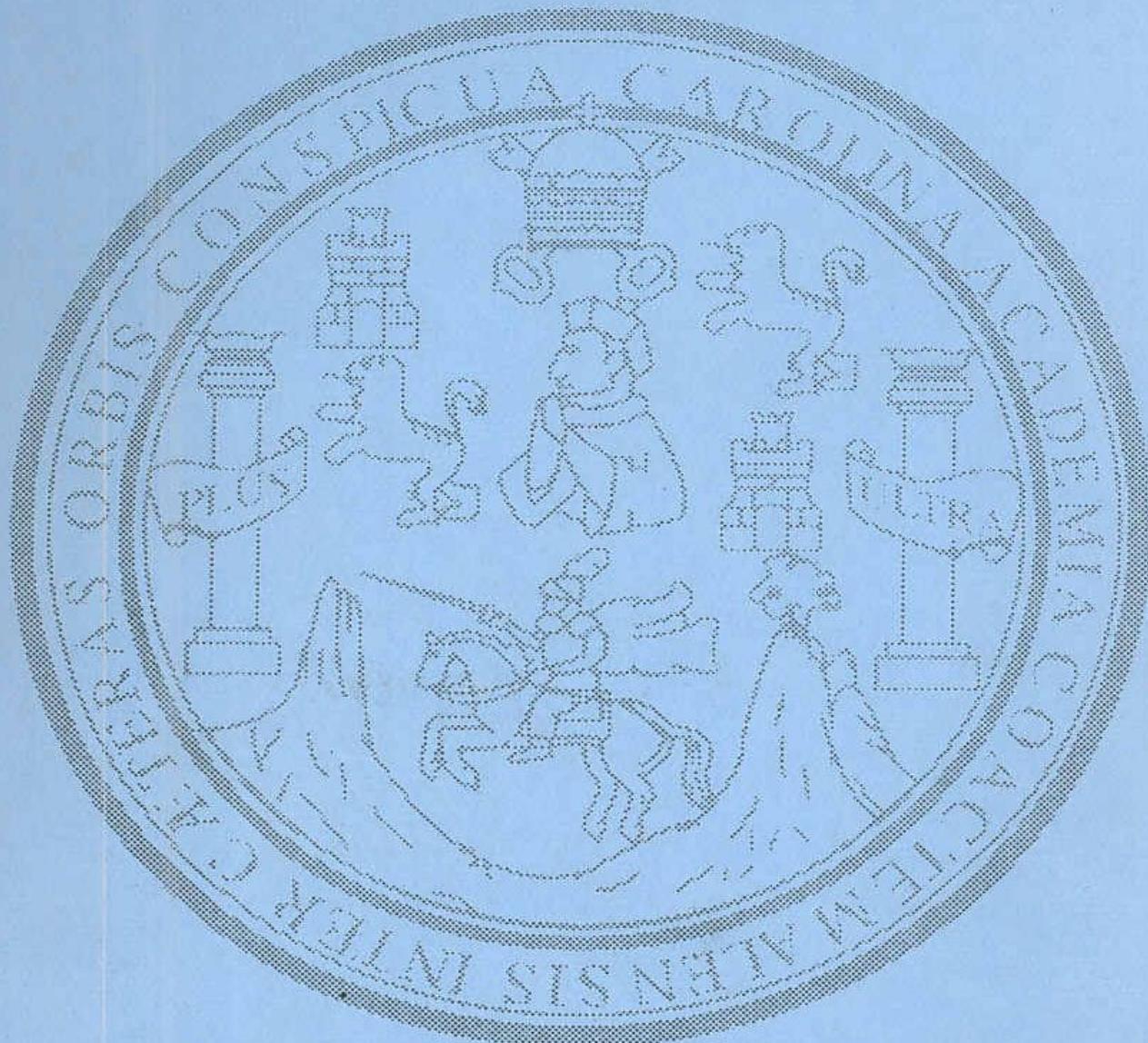


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

**TETRALOGIA DE FALLOT:
PREVALENCIA DE HIPOPARATIROIDISMO
(Unidad de Cirugía Cardiovascular de Guatemala,
Marzo a Agosto del año 2002)**



**WINYPEG BRIDGETH ARRIAZA GARCÍA
MEDICA Y CIRUJANA**

ÍNDICE

| | TITULO | PAGINA |
|-------|--|--------|
| I. | INTRODUCCIÓN | 1 |
| II. | DEFINICIÓN Y ANALISIS DEL PROBLEMA | 2 |
| III. | JUSTIFICACIÓN | 3 |
| IV. | OBJETIVOS | 4 |
| V. | REVISIÓN BIBLIOGRAFICA | 5 |
| | A. HISTORIA | 5 |
| | B. EMRIOGÉNESIS Y GENÉTICA | 6 |
| | C. ANATOMÍA | 8 |
| | D. OTRAS ANOMALIAS ASOCIADAS | 10 |
| | E. FISIOPATOLOGÍA | 10 |
| | F. DIAGNOSTICO | 11 |
| | 1. Cuadro clínico | 11 |
| | 2. Hallazgos físicos | 13 |
| | 3. Electrocardiograma | 14 |
| | 4. Radiografías | 15 |
| | 5. Ecocardiografía | 16 |
| | 6. Cateterismo cardiaco | 16 |
| | 7. Otros estudios | 17 |
| | G. TRATAMIENTO | 17 |
| | 1. Medico | 17 |
| | 2. Quirúrgico | 18 |
| | H. PRONOSTICO Y COMPLICACIONES | 19 |
| | I. HIOPARATIROIDISMO | 20 |
| | J. SÍNDROME DE DiGEORGE Y DELECIÓN 22Q11 | 21 |
| VI. | MATERIAL Y MÉTODOS | 26 |
| | A. METODOLOGÍA | 26 |
| | B. RECURSOS | 28 |
| VII. | PRESENTACIÓN DE RESULTADOS | 29 |
| VIII. | ANÁLISIS Y DEISCUSIÓN DE RESULTADOS | 37 |
| IX. | CONCLUSIONES | 39 |
| X. | RECOMENDACIONES | 40 |
| XI. | RESUMEN | 41 |
| XII. | REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS | 42 |
| XIII. | ANEXOS | 46 |

I. INTRODUCCIÓN

La Tetralogía de Fallot (TF) es la lesión cardiaca congénita cianógena más frecuentemente diagnosticada después de la infancia, con una frecuencia de 3 a 6 lactantes por cada 10 000 nacidos vivos. Representa el 6 a 10% de todas las cardiopatías congénitas.

Estudios recientes han demostrado que pacientes con anomalías conotruncales pueden presentarse con hipoparatiroidismo, por su relación con el síndrome de delección 22q11 (SD22q11) en el cual se incluyen anomalías cardiovasculares, facies anormal, aplasia o hipoplasia del timo, paladar hendido, aplasia o hipoplasia de las glándulas paratiroides y delección 22q11.

En el presente estudio se pretende calcular la prevalencia de hipoparatiroidismo en el grupo de pacientes con TF que fueron diagnosticados en UNICAR desde 1997, para lo cual se miden niveles séricos de PTH y Ca a 61 pacientes por medio del método de quimioluminiscencia y orto-cresoftaleína respectivamente.

Se encontró que en una población de 61 pacientes existe una prevalencia de déficit de PTH en 8% de los pacientes, la mayoría de los cuales eran varones entre 1-5 años de edad con TF clásica sin ninguna variante, sin embargo la prevalencia de hipocalcemia es de 0% así como la de hipoparatiroidismo franco.

Se recomienda que se realicen pruebas más específicas a pacientes con anomalías conotruncales, en quienes a pesar de tener resultados de laboratorio negativos persiste la duda sobre el diagnóstico de hipoparatiroidismo.

II. DEFINICIÓN Y ANÁLISIS DEL PROBLEMA

El conjunto de anomalías conotruncales se ha asociado recientemente a la microdeleción cromosómica 22q11.2, la cual es también responsable en un 90-95% del síndrome de DiGeorge, y otros síndromes como el velo-cardio-facial (o de Shpritzen) y de facies de anomalía conotrunca (o de Takao).^(10, 16, 28, 32, 38) Estos tres síndromes se han agrupado dentro del complejo del síndrome de delección 22q11 (SD22q11), el cual incluye anomalías cardiovasculares, facies anormal, aplasia o hipoplasia del timo, paladar hendido, aplasia o hipoplasia de las glándulas paratiroides y delección 22q11.^(1, 2, 9, 13, 22, 24, 27, 32, 40)

El estudio realizado por Cuneo et al en Chicago en 1997, demostró que mas del 50% de los pacientes con anomalías conotruncales puede presentarse también con secreción de baja de hormona paratiroidea.⁽⁶⁾ Algunos de los pacientes pueden presentarse con hipoparatiroidismo desde el nacimiento, o con hipoparatiroidismo latente que posteriormente puede evolucionar a hipoparatiroidismo franco, por lo se que ha recomendado que se realicen mediciones de hormona paratiroidea y calcio en pacientes de quienes se sospecha que padecen la delección genética.

III. JUSTIFICACIÓN

La tetralogía de Fallot es la cardiopatía cianógena más frecuentemente diagnosticada después de la infancia (6-10% de todas las cardiopatías congénitas), con una frecuencia de 3 a 6 por cada 10 000 nacidos vivos.^(4, 8, 34, 36, 39)

El SD22q11 se presenta en 1 de cada 4 000 a 5 000 nacidos vivos.^(9, 10, 17)

Se ha observado que la tetralogía de Fallot se encuentra dentro de las primeras causas de cardiopatías en los pacientes con SD22q11, la asociación es más frecuente cuando la tetralogía de Fallot se presenta con algunas de sus variantes anatómicas, como la atresia pulmonar y anomalías de la aorta. El porcentaje de pacientes con esta asociación se encuentra entre 3 y 30% de acuerdo con las series que se han realizado.^(6, 14, 17, 24, 25, 32)

El adecuado manejo del metabolismo del calcio es indispensable a corto plazo en pacientes que serán sometidos a cirugía cardiaca, por lo que es importante tener una evaluación apropiada del mismo para evitar posteriores complicaciones, especialmente en pacientes con riesgo de presentar hipoparatiroidismo.

Así mismo, debe tenerse en cuenta que el tratamiento de estos pacientes debe ser multidisciplinario, y de identificarse a los pacientes con hipoparatiroidismo es posible brindarles atención especializada.

IV. OBJETIVOS

A. GENERAL:

Determinar la prevalencia de hipoparatiroidismo en pacientes con Tetralogía de Fallot (TF), y sus principales características clínicas.

B. ESPECÍFICOS

- A. Cuantificar el valor sérico de hormona paratiroidea en pacientes con TF.
- B. Cuantificar el valor sérico de calcio en pacientes con TF.
- C. Identificar las variantes anatómicas de la TF que se asocian más frecuentemente a hipoparatiroidismo.
- D. Identificar el sexo y la edad en los cuales es más frecuente el hipoparatiroidismo y la TF.

V. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

TETRALOGÍA DE FALLOT

Las cardiopatías congénitas ocurren en 10 de cada 1 000 niños nacidos vivos y, los defectos conotruncales representan el 50% de todas las cardiopatías congénitas diagnosticadas en neonatos.^(18, 19) La tetralogía de Fallot es la lesión cardiaca congénita cianógena más frecuentemente diagnosticada después de la infancia. Se describe una frecuencia de 3 a 6 lactantes por cada 10 000 nacidos vivos.⁽³⁶⁾ Varios estudios han demostrado una frecuencia que va del 6 al 10% de todas las cardiopatías congénitas.^(4, 8, 34, 39) Es ligeramente más frecuente en pacientes de sexo masculino, con una relación hombre: mujer de 1.25:1.^(34, 35) Existe riesgo de 3 a 5% entre hermanos, y este se duplica si la madre es la afectada.^(8, 39)

A. HISTORIA

Stensen hizo una descripción inicial de la tetralogía de Fallot en 1672;^(3, 36) posteriormente algunos otros describieron esta malformación, como Sandifor en 1777, John Hunter en 1784, William Hunter en 1784, Farré en 1814, Gintrac en 1824, Hope en 1839 y Peacock en 1866;⁽³⁶⁾ pero fue hasta el año 1888 cuando el francés Ethienne Louis Arthur Fallot publicó con precisión por primera vez los hallazgos anatómicos de esta tetralogía.^(3, 34, 35, 36) En la década de los 30 Hellen Taussig describió las características clínicas de la TF, y fue posible realizar el diagnóstico clínico de la misma.⁽³⁵⁾

Se inició el tratamiento de la TF hasta el año 1944, cuando Blalock y Taussig realizaron la primera cirugía paliativa al unir la arteria subclavia con la arteria pulmonar homolateral.^(8, 35, 36) Se popularizaron otras técnicas paliativas en años consecutivos; como la de Potts y Smith en 1946 (de aorta descendente a arteria pulmonar izquierda), y Waterston en 1962 (de aorta ascendente a arteria pulmonar derecha).^(3, 37)

En 1954 Lillehei y Varco, en la Universidad de Minnesota, hicieron la primera reparación exitosa a corazón abierto, al utilizar circulación cruzada controlada con otro

paciente como oxigenador y reservorio de sangre. Un año después Lillehei sustituyó esta técnica por la bomba oxigenadora desarrollada por John Gibbon.⁽³⁶⁾

La utilización de la derivación cardiopulmonar, los esfuerzos en el diagnóstico preoperatorio, el desarrollo de técnicas quirúrgicas y los cuidados perioperatorios han disminuido notablemente la mortalidad y mejorado los resultados funcionales posreparación, y han hecho del tratamiento quirúrgico de la TF una de las técnicas más interesantes y muchas veces más satisfactoria.^(3, 36)

B. EMBRIOGÉNESIS Y GENÉTICA

Se han propuesto dos teorías que explican la embriopatía de la TF. Una hace referencia a una anormalidad en la división del tronco. Esta supone que si la tabicación es asimétrica, entonces los dos grandes vasos serán diferentes en tamaño. Debido a esta asimetría, la porción del septo interventricular que participa en el cierre del área auriculoventricular no estará presente, lo cual provocará una comunicación interventricular (CIV), la asimetría a su vez, provocara que se desarrolle una cantidad de tejido mayor a la normal en el área del bulbo del corazón, y esto resultará en estenosis infundibular. La segunda teoría explica un desarrollo aberrante del infundíbulo. Propone que la estenosis infundibular restringe el flujo sanguíneo a través de la arteria pulmonar durante el desarrollo fetal, y esto causa que la arteria sea más pequeña de lo normal. Por otro lado el flujo aumentado en la aorta provoca que esta sea más grande de lo normal. El mismo desarrollo inapropiado del área infundibular interfiere así mismo con la completación del canal auriculoventricular (AV) resultando en CIV.⁽³⁹⁾

El grupo de malformaciones conocidas como anomalías conotruncales, tienen etiología genética. La ablación de células de la cresta neural ha probado una reproducción de estas malformaciones conotruncales, estas se han asociado al síndrome de DiGeorge y anomalías del arco braquial.⁽³⁴⁾

Hace más de medio siglo, la genética de las anomalías cardiovasculares era desconocida, hoy en día puede determinarse la causa de algunas de ellas, las cuales eran

consideradas como idiopáticas; estas son causadas por una variedad de influencias genéticas y ambientales. Ya que las anomalías conotruncales se han asociado como una característica principal del síndrome de DiGeorge, en el cual hay delección 22q11 en la mayoría de los casos, se ha puesto especial interés en el origen genético de esta patología.^(16, 28)

La prevalencia de la delección 22q11 en pacientes con defectos conotruncales es variable de acuerdo con los estudios realizados, generalmente se encuentra entre 3-30%, esta es mas frecuente en pacientes con TF e interrupción del arco aórtico.^(6, 14, 17, 32) Se estudió un grupo de 212 pacientes japoneses con diagnóstico de TF, y utilizando hibridación con fluorescencia *in situ* (FISH), se buscó delecciones en el cromosoma 22, 13% de estos pacientes mostraron delección 22q11.2, lo cual fue mas frecuente que la trisomía 21; la prevalencia de la delección fue mayor en pacientes quienes presentaron atresia pulmonar con arterias colaterales aortopulmonares extensas que en aquellos que tenían ductus arterioso persistente o estenosis pulmonar.⁽²⁴⁾ Estudios similares han sido realizados por otros investigadores, como Frohn-Mulder quien estudió a 170 pacientes, y encontró que 11% de los pacientes con TF tenían también delección 22q11.⁽¹¹⁾ Iserin et al en Francia, incluyeron a 104 pacientes con defectos conotruncales, 55 de los cuales presentaban TF, y por medio de FISH encontraron delección 22q11 en 48% del total de pacientes y en 34.54% de aquellos con TF.⁽¹⁹⁾ En Israel, Kessler-Icekson et al, tomaron a 21 pacientes con TF, a esos se les tomó muestras de tejido cardiaco durante su reparación quirúrgica y se aisló el ADN del mismo, utilizando marcadores en la región 22q11.2 se demostró que 48% de estos tenían delecciones de diferentes tamaños en esta región.⁽²¹⁾ Por medio de PCR, en el año 2001, Lu et al estudiaron a 84 pacientes de la república de China con TF, y demostraron la delección 22q11 en 16.6% de ellos.⁽²³⁾ Otro estudio fue el realizado por Marino et al en Italia, en donde se incluyó a 931 pacientes con malformaciones cardiovasculares diversas, a estos se les realizó evaluación cardiovascular completa y estudio de FISH para detección de delección 22q11, en 9.45% de estos se encontró la delección, los defectos conotruncales observados mas frecuentemente fueron combinaciones de: 1. Arco aórtico derecho, cervical, doble y arteria subclavia aberrante; 2. Arteria pulmonar con discontinuidad, hipoplásica,

estenótica, con ramificación defectuosa, y colaterales pulmonares extensas; 3. Septum infundibular malalineado, hipoplásico o ausente y; 4. Válvulas semilunares bicúspides, displásicas, insuficientes o estenóticas. Los autores sugieren además que la delección 22q11 es extremadamente rara en pacientes sin malformaciones cardiovasculares,⁽²⁵⁾ por lo que otros autores señalan la necesidad de realizar tamizaje genético en pacientes con defectos cardíacos aislados.⁽²⁹⁾

C. ANATOMÍA

Los aspectos anatómicos de la TF clásica son: obstrucción de salida del ventrículo derecho, defecto ventricular septal, dextroposición de la aorta e hipertrofia ventricular derecha.^(3, 5, 8, 15, 30, 34, 35, 36, 37, 39) Se considera que las dos características principales de la TF, por sus consecuencias fisiológicas, son la obstrucción de salida del ventrículo derecho y la CIV.⁽⁵⁾

La obstrucción del flujo de salida del ventrículo derecho es variable en cuanto a localización y severidad, esta puede ser infundibular, valvular o mixta;⁽³⁷⁾ de tipo muscular, fibroso o más frecuentemente fibromuscular.⁽⁸⁾ La severidad de la obstrucción aumenta con el tiempo y puede dar origen a una atresia infundibular adquirida. La combinación de estenosis valvular pulmonar y obstrucción infundibular esta presente en la mayoría de los pacientes, esta estenosis generalmente consiste en hipoplasia anular y usualmente una válvula bicúspide, engrosada y fusionada;⁽³⁾ esta estenosis valvular puede ser la principal fuente de obstrucción. También puede existir estenosis pulmonar supravalvular.⁽³⁰⁾ En un 3% de los pacientes la válvula pulmonar esta ausente, en este caso la arteria pulmonar se encuentra dilatada marcadamente, lo cual puede provocar insuficiencia pulmonar.^(3, 8, 30, 39) La arteria pulmonar izquierda se encuentra ausente en 3% de los pacientes con TF,^(3, 30, 36) en estos pacientes el flujo pulmonar izquierdo es posible gracias a arterias colaterales aorto-pulmonares y ductus arterioso persistente,⁽³⁰⁾ se han descrito casos muy raros en donde la arteria pulmonar derecha este ausente.^(3, 39)

El flujo colateral a la circulación pulmonar aumenta con la edad y la severidad de la obstrucción pulmonar, cuando hay atresia pulmonar todo el flujo sanguíneo hacia los pulmones es gracias a esta circulación colateral, la cual muestra una anatomía muy

variable.^(3, 8, 30, 36, 39) Los vasos colaterales pueden provenir de las arterias mediastinales, esofágicas, bronquiales y subclavias o de trayectos arteriosos anómalos.⁽⁸⁾

La obstrucción pulmonar incrementa con la edad.⁽⁸⁾

La CIV es usualmente grande, subaórtica,^(8, 39) adyacente al tabique membranoso,^(3, 8) y se acompaña de alineación defectuosa del tabique conal. Este defecto permite una ecualización entre la presión del ventrículo derecho y la presión sistémica. Poco frecuentemente se han encontrado CIV adicionales que se encuentran en la región muscular o apical, y dan al tabique la apariencia de queso suizo.⁽⁸⁾

El cabalgamiento aórtico se debe a una verdadera rotación anormal y dextroposición de la raíz de la aorta, secundario a la embriopatía y, no es el resultado pasivo de la CIV, en grados variables la aorta puede originarse a partir del ventrículo derecho.^(3, 36, 39) Entre el 25 y el 30% de los pacientes con TF pueden presentar cayado derecho, con un patrón anormal de ramificación del cayado.^(5, 30, 36, 39) Mientras más severa es la estenosis pulmonar es mas alta la incidencia de cayado aórtico derecho,^(8, 39) mas del 50% de los pacientes con atresia pulmonar presentan también este defecto aórtico.⁽³⁰⁾

La hipertrofia del ventrículo derecho es un resultado secundario de la compensación de presiones.^(8, 39)

El nodo AV está normalmente localizado en el triangulo de Koch, el haz de His penetra el anillo fibroso cerca del ángulo posterior de la CIV, y luego recorre a través del lado ventricular izquierdo de su borde inferior, dando las ramas izquierda y derecha.^(3, 8)

Hay algunos defectos cardiovasculares que se han encontrado asociados en pacientes con TF; entre ellos se encuentra la comunicación interauricular (CIA) o foramen ovale persistente en 15 a 25%,^(5, 8) llamándosele a esta asociación la “pentalogía de Fallot”.^(5, 8, 36) Puede encontrarse también canal AV completo, vena cava superior izquierda,⁽³⁶⁾ anomalías en el origen y distribución de las arterias coronarias (las cuales deben tenerse

en cuenta debido al riesgo de lesión durante la cirugía), y ductus arterioso persistente.^(3, 8) Existen también otras lesiones que son menos frecuentes como las anomalías en el retorno venoso pulmonar, ventana aortopulmonar, estenosis mitral supravalvular y cor triatriatum.^(3, 36)

D. OTRAS ANOMALÍAS ASOCIADAS

Algunas malformaciones extracardíacas se presentan en 15% de los pacientes con TF, entre las que se encuentran labio leporino y paladar hendido, hipospadias y malformaciones esqueléticas.^(35, 39) A pesar de no ser un síndrome hereditario específico, se ha encontrado asociada a los síndromes de Apert, de Lange, Goldenhar y Klippel-Feil, alcoholismo fetal, hidantoíntico fetal, fenilcetonuria materna, VACTERL (vertebral, **anal**, **cardiaco**, **traqueoesofágico**, **renal** y **extremidades** o *limb*) y CHARGE (coloboma, corazón o **heart**, **atresia** de coana, crecimiento **retardado**, hipoplasia **genital**, y oído o **ear**).⁽³⁹⁾ En raros casos se ha asociado a rubéola congénita, y síndrome de Noonan o Down.⁽⁸⁾

E. FISIOPATOLOGÍA

El estado hemodinámico de los pacientes con TF depende principalmente del grado de obstrucción del flujo de salida del ventrículo derecho.⁽³⁹⁾ Cuando la obstrucción es severa el flujo pulmonar se encuentra disminuido y hay un cortocircuito de derecha a izquierda a través de la CIV no restrictiva, por lo tanto hay cianosis marcada.⁽³⁾ Una obstrucción menos crítica provoca un cortocircuito proporcionalmente menor y, cuando la estenosis pulmonar es leve se producirá el cortocircuito predominantemente de izquierda a derecha con poca o ninguna cianosis, a esta condición se le conoce como tetralogía rosada o acianótica.^(3, 5, 8, 30)

La dirección del cortocircuito esta determinada por el grado de obstrucción del flujo de salida del ventrículo derecho y la magnitud de la resistencia vascular periférica (RVP).^(3, 8, 39) Circunstancias que disminuyan la RVP o aumenten la estenosis en el infundíbulo pulmonar pueden aumentar el flujo de derecha a izquierda, como el ejercicio, la sedación, fiebre, clima cálido, incluso perdidas pequeñas de volumen como la toma de

muestras sanguíneas, y pueden causar crisis cianóticas o anoxémicas. La hipertensión puede disminuir el flujo de derecha a izquierda.⁽⁸⁾

Las CIV grandes permiten que la presión en el ventrículo derecho sea igual o similar a la del ventrículo izquierdo y la aorta.⁽³⁹⁾

Usualmente la eritropoyetina se eleva como respuesta a la hipoxia, existe eritrocitosis y aumenta la capacidad de los eritrocitos para transportar oxígeno.⁽⁸⁾ Los valores del hematocrito alcanzan valores entre 40 y 70%, algunos pacientes pueden llegar a 90%. Valores normales para la edad representan anemia relativa en estos pacientes y pueden producir efectos como intolerancia al ejercicio o desencadenar crisis anoxémicas.^(8, 35, 36) Si el hematocrito es mayor de 65%, aumenta la viscosidad sanguínea, y esto a su vez produce un aumento de la resistencia vascular al flujo sanguíneo y trombosis intravascular.⁽⁸⁾ Se ha observado que la mortalidad quirúrgica aumenta en pacientes con valores de hematocrito mayores de 65%.⁽⁸⁾ Se cree que esta elevación de la mortalidad se debe a los trastornos hematológicos que acompañan a la eritrocitosis, esto incluye la disminución de los factores de coagulación V, VII y IX y, plaquetas disminuidas y anormales, además de aumento en la fragilidad capilar, fibrinógeno disminuido y retracción del coágulo deficiente.^(8, 36) Puede presentarse anemia por deficiencia de hierro, dando valores de hematocrito menores de 40%.⁽⁸⁾ La saturación de oxígeno suele mantenerse entre 65 y 85%, y en las formas graves puede disminuir hasta 25% con el ejercicio.⁽³⁶⁾

F. DIAGNÓSTICO

1. Cuadro Clínico

La cianosis aparece al nacer o poco tiempo después del nacimiento,^(8, 34, 39) o durante el primer año de vida a medida que la hipertrofia infundibular del ventrículo derecho y el tamaño del paciente aumentan.⁽³⁰⁾ Esta se encuentra determinada por el grado de obstrucción de salida del ventrículo derecho, si aparece durante el primer mes de vida es muy probable que se deba a estenosis pulmonar severa o atresia pulmonar.^(3, 8, 30, 39) La cianosis puede aumentar durante los primeros meses de vida debido al cierre del ductus

arterioso persistente y el aumento de actividad,^(3, 8, 30) pero posteriormente aquellos que sobreviven sin tratamiento quirúrgico, mejoran la cianosis debido a los vasos colaterales.⁽³⁹⁾ La cianosis puede ser intermitente, y presentarse únicamente en situaciones de estrés, como la alimentación, el llanto, baño, fiebre y clima cálido.⁽⁸⁾ Son muy raros los pacientes que llegan a la edad adulta sin cianosis.⁽³⁴⁾

Hay historia de intolerancia al ejercicio debida a la hipoxemia que se produce por la vasodilatación sistémica asociada al ejercicio y el consecuente aumento del flujo de derecha a izquierda.⁽⁵⁾ El adoptar la posición de cuclillas es un hecho casi exclusivo de los pacientes con TF, se cree que esto aumenta la RVP y, por lo tanto disminuye el flujo de derecha a izquierda.^(3, 5, 8, 30, 34, 39) Los infantes adoptan la posición pecho-rodillas durante el sueño, los niños interrumpen su actividad para colocarse en esta posición y luego reanudarla y, los adultos que no han sido corregidos suelen cruzar las piernas, para lograr el mismo efecto.⁽⁸⁾

La hiperpnea paroxística (episodio cianótico, ataque hipercianótico paroxístico, episodio azul o crisis anoxémica), que se caracteriza por aumento de la frecuencia e intensidad respiratorias y de la cianosis (probablemente por espasmo infundibular),⁽⁵⁾ inicia con debilidad y sueño, posteriormente progres a sincope y ocasionalmente termina en convulsiones, eventos cerebrovasculares o muy raramente muerte,^(3, 5, 8, 30, 39) todo esto depende del tiempo de duración que puede ser de minutos a horas.⁽³⁰⁾ Se ha estimado una prevalencia de 20%, puede ocurrir desde el primer mes hasta los dos años de vida^(30, 39) con un pico máximo entre los dos y tres meses de edad,⁽³⁹⁾ rara vez ocurre después de los dos años debido al desarrollo de vasos colaterales,⁽⁸⁾ es muy rara o ausente en adultos.⁽⁵⁾ Presentaron episodios cianóticos un tercio de los pacientes incluidos en el estudio realizado por Riquelme et al, en el cual se tomaron en cuenta 117 pacientes con TF, el 77% de estos eran menores de un año de edad.⁽³⁵⁾

Los pacientes con cianosis intensa pueden presentar los episodios en cualquier momento, pero en quienes la cianosis es leve, esta se presenta típicamente en las mañanas luego de periodos prolongados de sueño y, se precipitan principalmente con el llanto y la

alimentación.^(30, 39) Estas situaciones incrementan las demandas de oxígeno (O₂) y, causan que la presión arterial de dióxido de carbono (pCO₂) aumente, y disminuya el pH y O₂ arteriales, todo esto estimula hiperpnea y desencadena el episodio.⁽³⁹⁾

Suele haber bajo peso al nacer y, crecimiento y desarrollo lentos.^(8, 30, 34)

El flujo de derecha a izquierda puede provocar embolismo paradójico, bacteremia y absceso cerebral. En madres sin corrección quirúrgica, puede haber abortos espontáneos. Existe un 10% de estas que fallecen a consecuencia de embolismo paradójico, arritmias y endocarditis infecciosa.⁽⁸⁾

La hipoxemia crónica puede ocasionar retraso mental o síndrome convulsivo. Se produce muerte súbita, secundaria a taquiarritmias, en pacientes adultos no corregidos, en quienes tienen cirugía paliativa y en los corregidos después de la niñez.⁽⁸⁾

2. Hallazgos Físicos

Los pacientes con TF son usualmente pequeños,⁽⁸⁾ especialmente si la saturación de O₂ es menor de 70%, sin tratamiento quirúrgico puede haber pubertad retardada.⁽³⁰⁾

La cianosis se encuentra en grados variables en los labios, mucosa oral y dedos de manos y pies, a los 6 meses de edad la cianosis puede generalizarse.^(5, 8, 30, 34) Los pacientes más grandes sin tratamiento quirúrgico, pueden presentar un tono azulado oscuro en la piel y escleras grises con vasos dilatados.⁽³⁰⁾

Inicialmente no se observa dedos en palillo de tambor, pero a medida que el tiempo avanza, la hipoxia crónica provoca la aparición de este fenómeno en las manos y los pies.^(5, 8, 30, 34)

En adultos no corregidos se observa tortuosidad e ingurgitación en venas de la retina, incluso puede haber papiledema si la hipoxia es crónica.^(8, 34)

La escoliosis se presenta en 19% de los pacientes.^(8, 34)

Aunque en general la cardiomegalia es rara, la hipertrofia ventricular derecha puede provocar convexidad en la región precordial o en el esternón.^(3, 8, 30)

El punto de impulsión máxima no está desplazado.⁽³⁾ También los hallazgos auscultatorios están determinados por el grado de obstrucción del flujo de salida del ventrículo derecho.⁽³⁵⁾ El primer sonido cardiaco es normal; el segundo es casi siempre único, y ya que el cierre pulmonar no se hace audible,⁽⁵⁾ este representa el cierre aórtico y, suele ser más intenso en el borde esternal izquierdo inferior.^(3, 8, 34) Cuando la TF es severa, se puede auscultar un chasquido de apertura, el cual se hace mas notorio si hay atresia de la válvula pulmonar debido a la dilatación aórtica, y durante la inspiración.^(8, 34) Se ausulta un soplo típico mesosistólico en el borde esternal izquierdo entre los espacios intercostales 3° y 4°, a menudo asociado a frémito táctil, su intensidad varia dependiendo del grado de obstrucción pulmonar, es corto y suave en pacientes con obstrucción severa y está ausente en pacientes con atresia pulmonar, en pacientes con obstrucciones menores puede auscultarse un soplo fuerte y prolongado.^(3, 8, 30, 34) Durante los episodios hipóxicos, el soplo puede hacerse menos intenso e incluso desaparecer. Puede auscultarse un soplo sisto-diastólico en caso de ausencia de válvula pulmonar o de insuficiencia aórtica.⁽⁸⁾ Otros soplos continuos en pacientes con TF son raros, pero pueden existir si hay ductus arterioso persistente o vasos colaterales aorto-pulmonares extensos, estos se auscultan mejor en la región infraclavicular.^(3, 5, 8)

3. Electrocardiograma

El grado de obstrucción pulmonar y el relativo grado de cortocircuito hacen variar los hallazgos electrocardiográficos, así, si la obstrucción es severa se encontrará evidencia de hipertrofia ventricular derecha, o sea predominancia de ondas R en derivaciones precordiales o patrón RSR',⁽³⁰⁾ además desviación del eje hacia la derecha^(3, 8, 30, 34, 35) de +120° a +150°;⁽³⁴⁾ si la obstrucción es más leve y el flujo es predominantemente de izquierda a derecha, puede encontrarse hipertrofia ventricular izquierda.⁽⁵⁾ Las ondas P son usualmente normales,⁽⁵⁾ raras veces se encuentra dilatación auricular derecha en

niños, pero puede encontrarse en 2/3 de los pacientes adultos,⁽³⁾ en cuyo caso las ondas son altas, picudas o bífidas;⁽³⁰⁾ esta dilatación auricular puede desarrollarse cuando aumenta la edad, con hipertensión arterial (HTA) sistémica o con CIV restrictiva.⁽⁸⁾ Agrandamiento auricular y ventricular izquierdos puede ocurrir en pacientes adultos quienes presentan vasos colaterales aorto-pulmonares extensos. Algunas anomalías asociadas como la HTA sistémica o la regurgitación aórtica pueden causar hipertrofia ventricular izquierda asociada, lo cual puede hacer parecer que el eje es normal.⁽⁸⁾ El complejo QRS tiene una duración normal,⁽⁸⁾ aunque en 20% de los pacientes jóvenes se observa bloqueo incompleto de rama derecha⁽³⁾ y hasta 25% de los pacientes adultos presentan bloqueo completo de rama derecha.⁽⁸⁾

La conducción aurículo-ventricular y el ritmo suelen ser normales, pero pacientes que no han sido corregidos pueden desarrollar taquiarritmias auriculares, *flutter* auricular más frecuentemente que fibrilación.⁽⁸⁾

4. Radiografías

Radiográficamente, los hallazgos también están determinados por la fisiopatología individual.⁽⁵⁾ La silueta cardiaca se encuentra normal en pacientes menores y, se vuelve más característica a medida que avanza el tiempo.⁽³⁾ El tamaño del corazón es casi siempre normal, pero la hipertrofia ventricular derecha empuja el vértice del corazón hacia arriba, dando la apariencia típica de “corazón en zapato sueco”.^(3, 8, 34, 39) El borde izquierdo se encuentra aplanado o incluso cóncavo de acuerdo al grado de hipoplasia del tronco arterial pulmonar.^(3, 8, 39) La dilatación poststenótica de la arteria pulmonar y el arco aórtico derecho también son visibles en la radiografía.⁽⁵⁾ El hilio pulmonar puede observarse más fino y poco marcado por el flujo pulmonar disminuido.^(3, 8, 39) Los niños mayores que tienen colaterales aorto-pulmonares extensas presentan un patrón reticular fino en los campos pulmonares y escotaduras costales.^(3, 39) En un esofagograma puede observarse la presencia de vasos retroesofágicos, ya que estos hacen impresión sobre el esófago.^(3, 39) Se puede evaluar de mejor manera la hipertrofia ventricular derecha en

una toma lateral, en la que se observa el borde anterior del corazón abultado sobre la cara posterior del esternón.⁽³⁾

5. Ecocardiografía

El diagnóstico de TF se confirma mediante ecocardiografía, de esta forma es fácil de diagnosticar incluso en neonatos. El estudio realizado por Castellanos en 1992 en 50 pacientes con diversas malformaciones congénitas mostró, una sensibilidad del 83.3% del ecocardiograma para la TF.⁽⁴⁾ En la mayoría de pacientes con TF es posible observar el cabalgamiento aórtico, la hipertrofia ventricular derecha, la posición de la CIV y la raíz aórtica agrandada.^(3, 5, 15, 30, 34, 39)

La ecocardiografía bidimensional es especialmente útil para identificar la morfología del tracto de salida del ventrículo derecho. Utilizando esta forma de ecocardiografía desde la escotadura supraesternal, se puede evaluar de mejor manera el tamaño de las arterias pulmonares.^(5, 15)

Los hallazgos obtenidos por medio de ecocardiografía 2D Doppler color son específicos de TF. Se sugiere obstrucción de salida del ventrículo derecho por el trastorno del flujo en la arteria pulmonar, y es posible cuantificar el grado de obstrucción del mismo. También es posible identificar flujos de izquierda a derecha a la circulación pulmonar por medio del ductus arterioso persistente o vasos colaterales.^(5, 8, 15, 39)

6. Cateterismo Cardiaco

A pesar de la renuencia a realizar procedimientos invasivos, algunos opinan que el cateterismo cardiaco es necesario como evaluación preoperatoria en pacientes con TF, de esta manera se confirman los aspectos morfológicos clásicos y se evalúan otros problemas potenciales.⁽⁸⁾

La presión sistólica ventricular derecha iguala la presión sistólica aórtica. La presión en la arteria pulmonar se encuentra disminuida debido a la obstrucción a nivel valvular o subvalvular. La presión en la aurícula derecha es usualmente normal.^(3, 30)

Como ya se mencionó, la severidad de la obstrucción del tracto de salida del ventrículo derecho determina la dirección y el volumen del cortocircuito intracardíaco. En el paciente clásico hay desaturación de O₂ ventricular izquierda y sistémica, la cual en reposo se encuentra en niveles entre 65-85%, mientras que en pacientes con TF rosada puede ser normal. En la aurícula izquierda la saturación puede estar disminuida cuando existe además CIA.^(3, 30, 36)

La anatomía intracardíaca es evaluada de mejor manera con cineangiografía de dos planos, en donde se observa claramente la localización y tamaño de la CIV, el grado de cabalgamiento aórtico, la presencia de continuidad aórtico-mitral, la existencia de defectos intracardíacos asociados, y la localización y severidad de la obstrucción del tracto de salida del ventrículo derecho. La aortografía permite visualizar la anatomía de las arterias coronarias, y cuando no es posible, se recurre a angiografía selectiva de las coronarias; también permite visualizar el numero y tamaño de colaterales aorto-pulmonares o ductus arterioso persistente.^(3, 5, 8, 34)

7. Otros estudios

Algunas veces es difícil evaluar las arterias pulmonares y el flujo de colaterales aorto-pulmonares con ecocardiografía, y en ocasiones incluso con cateterismo es difícil, es aquí donde se encuentra la mayor utilidad de la resonancia magnética, la cual brinda con precisión esta información muy importante desde el punto de vista quirúrgico.⁽³⁹⁾ No es utilizada en nuestro medio y raramente en otros países, debido a los altos costos que representa.

G. TRATAMIENTO

1. Médico

Este se basa en la prevención y tratamiento de las complicaciones. En aquellos pacientes no corregidos y los que tienen cirugía paliativa debe prevenirse la aparición de episodios anóxicos, evitando que aumente el flujo de derecha a izquierda, la anemia, deshidratación y acidosis, también debe vigilarse por arritmias, fallo cardiaco derecho y

endocarditis.^(3, 5, 8) Los vasodilatadores arteriales deben evitarse en pacientes no corregidos, por el riesgo de aumentar el flujo de derecha a izquierda.⁽⁵⁾

Debe mantenerse al paciente con adecuada temperatura y aporte de O₂, ya que el frío aumenta el consumo de O₂ y podría empeorar su estado. También es necesario tener en mente la hipoglicemia que puede ser común en estos pacientes.⁽³⁰⁾

Se recomienda que los neonatos que presentan ductus arterioso persistente y tienen sospecha clínica de TF reciban prostaglandina-E₁ IV a una dosis de 0.05-0.20 µg/Kg/min, para mantener el ductus permeable, y así brindar flujo de sangre oxigenada a los pulmones.⁽³⁰⁾

Se ha observado que la relativa deficiencia de hierro puede precipitar episodios anóxicos, por lo que suplementos de hierro pueden ser útiles al disminuir la frecuencia de los episodios y mejorar el estado general del paciente. Los valores de hematocrito deben mantenerse en niveles normales para estos pacientes, y debe vigilarse que haya normocitosis.⁽³⁰⁾

El tratamiento agudo de los episodios anóxicos incluye O₂, morfina o propanolol, y la posición pecho-rodillas.⁽³⁾ A largo plazo puede utilizarse propanolol PO 1mg/Kg/c6h para disminuir la frecuencia de episodios anóxicos, sin embargo, se ha observado que el uso de este puede aumentar la probabilidad de que disminuya el gasto cardíaco derecho y haya muerte postoperatoria temprana luego de una corrección total.^(3, 30)

2. Quirúrgico

Su objetivo es mejorar la hipoxemia y sus complicaciones, mediante la reparación intracardíaca total con cierre de la CIV y corrección de la estenosis pulmonar o infundibular.⁽⁵⁾

Este debe individualizarse de acuerdo a las condiciones de cada paciente. Se realiza incisión infundibular y se reseca el músculo infundibular y de ser necesario se coloca un parche transanular, puede también realizarse valvulotomía pulmonar y, en algunos otros

casos es necesario colocar un conducto con válvula entre el ventrículo derecho y la arteria pulmonar cuando existe atresia pulmonar o anomalía coronaria. Se coloca un parche de Dacrón en el tabique interventricular para cerrar la CIV. ^(5, 8, 30, 36, 37)

Debe tenerse particular cuidado con las arterias coronarias, ya que pueden presentar trayectos aberrantes y ser seccionadas durante la cirugía.⁽³⁰⁾

Actualmente se promueve la reparación temprana de estos pacientes actualmente en todo el mundo, incluso en la etapa neonatal. Algunos recomiendan que la reparación total se realice entre los 6-12 meses de edad, y obligatoriamente antes del embarazo.^(8, 30)

H. PRONÓSTICO Y COMPLICACIONES

El pronóstico es fatal sin tratamiento quirúrgico.⁽³⁴⁾ La evolución natural depende de la gravedad de la lesión. Sin tratamiento quirúrgico, la mortalidad es de 30% a los 6 meses y aumenta a 50% a los dos años; a los diez años la esperanza de vida es de 20% y menos del 5-10% alcanza los 21 años vivo.⁽³⁶⁾

Las complicaciones posquirúrgicas debidas a la toracotomía lateral cuando se hace cirugía paliativa incluyen: quilotórax, parálisis diafragmática por sección del nervio frénico, y síndrome de Horner, pero actualmente se recomienda que se realice toracotomía media incluso para cirugías paliativas.⁽³⁰⁾

El quilotórax se resuelve con toracostomía. La parálisis diafragmática puede aumentar el tiempo de ventilación asistida y requiere de terapia física, algunas veces es necesario tratamiento quirúrgico del diafragma debido a sección completa del nervio. El síndrome de Horner suele resolver espontáneamente por lo que no requiere tratamiento.⁽³⁰⁾

Puede haber insuficiencia cardiaca derecha, obstrucción pulmonar residual (la cual, si es significativa, puede afectar marcadamente la mortalidad), regurgitación pulmonar,

aneurismas en el ventrículo derecho, bloqueo cardíaco temporal o permanente que requiere marcapasos, CIV residual o recurrente (4%) con flujo de izquierda a derecha, e infarto por sección de arterias coronarias aberrantes.^(3, 5, 30, 36)

La mortalidad temprana depende de la edad del paciente, en mayores de un año esta es de 1-5%, y aumenta en pacientes menores de un año.^(3, 36) El seguimiento a los 5-20 años muestra que la mejoría se mantiene, más de 80% de los pacientes adultos corregidos son normales en tolerancia al ejercicio, intelecto y fertilidad. El porcentaje de muerte tardía después de 10-15 años es de 2-7%.^(8, 30) La muerte en estos pacientes es súbita, y las principales causas de estas son ectopia ventricular inducida por ejercicio (25%) y bloqueo cardíaco completo (1%).^(3, 8, 36) Pfammatter et al realizaron un estudio en 52 pacientes a quienes se les realizó cirugía correctiva con cierre transauricular de la CIV, 35% presentó arritmias tempranas, y se estableció una correlación entre la incidencia de arritmias y el mayor tiempo de circulación extracorpórea y de clampeo aórtico.⁽³³⁾

Un 3-7% de los pacientes pueden presentar bloqueo completo de rama derecha.⁽³⁾

Algunos pacientes asintomáticos, después de corrección quirúrgica, pueden presentar tolerancia al ejercicio, frecuencias cardíacas máximas y gasto cardíaco menores que los controles.⁽³⁰⁾

Suele requerirse reintervención quirúrgica si la obstrucción pulmonar residual o la insuficiencia pulmonar son significativas.⁽³⁰⁾

I. HIPOPARATIROIDISMO

El hipoparatiroidismo puede causar hipocalcemia, resultando esto en parestesias, tetania y convulsiones; cuando el hipoparatiroidismo es crónico, la hipocalcemia es gradual y su único síntoma es disminución de agudeza visual debido a cataratas.^(26, 41)

Las causas de hipoparatiroidismo son diversas y representan problemas en uno o más pasos del desarrollo y mantenimiento de la secreción de la hormona paratiroidea. Puede deberse a daño a las glándulas debido a cirugía de cuello, defectos en el desarrollo de las glándulas paratiroideas (Síndromes de DiGeorge, y velo-cardio-facial), hipoparatiroidismo autoinmune, defectos moleculares en la hormona paratiroidea, y regulación defectuosa de la secreción de hormona paratiroidea.^(26, 41)

El diagnóstico de hipoparatiroidismo se puede realizar en base a la medición de calcio sérico y hormona paratiroidea.^(26, 41)

El tratamiento disponible para estos pacientes incluye sales de calcio, vitamina D o análogos de la misma, y drogas que aumentan la reabsorción tubular renal de calcio (p.e., tiazidas). La producción renal de 1,25-dihidroxivitamina D dependiente de hormona paratiroidea se encuentra disminuida en todos los casos de hipoparatiroidismo, por lo que el tratamiento con análogos de vitamina D es necesario para mantener concentraciones de formas activas de los mismos en suero. Algunos pacientes han sido tratados con éxito al utilizar hormona paratiroidea humana sintética por vía subcutánea.^(26, 41)

J. SÍNDROME DE DIGEORGE Y DELECIÓN 22q11

El síndrome de DiGeorge se caracteriza por aplasia o hipoplasia del timo y las glándulas paratiroideas, defectos cardiovasculares y facies anormal.^(6, 16, 20, 26)

Esta anomalía fue descrita por primera vez en 1965 por el doctor Angelo DiGeorge, pero fue publicada hasta 1968. La triada, como inicialmente se describió, incluía hipoplasia del timo y glándulas paratiroideas e infecciones recurrentes, posteriormente se añadió la asociación con cardiopatías congénitas, dismorfología cráneo-facial y problemas de aprendizaje. Aproximadamente diez años después se describió en Japón el síndrome de facies de anomalía conotruncal (o síndrome de Takao) el cual se compone de anomalías cardíacas congénitas, facies característica, problemas de aprendizaje, y retardo del desarrollo. Dos años más tarde, Shprintzen et al describieron su experiencia en una clínica cráneo-facial, con pacientes que presentaron anomalías conotruncales cardíacas

congénitas, facies característica, disfunción velofaríngea con o sin paladar hendido, y problemas de aprendizaje, a este conjunto le llamaron síndrome velo-cardio-facial (SVCF). En 1981 de la Chapple reportó una familia con delección 22q11 y el fenotipo del síndrome de DiGeorge (SDG).^(9, 10, 32, 40)

Posteriormente se encontró que el área de delección, la cual se conoce como región crítica del síndrome de DiGeorge (RCDG), es común para los tres síndromes y puede tener presentaciones fenotípicas muy variadas; por lo tanto, se decidió agruparlas dentro del complejo CATCH-22 (anomalía cardiaca, facies anormal, hipoplasia o aplasia del timo, paladar hendido o *cleft palate*, e hipoparatiroidismo con hipocalcemia, en el cromosoma 22). Se prefiere que este acrónimo no sea utilizado, y en su lugar se utilice el de síndrome de delección 22q11 (SD22q11).^(1, 2, 9, 10, 13, 22, 24, 27, 32, 40)

Se ha calculado una incidencia del SD22q11 de 1 en 4 000 a 5 000 nacidos vivos.^(9, 10, 17)

No se ha identificado predisposición étnica ni racial, y ambos géneros se encuentran afectados de igual manera.⁽¹⁰⁾

Se ha sugerido que el origen del SDG sea heterogéneo, ya que se ha observado su fenotipo asociado con desordenes genéticos en pacientes expuestos *in útero* a diabetes materna, alcohol, o retinoides.⁽¹⁶⁾ El síndrome es el resultado de una microdelección en el brazo largo del cromosoma 22, la cual se encuentra presente en 90-95% de los pacientes con el SDG.^(10, 16, 28, 32, 38) El resultado de esta delección es un desarrollo defectuoso del tercer y cuarto sacos faríngeos, de donde derivan porciones del corazón, vasos de cabeza y cuello, timo y glándulas paratiroideas. Este desarrollo defectuoso es causado por la migración defectuosa de las células de la cresta neural durante la cuarta semana de embriogénesis.^(6, 10, 16, 22, 29)

El fenotipo de los pacientes con SDG es tan amplio, que una cardiopatía característica puede hacer sospechar del síndrome, pueden presentar anomalías cráneo-faciales y

otolaríngeas como: micrognatia, microstomía (o boca de pez), orejas de implantación baja, úvula bífida, paladar marcadamente arqueado, ojos inclinados hacia abajo y baja estatura. Presentan además defectos en diferentes sistemas dentro de los que se incluyen el cardiovascular en donde se presentan los defectos conotruncales muy frecuentemente, genitourinario, músculo-esquelético, neurológico, endocrino e inmunológico.^(2, 9, 17, 22, 32, 40) La severidad del fenotipo no se ha correlacionado con la extensión de la delección.^(6, 17, 32)

Los aspectos que influyen mas marcadamente sobre la morbi-mortalidad de los pacientes con el síndrome son los defectos cardiacos, los cuales se encuentran en 80-90% de los pacientes con esta anomalía genética, típicamente la anomalía cardiaca asociada al SD22q11 es la TF complicada con anomalías del arco aórtico, arteria pulmonar y ductus arterioso persistente.^(2, 10, 14, 24)

Los defectos cardiovaseculares congénitos aparecen en un alto porcentaje en familiares o pacientes con SD22q11, y únicamente 5-10% no presentan defectos cardiovaseculares; los defectos mas frecuentes son la TF, interrupción del arco aórtico tipo B, cayado aórtico derecho, troncus arteriosus y CIV.^(2, 6, 16, 17, 18, 21, 32, 40) En el estudio realizado por Fernhoff en 558 pacientes europeos con SD22q11, se observó que el 75% tuvo defectos cardiovaseculares importantes, dentro de los cuales se encontró la TF como uno de los mas frecuentes, 60% de este mismo grupo presentó hipocalcemia la cual no siempre fue neonatal.⁽⁹⁾

Endocrinológicamente los pacientes pueden presentar disfunción paratiroidea, la cual puede ir desde franco hipoparatiroidismo (HP) hipocalcémico hasta hipoparatiroidismo latente (HPL) con normocalcemia y parathormona (PTH) disminuida que posteriormente puede evolucionar a HP, por lo que algunos autores recomiendan que se realicen mediciones de PTH y calcio en presencia de características fenotípicas de SD22q11, especialmente durante la infancia, adolescencia y embarazo, y en particular durante procedimientos quirúrgicos y sepsis.^(6, 7, 12, 38) por otro lado, otros recomiendan que se investigue sobre características del SD22q11 en neonatos con HP;⁽¹³⁾ algunos individuos

pueden presentar HP con valores moderadamente disminuidos de calcio y ser asintomáticos debido a valores normales o elevados de 1,25-dihidroxivitamina D, lo cual aumenta la absorción intestinal del calcio.⁽³¹⁾ Aproximadamente 10-20% de los pacientes presentan hipocalcemia durante los primeros tres meses de vida y 10% presentarán convulsiones secundarias a la hipocalcemia.⁽¹⁰⁾ Otras alteraciones endocrinológicas que pueden presentar los pacientes con SD22q11 son déficit de hormona del crecimiento, hipotiroidismo e hipertiroidismo.^(40, 41)

Los pacientes con SDG pueden presentar infecciones recurrentes secundarias a la deficiencia de células T como consecuencia de hipoplasia del timo. Esta inmunodeficiencia puede ser de leve a moderada, y únicamente 25% de los pacientes con SDG presentan disfunción inmunológica significativa. Puede haber hipogamaglobulinemia secundaria, selectiva a antígenos de polisacáridos.^(10, 40)

Para tipificar el síndrome, deben realizarse estudios genéticos mediante FISH para detección de delección 22q11. Estudios de función inmunológica se realizan para células T, en donde en un paciente típico con SDG presentará disminución en el número de CD3+, CD4+, y CD8+, con células B y asesinas naturales normales. Deben medirse los niveles de PTH y calcio séricos, si estos son normales, deberán medirse de nuevo utilizando ácido etilenediaminotetraacético sódico (EDTA) con el cual se puede descubrir HPL.^(6, 10)

El tratamiento de estos pacientes depende de la severidad de la presentación del síndrome. Suelen requerirse suplementos de calcio y 1,25-colecalciferol para tratar la hipocalcemia. La inmunodeficiencia suele ser transitoria, y luego de un año debe reevaluarse la función inmunológica de estos pacientes para decidir si pueden recibir vacunas de organismos vivos atenuados; los pacientes en quienes se ha comprobado inmunodeficiencia no deben recibir estas vacunas. Recientemente se han realizado transplantes de timo y medula ósea, los cuales han mostrado resultados prometedores. Puede ser necesaria terapia del habla y refuerzo para aprendizaje. El tratamiento

quirúrgico cardiovascular y facial depende de la variedad de defecto que el paciente presente.^(10, 40)

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

A. Metodología

- A. Estudio transversal
- B. Sujetos de estudio: pacientes con TF diagnosticados en UNICAR.
- C. Población del estudio: se estudió a 61 de 85 pacientes diagnosticados de TF en UNICAR a partir de 1997. Se tomó en cuenta, como límite del estudio, que algunos de los pacientes cambiaron sus direcciones de vivienda y otros fallecieron.
- D. Criterios de inclusión: pacientes de ambos sexos y de todas las edades, con TF diagnosticados en UNICAR por medio de ecocardiografía y/o cateterismo cardíaco a partir de 1997, con o sin tratamiento quirúrgico.
- E. Variables estudiadas:

| Nombre de la Variable | Definición Conceptual | Definición Operacional | Escala de Medición | Unidad de Medición |
|-----------------------|---|--|--------------------|--|
| Edad | Periodo de tiempo transcurrido desde el nacimiento. | Edad calculada en meses y años, por medio de pregunta directa a los pacientes o sus padres. | De razón | Meses y años |
| Sexo | Clasificación en macho o hembra basada en numerosos criterios, entre ellos las características anatómicas y cromosómicas. | Fenotipo | Nominal | Masculino/femenino |
| Función paratiroidea | Disminución de la función paratiroidea, determinada mediante niveles de PTH y calcio total. | Niveles de PTH 12-72 pg/ml, y calcio total <7mg/dL en neonatos de 24-48 hrs, <9mg/dL en neonatos de 4-7días, <8.8mg/dL en la | Nominal | Sano(I)/Hipoparatiroideo(II)/Déficit de PTH(III)/Hiperparatiroideo(IV) |

| | | | | |
|----------------|---|--|---------|-------------------|
| | | niñez, y $<8.4\text{mg/dL}$ en adultos. Determinados mediante el método de quimiluminiscencia y orto-cresoftaleína respectivamente. | | |
| Variante de TF | Diferencia que existe entre los miembros del mismo grupo. | Simple: I : TF clásica, II : TF + CIA; Compleja: III : TF + atresia pulmonar, IV : TF + CAVC, V : TF + Ausencia de válvula pulmonar. Datos obtenidos de registros médicos (quirúrgico, ecocardiográfico o cateterismo cardíaco) | Nominal | I, II, III, IV, V |

F. Instrumento de recolección de datos: los datos generales de los pacientes se obtuvieron mediante entrevista con los mismos o sus padres, la información sobre las características anatómicas de la TF se obtuvo del registro medico de los pacientes, los valores de PTH y calcio se obtuvieron luego de tomar muestra sanguínea para la determinación de los mismos, estos fueron medidos en el Laboratorio de Medicina Nuclear y Laboratorio de Química del Hospital Roosevelt respectivamente, esta información fue anotada en la boleta de recolección de datos (ver anexos).

G. Ejecución de la investigación: el estudio se realizó durante los meses de marzo a agosto del 2002 de acuerdo al siguiente cronograma de actividades.

H. Presentación de resultados y tipo de tratamiento estadístico: los resultados se presentan en tablas y gráficas, y fueron analizados utilizando medidas de tendencia central mediante el programa Excel 2002.

I. Aspectos éticos: los pacientes y/o los padres de los mismos incluidos en el estudio fueron informados sobre el mismo y sobre el procedimiento a realizarse, previo a la toma de la muestra se obtuvo el consentimiento escrito de los pacientes o uno de sus representantes (ver anexos). Los pacientes identificados con problemas en la función paratiroidea, continuarán bajo seguimiento de un endocrinólogo pediátrico.

B. Recursos:

1. Materiales físicos:

Hojas de papel bond, computadora, fotocopiadora, instrumento de recolección de datos, expedientes médicos de pacientes con TF, útiles de oficina, publicaciones y textos relacionados al tema, pruebas para medición de PTH, pruebas para medición de calcio, jeringas, tubos de ensayo, algodón, alcohol, guantes desechables, Laboratorio de Medicina Nuclear Hospital Roosevelt (HR), Laboratorio de Química HR

2. Humanos

- a. Estudiante investigador
- b. Asesor médico de trabajo de investigación
- c. Revisor médico de trabajo de investigación
- d. Personal de biblioteca
- e. Personal de laboratorios
- f. Personal de archivo médico de UNICAR

VII. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

CUADRO # 1

Grupos de edad según género de 61 pacientes diagnosticados de TF de UNICAR desde 1997.

| Edad (años) | M | F | Total |
|-------------|----|----|-------|
| <1 | 5 | 4 | 9 |
| 1-5 | 8 | 9 | 17 |
| 5-10 | 9 | 10 | 19 |
| 10-15 | 1 | 6 | 7 |
| 15-20 | 2 | 1 | 3 |
| 20-25 | 0 | 1 | 1 |
| 25-30 | 1 | 1 | 2 |
| 30-35 | 1 | 0 | 1 |
| >35 | 1 | 1 | 2 |
| Total | 28 | 33 | 61 |

Fuente: expedientes médicos de pacientes diagnosticados de TF en UNICAR

CUADRO # 2

Variantes anatómicas de TF que se encontraron en 61 pacientes diagnosticados en UNICAR a partir de 1997, de acuerdo a su género.

| Variante TF | M | F | Total |
|------------------|----|----|----------|
| I ₁ | 23 | 26 | 49(80%) |
| II ₂ | 1 | 2 | 3(5%) |
| III ₃ | 3 | 5 | 8(13%) |
| IV ₄ | 0 | 0 | 0(0%) |
| V ₅ | 1 | 0 | 1(2%) |
| Total | 28 | 33 | 61(100%) |

Fuente: expedientes médicos de pacientes diagnosticados de TF en UNICAR

1 I: TF clásica; 2 II: TF +CIA; 3 III: TF + atresia pulmonar; 4 IV: TF + canal atrio-ventricular completo; 5 V: TF + ausencia de válvula pulmonar.

CUADRO # 3

Niveles séricos de calcio y hormona paratiroidea en 61 pacientes diagnosticados de TF en UNICAR a partir de 1997

| # | Edad (años) | Ca (mg/dL)* | PTH (pg/ml)** |
|-----------------|----------------|----------------|------------------|
| 1 | 8.42 | 10.4 | 11 |
| 2 | 5.66 | 10.4 | 16.6 |
| 3 | 3.83 | 11 | 11 |
| 4 | 6.9 | 8.7 | 14.9 |
| 5 | 7.25 | 11.2 | 14.9 |
| 6 | 2.0 | 10.4 | 12.3 |
| 7 | 8.5 | 10 | 35 |
| 8 | 1.75 | 10.3 | 23.7 |
| 9 | 5.17 | 12.2 | 15 |
| 10 | 3.58 | 10.1 | 5.1 |
| 11 | 2.33 | 10.4 | 10.5 |
| 12 | 0.07(26 d) | 6 | 14.3 |
| 13 | 5.5 | 9.8 | 20 |
| 14 | 30.0 | 8 | 35 |
| 15 | 7.08 | 10.4 | 20.7 |
| 16 | 5.83 | 10.1 | 13.6 |
| 17 | 14.83 | 10.4 | 31.2 |
| 18 | 12.25 | 9.1 | 49.3 |
| 19 | 3.5 | 10 | 19.2 |
| 20 | 50 | 10.7 | 68.1 |
| 21 | 1.0 | 10.3 | 35.2 |
| 22 | 7.25 | 11.6 | 23.2 |
| 23 | 6.75 | 10.6 | 16 |
| 24 | 16.0 | 10.2 | 24.8 |
| 25 | 8.91 | 11.5 | 23.3 |
| 26 | 7.17 | 10 | 36.7 |
| 27 ₁ | 34.0 | 7.3 | 247 |
| 28 | 1.08 | 11.3 | 24.4 |
| 29 | 0.75 | 9.3 | 31 |
| 30 | 5.58 | 9.7 | 23 |
| 31 | 4.5 | 10.8 | 19.4 |
| 32 | 26.17 | 9.5 | 52.4 |
| 33 ₂ | 1.58 | 9.7 | 150 |
| 34 | 23.0 | 10.1 | 73.3 |

| | | | |
|----|----------|------|------|
| 35 | 9.66 | 11.2 | 18.5 |
| 36 | 1.58 | 10.7 | 11 |
| 37 | 12.75 | 10.4 | 16.8 |
| 38 | 17.0 | 9.1 | 12.7 |
| 39 | 3.91 | 11.2 | 15.9 |
| 40 | 8.0 | 10.3 | 77.9 |
| 41 | 16.5 | 10.5 | 20.3 |
| 42 | 3.33 | 9.8 | 13.8 |
| 43 | 3.42 | 10.8 | 31.4 |
| 44 | 2.33 | 10.3 | 74.1 |
| 45 | 39.0 | 10.5 | 96.9 |
| 46 | 0.58 | 10 | 40.3 |
| 47 | 0.02(8d) | 7.6 | 73.2 |
| 48 | 11.0 | 10.2 | 34 |
| 49 | 8.75 | 9.6 | 27.9 |
| 50 | 10.5 | 10 | 21.8 |
| 51 | 10.42 | 9.8 | 80.2 |
| 52 | 0.17 | 10.7 | 96.6 |
| 53 | 13.58 | 9.8 | 46.3 |
| 54 | 0.58 | 11.5 | 57.3 |
| 55 | 0.25 | 11.2 | 52.2 |
| 56 | 0.75 | 9.8 | 34.9 |
| 57 | 0.08 | 8.4 | 21.5 |
| 58 | 0.08 | 9.8 | 16.3 |
| 59 | 0.25 | 9.6 | 30.7 |
| 60 | 8.0 | 11.5 | 19.4 |
| 61 | 1.08 | 10.4 | 64.5 |

Fuente: resultados de laboratorio de Química y Medicina Nuclear del Hospital Roosevelt obtenidos de pacientes diagnosticados de TF en UNICAR.

* Medición de calcio sérico (Ca) a través del método de orto-cresoftaleína, valores normales varían de acuerdo a la edad (<7mg/dL en neonatos de 24-48 hrs., <9mg/dL en neonatos de 4-7dias, <8.8mg/dL en la niñez, y <8.4mg/dL en adultos.)

** Hormona paratiroidea (PTH) evaluada por medio de quimioluminiscencia, valores normales entre 12 y 72pg/ml

1: Paciente se encontraba en sepsis al momento de realizar la prueba, 2: Paciente postquirúrgico, ambos con buena respuesta de PTH a la hipocalcemia.

CUADRO #4

Función paratiroidea de 61 pacientes diagnosticados de TF en UNICAR desde 1997,
de acuerdo a su edad.

| Edad (años) | I₁ | II₂ | III₃ | IV₄ | Total |
|------------------------|----------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|--------------|
| <1 | 8 | 0 | 0 | 1 | 9 |
| 1-5 | 13 | 0 | 4 | 0 | 17 |
| 5-10 | 18 | 0 | 1 | 0 | 19 |
| 10-15 | 7 | 0 | 0 | 0 | 7 |
| 15-20 | 3 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| 20-25 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 25-30 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| 30-35 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| >35 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| Total | 55 | 0 | 5 | 1 | 61 |

Fuente: Boletas de recolección de datos

1 I: sano; 2 II: hipoparatiroido; 3 III: déficit de PTH; 4 IV: hiperparatiroido

CUADRO #5

Función paratiroidea de 61 pacientes diagnosticados de TF en UNICAR desde 1997,
de acuerdo a su género.

| Func. Paratiroi. | M | F | Total |
|-----------------------------|----------|----------|--------------|
| I ₁ | 23 | 32 | 55(90%) |
| II ₂ | 0 | 0 | 0(0%) |
| III ₃ | 4 | 1 | 5(8%) |
| IV ₄ | 1 | 0 | 1(2%) |
| Total | 28 | 33 | 61(100%) |

Fuente: Boletas de recolección de datos

1 I: sano; 2 II: hipoparatiroido; 3 III: déficit de PTH; 4 IV: hiperparatiroido

CUADRO #6

Variantes anatómicas de TF y función paratiroidea en 61 pacientes diagnosticados de TF en UNICAR desde 1997.

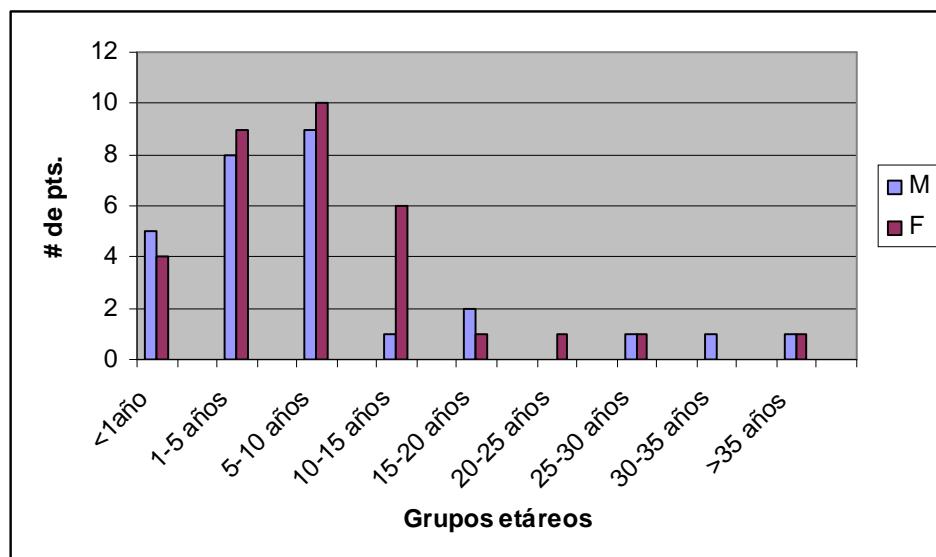
| TF PTH | I ₅ | II ₆ | III ₇ | IV ₈ | V ₉ | Total |
|------------------|----------------|-----------------|------------------|-----------------|----------------|-------|
| I ₁ | 43 | 3 | 8 | 0 | 1 | 55 |
| II ₂ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| III ₃ | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 |
| IV ₄ | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Total | 49 | 3 | 8 | 0 | 1 | 61 |

Fuente: Boletas de recolección de datos

1 I: sano; 2 II: hipoparatiroido; 3 III: déficit de PTH; 4 IV: hiperparatiroido; 5 I: TF clásica; 6 II: TF +CIA; 7 III: TF + atresia pulmonar; 8 IV: TF + canal atrio-ventricular completo; 9 V: TF + ausencia de válvula pulmonar.

GRÁFICA # 1

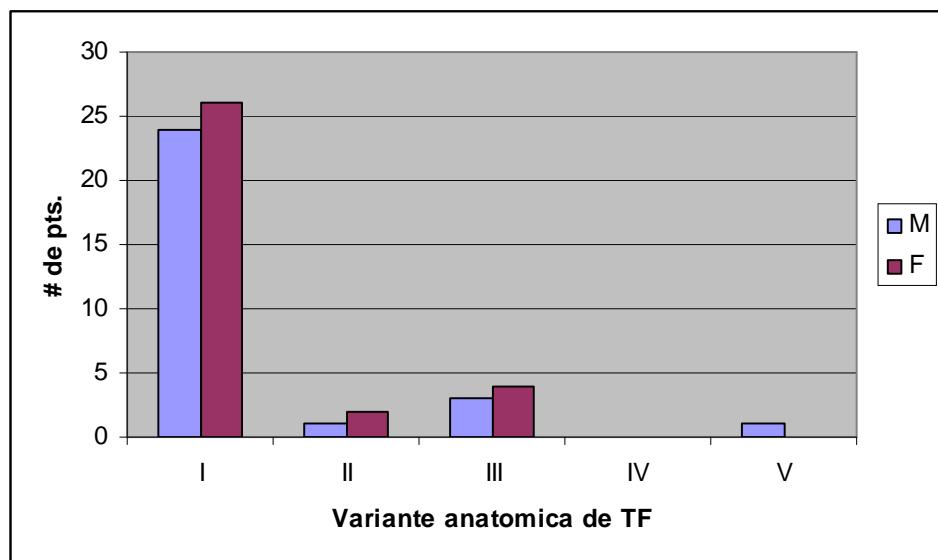
Grupos de edad segun género de 61 pacientes diagnosticados de TF de UNICAR desde 1997.



Fuente: Cuadro #1

GRÁFICA # 2

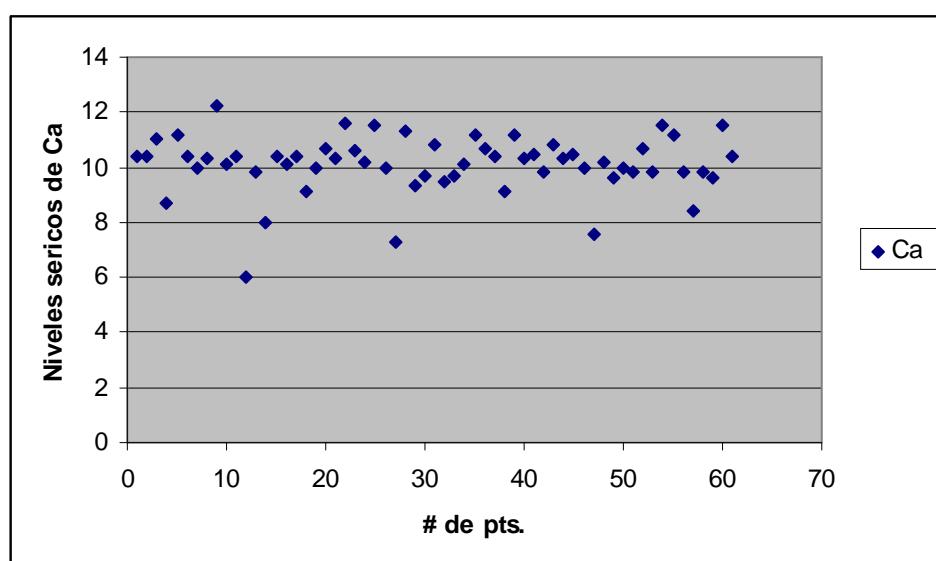
Variantes anatómicas de TF que se encontraron en 61 pacientes diagnosticados en UNICAR a partir de 1997, de acuerdo a su género



I: TF clásica; II: TF +CIA; III: TF + atresia pulmonar; IV: TF + canal atrio-ventricular completo; V: TF + ausencia de válvula pulmonar.

GRAFICA # 3

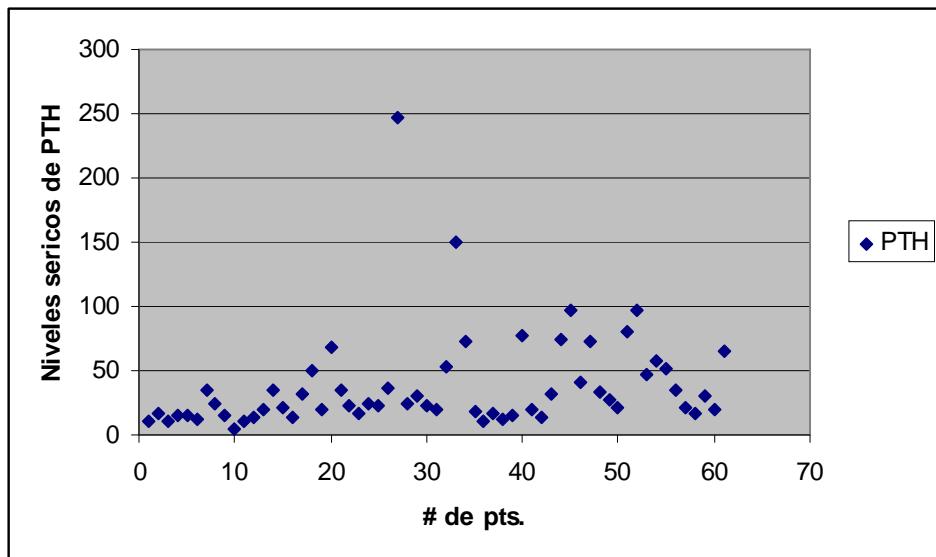
Niveles séricos de calcio en 61 pacientes diagnosticados de TF en UNICAR a partir de 1997



Fuente: cuadro #3 Medición de calcio sérico (Ca) a través del método de orto-cresoftaleína, valores normales varían de acuerdo a la edad (<7mg/dL en neonatos de 24-48 hrs., <9mg/dL en neonatos de 4-7dias, <8.8mg/dL en la niñez, y <8.4mg/dL en adultos.)

GRÁFICA # 4

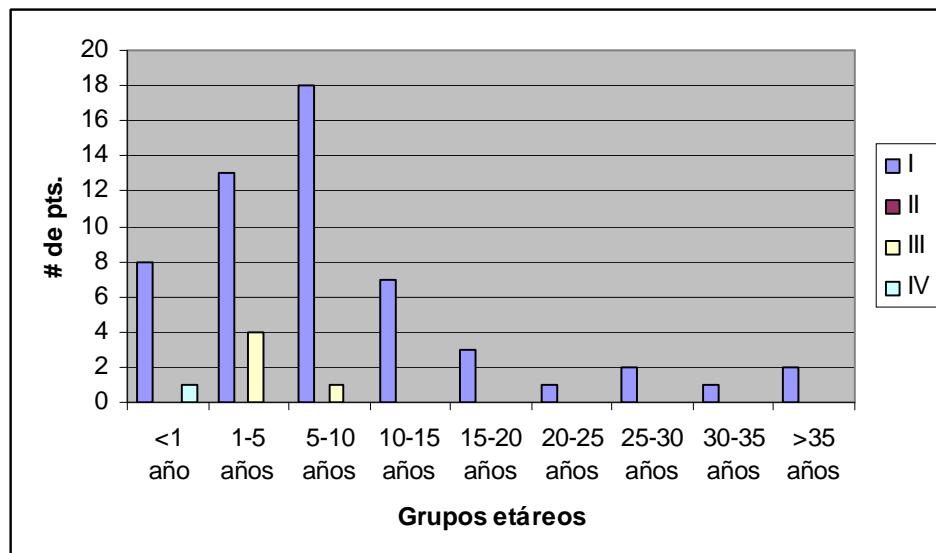
Niveles séricos de hormona paratiroidea en 61 pacientes diagnosticados de TF en UNICAR a partir de 1997



Fuente: cuadro #3 Hormona paratiroidea (PTH) evaluada por medio de quimioluminiscencia, valores normales entre 12 y 72pg/ml

GRÁFICA #5

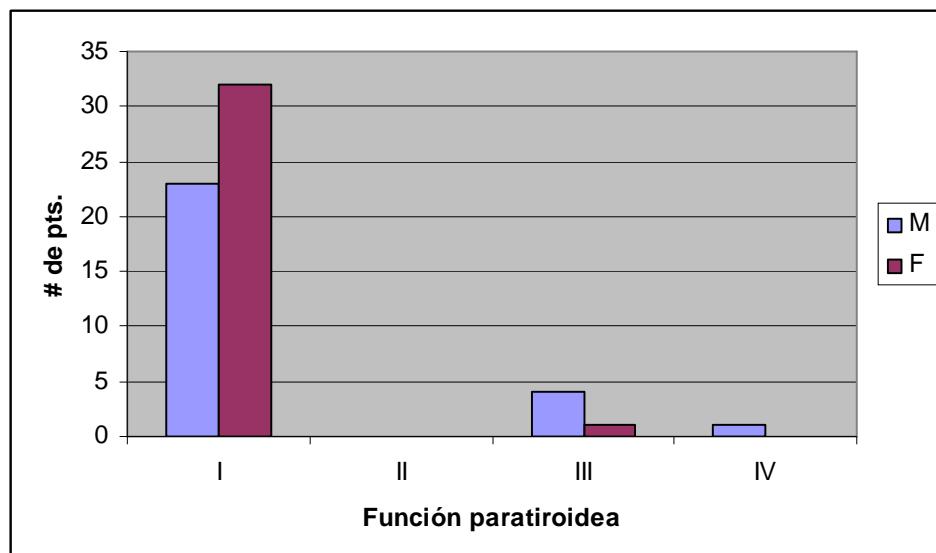
Función paratiroidea de 61 pacientes diagnosticados de TF en UNICAR desde 1997, de acuerdo a su edad.



Fuente: cuadro #4. I: sano; II: hipoparatiroideo; III: déficit de PTH; IV: hiperparatiroideo

GRÁFICA #6

Función paratiroidea de 61 pacientes diagnosticados de TF en UNICAR desde 1997, de acuerdo a su género.



Fuente: cuadro #4. I: sano; II: hipoparatiroideo; III: déficit de PTH; IV: hiperparatiroideo

VIII. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La literatura reporta una incidencia de TF ligeramente mayor en hombres que en mujeres, con una relación hombre: mujer de 1.25: 1^(34, 35). Sin embargo, de acuerdo a los datos presentados en el Cuadro #1, se calculó que esta relación es de 1: 1.18 para los pacientes incluidos en este estudio.

La edad promedio en la que los pacientes se encontraban al momento de realizar el estudio fue de 8.66 años, con extremos de 8 días y 50 años. Treinta y uno por ciento del grupo de pacientes se encontró dentro del intervalo de edades de 5-10 años, seguido por el grupo de 1-5 años con 28%. Como se expuso anteriormente, la sobrevivencia de estos pacientes sin tratamiento quirúrgico depende de la severidad de la lesión⁽³⁶⁾.

Los valores de PTH en estos pacientes se encontraron entre 5.1 y 247pg/ml, con una media de 38.16pg/ml. Los cinco pacientes que se encuentran con valores de PTH por debajo del límite inferior muestran niveles adecuados de Ca y son asintomáticos, por lo que se clasificaron dentro del grupo de déficit de PTH.

Mediante la inducción de hipocalcemia en pacientes de quienes se sospecha HPL puede medirse la respuesta de la PTH, la cual se incrementa para compensar los niveles de Ca^(6, 10). Un paciente se encontró con PTH en 247pg/ml, este paciente presentaba sepsis al momento de tomar la muestra, por lo que el Ca se encontraba en el límite inferior, este paciente fue considerado como una respuesta normal, ya que hubo un incremento en la PTH.

A pesar de lo reportado por la literatura, en el presente estudio no se documentó ningún paciente con hipoparatiroidismo franco, sin embargo se identificaron cinco pacientes con déficit de PTH, los cuales representan el 8% del grupo estudiado (N=61). Cuatro de estos cinco pacientes se encuentran entre 1-5 años de edad, y un paciente de 8 años de edad. Se encontró un paciente quien a pesar de estar asintomático, presenta niveles altos de PTH y Ca..

Los cinco pacientes arriba mencionados con déficit de PTH presentan las lesiones clásicas de la TF, sin ninguna variante. En este mismo grupo se encontró el paciente con hiperparatiroidismo. En los grupos de TF complejas (III, IV, V) no se reportó ningún caso de alteraciones de la PTH.

El hallazgo de déficit de PTH en estos pacientes carece de relevancia clínica, por lo que estudios para seguimiento del metabolismo de Ca en los mismos podrían ser de utilidad clínica.

Al momento de realizar el estudio no se contaba con reactivo para medición de Ca ionizado o albúmina para realizar corrección del Ca, lo cual hubiese sido preferible para hacer un diagnóstico más específico.

Debería poder analizarse la prevalencia del déficit de PTH en pacientes con TF en relación a la prevalencia de este déficit hormonal en la población normal, pero desafortunadamente dichos datos se desconocen.

IX. CONCLUSIONES

- A. La prevalencia del déficit de hormona paratiroidea (PTH) en el grupo de pacientes con Tetralogía de Fallot (TF) fue de 8% (n = 5, N = 61).
- B. El déficit en la producción de PTH se identificó únicamente en el grupo de pacientes con TF clásica.
- C. El grupo etáreo en el que se encontró la mayoría (n = 4) de los pacientes con déficit de PTH es el comprendido entre 1-5 años.
- D. La relación hombre: mujer para TF fue de 1: 1.18, mientras que la misma fue de 4: 1 para el déficit de PTH.

X. RECOMENDACIONES

- A. Investigar sobre hipoparatiroidismo en la población general en Guatemala.
- B. Realizar pruebas mas específicas a pacientes con anomalías conotruncales, en quienes a pesar de tener resultados de laboratorio negativos persiste la duda sobre el diagnóstico de hipoparatiroidismo.

XI. RESUMEN

ARRIAZA GARCIA, W. Tetralogía de Fallot: prevalencia de hipoparatiroidismoTesis (Médico y Cirujano) Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala, 2002. 50p.

“Estudio transversal para determinar la prevalencia de hipoparatiroidismo en pacientes diagnosticados de Tetralogía de Fallot en la Unidad de Cirugía Cardiovascular de Guatemala.”

”Fueron evaluados 61 pacientes diagnosticados de Tetralogía de Fallot (TF) en UNICAR a partir de 1997. A cada paciente se le tomó una muestra de sangre periférica en la cual se hicieron mediciones de PTH y calcio séricos mediante el método de quimiluminiscencia y orto-cresoftaleína respectivamente.

Se encontró una prevalencia de déficit de PTH en 8% (n = 5) de los pacientes, los cuales presentaban TF clásica, sin ninguna variante. Cuatro de estos pacientes se encontraban entre 1-5 años de edad, y uno tenía 8 años. La relación hombre: mujer fue de 4: 1.

Se recomienda que se realicen pruebas más específicas a pacientes con anomalías conotruncales, en quienes a pesar de tener resultados de laboratorio negativos persiste la duda sobre el diagnóstico de hipoparatiroidismo.”

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- A. Adachi, M, et al Clinical Characteristics of children with hypoparathyroidism due to 22q11.2 microdeletion Eur J Pediatr 1998 Jan; 157(1): 34-8.
- B. Alizad, A Echocardiographic features of genetic diseases: part 7. Complex genetic disorders J Am Soc Echocardiogr 2000 Jul; 13(7): 707-14.
- C. Arciniegas, Eduardo Pediatric Cardiac Surgery In: Tetralogy of Fallot 1ed Yearbook Medical Publishers, Michigan, US 1985, 203-215.
- D. Castellanos, José Evaluación de la sensibilidad de ecocardiografía a través de cateterismo cardiaco en el diagnóstico de cardiopatías congénitas Tesis Médico y Cirujano UFM. Cirugía Cardiovascular Hospital Roosevelt. Guatemala 1992, 73 Pág.
- E. Crawford, Michael Diagnosis and Treatment in Cardiology 1ed In: Congenital Heart Disease in Adults. Appleton & Lange US 1995, 346-349.
- F. Cuneo, Bettina et al Latent Hypoparathyroidism in Children with Conotruncal Cardiac Defects Circulation 1996; 93:1702-1708.
- G. Cuneo, Bettina et al Evolution of latent hypoparathyroidism in familial 22q11 deletion syndrome Am J Med Genet 1997 Mar; 69(1).
- H. Eagle, Kim et al The Practice of Cardiology In: Congenital Heart Disease in Child, Adolescent and Adult. 2ed Little Brown and Company, Massachusetts, US 1989 1172-1191.
- I. Fernhoff, Paul The 22q11.2 deletion syndrome: More answers but more questions J Pediatr 2000; 137:145-7.
- J. Frattarelli, D DiGeorge Syndrome eMed J 2002 Jan; 3(1)
<http://www.emedicine.com/ped/topic589.htm>

K. Frohn-Mulder, IM Chromosome 22q11 deletion in patients with selected outflow tract malformations Genet Couns 1999 Jan; 10(1): 35-41.

L. Garabédian, M Hypocalcemia and chromosome 22q11 microdeletion Genet Couns 1999 Jan; 10(4): 389-94.

M. Garcia-Garcia, E et al Transient congenital hypoparathyroidism and 22q11 deletion J Pediatr Endocrinol Metab 2000 Jun; 13(6): 659-61.

N. Gelb, BD Molecular genetics of congenital heart disease Curr Opin Cardiol 1997 May; 12(3): 321-8.

O. Goldberg, Stanley et al Pediatric and adolescent echocardiography In: Conotruncal Abnormalities 2ed Yearbook Medical Publishers, US 1980, 350-360.

P. Goldmutz, Elizabeth Genetic disorders of cardiac morphogenesis: The DiGeorge and velocardiofacial syndromes Circulation Research 1997; 80: 437-443.

Q. Gotheff, Doron Genetics of Childhood Disorders: XXV. Velocardiofacial syndromes J Am Acad Child Adolesc Psychia 2001 Apr; 40(4).

R. Harris, George Heart Disease in Children Primary Care: clinics in office practice 2000 Sep; 27(3).

S. Iserin, L et al Prevalence of the microdeletion 22q11 in newborn infants with congenital conotruncal anomalies Eur J Pediatr 1998 Nov; 157(11): 881-4.

T. Kawamura et al DiGeorge syndrome with Grave's disease: A case report Endocr J 2000 Feb; 47(1): 91-5.

U. Kessler-Icekson, G et al Association of Tetralogy of Fallot with a distinct region of del22q11.2 Am J Med Genet 2002 Feb; 107(4): 294-8.

V. Kinoshita, O et al Pulmonary arterial aneurysm with CATCH 22 syndrome: A case report Angiology 2001 Nov; 52(11): 789-91.

W. Lu, JH et al Molecular characterization of Tetralogy of Fallot within DiGeorge critical region of the chromosome 22 Pediatr Cardiol 2001 Jul-Aug; 22(4): 279-84.

X. Maeda, J Frequent association of 22q11.2 deletion with Tetralogy of Fallot Am J Med Genet 2000 Jun; 92(4): 269-72.

Y. Marino, B et al Anatomic patterns of conotruncal defects associated with deletion 22q11 Genet Med 2001 Jan-Feb; 3(1): 45-8.

Z. Marx, Stephen J Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders N Eng J Med 2000 Dec; 343(25): 1863-1875.

AA. Mehraein, Y et al Microdeletion 22q11 in complex cardiovascular malformations Hum Genet 1997 Apr; 99(4): 433-42.

BB. Milewicz, Dianna Genetics of cardiovascular disease Circulation 2000; 102: IV-103.

CC. Morava, E et al 22q11.2 chromosome deletion and velo-cardio-facial syndrome in a patient with Tetralogy of Fallot Orv Hetil 2000 Aug; 141(34): 1873-5.

DD. Nelson Textbook of Pediatrics 16ed Saunders Company, US 2000 In:
Cyanotic Congenital Heart Lesions: Lesions Associated with Decreased Pulmonary Blood Flow p. 1385-1389.

EE. Nolten, WE et al Moderate hypocalcemia due to normal serum 1, 25-dihydroxyvitamin D levels in an asymptomatic kindred with familial

hypoparathyroidism Am J Med 1987 Jun; 82(6): 1157-66.

FF. Payne, RM et al Toward a molecular understanding of congenital heart disease Circulation 1995; 91: 494-504.

GG. Pffammatter, JP et al Procedural factors associated with early postoperative arrhythmias after repair of congenital defects J Thorac Cardiovasc Surg 2002 Feb; 123(2): 258-62.

HH. Pflieger, Kurt Tetralogy of Fallot eMed J 2001 Aug; 2(8)
<http://www.emedicine.com/emerg/topic575.htm>

II. Riquelme, MF et al Tetralogía de Fallot: análisis clínico y de correlación ecocardiográfica y hemodinámica de 117 casos Rev Pediatría Santiago 2000; 43: 69-73.

JJ. Sabinson Tratado de Patología Quirúrgica 14ed McGraw-Hill Interamericana, México 1995, 2124-36.

KK. Sade et al Infant and child care en cardiac surgery In: Congenital Heart Lesions 1ed Yearbook Medical Publishers, Massachusetts, US 1977, 9-10.

LL. Scire, G et al Hypoparathyroidism as the mayor manifestation in two patients with 22q11 deletions Am J Med Genet 1994 Oct; 52(4): 478-82.

MM. Sty, John et al Diagnostic imaging of infant and children In: The Heart and Great Vessels Vol III 1ed Aspen Publishers, Maryland, US 1992, 52-56.

NN. UNSW Embryology-ONIM DiGeorge Syndrome
<http://anatomy.med.unsw.edu.au/cbl/embryo/ONIMfind/endocrine/ONIM-188400.htm>

OO. Weinzimer, SA Endocrine aspects of the 22q11.2 deletion syndrome
Genet Med 2001 Jan-Feb; 3(1): 19-22.

PP. Wilson Williams Textbook of Endocrinology In: Mineral Metabolism, 9 ed. Saunders Company, US 1998, 1186-1197.

XIII. ANEXOS
BOLETA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Número: _____

Nombre: _____ Registro médico: _____

Sexo: M ♂ F ♀

Edad: ____ años ____ meses

PTH: ____ pg/mL Calcio: ____ mg/dL Sano ↑ Hipoparatiroideo ↑ Deficit PTH ↓

Arteria pulmonar: Normal ↑ Hipoplásica ↑ Atrésica ↑ TF Tipo I II III IV V

Arteria pulmonar derecha: Normal ↑ Hipoplásica ↑ Atrésica ↑

Arteria pulmonar izquierda: Normal ↑ Hipoplásica ↑ Atrésica ↑

Cayado aórtico: Derecho ↑ Izquierdo ↑

Otros: _____

BOLETA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Número: _____

Nombre: _____ Registro médico: _____

Sexo: M ♂ F ♀

Edad: ____ años ____ meses

PTH: ____ pg/mL Calcio: ____ mg/dL Sano ↑ Hipoparatiroideo ↑ Deficit PTH ↓

Arteria pulmonar: Normal ↑ Hipoplásica ↑ Atrésica ↑ TF Tipo I II III IV V

Arteria pulmonar derecha: Normal ↑ Hipoplásica ↑ Atrésica ↑

Arteria pulmonar izquierda: Normal ↑ Hipoplásica ↑ Atrésica ↑

Cayado aórtico: Derecho ↑ Izquierdo ↑

Otros: _____

BOLETA DE CONSENTIMIENTO

Yo, _____ quien me identifico con cédula de vecindad _____ extendida en _____, como representante legal del (la) paciente _____, autorizo que participe en el estudio “Tetralogía de Fallot: prevalencia de hipoparatiroidismo”, para el cual se necesitará sacar 5 cc de sangre. Winypeg Arriaza, autora del mismo estudio, será quien tome la muestra de sangre. Se me ha explicado la posibilidad de que el (la) paciente pueda presentar hipoaratiroidismo. Así mismo, he sido informado (a) sobre el procedimiento a realizarse y que las complicaciones del mismo podrían ser sangrado local con formación de hematoma (morete) e infección en el lugar de punción.

Firma o huella paciente

Firma o huella representante

BOLETA DE CONSENTIMIENTO

Yo, _____ quien me identifico con cédula de vecindad _____ extendida en _____, como representante legal del (la) paciente _____, autorizo que participe en el estudio “Tetralogía de Fallot: prevalencia de hipoparatiroidismo”, para el cual se necesitará sacar 5 cc de sangre. Winypeg Arriaza, autora del mismo estudio, será quien tome la muestra de sangre. Se me ha explicado la posibilidad de que el (la) paciente pueda presentar hipoaratiroidismo. Así mismo, he sido informado (a) sobre el procedimiento a realizarse y que las complicaciones del mismo podrían ser sangrado local con formación de hematoma (morete) e infección en el lugar de punción.

Firma o huella paciente

Firma o huella representante
