicaciones.

Las duplicaciones representan la presencia de una copia de un segmento de ADN de un cromosoma. Las duplicaciones pueden ser dadas por entrecruzamiento durante la meiosis donde existirá también una delección del producto recíproco, también puede darse cuando uno de los dos padres es afectado por una translocación, o una inversión. Se ha considerado a las duplicaciones como una forma de evolución. Aunque para los seres humanos algunas duplicaciones pueden favorecer en enfermedades como el cáncer, las duplicaciones pequeñas podrían desempeñar una función importante dentro de la evolución.^{7,8}



(Fig.5)

Fig.5.¹² Imagen: Duplicación cromosómica: características y ejemplos - Lifeder [Internet]. Images.app.goo.gl. 2020 [cited 22 April 2020]. Available from: <https://images.app.goo.gl/zxXx9hv4JQsiPY2V8>



1.1.3.5. Inversiones.

Las inversiones se originan de dos rompimientos en un mismo cromosoma que, antes de volverse a unir, se invierten 180 grados. El reordenamiento estructural provoca que el material genético quede invertido.^{7,8} (Fig.6)

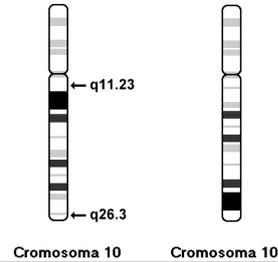


Fig. 6¹³:Imagen: Anomalías cromosómicas estructurales | RareCommons [Internet]. Images.app.goo.gl. 2020 [cited 22 April 2020]. Available from: <https://images.app.goo.gl/K6hh5Vw2y8c3VQ9Q9>

1.1.3.6. Euploidías.

Alteración que afecta cromosomas múltiples de 23, afectando directamente al juego completo de cromosomas.⁷ Ejemplos: Monoploidía, Poliploidía.

1.1.3.7. Aneuploidías.

En el caso de las aneuploidías, se tiene un cromosoma de más, como es el caso de la trisomía 21, o un cromosoma menos como en el síndrome de Turner.⁷ (Monosomías)

1.1.3.8. Mosaicismo.

El mosaicismo es una alteración estructural en la cual un organismo tiene dos o más poblaciones con diferente composición genética.¹⁴

1.2. Herencia.

Se describe como herencia genética al proceso por el cual se transmite la información genética característica de los padres a los hijos.

Gregor Johann Mendel (1822-1864), fue un monje agustino que describió las leyes de la herencia. Basándose en observaciones realizadas al experimentar con cruza de diversas especies de guisantes, infirió cómo los genes eran quienes determinaban las características que se heredan.



SÍNDROME DE DIGEORGE



Como resultado de su trabajo estableció una serie de leyes que explicaban la transmisión de caracteres fenotípicos a través de las generaciones.

- 1° Ley de segregación de los alelos: cada gen se segrega en la gametogénesis y cada uno va a los gametos resultantes.
- 2° Ley de segregación independiente: los cromosomas se separan independientemente como un todo.
- 3° Ley de la herencia independiente de los caracteres: Contempla la posibilidad de investigar dos caracteres distintos.

Para hablar de los tipos de herencia es necesario comprender que el término homocigoto se refiere a un par de alelos iguales (AA, aa), en cambio un heterocigoto combina dos alelos (Aa). Un alelo se define como las alternativas que puede expresar un carácter. Por ejemplo: ojos color azul o color café. En cada par de alelos uno proviene de la madre y otro del padre.⁷

1.2.1. Herencia Autosómica Dominante.

Se denomina herencia autosómica dominante a la expresión de una característica ligada a un alelo dominante (A sobre a), dentro de un par de alelos en un cromosoma heterocigoto. Un gen dominante es aquel que manifiesta un carácter de forma plena y se considera una transmisión de tipo vertical, lo que indica que un portador siempre tendrá un progenitor afectado y, por lo general, una proporción 50/50 de la descendencia expresará dicha característica.

La expresividad variable es observada con frecuencia en las herencias autosómicas dominantes, donde algunos individuos a pesar de tener un gen anormal, presentan diferencias en las manifestaciones fenotípicas, como puede ser la magnitud o el tiempo en que se expresan los signos y síntomas. También existe la posibilidad de que un individuo con el gen anormal no manifieste la característica, esto se conoce como no penetrancia.⁷



1.2.2. Herencia Autosómica Recesiva.

La herencia autosómica recesiva se determina por un par de alelos homocigotos. En este caso el gen debe estar presente en ambos progenitores para poder manifestar el carácter, en este caso cuando ambos progenitores son sanos, pero heterocigotos, sus hijos tienen un 25% de ser completamente sanos, un 25% de ser afectados y un 50% de ser heterocigotos y sanos como sus padres. Los heterocigotos sanos pueden transmitir la enfermedad cuando se relacionan con otro heterocigoto con el gen anormal.⁷

1.2.3. Ligada al sexo.

Se caracteriza por que el gen alterado se encuentra en un cromosoma sexual.

- Herencia recesiva ligada al cromosoma X: Las mujeres portadoras clínicamente sanas, transmiten a alguno de sus hijos hombres el gen afectado y sus hijas serán portadoras. El padre en cambio heredará a sus hijas el gen, pero solo serán portadoras, y sus hijos no lo heredarán debido a que heredan el cromosoma Y del progenitor.
- Herencia dominante ligada al cromosoma X: Hombres y mujeres están afectados de forma proporcional, en este caso la mujer manifestará la enfermedad de una manera variable y el hombre la presentará de manera uniforme.
- Herencia ligada al cromosoma Y: Solo se transmite en hombres y es conocida también como herencia holándrica.

1.3. Genética del Síndrome de DiGeorge.

El síndrome de DiGeorge se caracteriza por una delección en el cromosoma 22, en su brazo q (brazo largo) en la región 11.2.



SÍNDROME DE DIGEORGE



Generalmente manifestada como microdeleciones con pérdidas que pueden ser de 0.6Mb (mega bases) hasta 3Mb, siendo estas consideradas típicas, o de 4Mb consideradas atípicas¹⁵. Aunque no se establece una relación entre las características fenotípicas y el tamaño de la deleción, puesto que pacientes con microdeleciones pequeñas pueden presentar más características clínicas, las manifestaciones clínicas pueden variar entre cada paciente y no relacionarse con el tamaño de la deleción.

La mayoría de los casos de SDG resultan de novo, es decir que en un 85% al 90% ambos padres son sanos, aunque se ha demostrado que en el 10% al 15% son resultado de una herencia autosómica dominante, donde tanto el padre como la madre pueden ser portadores, aunque se ha demostrado que en casos muy raros el SDG puede aparecer por mosaicismo o translocación. Cuando la deleción en el SDG tiene un rango aproximado de 3Mb, se pierden alrededor de 30 a 40 genes, esta pérdida comprende la alteración en el desarrollo de los arcos faríngeos que dan lugar a corazón huesos craneofaciales, músculos de cabeza y cuello y cerebro.

Entre los genes que se encuentran en la región q11.2 del cromosoma 22, encontramos el gen TBX1. Este es considerado uno de los más importantes y es al que se le asocia con la mayoría de las características clínicas expresadas en el SDG, tales como las anomalías cardíacas, y malformaciones físicas, debido a que tiene un rol principal en la organogénesis. El gen TBX1 proporciona instrucciones para producir la proteína llamada T-box1, necesaria para el desarrollo normal de músculos y huesos de la cara y el cuello, las arterias grandes que extraen sangre del corazón, las estructuras en el oído y las glándulas como el timo y la paratiroides. El gen TBX1 es específico en el desarrollo de los huesos maxilar y mandibular, se expresa en el epitelio del esmalte dental, regulando la proliferación durante la odontogénesis. Las alteraciones de este gen pueden provocar paladar hendido, cambios en el tamaño y la



SÍNDROME DE DIGEORGE



diferenciación de los ameloblastos y la producción de esmalte.^{15, 16, 17.} Por su parte, el gen CLTD se asocia a las características fenotípicas faciales y alteraciones del fenotipo faríngeo; el gen DAOM causa parálisis facial unilateral y asimetría del labio inferior evidente al sonreír y llorar; en cuanto a las manifestaciones psiquiátricas del síndrome, se asocian a genes como el COMT y PRODH.^{4, 18, 19}

El gen COMT codifica para una enzima degradadora de dopamina y, al ser afectado por la deleción, el paciente puede desarrollar esquizofrenia por exceso de liberación del neurotransmisor. Por su parte, el gen PRODH codifica para la enzima involucrada en la degradación de prolina. Una deleción de este gen se puede traducir en psicosis y epilepsia.^{18.}

1.4. Fisiopatología.

Se denomina fisiopatología a la rama de la biología que se encarga de estudiar el curso que lleva un organismo o tejido, durante la enfermedad.

1.4.1. Bases Embriológicas.

Una vez conformado el disco tri-laminar en la tercera semana de desarrollo embrionario, mediante la diferenciación de los tejidos del ectodermo, mesodermo y endodermo por el proceso de gastrulación, ocurre la formación del tubo neural y la diferenciación de la cresta neural. Las células de esta última son multipotentes y migran hacia diversas localizaciones: algunas se convierten en melanocitos, otras se dirigen al sistema nervioso periférico como células de Schwann y las más craneales forman el ectomesénquima, que es precursor de tejidos duros, como el hueso y los dientes, y de tejidos blandos como el estroma de timo, glándula paratiroides y tiroides. Se sabe también que una porción de estas células se encuentra en el tracto de salida del corazón y a estas se les llama Células de la Cresta Neural Cardíaca.^{20.}



SÍNDROME DE DIGEORGE



1.4.2. Mecanismos fisiopatológicos en el SDG.

Durante la embriogénesis, en el SDG las células de la cresta neural (CCN) derivadas de la tercera y cuarta bolsa faríngea sufren una migración anómala, provocando defectos en los órganos y estructuras a los cuales se dirigen las CCN, las cuales controlan el desarrollo de la cara, cerebro, timo, glándulas paratiroides, corazón y aorta, al tener una alteración en la migración o pérdida de estas células el desarrollo de las estructuras derivadas resulta incompleto o con alguna alteración en sus funciones. Los arcos faríngeos 3, 4 y 6 contienen arterias que forman los arcos aórticos, mismos que se desarrollan en el arco aórtico y el ductus arterioso. Se sabe que una parte de las células de la CCN tienen como destino al tracto de salida del corazón, donde se convierten en células de la cresta neural cardíaca (CNC), y que éstas, al sufrir una migración anormal o perderse, ocasionan defectos cardíacos en pacientes con SDG.^{1, 20, 21.}

Las condiciones cardíacas y otras anomalías sistémicas relacionadas con el SDG se tratarán detalladamente en el siguiente capítulo.



CAPITULO 2: MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y ALTERACIONES NEUROLÓGICAS ASOCIADAS AL SÍNDROME DE DIGEORGE.

2.1 Sistema cardíaco.

Las alteraciones en el sistema cardíaco en pacientes con SDG son consideradas las de mayor frecuencia, presentándose del 74%, al 80%. Las malformaciones se diagnostican al momento de nacer o en la infancia temprana, siendo las de mayor frecuencia la Tetralogía de Fallot, tronco arterioso, arco aórtico pulmonar, comunicación interventricular y atresia pulmonar. Con menor frecuencia se presenta: anillo vascular, transposición de grandes arterias, coartación de la aorta, estenosis pulmonar, corazón izquierdo hipoplásico y ductus arterioso persistente.^{1, 20.}

2.1.1. Tetralogía de Fallot (TF)

Es una cardiopatía congénita causada por una desviación anterior del septum de salida, considerada cianótica, debida a la obstrucción y disminución del flujo sanguíneo que representa una cantidad insuficiente de aporte de oxígeno, provocando alteración en el crecimiento. El grado de cianosis es variable, por lo que en algunos pacientes no se logra distinguir el tono azulado de la piel y mucosas. Esta incluye 4 lesiones asociadas: estenosis pulmonar; constricción en la válvula pulmonar que reduce el flujo de sangre hacia los pulmones, comunicación interventricular (CIV); es una comunicación en los ventrículos que permite que la sangre no oxigenada se mezcle con la sangre oxigenada de los pulmones, esto reduce la irrigación de sangre al resto del cuerpo, cabalgamiento aórtico; la CIV permite a la aorta cabalgar sobre el tabique interventricular y relacionarse con ambos ventrículos, cuando lo normal



SÍNDROME DE DIGEORGE



sería que estuviera solamente relacionada con el ventrículo izquierdo, así recibe sangre mezclada de ambos ventrículos, hipertrofia del ventrículo derecho; con el tiempo los músculos del ventrículo derecho, se engrosan y endurecen, lo que puede provocar una falla cardíaca.^{20, 22, 23, 24.}

La TF se diagnostica generalmente en los primeros meses de nacimiento y se caracteriza por crisis de hipoxia. Se presenta de manera súbita un color azulado en la piel, uñas y labios, taquipnea, disminución del tono muscular y ocasionalmente se presentan convulsiones y síncope. Las crisis son más frecuentes por la mañana y los factores que las predisponen son: llanto prolongado, dolor, ansiedad o irritabilidad, estreñimiento – defecación y lactancia.^{22.} El tratamiento es una corrección quirúrgica.^{3,8.}

2.1.2. Tronco arterioso.

El tronco arterioso es una malformación congénita caracterizada por un tronco arterial único, en el cual la sangre no cumple con su ciclo normal, la sangre oxigenada se mezcla con la sangre sin oxígeno. Las manifestaciones clínicas aparecen a los pocos días de nacer, con taquipnea, cianosis, insuficiencia cardíaca congestiva, hepatomegalia, ganancia o pérdida de peso repentino.^{24, 25.}

2.1.3. Arco aórtico interrumpido.

El arco aórtico interrumpido es una malformación que se caracteriza por la interrupción completa de la aorta ascendente y descendente. Esta separación se da entre la carótida y la subclavia izquierda y se asocia a la presencia de una comunicación interventricular.^{26.}

La interrupción del arco aórtico impide un flujo adecuado sanguíneo, por lo que el paciente presenta cianosis, con mayor presencia en extremidades.

2.1.4. Comunicación interventricular.

Es una cardiopatía congénita acianótica en la que se describe un orificio en el tabique interventricular, comunicando las dos cavidades ventriculares, el cual puede encontrarse en cualquier punto, ser único o múltiple, y tener un tamaño y forma variables. El tratamiento puede ser quirúrgico, o tener un cierre espontáneo, si el defecto es pequeño²⁷.

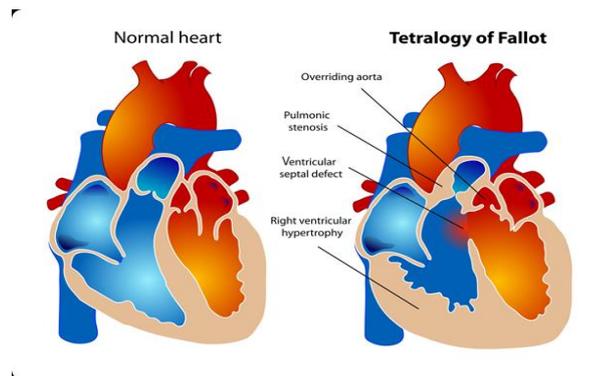


Fig. 7: De lado izquierdo se muestra la estructura anatómica de un corazón normal y de lado derecho un corazón con tetralogía de Fallot, que muestra el engrosamiento de la pared ventricular, defecto del septo ventricular, estenosis pulmonar y cabalgamiento de la aorta.²⁸. Fuente: Image: Tetralogía de Fallot- Wikipedia, la enciclopedia libre [Internet]. Images.app.goo.gl. 2020. Available from: <https://images.app.goo.gl/qNvVmvVyQa7j8T9XA>.



Fig. 8: La tetralogía de Fallot, causa cianosis en mucosa bucal.²⁹ Fuente: Zavala K, Vitzky I, Ramirez D. Manejo estomatológico del paciente pediátrico con cardiopatía congénita. Revisión de la literatura. Universitas Odontológica. Redalyc. Colombia. 2011;30(64)



2.2. Sistema Endocrino.

El sistema endocrino está formado por un grupo diverso de glándulas (hipófisis, tiroides, paratiroides, timo, suprarrenales, páncreas, gónadas) distribuidas por todo el cuerpo. Las glándulas endocrinas se localizan cerca de la línea media del cuerpo, se comunican entre ellas y con los tejidos a través de sustancias que se difunden, llamadas hormonas. El sistema endocrino tiene como funciones principales la reproducción, el desarrollo y crecimiento. Otras funciones son: regulación de nutrientes en sangre, respuesta al estrés, y homeostasis.³⁰

En el SDG las afecciones se centran en las glándulas tiroides y paratiroides, como consecuencia de una hipoplasia en su desarrollo que ocasiona hipoparatiroidismo e hipocalcemia. Estas se presentan en un 17% a 60% de los pacientes con SDG.²⁰

2.2.1. Hipocalcemia.

El calcio es un elemento clave dentro de la función de los tejidos del cuerpo: músculos y nervios. La hipocalcemia se presenta debido a la hipoplasia de las glándulas paratiroides lo que produce una concentración baja de los niveles de calcio. Durante el periodo neonatal la hipocalcemia se manifiesta de manera temprana dentro de las primeras 72 hrs, mientras que la hipocalcemia tardía tiene un inicio posterior a los primeros 6 días de nacimiento y se acompaña de cianosis, espasmos musculares, llanto en tono alto, irritabilidad, vómito, hipertonia, hipotonia y apnea. Se puede detectar con un análisis rutinario de sangre La hipocalcemia se asocia al hipoparatiroidismo, aunque puede deberse a una falta de vitamina D, o una insuficiencia en la absorción renal, en algunos casos se presenta luego de la cirugía de corrección cardíaca. La administración de suplementos de calcio y vitamina D son usados como tratamiento La hipocalcemia puede reaparecer a cualquier edad, después de una infección o un embarazo.^{3, 31, 32.}



2.2.2. Hipoparatiroidismo.

El hipoparatiroidismo es una enfermedad caracterizada por una inadecuada concentración de la hormona paratiroidea en la sangre, las glándulas paratiroides regulan los niveles de calcio y fósforo del cuerpo, la deleción del cromosoma 22q11.2 provoca que estas glándulas sean más pequeñas y secreten menor cantidad de hormonas, lo que genera hipocalcemia e hipofosfatemia, en algunos casos puede causar nefrocalcinosis.²⁰.

Las manifestaciones clínicas del hipoparatiroidismo se relacionan con la concentración de calcio y la instauración de la hipocalcemia. Los síntomas son: convulsiones, espasmos musculares, espasmo laríngeo, irritabilidad muscular, parestesias, mialgias, debilidad muscular. El tratamiento consiste en mantener los niveles de calcio.³¹. El hipoparatiroidismo se manifiesta alrededor del 20% de los pacientes con SDG.^{2,33}.

2.3. Sistema inmunológico.

El sistema inmunológico está encargado de la respuesta ante infecciones. Se clasifica en: sistema inmune innato; que es la primera línea de defensa, responde de forma rápida, su especificidad es limitada, se componen de epitelio (piel y mucosas), enzimas, neutrófilos, macrófagos, células NK, citoquinas. Por otra parte, el sistema inmune adquirido se caracteriza por una mejor línea de defensa. Los principales elementos que la conforman son los linfocitos B, que conforman el sistema inmune adquirido humoral y los linfocitos T que conforman el sistema inmune adquirido celular, ambos brindan una respuesta específica de memoria y se activan frente a la presencia de antígenos.³⁴.

Las inmunodeficiencias se desarrollan cuando el sistema inmunológico tiene una función insuficiente y generalmente afectan a los Linfocitos T y B.



SÍNDROME DE DIGEORGE



En pacientes con SDG las alteraciones en el sistema inmunológico representa entre un 40% a 75% de los casos, se presentan entre los 3 y 6 meses de edad, debido a infecciones recurrentes de microorganismos asociados a deficiencias de linfocitos T, como son: infecciones virales diseminadas, infecciones bacterianas y por hongos, frecuentemente infecciones respiratorias (sinusitis y neumonías), gastrointestinales (diarrea crónica), e infecciones crónicas de mucosas por candidiasis.^{2, 3, 20} La inmunodeficiencia primaria en pacientes con SDG, incrementa la prevalencia de enfermedades autoinmunes como: artritis reumatoide juvenil, púrpura trombocitopénica idiopática, citopenia, e incrementa las enfermedades alérgicas, así mismo, puede producir una respuesta alterada a vacunas.²⁰

2.3.1. Timo.

El timo se origina de la tercera y cuarta bolsas faríngeas, se localiza en el mediastino superior, debajo del esternón y delante de la tráquea. Es la glándula encargada de la maduración, diferenciación y posterior migración de linfocitos T. Los linfocitos T, son células del sistema inmune adquirido, encargadas del reconocimiento específico de antígenos intracelulares, bacterias, hongos, virus y células propias alteradas. Tienen un rol principal en la inflamación y apoptosis.³⁴

2.3.2. Hipoplasia tímica.

La hipoplasia tímica es una de las características principales del SDG, se presenta entre el 80% de los casos. Se clasifica como SDG parcial con inmunodeficiencia leve a moderada, el cual se refiere a una disminución en la cantidad de Linfocitos T en sangre, su respuesta proliferativa es levemente disminuida frente a mitógenos y se manifiesta por infecciones leves a moderadas, las cuales se presentan generalmente después de la cirugía de corrección del defecto cardíaco. Tiene un buen pronóstico a



largo plazo, debido a que en la mayoría de los casos la función y número de Linfocitos T se normaliza.^{3, 20.}

2.3.3. Aplasia tímica.

Es la ausencia total del timo que se diagnostica en edad temprana gracias a una radiografía de tórax en el estudio de cardiopatía. La aplasia tímica clasifica al SDG como completo con una inmunodeficiencia grave, presentando una respuesta proliferativa muy disminuida o ausente frente a mitógenos, con manifestaciones como: infecciones recurrentes de grado moderado a severo, linfadenopatía y hepatoesplenomegalia. Los pacientes con aplasia tímica, requieren de un trasplante de timo o médula ósea como tratamiento definitivo.^{3, 20.}

2.4. Características craneofaciales.

Las características craneofaciales, se presentan entre un 60% y 90% de los casos, aunque estas pueden estar ausentes o ser muy sutiles. Las características descritas a continuación varían entre pacientes, ya que dependen no solo del factor genético, si no de los factores ambientales y el desarrollo.^{2, 20, 21} (Fig. 7 y 8)

- Microcefalia: El tamaño de la cabeza es más pequeño, se debe a un desarrollo inadecuado del cerebro.
- Craneosinostosis: Se define como un cierre prematuro de alguna de las suturas craneales.
- Asimetría facial con el llanto: por hipoplasia del músculo depresor del labio.
- Cara Alargada.
- Perfil plano.
- Comisuras labiales hacia abajo.
- Filtrum corto: Es una distancia entre la nariz y el labio superior más corto de lo normal.



SÍNDROME DE DIGEORGE



- Labio y paladar hendido: cierre incompleto del labio y/o paladar.
- Micrognatia: desarrollo incompleto de la mandíbula, por lo que es más pequeña.
- Retrognatia: la mandíbula se encuentra por detrás del plano frontal de la cara.
- Hélix plegado: la parte superior de la oreja se dobla hacia delante, por lo que el hélix se ve aplanado.
- Lóbulos auriculares fusionados.
- Pabellones auriculares prominentes con implantación baja.
- Hipoacusia conductiva.
- Hipoacusia neurosensorial.
- Lóbulos auriculares con muescas.
- Microtia o anotia: ausencia parcial o completa de la oreja, puede ser unilateral o bilateral.
- Hipertelorismo: aumento en la distancia entre las pupilas.
- Fisuras palpebrales cortas y hacia abajo.
- Ptosis palpebral: posición baja del párpado superior.
- Estrabismo: es la desviación de la línea visual, de uno de los dos ojos, de forma que los dos ejes visuales no tengan la misma dirección.
- Ambliopía: se refiere a la disminución de la visión por falta de sensibilidad.
- Epicanto: es un pliegue del párpado superior que cubre la esquina interna del ojo.
- Puente nasal alto y ancho.
- Narinas estrechas.

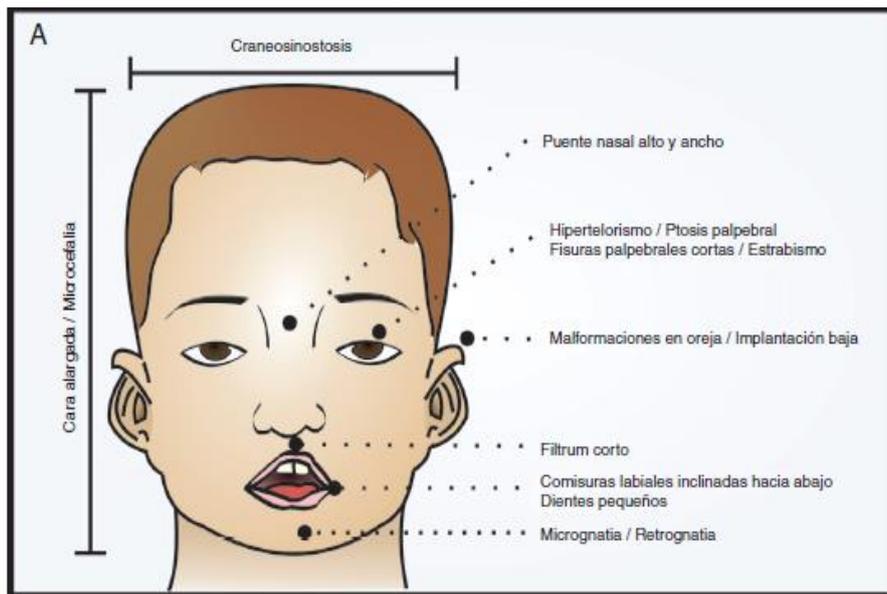


Fig. 7 Principales características del dimorfismo facial, en pacientes con SDG.³⁵. Fuente:Image: Síndrome de delección 22q11: bases embriológicas y algoritmo. [Internet]. Images.app.goo.gl. 2020 [cited 22 April 2020]. Available from: <https://images.app.goo.gl/rX11UudVBfv6xSmL8>

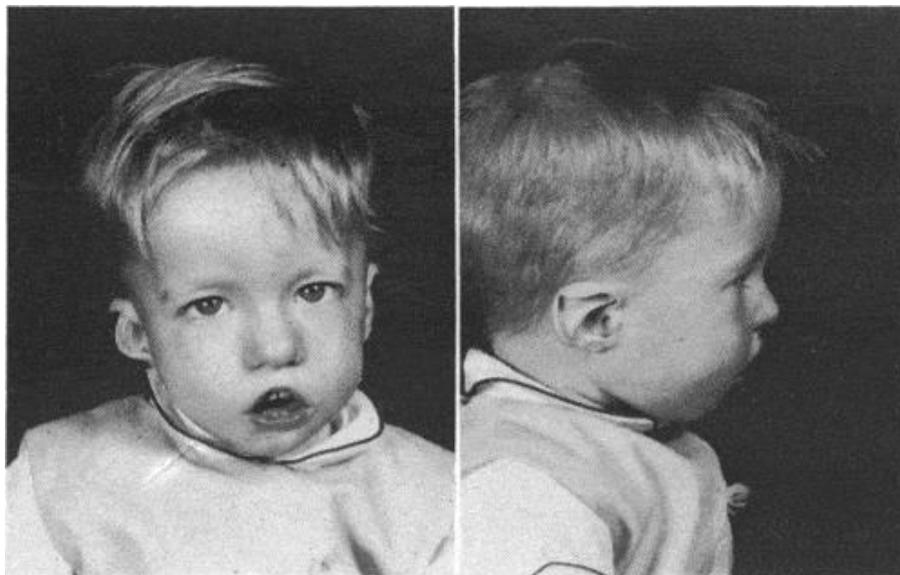


Fig. 8: Paciente con SDG se observa, nariz bulbosa y ancha, implantación baja de las orejas, filtrum corto, comisuras labiales hacia abajo, hipertelorismo, cara alargada, micrognatia y retrognatia.³⁶. Fuente: Síndrome de DiGeorge [Internet]. 2020 [cited 19 April 2020]. Available from: <https://images.app.goo.gl/cgBc9p5Ww3r7ZHSC9>



2.5. Características bucodentales.

Dentro de las características bucodentales, las alteraciones en paladar son las más significativas o de mayor prevalencia en el SDG. La hipomineralización del esmalte dental es común debido a la deficiencia de calcio. Otras características poco frecuentes son: microdoncia, agenesia dental, hipersensibilidad y caries dental asociada a un alto nivel cariogénico y el poco cuidado en la salud bucal. Se describen a continuación las características bucodentales con mayor prevalencia en el SDG.^{1, 2, 37.}

2.5.1. Paladar hendido.

El paladar se desarrolla entre la sexta y décima semana de vida intrauterina, derivado de las CCN. Algunos de los genes involucrados en el desarrollo del paladar anterior son: MSX1, BMP4, BMP2, mientras que genes involucrados en el desarrollo del paladar posterior son: Meox2, Tbx22, y Bax1. En el SDG la delección de los genes SOX9, TBX1 y COMT, provoca una unión defectuosa de las prolongaciones maxilares y nasal interna, afectando así la formación y cierre del paladar.^{16, 17.} El paladar hendido puede extenderse dentro de la cavidad nasal y abarcar el paladar duro hasta el paladar blando. Se presenta en 2 tipos, único o unilateral y doble o bilateral. El paladar hendido presenta dificultades para la alimentación, habla y escucha, y también representa un mayor riesgo a caries y enfermedad periodontal (Fig. 9 y 10).

El tratamiento de paladar hendido consiste en un obturador palatino que facilita la alimentación, favorece el cierre y reduce la tensión en los tejidos blandos, hasta la cirugía. Para su tratamiento, se realizan 4 cirugías correctivas.^{38.}

- Queiloplastia: recomendada entre los primeros 3 meses de vida en labio y paladar hendido, la cual ayuda en la reconstrucción del labio.



SÍNDROME DE DIGEORGE



- Estafilorrafia: después de los 10 meses, cierra la hendidura del paladar blando.
- Uranografía: para el cierre del paladar duro, recomendada después de los 3 años de vida.
- Rinoplastia: después de los 5 años, levanta el ala de la nariz.

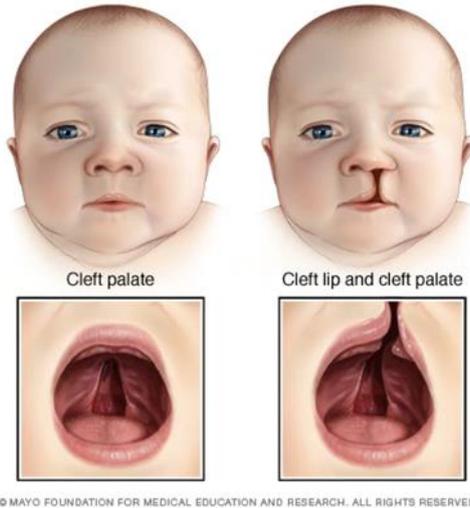


Fig. 9: En la parte izquierda de la imagen se muestra el cierre incompleto del paladar, del lado derecho el cierre incompleto de los procesos maxilares.³⁹ Fuente: Image: Labio leporino y hendidura del paladar - Síntomas y causas - Mayo [Internet]. Images.app.goo.gl. 2020 [cited 2020]. Available from: <https://images.app.goo.gl/7PHaJ3cniMJNmQNp8>



Fig. 10: Paciente con labio paladar hendido unilateral, sometido a corrección quirúrgica.⁴⁰ Fuente: Labio y Paladar hendido [Internet]. Images.app.goo.gl. 2020 [cited 2020]. Available from: <https://images.app.goo.gl/GDKd3AmZoLHCCWr27>



2.5.2. Paladar hendido submucoso.

El paladar hendido submucoso es un cierre incompleto del paladar cubierto por el tejido mucoso, se diagnostica por observación directa, se caracteriza por la presencia de úvula bífida, ancha o con presencia de fisura, rafé palatino translúcido que indica la separación de los músculos, regurgitación nasal persistente, voz nasal con la letra “a”, paladar profundo, problemas de succión, movimiento inadecuado del paladar, insuficiencia velofaríngea, deglución atípica y problemas de audición, infecciones recurrentes. La palpación del velo del paladar, confirma la falta de unión muscular central, puede palpase un hundimiento con forma de “V” detrás del paladar duro y una radiografía oclusal superior puede demostrar la falta de unión de la apófisis palatina.⁴¹



Fig. 11: Se observa rafé palatino translúcido, úvula bífida, paladar profundo y triangular.⁴² Fuente: Image: Fisura palatina submucosa [Internet]. Images.app.goo.gl. 2020 [cited 22 April 2020]. Available from: <https://images.app.goo.gl/hEtdH12gbnwfiD>

2.5.3. Úvula bífida.

La úvula se forma en la fase final de la fusión y cierre de los procesos palatinos. Cuando no existe un cierre palatino, o este es inadecuado, se presenta una fisura en la úvula que puede manifestarse como una muesca posterior o inclusive la duplicación de toda la estructura, las formas clínicas pueden variar. Esta es asociada al paladar hendido submucoso. No requiere un tratamiento específico, debido a que no representa alguna repercusión clínica.^{32, 43} (Fig. 12)



Fig. 12: Se observa úvula bífida, alteración representada por una muesca, que divide la úvula parcialmente.⁴³Fuente:Image: Pedrazos D, García D, De Pablo B. Úvula bífida [Internet]. ResearchGate. 2016 [cited 22 April 2020]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/293175445_Uvula_bifida

2.5.4. Insuficiencia velofaríngea.

El esfínter velofaríngeo está constituido por los músculos velares de la parte posterior de la faringe, los cuales tienen un papel fundamental en la diferenciación fonémica y la deglución. La insuficiencia velofaríngea es el cierre incompleto de un esfínter entre la bucofaringe y la nasofaringe, lo que permite que el aire se escape a la cavidad nasal durante la emisión de fonemas, altera la deglución, respiración y audición, el cierre normal se logra por la acción del esfínter del paladar blando y el músculo constrictor superior y su cierre es fundamental para la producción del habla. Estos músculos en el SDG se encuentran alterados por la fisura del paladar y/o fisura submucosa, que puede causar consecuencias definitivas en el habla. Su diagnóstico se basa en la inspección directa con fibronasoesofoscopia, la presencia de voz hipernasal, regurgitación nasal de líquidos y la emisión nasal del aire. El tratamiento consiste en logoterapia, en algunos casos reparación quirúrgica y/o el uso de una prótesis de elevación del paladar.^{19, 44, 45.}

Los pacientes con insuficiencia velofaríngea pueden presentar xerostomía, lo que los hace más susceptibles a desarrollar caries.^{44.}



2.5.5. Hipomineralización del esmalte dental.

La hipomineralización es un defecto en el esmalte dental, en el cual los órganos dentarios tienen un menor contenido mineral, lo que los hace débiles y porosos. Se caracteriza por una translucidez blanco amarillento o café. En pacientes con SDG se relaciona por la alteración del gen TBX1 involucrado en la diferenciación de los ameloblastos, provoca defectos estructurales o hipoplasias durante su mineralización, la insuficiencia de calcio y vitamina D relacionada a hipocalcemia e hipoparatiroidismo, otitis media recurrente, problemas respiratorios, problemas cardiacos, baja secreción de saliva o propiedades alteradas de la misma, como altos niveles de bacterias cariogénicas que provocan un mayor índice de riesgo a caries, hipersensibilidad que dificulta el cepillado y pérdida de la continuidad del esmalte.^{17, 46.} (Fig.13)

La hipomineralización puede ser de nivel moderada, cuando el esmalte tiene un grosor normal, con una superficie lisa y presenta una translucidez o manchas color blanco o amarillo. En la hipomineralización de grado severo, se observa pérdida de la continuidad del esmalte, este es frágil y puede desprenderse fácilmente, superficie rugosa, coloración amarillo/café e hipersensibilidad. En algunos casos puede observarse radiográficamente pérdida de la continuidad del esmalte antes de la erupción del órgano dentario.

El tratamiento de la hipomineralización depende del grado de severidad, puede tratarse con aplicaciones tópicas de flúor, pastas reforzadas con calcio, restauración con ionómero de vidrio, resinas o coronas, cuando la sensibilidad es muy intensa en ocasiones es necesario el tratamiento de conductos, la hipersensibilidad puede dificultar también lograr una anestesia adecuada, puede generar ansiedad y problemas de comportamiento ante la atención dental.⁴⁶



Fig. 13: Hipomineralización moderada del esmalte, se presenta como manchas color café con leche.⁴⁷ Fuente: Imagen: defectos del esmalte Instagram posts - Gramho.com [Internet]. Images.app.goo.gl. 2020 [cited 2020]. Available from: <https://images.app.goo.gl/4FUEQ7wk11TRrZRZ6>

2.6. Sistema Nervioso.

El sistema nervioso es el mecanismo de información del cuerpo, constituido por neuronas que se comunican unas con otras. Se encuentra dividido en sistema nervioso central (SNC), formado por el cerebro y médula espinal, y sistema nervioso periférico (SNP), formado por axones motores y sensoriales, que se distribuyen por todo el cuerpo. El sistema nervioso tiene receptores sensoriales que reciben información de músculos y glándulas, así como del medio interno y externo, y lleva esta información al SNC que se encarga de integrar la información y generar respuestas. El SNC se encarga de obtener la información sobre el estado en el que se encuentra el cuerpo, el medio ambiente y la relación con el mismo, esta información es analizada y procesada para obtener una respuesta a la conducta a seguir.

En pacientes con SDG la pérdida de genes como COMT y PRODH genera una alteración en el proceso y análisis de la información llevada al cerebro, así como su respuesta a la conducta, es por eso que los pacientes con esta enfermedad tienen mayor probabilidad a desarrollar algún trastorno mental, caracterizado por una combinación de alteraciones del pensamiento, percepción, emociones, conductas y las relaciones sociales.¹⁸.



2.6.1. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH).

Es un trastorno neurobiológico que se caracteriza por 3 síntomas principales: dificultad en la atención, impulsividad e inquietud motriz exagerada. Se presenta generalmente en la adolescencia en pacientes con SDG y se caracteriza por problemas de concentración, dificultad en el control de la conducta, tendencia a fantasear, hablar mucho, olvidar o perder cosas constantemente. Tienen problemas para respetar turnos, les cuesta seguir instrucciones, dificultad en el aprendizaje, dificultad para socializar, les cuesta estar quietos, lo que puede provocar accidentes.¹⁸

Los pacientes con problemas de ansiedad, estrés y dificultad para interactuar socialmente, generalmente aumentan los síntomas de este trastorno. El diagnóstico se realiza en un criterio basado en una anamnesis minuciosa y la observación directa de la conducta, la cual debe estar presente en al menos dos ámbitos sociales (familiar, escolar, etc.) El TDAH está asociado a otros trastornos como el de ansiedad y la depresión.⁴⁹

En algunos casos el TDAH es tratado farmacológicamente con medicamentos estimulantes como el metilfenidato y no estimulantes como antidepresivos, estos medicamentos pueden causar xerostomía, lo cual, junto con la poca habilidad y motivación por la higiene dental, provoca un mayor riesgo cariogénico, además de que los padres tienden a premiar las conductas positivas con regalos cariogénicos. El tratamiento recomendado para estos pacientes es la combinación del tratamiento farmacológico con terapia conductual.⁴⁸

La hiperactividad ocasiona que los pacientes con TDAH tengan un mayor riesgo a accidentes y lesiones traumáticas.

Estos pacientes tienden a desarrollar hábitos como el bruxismo, morderse los labios u objetos y onicofagia.^{18, 48, 49}



2.6.2. Trastorno del espectro autista.

El trastorno del espectro autista, es un desorden neurobiológico persistente que se asocia a un menor volumen del cerebelo, un mayor tamaño de la amígdala y un desarrollo atípico del encéfalo, lo que causa una serie de características asociadas a alteraciones en el comportamiento social, comunicación y lenguaje, este trastorno se define basado en sus raíces griegas como “encerrado en uno mismo”. Se presenta entre un 20% a 50% en los pacientes con SDG. Se caracteriza por alteraciones sensoriales y conductuales, dificultad de adaptación, deficiencia en la comunicación e interacción social, patrones restringidos y repetitivos de conducta y actividades, en algunos casos deficiencia intelectual y afectación en la psicomotricidad, lo que genera un incremento en accidentes relacionados con caídas, limitación de la estructura y dibujo. Se asocia al TDAH de tipo combinado.^{18, 50.}

El diagnóstico se basa en características como: incapacidad para mantener o iniciar una conversación, lenguaje estereotipado y repetitivo, falta de juego simbólico o de juego de imitación social, preocupación por efectuar uno o más de los patrones estereotipados y restrictivos, gestos motores repetitivos, preocupación persistente con objetos o parte de ellos, retraso en la capacidad de interacción social. Los pacientes son más visuales que auditivos.⁵⁰

2.6.3. Trastorno depresivo y trastorno bipolar.

El trastorno de depresión es una de las formas más comunes de desorden neurológico, se caracteriza por un estado de ánimo triste, se presenta decaimiento y la persona se siente incapaz de hacer cosas, hay una falta de energía, cuesta trabajo mantener contacto regular con amigos y practicar actividades de ocio. Caracterizado por cambios en la concentración de neurotransmisores, alteraciones en las funciones



SÍNDROME DE DIGEORGE



neuroendocrinas y factores psicosociales, se desarrolla generalmente durante la adolescencia.¹⁸

El trastorno bipolar se caracteriza por cambios emocionales drásticos: los pacientes pueden pasar por un período largo de depresión, seguido por episodios maníacos donde la persona experimenta fases de euforia, en las que se siente invencible, con mucha fuerza, y finalmente fases de irritabilidad. Estos cambios de humor duran días o meses y pueden cambiar repentinamente, aunque usualmente se encuentran separados por un periodo de recuperación, en donde el paciente regresa a su función normal.¹⁸

La psicoterapia es el tratamiento ideal para estos pacientes, en ocasiones los síntomas pueden remitir espontáneamente cuando son de corta duración.

Estos trastornos pueden estar asociados a otro tipo de trastornos como el TDAH, trastorno de límite de personalidad y esquizofrenia.¹⁸

2.6.4. Trastorno de ansiedad.

El trastorno de ansiedad es una alteración neurológica que se caracteriza por ansiedad o miedo irracional, de manera intensa y persistente, preocupación y un incremento de la actividad fisiológica. El trastorno de ansiedad en edad temprana en pacientes con SDG surge por la predisposición genética y como una respuesta a las exigencias de la vida cotidiana y representa un mayor riesgo de desarrollar otro trastorno mental. Estos pacientes presentan nerviosismo, sudoración, dificultad para dormir, cansancio, temblores, sensación de peligro inexactamente percibido, generan una atención selectiva a los detalles negativos de su entorno, sentimiento de incapacidad, irritabilidad, opresión torácica, aumento del ritmo cardíaco, tensión, temblores, mareos, dolor de cabeza, diarrea. Los trastornos de ansiedad más comunes en pacientes con SDG son: fobias a oscuridad o animales, caracterizadas por un temor irracional al objeto, situación o animal específico; trastorno de ansiedad



SÍNDROME DE DIGEORGE



generalizada, tensión crónica, preocupación y nerviosismo excesivo sin una causa que lo provoque; trastorno de ansiedad de separación, fobia social, trastorno obsesivo compulsivo, pensamientos y/o acciones no voluntarias que el paciente no puede evitar hacer. Los trastornos de ansiedad son tratados con terapia cognitivo-conductual y en ocasiones la administración de fármacos.^{18, 51.}

2.6.5. Esquizofrenia.

La esquizofrenia es una enfermedad mental que afecta el neurodesarrollo, es una entidad crónico degenerativa donde existe un desequilibrio entre los neurotransmisores, lo que provoca una alteración en las funciones que rigen el pensamiento, sentimientos o emociones y la conducta en determinadas áreas del SNC, interpretan la realidad de manera anormal. Estos pacientes presentan delirios, alucinaciones, así como pensamientos, discursos o comportamientos desorganizados, catatonia y negativismo, generalmente.

La esquizofrenia puede estar relacionada con trastornos de ansiedad, trastorno obsesivo compulsivo, depresión, sus signos aparecen entre los 16 y 30 años de edad.

Los pacientes con SDG tienen una alteración en el gen COMT encargado de la degradación de dopamina, la cual se encarga de modular y regular el estado de ánimo y la cognición, los niveles bajos de COMT en la corteza para metabolizar la dopamina, es una de las principales causas en la esquizofrenia. La unión de la predisposición genética y factores externos como: drogas, estrés, problemas nutricionales, pueden causar esquizofrenia. Los tratamientos psicosociales y tratamientos antipsicóticos ayudan a la disminuir los síntomas de estos pacientes.⁵²



CAPITULO 3: ALGORITMO DIAGNÓSTICO Y CONSIDERACIONES ODONTOLÓGICAS.

3.1. Diagnóstico clínico.

El SDG presenta alrededor de 180 características diferentes, las cuales varían en cada paciente o se presentan de manera sutil. Las principales manifestaciones son las anomalías cardíacas, inmunodeficiencias, hipocalcemia, hipoparatiroidismo, alteraciones en paladar, problemas del lenguaje, problemas de alimentación y deglución. Otras alteraciones menos frecuentes son: alteraciones oftalmológicas, alteraciones renales, del comportamiento, gastrointestinales, dentales, de audición, escoliosis, vertebras en mariposa, polidactilia postaxial, anomalías del SNC, entre otras. El diagnóstico en la etapa neonatal se realiza por la triada clásica, en la infancia temprana se caracteriza por inmunodeficiencias severas, mientras que en la adolescencia se presentan los trastornos mentales y el dimorfismo facial suele ser más notorio conforme el crecimiento avanza. Es importante conocer las características clínicas del SDG para establecer un diagnóstico.^{1, 2.}

3.1.1. Triada clásica.

El diagnóstico clínico para el SDG basado en la triada clásica comprende cardiopatías conotruncuales, hipoplasia o aplasia de timo (inmunodeficiencia primaria) e hipoparatiroidismo con hipocalcemia, estas alteraciones son de mayor prevalencia y las cuales nos indican mayor sospecha de un diagnóstico de SDG. Las alteraciones cardíacas se diagnostican generalmente en los primeros días de nacimiento, debido a cianosis, soplos cardíacos y fatiga. El tratamiento consiste en la corrección quirúrgica recomendada en el primer año de vida. Los elementos que ayudan al diagnóstico cardíaco son: electrocardiograma, ecocardiograma y radiografía de tórax, en el cual también puede



SÍNDROME DE DIGEORGE



observarse la sombra del timo que puede verse disminuida por la hipoplasia o estar ausente. Estas alteraciones clínicamente representan infecciones recurrentes de microorganismos oportunistas, en ocasiones se recomienda un perfil inmunológico mediante un conteo de leucocitos y cuantificación de inmunoglobulinas A y G, para identificar el estado de inmunodeficiencia. El hipoparatiroidismo con hipocalcemia se caracteriza por espasmos musculares, hipotonía, e irritabilidad, se diagnostica mediante la medición de concentración de calcio ionizado, los niveles bajos de calcio y hormona paratiroidea confirman el diagnóstico, su tratamiento consiste en la administración de calcio y vitamina D.^{1,2,8.}

3.2. Diagnóstico citogenético.

La confirmación de la sospecha de un diagnóstico clínico del SDG se realiza mediante un diagnóstico citogenético y/o de biología molecular, la prueba más usada es la hibridación in situ fluorescente FISH por sus siglas en inglés (fluorescent in situ hybridization). Otras pruebas son: PCR (polymerase chain reaction) que permite también identificar la pérdida de heterocigosidad y establecer en algunos casos el tamaño de la deleción y el origen parental, además de realizarse en un menor tiempo y costo que FISH; aCGH (hibridación genómica comparada), permite un análisis simultáneo de sondas de ADN; MLPA (amplificación de sondas dependiendo del ligando múltiple), esta prueba es más barata y tiene un alto rango de sensibilidad y especificidad. Se puede realizar un cariotipo inicial, pero la detección de microdeleciones en este estudio es de un 25%.^{3, 4, 20.}

La prueba de FISH consiste en dos sondas, las cuales son secuencias de ADN complementarias a las secuencias de ADN a examinar, estas sondas son marcadas con fluorocromos, un color para cada sonda, que se hibridan al ADN complementario de la región a estudiar, una sonda marca o señala el cromosoma a estudiar, en este caso el cromosoma 22 y



SÍNDROME DE DIGEORGE



la segunda sonda marca la región con la delección. El ADN a examinar se desnaturaliza para poder agregar la sonda marcada y que al renaturalizarse estas dos secuencias de ADN se hibriden. Mediante este método y con sondas específicas a cada región, se pueden identificar alteraciones en la estructura y número de cromosomas.^{4,15, 16, 21.}

Para el manejo de la prueba de FISH, los cromosomas deben estar en metafase o interfase, se realiza generalmente con una muestra de sangre periférica, pero puede realizarse también con células de la mucosa oral, requiere menos tiempo y es menos invasivo. Su eficiencia es de alrededor de 80% por lo que puede dar falsos positivos o falsos negativos.^{16, 17.}

3.3. Manejo interdisciplinario.

El manejo de pacientes con SDG requiere ser multidisciplinario, debido a las distintas alteraciones presentadas, a continuación, se describen algunas de las áreas médicas para el manejo de estos pacientes:

- **Cardiología:** Las cardiopatías son generalmente el primer hallazgo clínico, por lo que es importante la evaluación cardiológica y su tratamiento y corrección.
- **Inmunología:** Las infecciones recurrentes se presentan en la infancia temprana, el departamento de inmunología se encarga del diagnóstico y tratamiento.
- **Endocrinología:** La hipocalcemia se presenta en los primeros días de vida del paciente con SDG, por lo que es importante una evaluación para el diagnóstico y tratamiento.
- **Genética:** La sospecha de un diagnóstico clínico de SDG debe ser presentado al departamento de genética para su confirmación.
- **Maxilofacial:** El cirujano maxilofacial se encarga de la corrección quirúrgica de labio paladar hendido.
- **Logopeda:** debido a la disfunción palatina los pacientes con SDG presentan problemas en la articulación del lenguaje y rinolalia (voz



SÍNDROME DE DIGEORGE



hipernasal). El logopeda ayuda a corregir problemas de deglución en recién nacidos, a partir de los 6 meses sugiere ejercicios de respiración y a partir de los 2.5 años cuando los niños comienzan a decir palabras, el logopeda ayuda con la emisión de sonidos, articulación de palabras y corrección de la rinolalia.³²

- Fisioterapeuta: los pacientes con SDG pueden presentar fatiga muscular, cansancio debido a hipocalcemia y/o problemas del sistema musculo-esquelético como cifosis, escoliosis, vértebra en mariposa, pie zambo, polidactilia. Estos provocan dificultades de la motricidad como movimientos torpes, retraso del desarrollo y lentitud. EL fisioterapeuta ayuda a aliviar los dolores musculo-esqueléticos e incrementar la tonicidad.³²
- Psicomotricista: ayuda con la mejora de la motricidad fina, dificultades espacio-temporales y visoespaciales, dificultades de cognición social, ayuda con las funciones cognitivas y de aprendizaje.³²
- Psicólogo / Neuropsicólogo: dentro de las manifestaciones recurrentes en pacientes con SDG se encuentran los problemas conductuales y el desarrollo de trastornos como, ansiedad TDAH, TEA. El psicólogo además de tratar los trastornos, acompaña a familiares a entender y tratar estos padecimientos.³²

3.4. Consideraciones odontológicas.

Los pacientes con SDG presentan diversas manifestaciones clínicas, algunas de las cuales son más severas o de mayor riesgo, por lo cual la importancia del cuidado de salud bucal disminuye y el riesgo cariogénico aumenta. Además, estos pacientes presentan características como: retraso en la erupción dental, en algunos casos microdoncia, agenesia e hipomineralización del esmalte. Esta última puede afectar el tratamiento dental, al impedir una adecuada anestesia por causa de una hipersensibilidad y crear ansiedad en el paciente durante el tratamiento.⁵³



SÍNDROME DE DIGEORGE



Una de las consideraciones odontológicas más importantes en el manejo y tratamiento de pacientes con SDG, es la endocarditis infecciosa, debido a las cardiopatías congénitas que presentan, los microorganismos bucales son un fuerte potencial de bacterias que son capaces de afectar el corazón, el riesgo de endocarditis infecciosa por extracción es alrededor del 60%.²⁹.

La endocarditis infecciosa aparece como un shock o sepsis que puede ser agudo o subagudo. La manifestación subaguda, se presenta con fiebre, escalofríos, sudoración nocturna, malestar general, disminución del apetito, fatiga, debilidad, molestias músculo-esqueléticas, estos síntomas pueden presentarse durante varios días, antes de confirmar el diagnóstico. La manifestación aguda se presenta, en pocos días, sus síntomas son parecidos, pero con mayor gravedad, además de que pueden presentar insuficiencia cardíaca.²⁹.

Para el manejo clínico dental y prevención de endocarditis infecciosa, es necesario reducir el nivel de placa bacteriana, considerar el uso de profilaxis antibiótica y estudios del laboratorio antes de procedimientos como exodoncias y cirugías. El uso de medicamentos anticoagulantes en algunos pacientes debe ser considerado, para su suspensión en procedimientos donde pueda presentarse una hemorragia. Estos medicamentos se suspenden 48 horas antes y se restablecen al término del procedimiento o como lo indique el médico tratante en la interconsulta.²⁹.

En el manejo de tratamientos de operatoria dental y prevención se recomienda el uso de enjuague de clorhexidina al 0.12% o yodopovidona al 1% por 5 minutos antes de iniciar el procedimiento, para disminuir el nivel bacteriano.

Las visitas de los pacientes con SDG al odontólogo se realizan entre los 6 y 15 años de edad. En este rango de edad se presentan también los trastornos mentales, en donde el paciente puede presentar hiperactividad, dificultad para concentrarse, controlar impulsos y dificultad en la



SÍNDROME DE DIGEORGE



comunicación, lo que dificulta al odontólogo, tener la atención del paciente y controlar que permanezca en la unidad, ya que la hiperactividad los lleva a moverse mucho y querer levantarse del sillón, por lo que es de suma importancia que el odontólogo tenga un buen manejo de la comunicación y un buen manejo de la conducta, utilizando métodos como decir-mostrar-hacer y refuerzos positivos solo a buenos comportamientos. Es importante tener empatía y colaborar con la autoestima de estos pacientes.

Se recomienda atender a estos pacientes en citas matutinas para evitar la fatiga tanto física como mental, hablar claramente, emplear juegos y materiales que capten el interés y mantengan la concentración del paciente, trabajar por cuadrantes y que la cita sea lo más corta posible. El manejo bajo anestesia general es otra de las opciones para estos pacientes y se recomienda que en una sola sesión se realicen todos los procedimientos al paciente.

3.4.1 Algoritmo diagnóstico.

Los algoritmos diagnósticos son una ayuda en la sospecha de una enfermedad, sugiriendo los pasos a seguir que conducen a un resultado diagnóstico. En este trabajo, se propone un algoritmo diagnóstico orientado a odontólogos que sospechen de la presencia del SDG, basándonos en las características bucodentales y craneofaciales que persisten en este síndrome, puesto que las características varían entre cada paciente, se recomienda hacer un cuidadoso examen físico e historia clínica detallada.

Es importante hacer una historia clínica detallada en la consulta dental, que incluya antecedentes personales y heredofamiliares, antecedentes patológicos y no patológicos. En el siguiente algoritmo se señalan las características faciales, que pueden ser hipertelorismo, filtrum corto, microcefalia, implantación baja de orejas, puente nasal alto y ancho,



SÍNDROME DE DIGEORGE



micrognatia y retrognatia, dentro de las más comunes y que suelen ser lo primero que observamos en nuestro paciente, las características bucales como la hipomineralización, paladar hendido, paladar submucoso y/o úvula bífida observadas en el examen clínico, junto con características como insuficiencia velofaríngea y voz hipernasal. Esta primera parte del algoritmo nos señala características clínicas fáciles de observar, las cuales, si se presentan en el paciente dental puede llevarnos a la sospecha de alguna alteración. En la segunda parte, el algoritmo nos lleva a una historia clínica completa y detallada, en la cual, por medio de la anamnesis, podemos identificar si el paciente presenta alguna otra característica. Se detallan las principales características que llevan al diagnóstico del SDG como: inmunodeficiencias, infecciones recurrentes respiratorias y/o gastrointestinales, trastornos neurológicos como TEA, TDAH, y trastorno bipolar entre las más comunes y algún tipo de cardiopatía conotruncal.

La sospecha de un paciente con SDG debe ser confirmada con un diagnóstico citogenético.





CONCLUSIONES

El SDG es uno de los trastornos más comunes de delección. La pérdida de este material genético provoca una gran variabilidad de características clínicas, por lo que se considera difícil de diagnosticar o con un diagnóstico tardío, aunque los pacientes con cardiopatías severas e hipocalcemia tienen una mayor probabilidad de un diagnóstico temprano.

Como odontólogos, es importante entender este síndrome e identificar sus características clínicas, sistémicas y los trastornos mentales relacionados. Lo anterior, nos permitirá tener un buen manejo estomatológico de estos pacientes al tomar todas las precauciones necesarias al realizar un tratamiento, saber cómo instruir al paciente y sus familiares sobre la importancia de la higiene dental, generalmente descuidada o postergada, debido a complicaciones sistémicas. Así mismo, nos permitirá tener un buen manejo de conducta y empatía al identificar los posibles trastornos que el paciente pueda presentar y solicitar el manejo multidisciplinario con las diferentes áreas de salud. Finalmente, como odontólogos podemos ayudar en el diagnóstico oportuno de este síndrome, como hemos revisado, este síndrome tiene características bucodentales, las cuales podemos ver con mayor detalle debido a que es nuestra área de trabajo. Todo lo anterior encaminado a brindar una mejor atención y calidad de vida a los pacientes aquejados por esta condición.



Referencias bibliográficas.

1. Gutiérrez-González J, Mijares-Muñoz M. Síndrome de DiGeorge asociado a tetralogía de Fallot en dos hermanos, México septiembre 2010
2. Domínguez-Carrillo L, Sánchez-Lezama F, Armenta-Flores R. Síndrome de delección 22q11.2 en adulto femenino: síndrome de DiGeorge. Acta médica Ángeles. 2019
3. Vásquez-Echeverri E, Sierra F, Trujillo-Vargas C, Orrego-Arango J, Garcés-Samudio C, Lince R. Abordaje inmunológico del síndrome por delección 22q11.2. Infectio. Elsevier. 2016
4. Gallego G, Trujillo C, Garcés C, Muñetón C, Orrego J, Franco J. Evaluación citogenética y de pérdida de la heterocigosidad de la región 22q11.2 en pacientes con el síndrome de DiGeorge. IATREIA Vol. 24(3) septiembre 2011
5. Esparza-García E, Cárdenas-Conejo A, Huicochea-Montiel JC, Aráujo-Solís MA. Cromosomas, cromosomopatías y su diagnóstico. Revista Mexicana de Pediatría. 2017 Jan [cited 2020 Jan 28];84(1):30–9. Available from: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=lth&AN=123165668&lang=es&site=ehost-live>
6. Fuente: estructura de un cromosoma [Internet]. 2020 [cite 22 April 2020]. Available from: <https://images.app.goo.gl/eZ133gSjUb2dyL8CA>
7. Lisker R, Grether-González P, Zentella-Dehesa A. Introducción a la genética humana. 3th ed. México: El Manual Moderno; 2013.
8. Alejandro X, Genética y Síndromes en Odontología. Tesis Licenciatura. Universidad Nacional Autónoma de México. 2019
9. Introducción a la evolución: Las causas de las mutaciones [Internet]. Images.app.goo.gl. 2020 [cited 22 enero 2020]. Available from: <https://images.app.goo.gl/QabTTPeBL4KBavZZ8>
10. translocación [Internet]. Google.com. 2020 [cited 22 enero 2020]. Available from:



SÍNDROME DE DIGEORGE



https://www.google.com/search?q=translocacion&tbm=isch&ved=2ahUKEwiylqD_6NvnAhWocqwKHZ4IDSYQ2-cCegQIABAA&oq=translo&gs_l=img.1.0.0l10.1318457.1322863..1326388...1.0..4.214.1919.0j9j3.....0....1..gws-wiz-img.....10..0i67j35i362i39j0i131j0i10.Q8PgioQI3xw&ei=8ThMXvLZMo7lsQWekbSwAg&bih=657&biw=1366&rlz=1C1CHBF_esMX876MX877#imgsrc=GH3wrqRB1ByZjM

- 11.. Image: aecr18 :: 18q- [Internet]. Images.app.goo.gl. 2020 [cited 22 April 2020]. Available from: <https://images.app.goo.gl/hTrS5AtuUQodiJn49>
12. Imagen: Duplicación cromosómica: características y ejemplos - Lifeder [Internet]. Images.app.goo.gl. 2020 [cited 22 April 2020]. Available from: <https://images.app.goo.gl/zxXx9hv4JQsiPY2V8>
13. Image: Anomalías cromosómicas estructurales | Rare Commons [Internet]. Images.app.goo.gl. 2020 [cited 22 April 2020]. Available from: <https://images.app.goo.gl/K6hh5Vw2y8c3VQ9Q9>
14. Cabrejas. Gómez M, Fuentes-Gómez C, Pérez-García L, González-López N. Mosaicismo XYY/X0. Endocrinología, Diabetes y Nutrición. Elsevier 2017
15. Hasten E, Morrow B. Tbx1 and Foxi3 genetically interact in the pharyngeal pouch endoderm in a mouse model for 22q11.2 deletion síndrome. PLOS genetics. New York.2019.
16. Gao S, Moreno M, Eliason S, Cao H, Li X, Yu W, Bidlock F, Margolis H, Amendt B. Tbx 1 protein interactions and microRNA-96-5p regulation controls cell proliferation during craniofacial and dental development: implications for 22q11.2 deletion síndrome. Oxford University. Human Molecular Genetics. 2015
17. Salazar P. Concordancia del FISH en mucosa oral y en sangre periférica en el diagnóstico del síndrome de deleción 22q11.2 en pacientes del hospital de pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund" del centro médico nacional siglo XXI". Tesis Especialidad, IMSS. Universidad Nacional Autónoma de México. México. 2019.



18. Betrán M, Tagle F, Irarrázaval M. Manifestaciones psiquiátricas del síndrome de delección 22q11.2: una revisión de la literatura. Sociedad Española de Neurología. Elsevier. 2015
19. Dávila D. Frecuencia de delección 22q11.2 y correlación fenotipo-genotipo en la insuficiencia velofaríngea en un grupo piloto de pacientes del instituto nacional de pediatría. Tesis Especialidad. Universidad Nacional Autónoma de México. 2008
20. Ramírez-Cheyne J, Forero-Forero J, González-Teshima L, Madrid A, Saldarriaga W. Síndrome de delección 22q11.2: bases embriológicas y algoritmo diagnóstico. Revista Colombiana de Cardiología. Elsevier. 2016.
21. Del Real-Martínez K. Análisis Clínico y Citogenético Molecular de Pacientes con Síndrome de Delección 22q11.2. Tesis de especialidad. UNAM. 2019
22. Gobierno Federal. Guía de referencia Rápida, Tratamiento de la Tetralogía de Fallot en edad pediátrica
23. Bautista-Hernández V. Tetralogía de Fallot con estenosis pulmonar: aspectos novedosos. Elsevier. 2014
24. Tetralogy of Fallot – Symptoms and causes [Internet] Mayo Clinic. 2020. Available from: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/tetralogy-of-fallot/symptoms-causes/sy-20353477>
25. Rodríguez J, Ramírez E, Cervantes J, Soule M, Gómez L, Rivera C. Tronco Arterioso Común. Una Década de Experiencia en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”, México DF. Revista Médica HJCA. México. 2014.
26. Gran F, Barber I, Betrán P. Interrupción del arco aórtico [Internet]. 2020. Available from: <https://www.Revespcardiol.org/es-interrupcion-del-arco-aortico-articulo-13123069>.
27. Rolo V. Paediatric Anaesthesia: Ventricular Septal Defects. 1st ed. Anaesthesia Tutorial of the week. Londres, Reino Unido: Isabeau Walker; 2015.



SÍNDROME DE DIGEORGE



28. Image: Tetralogía de Fallot- Wikipedia, la enciclopedia libre [Internet]. Images.app.goo.gl. 2020. Available from: <https://images.app.goo.gl/qNvVmvVyQa7j8T9XA>.
29. Zavala K, Vitzky I, Ramirez D. Manejo estomatológico del paciente pediátrico con cardiopatía congénita. Revisión de la literatura. Universitas Odontológica. Redalyc. Colombia. 2011;30(64)
30. Ashwell K. Anatomía fisiológica: guía práctica de la estructura y el funcionamiento del cuerpo humano. Librero. España. 2017.
31. Román-Gonzalez A, Zea-Lopera J, Londoño-Tabares SA, Builes-Barrera CA, Sanabria A. Pilares para el enfoque y tratamiento adecuado del paciente con hipoparatiroidismo. Iatreia [Internet]. 2018 Apr [cited 2020 Mar 1];31(2):155–65. Available from: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=lth&AN=129606849&lang=es&site=ehost-live>
32. Síndrome de delección 22q11.2 o síndrome de DiGeorge Síndrome velocardiofacial / Síndrome de Shprintzen. 1.^a ed. Orphanet de la Discapacidad. Inserm; 2017.
33. Guerrero J, Labrandero de Lera C, González I, Gracia R. Adolescente con síndrome de delección 22q11.2 y endocrinopatía múltiple. Anales de Pediatría. Elsevier. Barcelona. 2011
34. Toche P. visión panorámica del sistema inmune. Revista Médica Clínica Las Condes. Elsevier. 2012;23
35. Image: Síndrome de delección 22q11: bases embriológicas y algoritmo. [Internet]. Images.app.goo.gl. 2020 [cited 22 April 2020]. Available from: <https://images.app.goo.gl/rX11UudVBfv6xSmL8>
36. Síndrome de DiGeorge [Internet]. 2020 [cited 19 April 2020]. Available from: <https://images.app.goo.gl/cgBc9p5Ww3r7ZHSC9>
37. Butrón C, Hernández D, Ruíz M, Rosales M. Manejo estomatológico de un paciente con síndrome de Di-George. Reporte de un caso. Odontología Pediátrica. 2014;13(2).
38. Paredes M, Verde A, Espinoza N, Barrios Z. Consecución del protocolo quirúrgico de labio y/o paladar hendido en el servicio de



SÍNDROME DE DIGEORGE



- cirugía pediátrica del instituto autónomo hospital universitario de los Andes. MedULA. 2016; 25 (2).
39. Image: Labio leporino y hendidura del paladar - Síntomas y causas - Mayo [Internet]. Images.app.goo.gl. 2020 [cited 2020]. Available from: <https://images.app.goo.gl/7PHaJ3cniMJNmQNp8>
40. Labio y Paladar hendido [Internet]. Images.app.goo.gl. 2020 [cited 2020]. Available from: <https://images.app.goo.gl/GDKd3AmZoLHCCWr27>
41. Tejeda E, Elías G, Durán A. Diagnóstico de paladar hendido submucoso. Características clínicas e informe de un caso. Acta Pediátrica de México. 2006; 27(1).
42. Image: Fisura palatina submucosa [Internet]. Images.app.goo.gl. 2020 [cited 22 April 2020]. Available from: <https://images.app.goo.gl/hEtdH12gbnwfiDny8>
43. Pedrazos D, García D, De Pablo B. Úvula bífida [Internet]. ResearchGate. 2016 [cited 22 April 2020]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/293175445_Uvula_bifida
44. Sasaki C. Insuficiencia velofaríngea - Trastornos otorrinolaringológicos - Manual MSD versión para profesionales [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. 2018 [cited 2020]. Available from: <https://www.msmanuals.com/es/professional/trastornos-otorrinolaringol/C3/B3gicos/trastornos-bucales-y-far/C3/ADngeos/insuficiencia-velofar/3/ADngea>
45. Marmouset F, Piller A, Bobilier C, Lescanne E, Pondaven s. Insuficiencia velofaríngea [Internet]. EM-Consulte. 2017 [cited 2020]. Available from: <https://www.em-consulte.com/es/article/1167490/insuficiencia-velofaringea>
46. Pineda-Molinero E, Zamora-Montoya M, Goana-Valle L, S. Hipomineralización severa de segundos molares deciduos en un paciente comprometido médicamente. Oral. Año 2017



SÍNDROME DE DIGEORGE



47. Imagen: defectosdelesmalte Instagram posts - Gramho.com [Internet]. Images.app.goo.gl. 2020 [cited 2020]. Available from: <https://images.app.goo.gl/4FUEQ7wk11TRrZRZ6>
48. Información Básica sobre el TDAH. Centers for Disease Control and Prevention. 2020. Available at www.cdc.gov.ncbddd/spanish/adhd/facts.html
49. Martínez M, Reyes H. Trayectoria de acceso al diagnóstico oportuno del trastorno por déficit de atención e hiperactividad: una perspectiva del cuidador primario. Salud pública de México. 2020. 62 (1)
50. Hervas A, Romarís P. Adaptación funcional y trastornos del espectro autista. MEDICINA (Buenos Aires) 2019; 79(1).
51. Trastornos de ansiedad - Síntomas y causas - Mayo Clinic [Internet]. Mayoclinic.org. 2018 [cited 2020]. Available from: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/anxiety/symptoms-causes/syc-20350961>
52. Esquizofrenia - Síntomas y causas - Mayo Clinic [Internet]. Mayoclinic.org. 2018 [cited 27 April 2020]. Available from: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/schizophrenia/symptoms-causes/syc-20354443>
53. Zavala K, Vitzky I, Ramírez D. Manejo estomatológico del paciente con cardiopatía congénita. Revisión de la literatura. Universitas Odontológica. Colombia 2011; 30 (40)