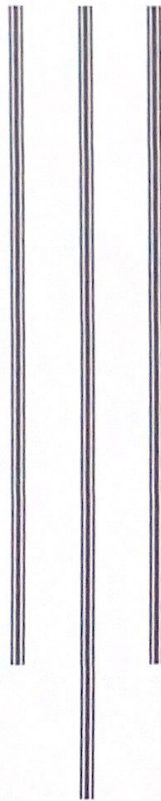




UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



**CARACTERÍSTICAS DE  
CARDIOPATÍAS ASOCIADAS A  
SÍNDROME DE DELECIÓN  
22Q11.2 EXPERIENCIA EN HIMFG.**

**T E S I S**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
SUB ESPECIALISTA EN :

**CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**P R E S E N T A :**

**Dra. Daphne Pamela Montecinos  
Leyes**

**TUTOR:**

**Dra. Begoña Segura Stanfó**



**CIUDAD DE MÉXICO**

**FEBRERO 2024**



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).

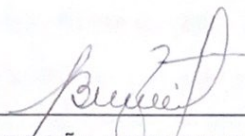
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

HOJA DE FIRMAS

---

DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA

DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO

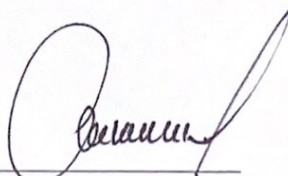


---

DRA BEGOÑA SEGURA STANFORD

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE CARDIOLOGÍA

DIRECTORA DE TESIS

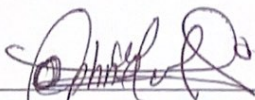


---

DR ALFONSO REYES LOPEZ

JEFE DEL CENTRO DE ESTUDIOS ECONÓMICOS Y SOCIALES EN SALUD

ASESOR METODOLÓGICO



---

DRA DAPHNE PAMELA MONTECINOS LEYES

MEDICO RESIDENTE DE CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA

## Contenido

ANTECEDENTES .....	3
MARCO TEORICO:.....	4
DEFINICIÓN: .....	4
DESARROLLO EMBRIOLOGICO Y BASES GENETICAS: .....	4
ORIGEN Y DESARROLLO EMBRIOLOGICO DE LAS CARDIOPATIAS ASOCIADAS A DEFECTOS CONO TRONCALES .....	4
BASES GENETICAS: .....	5
EPIDEMIOLOGIA:.....	6
MANIFESTACIONES CLÍNICAS: .....	7
CARDIOPATÍAS ASOCIADAS: .....	8
OTRAS PATOLOGÍAS ASOCIADAS.....	10
ALTERACIONES ENDOCRINOLÓGICAS: .....	10
RETRASO NEUROLOGICAS: .....	10
ALTERACIONES PSIQUIATRICAS:.....	11
RETRASO DEL NEURODESARROLLO:.....	11
ALTERACIONES DEL SISTEMA INMUNE:.....	11
DIAGNOSTICO: .....	12
PRUEBA DE FISH: .....	13
TÉCNICA DE FISH: .....	14
MANEJO CLINICO: .....	14
TRATAMIENTO DE CARDIOPATIAS ASOCIADAS: .....	15
TETRALOGIA DE FALLOT: .....	15
ATRESIA PULMONAR CON CIV:.....	15
TRONCO ARTERIOSO: .....	16
INTERRUPCION DEL ARCO AORTICO: .....	17
DEFECTO DEL SEPTO VENTRICULAR: .....	18
CUIDADOS PREOPERATORIOS: .....	18
EVOLUCIÓN A LARGO PLAZO Y PRONÓSTICO DE LAS CARDIOPATÍAS ASOCIADAS:.....	18
METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION: .....	21
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA: .....	21
PREGUNTA DE INVESTIGACION .....	21
JUSTIFICACION: .....	21



HIPOTESIS ALTERNA: .....	22
HIPOTESIS NULA: .....	22
OBJETIVOS.....	22
OBJETIVO GENERAL:.....	22
OBJETIVOS ESPECIFICOS:.....	22
METODOS.....	22
DISEÑO DEL ESTUDIO: .....	22
CRITERIOS DE INCLUSION:.....	22
CRITERIOS DE EXCLUSION .....	22
POBLACION DE ESTUDIO: .....	22
TAMAÑO DE LA MUESTRA: .....	22
PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO:.....	23
DESCRIPCION DE VARIABLES: .....	23
RESULTADOS: .....	26
DISCUSION: .....	34
CONCLUSIONES .....	39
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....	40
Bibliografía .....	41
LIMITACIONES DEL ESTUDIO: .....	42
ANEXOS .....	43

## ANTECEDENTES

El síndrome de delección del cromosoma 22q11 es un síndrome que ocurre aproximadamente 1:4000 nacimientos, aunque la frecuencia real puede ser mayor. Las manifestaciones de este síndrome cruzan todas las especialidades médicas y la atención de los niños puede ser complejo. (1)

En 1968 Di George describió un pequeño grupo de pacientes determinados de las clínicas de inmunología con rasgos faciales distintos, hipoplasia o aplasia del timo, hipoplasia o aplasia de la paratiroides glándulas y defectos cardíacos conotruncales. Lactantes presentados con hipocalcemia, inmunodeficiencia y defectos cardíacos graves, que en ese momento eran generalmente incompatibles con la vida. Después se describieron dos síndromes adicionales llamados síndromes faciales de anomalías conotruncales y velocardiofacial, cuya población de pacientes se determinaron en el paladar y cardiología respectivamente; se observó que estos síndromes se superponían características entre sí y el síndrome de DiGeorge.

Luego del análisis molecular de pacientes con DiGeorge y aquellos con cara de anomalía velocardiofacial y conotruncal reveló que casi el 90% de estos pacientes compartían una etiología genética en común, una microdelección del cromosoma 22q11.2 que abarca aproximadamente 3 Mb y contiene aproximadamente 30 genes. Ahora conocida como la eliminación 22q11.2. Actualmente es el síndrome de delección más común y es uno de las alteraciones cromosómicas más comunes asociadas con cardiopatías congénitas. (2)

La prevalencia del síndrome 22q11.2 es 1 en 2.000 fetos no seleccionados, aquellos sin cardiopatía congénita o paladar hendido en la ecografía prenatal, y entre 1 por 3000 y 1 por 6000 nacidos vivos. Tienen una presentación clínica heterogénea, asociadas a múltiples sistemas de órganos, incluido el corazón, anomalías palatinas, inmunodeficiencia y enfermedades autoinmunes, endocrinopatías, alteraciones genitourinarias, gastrointestinales, y neurodesarrollo.

Los pacientes también se presentan con características atípicas, las características menos comunes reportadas en pacientes con síndrome de delección 22q11.2 incluyen: coloboma, hipoacusia neurosensorial y de conducción, atresia de coanas, hipoacusia traqueoesofágica, fístula, ano imperforado, anomalías vertebrales, pie zambo, polidactilia, escoliosis, trombocitopenia, microcefalia, convulsiones e hipotonía. Por lo que si se evidencian estas alteraciones se debe sospechar del diagnóstico. Con la llegada de las pruebas de detección para recién nacidos, ciertos trastornos genéticos prevalentes se descubren dentro de la primera semana de vida un paciente. (3)

## MARCO TEORICO:

El síndrome de deleción del cromosoma 22q11.2 (22q11.2del) es un síndrome que ocurre aproximadamente 1: 2.000 a 1:4000 nacimientos, aunque la frecuencia real puede ser mayor. Las manifestaciones de este síndrome requieren valoración de todas las especialidades médicas y la atención de los niños y adultos pueden ser complejo. Muchos pacientes tienen alteración del sistema inmune, anomalías cardíacas, anomalías renales, anomalías oculares, hipoparatiroidismo, defectos esqueléticos y retraso en el desarrollo. (1)

**TABLE 1** Clinical findings in patients with chromosome 22q11.2 deletion syndrome

Cardiac anomalies	49%-83%
Tetralogy of Fallot	17%-22%
Interrupted aortic arch	14%-15%
Ventriculoseptal defect	13%-14%
Truncus arteriosus	7%-9%

## DEFINICIÓN:

El síndrome de deleción 22q11.2 está causado por una microdeleción heterocigota de 1,5-3,0 Mb en el cromosoma 22q11.2. (4)

## DESARROLLO EMBRIOLOGICO Y BASES GENETICAS:

**ORIGEN Y DESARROLLO EMBRIOLOGICO DE LAS CARDIOPATIAS ASOCIADAS A DEFECTOS CONO TRONCALES:** Se refieren básicamente a aquellas malformaciones que tienen relación con la tabicación del tronco y el cono la vía de salida del corazón, este proceso se realiza mientras los grandes vasos van tomando su ubicación definitiva sobre los ventrículos.

En un principio, la salida arterial del corazón es única y está relacionada al ventrículo derecho (VD). Luego la aorta es transferida hacia el ventrículo izquierdo (VI). Mientras ocurre esta transferencia, hay una comunicación interventricular por debajo de ambos vasos cuando los vasos adoptan su posición, esta CIV se cierra a expensas de tejido que viene septando a los grandes vasos conocido como septum infundibular

En este proceso se pueden producir alteraciones que tienen ciertos nexos en común. Al no estar en la posición adecuada los vasos, el septum interventricular no podrá cerrar la CIV dando como resultado la doble vía de salida de VD que invariablemente se acompaña de CIV

El septum aorto-pulmonar está formado por células que migran desde la cresta neural, las que en su recorrido pasan por los arcos branquiales 4-6 y 3 para llegar

al tronco-cono del corazón en desarrollo. La falta total de esta migración celular haría carecer de septum a los grandes vasos, por lo que habría una salida única. Cuando hay defectos parciales de este tabique pueden producirse soluciones de continuidad entre los vasos conocidas como ventanas aorto-pulmonares.

Si la tabicación de los grandes vasos es normal pero no existe el septum interventricular, habrá una CIV, si el septum interventricular se desvía hacia la salida pulmonar, habrá una estenosis pulmonar, la CIV no puede ser cerrada porque el septum estará mal alineado y la aorta quedará cabalgando el septum interventricular. Estos hallazgos los encontramos en la tetralogía de Fallot

Si el septum se desvía hacia la aorta, habrá una CIV por mala alineación, la aorta será estenótica, la pulmonar cabalgará el septum interventricular, y posiblemente habrá repercusiones hemodinámicas hacia adelante por flujo insuficiente para desarrollar las estructuras (coartación de aorta, interrupción de arco aórtico).

Estas patologías mencionadas se asocian frecuentemente a Síndrome de Di George que presenta hipoplasia o aplasia del timo y glándulas paratiroides, las cuales se derivan de los arcos branquiales 3 y 4 están íntimamente relacionados a este proceso. A su vez se han demostrado deleciones y microdeleciones en el cromosoma 22 dentro de la región 22q 11.2 en este complejo de patologías. (5)

#### BASES GENÉTICAS:

Las deleciones 22q11.2 son las microdeleciones más comunes. La mayoría de las deleciones son de novo, lo que respalda una alta tasa de deleciones espontáneas (90%-95%). Esta región es una de las más estructuralmente complejo con varios bloques de repeticiones. Durante meiosis, estas copias son en gran medida indistinguibles, lo que lleva a recombinación homóloga con duplicaciones y deleciones que ocurren.

Sullivan K. Estudio el tamaño de la deleción como predictor de inmunodeficiencia y encontraron que la eliminación de TBX1 estaba asociada con la inmunodeficiencia. Las deleciones distales que no incluyen TBX1 y las duplicaciones parecen estar en gran medida libres de la inmunodeficiencia.

Pérdida de función heterocigótica de mutaciones de Tbx1 en ratones condujeron a un fenotipo cardíaco con otras características depende de la cepa. En mesodermo, ectodermo faríngeo o endodermo impulsan el desarrollo anomalías que representan un subconjunto del fenotipo completo. Mientras que TBX1 no se expresa en las células de la cresta neural, se ven afectadas por la pérdida de Tbx1 en ectodermo.

Fuera de los arcos faríngeos donde células se desarrollan en el corazón, el timo y las glándulas paratiroides, Tbx1 impacta proliferación celular y desarrollo microvascular cerebral. Destino celular los estudios de mapeo han examinado el papel de Tbx1 en el desarrollo cardíaco y otros órganos derivados del arco faríngeo



TBX1 se expresa en los ganglios linfáticos humanos, sin embargo, el papel no ha sido examinado y no se ha detectado expresión en células hematopoyéticas circulantes. Aunque el reconocimiento de hemicigosis 22q11.2 representó un enorme avance para fines de diagnóstico y planificación familiar, la delección por sí sola no puede explicar el espectro del fenotipo ni la heterogeneidad dentro de las familias. Los mecanismos propuestos incluyen efectos estocásticos, variantes en genes en el cromosoma intacto 22q11.2 y variantes "modificadoras" adicionales fuera de la región 22q11.2. La edad de los padres y el padre de origen de las eliminaciones de novo no parece tener un gran impacto. (1)

## EPIDEMIOLOGIA:

Dada la prevalencia de cardiopatías congénitas en el síndrome de delección 22q11.2, muchos han estudiado la frecuencia de una delección 22q11.2 en el corazón en población con defectos como truncales y relacionados. Muchos estudios han demostrado que el síndrome de delección 22q11.2 es común entre pacientes con arco aórtico interrumpido tipo B 50%, tronco arterioso 35%, tetralogía de Fallot 10 a 25%, anomalías aisladas del arco aórtico 5% y defectos del tabique ventricular como ventricular 7%. (2)

Entre aquellos con tetralogía de Fallot, las características asociadas de atresia de válvula pulmonar, ausencia de válvula pulmonar, anomalías del arco aórtico y las principales colaterales aortopulmonares fueron más frecuentes en el 22q11.2 eliminado en comparación con los subgrupos no eliminados. Sin embargo, atresia de la válvula pulmonar y particularmente anomalías del arco aórtico fueron los predictores más fuertes del estado de eliminación en una logística análisis multivariable de regresión. Una delección 22q11.2 tiene observado en todos los subtipos de tronco arterioso (Tipos I-IV) En la actualidad, no hay evidencia para sugieren que aquellos con tronco arterioso y una aorta interrumpida arco, es decir, tipo IV tienen más probabilidades de tener una delección 22q11.2 que otros subtipos de tronco arterioso. En el estudio de E. Goldmuntz et al, una delección 22q11.2 solo se observó en casos con tipo B pero no tipo A de interrupción del arco aórtico independientemente de otras anomalías cardíacas asociadas, identificaron una delección 22q11.2 en pacientes raros con interrupción tipo C del arco aórtico Aunque no tan ampliamente apreciado, ciertos tipos de ventrículos los defectos septales se asocian comúnmente con una delección 22q11.2 Encontraron que aproximadamente el 5% de los pacientes con defecto del tabique como ventricular con anatomía de arco normal y el 29% con un arco aórtico concurrente tenía una delección 22q11.2. (2)

**TABLE 2** Frequency of 22q11.2 deletion in cardiac patients<sup>a</sup>

Cardiac malformation	Range of estimated frequency (%)
Interrupted aortic arch type B	50-89
Truncus arteriosus	34-41
Tetralogy of Fallot	8-35
Conoventricular septal defect	7 <sup>b</sup>
Isolated aortic arch anomaly	5-24 <sup>c</sup>
Double outlet right ventricle	<1 <sup>d</sup>
Transposition of the great arteries	<1 <sup>d</sup>

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

La cabeza humana es considerada un complejo morfológico estructura porque es el resultado de la interacción de la genética y factores ambientales, su variación fenotípica está estructurado a través de la ontogenia por el coordinado desarrollo de los diferentes rasgos que la componen.

La Interrupciones de estos procesos ontogenéticos altamente coordinados o la introducción de nuevas interacciones podría conducir a la di morfogénesis como, por ejemplo, anomalías cromosómicas como deleciones que causan una ontogenia anormal, el síndrome de deleción 22q11, es un ejemplo de un grupo de defectos causado por la eliminación de un pequeño segmento del cromosoma 22.

El síndrome de deleción 22q11.2 presenta una gran variabilidad clínica es más frecuentemente asociado con cardiopatías congénitas en el 75-85% de los pacientes. Las características clínicas más comunes de este síndrome, son hipoplasia de timo, hipocalcemia, trastornos inmunológicos, insuficiencia velofaríngea, anomalías del paladar, trastornos del aprendizaje y del comportamiento, y rasgos faciales anormales típicos como hipoplasia malar, párpados "hinchados", anormalidades del oído externo, punta nasal bulbosa, raíz nasal prominente, hipoplasia de las alas nasales, hipertelorismo, fisuras palpebrales oblicuas hacia arriba y boca pequeña.

Sin embargo, una de las dificultades asociadas con el uso de la apariencia facial para el diagnóstico de este síndrome es la variación significativa observada entre los pacientes. Por ejemplo, el grado de severidad de la apariencia facial típica de pacientes con síndrome de deleción 22q11.2 puede diferir entre poblaciones. (6)

Una clínica minuciosa se debe realizar en pacientes con deleción 22q11.2, Se describe una facies típica una nariz anormal que varía desde ser prominente con una raíz nasal cuadrada y una base alar estrecha siendo largo con una punta bulbosa y bífida, la boca pequeña, fisuras palpebrales estrechas y también se describe una facies hipotónica alargada, especialmente en niños mayores.

Las anomalías palatinas y los defectos del habla estuvieron presentes en el 69-100 % de los casos de 12 series. Las anomalías anatómicas más frecuentes son la fisura submucosa del paladar y la fisura oculta. paladar hendido submucoso. Como resultado de la disfunción del paladar, las anomalías del habla son comunes e incluyen un inicio tardío del desarrollo del habla, hipernasalidad y uso del habla compensatoria. Las habilidades expresivas están más deterioradas. que las habilidades del lenguaje receptivo. (7)



### CARDIOPATÍAS ASOCIADAS:

Las malformaciones cardiovasculares “clásicas” que ocurren en pacientes con deleción 22q11.2 son los defectos conotruncales, incluye la tetralogía de Fallot (TF), atresia pulmonar con defecto septal ventricular (PA-VSD), tronco arterioso (TA) y arco aórtico interrumpido (IAA), pero también se describió con frecuencia comunicación interventricular. Sin embargo, en niños con este síndrome, otros tipos de malformaciones cardiovasculares fueron reportados, incluyendo comunicación interauricular, canal auriculoventricular, atresia tricúspidea, transposición de las grandes arterias, hipoplasia ventrículo izquierdo, heterotaxia, coartación aórtica, anillos vasculares, y otras anomalías del arco aórtico. (8)

Las anomalías cardiovasculares a menudo se identifican en el prenatal o período neonatal que conduce al diagnóstico. La mayoría de las anomalías son de naturaleza conotruncal, como la tetralogía de Fallot con o sin atresia, tronco arterioso, arco aórtico interrumpido tipo B, y comunicación interventricular. Arco aórtico derecho o un doble arco aórtico ocurren en el 13% de los pacientes. Las anomalías cardíacas representan la causa más común de muerte en niños y adultos. (1)

La prevalencia real de cardiopatía congénita en el síndrome de deleción 22q11.2 no se conoce y varía con la población estudiada. Estudios informaron que el 75-80% de los pacientes con una deleción 22q11.2 tenía cardiopatía congénita. Dado el diagnóstico quizás más frecuente del síndrome de deleción 22q11.2 en entornos ambulatorios, no cardíacos, estudios más recientes informan una menor prevalencia de cardiopatía congénita que van desde 48,5%, 64% a 79% en general

respectivamente. En estos estudios, la prevalencia de cardiopatías congénitas varió con la edad del diagnóstico: Cancrini y colegas encontraron que el 71% en comparación con el 22% de los pacientes tenían cardiopatía congénita si la deleción 22q11.2 se diagnosticó antes o después de los 2 años de edad, respectivamente.

La prevalencia informada también puede variar según la consistencia con la que se busca un diagnóstico cardíaco y su clasificación. Por ejemplo, aquellos diagnosticados después de la infancia pueden no ser tan rigurosamente evaluado por técnicas de imagen avanzadas, clínicamente menos para características cardíacas significativas, como anomalías del arco aórtico. Por lo tanto, la verdadera prevalencia de cardiopatía congénita en el síndrome de deleción 22q11.2 no es dado que los estudios pueden sobrestimar la prevalencia de defectos cardíacos cuando los niños y adultos sin enfermedad cardíaca significativa escapan al diagnóstico, y al mismo tiempo puede subestimar su prevalencia cuando los pacientes con cardiopatía congénita no son diagnosticados con la deleción 22q11.2, o cambios pasan desapercibidas.

La prevalencia de cada subtipo cardíaco varía según el estudio y probablemente refleja el entorno de diagnóstico y la edad de la constatación. En particular, en la edad fetal en comparación con los niños recién nacidos o mayores mostrarán un rango diferente y la gravedad de cardiopatía congénita en virtud de la edad de determinación. Se ha observado una amplia gama de anomalías del arco aórtico, que incluyen arco aórtico cervical, arco aórtico doble, arco aórtico derecho y origen anormal de las arterias subclavias (tanto aberrante como aislado). En varios pacientes hemos visto un arco aórtico del lado izquierdo donde un lado derecho La arteria innominada se ramifica más alta de lo habitual, un patrón de ramificación que no se aprecia fácilmente mediante ecocardiografía y, en cambio, puede sugerir una ramificación anormal de los vasos de la cabeza y el cuello, pero pueden ser definida por resonancia magnética cardíaca.

Hasta el 68% de los pacientes con una deleción 22q11.2 y una anomalía intracardiaca tienen una anomalía del arco aórtico Aunque el subconjunto de conotruncal, septal ventricular y aórtica anomalías del arco son los hallazgos cardíacos más comunes en el 22q11.2 los pacientes con una amplia variedad de cardiopatía congénita han sido informados con poca frecuencia, incluidos aquellos con síndrome del corazón izquierdo hipoplásico, síndrome de heterotaxia, estenosis valvular pulmonar y bicúspide válvula aórtica, particularmente en el contexto de un arco aórtico concurrente. un subgrupo de pacientes presenta dilatación de la raíz aórtica.

En aquellos sin defectos cono truncales, aproximadamente el 10% de los casos tenía dilatación de la raíz aórtica, la mayoría de los pacientes con dilatación de la raíz tuvo anomalías cardiovasculares menores adicionales incluyendo válvula aórtica bicúspide, defecto septal ventricular reparado, conducto arterioso permeable, anomalía del arco aórtico, y estenosis de la arteria pulmonar izquierda.

Varios pacientes desarrollaron dilatación de la raíz aortica con el tiempo, lo que sugiere que esta característica puede ser progresiva. Sin embargo, la importancia clínica de este hallazgo queda por ser determinado ya que no hay reportes de disección de raíz aórtica. (2)

## OTRAS PATOLOGÍAS ASOCIADAS

**ALTERACIONES ENDOCRINOLÓGICAS:** El hipoparatiroidismo es una de las características más importantes se observa en poco más de la mitad de los pacientes y los síntomas pueden ser graves con tetania y convulsiones o puede ser más sutil con dificultad para alimentarse, estridor y fatiga. La hipocalcemia puede presentarse de forma aguda fuera del período neonatal con enfermedad, traumatismo o cirugía o durante épocas de aumento de los requisitos de calcio, como la adolescencia y embarazo. El hipotiroidismo también se observa en niños y adultos y el mecanismo no está del todo claro. Hipertiroidismo se observa en niños y 5% de los adultos y es de naturaleza autoinmune. Más recientemente, se ha apreciado la baja estatura llegando a necesitar tablas de crecimiento específicas para 22q11.2 (1)

Se informa hipocalcemia en 40 a 60% de los pacientes con delección 22q11.2 y puede ser particularmente grave en el neonato y causar problemas en el manejo durante y después de una cirugía cardíaca.

El retraso del crecimiento y baja estatura ocurre al menos en el 40% de los pacientes. En algunos, se ha encontrado deficiencia de GH. Los pacientes con delección 22q11.2 tienen un patrón de crecimiento especial consistente con un retraso constitucional. Recientemente se ha propuesto una tabla de crecimiento específica. La disfunción tiroidea ha sido reportada ocasionalmente en delección 22q11.2 por lo tanto la evaluación periódica de los niveles de hormona tiroidea debe considerarse en estos pacientes. (7)

**RETRASO NEUROLOGICAS:** Los retrasos globales y variaciones en inteligencia o psicomotricidad desarrollo encontrado en pacientes con delección 22q11.2 no se atribuyen a la afección cardíaca o su tratamiento probablemente representan un componente independiente del síndrome mismo. Se ha informado que la comparación de resultados del neurodesarrollo después cirugía cardiaca entre niños con delección 22q11.2 y pares sin delección 22q11.2 muestra significativamente menor puntaje de índice de desarrollo mental y psicomotor tasas significativamente más altas de retraso motor y mental y bajo cociente de inteligencia (CI) puntuaciones en aquellos con del22q11.2

Estos datos sugieren que los resultados adversos para los pacientes con delección 22q11.2 están fuertemente asociados con la anomalía cromosómica y se asocian en menor medida con la cirugía cardíaca y eventos relacionados. (9)



Los trastornos neurocognitivos, conductuales y psiquiátricos, incluida la esquizofrenia, la ansiedad y trastornos depresivos algunos emergentes en la edad adulta, han sido reconocidos en personas con síndrome de delección 22q11.2. La intervención temprana de niños con delección 22q11 para los problemas psiquiátricos antes de los 10 años pueden brindar una oportunidad para una intervención temprana. (7)

**ALTERACIONES PSIQUIATRICAS:** Los problemas psiquiátricos se han destacado cada vez más a medida que la experiencia con los adultos aumenta. Muchos problemas psiquiátricos aumentan en frecuencia en poblaciones 22q11 como ansiedad, déficit de atención y trastornos del espectro autista. Aproximadamente el 25% de los individuos con 22q11.2del tienen esquizofrenia y, a su vez, la delección 22q11.2 se puede encontrar en ~1 de cada 100 personas con esquizofrenia. (1)

**RETRASO DEL NEURODESARROLLO:** El retraso en el desarrollo es otra razón común para la verificación y diagnóstico de 22q11.2 El retraso motor y retraso en el lenguaje se ven en niños pequeños. La dificultad del habla puede mejorar después cirugía velofaríngea. El coeficiente intelectual medio es 70, y las matemáticas y las habilidades escolares que requieren un razonamiento abstracto son a menudo una fuente de frustración. (1)

**ALTERACIONES DEL SISTEMA INMUNE:** Las infecciones se enfatizaron en los primeros informes del síndrome de DiGeorge. Éstos eran a menudo oportunistas y muchos niños en los primeros informes tenían células T casi ausentes y un trastorno inmunológico grave. Por el contrario, una gran encuesta de Europa encontró una frecuencia de infección de solo el 7%.

El timo es uno de los mayores chivos expiatorios médicos de toda la historia. Las muertes en la primera infancia eran comunes y los niños que morían rápidamente tenían un timo más grande que los niños que tenían involución del timo. Fue por eso que se pensó que el timo grande era patológico.

Investigaciones inmunológicas definieron la gravedad de la inmunodeficiencia y caracterizó las infecciones relacionadas con una deficiencia en la inmunidad celular.

La combinación de anomalías cardíacas e hipocalcemia o infecciones recurrentes han sido reportadas en la literatura médica durante algunos años antes de las ideas del Dr. DiGeorge. En 1929, mucho antes se entendió el papel del timo, el Dr. Harrington describió un niño con un timo ausente. (1)

Las alteraciones inmunes en delección 22q11 van de leves a severas y son secundarias a un espectro de anomalías del timo como hipoplasia (la presentación clínica más frecuente), tejido ectópico presente mayoritariamente en el cuello; o aplasia presente en el 0,5% de los pacientes, lo que conduce a una inmunodeficiencia grave. La región de la delección 22q11 incluye aproximadamente 40 genes; tanto el timo como los defectos cardíacos como truncales resultan de

genes afectados por la microdelección, incluidos los genes TBX1 (MIM602054), CRKL (MIM 602007) y ERK2 (MIM 176948), entre otros. El TBX1, el más estudiado de este grupo de genes, codifica una proteína de factor de transcripción que contiene un dominio "T-box", que activa directamente al factor miogénico 5 (MYF5), factor de diferenciación miogénico 1 (MYOD1) y factores de crecimiento de fibroblastos 8 y 10 (FGF8, FGF10), que están involucrados en el desarrollo de la glándula del timo y juegan un papel crucial en su migración. Aproximadamente el 75% de los pacientes con delección 22q11.2 presentan cardiopatías congénitas que, frecuentemente requiere intervención quirúrgica del tórax anterior. En este abordaje quirúrgico el timo no permite la visualización directa de las estructuras de las estructuras cardíacas, por lo que en muchos casos se elimina.

Los pacientes con resección del timo tienen una mayor propensión a las infecciones, principalmente de las vías respiratorias superiores, probablemente asociadas a alteraciones del timo, y presentando diferencias en la severidad. (4)

En vista de la depresión inmunológica potencial, las medidas perioperatorias específicas en recién nacidos y lactantes con delección 22q11 sometidos a cirugía cardíaca incluyen: Análisis de la población de linfocitos antes de la transfusión de sangre, irradiación de hemoderivados y una amplia profilaxis antimicrobiana que incluye un glucopéptido, un aminoglucósido y un agente antifúngico en algunos, así como el tratamiento agresivo de infecciones postoperatorias. (7)

## DIAGNOSTICO:

Los esfuerzos tradicionales para identificar y diagnosticar bebés, niños y los adultos con 22q11.2 han confiado en el reconocimiento de un patrón compatible de las características fenotípicas de una persona. Esto ha sido confundido por la heterogeneidad fenotípica y las diversas etiologías Síndrome de DiGeorge que va desde teratógenos, condiciones metabólicas, medicamentos y genes. Con un intenso enfoque en 22q11.2, un bebé con el síndrome de DiGeorge debido a otras causas puede pasarse por alto.

Se han desarrollado algoritmos, pero utilizan anomalías cardíacas. como el ancla. Las anomalías cardíacas ocurren en aproximadamente el 80% de los afectados. individuos y utilizando cualquier enfoque donde una puntuación cardíaca define el riesgo se perderá al menos el 20% de los casos.

El tamizaje del recién nacido utiliza un método basado en PCR. método para detectar células T. En una encuesta grande de la experiencia de 11 estados con exámenes de detección de recién nacidos inmunodeficiencia combinada, varios bebés con síndrome de DiGeorge fueron identificados.

De hecho, aparte de la prematuridad, la delección 22q11.2 es el diagnóstico más frecuente detectado por tamizaje neonatal para inmunodeficiencia combinada severa.

Históricamente, el diagnóstico prenatal de 22q11.2 ha utilizado Muestreo de vellosidades a las 10-12 semanas de gestación o por amniocentesis en 15-16 semanas de gestación. Ambos enfoques diagnósticos son invasivos y conllevan un riesgo de pérdida fetal. Sin embargo, estas estrategias representan el estándar de oro. El ultrasonido puede ser muy útil para identificar una anomalía cardíaca y muchos centros también evalúan características craneofaciales, tamaño del timo y estructura de las extremidades. Un niño previamente afectado o un padre con la supresión son claramente de alto riesgo por lo que las pruebas prenatales pueden ser ofrecidas. (1)

Identificación del paciente cardíaco con un 22q11.2 el debate se ha centrado en torno a estrategias para la detección, el cribado genético molecular de rutina de pacientes con diagnósticos anatómicos específicos y otros que dependen de la clínica por examen físico. La preocupación se ha centrado en particular en el recién nacido y el lactante diagnosticado con alto riesgo. Las lesiones cardíacas como rasgos faciales pueden ser las únicas inmediatas y, sin embargo, característica poco apreciada a esa edad. Sin embargo, la consecuencia del retraso diagnóstico puede ser significativo, incluyendo convulsiones hipocalcémicas o una mala interpretación de las razones de la alimentación y el crecimiento deficientes en el contexto de cardiopatía congénita. Varios investigadores han abordado esta cuestión comparar el número de casos detectados por examen clínico solo en comparación con las pruebas genéticas moleculares. Dada la población variable de edades y los resultados no han variado inesperadamente, con tanto la asignación falsa positiva como la falsa negativa del estado de eliminación.

### PRUEBA DE FISH:

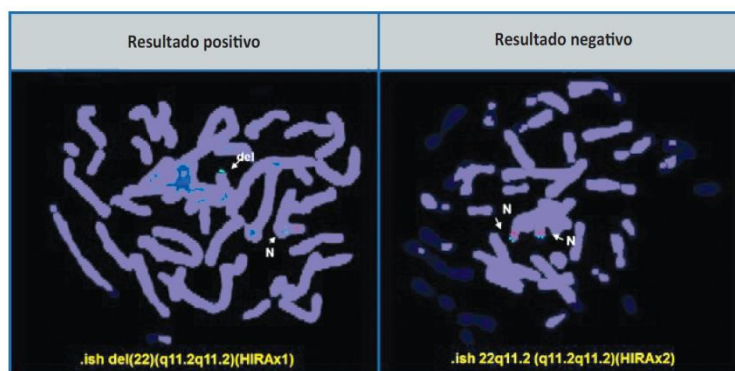
El diagnóstico molecular de una delección 22q11.2 fue previamente hecho por hibridación fluorescente in situ (FISH) de sondas de prueba del locus 22q11.2 se hibridó con cromosomas en metafase. Métodos más nuevos que incluyen ligadura multiplex dependiente amplificación de sonda (MLPA) y micromatrices ahora identifican las deleciones comunes y atípicas en la región y ahora están los métodos preferidos de interrogatorio

Cabe destacar que MLPA, como reacción en cadena de la polimerasa (PCR) proporciona un enfoque rápido, enfocado y generalmente menos costoso a la del análisis de microarreglos, pero un microarreglo identificará otras variantes del número de copias potencialmente asociadas a la enfermedad (deleciones o duplicaciones) si el paciente sindrómico bajo evaluación no lleva una delección 22q11.2. Por lo tanto, se pueden utilizar diferentes métodos basados en necesidad y disponibilidad institucional. De interés, ambos métodos han revelado el hallazgo recíproco de duplicaciones 22q11.2 en una población distinta cuyo fenotipo característico sigue siendo bajo investigación. (2)

**TÉCNICA DE FISH:** La FISH es una técnica que combina la biología molecular y las técnicas histoquímicas para detectar secuencias específicas de nucleótidos pudiendo marcar porciones cromosómicas o hasta cromosomas enteros en células metafásicas como células en división o núcleos celulares fijados. Esta detección se realiza con el empleo de sondas de DNA fluorescentes marcadas con fluorocromos, que pueden ser de diferentes tipos en función de las estructuras que son capaces de detectar

Se obtiene muestra a partir del cultivo de linfocitos de sangre periférica. Para la detección de la microdelección la sonda detecta marcación roja en la región TDR o región típicamente deletionada

Se considera resultado positivo, es decir presencia de microdelección 22q11.2, en los casos donde se observa ausencia de una señal roja. En los casos donde se observa la presencia de las dos señales rojas localizadas en 22q11.2 el resultado se considera negativo, sin microdelección 22q11.2. Los resultados se interpretan de acuerdo a las normas presentes en el International System for Human Cytogenetic Nomenclature. (10)



## MANEJO CLINICO:

El paso más desafiante pero más importante es identificar el corazón del paciente con una deleción 22q11.2 para que el asesoramiento apropiado y se puede proporcionar atención anticipada. Dada la prevalencia del Síndrome de deleción 22q11.2 en ciertos subconjuntos de cardiopatías congénitas, parece prudente para examinar rutinariamente al feto (si se considera una amniocentesis), neonato o lactante que presenta una conotruncal asociada o relacionado defecto para una eliminación 22q11.2, como lo sugiere la actualización recientemente Declaración científica de la AHA. Esta estrategia identificará al paciente cardíaco afectado cuando las características no cardíacas pueden no ser fácilmente aparente. El diagnóstico temprano permite una evaluación oportuna de las numerosas características no cardíacas que, no obstante, pueden influir en la toma de

decisiones relacionadas con el corazón. Por ejemplo, mala alimentación y el escaso aumento de peso en el lactante con un defecto del tabique ventricular puede reflejar una carga hemodinámica clínicamente significativa, pero en cambio podría ser una consecuencia de los trastornos de alimentación comúnmente vistos en el Síndrome de delección 22q11.2. (2)

## TRATAMIENTO DE CARDIOPATIAS ASOCIADAS:

Hasta la fecha el manejo de las malformaciones cardíacas congénitas asociadas sigue enfoques estándar, pero como nuestra comprensión del 22q11.2 (2)

**TETRALOGIA DE FALLOT:** Aproximadamente el 10% de los pacientes con “forma clásica” de la Tetralogía de Fallot tienen delección 22q11.2, que parece ser el defecto genético más frecuente asociado con tetralogía de fallot.

En niños con tetralogía de fallot con delección 22q11.2, 50% de los casos presentan anomalías cardíacas asociadas, como ausencia o hipoplasia del tabique infundibular, ausencia de válvula pulmonar, hipoplasia o atresia de las arterias pulmonares en ocasiones con colaterales aortopulmonares y anomalías del arco aórtico como arco aórtico derecho o cervical. Se describe que la reparación primaria, especialmente después del período neonatal, es la mejor estrategia quirúrgica para pacientes con tetralogía, sin riesgo adicional para la mortalidad y una mayor libertad de reintervención.

El anclaje del parche de la CIV a un tabique infundibular deficiente también puede aumentar el riesgo de daño de la válvula aórtica con insuficiencia aórtica secundaria por lo que se debe tener mucho cuidado durante colocación de suturas craneales de CIV, y el sacrificio de la la válvula pulmonar a veces puede ser preferible a la posibilidad de lesión de la válvula aorta

La adaptación de la rutina quirúrgica basada en el fenotipo cardíaco específico ha mejorado significativamente la cirugía resultados en pacientes con tetralogía de Fallot asociado a delección 22q11.2. (9)

**ATRESIA PULMONAR CON CIV:** constituye el espectro extremo de la tetralogía de Fallot donde no se proporciona perfusión arterial pulmonar por flujo sanguíneo anterógrado, sino por fuentes alternativas, conducto (Tipo A) o las MAPCA (Tipo B y C) La obstrucción del tracto de salida del ventrículo derecho puede ser solo atresia del infundíbulo pulmonar (atresia fibrosa) o atresia infundibular verdadera. En el tipo A, las arterias pulmonares suelen ser confluentes y su distribución periférica a los pulmones es uniforme y completo.

El tronco arterial pulmonar puede faltar y esto generalmente se asocia con atresia infundibular y discontinuidad de las arterias pulmonares, se asocia con conducto arterial bilateral. En tipo B las arterias pulmonares suelen ser hipoplásicas o



defectuosos y las colaterales MAPCA coexisten para proporcionar el flujo de sangre como fuentes de suministro de sangre pulmonar

El flujo arterial del conducto y MAPCAs coexisten sólo en caso de que las arterias pulmonares sean discontinuas o unilaterales

El tipo C es el más severo donde la perfusión de sangre pulmonar es proporcionada exclusivamente por MAPCA En esta anatomía la prevalencia de del22q11.2 es significativamente superior

En general, puede ocurrir entre el 16 y el 40% de los casos y generalmente puede asociarse con una mortalidad significativamente mayor debido a gran parte a la anatomía desfavorable de la arteria pulmonar.

Algunos autores reportaron que el espectro de la vascularización sanguínea pulmonar puede ser diferente entre los pacientes dependiendo de la presencia o ausencia de la delección 22q11.2

Algunos autores han informado de una significativa mayor incidencia de MAPCA en Síndrome de delección 22q11.2 juntos con una arborización más defectuosa de arterias pulmonares verdaderas

En cuanto al tratamiento quirúrgico, reciben un trato similar a los que tienen Tetralogía de Fallot y estenosis pulmonar, con excepción de tiempo anticipado debido a la dependencia del flujo sanguíneo pulmonar del conducto arterial. Esto podría aumentar el porcentaje de paliativos en el subconjunto de pacientes con atresia pulmonar, aunque la corrección primaria neonatal es cada vez más frecuente También en cuanto al pronóstico, del22q11.2 no parece representar un factor de riesgo quirúrgico.

La situación es completamente diferente para pacientes con tipo B o C. Su tratamiento quirúrgico suele ser paliación para el desarrollo y crecimiento de hipoplasia de las arterias pulmonares nativas procedimientos de derivación central por anastomosis termino lateral del tronco arterial pulmonar hipoplásico a la aorta ascendente, unifocalización en múltiples o en una sola etapa de tantos MAPCA como sea posible, con o sin fusión de las arterias pulmonares nativas. El objetivo final de tales procedimientos es llegar a una reparación completa de la enfermedad.

**TRONCO ARTERIOSO:** Es un defecto cardíaco que consiste en una sola salida del corazón que suministra el gasto sistémico, el coronario y la circulación pulmonar. El manejo quirúrgico ha evolucionado la mayoría de los centros realizan la reparación en la edad neonatal, existe morbilidad severa y mortalidad producida por enfermedad vascular obstructiva y crisis hipertensivas pulmonares. La reparación estándar incluye parche de cierre del defecto septal del ventrículo izquierdo con la aorta y válvula del ventrículo derecho a la arteria pulmonar. (9)

Aproximadamente 30-35% de los pacientes con Tronco Arterioso llevan delección 22q11.2, mientras que entre pacientes con síndrome de delección 22q11.2 el Tronco Arterioso ocurre en hasta un 5-10% de los casos

Otras características específicas asociadas con delección 22q11 incluye displasia de la válvula troncal (30%) que conduce a la incompetencia o estenosis, arco aórtico interrumpido (10-20%) y anomalías de las arterias coronarias (18%). El momento quirúrgico debe modificarse dependiendo del fenotipo cardiaco del paciente. En caso de dependencia de conducto se prevé cirugía dentro de los primeros días de vida. Interrupción de Arco Aórtico reparado por anastomosis termino terminal de la aorta puede complicarse por la compresión de la arteria pulmonar derecha debajo del arco aórtico reconstruido. La complicación se puede prevenir ya sea por reconstrucción con parche de la aorta o translocación con la maniobra de Lecompte. Las anormalidades coronarias deben descartarse para prevenir el daño de la arteria coronaria durante el desprendimiento pulmonar

La edad por encima de 100 días ha sido reportada como factores de riesgo de aumento de la mortalidad en la reparación de TA, datos recientes sugieren excelente supervivencia de los pacientes sometidos a reparación del tronco en la edad neonatal incluso en casos asociados con anomalías coronarias. A pesar de que no hay evidencia en la literatura de mayor riesgo en la cirugía de pacientes con TA y delección 22q11.2, incluso en el seguimiento a largo plazo. (9)

**INTERRUPCION DEL ARCO AORTICO:** La interrupción del arco aórtico es una cardiopatía congénita rara, generalmente asociada con defecto del septum ventricular a veces con otras anomalías cardiovasculares complejas. Además, un espectro de obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, particularmente la estenosis subaortica, ocurre en 40 a 50% de los pacientes con IAA y generalmente se asocia con una ubicación más proximal de la interrupción del arco es decir, Tipo C o Tipo B.

La interrupción del arco aórtico tipo B representa el 60-80% de los casos, reflejando uno de los fenotipos como truncales más fuertemente relacionado con síndromes genéticos.

El tratamiento actual de la IAA consiste en una reparación neonatal primaria en una etapa mediante reparación del arco aórtico y el defecto del septum ventricular, con manejo concomitante de obstrucción subaórtica, si es necesario.

El fenotipo cardíaco específico de la delección 22q11.2 Se caracteriza por hipoplasia y desviación posterior del tabique infundibular proporcionando un sustrato limitado para resección subaórtica. la proximidad del tabique a la válvula aórtica hace resección del tabique infundibular intrínsecamente peligroso para la aorta válvula semilunar. La CIV se cierra mejor por vía transpulmonar de tal manera el alivio de la estenosis subaórtica se puede lograr con éxito sin resección del tabique infundibular.

La asociación de desviación posterior del tabique infundibular, diminutivo anillo aórtico y varios grados de hipoplasia del ascendente la aorta apunta fuertemente a la aorta reducida flujo durante la vida fetal como potenciador factor en la génesis de Interrupción del Arco Aórtico y puede constituir un potencial factor para obstrucciones del corazón izquierdo tanto en el momento de la primera intervención o tarde después de la cirugía

**DEFECTO DEL SEPTO VENTRICULAR:** Ggeneralmente es perimembranoso o su arterial, ocurre en 10-50% de pacientes con delección 22q11.2 y está asociado con anomalías de la posición y ramificación del arco aórtico más comúnmente en comparación con individuos normales. El prolapso de la cúspide aórtica se asocia con CIV subarteriales en alrededor del 40% de los casos y su ocurrencia es más probable cuando la dimensión de la CIV es más pequeña, debido a una mayor velocidad de derivación de izquierda a derecha y, por tanto, un mayor efecto Venturi.

Cierre quirúrgico de una CIV perimembranosa VSD generalmente es factible a través de la válvula tricúspide, mientras que la CIV subarterial se aborda mejor a través de la válvula pulmonar

Los procedimientos paliativos y la reparación oportuna pueden ser suficiente para evitar la aparición de insuficiencia de la válvula aórtica en pacientes con CIV subarterial.

**CUIDADOS PREOPERATORIOS:** cuidado perioperatorio Debe estar enfocado a la prevención de hipocalcemia neonatal o relacionado con hipoparatiroidismo latente y complicaciones debido a la posible depresión inmunológica, incluyendo: análisis de linfocitos poblaciones antes de la transfusión de sangre; administración de hemoderivados, profilaxis antimicrobiana perioperatoria. De amplio espectro cuando lo requiera una condición inmunológica deprimida y en pacientes sometidos a cirugías complejas o procedimientos, iniciar tratamiento agresivo de infecciones postoperatorias.

Una buena cantidad de inestabilidad vasomotora también debe tenerse en cuenta, así como el potencial broncoespasmo, o la asociación con sangrado de laringe y vía aérea. (9)

## EVOLUCIÓN A LARGO PLAZO Y PRONÓSTICO DE LAS CARDIOPATÍAS ASOCIADAS:

Resultados clínicos cardíacos y el síndrome de delección 22q11.2 Los primeros informes revelaron una alta tasa de mortalidad para los pacientes con Síndrome de DiGeorge por malformaciones cardíacas inoperables e infecciones severas. Con los avances médicos y quirúrgicos, la supervivencia ha mejorado notablemente para todos los pacientes con cardiopatía coronaria, pero numerosos estudios sugieren que los casos con un síndrome de malformación sufren peor resultados clínicos que

aquellos con cardiopatía congénita aparentemente aislada. Sin embargo, no es claro que todos los síndromes experimentan los mismos resultados

Dadas las características anatómicas y genéticas heterogeneidad de estos trastornos, cada síndrome de malformación está representado por un número relativamente pequeño de casos en cualquier estudio que haga es difícil distinguir los resultados entre diferentes síndromes.

Sin embargo, un número creciente de estudios se han centrado específicamente sobre los resultados clínicos en pacientes con cardiopatía coronaria y síndrome de delección 22q11.2

Muchos estudios han informado un aumento de la mortalidad en el subgrupo específico de pacientes con tetralogía de Fallot y atresia pulmonar (o atresia pulmonar y comunicación interventricular) con un 22q11.2. Estuvieron entre los primeros en reportar significativamente mayor mortalidad a los cinco años de edad en comparación con sus contrapartes (36% versus 90%). Aunque las arterias pulmonares en pacientes con una delección 22q11.2 parecían ser hipoplásicas. en relación con los del subgrupo no eliminado y probablemente contribuyó a su mal resultado, el estado de eliminación fue, sin embargo, un factor de riesgo independiente para la mortalidad incluso después de ajustar por la presencia de las principales colaterales aortopulmonares ( $p = 0,004$ ). La diferencia en la supervivencia no fue explicada por complicaciones infecciosas. Anaclerio et al. (2004) también informaron tasas de mortalidad más altas en 22q11.2 eliminado en comparación con a pacientes no suprimidos con tetralogía de Fallot y atresia pulmonar Esta tendencia ha persistido en el tiempo con una mayor mortalidad reportado por varios grupos en el subconjunto con tetralogía de Fallot, atresia pulmonar y colaterales aortopulmonares

Si bien algunos han informado un aumento de la mortalidad en otros subtipos de cardiopatía congénita asociado con el síndrome de delección 22q11.2 la mayoría informa tasas comparables de mortalidad, pero aumentó la morbilidad perioperatoria. Mientras que lo específico morbilidad perioperatoria varía entre los estudios, la observación parece mantenerse a través de los defectos cardíacos asociados más comunes, a saber, tetralogía de Fallot con atresia o estenosis pulmonar, tronco arterioso y arco aórtico interrumpido tipo B. Los pacientes con tetralogía de Fallot y atresia pulmonar y una delección 22q11.2 sufrieron más Complicaciones cardiopulmonar que incluyen insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria. con intubación/traqueotomía prolongada, estridor laríngeo, neumonía, y sepsis. En el mismo estudio, aquellos con tronco arterioso y delección 22q11.2 se sometió a una intervención quirúrgica a una edad más temprana, pero todavía experimentaron una hipertensión pulmonar más severa que sus contrapartes

Aquellos con una delección 22q11.2 más comúnmente tenía una derivación Blalock-Taussig modificada antes de la reparación completa, y experimentó un período más largo de derivación cardiopulmonar, intensivo atención y duración de la estancia

hospitalaria en comparación con el grupo control, además, aquellos con un manifiesto de delección 22q11.2 aumentaron uso de recursos a través de más consultas hospitalarias y medicamentos al ser dado de alta.

Se observaron las mismas tendencias para los pacientes con tronco arterioso. En un análisis combinado de pacientes con interrupción arco aórtico y tronco arterioso, las re operaciones cardíacas fueron más frecuente en aquellos con una delección 22q11.2. En las tres cohortes (tetralogía de Fallot, arco aórtico interrumpido, tronco arterioso), estas diferencias en el resultado no se explican por la presencia de importantes anomalías congénitas adicionales, frecuencia de infecciones o uso de alimentaciones nasogástricas, como uno podría haber predicho. Más recientemente, se reportó mayor longitud de estancias hospitalarias, estancias más largas en la unidad de cuidados intensivos y/o uso de ventilación mecánica, entre otros hallazgos en el subconjunto con una delección 22q11.2.

Por lo tanto, está claro que los pacientes cardíacos con una delección 22q11.2 en vez experimentan una mayor mortalidad, pero constantemente sufren un curso postoperatorio más complicado. Los mecanismos subyacentes detrás estas complicaciones no se entienden bien, pero vale la pena analizarlas más a fondo. (2)



## METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION:

### PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

¿Cuáles son las características de las cardiopatías asociadas a delección 22q11 en pacientes atendidos en el servicio de cardiología del Hospital Infantil Federico Gómez en 8 años?

### PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuáles son las características de las cardiopatías asociadas a delección 22q11 en pacientes atendidos en el servicio de cardiología del HIMFG?

### JUSTIFICACION:

El síndrome de delección del cromosoma 22q11 es un síndrome que ocurre aproximadamente 1:4000 nacimientos, aunque la frecuencia real puede ser mayor. Las manifestaciones de este síndrome cruzan todas las especialidades médicas y la atención de los niños puede ser complejo. (1)

Las nuevas pautas sugieren la detección de una delección 22q11.2 en el paciente con tetralogía de Fallot, tronco arterioso, interrupción del arco aórtico, tipo B, defectos septales cono ventriculares, la identificación temprana de una delección 22q11.2 en el recién nacido o lactante cuando otras características sindrómicas pueden no ser evidentes permite la detección oportuna de los padres para asesoramiento reproductivo y evaluación anticipatoria de enfermedades cardíacas y no cardíacas. La detección del niño o adulto en riesgo permite importantes evaluaciones clínicas, específicas de la edad, los problemas de neurodesarrollo, psiquiátricos y reproductivos que deben abordarse. Aproximadamente del 6 al 10% de los casos se heredan, de padres desprevenidos que portan la delección 22q11.2 con un mínimo características cuya descendencia con manifestaciones más severas, traen el diagnóstico a la vanguardia.

Se encontraron relativamente pocos estudios dirigidos específicamente a detectar la delección 22q11.2 en pacientes con CHD, principalmente por hibridación fluorescente in situ (FISH) Sin embargo, y pocos estudios realizados en México. Nuestra institución como centro de referencia de tercer nivel recibe los casos complejos de cardiopatías en las que se encuentran asociaciones clínicas con síndrome de delección 22q11 tiene un curso variable de acuerdo a la cardiopatía y afecciones asociadas, se considera importante destacar los datos locales para comparar con otra casuística las características de cardiopatías en pacientes con delección 22q11.

**HIPOTESIS ALTERNA:** Existe mayor expresión fenotípica asociada a cardiopatías tronconales en pacientes con delección 22q11.

**HIPOTESIS NULA:** No Existe mayor expresión fenotípica asociada a cardiopatías tronconales en pacientes con delección 22q11.

## OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL:

Se describieron los datos locales de las cardiopatías asociadas a delección 22 q 11 en pacientes atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. Experiencia en 8 años.

### OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Describir las cardiopatías y alteraciones asociadas en la delección 22q11
2. Determinar la cardiopatía más frecuente en este grupo de estudio
3. Describir la evolución de la cardiopatía congénita asociada al manejo

## METODOS

**DISEÑO DEL ESTUDIO:** Es un estudio descriptivo, retrospectivo y transversal

### CRITERIOS DE INCLUSION:

Pacientes atendidos en el HIMFG en el servicio de cardiología con diagnóstico confirmado por prueba de FISH para delección 22q11

Pacientes con cardiopatía congénita asociada

### CRITERIOS DE EXCLUSION

Pacientes atendidos en el HIMFG en el servicio de cardiología con diagnóstico que no cuenten con prueba de FISH para delección 22q11

Pacientes sin cardiopatía congénita asociada

Pacientes con expediente clínico incompleto

### POBLACION DE ESTUDIO:

Todos los pacientes que cuenten con los criterios de inclusión

### TAMAÑO DE LA MUESTRA:

El tamaño de la muestra corresponde a un total de 34 niños diagnosticados con delección 22q 11 y cardiopatía congénita (8 años)

**PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO:** Se utilizó estadísticas descriptivas con la asociación de la cardiopatía congénita en pacientes con 22q 11 y otras variables de la muestra. Se utilizó la prueba de  $\chi^2$  para comparar la asociación de variables, considerando un valor de  $p < 0,05$  estadísticamente significativo

### DESCRIPCION DE VARIABLES:

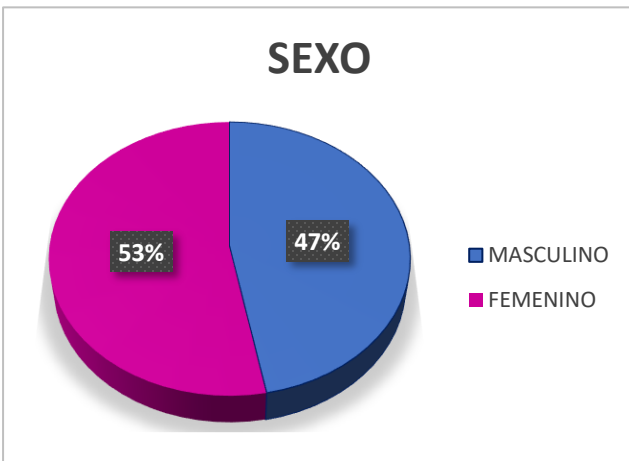
VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION	TIPO DE VARIABLE
SEXO	Conjunto de características biológicas que definen el espectro humano como hembra y macho	Datos obtenidos del expediente clínico	Femenino Masculino	Cualitativa
EDAD AL DIAGNOSTICO DE LA CARDIOPATIA	Tiempo que ha vivido una persona desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico de la cardiopatía	Datos obtenidos del expediente clínico	Edad en años	Cuantitativa
EDAD AL DIAGNOSTICO DE DELECIÓN 22Q11	Tiempo que ha vivido una persona desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico del síndrome de delección 22q11	Datos obtenidos del expediente clínico	Edad en años	Cuantitativa
CARDIOPATIA CONGÉNITA	Grupo de enfermedades caracterizado por la presencia de alteraciones estructurales del corazón producidas por defectos en la formación del mismo durante el periodo embrionario.	Datos obtenidos del expediente clínico	Si No	Cualitativa
TRATAMIENTO RECIBIDO PARA LA CARDIOPATIA	Medida y/o estrategia para curar o aliviar la cardiopatía	Datos obtenidos del expediente clínico	Medico Quirúrgico Cateterismo Ningún tratamiento	Cualitativa
COMPLICACIONES QUIRURGICAS	eventualidad que ocurre en el curso previsto de un procedimiento quirúrgico con una respuesta local o sistémica que	Datos obtenidos del expediente clínico	Si No	Cualitativa

	puede retrasar la recuperación, poner en riesgo una función o la vida.			
RACHS	Escala que compara tasas de mortalidad de cirugías de cardiopatías congénitas, de acuerdo a la complejidad del procedimiento quirúrgico	De acuerdo a datos obtenidos del expediente clínico	Categoría de riesgo 1 2 3 4	Cuantitativa
EVOLUCION	Proceso de cambio gradual en la transformación de un estado biológico a otro durante el tiempo	Datos obtenidos del expediente clínico	Buena Mala Fallecimiento Vigilancia clínica	Cualitativa
ALTERACION ENDOCRINOLOGICAS	Afecciones de las glándulas endocrinas que pueden manifestarse como hiperfunción o hipofunción de las mismas	Datos obtenidos del expediente clínico	Si No	Cualitativa
ALTERACION MUSCULO ESQUELETICA	Alteraciones del sistema musculoesquelético asociadas	Datos obtenidos del expediente clínico	Si No	Cualitativa
ALTERACION INMUNOLOGICA	Afecciones en la forma en que el sistema inmunitario protege el cuerpo contra las enfermedades causadas por infecciones	Datos obtenidos del expediente clínico	Si No	Cualitativa
ALTERACION NEUROLOGICA	Afecciones relacionadas causalmente con un trastorno cerebral debido a una enfermedad cerebral primaria, a una enfermedad sistémica que afecta secundariamente al cerebro	Datos obtenidos del expediente clínico	Si No	Cualitativa
ALTERACIONES PALATINAS	Malformación congénita de la cara que afecta al labio superior, la región alveolar (encías) y al paladar duro y	Datos obtenidos del expediente clínico	Si No	Cualitativa

	blando en una amplitud variable.			
ASESORIA GENETICA A LOS PADRES	Proceso de comunicación cuyo objetivo es asesorar a personas y familias afectadas o en riesgo para que comprendan la evolución natural, los riesgos de la enfermedad y el modo de transmisión de un trastorno genético.	Datos obtenidos del expediente clínico	Si No	Cualitativa

## RESULTADOS:

Se realizó un estudio retrospectivo observacional, longitudinal donde se analizaron pacientes atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, que fueron diagnosticados con delección 22q11.2 mediante prueba de FISH y cardiopatía congénita, se revisaron expedientes clínicos desde 2010 hasta el 2017 para tener al menos al menos 5 años de evolución del tratamiento quirúrgico recibido. En el periodo comprendido del estudio se encontraron 36 pacientes de los cuales solo 34 contaban con los criterios de inclusión y 2 fueron excluidos del estudio por no contar con expediente clínico completo.



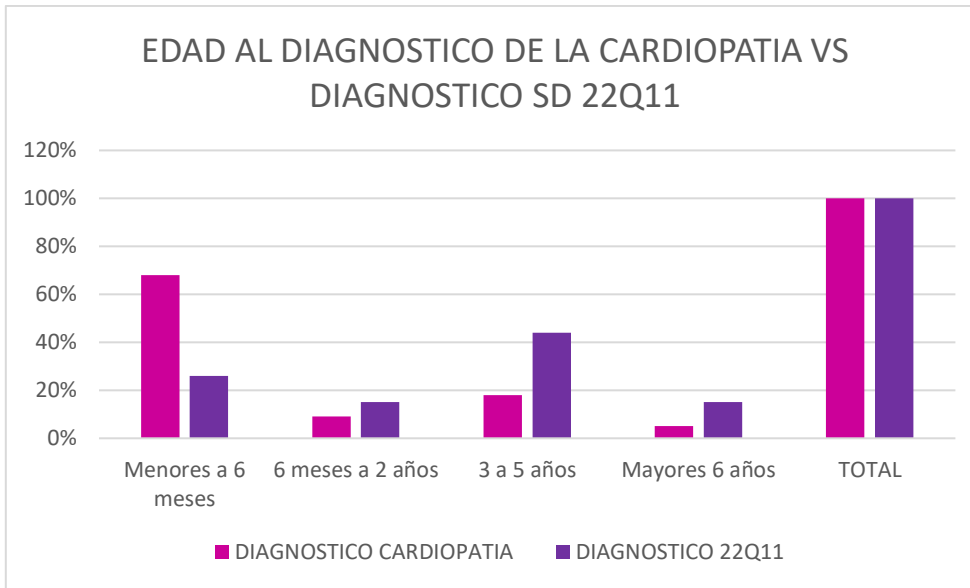
Del total de pacientes incluidos en nuestro estudio se realizó la clasificación por género: Fueron 18 pacientes del sexo femenino que corresponde el 53 %. Y se reportaron 16 del sexo masculino que corresponde 47%.

**EDAD AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO DE LA CARDIOPATIA:** Se agruparon las edades para poder procesar los datos de manera uniforme en el paquete de software estadístico.

De acuerdo con los datos la edad al momento del diagnóstico por la cardiopatía fue en mayor frecuencia en menores de 6 meses representando el 67% del total de pacientes, que ingresa a atención hospitalaria. Edad media al momento del diagnóstico fue de 1 año, con un rango de 0 a 7 años.

A diferencia de la edad al momento del diagnóstico de delección 22q11 que fue entre los 3 y 5 años, representando el 44% del total de pacientes, la edad media fue de 2.6 años, con rango entre 0 a 10 años.



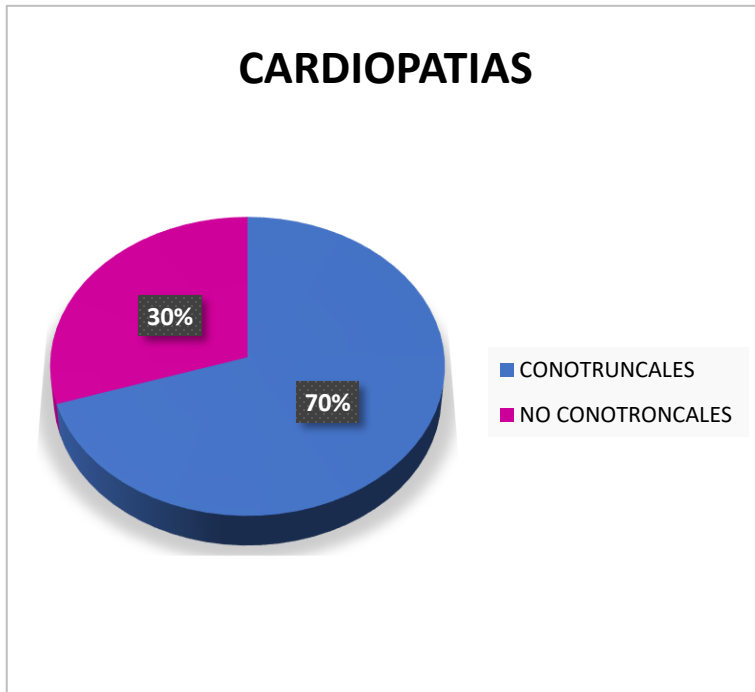


EDAD E INGRESO POR CARDIOPATIA			
EDAD DX CC	INGRESO POR CC		Total
	si	no	
0	19 82.61 79.17	4 17.39 40.00	23 100.00 67.65
.5	1 100.00 4.17	0 0.00 0.00	1 100.00 2.94
1	0 0.00 0.00	2 100.00 20.00	2 100.00 5.88
2	0 0.00 0.00	1 100.00 10.00	1 100.00 2.94
3	2 66.67 8.33	1 33.33 10.00	3 100.00 8.82
4	0 0.00 0.00	1 100.00 10.00	1 100.00 2.94
5	0 0.00 0.00	1 100.00 10.00	1 100.00 2.94
6	1 100.00 4.17	0 0.00 0.00	1 100.00 2.94
7	1 100.00 4.17	0 0.00 0.00	1 100.00 2.94
Total	24 70.59 100.00	10 29.41 100.00	34 100.00 100.00

Pearson chi2(8) = 14.8729 Pr = 0.062  
Fisher's exact = 0.022

también se analizó la asociación de las variables con respecto a la edad al momento del diagnóstico de la cardiopatía y el ingreso hospitalario asociado a la manifestación de la cardiopatía, el 82% de los ingresos se reportaron por la cardiopatía y en pacientes menores de 6 meses.

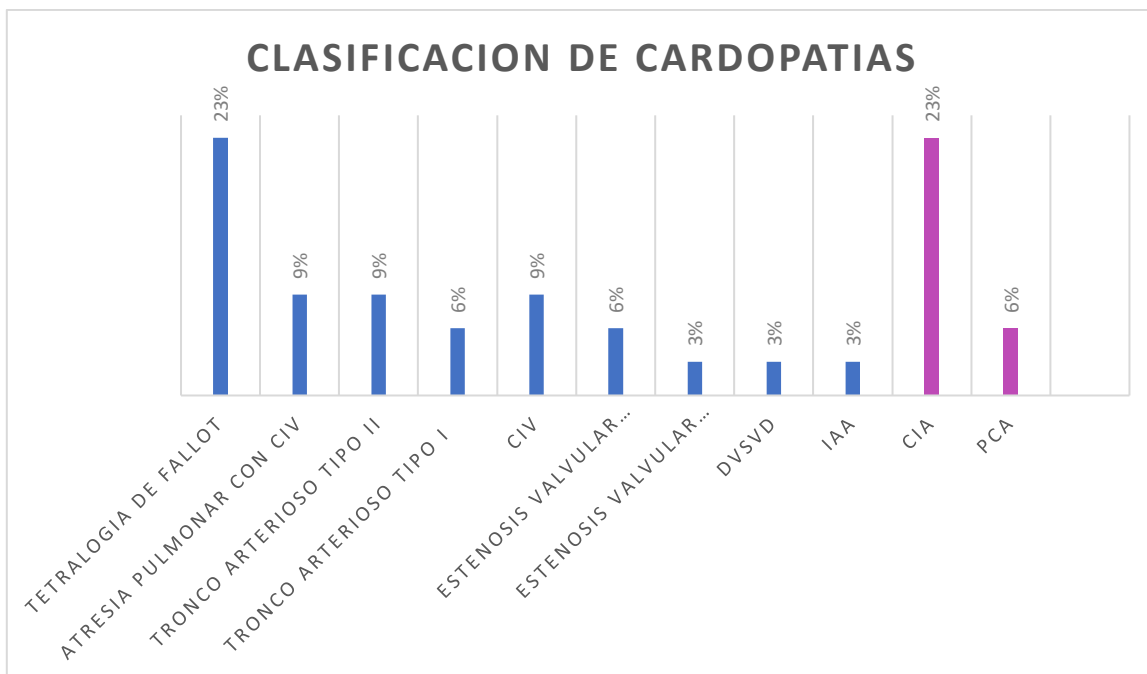
**CARDIOPATIA CONGÉNITA:** El 100% de los pacientes presento cardiopatía asociada al síndrome de delección 22q11. Dentro de las cardiopatías un gran porcentaje fueron cardiopatías asociadas a defectos conotruncal (24 pacientes) y en menor frecuencia fueron cardiopatías no relacionadas a defecto conotruncal (10 pacientes)



La distribución de las cardiopatías con defecto conotruncal es como sigue:

- Tetralogía de Fallot (8)
- Atresia Pulmonar con CIV (3)
- Tronco arterioso tipo II (3)
- Tronco arterioso tipo I (2)
- Comunicación interventricular (3)
- Estenosis valvular pulmonar (2)
- Estenosis valvular Aortica (1)
- Doble vía de salida de VD (1)
- Interrupción del Arco aórtico (1)

En mayor porcentaje se describe la Tetralogía de Fallot (23%) seguido por AP con CIV, Tronco arterioso tipo II y CIV, (9%) respectivamente, tronco arterioso tipo I (6%) y en menor frecuencia estenosis valvular aortica o pulmonar, DVSVD e IAA (3%) cada una. Dentro de las alteraciones no asociadas a defecto conotruncal se identificó CIA en mayor frecuencia (23%) y PCA (6%)



**TRATAMIENTO RECIBIDO PARA LA CARDIOPATIA:** Del total de pacientes el 65% requirió tratamiento quirúrgico, un menor porcentaje se benefició de tratamiento intervencionista 6.25 % y el 28 % requirió manejo médico. La asociación ambas variables muestra valor estadísticamente significativo ( $p < 0.005$ )

TRATAMIENTO PARA LA CARDIOPATIA

CARDIOPATIA	NO REQUIRIÓ	MEDICO	QUIRURGICO	CATETERISMO	Total
SI	2	9	21	2	32
%	5.88	28.13	65.63	6.25	100.00
	100.00	100.00	100.00	100.00	94.12
NO	0	0	0	0	0
%	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00
	0.00	0.00	0.00	0.00	5.88
TOTAL	2	9	21	2	34
%	5.88	26.47	61.76	5.88	100.00
	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

Pearson chi2(3) = 34.0000 Pr = 0.000  
Fisher's exact = 0.004

**COMPLICACIONES QUIRURGICAS:** Dentro de las complicaciones asociadas al tratamiento quirúrgico, un total de 21 pacientes requirió cirugía cardiaca en ese grupo solo un 14% curso con complicación quirúrgica inmediata el 86 % no presento ninguna complicación.

Del total de pacientes un 6% se beneficio de tratamiento intervencionista que no estuvo asociado a complicaciones.

TRATAMIENTO PARA LA CARDIOPATIA	COMPLICACION QUIRURGICA		TOTAL
	SI	NO	
NO REQUIRIO TRATAMIENTO	0	2	2
%	0.00	100.00	100.00
	0.00	6.45	5.88
MEDICO	0	9	9
%	0.00	100.00	100.00
	0.00	29.03	26.47
QUIRURGICO	3	18	21
%	14.29	85.71	100.00
	100.00	58.06	61.76
CATETERISMO	0	2	2
%	0.00	100.00	100.00
	0.00	6.45	5.88
TOTAL	3	31	34
%	8.82	91.18	100.00
	100.00	100.00	100.00

Pearson chi2(3) = 2.0369 Pr = 0.565  
Fisher's exact = 0.684

Se realizo la clasificación de riesgo quirúrgico de la cardiopatía, un 38% de los pacientes no requirió tratamiento quirúrgico.

El 62 % de los pacientes presento una cardiopatía que requirió tratamiento quirúrgico, de las cuales se clasificaron en los grupos 1,2,3 y 4 de la escala RACHS de acuerdo a los diagnósticos y tratamientos quirúrgicos recibidos.

Del total de 34 pacientes 6 pertenecieron al grupo 4, el 50 % curso con buena evolución el 33% tuvo una mala evolución y el 16% falleció. Estas variables presentaron asociación estadísticamente significativa con  $p < 0.005$ .

## ASOCIACION DE LA EVOLUCION DEACUERDO A LA CLASIFICACION RACHS:

RACHS	VIGILANCIA	EVOLUCION			Total	
		BUENA	MALA	FALLECIMIENTO		
SIN TTO	CX	13	0	0	0	13
	%	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00
		100.00	0.00	0.00	0.00	38.24
1		0	4	0	0	4
	%	0.00	100.00	0.00	0.00	100.00
		0.00	25.00	0.00	0.00	11.76
2		0	8	2	0	10
	%	0.00	80.00	20.00	0.00	100.00
		0.00	50.00	50.00	0.00	29.41
3		0	1	0	0	1
	%	0.00	100.00	0.00	0.00	100.00
		0.00	6.25	0.00	0.00	2.94
4		0	3	2	1	6
	%	0.00	50.00	33.33	16.67	100.00
		0.00	18.75	50.00	100.00	17.65
Total		13	16	4	1	34
	%	38.24	47.06	11.76	2.94	100.00
		100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

Pearson chi2(12) = 42.1458 Pr = 0.000

Fisher's exact = 0.000

**OTRAS ALTERACIONES AOCIACIONES A CARDIOPATIA:** Dentro la gran variedad de alteraciones asociadas al síndrome de deleción 22q11 se considera que nuestra población estudiada además de la cardiopatía, el 63% con alteración neurológica. El 53% presento alteración palatina y el 32% curso con alteración inmunológica. Aunque la asociación de variables no arroja datos estadísticamente significativos se atribuye al tamaño de la muestra.

### CARDIOPATIA Y ALTERACION PALATINA

CARDIOPATIA	ALTERACIONES PALATINAS		TOTAL
	SI	NO	
SI	18	16	32
%	52.94	47.06	100.00
	100.00	100.00	100.00
NO	0	0	0
%	0.00	0.00	0.00
	0.00	0.00	0.00
TOTAL	18	16	34
%	52.94	47.06	100.00
	100.00	100.00	100.00

Pearson chi2(1) = 1.8889 Pr = 0.169

Fisher's exact = 0.487

1-sided Fisher's exact = 0.273

## CARDIOPATIA Y ALTERACION NEUROLOGICA

CARDIOPATIA	ALTERACIONES NEUROLOGICAS		TOTAL
	SI	NO	
SI	21	13	32
%	61.76	38.24	100.00
	100.00	100.00	94.12
NO	0	0	0
%	0.00	0.00	0.00
	0.00	0.00	0.00
TOTAL	21	13	34
%	61.76	38.24	100.00
	100.00	100.00	100.00

Pearson chi2(1) = 1.3155 Pr = 0.251  
 Fisher's exact = 0.513  
 1-sided Fisher's exact = 0.374

## CARDIOPATIA Y ALTERACION INMUNOLOGICA

CARDIOPATIA	ALTERACION INMUNOLOGICA		TOTAL
	SI	NO	
SI	11	23	34
%	32.35	67.65	100.00
	100.00	95.65	100.00
NO	0	0	0
%	0.00	0.00	0.00
	0.00	0.00	0.00
TOTAL	11	23	34
%	32.35	67.65	100.00
	100.00	100.00	100.00

Pearson chi2(1) = 0.3024 Pr = 0.582  
 Fisher's exact = 1.000  
 1-sided Fisher's exact = 0.549



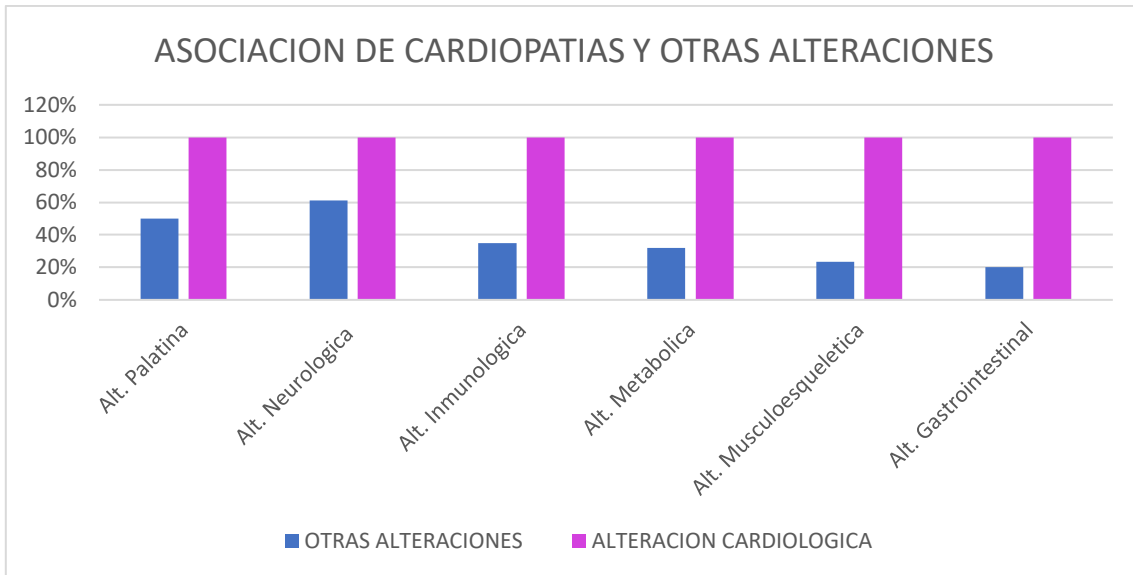


Tabla de relacion de cardiopatías, con alteraciones palatinas, neurológicas, inmunológicas, metabólicas, musculoesqueléticas y gastrointestinales.

**ASESORIA GENETICA:** En nuestra institución el 100% de los casos recibió asesoría genética tras confirmar el diagnóstico por genética y realizarse también prueba de Fish a los padres de los pacientes diagnosticados, esta medida ha permitido encontrar diagnóstico de dos casos que no presentaban manifestaciones clínicas evidentes.

## DISCUSION:

El síndrome de delección 22q11.2 tiene una prevalencia considerable y las asociaciones de las características típicas como dismorfias faciales alteraciones neurológicas, inmunitarias y cardiopatías asociadas hacen importante el abordaje multidisciplinario.

E. Morales et al realizo un estudio sobre la delección 22q11 y defectos cardiacos congénitos prospectivo de 4 años en el Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca Guadalajara, Jalisco, México, Incluyeron 98 bebés con al menos una enfermedad no sindrómica. De estos, 75 (76,5%) no tenían defecto asociado, y 23 (23,5%) tenían un defecto adicional defecto extra cardíaco. Encontraron ocho pacientes (8,2%) con cardiopatía congénita asociado a delección 22q11. detectada por el ensayo FISH. Los tipos de cardiopatía congénita más frecuentes en los estudiados fueron CIV (32,6%), seguida de DVEVD (15,3%), estenosis de válvula pulmonar (9,2) y Tetralogía de Fallot (9,2%). (11)

J. McDonald et al. Realizan un estudio de casos, en esta serie, describen dilatación de la raíz aortica. válvula aórtica bicúspide, CIV, PCA, anomalía del arco aórtico, y estenosis de la arteria pulmonar izquierda. Varios pacientes desarrollaron dilatación de la raíz aortica con el tiempo, lo que sugiere que esta característica puede ser progresiva.

E. Goldmuntz et al. Reporta en un estudio en pacientes de 8 a 18 años con tetralogía de Fallot, anomalía del arco aórtico concurrente, estaban en mayor riesgo de dilatación de la raíz aórtica en comparación con sus contrapartes.

Una evaluación detallada de una gran cohorte con DVSVD y d-TGA encontró que solo los pacientes con una anomalía del arco aórtico concurrente tenían una delección 22q11.2. Previamente describen que aproximadamente el 24% de los pacientes con una amplia gama de anomalías aórticas tenían una delección 22q11.2.

Nuestro estudio incluye un total de 34 pacientes diagnosticados por FISH y cardiopatía concomitante, en mayor frecuencia cardiopatías con alteración conotruncal y dentro de otras alteraciones asociadas como la CIA y PCA. La distribución por subtipo de cardiopatía congénita observada en la muestra estudiada fue representativa, en los que Tetralogía de Fallot (23%) la Atresia pulmonar con CIV, Tronco arterioso tipo II y CIV, son los defectos predominantes.

La literatura describe a los rasgos faciales en pacientes con delección 22q11 son difíciles de observar en los recién nacidos. Por lo que la importancia de investigar la presencia de un 22q11.2 delección en todos los bebés con cardiopatía congénita, particularmente de tipo conotruncal. Esto podría ayudar a reducir el diagnóstico tardío de 22q11 ya que, por ejemplo, en países como Canadá o el Unidos se realiza hasta una edad promedio de 4,7 años y después de visitar al menos siete médicos diferentes especialidades. Aunque la información sobre la edad en el momento del

diagnóstico en México es desconocida, sólo una minoría de Los pacientes con SD22q11.2 son diagnosticados durante la etapa neonatal período.

Las anomalías menores de dismorfia facial típica en el síndrome de delección 22q11son generalmente aparentes o reconocibles en niños mayores o adultos.

En nuestro estudio el diagnóstico de la cardiopatía fue mayor en edad neonatal antes de los 6 meses, posteriormente se completaron los abordajes para detectar alteraciones asociadas, comparando la edad al momento del diagnóstico de delección 22q11.2 por prueba de FISH que se realizo en edad promedio de 3 a 5 años en mayor frecuencia. Por lo reportado en la literatura sobre el desarrollo posterior de los rasgos genéticos típicos que hacen al personal de salud sospechar de la delección 22q11.2

A. Farrera et al estudiaron las características de la oontogenia del fenotipo facial en pacientes mexicanos con delección 22q11.2 mediante fotografías faciales frontales en 37 pacientes, analizaron las diferencias de tamaño entre pacientes y controles, así como las diferencias en las trayectorias ontogenéticas (desarrollo, crecimiento y alometría). Reportaron diferencias significativas entre los grupos en la forma y el tamaño de la cara en las etapas ontogenéticas concluyendo que la cara típica de los pacientes con síndrome de delección 22q11.2 se establece prenatalmente y la ontogenia posnatal podría influir en la dismorfología y su variabilidad a través de factores relacionados con el tamaño y los cambios. Lo que concuerda con nuestros resultados haciendo más evidentes las características fenotípicas posterior a los 3 años.

S. Oskarsdottir et al realizo una búsqueda bibliográfica sistemática de 1545 artículos con el objetivo actualizar las guías de práctica clínica para el manejo de niños y adolescentes con síndrome de delección 22q11.2 La Sociedad 22q11.2, la organización internacional organización científica que estudia las diferencias del cromosoma 22q11.2 y las condiciones relacionadas, reclutó a médicos expertos en todo el mundo para revisar la práctica clínica pediátrica original de directrices mediante una búsqueda bibliográfica sistemática de 1992 al 2021. Respecto al manejo de las cardiopatías generalmente requieren reparación intracardiaca en la infancia o primera infancia, que requiere perioperatorio específico y manejo multidisciplinario para minimizar el riesgo de complicaciones, por ejemplo, ventilación mecánica prolongada y la estancia hospitalaria. El aumento del riesgo perioperatorio puede ser transmitido por una mayor complejidad anatómica cardiovascular y comorbilidades. Se requiere un seguimiento cardíaco a largo plazo para aquellos que se someten a una intervención quirúrgica. Se han informado arritmias y raíz aórtica, incluso en niños sin cardiopatía coronaria, por lo que la vigilancia periódica es recomendada para todos. (12)

En nuestro estudio el 65% requirió tratamiento quirúrgico, con un menor porcentaje se benefició de tratamiento intervencionista.

Dentro de las complicaciones asociadas descritas al tratamiento quirúrgico se observa una baja frecuencia, y ninguna complicación fue descrita en pacientes que se beneficiaron del tratamiento intervencionista.

La evolución se evaluó clasificando grupos de acuerdo a la estratificación de riesgo quirúrgico de la cardiopatía en relación a la evolución a 5 años de vigilancia se puede inferir que los pacientes dentro el grupo 1, 2 y 3 presentaron los valores en frecuencia y porcentaje más altos para una buena evolución, y el 50% de los casos con estratificación clase 4 tuvo una evolución desfavorable descrita como mala y en un caso de fallecimiento. Sin embargo, no se encontraron datos de reintervenciones ni presencia de arritmias a largo plazo.

En la revisión sistemática realizada por S. Oskarsdottir et al se describen las alteraciones asociadas al síndrome de delección 22q11. Dentro las más frecuentes en los pacientes del estudio se describen anomalías palatinas, alteraciones neurológicas y alteraciones inmunitarias.

Las anomalías palatinas se observan en aproximadamente dos tercios de los niños, y típicamente incluyen disfunción velofaríngea, paladar hendido submucoso con paladar hendido manifiesto y labio hendido, paladar hendido con menos frecuencia. La incapacidad del paladar blando y paredes faríngeas para cerrar correctamente durante el habla puede ser complicada por factores anatómicos y funcionales como hendidura palatina, dimensiones velofaríngeas alteradas, anomalías de los nervios craneales e hipoplasia del músculo velofaríngeo.

La aparición del habla y el lenguaje suele retrasarse, con alta prevalencia de lenguaje tanto receptivo como expresivos retrasos, trastornos incluyendo apraxia. Múltiples factores afectan el desarrollo del habla. Las evaluaciones del habla y el lenguaje son requeridas a partir de los 6-18 meses y de manera rutinaria a partir de entonces.

Muchos niños requieren terapia intensiva del habla y el lenguaje a lo largo de la infancia. El progreso puede ser lento debido a diferencias cognitivas del aprendizaje y conductuales. Las evaluaciones periódicas de perfiles fonoaudiológicos son importantes ya que pueden cambiar con el tiempo.

Las alteraciones neurológicas como la hipotonía, los retrasos motores y del habla son los más comunes como características tempranas de delección 22q11.2 La mayoría de los pacientes también presentan convulsiones que pueden o no estar relacionadas a alteraciones hidroelectrolíticas, anomalías cerebrales estructurales

Las convulsiones no provocadas y epilepsia ocurren en hasta el 15% de los pacientes, puede resultar de hipocalcemia, hipomagnesemia, fiebre y medicamentos.

La inmunodeficiencia asociada con 22q11.2DS es altamente variable y dinámico. Las características principales en la primera infancia se relacionan al timo

hipoplásico, con el 80% de los bebés que tienen disminución del número de células con el tiempo, debido a cambios homeostáticos expansión y acumulación de células T, recuentos de células T normalmente se acercan a lo normal.

Otra característica de la inmunodeficiencia en deleción 22q11.2 es una pérdida progresiva de la función del anticuerpo seguida por la disminución de los niveles de inmunoglobulinas en una minoría de niños. Las infecciones del tracto respiratorio superior e inferior recurrente y prolongado infecciones del tracto son comunes. Además, susceptibilidad a la autoinmunidad en un 20% y alergias hasta 40%.

En la primera infancia, es importante determinar si la deficiencia de células T es tan grave que requiere un trasplante de timo, o si es necesario irradiar transfusiones de sangre. Las evaluaciones de células T también están justificadas para determinar si y cuando hay suficientes células T para permitir con seguridad la administración de vacunas virales vivas.

Dentro la gran variedad de alteraciones asociadas al síndrome de deleción 22q11 se considera que nuestra población estudiada además de la cardiopatía, el 50% presentó alteración palatina de la misma manera se encontró un porcentaje superior al 50% con alteración neurológica. En menor porcentaje un grupo tenía asociación de alteración de la inmunidad. Aunque los resultados no son estadísticamente significativos se atribuye a la gran variedad de alteraciones asociadas y a la cantidad de muestra del estudio

En nuestro estudio se evidencio que más del 50% de los pacientes presentaba alteración palatina y casi en la misma frecuencia alteración en el neurodesarrollo requiriendo como abordaje multidisciplinario manejo con rehabilitación y neurodesarrollo y en menor frecuencia se asociaron a alteraciones de la inmunidad, sin embargo, aunque se encontraron estas asociaciones, durante la vigilancia clínica no presentaron repercusión en la evolución clínica a corto ni largo plazo.

Es importante la asesoría genética en síndrome de deleción 22q11.2. Las guías recomiendan realizar pruebas a los padres para determinar si la deleción 22q11.2 si es de Novo o se transmite de un padre. Al brindar atención y asesoramiento genético a los padres afectados. Esto incluye la oportunidad de identificar los casos raros con mosaicismo somático. Los padres de un niño con la deleción de novo tiene un pequeño aumento del riesgo de recurrencia en la población general según los informes de mosaicismo de la línea germinal.

La consejería reproductiva incluirá discusiones con respecto a las opciones de pruebas de detección, pruebas definitivas prenatales. Los individuos afectados, tanto hombres como mujeres, tienen un 50% posibilidad de tener un hijo con síndrome de deleción 22q11.2 en cada embarazo. Además de las recomendaciones

de atención, como para cualquier recién diagnosticado, riesgo de transmisión y expresividad variable.

En nuestra institución el 100% de los casos recibió asesoría genética tras confirmar el diagnóstico por genética y realizarse también prueba de Fish a los padres de los pacientes diagnosticados, esta medida ha permitido encontrar diagnóstico de dos casos que no presentaban manifestaciones clínicas evidentes.



## CONCLUSIONES

Tenemos una población de pacientes con síndrome de delección 22q11.2 considerable, en la que el abordaje multidisciplinario es importante, dentro de nuestra casuística podemos concluir que

Las cardiopatías mas prevalentes son de afectación cono truncales, en la que destaca la Tetralogía de Fallot, sin embargo, se pueden presentar otras alteraciones cardiacas que no se consideran alteración cono truncales.

La gran mayoría de pacientes se beneficia de tratamiento quirúrgico para la resolución de la cardiopatía. En nuestro centro se realizado en pequeño porcentaje tratamiento intervencionista ya que las condiciones de la patología lo han permitido. La variabilidad de la presentación de la cardiopatía puede ir de acuerdo a la clasificación de RACHS del grupo 1 al grupo 4. Considerando que la gran mayoría de nuestros pacientes cursó con una evolución favorable es importante considerar las opciones de tratamiento que se pueden ofrecer en cada caso.

La asociación de cardiopatía con otras alteraciones no ha mostrado que repercute en la evolución, sin embargo, en nuestro centro el abordaje multidisciplinario de las diferentes especialidades ha permitido ofrecer las medidas terapéuticas oportunas, la vigilancia clínica periódica juega un rol importante en la misma.

La importancia de la asesoría genética a los padres juega un rol importante además de formar parte del abordaje multidisciplinario de este síndrome.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

MAYO AGOSTO 2022	SEPTIEMBRE OCTUBRE 2022	NOVIEMBRE DICIEMBRE 2022	ENERO FEBRERO 2023	MARZO ABRIL 2023	MAYO 2023	JUNIO 2023
Revisión bibliográfica						
	Presentación de Protocolo					
		Revisión de Expedientes				
			Tabulación de datos	Tabulación de datos		
					Análisis estadístico	
					Elaboración de Informe	Entrega de Informe

## Bibliografía

1. Sullivan K. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome and DiGeorge The Children's Hospital of Philadelphia.. Immunological Reviews.. 2019 July; 287(186 - 201).
2. Goldmuntz E. 22q11.2 Deletion Syndrome and congenital Heart Disease. Am J Med Genet. 2020 January; 1(9).
3. Cohen J. 22q and two: 22q11.2 deletion syndrome and coexisting. Am J Med Genet. 2018 April; 11(1 - 12).
4. Navarrete E. Microdeletion 22q11.2 syndrome: Does thymus incidental surgical resection affect its immunological profile. Allergol Immunopathol (Madr). 2019 October ; 47(141 - 151).
5. Lazzarin O. Cardiopatías congénitas: Origen y alteraciones del desarrollo desde un punto de vista quirúrgico. Servicio de Cirugía Cardiovascular Pediátrica del Hospital de Niños de Córdoba. 2004 Julio; 1(1 - 11).
6. Farrera E. Ontogeny of the facial phenotypic variability in Mexican patients with 22q11.2 deletion syndrome. Head & Face Medicine. 2019; 15(1 -12).
7. Marquez C. Velocardiofacial syndrome in Mexican patients: Unusually high prevalence of congenital heart disease. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. 2015 August; 38(1 - 30).
8. B. Marino MDATea. Anatomic patterns of conotruncal defects associated with deletion 22q11. Genetics IN Medicine. 2001 January; 3(1 - 4).
9. A. Carotti MDGPea. Cardiac defects and results of cardiac surgery in 22q11.2 deletion syndrome. Research Reviews. 2008 June; 14(35 - 42).
10. B. Casali FVRAea. Applying Fluorescent in situ hybridization (FISH) in patients with suspected clinical signs of 22q11.2 deletion syndrome (DS22q11.2). Rev. Hosp. Niños B. Aires. 2019 June; 61(9 - 17).
11. G. Morales LBCPea. Frequency of chromosome 22q11.2 deletion among newborns with non-syndromic congenital heart defects from western Mexico. Boletín Médico del Hospital de México. 2022 Junio; 79(369 - 375).
12. S. Oskarsdottir ea. Updated clinical practice recommendations for managing children with 22q11.2 deletion syndrome. Genetics in Medicine (2023) 25, 100338. 2023 February; 25(1 - 24).

## LIMITACIONES DEL ESTUDIO:

Dentro de las limitaciones del estudio vale la pena mencionar que no se cuenta con un registro actualizado de los diagnósticos principales en el área de archivo, lo que dificulta la revisión de los casos para este tipo de trabajos. En nuestro estudio se tuvo que solicitar la colaboración al departamento de Genética para contar con los registros de todos los casos de pacientes con diagnóstico de delección 22q11.2

Se recomienda considerar actualizar nuestra base de datos general para poder realizar nuevas investigaciones en este grupo de pacientes.

## ANEXOS

Edad y sexo:

EDAD DX CC	SEXO F=1 M=2		Total
	femenino	masculino	
0	15 65.22 83.33	8 34.78 50.00	23 100.00 67.65
.5	0 0.00 0.00	1 100.00 6.25	1 100.00 2.94
1	1 50.00 5.56	1 50.00 6.25	2 100.00 5.88
2	0 0.00 0.00	1 100.00 6.25	1 100.00 2.94
3	0 0.00 0.00	3 100.00 18.75	3 100.00 8.82
4	1 100.00 5.56	0 0.00 0.00	1 100.00 2.94
5	0 0.00 0.00	1 100.00 6.25	1 100.00 2.94
6	0 0.00 0.00	1 100.00 6.25	1 100.00 2.94
7	1 100.00 5.56	0 0.00 0.00	1 100.00 2.94
Total	18 52.94 100.00	16 47.06 100.00	34 100.00 100.00

Pearson chi2(8) = 11.0510 Pr = 0.199  
Fisher's exact = 0.040

EDAD INGRESO POR OTRA CAUSA

EDAD DX CC	INGRESO POR OTRO DX		Total
	si	no	
0	5	18	23
	21.74	78.26	100.00
	45.45	78.26	67.65
.5	0	1	1
	0.00	100.00	100.00
	0.00	4.35	2.94
1	2	0	2
	100.00	0.00	100.00
	18.18	0.00	5.88
2	1	0	1
	100.00	0.00	100.00
	9.09	0.00	2.94
3	1	2	3
	33.33	66.67	100.00
	9.09	8.70	8.82
4	1	0	1
	100.00	0.00	100.00
	9.09	0.00	2.94
5	1	0	1
	100.00	0.00	100.00
	9.09	0.00	2.94
6	0	1	1
	0.00	100.00	100.00
	0.00	4.35	2.94
7	0	1	1
	0.00	100.00	100.00
	0.00	4.35	2.94
Total	11	23	34
	32.35	67.65	100.00
	100.00	100.00	100.00

Pearson chi2(8) = 13.0745 Pr = 0.109  
 Fisher's exact = 0.056

CARDIOPATIA Y ALTERACION METABOLICA

CARDIOPATI A	ALTERACION METABOLICA		Total
	si	no	
si	11	21	32
	34.38	65.63	100.00
	100.00	91.30	94.12
no	0	2	2
	0.00	100.00	100.00
	0.00	8.70	5.88
Total	11	23	34
	32.35	67.65	100.00
	100.00	100.00	100.00

Pearson chi2(1) = 1.0163 Pr = 0.313  
 Fisher's exact = 1.000  
 1-sided Fisher's exact = 0.451



CARDIOPATIA Y ALTERACION MUSCULO ESQUELETICA

CARDIOPATI A	ALTERACION M. ESQUELETICA		Total
	si	no	
si	8	24	32
	25.00	75.00	100.00
	100.00	92.31	94.12
no	0	2	2
	0.00	100.00	100.00
	0.00	7.69	5.88
Total	8	26	34
	23.53	76.47	100.00
	100.00	100.00	100.00

Pearson chi2(1) = 0.6538 Pr = 0.419  
 Fisher's exact = 1.000  
 1-sided Fisher's exact = 0.579

CARDIOPATIA Y ALTERACION GASTROINTESTINAL